

## ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРТЕРИОПАТИИ С СУБКОРТИКАЛЬНЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ (ЦАДАСИЛ)

Черebilло К.К.<sup>1</sup>, Назаров В.Д.<sup>1</sup>, Кирьянов Ю.М.<sup>2</sup>, Лапин С.В.<sup>1</sup>, Мазинг А.В.<sup>1</sup>, Шулешова Н.В.<sup>1</sup>, Макшаков Г.С.<sup>3</sup>, Тотолян Н.А.<sup>1</sup>, Кушнир Я.Б.<sup>1</sup>, Купаева А.В.<sup>3</sup>, Пивень В.Д.<sup>3</sup>, Эмануэль В.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Введение.** Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) является одной из самых распространенных генетических причин болезни мелких сосудов головного мозга.

**Цель исследования.** Изучить частоту и выраженность клинических синдромов ЦАДАСИЛ у пациентов с подтвержденной мутацией гена NOTCH3, включая изучение распространенности самих мутаций.

**Материалы и методы.** В исследование включены 314 пациентов с подозрением на ЦАДАСИЛ по данным анамнеза и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Выполнено исследование aberrаций гена NOTCH3 в экзонах 2–7, 11. Для 14 пациентов с мутацией гена NOTCH3 собраны и проанализированы клинические и нейровизуализационные данные.

**Результаты.** Генетические aberrации в экзонах 2–7 и 11 гена NOTCH3 выявлены у 34 из 314 обследованных, что составило 11%. Самые частые aberrации локализованы в экзоне 4 (70,4%), экзонах 3 и 6 (по 8,8%) гена NOTCH3. В 14 случаях подтвержденного ЦАДАСИЛ с точечными мутациями выполнен подробный анализ клинических и инструментальных данных.

**Заключение.** Возраст дебюта ЦАДАСИЛ у пациентов в российской популяции значительно варьирует. У пациентов может наблюдаться атипичное течение болезни, включающее мозжечковую атаксию и эпилепсию, без предшествующих острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). МРТ-паттерн синдрома ЦАДАСИЛ у пациентов в исследованной когорте не отличается выраженным поражением наружных капсул и височных долей, очаги в спинном мозге не исключают диагноза ЦАДАСИЛ.

**Ключевые слова:** ЦАДАСИЛ, ген NOTCH3, лакунарные инсульты, сосудистая деменция, головной мозг спинной мозг

**Для цитирования:** Черebilло К.К., Назаров В.Д., Кирьянов Ю.М., Лапин С.В., Мазинг А.В., Шулешова Н.В., Макшаков Г.С., Тотолян Н.А., Кушнир Я.Б., Купаева А.В., Пивень В.Д., Эмануэль В.Л. Генетическая характеристика и клинические особенности церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):32–42. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-32-42

**Для корреспонденции:** Черebilло Карина Константиновна — ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Льва Толстого, 6–8, Россия; e-mail: k.cherebillo@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Черebilло К.К., <https://orcid.org/0000-0001-5705-5182>; e-mail: k.cherebillo@mail.ru

Назаров В.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Кирьянов Ю.М., <https://orcid.org/0000-0002-5601-5899>

Лапин С.В., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Мазинг А.В., <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Шулешова Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Макшаков Г.С., <https://orcid.org/0000-0001-6831-0441>

Тотолян Н.А., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Кушнир Я.Б., <https://orcid.org/0000-0001-7891-9883>

Купаева А.В., <https://orcid.org/0000-0002-1865-2061>

Пивень В.Д., <https://orcid.org/0000-0002-8955-3765>

Эмануэль В.Л., <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

## GENETIC CHARACTERISTIC AND CLINICAL FEATURES OF CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL)

Cherebillo C.C.<sup>1</sup>, Nazarov V.D.<sup>1</sup>, Kiryanov Y.M.<sup>2</sup>, Lapin C.V.<sup>1</sup>, Mazing A.V.<sup>1</sup>, Shuleshova N.V.<sup>1</sup>, Makshakov G.S.<sup>3</sup>, Totolyan N.A.<sup>1</sup>, Kushnir Y.B.<sup>1</sup>, Cupaeva A.V.<sup>3</sup>, Piven V.D.<sup>3</sup>, Emanuel V.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg City Mariinskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup>City Center of Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital №31, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is one of the most common genetic causes of small-vessel cerebral diseases.

**Objective.** The aim of our study was to examine the frequency and severity of phenotypic spectrum in patients with CADASIL, including the study of the prevalence of the NOTCH3 gene mutations in patients with suspected CADASIL.

**Material and methods.** Sanger sequencing of exons 2–7, 11 of NOTCH3 gene was conducted in 314 patients with suspected CADASIL (confirmed by anamnesis and magnetic resonance imaging (MRI)). Clinical and MRI data were collected and analyzed for 14 patients with CADASIL.

**Results.** NOTCH3 gene aberrations in exons 2–7, 11 were detected in 34 of 314 examined patients, that is 11% of all cases. The most frequent aberrations are localized in exon 4 (70.4%), exon 3 and exon 6 (8.8%) of the NOTCH3 gene. A detailed analysis of clinical and instrumental data was conducted in 14 cases of confirmed CADASIL with pathogenic mutations.

**Conclusion.** The age of manifestation of CADASIL in the Russian population varies significantly. Patients without a previous history of TIA/stroke may have an atypical course of the disease, including cerebellar ataxia and epilepsy. MRI pattern of the CADASIL patients of the studied cohort showed no severe damage of external capsules and temporal lobes. Spinal cord lesion are not to be excluded as a CADASIL symptom.

**Key words:** CADASIL, NOTCH3 gene, lacunar stroke, vascular dementia, brain, cervical spinal lesion

**For citation:** Cherebillo C.C., Nazarov V.D., Kiryanov Y.M., Lapin C.V., Mazing A.V., Shuleshova N.V., Makshakov G.S., Totolyan N.A., Kushnir Y.B., Cupaeva A.V., Piven V.D., Emanuel V.L. Genetic characteristic and clinical features of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2022;27(1):32–42. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-32-42

**For correspondence:** Cherebillo C.C. — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Leo Tolstoy street, 6–8, Russia; k.cherebillo@mail.ru

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

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

### Information about authors

Cherebillo C.C., <https://orcid.org/0000-0001-5705-5182>; e-mail: k.cherebillo@mail.ru

Nazarov V.D., <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Kiryanov Y.M., <https://orcid.org/0000-0002-5601-5899>

Lapin C.V., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Mazing A.V., <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Shuleshova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Makshakov G.S., <https://orcid.org/0000-0001-6831-0441>

Totolyan N.A., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Kushnir Y.B., <https://orcid.org/0000-0001-7891-9883>

Cupaeva A.V., <https://orcid.org/0000-0002-1865-2061>

Piven V.D., <https://orcid.org/0000-0002-8955-3765>

Emanuel V.L., <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

Received 24.07.2021

Accepted 09.10.2021

**Введение.** Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) считается одной из самых распространенных наследственных причин раннего инсульта и прогрессирующего поражения мелких сосудов головного мозга [1]. Первый случай синдрома ЦАДАСИЛ, вероятно, описан в 1955 г. неврологом Ван Богартом, который наблюдал

у пациента с семейным анамнезом быстро прогрессирующую энцефалопатию бинсвангеровского типа с началом в зрелом возрасте и сопутствующими очаговыми симптомами. В дальнейшем были описаны и другие клинические случаи, аналогичные первому, с наличием ишемических инсультов и многоочаговым поражением белого вещества головного мозга в отсутствие типичных сосудистых факторов риска.

