



© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.8-056.76-06 : 616.89-008.464

DOI: 10.24884/1607-4181-2022-30-3-84-91

Ю. М. Кирьянов<sup>1, 2\*</sup>, Н. А. Тотолян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## ТРАНЗИТОРНАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ АМНЕЗИЯ У ПАЦИЕНТА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРТЕРИОПАТИЕЙ С ПОДКОРКОВЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ (ЦАДАСИЛ)

Поступила в редакцию 21.09.2023 г.; принята к печати 06.12.2023 г.

### Резюме

Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) характеризуется внезапным развитием преходящих нарушений всех видов памяти с утратой возможности запоминания, антероградной и иногда ретроградной амнезией и воспроизведением происходящих событий, при сохранности сознания, с повторяющимися вопросами, произносимыми в это время пациентом, продолжительностью менее 24 часов (обычно 1 – 8 часов). При этом состоянии страдают медиальные отделы височных долей и гиппокамповы извилины. Патогенез развития ТГА включает развитие венозных расстройств по типу механизма Вальсальвы, другие нарушения кровообращения и мигрень. В статье приводится обзор литературы по развитию ТГА у пациентов с рассеянным склерозом и церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ), что нехарактерно для этих пациентов, и описание редкого наблюдения за пациенткой с установленным диагнозом ЦАДАСИЛ, у которой впервые развившийся острый сосудистый ишемический эпизод протекал в виде транзиторной глобальной амнезии. Диагноз ЦАДАСИЛ был у нее установлен ранее на основании наличия в анамнезе мигрени, характерных для заболевания изменений на МРТ головного мозга, а также молекулярно-генетического анализа, выявившего гетерозиготную мутацию в гене *NOTCH3*: мутация p.207 R>R/C. В неврологическом статусе очаговых симптомов выявлено не было. При МРТ исследовании головного мозга в режиме диффузии (DWI) был выявлен характерный для ТГА точечный мелкий очаг поражения в области левой гиппокамповой извилины. Несмотря на частое описание мигрени и подкорковых инсультов при ЦАДАСИЛ, описания в литературе ТГА у таких пациентов единичны. Также единичны описания ТГА у пациентов с рассеянным склерозом (РС).

**Ключевые слова:** транзиторная глобальная амнезия, ЦАДАСИЛ, рассеянный склероз, инсульт в области гиппокампа

**Для цитирования:** Кирьянов Ю. М., Тотолян Н. А. Транзиторная глобальная амнезия у пациента с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2023; 30(3):84 – 91. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-84-91.

\* Автор для связи: Юрий Михайлович Кирьянов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [dontwritehere@gmail.com](mailto:dontwritehere@gmail.com).

Yurii M. Kyrianov<sup>1, 2\*</sup>, Natalia A. Totolyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## TRANSIENT GLOBAL AMNESIA IN PATIENTS WITH CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS, AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL)

Received 21.09.2023; accepted 06.12.2023

### Summary

Transient global amnesia (TGA) is characterized by a sudden onset of total memory dysfunction, and loss of the ability to memorize information, followed by anterograde, and sometimes, retrograde amnesia, and reproduction of current events with patient's consciousness alert, accompanied by one's repetitive questioning during this very episode that lasts less than 24 hours (usually 1-8 hours). The process involves mesial temporal lobes and hippocampi. Pathogenesis of TGA includes venous congestion

with Valsalva-like activities, other vascular dysfunction, and migraine. The article contains literature review on the development of TGA in patients with Multiple Sclerosis and Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), which is not common for such patients, and describes a rare clinical case of confirmed CADASIL, in whom first acute vascular ischemic attack presented by TGA developed. In this patient, CADASIL was diagnosed earlier, and was based on the presence of migraine in anamnesis, common for CADASIL patients MRI abnormalities, and the result of molecular-genetic analysis, which showed gene *NOTCH3* heterozygous mutation: p.207 R>R/C. Neurological examination revealed no focal neurological signs. Brain MRI in diffusion option (DWI) revealed a small pinpoint ischemic focus in left hippocampus, which is characteristic for TGA. Despite of frequent review of migraine and subcortical ischemic events in these patients, the history of TGA is solely reported in literature. Reports of TGA development in patients with multiple sclerosis are also sole.

**Keywords:** transient global amnesia, Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), multiple sclerosis, hippocampus stroke

**For citation:** Kyrianov Yu. M., Totolyan N. A. Transient global amnesia in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts, and leukoencephalopathy (CADASIL). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(3):84–91. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-3-84-91.

