

## ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ МЕЛКИХ СОСУДОВ: ИЛЛЮСТРАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Поспелова М. Л., Крупенина М. С., Алексеева Т. М., Федоров Д. Н.,  
Павлова Т. А., Иванова Н. Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

### CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE: ILLUSTRATION OF A DIFFERENTIAL DIAGNOSIS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Pospelova M. L., Krupenina M. S., Alekseeva T. M., Fedorov D. N., Pavlova T. A., Ivanova N. E.  
Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

**РЕЗЮМЕ.** Церебральная болезнь мелких сосудов — термин, относящийся к различным патологическим состояниям и механизмам, которые приводят к поражению мелких сосудов белого и серого вещества головного мозга, являясь важной причиной острого нарушения мозгового кровообращения, развития когнитивных нарушений и осложнений антитромботической терапии. Статья посвящена разбору дифференциального диагноза церебральной амилоидной ангиопатии с другими вариантами церебральной болезни мелких сосудов на примере клинического случая. Представлена актуальная информация об отдельных нозологиях. Изложены нейровизуализационные маркеры церебральной амилоидной ангиопатии. Рассмотрены клинические проявления заболевания, в том числе когнитивные нарушения. Освещена проблема постановки диагноза у данного пациента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** церебральная болезнь мелких сосудов; церебральная амилоидная ангиопатия.

**ABSTRACT.** Cerebral disease of small vessels — a term referring to various pathological conditions and mechanisms that lead to damage to small vessels of white and gray matter of the brain, being an important cause of acute cerebrovascular accident, the development of cognitive impairment and complications of antithrombotic therapy. The article is devoted to the analysis of the differential diagnosis of cerebral amyloid angiopathy with other variants of cerebral disease of small vessels by the example of a clinical case. Is represented actual information on individual nosologies, Are described neuroimaging markers of cerebral amyloid angiopathy. Are examined the clinical manifestations of diseases, including cognitive impairment. Is highlighted the problem of making a diagnosis in this patient.

**KEY WORDS:** cerebral small vessel disease; cerebral amyloid angiopathy.

#### Список сокращений

*CADASIL* — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией

*MELAS* — митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами

*АД* — артериальное давление

*БФ* — болезнь Фабри

*БЦА* — брахиоцефальные артерии

*ГБ* — гипертоническая болезнь

*МРТ* — магнитно-резонансная томография

*ОНМК* — острое нарушение мозгового кровообращения

*ЦАА* — церебральная амилоидная ангиопатия

*ЦБМС* — церебральная болезнь мелких сосудов

**Церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС)** — термин, относящийся к различным патологическим состояниям и механизмам, которые приводят к поражению мелких сосудов белого и серого вещества головного мозга, являясь важной причиной острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), раз-

вития когнитивных нарушений и осложнений анти- тромботической терапии. В настоящее время остается актуальной трудность в изучении ЦБМС. Это сопряжено как с невозможностью прижизненной визуализации мелких мозговых сосудов, так и с практически бессимптомным течением в начале заболевания. Зачастую обращение пациентов с данной патологией к врачу происходит намного позже первых проявлений, как и постановка основного диагноза.

Под мелкими сосудами понимают все сосудистые структуры (мелкие перфорирующие артерии, артериолы, капилляры, вены и мелкие вены) размером от 5 мкм до 2 мм, расположенные в веществе головного мозга (паренхиматозные) и субарахноидальном пространстве (леptomенингеальные) [1]. Классификация с точки зрения патогенеза подразделяет ЦБМС на 6 типов [1]: спорадическая неамилоидная микроангиопатия; спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА); наследственная ЦБМС (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами

и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CARASIL), митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS), болезнь Фабри (БФ), ЦБМС на фоне мутации гена *COL4A1* и др.); воспалительная и иммуноопосредованная ЦБМС; венозный коллапенос; другие варианты.

