

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ АРТЕРИОПАТИЯ С СУБКОРТИКАЛЬНЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Савчук Е.А., Голубинская Е.П., Щербинина Т.Н., Воронин Г.Ю., Савчук Е.О., Зяблицкая Е.Ю., Макалиш Т.П.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Резюме. В статье представлен анализ литературы и разбор клинического случая церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). В его основе лежит отложение в сосудах мелкого и среднего калибра осмиофильного грануляционного материала. Мутация в гене NOTCH3 в хромосоме 19p13 приводит к значительным структурным изменениям стенок мелких артерий вследствие нарушения дифференциации и созревания гладкомышечных клеток. ЦАДАСИЛ характеризуется четырьмя ключевыми симптомами: мигрень, повторяющиеся ишемические инсульты, психические расстройства и снижение когнитивных функций. Клинический разбор случая представлен с позиций мультидисциплинарного пациент-ориентированного подхода совместной работы неврологов и морфологов. На основании клинико-лабораторных критериев поставлен вероятный диагноз. Для его подтверждения выполнена биопсия мышц (кожно-мышечного лоскута с внутренней поверхности бедер и предплечий) с целью проведения световой и электронной микроскопии. Представлена детализация результатов морфологического исследования, позволившего верифицировать диагноз. Приведены дифференциально-диагностические суждения и даны рекомендации по дальнейшему генетическому тестированию в семье, лечению и прогнозу.

Ключевые слова: ЦАДАСИЛ, критерии диагноза, морфология, гистология.

Для цитирования: Савчук Е.А., Голубинская Е.П., Щербинина Т.Н., Воронин Г.Ю., Савчук Е.О., Зяблицкая Е.Ю., Макалиш Т.П. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. *Российский неврологический журнал*. 2021;26(5):30–38. DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-30-38

Для корреспонденции: Зяблицкая Е.Ю., e-mail: evgu79@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Савчук Е.А., <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>; e-mail: Elena_Savchuk12@mail.ru

Голубинская Е.П., <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>; e-mail: missive@mail.ru

Щербинина Т.Н., <https://orcid.org/0000-0003-3786-3195>; e-mail: tn9512@mail.ru

Воронин Г.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-4936-4337>; e-mail: selikon4eg@mail.ru

Савчук Е.О., <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>; e-mail: D_S13@mail.ru

Зяблицкая Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>; e-mail: evgu79@mail.ru

Макалиш Т.П., <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>; e-mail: gemini_m@list.ru

CEREBRAL AUTOSOMO-DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTIONS AND LEUKOENCEPHALOPATHY

Savchuk E.A., Golubinskaya E.P., Shcherbinina T.N., Voronin G.Yu., Savchuk E.O., Zyablitskaya E.Yu., Makalish T.P.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky (Structural Unit) of the Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Abstract. The article presents an analysis of the literature and a clinical case of a rare disease from the group of diseases of small vessels — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarction and leukoencephalopathy (CADASIL).

It is based on the deposition of osmiophilic granulation material in vessels of small and medium caliber. A mutation in the NOTCH3 gene on chromosome 19p13 leads to significant structural changes in the walls of small arteries due to impaired differentiation and maturation of smooth muscle cells.

CADASIL is characterized by four key symptoms: migraines, recurrent ischemic strokes, mental disorders, and cognitive decline. The clinical case study is presented from the standpoint of a multidisciplinary patient-oriented approach of joint work of neurologists and morphologists. On the basis of clinical and laboratory criteria, a probable diagnosis was made. To confirm it, a muscle biopsy was performed (a musculocutaneous flap from the inner surface of the thighs and forearms), in order to conduct light and electron microscopy. The details of the results of the morphological study, which made it possible to verify the patient's diagnosis, are presented. Differential diagnostic judgments are presented and recommendations for genetic studies in the family, prognosis and treatment of the patient are given.

Key words: CADASIL, diagnostic criteria, morphology, histology, biopsy.

For citation: Savchuk E.A., Golubinskaya E.P., Shcherbinina T.N., Voronin G.Yu., Savchuk E.O., Zyablitskaya E.Yu., Makalish T.P. Cerebral autosomo-dominant arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2021;26(5):30–38. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2021-26-5-30-38

For correspondence: Zyablitskaya Evgeniya Yu., e-mail: evgu79@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Savchuk E.A., <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>; e-mail: Elena_Savchuk12@mail.ru

Golubinskaya E.P., <https://orcid.org/0000-0003-3917-924X>; e-mail: missive@mail.ru

Shcherbinina T.N., <https://orcid.org/0000-0003-3786-3195>; e-mail: tn9512@mail.ru

Voronin G.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-4936-4337>; e-mail: selikon4eg@mail.ru

Savchuk E.O., <https://orcid.org/0000-0003-4519-7575>; e-mail: D_S13@mail.ru

Zyablitskaya E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>; e-mail: evgu79@mail.ru

Makalish T.P., <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>; e-mail: gemini_m@list.ru

Received 31.05.2021

Accepted 19.07.2021

Сокращения: ГМ — головной мозг; ИИ — ишемический инсульт; МРТ — магнитно-резонансная томография; ТЭМ — трансмиссионная электронная микроскопия; ЦАДАСИЛ — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией; ЦАРАСИЛ (CARASIL) — церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиография; MELAS — митохондриальная энцефаломиопатия, лактоацидоз и инсульты; MMSE — Mini-Mental State Examination; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; SpO₂ — сатурация кислорода.

Введение. Актуальной проблемой современной медицины является своевременная диагностика и лечение как острых, так и хронических форм нарушений мозгового кровообращения. К заболеваниям, сопровождающимся развитием инсультов, когнитивных нарушений, поражением белого вещества головного мозга, относят так называемые «болезни мелких сосудов» [1, 2].

Основными причинами их развития являются артериолосклероз, амилоидная ангиопатия, гипертоническая ангиопатия, наследственные или генетические заболевания. Наследственные формы составляют около 5% этой группы заболеваний. К наследственным вариантам относится церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ).

Цель исследования. Провести анализ литературы и разбор клинического случая редкого генетически обусловленного заболевания — ЦАДАСИЛ.