\* **Corresponding author:** Yurii M. Kyrianov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dontwritehere@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

Амнестический синдром представляет собой когнитивное расстройство, при котором память и научение страдают в значительно большей степени, чем другие познавательные функции и поведение. Компонентами синдрома, которые могут быть выражены в разной степени, считаются: 1) нарушение способности вспоминать информацию, запомненную до болезни (ретроградная амнезия); 2) нарушение способности запоминать новую информацию и отсутствие воспоминаний о событиях, происходивших с больным после развития церебральной дисфункции (антероградная амнезия); 3) нарушение размещения прошлого опыта во времени. При этом могут оставаться сохраненными кратковременная или оперативная память и процедурная память (на навыки, рутинные действия) [1].

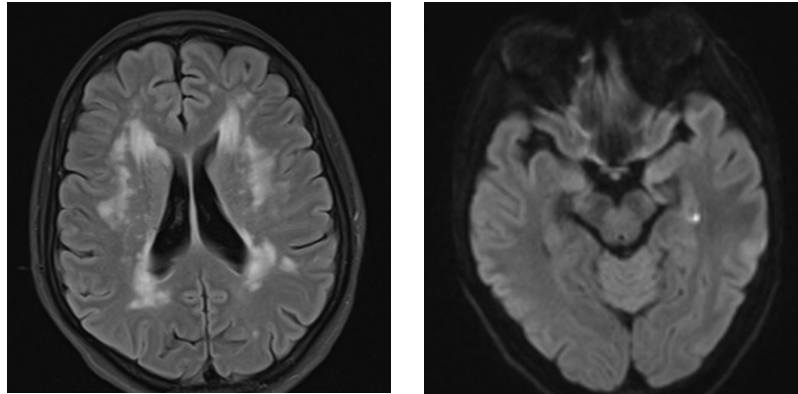
Транзиторная глобальная амнезия (ТГА) характеризуется внезапным развитием преходящих нарушений всех видов памяти с утратой возможности запоминания, антероградной и ретроградной амнезией и воспроизведением происходящих событий, при сохранности сознания, с повторяющимися вопросами, произносимыми в это время пациентом, продолжительностью менее 24 часов (обычно 1–8 часов). Распространенность ТГА составляет в среднем 5–10 случаев на 100 тыс. населения в год, увеличиваясь у лиц старше 50 лет до 23,5 случая на 100 тыс. населения в год. Однако истинная частота неизвестна, так как нарушения памяти носят преходящий характер, и больные не всегда обращаются к врачу в момент развития амнезии. Описание развития ТГА у пациентов с рассеянным склерозом и у пациентов с церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) очень редки. Мы описываем случай ТГА у пациентки с доказанной ЦАДАСИЛ.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 53 лет предъявляет жалобы на возникновение 19.05.2022 г. эпизода внезапной потери памяти на текущие события в течение нескольких часов, а также двоение предметов по горизонтали при взгляде прямо на удаленный предмет, не-

четкость контуров предмета при взгляде вниз и в стороны, раздражительность, беспокойство и некоторую нервозность.

Анамнез заболевания. С 40-летнего возраста (2008) беспокоят головные боли по типу гемикрании, возникающие во второй половине дня, продолжительностью эпизода до 3-х недель. По поводу головных болей в 2009 г. выполнена МРТ головного мозга, где выявлены множественные очаги, расцененные как демиелинизирующие. Диагностирован вероятный рассеянный склероз. После этого около 2 месяцев беспокоило ощущение покалывания в правом углу рта, в руке и мизинце слева, которые регрессировали после приема атипичного нейролептика Сульпирида и трициклического антидепрессанта Пипофезина, занятий йогой. В 2010 г. при повторном МРТ динамики очагов не выявлено. Через 4 года при контрольном МРТ головного мозга выявлена отрицательная динамика в виде появления новых очагов, назначен иммуномодулятор Копаксон, который получала с 2014 г. по 2016 г. Выполнялись контрольные МРТ головного мозга в 2015 и 2016 гг. — без динамики очагов дисциркуляторной природы, лейкоареоза. В 2016 г. была госпитализирована в клинику неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. В неврологическом статусе — цефалгия (давящие головные боли в затылочной области, по задней поверхности шеи, возникающие во второй половине дня с частотой 3–4 раза в неделю), псевдобульбарный синдром. Заключение МРТ головного мозга от 2016 г.: МР-картина наиболее характерна для очаговых изменений в веществе головного мозга сосудистого генеза, без отрицательной МР-динамики по сравнению с предыдущими МР-исследованиями; демиелинизирующий характер изменений менее вероятен; МР-признаки умеренно выраженной вентрикуломегалии. МРА: вариант строения интракраниальных артерий — разомкнутый Виллизиев круг. Дуплексное сканирование сосудов мозга — без признаков атеросклероза. Лабораторные показатели крови и мочи в пределах нормы. Проведена люмбальная пункция с исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на свободные легкие цепи каппа и ламбда (не выявле-