### Церебральная амилоидная ангиопатия

Церебральная амилоидная ангиопатия — заболевание, которое характеризуется отложением бета-амилоида в корковых и лептоменингеальных артериях среднего и небольшого калибра. Для ЦАА характерно отложение  $\beta$ -амилоида только в артериях мозга, в отличие от системного амилоидоза. Различают спорадические и наследственные формы ЦАА. Спорадическая ЦАА — наиболее распространенная форма, часто встречается у пожилых людей (после 55 лет) как случайная находка, а также пациентов с болезнью Альцгеймера [2].

Наследственные формы ЦАА связаны с мутациями в генах белка предшественника бета-амилоида, а также генах других белков (Цистатин С, транстиретин, гельзолин) и передаются преимущественно по аутосомно-доминантному типу наследования [3]. Главное их отличие от спорадической формы — начало в более раннем возрасте, обычно в среднем или позднем среднем. Более того, данный вид ЦАА может быть также частью мультисистемных (или с преимущественным поражением центральной нервной системы) генетических заболеваний.

Основным клиническим проявлением ЦАА служат кровоизлияния, которые в соответствии с избирательным поражением артерий коры и лептоменингеальных артерий, чаще всего встречаются лобарное, корковое или корковосубкортикальное кровоизлияния, иногда они могут локализоваться в мозжечке. Нередко кровь в связи с поверхностной локализацией кровоизлияний попадает в субарахноидальное пространство. Характерной чертой кровоизлияний при ЦАА, отличающих их от кровоизлияний при артериальной гипертонии, является их локализация, склонность к рецидивам множественность [4]. Вследствие ишемического поражения белого вещества головного мозга, клиническим проявлением ЦАА являются когнитивные нарушения разной степени выраженности [5], а также преходящие очаговые неврологические симптомы [6].

До недавнего времени диагноз ЦАА мог быть поставлен только по результатам патоморфологического исследования [7]. В настоящее время в прижизненной диагностике ЦАА большое значение принадлежит магнитно-резонансной томографии (МРТ). Наибольшую чувствительность в выявлении небольших кровоизлияний имеет режим T2-гемо или T2\* [8]. К настоящему времени на основании морфологических, нейровизуализационных и клинических исследований

разработаны международные (Бостонские) критерии диагностики ЦАА, надежность которых подтверждена патоморфологическими исследованиями [9].

### Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)

CADASIL или CADASIL1 (OMIM: 125310) — наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена *NOTCH3* (OMIM: 600276) в локусе 19p13.12, которое характеризуется повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности [10]. Частота встречаемости заболевания в разных странах существенно варьирует и составляет в среднем 2 случая на 100 000 населения [11]. В последние годы выделяют CADASIL2 (OMIM: 616779), ассоциированную с геном *HTRA1* с более поздним возрастом дебюта [A1].

Начальными клиническими проявлениями болезни являются мигренозные приступы в возрасте 20 лет. Хронологически развитие клинической симптоматики можно разделить на три периода: 1. от 20 до 40 лет — дебют приступов мигрени. Иногда могут быть выявлены характерные признаки демиелинизации по данным МРТ. 2. от 40 до 60 лет — повторные инфаркты мозга, преходящие нарушения мозгового кровообращения, когнитивное снижение, стойкая очаговая неврологическая симптоматика (формируются стойкие нарушения походки и функции тазовых органов, псевдобульбарный паралич) [12], на МРТ выраженный лейкоареоз с обширными очагами в полюсах височных долей и базальных ганглиях. 3. после 60 лет — формирование грубой деменции и диффузной лейкоэнцефалопатии [13].

В настоящее время критериями диагностики CADASIL являются: возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет; наличие хотя бы 2 из следующих клинических симптомов: инсульт, мигрень, нарушения настроения, субкортикальная деменция; отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями; семейный анамнез, очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи; поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ [14].

### Болезнь Фабри

Болезнь Фабри (OMIM: 301500) — это прогрессирующее наследственное заболевание, которое относится к лизосомным болезням накопления и является одной из форм сфинголипидозов, который вызывает появление ангиокератом, акропарестезий, помутнение роговицы, рецидивирующие эпизоды лихорадки и почечную или сердечную недостаточность.