Материал и методы. Использованы доступные литературные источники из категории рецензируемых научных изданий высокорейтинговых наукометрических электронных баз. Для описания клинического случая использована медицинская документация пациентки, проходившей лечение на базе ГБУЗ Республики Крым «Симферопольская городская больница №7, неврологическое отделение для больных с острыми нарушениями кровообращения, первичное сосудистое отделение», на что получено письменное добровольное информированное

согласие пациентки. Дополнительное морфологическое обследование также подкреплено согласием пациентки и выполнено путем взятия биоптата дермы и мышц в две фиксирующие среды — нейтральный забуференный формалин и глутаровый альдегид; проведены в дегидратационной батарее и заключены в парафин и эпоксидные смолы для выполнения соответственно световой и электронной микроскопии. Выполнены тонкие, полутонкие и ультратонкие срезы, контрастирование и световая микроскопия. Для световой пробоподготовки и микроскопии использован комплекс оборудования центра коллективного пользования на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии КФУ: станция вырезки фирмы LEEC Ltd., гибридный гистологический процессор LOGOS, модульный центр для заливки Leica EG 1150, автоматический ротационный микротом Leica RM 2255, криостат Leica CM1950, цифровой сканер препаратов Aperio CS, лабораторный микроскоп Leica DM2000 (Германия). Для электронной пробоподготовки и микроскопии использованы ультрамикротом НЭО и УМТП-1, трансмиссионный микроскоп ПЭМ-125 (Сумы).

Результаты. ЦАДАСИЛ — наследственная микроангиопатия, вызванная миссенс-мутацией в гене *NOTCH3* в хромосоме 19p13, что клинически проявляется в виде повторяющихся лакунарных инфарктов, мигрени или мигреноподобных головных болей, прогрессирующего когнитивного дефицита до деменции на поздних стадиях, псевдобульбарного синдрома и психических нарушений. ЦАДАСИЛ служит причиной 2% лакунарных инсультов в сочетании с лейкоареозом у пациентов моложе 65 лет [3].

Распространенность ЦАДАСИЛ по разным данным составляет от 0,8 до 5 на 100 000 человек. ЦАДАСИЛ сокращает продолжительность жизни: средний возраст смерти пациентов составляет 64,4 года у мужчин и 70,7 года у женщин [4].

В основе заболевания лежит отложение в сосудах мелкого и среднего калибра осmioфильного грануляционного материала. Мутация в гене *NOTCH3* в хромосоме 19p13 приводит к значительным структурным изменениям стенок мелких артерий вследствие нарушения дифференциации и созревания гладкомышечных клеток.

ЦАДАСИЛ характеризуется четырьмя ключевыми симптомами: мигрень, повторяющиеся ишемические инсульты или транзиторные ишемические атаки, психические расстройства и снижение когнитивных функций [4]. Степень выраженности клинических проявлений может варьировать в зависимости от тяжести заболевания. К ранним симптомам заболевания относится мигрень — чаще встречается мигрень с аурой, может быть аура без головной боли [5, 6].

Повторные транзиторные ишемические атаки, малые инсульты относятся к наиболее частым проявлениям заболевания и встречаются у 60–85% больных [6, 7]. Цереброваскулярные события возникают в возрасте от 20 до 70 лет, у пациентов постепенно нарастает неврологический дефицит и ухудшаются когнитивные функции [8]. Деменция является вторым по частоте клиническим признаком ЦАДАСИЛ, а среди ее проявлений доминируют признаки лобной дисфункции, корковые расстройства встречаются редко, в основном на конечной стадии процесса. Признаки лобной дисфункции проявляются в виде снижения мотивации, инициативы и концентрации внимания, замедленности когнитивных процессов, нарушения оперативной памяти, импульсивности, астении [9].

У 60% пациентов в возрасте от 35 до 50 лет появляются когнитивные расстройства, которые нарастают по мере прогрессирования заболевания до деменции на поздних стадиях [8]. Психические нарушения отмечаются примерно у 25–30% пациентов, обычно в форме умеренно выраженной депрессии, биполярного расстройства, панических атак и апатико-абулического синдрома [10, 11].

По данным А.М. Дрызук, у каждого десятого пациента описано возникновение острой ЦАДАСИЛ-энцефалопатии. В отличие от преимущественно подкорковых проявлений лакунарных инфарктов, ЦАДАСИЛ-энцефалопатия проявляется рядом корковых симптомов, включая афазию, неглект, апраксию и зрительную агнозию. В половине случаев энцефалопатия сопровождается зрительными галлюцинациями. К менее распространенным клиническим признакам ЦАДАСИЛ относятся эпилептические приступы [12, 13], внутримозговые кровоизлияния [14] и паркинсонизм [15].

Важное диагностическое значение при ЦАДАСИЛ имеет МРТ головного мозга. Ее типичными нейровизуализационными особенностями является выраженная лейкоэнцефалопатия — гиперинтенсивность белого вещества, часто затрагивающая височный полюс и наружную капсулу, а также множественные лакунарные инфаркты и реже микрокровоизлияния [16, 17]. Для постановки диагноза используют диагностические критерии, согласно которым ЦАДАСИЛ может быть возможным, вероятным и достоверным [2].

Диагноз возможной ЦАДАСИЛ включает следующие критерии: возраст в дебюте заболевания старше 50 лет; повторные лакунарные инфаркты, нарушение настроения, деменцию; сосудистые факторы

риска в виде артериальной гипертензии 1-й степени, гиперлипидемии, курения или приема оральных контрацептивов; отсутствие сведений о состоянии здоровья родственников; специфическую МРТ-картину — лакунарные инфаркты в подкорковом белом веществе, базальных ганглиях, таламусе и мосте с распространенными очагово-диффузными (лейкоареоз) изменениями белого вещества. На фоне повышенных цифр артериального давления основанием предполагать диагноз ЦАДАСИЛ может стать явная диссоциация между сравнительно небольшой выраженностью артериальной гипертензии и значительной распространенностью поражения белого вещества головного мозга [18].

