

DOI: 10.34921/amj.2022.3.021

Kolenko O.İ., Demixova N.V., Yurçenko A.V., Yurçenko A.P.**SUBKORTİKAL İNFARKTLARLA VƏ LEYKOENSEFALOPATİYA İLƏ KEÇƏN
NADİR ANTOSOM-DOMİNANT BEYİN ARTERİOPATİYASI TƏSADÜFÜ***Sumı Dövlət Universiteti, Sumı, Ukrayna*

CADASİL və ya subkortikal (qabıqaltı) infarktlarla və leykoensefalopatiya ilə birgə keçən avtosom-dominant tipli nadir beyin arteriopatiyası – az rast gəlinən irsi mənşəli sindrom olub, müxtəlif klinik simptomlarla təzahür edir, klinik mənzərəsinin qeyri-spesifikliyinə görə ətraflı müayinə tələb edir. Bu xəstəlik həm də beyin işemiyasının və demensiyanın risk faktorlarından biridir. CADASİL-in səbəbi 19-cu xromosomda olan NOTCH3 qeninə mutasiyasıdır.

Məqalədə müəlliflərin 54 yaşlı qadında ilk dəfə aşkar etdikləri xəstəlik haqqında məlumat verilmişdir. Maqnit-rezonans tomoqrafiya zamanı beyin yarımkürələrinin hər ikisində əsasən periventrikulyar sahədə və subkortikal səviyyədə bir-birinə sirayət edən çoxsaylı patoloji MP-signal, T 2 rejimdə və FLAIR-rejimə hiperintensiv MP-signal müşahidə edilmişdir. Diqqətlə toplanan anamnez və dərin neyrovizuallaşdırıcı müayinələr, həmçinin aparıcı mütəxəssiz-rentgenoloqlarla məsləhətləşmələr ehtimal edilən xəstəliyin təsdiq edilməsinə və düzgün diaqnoz qoymağa imkan vermişdir.

Açar sözlər: CADASİL, demensiya, beyin insultu, arteriopatiya, MRT, beyin damarlarının xəstəlikləri

Ключевые слова: CADASIL, деменция, мозговой инсульт, артериопатия, МРТ, цереброваскулярные заболевания

Key words: CADASIL, arteriopathy, dementia, brain stroke, MRI, cerebrovascular disease

Коленко О.И., Демихова Н.В., Юрченко А.В., Юрченко А.П.**СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ
АРТЕРИОПАТИИ С СУБКОРТИКАЛЬНЫМИ ИНФАРКТАМИ И
ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ***Сумской государственной университет, Сумы, Украина*

CADASIL или редкая церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией – редкий синдром наследственной природы, имеющий разнообразные клинические симптомы и требующий глубокого изучения из-за неспецифической клинической картины, а также как один из факторов риска церебральных ишемий и деменции. Причиной CADASIL является мутация в гене NOTCH3 на 19-й хромосоме.

В работе представлен случай впервые выявленного заболевания у пациентки 54 лет. При выполнении магнитно-резонансной томографии в белом веществе обеих гемисфер мозга, преимущественно перивентрикулярно и субкортикально выявлены множественные участки патологического МР-сигнала сливного характера, гиперинтенсивного МР-сигнала в T2-режиме и FLAIR-режиме. Тщательно собранный анамнез и глубокое нейровизуализационное исследование с привлечением ведущих специалистов – рентгенологов страны позволило подтвердить предположение и поставить правильный диагноз.

CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) или редкая цереб-

ральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией – редкое заболевание