Причиной заболевания служат разнообразные мутации в гене *GLA* (OMIM: 300644), который кодирует синтез фермента  $\alpha$ -галактозидазы А. Ген расположен в локусе Xq22.1, тип наследования бо-

лезни — X-сцепленный рецессивный, в связи с чем чаще болеют мальчики и мужчины [15]. В нервной системе происходит накопление глоботриаозилцерамида через проницаемый гематоэнцефалический барьер. Выделяют две формы болезни — классическую и атипичную (позднее начало, изолированное поражение головного мозга, сердца или почек).

К клиническим проявлениям классической формы БФ относят невропатическую боль, или акропарестезии, которые наиболее часто оказываются первым симптомом. В зависимости от длительности и силы проявления различают хроническую невропатическую боль, имеющую среднюю интенсивность, но присутствующую практически постоянно, и так называемые кризы Фабри. Кризы возникают эпизодически, провоцируются физической нагрузкой, усталостью, стрессом, повышением температуры тела, продолжаются от нескольких часов до нескольких суток и протекают в виде быстро нарастающей боли в конечностях, часто описываемой больными как «невыносимая» [16].

У пациентов с БФ высокий риск развития ишемических (геморрагических) инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения, в результате протромботических и окклюзионных нарушений, которые могут встречаться в 27% случаев и наблюдаются в относительно молодом возрасте (с 12 лет). При МРТ головного мозга у пациентов обнаруживаются инфаркты мозга, кровоизлияния и неспецифические изменения серого и белого вещества, а также сосудистые мальформации, преимущественно представленные долихоэктазиями в области задних отделов таламуса [17]. У ряда пациентов наблюдаются интеллектуальный дефицит, нарушения поведения и снижение слуха [22]. Типичные кожные проявления БФ — ангиокератомы представляют собой мелкие, выступающие над поверхностью кожи безболезненные ангиомы темно-красного цвета.

Диагноз БФ обычно устанавливают на основании наличия типичной симптоматики и/или отягощенного генеалогического анамнеза, а также объективных лабораторных методов диагностики. У мужчин диагноз может быть подтвержден посредством регистрации сниженной активности  $\alpha$ -галактозидазы А в крови (лейкоциты), материале биопсии почек, культуре кожных фибробластов или биологических средах [18]. Важность своевременной диагностики определяется наличием специфической ферментозаместительной терапии. [A2]

### MELAS-синдром

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактацидозом и инсультоподобными эпизодами — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся проявлениями, перечисленными в названии, в сочетании с полиморфной симптоматикой. Синдром MELAS (ОМIM: 540000) является одним из наиболее распространенных состояний в группе митохондриальных заболеваний.

Заболевание связано с несколькими митохондриальными генами, при этом мажорная мутация (80–85% случаев) — нуклеотидная замена аденина на гуанин в 3243 позиции митохондриального генома в гене транспортной РНК лейцина *MTTL1* (ОМIM: 590050), что вторично вызывает нарушение синтеза белков цепи переноса электронов [19, A3]. Заболевание наследуется от матери к детям обоего пола, однако даже у членов одной семьи симптомы могут быть весьма вариабельны в силу явления гетероплазмии.

Синдром MELAS как правило дебютирует в возрасте от 5 до 35 лет. Мигренеподобные головные боли с тошнотой и рвотой чаще всего являются первым проявлением болезни. Клинически выделяют несколько основных неврологических синдромов: эпилептический, мозжечковый, миопатический и полиневритический.

С нарушением окислительного фосфорилирования связаны инсультоподобные эпизоды, при которых наиболее частыми очаговыми симптомами являются гемипарезы, нарушения речи и других высших корковых функций, реже — гемипарезы, мозжечковые симптомы, эпизоды комы, острые психозы. Из особенностей этих острых эпизодов является довольно быстрый регресс симптоматики (от нескольких часов до нескольких недель), но при этом имеет место склонность к рецидивированию. Из лабораторных тестов особое значение имеет исследование соотношения лактат/пируват.

