

## ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

# ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРТЕРИОПАТИИ С СУБКОРТИКАЛЬНЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ (ЦАДАСИЛ) С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Шейко Г.Е.<sup>1</sup>, Белова А.Н.<sup>1</sup>, Григорьева В.Н.<sup>1</sup>, Растеряева М.В.<sup>1</sup>, Косякина М.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>ООО «Тонус Лайф», Нижний Новгород, Россия

### Резюме

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) представляет собой наиболее частую форму моногенных болезней мелких сосудов головного мозга, однако осведомленность практических врачей относительно этого заболевания все еще остается низкой. Целью публикации является ознакомление клиницистов с рекомендациями Европейской академии неврологии, знание которых может помочь в своевременном выявлении ЦАДАСИЛ и выборе оптимальной тактики лечения пациентов. Представлено описание собственного клинического наблюдения.

**Ключевые слова:** церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией, ЦАДАСИЛ, моногенные болезни мелких сосудов головного мозга, рекомендации

**Для цитирования:** Шейко Г.Е., Белова А.Н., Григорьева В.Н., Растеряева М.В., Косякина М.Ю. Диагностика и терапия церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) с позиций современных рекомендаций. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(3):20–27. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-20-27

**Для корреспонденции:** Шейко Геннадий Евгеньевич — к.м.н., ассистент кафедры медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, e-mail: sheikogennadii@yandex.ru

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

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

### Информация об авторах

Шейко Г.Е., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Белова А.Н., <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>; e-mail: anbelova@mail.ru

Григорьева В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Растеряева М.В., <https://orcid.org/0000-0002-8462-3824>; e-mail: kt-niito@yandex.ru

Косякина М.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-6226-7323>; e-mail: m.kosyakina@tonusnn.ru

## DIAGNOSIS AND THERAPY OF CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL) FROM THE STANDPOINT OF MODERN RECOMMENDATIONS

Sheiko G.E.<sup>1</sup>, Belova A.N.<sup>1</sup>, Grigoryeva V.N.<sup>1</sup>, Rasteryaeva M.V.<sup>1</sup>, Kosyakina M.Y.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>LLC “Tonus Life”, Nizhny Novgorod, Russia

### Abstract

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is the most prevalent monogenic cerebral small-vessel disease, but doctor's knowledge in this sphere is still insufficient. We aimed to introduce the recommendations of the European Academy of Neurology to Russian clinicians because it can help them to discover CADASIL in time and to manage patients with this form of monogenic cerebral small-vessel disease. We present the own case report.

**Key words:** cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL, monogenic cerebral small-vessel disease, recommendations, case report

**For citation:** Sheiko G.E., Belova A.N., Grigoryeva V.N., Rasteryaeva M.V., Kosyakina M.Y. Diagnosis and therapy of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) from the standpoint of modern recommendations. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(3):20–27. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-20-27

**For correspondence:** Sheiko G.E. — e-mail: sheikogennadii@yandex.ru

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

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

**Information about authors**

Sheiko G.E., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru)

Belova A.N., <https://orcid.org/0000-0001-9719-6772>; e-mail: [anbelova@mail.ru](mailto:anbelova@mail.ru)

Grigoryeva V.N., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: [vrgr@yandex.ru](mailto:vrgr@yandex.ru)

Rasteryaeva M.V., <https://orcid.org/0000-0002-8462-3824>; e-mail: [kt-niito@yandex.ru](mailto:kt-niito@yandex.ru)

Kosyakina M.Y., <https://orcid.org/0000-0001-6226-7323>; e-mail: [m.kosyakina@tonusnn.ru](mailto:m.kosyakina@tonusnn.ru)

Received 16.08.2021

Accepted 04.04.2022

**Сокращения:** ЕАН — Европейская академия неврологии; мБМСГМ — моногенные болезни мелких сосудов головного мозга; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЦАДАСИЛ — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией; CADASIL — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; GOM — granular osmiophilic material (гранулярные осмиофильные включения); EGF $\alpha$  — epidermal growth factor-like repeats (фактор роста эпидермиса).

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) является наиболее частым вариантом моногенных болезней мелких сосудов головного мозга (мБМСГМ) [1]. Распространенность заболевания составляет 2–4 случая на 100 тыс. населения [2]; по мере улучшения диагностических возможностей эти показатели могут оказаться существенно более высокими [3].