Ген *NOTCH3* картирован в 1993 г., и через три года с учетом генетических, клинических и инструментальных данных синдром предложено обозначать как ЦАДАСИЛ. Распространенность синдрома ЦАДАСИЛ составляет 2–4 случая на 100 000 населения [2], однако рядом авторов показано, что распространенность мутаций ЦАДАСИЛ может достигать 5–10 случаев на 1000 лиц в популяции [3].

ЦАДАСИЛ вызывается мутацией в гене *NOTCH3*, расположенном на хромосоме 19p13. Ген представлен 33 экзонами, в которых к настоящему времени описано более 200 различных aberrаций. Синдром ЦАДАСИЛ характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и в 98% случаев развивается в результате точечной замены нуклеотидов во 2–24-м экзонах гена *NOTCH3*, кодирующих внеклеточные EGF-подобные домены рецептора *NOTCH3*. Чаще всего нуклеотидные перестройки обнаруживаются во 2–6-м экзонах гена *NOTCH3*. Нужно отметить, что анализ оставшихся экзонов с 25-го по 33-й (которые не кодируют EGF-подобные домены) на сегодняшний момент не имеет клинической значимости, так как до сих пор остается открытым вопрос, являются ли выявленные в данном регионе изменения последовательности аминокислот генетическими полиморфизмами или же они ответственны за развитие ЦАДАСИЛ [4].

Наиболее характерными проявлениями ЦАДАСИЛ являются следующие группы синдромов: мигрень с аурой или без ауры, лакунарные ишемические инсульты, когнитивные нарушения и психические расстройства, однако сочетание всех признаков на начальном этапе наблюдается у пациентов редко, а иногда в клинической картине заболевания могут доминировать атипичные симптомы [5].

Возраст манифестации ЦАДАСИЛ также значительно варьирует: в среднем заболевание дебютирует в 30–40 лет, хотя описаны случаи как позднего дебюта заболевания после 65 лет, так и раннего с 11 лет в виде приступов мигрени, и затем инсульта [6, 7]. Скорость прогрессирования, тяжесть и прогноз ЦАДАСИЛ зависят от локализации aberrации. В частности, в исследовании J.W. Rutten и соавт. продемонстрирована закономерность, что у людей с патогенными вариантами в 1–6-м EGF-подобных доменах инсульт наступает на 12 лет раньше по сравнению с пациентами, у которых изменение количества молекул цистеина произошло в 7–34-м EGF-подобных доменах [8]. Однако коморбидные факторы также могут значительно менять течение болезни. Многоочаговые изменения в головном мозге, выявляемые МРТ, могут иметь сходство с картиной демиелинизирующих заболеваний, включая рассеянный склероз (РС), гeredитарные синдромы (болезнь Фабри, MELAS), другие микроангиопатии (болезнь Бинсвангера), что существенно усложняет дифференциальную диагностику ЦАДАСИЛ.

Работа посвящена исследованию частоты и распространенности клинических синдромов ЦАДАСИЛ у пациентов с подтвержденной мутацией гена *NOTCH3*,

включая изучение распространенности самих мутаций.

**Материал и методы.** В исследование включены 314 пациентов, обратившихся в лабораторию диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведено молекулярно-генетическое исследование 314 пациентам с подозрением на ЦАДАСИЛ для выявления изменений в гене *NOTCH3*. Критериями включения в исследование служило наличие у пациента мигренозных приступов и/или раннего ОНМК до 50 лет и/или картины многоочагового или диффузного паттерна изменений на МРТ головного мозга.

Геномная ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови с помощью QIAamp® DNA MiniKit согласно стандартному протоколу [9].

Молекулярно-генетическое исследование на наличие замены нуклеотидов в гене *NOTCH3* (экзоны 2–7, 11) проводилось методом прямого автоматического секвенирования с использованием реагентов Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing компании Thermo Fisher Scientific (США) в соответствии с инструкцией производителя и генетического анализатора ABI 3500 (Applied Biosystems, США). В исследовании не использовалось прямое секвенирование всех экзонов, а именно экзонов 2–24, кодирующих внеклеточные EGF-домены, в связи с тем, что частота патогенных aberrаций, ассоциированных с синдромом ЦАДАСИЛ, наиболее высока, по сведениям A. Federico и соавт., во 2–7-м экзонах, а также в 11-м экзоне [10].

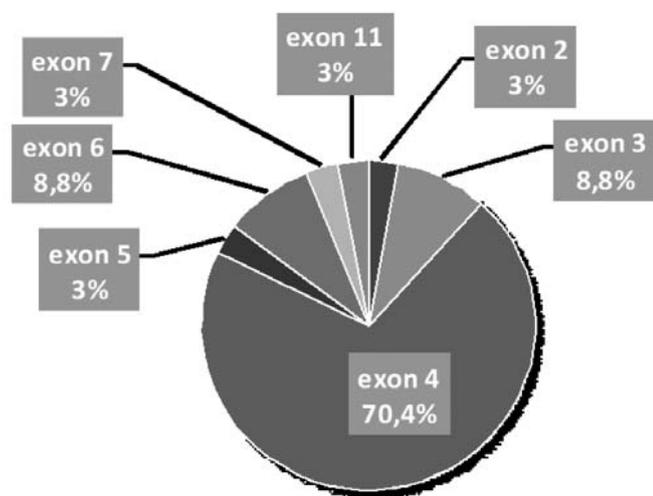
Модифицированная последовательность праймеров, предназначенных для амплификации соответствующих экзонов, и условия ПЦР-реакции были ранее опубликованы в работах других исследователей [11, 12].

У 14 пациентов собраны данные клинического, инструментального и нейровизуализационного исследований.