На МРТ головного мозга обнаруживаются очаги корково-подкорковой локализации, не соответствующие системе кровоснабжения какой-либо артерии. Наиболее часто очаги располагаются в затылочной, теменной и височной долях, реже — в лобной доле, мозжечке или базальных ганглиях; нередко они бывают множественными. Часто повторные инфаркты мозга развиваются с интервалом в 1–3 месяца в симметричных участках мозга [20].

В связи с недостаточной освещенностью проблемы ЦАА и трудностями дифференциальной диагностики среди других форм ЦБМС, приводим описание наблюдавшегося нами больного с семейной формой ЦАА (по международным Бостонским критериям).

**Клинический случай.** Пациент Л., 45 лет, проходил дообследование и лечение на базе неврологического отделения № 1 НМИЦ им. В. А. Алмазова в марте 2020 года, с жалобами на нарушение речи, координации, шаткость при ходьбе, снижение памяти, насильственный смех.

Из анамнеза заболевания: Заболел остро в июне 2014 г., когда возникло нарушение речи, глотания, слабость в левой руке. Лечился амбулаторно с диагнозом ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии. На КТ головного мозга от 08.2014 г. — признаки перивентрикулярной лейкоэнцефалопатии, очаговый перивентрикулярный демиелинизирующий процесс. В неврологическом статусе от 08.2014 г.:

снижение памяти на текущие и отдаленные события, дизартрия, силовых парезов нет, верхний симптом Россолимо слева.

Ухудшение состояния — в июле 2016 г.: головная боль, головокружение, нарушение речи, глотания, слабость в левых конечностях, эпизоды дезориентации в пространстве. По данным МРТ головного мозга от 07.2016 г. — признаки многоочагового поражения демиелинизирующего характера. Пациент госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом: Гипертоническая болезнь (ГБ) 3 ст., риск 4. Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Рассеянный склероз? Проводилась пульс — терапия метилпреднизолоном 1000 мг в/в №-3. Отмечалась положительная динамика с нарастанием силы в левых конечностях, однако дизартрия сохранялась. После выписки из стационара продолжал прием метипреда с постепенным снижением дозы до полной отмены. При исследовании ликвора на олигоклональный IgG при плановом стационарном лечении в 10.2016, диагноз рассеянный склероз не был подтвержден.

Повторные плановые госпитализации в феврале-марте и августе-сентябре 2017 года. Получал антигипертензивную, антиагрегантную, и нейрометаболическую терапию. В феврале 2017 проведена пульс-терапия метилпреднизолоном — без значимого эффекта.

На момент поступления в неврологическое отделение № 1 НМИЦ В. А. Алмазова сохраняются нарушение речи, координации, нарушение когнитивных функций.

Из анамнеза жизни известно, пациент длительно страдает ГБ (более 10 лет) с повышением артериального давления (АД) до 240/120 мм. рт. ст., «рабочее» АД — на уровне 150/100 мм. рт. ст., постоянно принимает гипотензивные препараты («Эдарби КЛЮ» 40/12,5 мг). Выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (БЦА) без гемодинамически значимых стенозов. Диффузные изменения щитовидной железы: умеренная гиперплазия, мелкоочаговые образования обеих долей. Хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): Рефлюкс-эзофагит 1 ст., эритематозная гастродуоденопатия. Перенес холецистэктомию в 2008 году. Осмотр офтальмолога — сложный миопический астигматизм, ангиопатия сетчатки.

Обращает внимание семейный анамнез — у матери и отца — ГБ с молодого возраста, перенесенные ОНМК с летальным исходом в возрасте до 50 лет. У сестры — частая цефалгия. Из вредных привычек: курение около 1 пачки в день, стаж курения около 25 лет. Основная профессия инженер-механик на заводе, но с дебютом когнитивных нарушений, стал плохо справляться с задачами, в связи с чем был сокращен, после работал охранником. На данный момент безработный, инвалидности нет. Неблагоприятные условия жизни — живет на севере с 1990 г. по сей день.