ЦАДАСИЛ вызывается мутациями гена NOTCH3, расположенного на 19 хромосоме [4, 5]. Ген NOTCH3 кодирует белок NOTCH3, который принадлежит к семейству клеточных трансмембранных рецепторов и экспрессируется у человека гладкомышечными клетками сосудов и муральными клетками (перицитами), прилегающими снаружи к стенке капилляров и артериол [5, 6]. В качестве клеточного рецептора молекула NOTCH3 распознает сигнальную молекулу (лиганд), связывается с ней, изменяет свою структуру и активирует определенный сигнальный путь. Как и другие мембраносвязанные рецепторы, белок NOTCH3 имеет внеклеточную, трансмембранную и цитоплазматическую части (домены). Внеклеточный домен белка NOTCH3 включает последовательность из 34 повторяющихся фрагментов, подобных фактору роста эпидермиса (epidermal growth factor-like repeats, EGF $\alpha$ ) [4]. Каждый фрагмент EGF $\alpha$  богат аминокислотными остатками цистеина. В норме связывание NOTCH3-рецептора со специфическим для него лигандом инициирует последовательное расщепление NOTCH-рецептора с высвобождением его цитоплазматического домена, который после этого перемещается в ядро клетки и начинает участвовать

в регуляции экспрессии генов таким образом, что поддерживает нормальное функционирование гладкомышечных клеток стенок артериол [6].

Ген белка NOTCH3 имеет 33 экзона; к настоящему времени определено более 230 его мутаций. Большинство из вызывающих ЦАДАСИЛ мутаций локализованы в тех экзонах гена NOTCH3, которые кодируют один из 34 EGF $\alpha$  соответствующего белка [4, 6]. В результате этих мутаций изменяется (увеличивается либо уменьшается) число цистеиновых остатков в EGF $\alpha$  NOTCH3-рецептора. Измененный внеклеточный домен NOTCH3-рецептора начинает накапливаться во внеклеточном пространстве, что в конечном итоге приводит к дегенерации гладкомышечного слоя сосудистой стенки [5]. Гибель гладких мышечных клеток и отложение грануляционной ткани в стенках артерий мелкого калибра способствуют развитию лакунарных инфарктов и лейкоэнцефалопатии.

Заболевание относится к аутосомно-доминантным, однако семейный анамнез прослеживается не всегда — вследствие мягкого течения и/или диагностической ошибки болезнь у кровного родственника может остаться нераспознанной либо мутация может возникнуть впервые (*de-novo*) [1].

Специфические депозиты патологического белка обнаруживаются в мелких сосудах и капиллярах многих областей человеческого тела, однако по неизвестным пока причинам клинические проявления заболевания касаются лишь центральной нервной системы; формами клинической манифестации ЦАДАСИЛ являются мигрень с аурой, острая энцефалопатия, повторные лакунарные инсульты, когнитивные и эмоционально-волевые нарушения [7]. Инсульты, как правило, носят ишемический характер, однако у пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, описаны случаи развития геморрагических нарушений мозгового кровообращения; инсульты чаще развиваются в среднем возрасте (40–60 лет); курение и артериальная гипертензия способствуют более раннему развитию заболевания [8]. Тяжесть инсульта может зависеть от локализации мутации в гене NOTCH3 [3]. Для ЦАДАСИЛ характерны также постепенное прогрессирование когнитивных нарушений с исходом в деменцию, нарушения походки и аффективные расстройства (чаще по типу депрессии) [9, 10].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявляет распространенные симметричные и прогрессивно увеличивающиеся в размерах субкортикальные очаги поражения белого вещества головного мозга, лакуны, микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства [11, 12]. Нейровизуализационным маркером ЦАДАСИЛ считается гиперинтенсивность белого вещества в области передних отделов височных долей, однако у некоторых пациентов с ЦАДАСИЛ этот признак не обнаруживается [1]. Морфологическим биомаркером является обнаруживаемое при помощи электронной микроскопии гранулярные осмиофильные включения (granular osmiophilic material, GOM), контактирующие с муральными клетками мелких артерий [13].

Несмотря на то что в отечественной литературе представлены описания пациентов с ЦАДАСИЛ [9, 10, 12, 14–17] и издано учебно-методическое пособие на эту тему [18], нередко диагноз устанавливается со значительным опозданием, а ведение пациентов вызывает у врачей много вопросов. Целью публикации является ознакомление врачей с рекомендациями Европейской академии неврологии (ЕАН), конкретизирующими подходы к диагностике и лечению мБМСГМ, а также описание собственного наблюдения с целью демонстрации актуальности этих рекомендаций.