наследственной природы, требующее глубокого изучения ввиду полиморфной клинической картины [1-4]. В основе лежит генетически обусловленная моногенная артериопатия, в результате которой формируются очаги хронической ишемии. Причиной CADASIL является мутация в гене NOTCH3 на 19-й хромосоме. Во всем мире описано несколько сотен мутаций, и практически все эти мутации изменяют содержание цистеина во внеклеточном продукте гена NOTCH3. Указанный ген принадлежит к семейству высоко консервативных трансмембранных рецепторов, богатых повторами эпидермального фактора роста, в основном экспрессируемых в гладкомышечных клетках сосудов и перицитах, которые выполняют важные функции развития и участвуют в поддержании и обновлении тканей [1,3,4]. Мутация NOTCH3 определяет характерные клинические, нейрорентгенологические особенности синдрома. Считается, что основным возможным механизмом является дегенерация артерий с развитием окклюзии мелких сосудов белого вещества головного мозга за счет накопления аномального белка. Подобные изменения приводят к развитию хронической недостаточности кровоснабжения мозговых структур. Кроме того, гипоперфузия стимулирует высвобождение астроцитами в микроокружении сосудистой стенки эндотелина-1, который вызывает вазоспазм и нарушение кровотока [1,2,4,5,7].

Наиболее частыми симптомами CADASIL являются лакунарные инсульты, транзиторные ишемические атаки, когнитивные нарушения вплоть до выраженной деменции, расстройства аффективной сферы в виде депрессии и апатии. Бессимптомная стадия обычно продолжается до 40-45 лет. Интересным является факт более поздней манифестации заболевания у мужчин. Особенностью клиники является широкий спектр интенсивности отдельных симптомов даже среди представителей одной семьи. Характерным симптомом можно считать приступы головных болей по типу мигреней [4,5,8,9,10].

Магнитно-резонансная томография в CADASIL выявляет сильную гиперинтен-

сивность белого вещества, признаки предшествующих подкорковых инсультов и, реже, микрокровоизлияния [4,11, 12].

Широкое использование самых современных методов диагностики позволило расширить возможности диагностики и получить новые сведения о причинах мозговых ишемий. С другой стороны, исследователи получили огромное количество новых данных о морфологии и патофизиологии церебрального кровообращения, что поставило перед клинической медициной новые задачи [13-17]. Констатация подобных случаев позволяет учитывать не только ситуацию, но и избежать осложнений и улучшить прогноз.

Несмотря на проведенные исследования, позволившие получить большое количество информации о молекулярных и биологических аспектах CADASIL, этиопатогенетическая терапия синдрома остается сегодня недоступной, за исключением некоторых симптоматических подходов. В современной экспериментальной медицине в области моделей *in vitro* произошла революция благодаря широкому внедрению исследований, включающих использование стволовых клеток. Как следствие, в настоящее время исследуются новые терапевтические подходы, включая иммунотерапию, введение факторов роста и антисмысловых олигонуклеотидов [4,10,12].

Мы представляем случай синдрома CADASIL у пациентки отделения для больных с нарушениями мозгового кровообращения 4-й городской клинической больницы г. Сумы.

Жалобы и анамнез текущего эпизода болезни. Больная Ф., 54 лет, пенсионерка, была доставлена в отделение специализированной машиной неотложной помощи, в сопровождении врача-невропатолога. После беседы с родственниками стало известно, что после перенесенной эмоциональной травмы (кража денег) потеряла сознание, появилась «невнятная речь», шаткость при ходьбе, онемение и мышечная слабость в нижних конечностях и левой руке. Наблюдались эпизоды бесцельного хождения из комнаты в комнату.

Результаты объективного осмотра. Пациентка в сознании, ориентирована во

времени, пространстве и собственной личности. Эмоционально несколько лабильна. Телосложение – нормостеническое. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст., пульс 75 в 1 мин, ЧДД – 18 в 1 мин, живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, симптом Пастернацкого отрицательный. Черепные нервы: ослаблены зрачковые реакции на конвергенцию. Глазная щель слева сужена. Движения глазных яблок в полном объеме. Косоглазия нет. Легкая асимметрия лица. Опушен левый угол рта. Речь «смазанная», вероятно – дизартрия. Активные движения в левых конечностях несколько ограничены, мышечная сила снижена до трех баллов. Мышечный тонус удовлетворительный. Сухожильные рефлексы слева оживлены. Рефлекс Бабинского с двух сторон. Чувствительных расстройств нет. Менингеальные симптомы отсутствуют. Координационные пробы выполняет неуверенно. Походка атактическая, но без посторонней помощи. С помощью психологических тестов выявлены умеренные когнитивные нарушения (по шкале МоСА (Монреальская шкала когнитивных нарушений) – 19 баллов).