Вероятную ЦАДАСИЛ диагностируют в случае, если возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет; при наличии хотя бы двух из следующих клинических признаков: инсульт, мигрень, нарушение настроения, субкортикальная деменция; отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями; очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи; поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ [2, 18].

Диагноз считается достоверным при наличии критериев вероятного ЦАДАСИЛ, а также выявлении генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы [2].

Причиной ЦАДАСИЛ является мутация в гене *NOTCH3* на 19-й хромосоме. В 95% случаев при ЦАДАСИЛ выявляются миссенс-мутации в этом гене, приводящие к потере или наращиванию цистеинового остатка определенного домена трансмембранного белка. Это вызывает изменение третичной структуры белка и, соответственно, нарушение его функции. Увеличение или уменьшение числа цистеиновых остатков является ведущим типом молекулярного дефекта при ЦАДАСИЛ [19].

Внеклеточный домен белка *NOTCH3* при связывании со своим лигандом обычно подвергается протеолитическому расщеплению. При нарушении его структуры такого разрушения не происходит, и белок накапливается, являясь основным компонентом осмиофильных структур, визуализируемых при электронной микроскопии. Такие скопления ингибируют нормальный метаболизм гладкомышечных клеток [20]. Известно, что гладкомышечные клетки стенки сосуда участвуют в выработке фактора проницаемости сосудов (VEGF). Следовательно, при нарушении их метаболизма уменьшается проницаемость сосудистой стенки [21].

Морфологически ЦАДАСИЛ характеризуется дегенерацией гладкомышечных клеток сосудов и накоплением гранулярного осмиофильного материала в виде внеклеточной части *NOTCH3* [22]. Это приводит к прогрессирующему сужению кровеносных сосудов [23]. Присутствие гранулярного осмиофильного материала по всему артериальному дереву было подтверждено в ходе обширных

ультраструктурных исследований. В капиллярах кожи можно наблюдать фрагментированные миоциты в сосудистых стенках и небольшое количество гранулярных отложений осmioфильного материала. Клетки внутреннего слоя сосудов тонкие, с выступающими ядрами, неправильной формы, ядра их с обильным гетерохроматином, а цитоплазма обеднена и осmioфильна. Микротрубочки собраны в компактные пучки, базальная мембрана неравномерно утолщена и очагами замещена гранулированным осmioфильным материалом [24].

Следует учитывать, что ложноотрицательные результаты при исследовании кожной биопсии возникают из-за очагового характера гранулярного осmioфильного материала в коже, и тщательная оценка всего биоптата кожи, включая несколько глубоких участков, может минимизировать частоту ложноотрицательных результатов [24].

В настоящее время алгоритм лечения больных ЦАДАСИЛ четко не разработан. Рекомендуется коррекция факторов риска развития ишемического инсульта: артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, отказ от курения; после

перенесенного ишемического инсульта необходим прием антиагрегантов. При развитии выраженных когнитивных нарушений целесообразно применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или NMDA-антагонистов [1].

Приводим собственное наблюдение пациентки К., 43 года, которая поступила в отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения с жалобами на головокружение, слабость, неловкость в правых конечностях и нечеткость речи. Состояние ухудшилось внезапно: на фоне подъема артериального давления до 240/120 мм рт. ст. возникли вышеописанные жалобы. За медицинской помощью обратилась через два дня.

Из анамнеза стало известно, что около года назад пациентка перенесла малый ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне; после лечения восстановилась полностью и вернулась к трудовой деятельности. Однако периодически беспокоило головокружение несистемного характера, эмоциональная лабильность и головные боли мигренозного характера.