а

б

МРТ головного мозга пациентки Г. (а), аксиальная проекция, FLAIR, имеется множественное изменение МР-сигнала от белого вещества больших полушарий перивентрикулярно и в глубоких отделах мозга в виде лейкоареоза, характерное для болезни мелких сосудов, ЦАДАСИЛ (Fazekas 3); аксиальная проекция (б), DWI, выявляется мелкий, точечный очаг ишемии в области левого гиппокампа у той же пациентки

Brain MRI of the patient G. (a), axial option, FLAIR. It shows multiple MR white matter lesions in periventricular and deep hemispheric zones, presented by leucoareosis, which is common for small vessel disease, such as CADASIL (Fazekas 3); axial option (b), DWI, shows small spot-like ischemic focus in left hippocampus of the same patient

ны), антитела к бета-2 гликопротеину класса IgG методом непрямой иммунофлюоресценции (не обнаружены); диагностику гранулематозных васкулитов (отрицательно). В общем анализе ЦСЖ: белок 363 мг/л, цитоз 1/3 — лимфоцит, глюкоза 3,00 ммоль/л, хлор 119,0 ммоль/л (в норме). Вирусологическое исследование ликвора на вирусы герпеса, боррелии, гепатиты В и С, вирус клещевого энцефалита, сифилис отрицательные. Таким образом, рассеянный склероз был исключен. Осмотрена офтальмологом: OU — миопия высокой степени, миопический астигматизм, вторичная периферическая хориоретинальная дистрофия (ПХРД). Был установлен окончательный диагноз: «Последствия перенесенной изолированной церебральной васкулопатии неуточненной. Головная боль напряжения. Сопутствующий: OU: миопия высокой степени, миопический астигматизм, вторичная ПХРД. Специфические фобии у акцентуированной личности». Проводилась метаболическая терапия, анксиолитики, миорелаксанты с положительным эффектом. Рекомендовано дообследование для исключения ЦАДАСИЛ. С 2018 г. появилось двоение при взгляде на удаленные предметы. В 2020 г. двоение предметов стало появляться на более близком расстоянии. Вновь госпитализирована в другой неврологический стационар, где впервые проведен молекулярно-генетический анализ на ЦАДАСИЛ, при котором выявлена гетерозиготная мутация p.207 R>R/C в гене *NOTCH3*. Установлен диагноз ЦАДАСИЛ. Следует отметить наличие хронической стрессовой ситуации, о которой пациентка отказалась рассказывать, и кризовое течение гипертонической болезни.

19.05.2022 г. через 2 часа после переписки в чате с подругами пациентка забыла, что вела переписку,

не помнила содержание сообщений. Самостоятельно доехала с работы домой. Со слов дочери, у пациентки речь была «скомканной», пациентка плохо формулировала фразы. Память была нарушена в течение всего дня до вечера, в течение нескольких часов. На следующий день выполнена МРТ головного мозга, где в режиме диффузионно-взвешенных изображений обнаружен мелкий очаг ишемии в области левого гиппокампа (рисунок).

Бригадой скорой медицинской помощи экстренно доставлена в неврологический стационар, где находилась в течение 14 дней. В неврологическом статусе при поступлении в стационар 20.05.2022 г. выявлялась легкая правосторонняя пирамидная недостаточность. В анамнезе — пищевод Барретта, летом 2021г. — COVID-19, легкая форма; гипертоническая болезнь, кризовое течение; боли в тазобедренных суставах с 2021 г., хронический геморрой; варикозная болезнь вен нижних конечностей. Наследственность: отец пациентки перенес несколько инсультов, умер в 67 лет; у дяди (по отцовской линии) — когнитивные расстройства; у дочери пациентки 28 лет год назад впервые возник приступ мигрени со свето- и звукобоязнью (МРТ головного мозга без патологии), мать пациентки умерла в 67 лет от онкологического заболевания. Проведено обследование. Клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма в норме. Антитела к гепатитам В, С, ВИЧ-инфекции отрицательные. В анализах мочи выявлялась эритроцитурия (633 в поле зрения), бактериурия (97 в поле зрения), слизь (35 в поле зрения). На ЭКГ — синусовый ритм, элементы нагрузки на левое предсердие, косвенные признаки гипертрофии левого желудочка, изменения реполяризации, вероятно, вторичного генеза. Проведено суточное монито-