Рекомендации ЕАН были разработаны группой экспертов [1], для выработки консенсусных решений был применен метод Дельфи, предполагающий использование специальной технологии обобщения мнений экспертов с применением структурированных анкет и голосования [19]. Рекомендации касаются генетического исследования, клинических и нейровизуализационных аспектов диагностики, а также терапевтических подходов у пациентов с различными вариантами известных в настоящее время видов мБМСГМ — таких, как церебральная аутосомная рецессивная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL), аутосомно-доминантная микроангиопатия на фоне мутации гена индуцируемой тепловым шоком сериновой пептидазы 1 (autosomal dominant high temperature requirement A serine peptidase 1, HTRA1), катепсин-А-связанная артериопатия с инсультами и лейкоэнцефалопатией (cathepsin-A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy, CARASAL), понтинная аутосомно-доминантная микроангиопатия и лейкоэнцефалопатия (pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy, PADMAL), болезнь Фабри, митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS), микроангиопатия на фоне мутации гена IV типа коллагена COL4A1 (collagen 4A1/A2 microangiopathy, COL4A1), васкулопатия сетчатки с церебральной лейкоэнцефалопатией и системными проявлениями

(retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations, RVCL-S) [1].

В рекомендациях предоставлен перечень тех «красных флажков», выявление которых у пациента предполагает наличие моногенного цереброваскулярного заболевания. К ним относятся: семейный анамнез, кровное родство, молодой возраст дебюта заболевания,стораживающие экстрацеребральные/системные проявления, клинические и нейровизуализационные особенности, типичные для того или иного варианта мБМСГМ. При выявлении «красных флажков» диагноз мБМСГМ нельзя исключать, в том числе у пациентов с традиционными факторами риска цереброваскулярных заболеваний.

Рекомендации ЕАН касаются всех перечисленных выше форм мБМСГМ, однако в рамках данной статьи мы остановимся лишь на тех из них, которые относятся к ЦАДАСИЛ наиболее распространенной формы; остальные варианты мБМСГМ требуют отдельного детального рассмотрения [1].

#### Генетическое исследование

- Диагноз ЦАДАСИЛ может быть окончательно подтвержден только генетическим исследованием, выявившим мутацию NOTCH3, изменяющую число цистеинов в одном из 34 EGF-доменов белка NOTCH3.
- Диагноз ЦАДАСИЛ может быть установлен также с помощью биопсии кожи в тех случаях, когда при помощи электронной микроскопии обнаруживаются GOM; однако первым диагностическим шагом должно быть генетическое исследование.
- При обнаружении новой мутации NOTCH3 неизвестной значимости диагноз может быть уточнен на основании исследования биоптата кожи путем его электронной микроскопии и/или иммуноокрашивания на внеклеточный домен NOTCH3. Все или почти все варианты, приводящие к ЦАДАСИЛ, обуславливают потерю или увеличение числа аминокислотных остатков цистеина в повторах EGF. Сообщалось о некоторых вариантах, не изменяющих цистеин, но был достигнут консенсус, что подавляющее большинство этих вариантов не являются патогенными. В таких случаях электронная микроскопия, выявляющая GOM, может быть полезным диагностическим инструментом.

#### Клиническая и нейровизуализационная диагностика

- Диагноз ЦАДАСИЛ следует рассматривать у любого пациента с необъяснимыми симметричными перивентрикулярным поражением белого вещества головного мозга и положительным семейным анамнезом мигрени с аурой, инсультом, расстройствами настроения или деменцией.
- Локализация изменений белого вещества (гиперинтенсивность в режиме T2 МРТ) в передних отделах височных долей является типичной для ЦАДАСИЛ, но может и отсутствовать.

- ЦАДАСИЛ нельзя исключать в тех случаях, когда в медицинском или семейном анамнезе отсутствует мигрень с аурой.
- ЦАДАСИЛ может проявляться в форме легких признаков или симптомов даже у лиц пожилого (старше 70 лет) возраста с отсутствием инсульта в медицинском анамнезе и при отрицательном семейном анамнезе.
- У большинства пациентов есть семейный анамнез, однако даже при его отсутствии следует рассмотреть диагноз в тех случаях, когда клинический и нейровизуализационный фенотип соответствует ЦАДАСИЛ.
- ЦАДАСИЛ нельзя исключать при наличии общих факторов риска цереброваскулярных заболеваний и обширном поражении белого вещества, проявляющегося гиперинтенсивностью сигнала в T2-режиме МРТ. ЦАДАСИЛ может возникать у пациентов как с сердечно-сосудистыми факторами риска, так и без них, при этом сердечно-сосудистые факторы риска связаны с более ранним возрастом развития инсульта.
- ЦАДАСИЛ следует учитывать при дифференциальной диагностике рассеянного склероза.