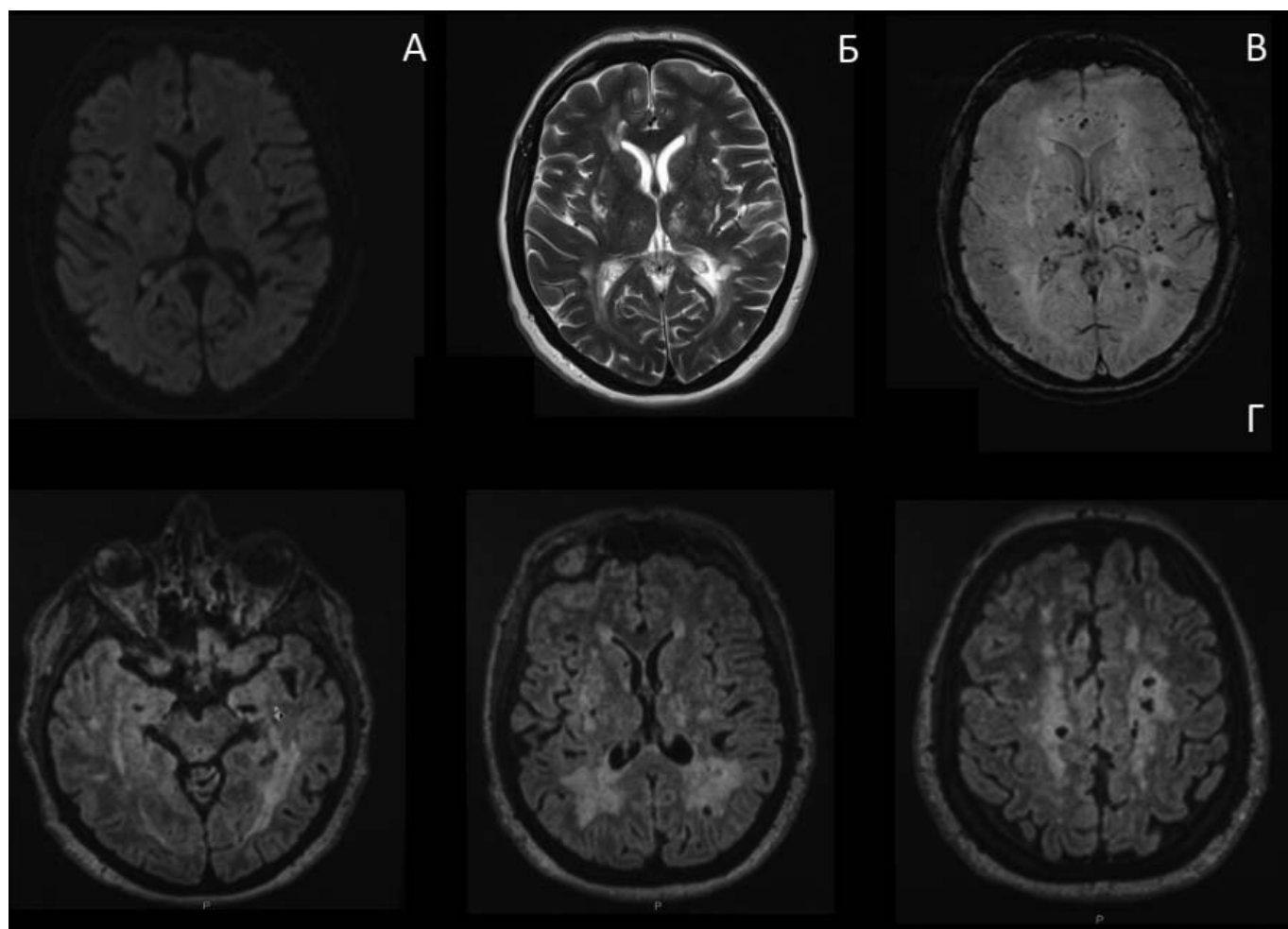


Рис. 1. МРТ головного мозга: А — диффузионно-взвешенное изображение; Б — режим Т2 (лакуны, расширение периваскулярных пространств); В — SWI (множественные глубинные церебральные микрокровоизлияния); Г — FLAIR (выраженная гиперинтенсивность белого вещества)

Fig. 1. MRI of the brain: А — diffusion-weighted image; Б — T2 mode (lacunae, expansion of perivascular spaces); В — SWI (multiple deep cerebral microbleeds); Г — FLAIR (pronounced white matter hyperintensity)

Из анамнеза жизни известно, что с 20 лет у больной отмечались мигренозные приступы в форме головных болей пульсирующего характера с тошнотой длительностью от нескольких часов до 3 сут с частотой 1–2 раза в месяц.

Страдает гипертонической болезнью около 10 лет.

После перенесенного ишемического инсульта пациентка постоянно принимала ацетилсалициловую кислоту 75 мг, периндоприл 10 мг и амлодипин 5 мг раз в сутки. На фоне терапии артериальное давление поддерживалось в пределах 120–130/80 мм рт. ст. Из факторов риска также отмечалось курение с 20 лет до 3 сигарет в сутки и отягощенная наследственность по материнской линии. У матери с 40-летнего возраста отмечались рецидивирующие ишемические инсульты с последующим развитием когнитивных нарушений. В настоящее время матери 66 лет, проживает с дочерью.

Соматический статус пациентки при поступлении без особенностей. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст., пульс 72 уд/мин, ритмичный.

Неврологический статус: сознание ясное, при контакте быстро истощается. Обращало внимание снижение критики к своему состоянию, повышенная отвлекаемость. Пациентка правильно ориентировалась в пространстве, времени и собственной личности. Были допущены две ошибки при выполнении теста последовательного вычитания чисел. По шкале МоСА — 24 балла, выявлены нарушения счета и концентрации внимания. По шкале MMSE — 27 баллов. Менингеальные знаки не определялись. Движения глазных яблок в полном объеме, наблюдался низкоамплитудный взор-индуцированный нистагм. Отмечалась асимметрия лица за счет центральной недостаточности лицевого нерва справа. Речь изменена по типу умеренно выраженной дизартрии. Глотание не нарушено. Глоточные рефлексы оживлены с двух сторон, равные. Девиация языка вправо. Определялись положительные симптомы орального автоматизма (Маринеску–Радовичи, назолабиальный, хоботковый рефлекс). Выявлен правосторонний умеренно выраженный гемипарез — сила снижена в правых конечностях до 3 баллов, отмечалось асимметричное повышение глубоких сухожильных и надкостничных рефлексов с двух сторон. Положительный симптом Бабинского с двух сторон. При проверке чувствительности определялась правосторонняя гемигипестезия. Координаторные пробы выполняла с легкой интенцией, пальценосовую пробу слева, коленно-пяточную пробу с умеренной атаксией с двух сторон. В пробе Ромберга пациентка стояла с широко расставленными ногами, отмечалось пошатывание во всех направлениях. Походка возможна только с поддержкой из-за гемипареза и атаксии. В процессе осмотра наблюдалось снижение концентрации внимания, ряд заданий приходилось повторять несколько раз. По шкале NIHSS — 4 балла.

При лабораторном обследовании отмечалось повышение гемоглобина, гематокрита, эритроцитоз.

Дислипидемии, гипергликемии, нарушения функции печени и почек не выявлено. На электрокардиограмме ритм синусовый, гипертрофия левого желудочка.

По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий имело место утолщение комплекса интима-медиа и нарушение дифференцировки на слои.

При МРТ головного мозга в базальных ядрах с обеих сторон, в лобных, височных и левой теменной долях, а также в мосту и полушариях мозжечка визуализированы множественные лакунарные инфаркты размером 4–11 мм. В белом веществе больших полушарий головного мозга были выявлены участки гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 и FLAIR сливного характера (Fazekas 3). Вокруг передних и задних рогов боковых желудочков зона лейкоареоза. В белом веществе больших полушарий головного мозга, преимущественно в центральных отделах, а также в среднем мозге, структурах моста и обоих полушариях мозжечка — множественные очаги выпадения сигнала на SWI, размером 2–7 мм (микровоизлияния) (рис. 1).

Таким образом, у больной 44 лет имелись клинические критерии вероятного ЦАДАСИЛ: мигрень без ауры, перенесенный лакунарный инсульт, когнитивное снижение, признаки церебральной микроангиопатии на МРТ.