рирование ЭКГ и АД, патологии не выявлено. При ЭХО-КГ минимальные изменения в виде легкого уплотнения створок митрального клапана с приклапанной митральной, трикуспидальной и пульмональной регургитацией. При электронейромиографии данных за полинейропатию не получено. Рентгенограмма органов грудной клетки в норме. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) на шейном уровне выявило начальные признаки атеросклеротического поражения БЦА, интракраниально кровоток был без гемодинамически значимых асимметрий. Консультация кардиолога, диагноз: «Лакунарный ишемический инсульт от 19.05.2022 г. Гипертоническая болезнь III ст., риск ССО 4. Дислипидемия. Хронический геморрой вне обострения. Варикозная болезнь вен нижних конечностей вне обострения». Пациентка консультирована ревматологом по поводу нагрузочных болей в правом тазобедренном суставе. По МРТ правого тазобедренного сустава от 2020 г. описаны МР-признаки энтезита средних ягодичных мышц в области их прикрепления к большому вертелу правой бедренной кости, энхондрома головки левой бедренной кости, остеоартроз правого тазобедренного сустава. Рекомендован курс хондропротекторов 3–6 месяцев, при сохранении болей – внутрисуставное их введение. Консультация офтальмолога, установлен диагноз: «H51.9 Нарушение содружественного движения глаз неуточненное, OU: непостоянное косоглазие, частичный птоз. Гипертоническая ангиопатия сетчатки. Начальная катаракта. Миопическая болезнь: миопия высокой степени, осложненная центральная хориоретинальная дистрофия. Состояние после лазерной коррекции. Пресбиопия». Установлен окончательный диагноз: «Лакунарный ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии (в проекции левого гиппокампа) от 19.05.2022 г. Лейкоэнцефалопатия. Генетически подтвержденный синдром ЦАДАСИЛ (выявлена мутация в гене NOTCH3). Атеросклероз БЦА без формирования гемодинамически значимых стенозов. Сопутствующий: гипертоническая болезнь III ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Дислипидемия. OU: миопия высокой степени. Сложный миопический астигматизм. Рефракционная амблиопия. Гипертоническая ангиопатия сетчатки. Хронический геморрой вне обострения. Варикозная болезнь вен нижних конечностей вне обострения. Двусторонний коксартроз, ФСН1». Проведено лечение антиагрегантами, антиоксидантами, гипотензивными препаратами, анксиолитиками, статинами, нестероидными противовоспалительными средствами, гастропротекторами. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить начатую терапию, провести МРТ левого тазобедренного сустава по поводу энхондромы левой бедренной кости с наблюдением и лечением у травматолога.

При амбулаторном осмотре через 1 месяц: пациентка тревожна, легкий двусторонний врожденный полуптоз, зрачки равны, реакции на свет живые; слегка не доводит глазные яблоки вправо и влево (возникает диплопия по горизонтали); не доводит глазные яблоки вниз кнаружи с 2 сторон; при взгляде вниз возникает конвергенция глазных яблок, диплопия; гемианопсии нет. Язык девирует вправо, другие черепные нервы в норме. Парезов в конечностях нет. Мышечный тонус и глубокие рефлексы на верхних конечностях низкие, на нижних конечностях средней живости, симметричны; патологических рефлексов нет. Поверхностная чувствительность сохранена; диффузно снижено вибрационное чувство до 7 секунд. Координаторные пробы выполняет без интенции и атаксии, в позе Ромберга устойчива. Рекомендовано прекращение приема статинов ввиду высокого риска кровотечений из-за пониженного уровня холестерина в крови, миелогематурии и дальнейшее наблюдение невролога.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ТГА чаще развивается у женщин среднего и пожилого возраста, соотношение женщин и мужчин составляет 4:1. Транзиторная глобальная амнезия в нашем сегодняшнем понимании этого состояния впервые была четко описана С. М. Fisher и R. D. Adams в 1964 г., хотя еще в 1956 г. М. В. Bender и одновременно независимо от него J. Courjion и J. Guyotat описали синдром внезапной временной потери памяти сосудистой природы, обозначив ее как «амнестический инсульт» [2, 3].

L. Caplan в 1985 г. и позже J. R. Hodges и С. P. Warlow в 1990 г. предложили специфические критерии диагностики этого состояния, которые включают следующие положения: 1) атака была засвидетельствована опытным наблюдателем и описана как явная потеря недавней памяти (антероградная амнезия); 2) отсутствовало помутнение сознания или другие когнитивные нарушения, кроме амнезии; 3) во время или после приступа не было никаких очаговых неврологических симптомов или нарушений; 4) за последние 2 года не было никаких признаков эпилепсии или активной эпилепсии, и у пациента не было каких-либо недавних травм головы; 5) атака разрешилась в течение 24 часов [4]. С тех пор интерес клиницистов и исследователей был направлен на изучение возможной этиологии и механизмов развития этого расстройства, которое ограничено несколькими часами (до 24 часов) и не требует какой-либо специфической терапии. Существовало 3 основных патогенетических теории развития ТГА: первая приравнивала ТГА к транзиторной ишемической атаке (ТИА), вторая предполагала эпилептическую природу ТГА (транзиторная эпилептическая амнезия, ТЭА) и третья говорила о значимой роли мигрени в развитии ТГА. Однако в последующем ни одна из этих теорий полностью не подтвердилась. Обсуждается