#### **Организация медицинской помощи**

##### ***Общие положения для всех вариантов мБМСГМ***

- Пациенты с мБМСГМ должны находиться под наблюдением специализированных центров и/или опытного невролога.
- Генетическое консультирование должно включать обсуждение планирования семьи, включая возможность пренатальной диагностики и предимплантационной генетической диагностики.
- Членам семьи пробанда следует предложить по крайней мере одну консультацию с клиническим генетиком или специалистом в области наследственных заболеваний для генетического консультирования.
- При выявлении генетической патологии пациентам с мБМСГМ при необходимости должна быть предложена психологическая поддержка.
- Поскольку было показано, что сосудистые факторы риска увеличивают тяжесть ЦАДАСИЛ и вполне могут влиять и на течение других, более редких мБМСГМ, после генетической диагностики следует тщательно оценить имеющиеся у пациента с мБМСГМ факторы сосудистого риска и дать ему рекомендации по поводу изменения образа жизни (прекращение курения, здоровое питание, физические упражнения).
- У пациентов с мБМСГМ следует ежегодно оценивать профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- При генетическом подтверждении диагноза мБМСГМ следует рекомендовать выполнение МРТ головного мозга, независимо от наличия клинических признаков или симптомов.
- Выполнение последующих МРТ головного мозга показано только в случаях появления новых признаков или симптомов.

#### ***Особенности медицинской помощи пациентам с ЦАДАСИЛ***

- У пациентов с ЦАДАСИЛ следует мониторировать когнитивные функции; в случае выявления когнитивных нарушений должны быть предложены нейропсихологическое обследование и социальная поддержка.
- Нет доказательств необходимости применения антиагрегантов у тех пациентов с ЦАДАСИЛ, которые не перенесли клинический ишемический инсульт.
- Пациентам с ЦАДАСИЛ при остром ишемическом инсульте, вызванном поражением мелких сосудов (что почти всегда так), не следует выполнять тромболизис.
- Терапия статинами не рекомендуется тем пациентам с ЦАДАСИЛ, у которых наблюдается нормальный уровень холестерина (даже перенесшим инсульт); однако терапия статинами не противопоказана.
- Нет доказательств того, что пациентам с ЦАДАСИЛ и мигренью противопоказано применение триптанов. Первоначально предполагали, что при таких цереброваскулярных заболеваниях, как ЦАДАСИЛ, триптаны противопоказаны, однако недавние данные показали, что при ЦАДАСИЛ они безопасны и помогают при приступах мигрени примерно в половине случаев [20].
- Нет доказательств того, что следует применять ацетазолamid; требуются клинические исследования относительно возможности его использования.
- Пациентов с ЦАДАСИЛ можно лечить психиатрическими препаратами в соответствии с рекомендациями для других цереброваскулярных заболеваний.
- Антикоагулянты не рекомендуются к применению с целью профилактики инсульта при ЦАДАСИЛ из-за риска внутримозгового кровоизлияния, но они не противопоказаны, если есть другие веские показания (например, фибрилляция предсердий, тромбоэмболия легочной артерии).
- Нет доказательств того, что пациентам с ЦАДАСИЛ противопоказано использование оральных контрацептивов.
- При хирургических вмешательствах у пациентов с ЦАДАСИЛ рекомендуются использовать такие анестезиологические пособия, которые поддерживают гемодинамическую стабильность и предотвращают гипотензию. При ЦАДАСИЛ имеются нарушения церебральной ауторегуляции, поэтому внезапное и чрезмерное снижение артериального давления может привести к ишемическому повреждению белого вещества головного мозга.
- Беременность и роды ассоциируются с повышенным риском преходящих неврологических нарушений, в основном связанных с аурой мигрени и особенно часто возникающих

в послеродовой период, об этом следует информировать пациентку и акушера. ЦАДАСИЛ не является противопоказанием к беременности; во время беременности не требуется профилактика гепарином или аспирином. Однако может наблюдаться ухудшение течения мигрени, особенно в послеродовом периоде, когда могут развиваться ассоциированная с мигренью спутанность сознания и энцефалопатия.