Для подтверждения диагноза была выполнена биопсия кожно-мышечного лоскута с внутренней поверхности бедер и предплечий с целью проведения световой и электронной микроскопии. При стандартной обзорной окраске гематоксилином и эозином биоптаты были представлены фрагментами кожи, покрытой многослойным плоским эпителием со слабо выраженным папилломатозом (формирование сосочков) и гиперкератозом (избыточное ороговение), очаговыми скоплениями коричневого пигмента (меланина) в базальных отделах. Под эпителием на фоне отека сосочкового и сетчатого слоев дермы определялись наличие очаговой околосудистой (периваскулярной) лимфоцитарной инфильтрации с примесью единичных лейкоцитов. Кровеносные сосуды дермы очагово были гиперемированы, очагово паралитически расширены, запустевшие с гипертрофированными стенками. Эндотелиоциты, формирующие внутреннюю выстилку сосудов, местами были расположены в виде частокола (рис. 2, А, Б), что не характерно в норме.

Подлежащая мышечная ткань была представлена пучками ярко-розовых эозинофильных веретенновидных мышечных клеток с неравномерно выраженным отеком, очаговыми точечными кровоизлияниями. Кровеносные сосуды независимо от степени градации (капиллярного типа, артериолы) с гипертрофией мышечного слоя. Эндотелий был уплощен, клетки ориентированы параллельно базальным мембранам. Явления периваскулярного отека были минимальны, при этом отмечалось наличие участков разрастания соединительнотканых волокон как в стенках самих сосудов, так и в окружающей строме (рис. 3, А, Б).

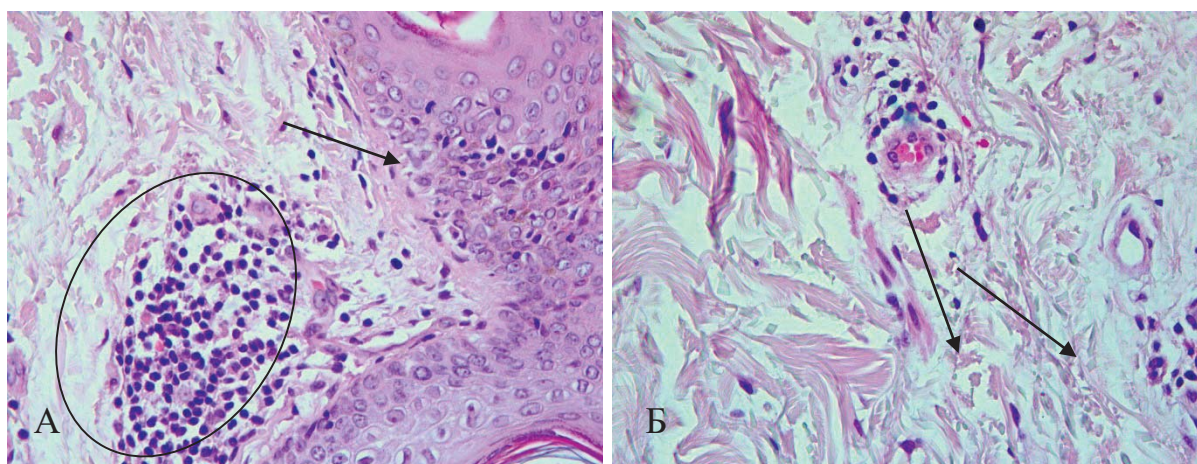


Рис. 2. Биоптат кожи. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100×: *A* — меланоз базального слоя эпидермиса (стрелка), очаг периваскулярной лимфоидной инфильтрации (овал); *B* — гиперемия и паретическое расширение сосудов, периваскулярный отек и лимфоцитарная инфильтрация (стрелки)

Fig. 2. Skin biopsy. Staining with hematoxylin and eosin. 100×: *A* — melanosis of the epidermis basal layer (arrow), the focus of perivascular lymphoid infiltration (oval); *B* — hyperemia and paretic vasodilation, perivascular edema and lymphocytic infiltration (arrows)

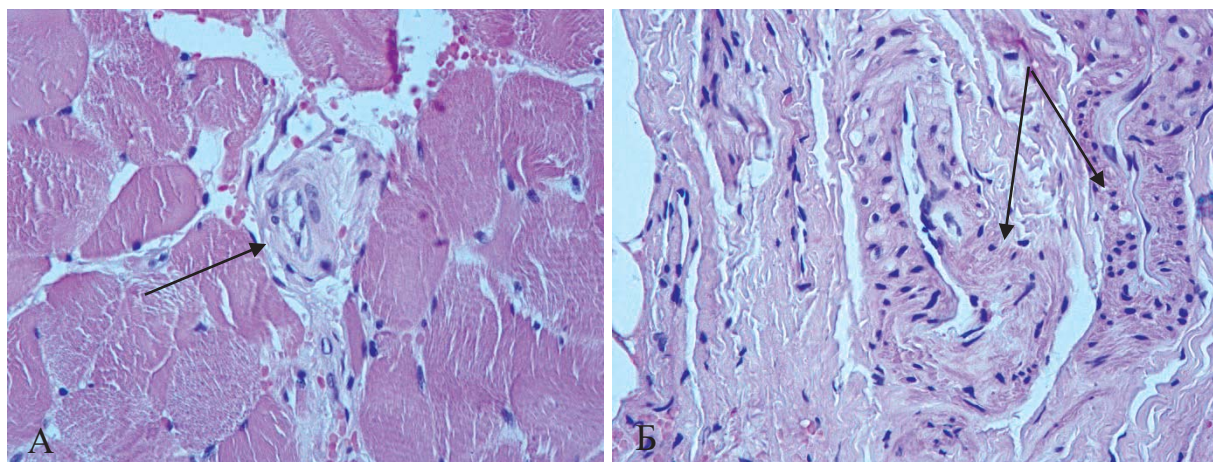


Рис. 3. Биоптат кожи. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100×: *A* — капилляр с утолщенной базальной мембраной и периваскулярным склерозом (стрелка); *B* — гипертрофия мышечного слоя артериолы (стрелки)

Fig. 3. Skin biopsy. Staining with hematoxylin and eosin. 100×: *A* — capillary with a thickened basement membrane and perivascular sclerosis (arrow); *B* — hypertrophy of the muscle layer of the arteriole (arrows)