При анализе клинической картины учитывались следующие параметры: семейный анамнез, возраст дебюта заболевания, наличие таких неврологических проявлений, как мигрень, транзиторные ишемические атаки (ТИА)/ишемический инсульт, когнитивные нарушения, головокружения, атипичные для ЦАДАСИЛ симптомы при их наличии. Объективные данные неврологического исследования оценивали отдельно от симптомов.

Критерии классического дебюта заболевания установлены в соответствии с ранее опубликованными работами [1, 7].

В качестве положительного семейного анамнеза принималось наличие у ближайших родственников 1-й степени родства (со слов обследуемых пациентов) цереброваскулярных событий в виде мигрени и/или раннего ОНМК. Случаи ЦАДАСИЛ



**Рис. 1.** Распределение aberrаций (замены последовательности аминокислот) по экзонам у 34 пациентов с выявленными мутациями в гене *NOTCH3*

**Fig. 1.** Distribution of aberrations (amino acid sequence substitutions) by exons in 34 patients with identified mutations in the *NOTCH3* gene

с отрицательным семейным анамнезом (включая отсутствие сведений) отнесены к спорадическим.

Диагноз мигрени устанавливался в соответствии с критериями ICHD-3 [13].

Наличие нейрокогнитивной дисфункции, а также психических расстройств определялось с помощью критериев DSM-5 [14], степень когнитивных расстройств определялась по шкале MoCA [15].

Картина МРТ-феноменов оценивалась с помощью нейровизуализационных критериев STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging), учитывающих недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, расширенные периваскулярные пространства, атрофию головного мозга [16]. Все МРТ-исследования выполнены на томографе с силой индукции магнитного поля 1,5 Тесла в режимах 3D T1-ВИ, 2D T2-ВИ, T2\* GRE, DWI, FLAIR, получены изображения головного мозга в аксиальной, сагиттальной и корональной плоскостях и спинного мозга в сагиттальной и аксиальной плоскостях.

Степень выраженности и паттерн очагового поражения (очаги гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга в режиме FLAIR) оценивали с помощью визуальной шкалы Fazekas в режиме FLAIR: 0 — нет очагов; 1 — единичные очаги; 2 — многочисленные дискретные очаги, иногда могут сливаться между собой; 3 — множественные сливные очаги [17].

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Graph Pad Prism 9. Сравнение количественных данных проводилось с использованием точного критерия Фишера.

**Результаты. Генетическое исследование.** По результатам молекулярно-генетического исследования 314 пациентов изменения генетического кода во 2–7-м, 11-м экзонах гена *NOTCH3* выявлены у 34

пациентов, что составило 11%. Для 14 пациентов из 34 удалось собрать клинические и инструментальные данные.

Не выявлено статистически значимых различий частоты развития ЦАДАСИЛ у мужчин и женщин, а именно: положительный результат обследования установлен у 10 из 118 (8,4%) мужчин и 24 из 196 (12,2%) женщин, вошедших исследование ( $p = 0,35$ ).

Распределение по выявленным мутациям составило: 10/34 (29,4%) у вошедших в исследование мужчин и 24/34 (70,6%) у принявших участие в молекулярно-генетическом тестировании женщин соответственно.

В когорте обследованных — одна семья с положительным семейным анамнезом, обоснованным наличием не только мигрени и/или ОНМК, но и aberrаций в гене *NOTCH3*, что подтверждает наследственный характер патологического процесса.

Замена аминокислот во 2-м, 5-м, 7-м и 11-м экзонах выявлена в единичных случаях (по 3%), в 3-м и 6-м экзонах — у 3 пациентов (по 8,8%). В 4-м экзоне aberrация в гене *NOTCH3* обнаружена у 24 человек (70,4%) (рис. 1).

Самыми частыми стали изменения генетического кода p.R169C, p.R141C, p.C185R и p.R133C, локализованные в 4-м экзоне. Выявлена возможная закономерность, а именно более частое увеличение числа молекул цистеина в результате замены нуклеотидов. Распределение всех aberrаций по экзонам представлено на рис. 2.

**Демографические показатели и неврологический статус.** Проанализированы данные анамнеза, неврологического статуса и инструментальных находок у 14 пациентов с диагнозом ЦАДАСИЛ (результаты приведены в табл. 1 и 2). Медиана возраста дебюта заболевания составила 32 [20; 37] года.

У 7 пациентов (50%) заболевание проявилось в типичном для ЦАДАСИЛ возрасте старше 30 лет мигренозно либо инсультом.

Ранняя манифестация заболевания до 30 лет наблюдалась у 6 пациентов (43%), среди которых у подавляющего большинства выявлялась мигрень с различными типами ауры.

Поздний дебют (после 50 лет) выявлен у 1 пациента с началом в виде когнитивных нарушений: снижения памяти и моторной афазии.

Дебют ЦАДАСИЛ с мигренозной головной боли, средний возраст начала которой составил 24 года, развился у 8 пациентов (57%). Впоследствии у 6 из 8 пациентов с дебютом в виде мигрени развились ТИА или клинически манифестный инфаркт мозга. В целом в выборке из 14 пациентов диагноз «мигрень с аурой» был установлен 7 пациентам (50%), а основными типами ауры служила зрительная, стволовая или афатическая. Мигрень без ауры зафиксирована лишь у 3 пациентов (21%).

Дебют в виде инфаркта мозга зафиксирован у 5 (36%) пациентов. Во всех случаях он произошел в типичном возрастном диапазоне, принятом для ЦАДАСИЛ — с 30–40 лет. Ведущим клиническим проявлением ЦАДАСИЛ у 12 (86%) пациентов

являлись ишемические нарушения со стороны головного мозга в виде ТИА/ИМ, у 6 пациентов имели место повторные ОНМК. Основным проявлением перенесенного инсульта у 9 пациентов (64%) был спастический гемипарез. Мозжечковая атаксия обнаружена у 6 пациентов (43%), а очаги поражения мозжечка на МРТ встречались в 3 случаях, что составило 21%. Частота гемигипестезии составила 43%.

По результатам нейропсихологического тестирования, включая шкалу МоСА, легкие и умеренные когнитивные нарушения наблюдались у 3 и 3 пациентов соответственно (балл по МоСА ниже 27). Диагноз деменции выставлен также 3 пациентам (21%), у которых балл по МоСА был набран ниже 16.

У 9 пациентов (64%) пациентов отмечены головокружения системного или несистемного характера, а у 6 пациентов (43%) головокружение не связано с приступами мигренозной головной боли.

У 6 пациентов (43%) выявлены различные психические расстройства в основном аффективного спектра, основными клиническими вариантами которых были циклотимия, депрессия, биполярное расстройство личности. Также у пациентов наблюдались тревожное расстройство личности и апатия.

У 2 пациентов (14%) наблюдались нарушения высших мозговых функций, чаще проявляющиеся сенсомоторной афазией и пальцевой агнозией.

