

# **ACTUAL PROBLEMS OF MODERN SCIENCE**

Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference

Boston, USA  
January 31 – February 3, 2023

## **КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ АУТОСОМНО-ДОМІНАНТНОЇ АРТЕРІОПАТІЇ ІЗ СУБКОРТИКАЛЬНИМИ ІНФАРКТАМИ І ЛЕЙКОЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ (CADASIL)**

**Дятел Анастасія Сергіївна,**

лікар-інтерн

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,  
м. Київ, Україна, кафедра неврології

**Прокопів Марія Мирославівна,**

д.м.н., професор

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,  
м. Київ, Україна, кафедра неврології

**Трепет Ганна Сергіївна,**

к.м.н., доцент

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,  
м. Київ, Україна, кафедра неврології

**Трепет Лариса Миколаївна,**

лікар-невролог

КНП «Олександрівська клінічна лікарня міста Києва»

**Актуальність теми.** Синдром CADASILs — достатньо розповсюджене захворювання, що на тепер виявляється в сотнях сімей. Розповсюдженість CADASILs в різних популяціях складає в середньому 4,15 випадки на 100 000 населення. Оскільки тип успадкування CADASILs аутосомно-домінантний, то обидві статі уражуються однаково часто. Ген розташований на 19-й хромосомі в локусі 19q12 і містить 33 екзона. На сьогоднішній день описано 200 мутацій NOTCH3, більшість з них охоплює екзони 2-23. В основі патогенезу CADASILs лежить ураження артеріол діаметром 100 – 400 мкм. Церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія із субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією (CADASIL) характеризується повторними ішемічними інсультами підкіркової локалізації (60-80 %), мігренню з аурою (20-40%) , субкортикальною деменцією і афективними розладами у вигляді депресії і тривожності (100%).

**Клінічне спостереження.** Пацієнтка А., 80 р з необтяженим сімейним анамнезом, захворіла після сну, коли на фоні підвищення АТ до 220/100 мм рт.ст. раптово виникло порушення пам'яті, дезорієнтація, системне запаморочення, нудота, блювання, слабкість у лівих кінцівках, порушення вимови. В ургентному випадку була госпіталізована до відділення цереброваскулярної патології з підозрою на гостре порушення мозкового кровообігу. З

анамнезу життя відомо, що пацієнтка тривало страждає гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу, системно приймає відповідні ліки.

Соматичний огляд при поступленні: шкіра та видимі слизові блідо-рожеві. Гіперстенічної тілобудови. Набряки та патологічні висипання відсутні. Грудна клітка симетрична, рівномірно приймає участь в акті дихання. Аускультативно над легенями дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Межі абсолютної і відносної серцевої тупості відповідають нормі. Тони серця ритмічні, приглушені з частотою серцевих скорочень – 68 ртм. уд/хв, ЧД – 16/хв,  $t = 36,6^{\circ}\text{C}$ . Живіт м'який, симетричний, безболісний, бере участь в акті дихання, перистальтика вислуховується. Печінка по краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з 2-х сторін. Фізіологічні відправлення контролює. На момент поступлення глюкоза крові - 7,0 ммоль/л.

Неврологічний статус: свідомість ясна (Шкала ком Глазго -15 б), орієнтована в місці та часі, дещо некритична до свого стану. Менінгеальні знаки відсутні. Очні щілини S=D, зіниці рівномірні. Корнеальні рефлекси викликаються, фотореакції збережені. Конвергенція ослаблена з двох сторін. Дрібнорозмашистий ністагм вправо. Асиметрія носо-губних складок за рахунок зглаження лівої. Язик при висовуванні з рота відхиляється вправо. Піднебінний і глотковий рефлекси збережені. Ковтання не порушене. Мова дизартрична. Субкортикальні рефлекси: Марінеску-Родовичі, «хоботка». Помірний лівобічний геміпарез зі зниженням сили в лівих кінцівках до 3,5 балів. Сухожилкові рефлекси з кінцівок S > D. Позитивний симптом Бабінського зліва. Поверхнева больова чутливість та м'язово-суглобове відчуття не порушені. Іntenція та мимопопадання при виконанні координаторних проб праворуч.