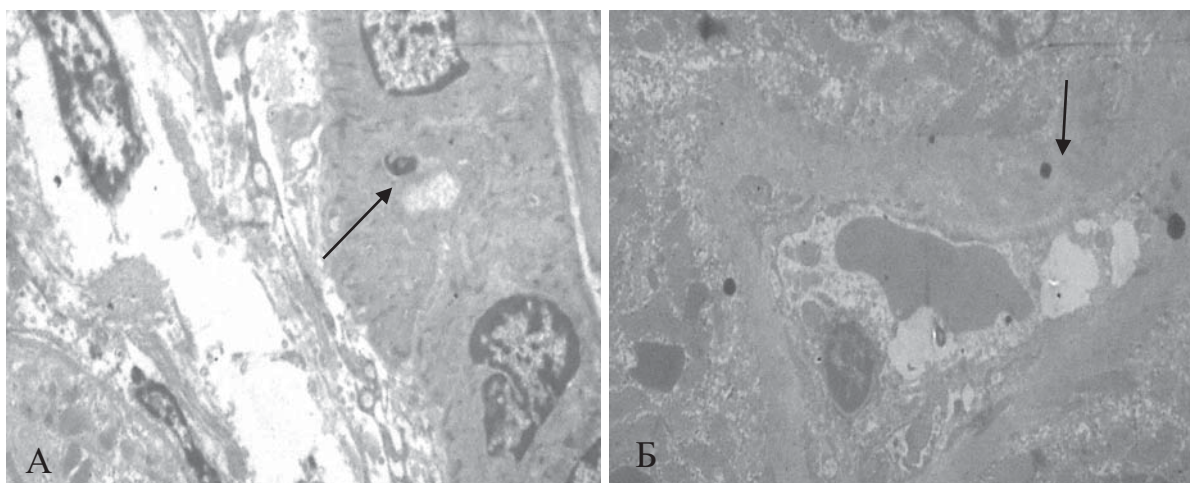


Рис. 4. Трансмиссионная электронная микроскопия. Биоптат кожи (фрагмент дермы). Ув. 5000×: *A* — продольный срез артерии; *B* — извитой ход артерии малого калибра. На обоих рисунках гранулярный осмиофильный материал в *tunica media* артерий (стрелка)

Fig. 4. Transmission electron microscopy. Skin biopsy (dermis fragment). 5000×: *A* — longitudinal section of the artery; *B* — a convoluted course of a small-caliber artery. In both figures, granular osmiophilic material in the *tunica media* of the arteries (arrow)

Таблица 1

Диагностические критерии наследственных заболеваний, требующих дифференциальной диагностики с ЦАДАСИЛ

Название заболевания	Генетические мутации	Дополнительные клинические признаки	МРТ головного мозга	Биоптат
ЦАРАСИЛ	Ген <i>HTRA1</i> на длинном плече хромосомы 10 10q26	Люмбаго, алопеция в молодом возрасте (20–30 лет)	Множественные лакунарные инфаркты, лейкоэнцефалопатия	Не выявляются специфические осмиофильные гранулы
MELAS	Точечные мутации в гене тРНК, мДНК, в основном в локусе A3243G	Кардиомиопатия, миопатия с лактоацидозом, фенотипически отмечается низкорослость	Поражение головного мозга не соответствует определенной зоне кровоснабжения, часто вовлекаются затылочная, височная и подкорковые области, выявляется кальцификация базальных ганглиев и отложение железа	Повышение доли рваных красных волокон и наличие сосудов с выраженной реакцией на сукцинат-дегидрогеназу
Болезнь Фабри	Мутация в гене альфа-галактозидазы, что приводит к дефициту фермента альфа-галактозидазы акропарестезии, невропатические боли, ангиокератомы, эпилептические приступы, встречаются чаще, также при прогрессировании присоединяется почечная и сердечная недостаточность	Акропарестезии невропатические боли, ангиокератомы, эпилептические приступы, при прогрессировании почечная и сердечная недостаточность	Гиперинтенсивность белого вещества в перивентрикулярных и подкорковых областях, сосудистые аномалии в заднем бассейне	Не выявляются специфические осмиофильные гранулы
Церебральная наследственная амилоидная ангиопатия	Миссенс-мутации в гене <i>APP</i>	Эпилептические приступы	Микрогеморрагии, лакунарные инсульты, лейкоэнцефалопатия	Выявление скоплений амилоида

Table 1

Diagnostic criteria for hereditary diseases requiring differential diagnosis with CADASIL

Name of the disease	Genetic mutations	Additional clinical signs	MRI of the brain	Biopsy
CARASIL	<i>HTRA1</i> gene on the long arm of chromosome 10 10q26	Lumbago, alopecia at a young age (20–30 years)	Multiple lacunar infarctions, leukoencephalopathy	No specific osmiophilic granules
MELAS	Point mutations in the tRNA gene, mDNA, mainly in the A3243G locus	Cardiomyopathy, myopathy with lactic acidosis, phenotypically noted short stature	The brain damage does not correspond to a certain zone of blood supply, the occipital, temporal and subcortical regions are often involved, calcification of the basal ganglia and iron deposition are revealed	An increase in the proportion of torn red fibers and the presence of vessels with a pronounced reaction to succinate dehydrogenation
Fabry disease	A mutation in the alpha-galactosidase gene, which leads to a deficiency of the alpha-galactosidase enzyme acroparesthesias, neuropathic pains, angiokeratomas, epileptic seizures, are more common; renal and heart failure	Acroparesthesias, neuropathic pains with progression, angiokeratomas, epileptic seizures and heart failure	White matter hyperintensity in the periventricular and subcortical regions	Vascular anomalies in the posterior basin. specific osmiophilic granules are not detected
Cerebral hereditary amyloid angiopathy	Missense mutations in the <i>APP</i> gene	Epileptic seizures	Microhemorrhages, lacunar strokes, leukoencephalopathy	Detection of amyloid accumulations

При электронной микроскопии в сетчатом слое дермы определялись артерии с расширенным субэндотелиальным пространством. Сосудистые гладкомышечные клетки полигональной формы имели признаки деструкции межклеточных контактов. В пространстве между базальной мембраной и гладкомышечными клетками, соответствующем *tunica media*, определялись гранулярные скопления осмиофильного материала, не распространяющиеся за пределы стенки сосудов (рис. 4, А, Б).