Эпилептические припадки парциального типа зафиксированы у двух пациентов: у одного пациента в виде аффективных пароксизмов с присоединением немотивированной агрессии, а у другого — в виде фокальной моторной эпилепсии.

*Ассоциированные с ЦАДАСИЛ заболевания.* В качестве сопутствующих состояний у 4 пациентов обнаружено поражение сердца, проявляющееся в основном в виде синдрома слабости синусового узла, блокады правой ножки пучка Гиса, диастолической дисфункции левого желудочка.

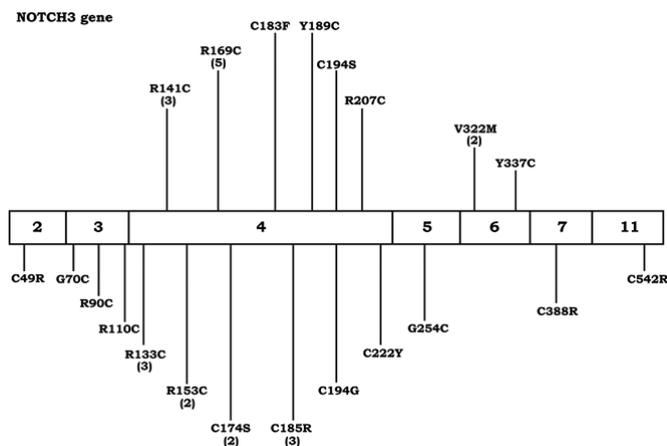
Также у 5 пациентов (36%) выявлена ангиопатия сетчатки, при этом у 2 пациентов ангиопатия сетчатки наблюдается без гипертонической болезни в анамнезе.

*Нейровизуализация при ЦАДАСИЛ.* В МРТ-картине обследованных пациентов выявлялся ряд характерных паттернов. Поражение передних отделов височных долей и наружных капсул наблюдалось у 8 пациентов, что составило 57% всех случаев заболевания, причем только у 2 пациентов были изолированно вовлечены в патологический процесс либо височные доли, либо наружная капсула. Гиперинтенсивные очаги в белом веществе головного мозга оценивались с помощью шкалы Fazekas. Первая степень изменений по шкале Fazekas выявлена у 2 пациентов (14%), вторая степень — у 6, третья степень — у 6 пациентов (по 43% соответственно).

У 64% пациентов выявлены лакунарные инфаркты, которые преимущественно располагались в области базальных ганглиев и в мосту мозга. Лакуны в мозжечке выявлены лишь у 3 пациентов. Умеренные и выраженные атрофические изменения головного мозга наблюдались у 5 пациентов, что составило 36% случаев заболевания. МРТ шейного отдела позвоночника было выполнено 5 пациентам, по результатам которого у 1 пациента обнаружено поражение шейного отдела спинного мозга.

**Обсуждение.** ЦАДАСИЛ является генетически обусловленной формой болезни мелких сосудов, ассоциированной с поражением ЦНС. Этиологической причиной ЦАДАСИЛ являются генетические aberrации в гене *NOTCH3*.

В норме каждый из экстрацеллюлярных доменов трансмембранного рецептора гена *NOTCH3* состоит из четного числа молекул цистеина, связанных между собой дисульфидными связями (рис. 3). Но при ЦАДАСИЛ появление aberrаций в гене *NOTCH3* приводит к потере или появлению кодонов TGT или TGC, кодирующих аминокислоту цистеин, нарушению



**Рис. 2.** Структура гена *NOTCH3* и локализация aberrаций по экзонам.

*Примечание.* В скобках указано количество человек с конкретными изменениями генетического кода, если их количество было более одного

**Fig. 2.** The structure of the *NOTCH3* gene and localization of mutations by exons.

*Note.* The number of people with specific changes in the genetic code is indicated in parentheses, if there was more than one of them

Таблица 1

Данные анамнеза пациентов с мутацией гена *NOTCH3*

Пациент	Пол/ возраст	Аберрация/ экзон	Семейный анамнез	Дебют заболевания, лет/ синдром	Вид ишемии: инфаркт мозга (ИМ)/транзиторная ишемическая атака (ТИА), число эпизодов	Сопутствующие заболевания
1	М/36	p.R133C (4)	+	33/ ИМ	ИМ-1; ТИА-1	2; 3
2	Ж/32	p.R141C (4)	+	29/мигрень	ИМ-2; ТИА-1	1
3	М/47	p.R169C (4)	+	39/ИМ	ИМ-2; ТИА-0	–
4	Ж/46	p.C174S (4)	+	41/ИМ	ИМ-2; ТИА-0	–
5	Ж/47	p.R169C (4)	–	36/ИМ	ИМ-3; ТИА-0	–
6	Ж/24	p.C542R (11)	–	20/мигрень	–	–
7	Ж/51	p.R169C (4)	+	25/мигрень	ИМ-1; ТИА-0	1; 3
8	М/40	p.C185R (4)	+	37/ИМ	ИМ-3; ТИА-3	1; 2; 3
8.1	М/39	p.C185R (4)	+	35/мигрень*	–	–
9	Ж/59	p.C185R (4)	+	15/мигрень	ИМ-1; ТИА-0	1
10	М/39	p.C388R (7)	–	32/мигрень	ИМ-1; ТИА-0	2
11	Ж/34	p.R153C (4)	+	26/мигрень	ИМ-1; ТИА-0	3
12	Ж/60	p.C183F (4)	–	50/когнитивные нарушения	ИМ-3; ТИА-0	1; 2; 3
13	Ж/36	p.G254C (5)	–	14/мигрень	ИМ-0; ТИА-2	–
	ИТОГО, n (%)		9 (64)	До 30 лет — 6 (43) После 50 лет — 1 (7)	12 (86)	8 (57)

Примечание: 1 — гипертоническая болезнь; 2 — заболевания сердца; 3 — ангиопатия сетчатки. \*Семейные случаи: 8 и 8.1 — родные братья. Знаком «–» обозначено отсутствие признака у пациента; n — число пациентов.