Діагноз при поступленні: Інфаркт головного мозку (04.01.23) у судинах вертебрально-базиллярного басейну. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ст., ризик 4 (дуже високий). Ускладнений гіпертензивний криз від 04.01.23. ІХС: Дифузний кардіосклероз. СН I ст. Цукровий діабет тип II, середньої важкості.

Проведені обстеження: МСКТ головного мозку: даних за наявність гострого порушення мозкового кровообігу на момент обстеження не відзначається. ДЕП II.

УЗД МАГ: гемодинамічно позначені стенози не виявлено.

Огляд кардіолога - ІХС: Дифузний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ст., ризик (дуже високий). СН I ст.

Огляд офтальмолога- ДЗН: блідо-рожевий, контури чіткі. Артерії звужені, вени розширені. Макула та видима периферія без грубої патології.

За даними лабораторних аналізів: гіперглікемія- 7,27- 7,1-6,9 ммоль/л; підвищення рівня СРБ - 5,70 mg/L; підвищений відсоток протромбіну за Квіком - 119,5 %.

Отриманий негативний результат ПЛР мазка на виявлення РНК Ncov-2019, взятого при поступленні.

МРТ головного мозку: враховуючи наявність множинних зливних зон в паренхімі великого мозку, ураження моста, а також виражених атрофічних змін,

лейкоенцефалопатії - МР – картина з більшою вірогідністю може відповідати CADASIL.

Таким чином, враховуючи сукупність клінічних, лабораторних та інструментальних даних був встановлений діагноз: Церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія із субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією. Інфаркт головного мозку (04.01.23) у вертебро-базиллярному басейні. Ускладнений гіпертензивний криз від 04.01.23. ІХС: Дифузний кардіосклероз. СН I ст. Цукровий діабет тип II, середньої важкості. Проводилось лікування: інфузійна терапія MgSO<sub>4</sub> з аспаркамом, магнікор, аторвакор, бісопролол, рамізес, глюкофаж. На фоні проведеної терапії стан хворої покращився. На 4 добу покращилася мова, стабілізувалися гемодинамічні показники. На 6 добу нароста м'язова сила в лівих кінцівках до 4-4,5б.

Обговорення. Особливістю даного клінічного випадку було виникнення CADASIL на фоні легкого клінічного протікання та відсутністю мігренозних нападів. В ході обстеження пацієнтки проведено диференційну діагностику з MERRF і MELAS синдромами. антифосфоліпідним синдромом, розсіяним склерозом.

MELAS (синдром мітохондріальної енцефаломіопатії з лактатацидозом і інсультподібними епізодами) захворюванням, яке передається по материнській лінії або можливі нові мутації, що виникли в сім'ї, і характеризується розвитком інсультів у молодому віці, наявністю фокальних або генералізованих епіприпадків, приступами мігрені, деменції, рвоти, міопатичного синдрому, непереносимістю фізичних навантажень, глухотою і наявністю лактатацидозу крові. Додатковими методами диференціальної діагностики і підтвердження CADASIL може бути біопсія шкіри чи м'язової тканини, що виявляє специфічні осміофільні включення в стінках дрібних судин.

MERRF (синдром міоклонусепілепсії з розірваними червоними волокнами) також мітохондріальна патологія, передана по материнській лінії, проявляється і розвивається міоклонічним епілептичним характером, розвитком генералізованих тонікоклонічних (можливо атонічних) епіприпадків, міопатичного синдрому, деменції, атаксії, нейросенсорної тугоухості, атрофії нервових клітин, спастичних паралічів з підвищенням концентрації лактату і пірувату крові. На МР-томограмах головного мозку виявляється атрофія головного мозку і кальцифікація базальних гангліїв.

Відсутність у хворої міопатичного синдрому, міоклонічної епілепсії, низькорослі, порушення слуху, а також нормальний рівень лактату крові та зміни за даними МР-томографії, не є характерними для вищеописаних синдромів, дають нам підстави спростувати наявність у пацієнтки синдрому MELAS і MERRF.

Відсутність при огляді вогнищної неврологічної симптоматики, що збереглася, при достатньому стажі захворювання, відсутність симптомів залучення спинного мозку, а також змін на МРТ, типових для розсіяного склерозу, дозволили нам виключити у хворої даний діагноз. Також виникнення повторних ішемічних інсультів у нашої хворої дали підставу

для проведення диференціальної діагностики з антифосфоліпідним синдромом (АФС). АФЛ, впливаючи на різні ланки гемостазу, призводять до порушення рівноваги між згортаючою та протизгортаючою системами та виникнення тромбозів. У нашої хворої в клінічній картині не було системних проявів (виключаючи наявність інсультів), характерних для АФС, насамперед тромбозів артерій та вен, змін з боку крові та її системи згортання. Отже, сумнівною є наявність АФС у даної пацієнтки.