Дополнительными методами при участии речевого терапевта были выявлены семантическая афазия, аграфия и акалькулия.

Анамнез жизни. Росла и развивалась соответственно возрасту. Хронических заболеваний внутренних органов не имеет. Замужем, имеет двоих здоровых детей. В анамнезе два аборта, выкидышей нет. Курение, употребление алкоголя и психотропных лекарств отрицает. Из истории жизни известно, что с 20 лет пациентку беспокоят головные боли в височной области справа, сопровождающиеся тошнотой, иногда ухудшением зрения. На данную проблему ни родственники, ни сама пациентка особенного внимания не обращали. Приступы снимали доступными анальгетиками. Со слов родственников в последние месяцы стала рассеянной и невнимательной, появились проблемы с памятью. Сама заметила ухудшение памяти. Месяц назад был судорожный приступ. По поводу приступа также не обследовалась. Известно, что отец обследуемой перенес

инсульт, который стал причиной смерти. Ретроспективно установить причины и характер нарушения мозгового кровообращения невозможно. Такие факторы риска цереброваскулярных болезней, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий в семейном анамнезе отсутствуют. Артериальное давление пациентка систематически не контролировала.

Инструментальные и лабораторные исследования. Анализы крови (общий клинический и биохимический анализ крови и ликвора, ревматологические пробы, вирусологические исследования, анализ системы свертывания крови) отклонений не выявили. В цереброспинальной жидкости микобактерий туберкулеза, атипичных клеток, антител к цитомегаловирусу нет. Реакция Вассермана отрицательная. Антитела к ВИЧ не обнаружены. ЭКГ: ритм синусовый, регулярный. ЭЭГ – диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Осмотр специалистов: окулист — ангиопатия сетчатки обоих глаз; психиатр — отсутствие аффективных расстройств. Мониторинг показателей артериального давления продемонстрировал необходимость назначения антигипертензивной терапии.

МРТ головного мозга: в белом веществе обеих гемисфер мозга, преимущественно паравентрикулярно и субкортикально визуализируются множественные участки патологического МР-сигнала сливного характера, гиперинтенсивного МР-сигнала в T2-режиме и FLAIR-режиме. Гипоинтенсивные очаги в T1-режиме, без ярко выраженного ограничения диффузии на DWI, очаги с наличием микрокистозной энцефаломалии (Рис). Конвекситальные субарахноидальные пространства справа сглажены. Периваскулярные пространства умеренно расширены на уровне лобных и теменных долей, в медиобазальных отделах. В соответствии с заключением специалистов описанные МРТ-признаки верифицированы как синдром CADASIL с наличием признаков внутричерепной гипертензии.

На основании имеющихся объективных изменений и результатов МРТ заподозрили вероятный синдром CADASIL. От углуб-