Таким образом, морфологическая картина может соответствовать диагнозу достоверная ЦАДАСИЛ [2].

С целью вторичной профилактики инсульта пациентке рекомендована дальнейшая антигипертензивная терапия и прием ацетилсалициловой кислоты. По причине наличия когнитивных нарушений рекомендован прием донепезила 5 мг с постепенным увеличением дозы до 10 мг/сут и когнитивный тренинг. Также с пациенткой проведена беседа о необходимости отказа от курения.

Обсуждение. Проведенный комплекс клинико-инструментальных и морфологических исследований позволил провести дифференциальную диагностику с другими наследственными заболеваниями (церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАРАСИЛ), митохондриальная энцефаломиопатия, лактоацидоз и инсульты (MELAS), болезнь Фабри, церебральная наследственная амилоидная ангиопатия, ретинальная васкулопатия с церебральной лейкодистрофией), имеющими схожие клинические проявления (начало в молодом возрасте, ишемические инсульты, чаще лакунарные, наличие мигренозных головных болей, когнитивные нарушения). При проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать дополнительные признаки, характерные для каждого заболевания, особенности МРТ-картины, данные генетического исследования и биопсии мышц (табл. 1) [25–38].

Особенностью данного клинического случая является наличие у пациентки молодого возраста с однократным клиническим эпизодом ишемического инсульта в вертебробазилярном бассейне МРТ-признаков перенесенных множественных асимптомных «немых» инфарктов мозга в сочетании с выраженной лейкоэнцефалопатией без типичного для ЦАДАСИЛ поражения полюсов височных долей. Данная МРТ-картина требовала проведения дифференциальной диагностики с изменениями головного мозга при артериальной гипертензии [28, 29]. Курение также приводит к поражению сосудов микроциркуляторного русла [29]. Эти факторы риска имелись у больной. Наиболее часто инфаркты при артериальной гипертензии локализуются в области базальных ганглиев, мозжечке, стволе головного мозга, что совпадает с локализацией очагов при МРТ-исследовании у нашей пациентки. Однако наличие в анамнезе мигрени без ауры, отягощенный по цереброваскулярной патологии наследственный анамнез, когнитивный дефицит, выраженная гиперинтенсивность белого вещества, наличие множественных микрокровоточиваний требовали проведения дополнительных исследований, учитывая клинику вероятной ЦАДАСИЛ. Достоверная верификация диагноза ЦАДАСИЛ проведена при морфологическом исследовании биоптата кожно-мышечного лоскута, где выявлены гранулярные скопления осmioфильного материала. Развившееся ухудшение состояния пациентки обусловлено прогрессирующим течением заболевания, нарастанием симптомов энцефалопатии вследствие кумулятивного эффекта перенесенных асимптомных инфарктов и лакунарного инсульта. Важно, что состояние пациентки ухудшилось на фоне значительного повышения артериального давления. У больной имеется высокий риск развития повторных инфарктов головного мозга, что требует проведения вторичной профилактики: приема антигипертензивных препаратов с целью достижения целевых значений артериального давления < 130/80 мм рт. ст., антиагрегантов и категорический отказ от курения.

Необходимым является проведение генетического анализа и общеклинического обследования у родственников пациентки с целью раннего выявления и коррекции модифицируемых факторов риска развития инсульта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Морфологические исследования проведены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» при финансовой поддержке программы развития КФУ за 2017–2022 годы.

Информированное согласие. Авторы получили согласие пациентки на публикацию деперсонализированных данных.

Соблюдение прав человека. Исследование соответствует Хельсинкской декларации 1975 года в варианте пересмотра 2020 года и этическим стандартам биоэтического комитета Медицинской академии имени С.И. Георгиевского.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инсульт. Руководство для врачей под редакцией Л.В. Стаховской, С.В. Котова. Москва: МИА. 2019. 487 с. [Insult. Rukovodstvo dlja vrachej pod redakciej L.V. Stahovskoj, S.V. Kotova. Moskva: MIA. 2019. 487 p. (In Russ.)]
2. Tojima M., Saito S., Yamamoto Y., Mizuno T., Ihara M., Fukuda H. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy with a Novel NOTCH3 Cys323Trp Mutation Presenting Border-Zone Infarcts: A Case Report and Literature Review. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016;25(8):28–30. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.05.013>
3. Chabriat H., Bousser M.G. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2007;9(2):199–208. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.2/hchabriat>
4. Di Donato I., Bianchi S., De Stefano N., Dichgans M., Dotti M.T., Duering M. et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med.* 2017;15:41. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0778-8>
5. Liem M.K., Oberstein S.A., van der Grond J., Ferrari M.D., Haan J. CADASIL and migraine: A narrative review. *Cephalalgia.* 2010;30(11):1284–9. <https://doi.org/10.1177/0333102410370870>. PMID: 21038489
6. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M., Tournier-Lasserre E., Bousser M.G. Cadasil. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):643–53. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70127-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70127-9). PMID: 19539236
7. Drazzyk A.M., Tan R., Tay J., Traylor M., Das T., Markus H.S. Encephalopathy in a Large Cohort of British Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patients. *Stroke.* 2019;50(2):283–290. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023661>
8. Buffon F., Porcher R., Hernandez K., Kurtz A., Pointeau S., Bousser M.-G. et al. Cognitive profile in CADASIL. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2006;77:175–80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.068726>
9. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов. *Consilium medicum.* 2014;16(9):10–16. [Damulin I.V. Cognitive impairment in the defeat of small cerebral vessels. *Consilium medicum.* 2014;16(9):10–16. (In Russ.)]
10. Brookes R.L., Hollocks M.J., Tan R.Y., Morris R.G., Markus H.S. Brief Screening of Vascular Cognitive Impairment in Patients