По результатам общего осмотра обращает на себя

внимание множественная эритемная сыпь с шелушениями, диаметром около 5 мм, на передней поверхности грудной клетки, в области вокруг подмышечных впадин, на внутренней поверхности предплечья, и на спине в районе лопаток. Время появления данной сыпи пациент уточнить не может.

В неврологическом статусе: когнитивные нарушения — частичная дезориентация во времени, собственной личности, нарушение памяти, сниженная критика к своему заболеванию, насильственные эмоции (смех). Оценка по Монреальской шкале когнитивных функций — 15 баллов. Отмечается легкий парез мимической мускулатуры по центральному типу слева — асимметрия лицевой мускулатуры, опущение угла рта слева. Псевдобульбарный синдром в виде снижения глоточного рефлекса, выраженной дизартрии, дисфагии, положительных рефлексов орального автоматизма (хоботковый, Маринеско-Радовичи непостоянный слева, хватательный рефлекс), наличие насильственного смеха. Язык незначительно девирует вправо, «беспокойный» язык. В двигательной сфере определяется симптомокомплекс центрального левостороннего гемипареза, отмечается повышение мышечного тонуса по пирамидному типу в верхних и нижних конечностях, более выражено слева, снижение мышечной силы до уступчивости слева, некоторая асимметрия рефлексов — D<=S, патологические рефлексy — Россолимо-Вендеровича. Нарушение чувствительности не выявлено. Вестибуло-атактический синдром: при проведении пальценосовой пробы мимопадание слева (ввиду легкого пареза), оценивании в позе Ромберга — шаткость без четкой латерализации, походка — шаркающая, умеренно-устойчивая. Менингеальных знаков, а также симптомов напряжения обнаружено не было. Со стороны функций тазовых органов — пациент отмечает эпизоды недержания мочи, частоту уточнить затрудняется.

**Результаты дополнительных исследований.** В общем, биохимическом анализах крови и коагулограмме существенных отклонений от нормы не отмечено. Уровень гормонов щитовидной железы, уровень гомоцистеина, маркеры антифосфолипидного синдрома (антинуклеарный фактор в титре 1:100 — диагностически не значимо) в пределах референсных значений. Для исключения паранеопластического энцефалита выполнен скрининг нейрональных антигенов (IgG): отрицательно. ЭКГ, ЭхоКГ — без особенностей. Осмотр офтальмолога: ОУ: Сложный миопический астигматизм. Дуплексное сканирование почечных артерий: без значимых отклонений. УЗИ органов брюшной полости и почек: Состояние после холецистэктомии. УЗДГ БЦА: слева стеноз бифуркации ОСА менее 30%, луковицы ВСА 25–30% по ECST, справа ОСА и ВСА без стенозирования.

МРТ (3,0 Тл) головного мозга с контрастом (Омнискан) от 03.2020: Объемных образований в веществе мозга не выявлено. В пери- и суправентрикулярном белом веществе обеих гемисфер определяются об-

ширные зоны глиозных изменений по типу лейкоареоза, распространяющиеся на мозолистое тело. На этом фоне указанных зон в обеих гемисферах большого мозга определяются ликворные кисты постинфарктного генеза, размером от 0,3 см до 0,8 см. Кроме того, перивентрикулярно и субкортикально в обоих больших полушариях определяются множественные очаги отложения гемосидерина, характеризующиеся гипointенсивным сигналом на GRE ИП. В белом веществе обеих гемисфер большого мозга и в Варолиевом мосту определяются очаги гиперинтенсивного сигнала на T2 ВИ и FLAIR ИП, размером до 0,5 см. Патологического накопления контрастного препарата в веществе мозга не выявлено. На уровне базальных ядер, семиовальных центров и в зоне водораздела отмечаются периваскулярные пространства по ходу пенетрирующих сосудов. Желудочковая система обычной формы, умеренно расширена, без признаков гипертензии. Боковые желудочки асимметричны за счет преобладания правого. Субарахноидальное пространство конвекса расширено (рис. 1–2).