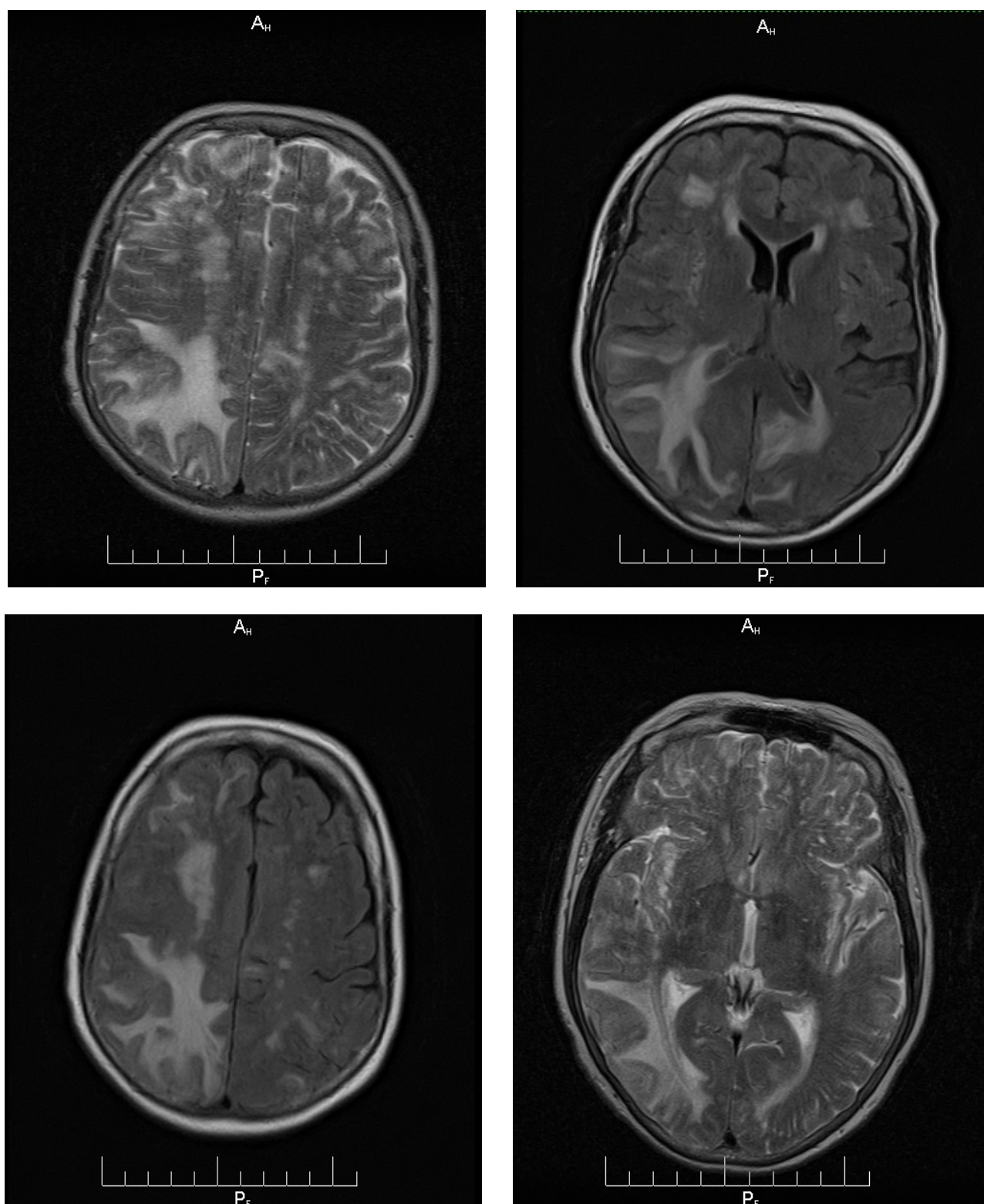


Рис. Магнитно-резонансные томограммы пациентки Ф. T2-взвешенное изображение. Аксиальная проекция

ленного обследования в генетическом центре больная категорически отказалась по социальным мотивам.

Больной проведена стандартная терапия, применяемая при ишемических инсультах. С целью профилактики был рекомендован

постоянный прием клопидогреля в дозе 75 мг в сутки. Также рекомендован регулярный прием статинов.

Таким образом, представленный случай можно рассматривать как один из редких неврологических синдромов, наряду с

MELAS-синдромом (синдром митохондриальной энцефаломиопатии с лактатацидозом и инсультоподобными эпизодами) и MERRF-синдромом (синдром миоклонус-эпилепсии с разорванными красными волокнами), которые относятся к группе мито-