Следует отметить, что используемые ранее критерии диагностики вероятного, возможного и достоверного ЦАДАСИЛ утратили свое клиническое значение, поскольку стало доступным подтверждение диагноза на молекулярно-генетическом уровне [21, 22].

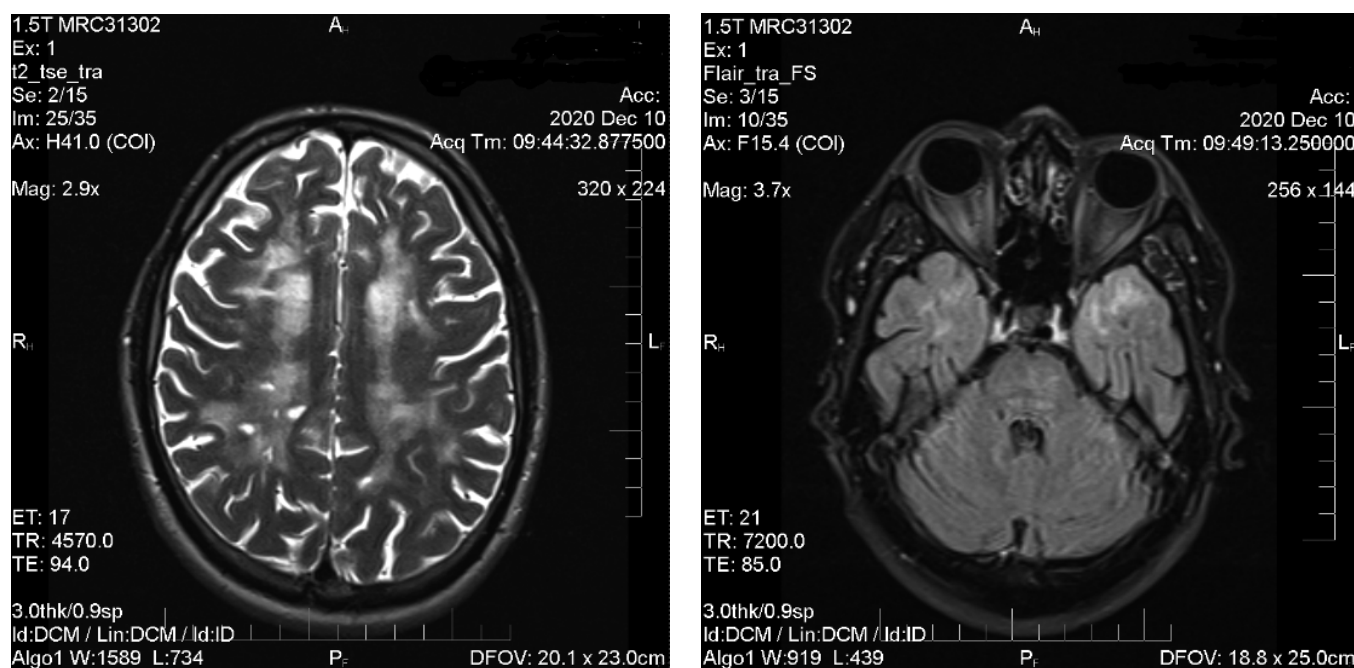
Приводим **собственное наблюдение**, иллюстрирующее целесообразность соблюдения диагностического алгоритма и терапевтических подходов при ЦАДАСИЛ.

Пациент С., мужчина, 1984 г.р., обратился в июне 2021 г. с просьбой назначить ему биопсию кожи, поскольку сомневался в ранее выставленном ему диагнозе «ЦАДАСИЛ». Анамнез заболевания. С 2013 г. пациента стали беспокоить частые (до нескольких раз в неделю) приступы интенсивной односторонней головной боли, чаще справа, пульсирующего характера, усиливавшиеся при физической нагрузке и проходящие после сна. Головной боли предшествовала зрительная аура (нечеткость зрения). В конце января 2013 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции и повышения температуры тела до 39 °С развился однократный кратковременный (продолжительностью около одной минуты) бессудорожный эпизод потери сознания со спонтанным восстановлением. На МРТ головного мозга (январь 2013 г.) в белом веществе лобных, теменных, височных долей с обеих сторон паравентрикулярно и субкортикально, а также в базальных структурах выявлены множественные (более 20) очаги демиелинизации, гиперинтенсивные в режимах T2 и TIRM, изогипоинтенсивные в режиме T1, с явлениями умеренного перифокального отека размерами от 0,2 см до 1,8 см. Очаги не накапливали контрастное вещество. В спинном мозге очаговых изменений выявлено не было. Пациент был госпитализирован с диагнозом «Острый диссеминированный энцефаломиелит», проведен курс терапии кортикостероидами. Приступы нарушения сознания больше не повторялись, однако сохранялись головные боли. В мае 2014 г. пациент повторно был консультирован неврологом. При осмотре убедительной очаговой неврологической симптоматики не обнаруживалось. Отрицательной динамики на МРТ головного мозга не отмечалось. Исследование зрительных вызванных потенциалов продемонстрировало умеренное нарушение проведения зрительной афферентации в кору с обеих сторон по демиелинизирующему типу. Результаты обследования позволили исключить инфекционные (ВИЧ, сифилис, герпетические инфекции, гепатит В и С, боррелиоз) заболевания, системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром.