связь патофизиологических механизмов ТГА с развитием локального вазоспазма, возможной микроэмболией интракраниальных сосудов и гипоперфузией участков мозга, контролирующих мнестические функции, затруднением венозного оттока из полости черепа, в частности, клапанной недостаточностью внутренней яремной вены. Развитие ТГА может быть обусловлено особой генетически запрограммированной селективной уязвимостью к метаболическому и оксидативному стрессу сектора Ca1 аммонова рога гиппокампа, играющего важную роль в процессе консолидации памяти. T. Bartsch et al. (2006) показали, что при одностороннем очаге значительный эпизодический дефицит вербальной памяти в острую фазу болезни был связан с поражением доминантного полушария, тогда как ухудшение зрительно-пространственной памяти было ассоциировано с поражением субдоминантной гемисферы мозга. Авторы делают вывод, что ТГА может рассматриваться в качестве модели преходящего фокального повреждения «кругов памяти» (круг Папеца) в медиальных отделах височной доли [5, 6].

Все же ведущей гипотезой является предположение о развитии ТГА из-за нарушенного венозного оттока от височных долей мозга. Быстрое действие или движение, связанное с маневром Вальсальвы и повышением внутригрудного давления, будет препятствовать венозному оттоку в верхнюю полую вену и последовательно приведет к ретроградному потоку в яремной вене при наличии функциональной недостаточности клапана. Это, в свою очередь, вызовет венозную гипертензию в медиальных отделах височных долей, что объясняет нарушения памяти. У пациентов с ТГА, особенно развившейся после маневра Вальсальвы, значительно чаще, чем у пациентов с ТИА, выявляется ретроградный ток крови по внутренней яремной вене и недостаточность клапанного аппарата [7].

Многими авторами описана связь эпизодов ТГА с некоторыми факторами, которые могли служить катализатором ее развития, например, физическое напряжение, горячая или холодная ванна (резкие изменения температуры), ссора или другая эмоциональная нагрузка или переживание, маневр Вальсальвы (кашель), сексуальный контакт, гипертонический криз и проч. Нельзя исключить роль хронического эмоционального стресса как предрасполагающего к развитию ТГА фактора, что в определенной степени перекликается с точкой зрения P. Quinette et al. (2006), согласно которой больные с ТГА могут отличаться личностными особенностями, делающими их более подверженными психическому стрессу. Недостаток очевидности органического происхождения ТГА и ее связь с психологическими проблемами заставляет изучать роль психологических факторов в развитии ТГА. Было показано, что большинство этих катализирующих факторов являются стрессогенными и

фобическими. А пациенты, переносящие ТГА, по сравнению с теми, что переносят ТИА, имеют семейный или персональный анамнез психических заболеваний или алкоголизма [1, 5, 8, 9].

Таким образом, в дифференциальный диагноз ТГА необходимо включать ТИА или инсульт в вертебрально-базиллярном бассейне, фокальные припадки (включая ТЭА), постприступное состояние, диссоциативное расстройство или психогенную амнезию, посттравматическую амнезию и метаболическое расстройство, такое как гипогликемия. Следует помнить, что изолированная потеря памяти — очень редкое проявление ишемического инсульта, а эпилептические припадки характеризуются более коротким течением (менее 60 мин), чем ТГА, и склонностью к повторам и иногда ассоциацией с оральными автоматизмами, вкусовыми или обонятельными галлюцинациями и изменениями на ЭЭГ в височных или лобно-височных отведениях [7].

Имеется достаточно много публикаций, свидетельствующих о сосудистой природе ТГА с образованием иногда мелких, точечных очагов в латеральных отделах одного или обоих гиппокампов, видимых в остром периоде на МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (DWI) [10–14]. Однако эти изменения обычно являются обратимыми, поскольку исчезают при повторном МРТ-исследовании через 4–6 месяцев, в то же время, они в большом проценте случаев служат причиной развития повторных эпизодов ТГА, но не инсультов. Тем не менее, патогенетические механизмы ишемии при ТГА, видимо, отличаются от тех, которые имеются при типичных ишемических состояниях. Для ТГА, возможно, более характерны отсроченная гибель нейронов и отсроченное появление очагов интенсивного DWI-сигнала [1, 15].