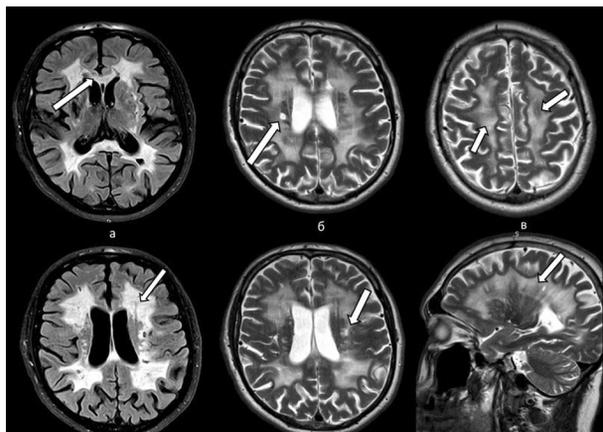


Рис. 1. МР томограммы, аксиальная и сагиттальная плоскости, (а), T2 ВИ (б, в).

а — в режиме FLAIR — обширные зоны глиозных изменений по типу лейкоареоза. б — в режиме T2 ВИ — ликворные кисты постинфарктного генеза, в — в режиме T2 ВИ — расширенные глубокие периваскулярные пространства.

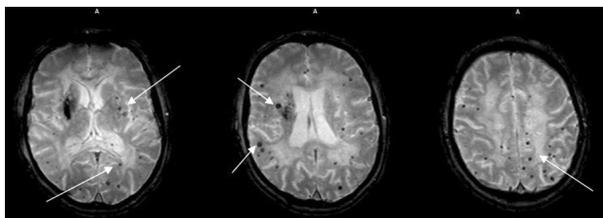


Рис. 2. МР томограммы, аксиальная плоскость, GRE ИП. Множественные очаги отложения гемосидерина (стрелки).

Дифференциальный диагноз: на фоне клинико-нейровизуализационных данных, перенесенного ОНМК (в возрасте 39 лет), проявления симптомов когнитивной дисфункции в относительно молодом возрасте, наличия у пациента длительного анамнеза ГБ, отягощённого семейного анамнеза, дифференци-

альный диагноз проводился между CADASIL, болезнью Фабри, MELAS и церебральной амилоидной ангиопатией. Учитывая наличие эритемной сыпи с шелушениями неизвестной этиологии и генеза, а также наличие ОНМК в анамнезе, проведено измерение концентрации глоботриаозил-сфингозина (Lyso-GL3) в сыворотке крови — специфический маркер болезни Фабри — 0,72 нг/мл — в пределах референсных значений. Также выполнены исследования сердечно-сосудистой системы, УЗИ органов брюшной полости и почек. Кроме данных о ГБ 3 ст., патологий исследуемых систем обнаружено не было.

Для дифференциальной диагностики между ЦАА и CADASIL пациенту выполнена развернутая генная диагностика ангиопатии CADASIL от 16.03.20 — характерных мутаций в гене NOTCH3 и в экзонах 2–6, 11 не обнаружено.

Отягощенный семейный анамнез (схожая клиническая картина у матери пациента), дебют заболевания в молодом возрасте, очаговая симптоматика, прогрессирующая когнитивная дисфункция, обращает наше внимание на возможность дифференциального диагноза с MELAS-синдромом. Однако отсутствие нарушений кислотно-щелочного равновесия крови, эпилептической активности, типичной для данного синдрома МРТ-картины головного мозга, патологической мышечной утомляемости, вызывают сомнения о подтверждении данного диагноза.

Учитывая наличие длительного анамнеза ГБ, множественных кровоизлияний по данным нейровизуализации и когнитивных нарушений проводился дифференциальный диагноз ЦАА с артериальной гипертонией. Следует обратить внимание на возраст дебюта когнитивных нарушений у пациента — 39 лет, и расположение кровоизлияний — в коре и субкортикальной области, что нетипично для гипертонических кровоизлияний, также отсутствуют субарахноидальные кровоизлияния.