Table 1

Anamnesis of patients with a mutation of the *NOTCH3* gene

Patient	Sex/age	Aberration/ exon	Family history	Manifestation of disease, age/syndrome	Ischaemic strokes (IS)/TIA, number	Other disease
1	M/36	p.R133C (4)	+	33/ stroke	IS-1; TIA-1	2; 3
2	F/32	p.R141C (4)	+	29/migraine	IS-2; TIA-1	1
3	M/47	p.R169C (4)	+	39/stroke	IS-2; TIA-0	–
4	F/46	p.C174S (4)	+	41/stroke	IS-2; TIA-0	–
5	F/47	p.R169C (4)	–	36/stroke	IS-3; TIA-0	–
6	F/24	p.C542R (11)	–	20/migraine	–	–
7	F/51	p.R169C (4)	+	25/migraine	IS-1; TIA-0	1; 3
8	M/40	p.C185R (4)	+	37/stroke	IS-3; TIA-3	1; 2; 3
8.1	M/39	p.C185R (4)	+	35/migraine*	–	–
9	F/59	p.C185R (4)	+	15/migraine	IS-1; TIA-0	1
10	M/39	p.C388R (7)	–	32/migraine	IS-1; TIA-0	2
11	F/34	p.R153C (4)	+	26/migraine	IS-1; TIA-0	3
12	F/60	p.C183F (4)	–	50/cognitive impairment	IS-3; TIA-0	1; 2; 3
13	F/36	p.G254C (5)	–	14/migraine	IS-0; TIA-2	–
	Total, n (%)		9 (64)	Under 30 years — 6 (43) After 50 years — 1 (7)	12 (86)	8 (57)

Note: 1 — hypertension; 2 — heart disease; 3 — retinal angiopathy. \*Family cases: 8 and 8.1 — siblings. The sign “–” indicates the absence of a syndromes in the patient; n — the number of patients.

пространственной конформации внешнего домена, агрегации белка и его накоплению в базальной мембране гладкомышечных клеток сосудов и перицитов мозговых артерий и капилляров в виде гранулярного осмиофильного материала (ГОМ) [18]. В результате нарушается функция рецептора, который, как считается, участвует в процессах дифференцировки и созревания гладкомышечных клеток сосудов, а также передаче сигналов в ядро и активации ядерных факторов транскрипции. С другой стороны, аккумулярованный ГОМ, который устойчив к деградации, возможно, имеет токсические свойства. Примечательно, что при ЦАДАСИЛ поражаются не только

гладкомышечные клетки сосудов и перициты, но и эндотелиальные клетки и астроциты, что косвенно указывает на нарушение трофики тканей. В редких случаях у пациентов обнаруживают генетические варианты, не изменяющие число молекул цистеина во внешнем домене, однако их клиническая значимость остается невыясненной [4].

*Генетическое исследование.* Данные генетического исследования сопоставимы с исследованием H.S. Markus и соавт., в котором было показано, что частота кластеризации миссенс-мутаций в британской когорте больных ЦАДАСИЛ в экзонах 3 и 4 достигала 81% [11].

Клинические проявления ЦАДАСИЛ у пациентов с мутацией гена *NOTCH3*

Пациент	Мигрень/аура (+/-)	Головокружение	MoCA, балл	Нарушение высших мозговых функций	Психическое заболевание	Эпилепсия	Вид пареза	Неврологический статус
1	+/-	+	27	-	+	-	-	1; 2
2	+/+	+	22	-	+	+	гемипарез	1; 3
3	-	+	24	-	-	-	тетрапарез	4; 5
4	-	+	24	-	-	-	тетрапарез	1; 5
5	-	+	21	-	-	-	-	1; 3
6	+/-	+	24	-	-	+	-	-
7	+/+	+	29	-	+	-	гемипарез	3; 4
8	+/+	+	14	-	+	-	тетрапарез	2; 3; 4; 5; 6; 7
8.1	+/+	-	28	-	-	-	-	-
9	+/+	-	6	-	+	-	гемипарез	5; 6; 7
10	+/-	-	29	-	-	-	-	3
11	+/+	-	27	-	-	-	монопарез	2; 3; 4
12	-	+	15	+	+	-	монопарез	4; 5; 6; 7
13	+/+	-	21	+	-	-	гемипарез	-
	10 (71%)	9 (64%)	22,21 ± 3,66	2 (14%)	6 (43%)	2 (14%)	9 (64%)	

Примечание: 1 — глазодвигательные нарушения; 2 — центральное поражение лицевого нерва; 3 — гемипгестезия; 4 — псевдобульбарный синдром; 5 — мозжечковая атаксия; 6 — экстрапирамидные симптомы; 7 — газовые нарушения по центральному типу. Знаком «-» обозначено отсутствие признака у пациента.

Table 2

Clinical features of patients with CADASIL mutations

Patient	Migraine/aura (+/-)	Vertigo	MoCA, score	Disturbances of higher cerebral function	Psychiatric illness	Seizures	Paresis	Neurostatus
1	+/-	+	27	-	+	-	-	1; 2
2	+/+	+	22	-	+	+	hemiparesis	1; 3
3	-	+	24	-	-	-	tetraparesis	4; 5
4	-	+	24	-	-	-	tetraparesis	1; 5
5	-	+	21	-	-	-	-	1; 3
6	+/-	+	24	-	-	+	-	-
7	+/+	+	29	-	+	-	hemiparesis	3; 4
8	+/+	+	14	-	+	-	tetraparesis	2; 3; 4; 5; 6; 7
8.1	+/+	-	28	-	-	-	-	-
9	+/+	-	6	-	+	-	hemiparesis	5; 6; 7
10	+/-	-	29	-	-	-	-	3
11	+/+	-	27	-	-	-	monoparesis	2; 3; 4
12	-	+	15	+	+	-	monoparesis	4; 5; 6; 7
13	+/+	-	21	+	-	-	hemiparesis	-
	10 (71%)	9 (64%)	22.21 ± 3.66	2 (14%)	6 (43%)	2 (14%)	9 (64%)	