P. D. Shanmugarajah, A. J. Alty, B. O. Lily B и H. L. Ford в 2017 г. описали первый случай ТГА у пациента с рассеянным склерозом (РС) и подчеркнули, что обострение РС может вызвать острое когнитивное ухудшение, а не классические проявления болезни, такие как неврит зрительного нерва и парапарез [16]. В описанном ими случае изолированный обратимый эпизод амнезии явился вторичным проявлением острой демиелинизации, что привело к постановке диагноза ремитирующего РС после первого обострения и диагностики клинически изолированного синдрома (КИС), разделенных в пространстве и времени. Особенностью данного наблюдения было длительное течение ТГА в течение нескольких недель, что авторы связали с формированием новых воспалительных очагов в височных долях мозга.

К. А. Дибривная и др. (2014) привели редкий случай развития кратковременной глобальной амнезии после курса пульс-терапии лечения кортикостероидами пациентки с обострением РС, что сопровождалось появлением нового очага демие-

елинизации на МРТ головного мозга. Комплексное обследование позволило исключить другие причины преходящей глобальной амнезии. Авторы отмечают, что наличие широкого спектра побочных явлений, в том числе психических нарушений, требует постоянного наблюдения за больными, получающими пульс-терапию кортикостероидами [17].

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) является наследственной системной артериопатией, передающейся по аутосомно-доминантному типу, и поражающей мелкие сосуды головного мозга и других органов и тканей, в том числе кожи, которая возникает в результате миссенс-мутации в гене *NOTCH3*, расположенном на 19 хромосоме. Клинически заболевание характеризуется развитием главным образом инсультов и сосудистой деменции в молодом возрасте. Дополнительными клиническими проявлениями заболевания признаются мигрень, чаще с аурой, психические расстройства (обычно в виде тревоги и депрессии) и эпилептические припадки. Наряду с этим описываются асимптомные микрокровоизлияния и редко — лобарные гемарагии. Сосудистая деменция обычно развивается в постинсультном периоде, хотя бывают случаи развития подкорковой деменции без предшествующих инфарктов [18]. Однако некоторые авторы приписывают ключевую роль в развитии и прогрессировании когнитивных нарушений лакунарным повреждениям вещества мозга, а также увеличению количества микрокровоизлияний и объема желудочков мозга [19, 20]. Когнитивные нарушения обычно начинаются с расстройств внимания и исполнительных функций в результате поражения подкорковых связей лобных долей, тогда как зрительно-пространственные функции, процессы понимания и семантической памяти длительное время остаются интактными [18]. С возрастом присоединяются другие когнитивные нарушения, свидетельствующие о диффузном поражении мозга, с относительной сохранностью процессов кодирования эпизодической памяти [21]. L. Caeiro, J. M. Ferro (2006) при анализе литературных данных подтверждают, что при ЦАДАСИЛ развивается в чистом виде сосудистая деменция. Одним из наиболее тяжелых психических расстройств при ЦАДАСИЛ описывается апатия, развитие которой происходит в далеко зашедшей стадии болезни и связывается с уменьшением поверхности коры медиофронтальной и орбитофронтальной зон больших полушарий мозга в большей степени, чем с ее утолщением, вторичным к аккумуляции повреждения при этом заболевании [22].

А. А. Мороз, Н. Ю. Абрамичева, Е. О. Иванова и др. в 2017 г. описали 2 генетически подтвержденных случая ЦАДАСИЛ с атипичной клинической картиной, манифестировавших в виде тремора, преимущественно мозжечкового либо эссенци-

ального типа в сочетании с когнитивными и аффективными нарушениями. Авторы рекомендуют включение ЦАДАСИЛ в дифференциально-диагностический поиск при обследовании пациентов с неясным экстрапирамидным синдромом и отмечают, что следует учитывать клиническую картину (мигрень с аурой, подкорковые инсульты, наследственную предрасположенность) и картину МРТ головного мозга, для которой характерно обнаружение симметричного поражения белого вещества полюсов височных долей и наружных капсул [23].

L. Pradotto et al. в 2016 г. описали случай рецидивирующей транзиторной глобальной амнезии (ТГА) как проявление ЦАДАСИЛ у 73-летней женщины, у которой рецидивировали эпизоды ТГА, а также выявлялись когнитивные расстройства, психические нарушения (депрессия, суицидальная попытка) и делирий на фоне поздно начавшейся мигрени, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии [24]. У нее была выявлена мутация в гене *NOTCH3*, 24 экзоне (p.Cys1298Phe) (замена гуанидина на тиамин во 2-й позиции кодона 1298, что привело к замене цистеина феналанином, что, в свою очередь, привело к потере цистеина в EGF-подобном домене 33). Авторы отмечают, что для ЦАДАСИЛ развитие ТГА крайне нехарактерно, несмотря на вовлечение белого вещества височных долей, близко расположенного к области гиппокамповых извилин. Авторы также говорят о необходимости делать биопсию кожи при сохранении подозрения на ЦАДАСИЛ и отсутствии обнаружения мутации в гене *NOTCH3*, т. к. генетическое исследование охватывает ограниченное число экзонов, поэтому желательно использовать всю последовательность, кодирующую 34 EGF-подобных повторов.