Заключення. CADASIL відноситься до спадкових судинних захворювань, яке може призвести до інвалідизації, когнітивних розладів та ранньої смерті. Наразі лікування CADASIL зосереджено на запобіганні судинних факторів ризику, а також симптоматичній терапії.

### Список літератури:

1. Chitnis, T., Hollmann, T. J. CADASIL mutation and Balo concentric sclerosis: a link between demyelination and ischemia? *Neurology* 78: 221-223, 2012. [PubMed: 22218279, related citations] [Full Text]
2. Dichgans, M., Mayer, M., Uttner, I., Bruning, R., Muller-Hocker, J., Rungger, G., Ebke, M., Klockgether, T., Gasser, T. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann. Neurol.* 44: 731-739, 1998. [PubMed: 9818928, related citations] [Full Text]
3. Golomb, M. R., Sokol, D. K., Walsh, L. E., Christensen, C. K., Garg, B. P. Recurrent hemiplegia, normal MRI, and NOTCH3 mutation in a 14-year-old girl: is this early CADASIL? *Neurology* 62: 2331-2332, 2004. [PubMed: 15210914, related citations] [Full Text]
4. Gravesteijn, G., Dauwese, J. G., Overzier, M., Brouwer, G., Hegeman, I., Mulder, A. A., Baas, F., Kruit, M. C., Terwindt, G. M., van Duinen, S. G., Jost, C. R., Aartsma-Rus, A., Lesnik Oberstein S. A. J., Rutten, J. W. Naturally occurring NOTCH3 protein aggregation and disease severity in CADASIL patients. *Hum. Molec. Genet.* 29: 1853-1863, 2020. [PubMed: 31960911, images, related citations] [Full Text]
5. Hutchinson, M., O'Riordan, J., Javed, M., Quin, E., Macerlaine, D., Willcox, T., Parfrey, N., Nagy, T. G., Tournier-Lasserre, E. Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy (CADASIL). *Ann. Neurol.* 38: 817-824, 1995. [PubMed: 7486874, related citations] [Full Text]
6. Low, W. C., Junna, M., Borjesson-Hanson, A., Morris, C. M., Moss, T. H., Stevens, D. L., St Clair, D., Mizuno, T., Zhang, W. W., Mykkanen, K., Wahlstrom, J., Andersen, O., Kalimo, H., Viitanen, M., Kalaria, R. N. Hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type is a novel disorder different from NOTCH3 causing CADASIL. *Brain* 130: 357-367, 2007. [PubMed: 17235124, related citations] [Full Text]
7. Pantoni, L., Pescini, F., Nannucci, S., Sarti, C., Bianchi, S., Dotti, M. T., Federico, A., Inzitari, D. Comparison of clinical, familial, and MRI features of CADASIL and NOTCH3-negative patients. *Neurology* 74: 57-63, 2010. [PubMed: 20038773, related citations] [Full Text]

8. Rutten, J. W., Boon, E. M. J., Liem, M. K., Dauwerse, J. G., Pont, M. J., Vollebregt, E., Maat-Kievit, A. J., Ginjaar, H. B., Lakeman, P., van Duinen, S. G., Terwindt, G. M., Lesnik Oberstein, S. A. J. Hypomorphic NOTCH3 alleles do not cause CADASIL in humans. *Hum. Mutat.* 34: 1486-1489, 2013. [PubMed: 24000151, related citations] [Full Text]

9. Rutten, J. W., Hack, R. J., Duering, M., Gravesteijn, G., Dauwerse, J. G., Overzier, M., van den Akker, E. B., Slagboom, E., Holstege, H., Nho, K., Saykin, A., Dichgans, M., Malik, R., Oberstein, S. A. J. Broad phenotype of cysteine-altering NOTCH3 variants in UK Biobank. *Neurology* 95: e1835, 2020. Note: Electronic Article. [PubMed: 32732295, images, related citations] [Full Text]