Пациенту был установлен диагноз «Клинически изолированный синдром (дебют рассеянного склероза). Головная боль мигренозного характера». От назначения рекомендованной ему терапии иммуномодулирующими препаратами пациент отказался. В период с 2014 по 2017 г. у пациента сохранялись постоянные головные боли, на фоне которых стали постепенно прогрессировать когнитивные нарушения (снижение памяти и внимания, инертность мышления). В мае 2017 г. пациент впервые стал отмечать слуховые (плач ребенка) и зрительные («вокруг летают разноцветные вирусы») галлюцинации, возникавшие на высоте головных болей. На МРТ головного мозга отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения числа очагов, появления кистозной трансформации части очагов и наличие очага в правой теменной области, накапливавшего гадолиний. В цереброспинальной жидкости был обнаружен 1-й тип синтеза олигоклональных антител. Пульс-терапия кортикостероидами не дала положительного эффекта. На протяжении 2017 г. пациент неоднократно консультировался у различных неврологов, емуставлялись диагнозы «Рассеянный энцефаломиелит», «Нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы», «Лейкоэнцефалопатия». В январе 2018 г. врач-пульмонолог предположил диагноз «Саркоидоз» на основании результатов компьютерной томографии легких, выявившей множественные двусторонние субплевральные узлы фиброзной плотности размерами до 6×11 мм. Однако анализ на активность ангиотензинпревращающего фермента оказался отрицательным, а от диагностической биопсии пациент отказался. В 2018 г. пациент был впервые направлен на генетическую диагностику мутаций гена NOTCH3. Методом автоматического секвенирования был проведен частичный анализ гена NOTCH3 (синдром CADASIL, NM 00435.2). В экзоне 4 гена была обнаружена замена с.544C>T (p.R182C) в гетерозиготном состоянии, описанная в базе HGMD под номером CM961044, что послужила основанием к установлению диагноза ЦАДАСИЛ.

При повторном, более тщательном сборе семейного анамнеза было выяснено, что дед пациента по материнской линии перенес 3 инсульта и скончался в возрасте 60 лет. Мать пациента перенесла повторные инсульты в возрасте 54 и 58 лет; кроме того, у нее наблюдалось прогрессирующее снижение когнитивных функций. Исследование гена NOTCH3 у матери пациента, выполненное летом 2018 г., выявило точно такую же мутацию, как и у ее сына. В сентябре 2018 г. мать пациента в возрасте 66 лет перенесла очередной инсульт с летальным исходом.

При неврологическом осмотре у пациента выявлялись положительные рефлексы орального автоматизма, симптом Тремнера, умеренно выраженная статодинамическая атаксия, нарушения функции тазовых органов по типу гиперактивного мочевого пузыря. При осмотре обращала на себя выраженная когнитивная дисфункция: нарушения памяти, внимания, зрительно-пространственной ориентации, праксиса, брадифрения и интеллектуальное снижение. В связи



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография головного мозга (10.12.2020 г.):

А. Аксиальный срез, режим T2 — множественные разнокалиберные зоны повышенного сигнала в белом веществе лобных, теменных, височных и левой затылочной доли субкортикально, пара- и перивентрикулярно в основном неправильной овальной формы с достаточно четкими и ровными контурами, часть из них с тенденцией к слиянию. Б. Аксиальный срез, режим FLAIR-FS — очаги в белом веществе передних отделов височных долей повышенного сигнала

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging of the brain (10.12.2020):

А. The axial plane, mode T2 — multiple different-sized areas of increased signal in the white matter of the frontal, parietal, temporal and left occipital lobe subcortical, para-and periventricular mainly irregular oval shape with a sufficiently clear and smooth contours, some of them with a tendency to merge. Б. The axial plane, the regime FLAIR-FS — foci of increased signal in the white matter of the anterior temporal lobes

с тем, что пациент нуждается в помощи при решении бытовых и финансовых вопросов, он вынужден проживать с тетей по материнской линии.