Других описаний ТГА у пациентов с ЦАДАСИЛ или РС мы не встретили.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Любопытно, что у нашей пациентки изначально ошибочно был диагностирован рассеянный склероз, и она в течение 2 лет даже получала терапию копаксоном, который был неэффективен в плане возникновения новых очагов поражения белого вещества головного мозга при МРТ обследовании в динамике. Необычная картина МРТ головного мозга, нетипичное для РС течение заболевания, наследственный анамнез заставили заподозрить ЦАДАСИЛ, которая впоследствии была подтверждена молекулярно-генетическим исследованием крови.

Таким образом, у нашей пациентки 53 лет на фоне минимальных неврологических симптомов в виде повышенной тревожности, негрубых глазодвигательных нарушений и расстройств аккомодации, связанных с глазными заболеваниями, впервые развился эпизод острой церебральной ишемии с формированием мелкого очага в области гиппокампа доминантного полушария мозга,

что клинически проявилось развитием транзиторной глобальной амнезии. Локализация, форма и размеры очага были типичными для МРТ проявлений острой стадии ТГА, и свидетельствовали о нарушении в работе круга Папеца. Очаг локализовался в доминантном полушарии мозга и вызвал дефицит вербальной памяти при сохранности зрительно-пространственной памяти, что согласуется с данными Т. С. Bartsch et al. (2006) [6]. Фоном для развития ТГА послужил хронический (в течение последних 2-х лет) стресс, личностные особенности пациентки и кризовое течение гипертонической болезни. Все эти факторы также могут служить триггером для ТГА, а личностные особенности и тревожный синдром — наиболее частые черты, сопровождающие ЦАДАСИЛ. Особенностью наблюдения было отсутствие характерных для ЦАДАСИЛ изменений белого вещества мозга в области полюсов височных долей при нейровизуализации, хотя клинически присутствовали изменения в психоэмоциональной сфере. Этот случай подтверждает полиморфизм клинических проявлений заболевания у пациентов с ЦАДАСИЛ и возможность вовлечения коры и подкорковых образований большого мозга не только в виде постепенного развития когнитивных и психоэмоциональных нарушений, но и по типу транзиторной глобальной амнезии вследствие формирования лакунарного ишемического очага в области гиппокамповой извилины мозга. В отечественной литературе ранее мы не встречали описание ТГА у пациентов с ЦАДАСИЛ.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева В. Н., Нестерова В. Н., Сорокина Т. А. Транзиторная глобальная амнезия в практике невролога приемно-диагностического отделения сосудистого центра // Неврологический журнал. — 2014. — № 3. — С. 13–20.
2. Arena J. E., Rabinstein A. A. Transient global amnesia // Mayo Clin Proc. — 2015. — Vol. 90, № 2. — P. 264–272. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.12.001.
3. Abbateamarco J. R., Rae-Grant A. D. Transient neurologic syndromes: A diagnostic approach. Review // Cleveland Clinic Journal of Medicine. — 2018. — Vol. 85, № 2. — P. 155–163. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17022.
4. Hodges J. R., Warlow C. P. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. — 1990. — Vol. 53, № 10. — P. 834–43. DOI: 10.1136/jnnp.53.10.834.
5. Яковлева Е. В., Мысовская О. В., Лобанова О. С. Транзиторная глобальная амнезия у больной с гипертоническим кризом // Архивъ внутренней медицины. — 2018. — Т. 8, № 1. — С. 77–80. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80.
6. Bartsch T., Alfke K., Stinge R. et al. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae // Brain. — 2006. — Vol. 129(Pt 11). — P. 2874–84. DOI: 10.1093/brain/awl248.
7. Pantoni L. Transient global amnesia: an intriguing yet benign disturbance // Arq. Neuro-Psiquiatr. — 2019. — Vol. 77, № 1. — P. 1–2. DOI: 10.1590/0004-282X20180151.
8. Quinette P., Guillery-Girard B., Dayan J. et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases // Brain. — 2006. — Vol. 129, № 7. — P. 1640–58.
9. Felix M. M., Castro L. H., Maia A. C. Jr, da Rocha A. J. Evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia in magnetic resonance imaging: case report and literature review // J Neuroimaging. — 2005. — Vol. 15, № 2. — P. 203–5. DOI: 10.1177/1051228404272878.
10. Liang J. F., Shen A. L., Lin S. K. Bilateral hippocampal abnormalities on diffusion-weighted MRI in transient global amnesia: report of a case // Acta Neurol Taiwan. — 2009. — Vol. 18, № 2. — P. 127–9.
11. Förster A., Griebel M., Gass A. et al. Diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of disorders affecting the hippocampus // Cerebrovasc Dis. — 2012. — Vol. 33, № 2. — P. 104–15. DOI: 10.1159/000332036.
12. Ravindran V., Jain S., Ming A., Bartlett R. J. Transient global amnesia in a patient with acute unilateral caudate nucleus ischemia // J Clin Neurosci. — 2004. — Vol. 11, № 6. — P. 669–72. DOI: 10.1016/j.jocn.2003.12.012.
13. Adler A. C., Warum D., Sapire J. M. Transient global amnesia caused by hippocampal infarct: case report and review of literature // Clin Imaging. — 2012. — Vol. 36, № 5. — P. 584–6. DOI: 10.1016/j.clinim.2011.11.022.
14. Auyeung M., Tsoi T. H., Cheung C. M. et al. Association of diffusion weighted imaging abnormalities and recurrence in transient global amnesia // J Clin Neurosci. — 2011. — Vol. 18, № 4. — P. 531–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.019.
15. Shanmugarajah P. D., Alty J., Lily O., Ford H. L. Lesson of the month 2: Transient reversible amnesia in multiple sclerosis // Clinical Medicine. — 2017. — Vol. 17, № 1. — P. 88–90.
16. Дибричная К. А., Мельников М. В., Бойко О. В. и др. Побочные эффекты терапии глюкокортикостероидами при рассеянном склерозе: описание клинического случая с глобальной амнезией // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2014. — Т. 114, № 2–2. — С. 83–86.
17. Pradotto L., Azan G., Doriguzzi C. et al. Sporadic vascular dementia as clinical presentation of a new missense mutation within exon 7 of NOTCH3 gene // J. Neurol. Sci. — 2008. — Vol. 271. — P. 207–210.
18. Viswanathan A., Gschwendtner A., Guichard J.-P. et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL // Neurology. — 2007. — Vol. 69, № 2. — P. 172–179. DOI: 10.1212/01.wnl.0000265221.05610.70
19. Liem M. K., Lesnik Oberstein S. A. J., Haan J. et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL. A 7-year follow-up study // Neurology. — 2009. — Vol. 72, № 2. — P. 143–148. DOI: 10.1212/01.wnl.0000339038.65508.96.