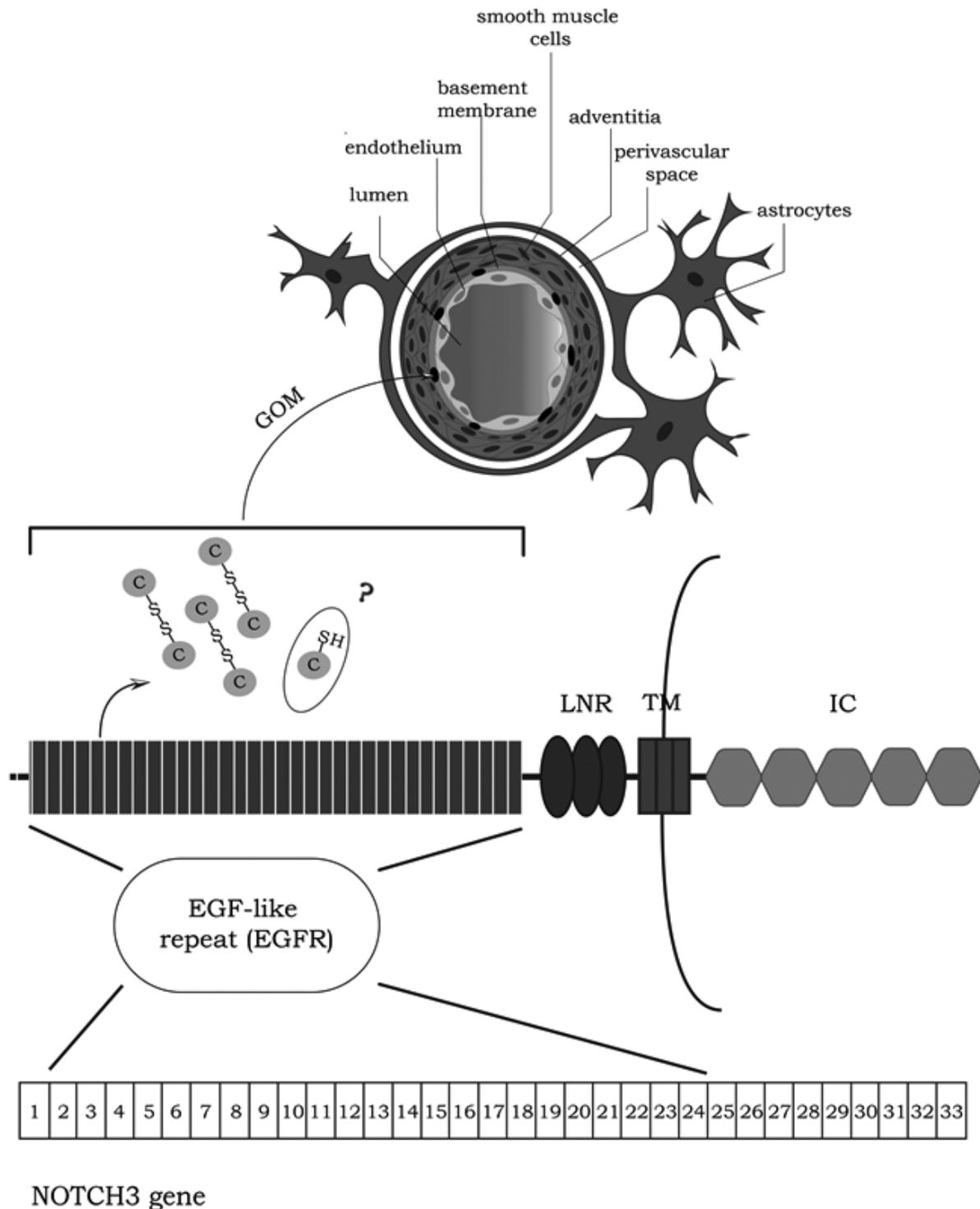
Note: 1 — oculomotor disfunction; 2 — central facial palsy; 3 — hemihypesthesia; 4 — pseudobulbar palsy; 5 — cerebellar ataxia; 6 — extrapyramidal symptoms; 7 — urinary urgency. The sign “-” indicates the absence of a sign in the patient.

Большинство мутаций в данном исследовании характеризовалось изменением числа цистеиновых остатков, однако у 2 пациентов обнаружена мутация с неопределенной клинической значимостью p.V322M, не приводящая к изменению числа молекул цистеина. Впервые в Российской Федерации мутация p.V322M была обнаружена и описана в работе С.Н. Иллариошкина и соавт., где она определена как патогенная [1]. В настоящем исследовании ее патогенетическое значение осталось неизвестным ввиду отсутствия подробного анамнеза пациента.

Демографические показатели и неврологический статус. Одним из наиболее частых симптомов заболевания является мигрень с аурой, которая

дебютирует в среднем в возрасте 30 лет. В исследуемой выборке средний возраст манифестации заболевания с мигрени составил 24 года, что может являться значимым для инициации молекулярно-генетического тестирования. Различные фенотипические варианты мигрени с аурой наблюдались у 7 из 14 (50%) пациентов, что совпадает с данными зарубежных авторов [19].

Другим типичным проявлением ЦАДАСИЛ считают ТИА и инфаркт мозга, которые представлены такими общепринятыми лакунарными синдромами, как изолированный моторный инсульт, атаксический гемипарез, чистый сенсорный инсульт и сенсомоторный инсульт. Из обследованных пациентов



**Рис. 3.** Схема патогенеза васкулопатии при ЦАДАСИЛ. Генетические aberrации во 2–24-м экзонах гена *NOTCH3* приводят к появлению нечетного числа молекул цистеина (на рисунке указано стрелкой) во внешнем домене рецептора *NOTCH3* (EGFR). В результате изменяется третичная структура EGF-подобных доменов, которые откладываются в базальной мембране сосудов в виде GOM (на рисунке указано стрелкой).

*Примечание:* EGFR — повторы, подобные доменам эпидермального фактора роста; LNR — богатые цистеином Lin12/NOTCH3 повторы; TM — трансмембранный домен; IC — внутриклеточный домен; GOM — гранулярный осмиофильный материал

**Fig. 3.** Pathogenesis of vasculopathy in CADASIL. Genetic aberrations in 2–24 exons of the *NOTCH3* gene lead to the appearance of an odd number of cysteine molecules (indicated by an arrow in the figure) in the external domain of the *NOTCH3* receptor (EGFR). As a result, the tertiary structure of EGF-like domains changes, which are deposited in the basement membrane of blood vessels in the form of GOM (indicated by an arrow in the figure).

*Note:* EGFR — epidermal growth factor-like repeat; LNR — Lin12 repeats; TM — transmembrane domain; IC — intracellular domain; GOM — granular osmiophilic material

у 12 человек (86% случаев) проявлением заболевания стало ОНМК, что сопоставимо с общемировой статистикой частоты встречаемости ишемических событий при ЦАДАСИЛ, равной 60–85% [18]. Основным проявлением перенесенного инфаркта мозга в большинстве случаев стали парезы различного типа, частота которых у пациентов в исследовании составила 64%. Из объективных неврологических синдромов наиболее распространенными были гемипарез, мозжечковая атаксия, глазодвигательные нарушения и псевдобульбарный синдром, частота которых совпадала с данными, представленными в других исследованиях [5]. Отличительной чертой ишемических событий при ЦАДАСИЛ является их повторяющийся характер, что соответствует данным, полученным в настоящем исследовании: однократные и повторные инсульты имели место у 6 и 6 пациентов соответственно, что является характерным для ЦАДАСИЛ [19].