хондриальных болезней и являются потенциальными факторами риска мозговых ишемий. Исключить их в данной ситуации позволили результаты МРТ-исследования и всесторонний анализ клинической составляющей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chojdak-Lukasiewicz J., Dziadkowiak E., Budrewicz S. Monogenic Causes of Strokes. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 23;12(12):1855.
2. Ekkert A., Šliachtenko A., Grigaitė J., Burnytė B., Utkus A., Jatužis D. Ischemic Stroke Genetics: What Is New and How to Apply It in Clinical Practice? *Genes (Basel)*. 2021 Dec 24;13(1):48.
3. Tojima M., Saito S., Yamamoto Y. et al. 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 Aug;25(8): e128-30.
4. Wang M.M. CADASIL. *Handb Clin Neurol*. 2018; 148: 733-743.
5. Demikhova N., Sukhonos V., Vynnychenko L. et al. Activation of lipid peroxidation in patients with renal hypertension // *Georgian Medical News*. – 2013. - № 215. – P. 51-55.
6. Korol L., Stepanova N., Vasylenko V. et al. Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, 2021, 1(69), 46-53. [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(69\).2021.07](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07)
7. Shkatula Y.V., Badion Y.A., Kasian S.N. et al. Predictive capabilities of using the shock index and its modifications for assessing hemodynamic disorders in victims with traumatic injuries. *Azerbaijan Medical Journal*, 2021, 1, 117–122.
8. Ferrante E.A., Cudrici C.D., Boehm M. CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives. *Curr Opin Hematol*. 2019 May;26(3):193-198.
9. Okada T., Washida K., Irie K. et al. Prevalence and Atypical Clinical Characteristics of NOTCH3 Mutations Among Patients Admitted for Acute Lacunar Infarctions. *Front Aging Neurosci*. 2020 May 14;12:130.
10. Park D. G., Min J. H., Sohn S. H., Sohn Y. B., Yoon J. H. Ataxia Associated with CADASIL: a Pathology-Confirmed Case Report and Literature Review. *Cerebellum*. 2020 Dec;19(6):907-910.
11. Mankovskiy D.S. Stroke after cardiac surgery: prognostic potential and personalized risk factors assessment. *Azerbaijan Medical Journal*, 2021, 3, 78–86.
12. Sari U.S., Kisabay A., Batur M. et al. CADASIL with Atypical Clinical Symptoms, Magnetic Resonance Imaging, and Novel Mutations: Two Case Reports and a Review of the Literature. *J Mol Neurosci*. 2019 Aug;68(4):529-538.
13. Demikhova N.V., Smyanov V.A., Prikhodko O.A. et al. The use of information and telecommunication technologies and problem-based learning (PBL) in the formation of competitive competence among medical masters of the Sumy State University // *Azerbaijan Medical Journal*. 2016, 2, 95-101.
14. Demikhov O., Dehtyarova I., Motrechko V. et al. Management aspects of children's health: dysplastic-dependent pathology of the bronchopulmonary system and ecological heterogeneity of the environment. *Azerbaijan Medical Journal*, 2022, 1, 144–150.
15. Demikhov O., Dehtyarova I., Rud O. et al. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 2020, 19(4), 722–729.
16. Mazur T., Demikhova N., Rudenko T. et al. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, 2021, 4, 36–43.
17. Popov S., Demikhova N., Melekhovets O. et al. Application of "reytoil" in prevention of atherosclerosis in diabetes patients // *Likars'ka sprava*. – 2012. - №8. – P.119-126.

Kolenko O.I., Demikhova N.V., Yurchenko A.V., Yurchenko A.P.

THE CASE OF RARE CEREBRAL AUTOSOME DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTIONS AND LEUKOENCEPHALOPATHY

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Summary. CADASIL is a rare hereditary disease that manifests with various clinical symptoms and needs detailed examination due to its clinical non-specificity. CADASIL is one of the risk factors for cerebral ischemia and dementia. It is an inherited arterial disease caused by mutations of Notch 3 gene on

chromosome 19.

The article provides information about the authors' case report discovered in a 54-year-old female patient. On a series of MR images in the white matter of both hemispheres of the brain, predominantly paraventricular and subcortical, multiple patches of the pathological MR signal of a drain character, hyperintensive MR signal in T2 mode and FLAIR mode are visualized.

Based on the existing objective changes, anamnesis and MRI results, CADASIL was diagnosed.

Автор для корреспонденции:

Коленко Оксана Ивановна – доцент кафедры нейрохирургии и неврологии, Сумский государственный университет

E-mail: o.kolenko@med.sumdu.edu.ua