На МРТ головного мозга выявлены зоны множественных разнокалиберных кистозно-глиозно-атрофических изменений в белом веществе обоих полушарий головного мозга, в том числе характерные для ЦАДАСИЛ гиперинтенсивные очаги в белом веществе передних отделов височных долей (рис. 1).

Таким образом, диагноз ЦАДАСИЛ был установлен у пациента лишь спустя 5 лет от появления первых симптомов заболевания. У пациента с головными болями мигренозного характера не были своевременно выявлены «красные флажки», указывающие на возможный наследственный характер заболевания: в первую очередь, не был вовремя собран семейный анамнез. Несмотря на «классические» проявления болезни (прогрессирующие когнитивные нарушения, психотические проявления, характерные нейровизуализационные признаки) и минимально выраженную очаговую неврологическую симптоматику, пациент достаточно длительное время наблюдался с диагнозом «рассеянный склероз».

Поскольку у пациента была выявлена мутация NOTCH3 известной значимости, ему не требовалось проведение дополнительного исследования биоптата кожи. Следование рекомендациям ЕАН помогло оптимизировать тактику ведения пациента

и обосновать родственникам, которые настаивали на проведении электронной микроскопии, бессмысленность проведения дополнительного инвазивного и затратного медицинского вмешательства.

Несмотря на отсутствие патогенетической терапии и препаратов с доказанной эффективностью при когнитивных нарушениях при ЦАДАСИЛ, пациенту был назначен ривастигмин [1].

**Заключение.** Моногенные болезни мелких сосудов головного мозга представляют собой редкие заболевания, вызывающие диагностические трудности и вопросы при определении тактики ведения пациентов. Знакомство с современными рекомендациями помогает практическому врачу своевременно устанавливать диагноз и выбирать оптимальную тактику ведения больного с наследственной цереброваскулярной патологией.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mancuso M., Arnold M., Bersano A., Burlina A., Chabriat H., Debetto S. et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2020;27(6):909–927. <https://doi.org/10.1111/ene.14183>
2. Narayan S.K., Gorman G., Kalaria R.N., Ford G.A., Chinnery P.F. The minimum prevalence of CADASIL in northeast England.