Мозжечковая атаксия зарегистрирована у 6 пациентов, что составило 43% и соответствовало исследованию M. Dichgans и соавт., в котором мозжечковый синдром выявлен у 37% пациентов [5]. У 21% пациентов на МРТ обнаружены лакунарные инфаркты в мозжечке, вызвавшие атаксию. В 21% (3/14) других случаев мозжечковой атаксии лакунарных инфарктов в мозжечке не выявлено. Ранее в работах других авторов также были описаны случаи мозжечкового синдрома у пациентов с ЦАДАСИЛ без нейровизуализационных признаков церебральных инфарктов [20, 21]. Частота этого феномена неизвестна, однако в исследовании C. Vedeler и соавт. описан семейный случай ЦАДАСИЛ, в котором три родственника из четырех имели симптомы прогрессирующей мозжечковой дисфункции без соответствующих аномалий на МРТ [21]. Также в сообщении D.G. Park и соавт. высказано предположение о том, что мозжечковая атаксия может быть единственным начальным симптомом ЦАДАСИЛ, когда у пациента не наблюдается других типичных классических признаков [20]. Возможным объяснением является прогрессирующая эндотелиальная дисфункция, дегенерация и утолщение мышечной оболочки сосудов с последующим нарушением регуляции сосудистого тонуса, в результате чего развивается хроническая гипоперфузия мозжечка, которая уже в начальной стадии приводит к мозжечковой атаксии, но при этом структурные изменения не визуализируются при выполнении рутинных МРТ-протоколов [20].

Ухудшение когнитивного профиля подтверждено у 43% пациентов в виде нарушения внимания, снижения памяти, хотя, по данным ряда исследований, когнитивную дисфункцию наблюдают с частотой до 60% [22]. Считается, что повторные инсульты приводят к прогрессирующей деменции сосудистого типа, которая выявлена в настоящем исследовании у 3 пациентов, при этом у 1 пациента заболевание началось именно с когнитивной дисфункции в случае отсутствия мигренозных головных болей и зафиксированных клинически ОНМК. При МРТ у этого пациента выявлены очаги лейкоэнцефалопатии

в белом веществе головного мозга, что может свидетельствовать о перенесенных микроинфарктах мозга без явных очаговых неврологических проявлений, то есть клинически бессимптомных, с признаками постепенно и медленно прогрессирующей корково-подкорковой дисфункции, что отражает актуальность дифференциального диагноза ЦАДАСИЛ с когнитивными расстройствами различного генеза.

В группе обследованных пациентов регистрировалось головокружение системного и несистемного характера у 64% пациентов, причем у 43% пациентов оно не было связано с приступами мигренозной головной боли, а, вероятнее всего, наблюдалось либо как самостоятельный симптом ЦАДАСИЛ, либо как следствие лакунарных инфарктов в мозжечке или поражения височных долей мозга. Некоторые авторы относят головокружение к редким симптомам ЦАДАСИЛ, другие сообщают о высокой частоте — до 25%, что в совокупности с нашими данными свидетельствует о значимости этого клинического проявления при ЦАДАСИЛ [23].

Нарушения других высших мозговых функций являются редким симптомом заболевания, частота которого точно неизвестна [18]. В настоящем исследовании у 2 из 14 пациентов выявлены признаки корковой дисфункции в виде сенсомоторной афазии и пальцевой агнозии. Вероятно, субкортикальные инфаркты мозга привели к ишемии коры и некрозу нейронов в лобных, височных и теменных долях доминантного полушария мозга.

Одним из нечастых клинических синдромов ЦАДАСИЛ являются эпилептические припадки, распространенность которых достигает 10% [5]. В основном эпилепсия развивается после инсульта. В исследованной группе эпилептические припадки наблюдались у 2 пациентов из 14 (14%), но у 1 пациента в анамнезе не было зафиксированного инфаркта мозга, а на МРТ также не обнаружено лакунарных инфарктов. Генерализованные и фокальные эпилептические припадки без предшествующих ишемических событий в анамнезе ранее были описаны в работе J. Наан и соавт. [24]. Скорее всего, патогенез эпилепсии в данном случае связан с возможными ишемическими микроповреждениями нейронов.

*Ассоциированные с ЦАДАСИЛ заболевания.* В настоящее время высказываются противоречивые мнения касательно того, вызывает ли ЦАДАСИЛ поражение сердечно-сосудистой системы. Нами выявлено поражение сердца у 4 пациентов (28%), проявляющееся в основном в виде синдрома слабости синусового узла, блокады правой ножки пучка Гиса, диастолической дисфункции левого желудочка. Наши результаты согласуются с данными исследования Lesnik Oberstein и соавт., согласно которому до 25% пациентов с ЦАДАСИЛ имеют в анамнезе острый инфаркт миокарда или текущие патологические зубцы Q на ЭКГ [25].

В качестве сопутствующих состояний у 5 пациентов (36%) зафиксирована ангиопатия сетчатки, что также отмечено другими исследователями, которые регистрируют у пациентов с ЦАДАСИЛ сужение

просвета артерии, увеличение просвета вен и снижение плотности глубокого сосудистого сплетения сетчатки [26].

**Нейровизуализация при ЦАДАСИЛ.** Локализация структурных изменений на МРТ при ЦАДАСИЛ демонстрирует характерные особенности. В настоящем исследовании у 57% пациентов наблюдалось поражение передних отделов височных долей и у 57% — поражение наружных капсул, хотя, согласно исследованию H.S. Markus и соавт., вовлечение в патологический процесс полюсов височных долей и наружных капсул наблюдается в 89% и 93% случаев соответственно [11]. Такое расхождение может быть объяснено клинической гетерогенностью ЦАДАСИЛ, индивидуальными особенностями у пациентов в российской популяции, а также возрастом пациентов при ранней манифестации заболевания и давностью болезни. У одного пациента по данным МРТ выявлены очаги патологического сигнала в спинном мозге, а также олигоклональные иммуноглобулины в ликворе, что является более характерным для рассеянного склероза. В исследовании P. Bentley и соавт. также есть данные о пациенте с мутацией гена *NOTCH3*, очагами в спинном мозге и интратекальным синтезом олигоклональных IgG, поэтому остается открытым вопрос, может ли при ЦАДАСИЛ проявляться воспалительный компонент или представленные наблюдения отражают варианты коморбидности и развития демиелинизирующего процесса у носителя мутации в гене *NOTCH3* [27].