ЦАА обычно не ассоциирована с системным амилоидозом. Поэтому, для исключения системного амилоидного процесса, выполнено гистологическое исследование подкожно-жировой клетчатки и скелетной мышцы на наличие отложений амилоида от 27.03.20: биопсийный материал без отложения конгофильных анизотропных дихроичных масс амилоида.

Принимая во внимание клинические проявления, наличие отягощенного анамнеза, данные инструментальных исследований (МРТ-картина множественных очагов отложения гемосидерина перивентрикулярно и субкортикально в обоих больших полушариях, обширные зоны глиозных изменений по типу лейкоареоза в пери- и суправентрикулярно, ликворные кисты постинфарктного генеза (от 0,3 см до 0,8 см), наличие периваскулярных пространств), отрицательный результат генетического исследования на CADASIL, нетипичные для гипертонической энцефалопатии визуальные и анамнестические признаки, предполагаемый диагноз церебральная амилоидная ангиопатия.

На момент госпитализации в связи с отсутствием возможности проведения стереотаксической биопсии мозга, согласно Бостонским критериям, диагноз «вероятная ЦАА» не может быть установлен, так как возраст больного менее 55 лет. Исходя из этого у пациента семейная форма ЦАА. Пациент выписан с диагнозом: «Атеросклероз БЦА. Гипертоническая энцефалопатия 3 ст., ухудшение. Последствия ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии по типу ишемии от 2014 г. в виде легкого центрального левостороннего гемипареза. Псевдобульбарный синдром, умеренно-выраженные когнитивные нарушения, вестибуло-атактический синдром. Дифференциальный диагноз: Вероятная церебральная амилоидная ангиопатия, семейная форма?».

Установление диагноза ЦАА в клинической практике весьма затруднено. Большинству больных с ЦАА ставится диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, т.к. заболевание чаще дебютирует с когнитивных нарушений, а при МРТ обнаруживается поражение белого вещества полушарий головного мозга. Необходимо предварительно провести точную дифференциальную диагностику с другими, похожими клиникой и визуальными данными, заболеваниями. Диагноз «достоверная ЦАА» требует проведение биопсии головного мозга и его оболочек. Генная диагностика является неспецифичной для данного заболевания. Бостонские критерии в основном направлены на спорадические формы ЦАА, так как возраст, указанный в них, — 55 лет и более, а семейные формы дебютируют в среднем на 20 лет раньше.

Данному пациенту рекомендовано динамическое мониторирование МРТ головного мозга, так как когнитивные нарушения неуклонно прогрессируют, а также есть высокий риск рецидивирующих кровоизлияний. Пациенту противопоказан прием антикоагулянтов и антиагрегантов. В настоящее время забо-

левание является некурабельным и основной целью терапии ЦАА является профилактика прогрессирующих когнитивных нарушений, кровоизлияний, стабилизация артериального давления.

В заключение хочется подчеркнуть сложность при установлении достоверного диагноза ЦАА, связанную с необходимостью проведения прижизненной биопсии головного мозга, наличием схожей клинической картины с другими формами ЦБМС, а также с практически полным отсутствием публикаций в отечественной литературе и соответственно малой информированностью и настороженностью клиницистов по данной нозологии.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.*