- Neurology*. 2012;78(13):1025–1027. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824d586c>
3. Rutten J.W., Van Eijdsden B.J., Duering M., Jouvent E., Opherk C., Pantoni L. et al. 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(3):676–682. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0088-3>
  4. 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. doi: 10.3389/fphar.2020.00321
  5. Manini A., Pantoni L. CADASIL from Bench to Bedside: Disease Models and Novel Therapeutic Approaches. *Mol Neurobiol*. 2021;58(6):2558–2573. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02282-4>
  6. Ferrante E.A., Cudrici C.D., Boehm M. CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives. *Curr Opin Hematol*. 2019;26(3):193–198. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000497>
  7. 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(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0778-8>
  8. Adib-Samii P., Brice G., Martin R.J., Markus H.S. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke*. 2010;41(4):630–634. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.56840>
  9. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И., Партола М.В., Кандыба Д.В., Жулев Н.М. Церебральная ауто-сомно-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 (Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj neurologii)*. 2008;2(2):45–50. (In Russ.)].
  10. Степанова М.С., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Ключников С.А., Калашникова Л.А., Захарова М.Н. и др. Церебральная ауто-сомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) у российских пациентов. *Медицинская генетика*. 2015;14(4):20–20. [Stepanova M.S., Abramychева N.Yu., Fedotova E.Yu., Klyushnikov S.A., Kalashnikova L.A., Zaharova M.N. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in Russian patients. *Medicinskaya genetika*. 2015;14(4):20–20. (In Russ.)].
  11. Ling Y., De Guio F., Jouvent E., Duering M., Herve D., Guichard J.P. et al. Clinical correlates of longitudinal MRI changes in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(7):1299–1305. <https://doi.org/10.1177/0271678X18757875>
  12. Данченко И.Ю., Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Канивец И.В., Акимова И.А., Монак А.А. Синдром CADASIL: дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(10–2):128–136. [Danchenko I.Yu., Kulesh A.A., Drobakha V.E., Kanivets I.V., Akimova I.A., Monak A.A. CADASIL syndrome: differential diagnosis with multiple sclerosis. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Specvypuski)*. 2019;119(10–2):128–136. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910128>
  13. Joutel A., Corpechot C., Ducros A., Vahedi K., Chabriat H., Mouton P. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996;383(6602):707–710. <https://doi.org/10.1038/383707a0>
  14. Карпова М.И., Бикбулатова А.Р., Порываева А.А., Деревянных Е.А., Маркова В.В., Сероусова О.В. Описание клинического наблюдения семьи с синдромом CADASIL. *Уральский медицинский журнал*. 2015;133(10):26–31. [Karpov M.I., Bikbulatova A.R., Poryvaeva A.A., Wooden E.A., Markov V.V., Serousova O.V. Description of clinical observation families with CADASIL syndrome. *Ural Medical Journal (Ural'skij medicinskij zhurnal)*. 2015;133(10):26–31. (In Russ.)].
  15. Кушнир Г.М., Йошина Н.Н., Новиков Н.Ю., Самохвалова В.В., Коробова А.А. ЦАДАСИЛ-синдром: проблемы дифференциальной диагностики. *Международный неврологический журнал (Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal)*. 2012;51(5):91–96. [Kushnir G.M., Ioshina N.N., Novikov N.Yu., Samokhvalova V.V., Korobova A.A., Kuzina O.S. CADASIL-syndrome: problems of differential diagnosis. *International neurological journal*. 2012;5(51):91–96. (In Russ.)].
  16. Макаров Н.С., Муравлева Э.А., Спиридонова С.В., Друзжинина О.А., Зуев В.В. Церебральная ауто-сомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL): обзор литературы. *Неврологический журнал*. 2014;19(6):4–8. [Makarov N.S., Muravleva E.A., Spiridonova S.V., Druzhinina O.A., Zuev V.V. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): literature review. *The Neurological Journal (Nevrologicheskij zhurnal)*. 2014;19(6):4–8. (In Russ.)].
  17. Мороз А.А., Абрамычева Н.Ю., Иванова Е.О., Коновалов Р.Н., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Атипичные клинические случаи церебральной ауто-сомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(1):68–72. [Moroz A.A., Abramychева N.Y., Ivanova E.O., Kononov R.N., Timerbaeva S.L., Illarioshkin S.N. Atypical clinical cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Annals of clinical and experimental neurology (Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj neurologii)*. 2017;11(1):68–72. (In Russ.)].
  18. Наследственные церебральные микроангиопатии (болезни мелких сосудов): диагностика и лечение: учебно-методическое пособие. Под ред. Добрыниной Л.А., Белопасовой А.В., Цыпущановой М.М. М.: ФГБНУ НЦН, 2020:40 с. URL: <https://www.neurology.ru/monografii-uchebniki-uchebnye-posobiya/nasledstvennye-cerebralnye-mikroangiopatii-bolezni-melkih> (дата обращения: 14.08.2021) [Hereditary cerebral microangiopathies (diseases of small vessels): diagnosis and treatment: educational and methodical manual. Ed. Dobrynina L.A., Belopasova A.V., Cypushtanova M.M. M.: FGBNU NCN, 2020: 40 p. URL: <https://www.neurology.ru/monografii-uchebniki-uchebnye-posobiya/nasledstvennye-cerebralnye-mikroangiopatii-bolezni-melkih> (date of request: 14.08.2021) (In Russ.)].
  19. Заболотских И.Б., Григорьев С.В., Белкин А.А., Лахин Р.Е. Технологии консенсуса при анализе рекомендаций: международный опыт применения метода Дельфи в анестезиологии и интенсивной терапии. Систематический обзор. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;(1):90–106. [Zabolotskikh I.B., Grigoryev S.V., Belkin A.A., Lakhin R.E. Consensus technologies in the analysis of guidelines: international experience of application of Delphi method in anesthesiology and intensive care. Systematic review. *Annals of critical care (Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova)*. 2021;(1):90–106. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-1-90-106>

20. Tan R.Y.Y., Markus H.S. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157613. doi: 10.1371/journal.pone.0157613
21. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur. J. Neurol*. 1998;5(3):219–233. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1998.530219.x>
22. 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. [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 Russ.)]. <https://doi.org/10.30629/2658-79472021-26-5-30-38>

Поступила 16.08.2021

Принята к печати 04.04.2022