**Заключение.** Синдром ЦАДАСИЛ является клинически и визуализационно неоднородным неврологическим состоянием, проявления которого могут значительно варьировать. У пациентов в российской популяции распространенность аберраций ЦАДАСИЛ в исследованной группе в экзонах 2–7, 11 гена *NOTCH3* составляет около 11%, а самыми частыми стали мутации в 4-м экзоне (70,4%) и в 3-м и 6-м экзонах (по 8,8%). Велико число спорадических случаев, которое составляет 36% (5/14). Возраст дебюта ЦАДАСИЛ у пациентов в российской популяции значительно варьирует, в частности характерными являются как ранняя манифестация заболевания с мигрени, так и поздняя с деменции. Показано, что у пациентов может наблюдаться мозжечковая атаксия и эпилепсия без соответствующих структурных изменений на стандартной МРТ, что может косвенно свидетельствовать о развитии микроишемии/микромеморрагии и их значительном влиянии на нейроны уже на ранних этапах заболевания и требует более детального обследования. Не было обнаружено типичных для ЦАДАСИЛ МРТ-признаков болезни у всех обследованных нами пациентов: лишь у 57% пациентов выявлено поражение передних отделов височных долей и у 57% обследованных — поражение наружных капсул, что может свидетельствовать о возникновении указанных МРТ-паттернов в определенной стадии течения болезни и не у всех больных ЦАДАСИЛ. Также при нейровизуализационном исследовании у одного пациента с ЦАДАСИЛ наблюдались очаги поражения в спинном мозге, что не

исключает постановку диагноза ЦАДАСИЛ, но в то же время требует дальнейшего наблюдения за пациентом для исключения сосуществующего демиелинизирующего заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И., Партола М.В., Кандыба Д.В., Жулев Н.М. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене *Notch3*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008;2(2):45–50. [Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Shadrina M.I., Partola M.V., Kandyba D.V., Zhulev N.M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): first description of a Russian family with the identified mutation in the *Notch3* gene. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2008;2(2):45–50 (In Russian)]. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150113>
2. Bianchi S., Zicari E., Carluccio A., Di Donato I., Pescini F., Nannucci S. et al. CADASIL in central Italy: a retrospective clinical and genetic study in 229 patients. *J. Neurol.* 2015;262(1):134–141. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7533-2>
3. Rutten J.W., Dauwerse H.G., Gravesteyn G., van Belzen M.J., van der Grond J., Polke J.M. et al. Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: implications for CADASIL. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016;3(11):844–853. <https://doi.org/10.1002/acn3.344>
4. Bersano A., Ranieri M., Ciammola A., Cinnante C., Lanfranconi S., Dotti M. T. et al. Considerations on a mutation in the NOTCH3 gene sparing a cysteine residue: a rare polymorphism rather than a CADASIL variant. *Funct. Neurol.* 2012;27(4):247–252. PMID: 23597439
5. Dichgans M., Mayer M., Uttner I., Brüning R., Müller-Höcker J., Rungger G. et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: Clinical findings in 102 cases. *Ann. Neurol.* 1998;44(5):731–739. <https://doi.org/10.1002/ana.410440506>
6. Granild-Jensen J., Jensen U.B., Schwartz M., Hansen U.S. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy resulting in stroke in an 11-year-old male. *Dev. Med. Child Neurol.* 2009;51(9):754–757. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03241.x>
7. Мороз А.А., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Коновалов Р.Н., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Дифференциальная диагностика церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):75–80. [Moroz A.A., Abramychcheva N.Y., Stepanova M.S., Konovalov R.N., Timerbaeva S.L., Illarioshkin S.N. Differential diagnosis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):75–80. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174175-80>
8. Rutten J.W., Van Eijdsden B.J., Duering M., Jouvent E., Opherck C., Pantoni L., Federico A., Dichgans M., Markus H.S., Chabriat H., Lesnik Oberstein S.A.J. The effect of NOTCH3 pathogenic variant position on CADASIL disease severity: NOTCH3 EGFr 1–6 pathogenic variant are associated with a more severe phenotype and lower survival compared with EGFr 7–34 pathogenic variant. *Genet. Med.* 2019;21(8):676–682. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0306-z>
9. Gaaib J.N., Nassief A.F., Al-Assi A.H. Simple salting-out method for genomic DNA extraction from whole Blood. *Tikrit Journal of*

- Pure Science* 2011;16:1813–662. <https://www.researchgate.net/publication/271385502>
10. Federico A., Bianchi S., Dotti M.T. The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis. *Neurol. Sci.* 2005;26(2):117–124. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0444-3>
  11. Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A., Dong Y.B., Ali N., Crosby A.H., Powell J.F. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*. 2002;59(8):1134–1138. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.8.1134>
  12. Wang T., Sharma S. D., Fox N., Rossor M., Brown M.J., Sharma P. Description of a simple test for CADASIL disease and determination of mutation frequencies in sporadic ischaemic stroke and dementia patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000;69(5):652–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.5.652>
  13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
  14. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.). American Psychiatric Association. 2013. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing: 5–25. ISBN 978-0-89042-555-8
  15. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53(4):695–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
  16. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
  17. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A., Hurtig H.I., Zimmerman R.A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1987;149(2):351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
  18. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M., Tournier-Lasserre E., Bousser M.-G. Cadasil. *Lancet Neurol.* 2009;8(7): 643–653. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70127-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70127-9)
  19. Locatelli M., Padovani A., Pezzini A. Pathophysiological Mechanisms and Potential Therapeutic Targets in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Front Pharmacol.* 2020;11:321. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00321>
  20. Park D.G., Min J.H., Sohn Shyang, Sohn Y.B., Yoon J.H. Ataxia Associated with CADASIL: a Pathology-Confirmed Case Report and Literature Review. *Cerebellum*. 2020;19(6):907–910. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01173-z>
  21. Vedeler C., Bindoff L. A family with atypical CADASIL. *J. Neurol.* 2011;258(10):1888–9. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6023-z>
  22. Buffon F., Porcher R., Hernandez K., Kurtz A., Pointeau S., Vahedi K., Bousser M.-G., Chabriat H. Cognitive profile in CADASIL. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006;77(2):175–180. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.068726>
  23. Tan Q.-C., Zhang J.-T., Cui R.-T., Xu Q.-G., Huang X.-S., Yu S.-Y. Characteristics of CADASIL in Chinese mainland patients. *Neurol. India*. 2014;62(3):257–61. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.136900>
  24. Haan J., Lesnik Oberstein S.A.J., Ferrari M.D. Epilepsy in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Cerebrovasc. Dis.* 2007;24(2–3):316–7. <https://doi.org/10.1159/000106518>
  25. Lesnik Oberstein S.A.J., Jukema J.W., Van Duinen S.G., Macfarlane P.W., van Houwelingen H.C., Breuning M.H. et al. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(4):251–6. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085054.63483.40>
  26. Nelis P., Kleffner I., Burg M.C., Clemens C.R., Alnawaiseh M., Motte J. et al. OCT-Angiography reveals reduced vessel density in the deep retinal plexus of CADASIL patients. *Sci. Rep.* 2018;8(1):8148. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26475-5>
  27. Bentley P., Wang T., Malik O., Nicholas R., Ban M., Sawcer S., Sharma P. CADASIL with cord involvement associated with a novel and atypical NOTCH3 mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011;82(8):855–60. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.223297>