- With Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Without Dementia. *Stroke*. 2016;47(10):2482–2487. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013761>
11. Valenti R., Poggesi A., Pescini F., Inzitari D., Pantoni L. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. *Acta Neurol. Scand.* 2008;118(5):291–5. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01015.x>
 12. Velizarova R., Mourand I., Serafini A., Crespel A., Gelisse P. Focal epilepsy as first symptom in CADASIL. *Seizure*. 2011;20(6):502–4. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.02.006>
 13. Oh J.H., Kang B.S., Choi J.C. CADASIL Initially Presented with a Seizure. *J. Epilepsy Res.* 2016;6(2):104–106. <https://doi.org/10.14581/jer.16020>
 14. Lian L., Li D., Xue Z., Liang Q., Xu F., Kang H. et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage in CADASIL. *J. Headache Pain*. 2013;14(1):98. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-98>
 15. Ragno M., Berbellini A., Cacchiò G., Manca A., Di Marzio F., Pianese L. et al. Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL: a study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke*. 2013;44(4):1147–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000458>
 16. Pescini F., Nannucci S., Bertaccini B., Salvadori E., Bianchi S., Ragno M. et al. The Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Scale: a screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2871–6. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665927>
 17. Markus H. Genes for stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2004;75(9):1229–1231. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.036202>
 18. Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Калашникова Л.А., Максимова М.Ю., Коновалов Р.Н., Степанова М.С. и др. Клинический и молекулярно-генетический анализ церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) в российских семьях. *Неврологический журнал*. 2013;18(4):8–16. [Illarioshkin S.N., Abramychyeva N.Yu., Kalashnikova L.A., Maksimova M.Yu., Kononov R.N., Stepanova M.S. et al. Clinical and molecular genetic analysis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarction and leukoencephalopathy (TsADASIL) in Russian families. *Neurological journal*. 2013;18(4):8–16. (In Russ.)]
 19. Tikka S., Mykkanen K., Ruchoux M.M., Bergholm R., Junna M., Pöyhönen M. et al. Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain*. 2009;132(Pt 4):933–9. <https://doi.org/10.1093/brain/awn364>
 20. Uchino M. [CADASIL]. *Brain Nerve*. 2008;60(11):1224–34. (Japanese). PMID: 19069156
 21. Ruchoux M.M., Brulin P., Brillault J., Dehouck M.P., Cecchelli R., Bataillard M. Lessons from CADASIL. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002;977:224–31. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04819.x>
 22. Ueda M., Nakaguma R., Ando Y. [Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)]. *Rinsho Byori*. 2009;57(3):242–51. (Japanese). PMID: 19363995
 23. Navarro E., Díaz F., Muñoz L., Giménez-Roldán S. Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leukoencefalopatía (CADASIL). Una revisión [Dominant autosomal cerebral arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). A review]. *Neurologia*. 2002;17(8):410–7. (Spanish).
 24. Rumbaugh J.A., LaDuca J.R., Shan Y., Miller C.A. CADASIL: the dermatologic diagnosis of a neurologic disease. Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000;43(6):1128–30. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.110399>
 25. Noh S.M., Chung S.J., Kim K.K., Kang D.W., Lim Y.M., Kwon S.U. et al. Emotional disturbance in CADASIL: its impact on quality of life and caregiver burden. *Cerebrovasc. Dis.* 2014;37(3):188–94. <https://doi.org/10.1159/000357798>
 26. Табеева Г.Р. Цереброваскулярные расстройства, ассоциированные с мигренью. *Медицинский Совет*. 2017;(10):32–35. [Tabeeva G.R. Migraine-associated cerebrovascular disorders. *Medical Council*. 2017;(10):32–35. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-32-35>
 27. Devaraddi N., Jayalakshmi G., Mutalik N.R. CARASIL, a rare genetic cause of stroke in the young. *Neurol. India*. 2018;66(1):232–234. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.222859>
 28. Gündüz T., Demirkol Y., Doğan Ö., Demir S., Akçakaya N.H. A Case of Leukoencephalopathy and Small Vessels Disease Caused by a Novel HTRA1 Homozygous Mutation. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(11):104354. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104354>
 29. Uemura M., Nozaki H., Kato T., Koyama A., Sakai N., Ando S. et al. HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature. *Front Neurol.* 2020;11:545. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00545>
 30. Pia S., Lui F. Melas Syndrome. 2020 Jul 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532959/>
 31. Lorenzoni P.J., Werneck L.C., Kay C.S., Silvado C.E., Scola R.H. When should MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) be the diagnosis? *Arq. Neuropsiquiatr.* 2015;73(11):959–67. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150154>
 32. Bersano A., Markus H.S., Quaglini S., Arbustini E., Lanfranconi S., Micieli G. et al.; Lombardia GENS Group. Clinical Pre-genetic Screening for Stroke Monogenic Diseases: Results From Lombardia GENS Registry. *Stroke*. 2016;47(7):1702–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012281>
 33. DiFrancesco J.C., Novara F., Zuffardi O., Forlino A., Gioia R., Cossu F. et al. TREX1 C-terminal frameshift mutations in the systemic variant of retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Neurol. Sci.* 2015;36(2):323–30. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1944-9>
 34. Mishra V., Banerjee A., Gandhi A.B., Kaleem I., Alexander J., Hisbulla M. et al. Stroke and Fabry Disease: A Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(12):e12083. <https://doi.org/10.7759/cureus.12083>
 35. Cocozza S., Russo C., Pontillo G., Pisani A., Brunetti A. Neuroimaging in Fabry disease: current knowledge and future directions. *Insights Imaging*. 2018;9(6):1077–1088. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0664-8>
 36. Sims K., Politei J., Banikazemi M., Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*. 2009;40(3):788–94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526293>
 37. Revesz T., Ghiso J., Lashley T., Plant G., Rostagno A., Frangione B., Holton J.L. Cerebral Amyloid Angiopathies: A Pathologic, Biochemical, and Genetic View. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003;62(9):885–898. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.9.885>
 38. Bugiani O., Giaccone G., Rossi G., Mangieri M., Capobianco R., Morbin M. et al. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis associated with the E693K mutation of APP. *Arch. Neurol.* 2010;67(8):987–95. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.178>