#### **ORCID авторов:**

*Поспелова Мария Львовна — 0000-0003-3553-6537; SPIN-код: 1835-0074*

*Крупенина Маргарита Сергеевна — 0000-0002-8741-3793*

*Алексеева Татьяна Михайловна — 0000-0002-4441-1165*

*Федоров Дмитрий Николаевич — 0000-0002-2975-7504*

*Павлова Татьяна Александровна — 0000-0002-7180-1898*

*Иванова Наталья Евгеньевна — 0000-0003-2790-0191*

*Pospelova Maria Lvovna — 0000-0003-3553-6537; SPIN-код: 1835-0074*

*Krupenina Margarita Sergeevna — 0000-0002-8741-3793*

*Alekseeva Tatyana Mikhailovna — 0000-0002-4441-1165*

*Fedorov Dmitry Nikolaevich — 0000-0002-2975-7504*

*Pavlova Tatyana Aleksandrovna — 0000-0002-7180-1898*

*Ivanova Natalia Evgenievna — 0000-0003-2790-0191*

#### **Список литературы:**

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9(7):689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
- Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy and gene polymorphisms. *J. Neurol. Sci.* 2004; 226 (1–2): 41–44.
- J. Tian 1, J. Shi Cerebral Amyloid Angiopathy and Dementia, *Panminerva Med.* 2004 Dec; 46(4):253–64.
- Greenberg S.M., Eng J.A., Ning M. et al. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 1415–1420.
- Chen Y.W., Gurol M.E., Rosand J. et al. Progression of white matter lesions and hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2006; 67 (1): 83–7.
- Charidimou A., Boulouis G., Gurol M.E., Ayata C., Bacskai B.J., Frosch M.P., Viswanathan A., Greenberg S.M. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2017; 1; 140 (7): 1829–1850. DOI: 10.1093/brain/awx047
- Herzig M.C., Van Nostrand W.E., Jucker M. Mechanism of cerebral beta-amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain Pathol.* 2006; 16 (1): 40–54.
- Chao C.P., Kotsenas A.L., Broderick D.F. Cerebral amyloid angiopathy: CT and MR imaging findings. *Radiographics* 2006; 26 (5): 1517–31.
- Greenberg S.M., Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston Criteria. *Stroke* 2018; 49 (2): 491–497.
- Мокина ТВ, Зверева АВ, Павлов ЮИ. и др. Клиническое наблюдение пациента из Чувашии с вероятной церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(3):57–61.
- Иллариошкин СН, Сломинский АА. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание рос-

- сийской семьи с идентифицированной мутацией в гене Notch3. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2008; 2(2):45–50.
12. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M., Tournier-Lasserre E., Bousser M. G. CADASIL. *Lancet Neurology*. 2009; 8 (7): 643–53.
  13. Vyshka G., Kruja J. Clinical variability of the cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencefalopathy phenotype in two siblings of a large family showing the same mutation. *Int. Med. Case. Rep. J.* 2013; 6: 59–63.
  14. Markus H. S., Martin R. J., Simpson M. A. et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*. 2002; 59: 1134–8.
  15. А2 Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. Москва, 2015. <https://api.med-gen.ru/site/assets/files/1792/recomend-farbi.pdf>
  16. Rolfs A., Fazekas F., Grittner, Stroke in Young Fabry Patients (sifap) Investigators. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke*. 2013; 44: 34–349.
  17. Волгина С. Я. Болезнь Фабри, *Практическая медицина*. ноябрь 2012; 7 (62): 75–79.
  18. Linthorst G. E., Vedder A. C., Aerts J. M., Hollak C. E. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin. Chim. Acta*. 2005; 353: 201–203. Doi: 10.1016/j.cccn.2004.10.019
  19. Koenig MK, Emrick L, Karaa A, et al. Recommendations for the management of strokelike episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. *JAMA Neurol*. 2016 May 1; 73(5):591–4. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.5072.
  20. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015 Sep-Oct;116(1–2):4–12. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004. Epub 2015 Jun 15.
  21. A1 Verdura, E., Herve, D., Scharrer, E., del Mar Amador, M., Guyant-Marechal, L., Philippi, A., Corlobe, A., Bergametti, F., Gazal, S., Prieto-Morin, C., Beaufort, N., Le Bail, B., Viakhireva, I., Dichgans, M., Chabriat, H., Haffner, C., Tournier-Lasserre, E. Heterozygous HTRA1 mutations are associated with autosomal dominant cerebral small vessel disease. *Brain* 138: 2347–2358, 2015. DOI: 10.1093/brain/awv155
  22. А3 <https://omim.org/> Online Mendelian Inheritance in Man (медицинская база «Менделевское наследование у человека») по состоянию на 8.07.2020