21. Caeiro L., Ferro J. M. Cognitive profile in CADASIL patients // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – P. 143–144. DOI: 10.1136/jnnp.2005.075101.

22. Jouvent E., Reyes S., Mangin J.-F. et al. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 17. – P. 1472–1477. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821810a4.

23. Мороз А. А., Абрамычева Н. Ю., Иванова Е. О. и др. Атипичные клинические случаи церебральной ауто-сомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 68–72.

24. Pradotto L., Orsi L., Mencarelli M. et al. Recurrent transient global amnesia as presenting symptoms of CADASIL. Case report // *Clinical Case Reports*. – 2016. – Vol. 4, № 11. – P. 1045–1048. DOI: 10.1002/ccr3.666.

## REFERENCES

1. Grigoryeva V. N., Nesterova V. N., Sorokina T. A. Transient global amnesia in the practice of a neurologist in emergency room of stroke center // *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2014;(3):13–20. (In Russ.).

2. Arena J. E., Rabinstein A. A. Transient global amnesia // *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):264–272. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.12.001.

3. Abbatemarco J. R., Rae-Grant A. D. Transient neurologic syndromes: A diagnostic approach. Review // *Cleveland Clinic Journal of Medicine* February. 2018;85(2):155–163. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17022.

4. Hodges J. R., Warlow C. P. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(10):834–43. DOI: 10.1136/jnnp.53.10.834.

5. Yakovleva E. V., Mysovskaya O. V., Lobanova O. S. Transient global amnesia in a patient with hypertensive crisis // *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(1):77–80. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-1-77-80.

6. Bartsch T., Alfke K., Stinge R. et al. Selective affection of hippocampal CA-1 neurons in patients with transient global amnesia without long-term sequelae // *Brain*. 2006;129(Pt 11):2874–84. DOI: 10.1093/brain/awl248.

8. Pantoni L. Transient global amnesia: an intriguing yet benign disturbance // *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2019;77(1):1–2. DOI: 10.1590/0004-282X20180151.

9. Quinette P., Guillery-Girard B., Dayan J. et al. What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases // *Brain*. 2006;129(7):1640–58.

10. Felix M. M., Castro L. H., Maia A. C. Jr, da Rocha A. J. Evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia in magnetic resonance imaging: case report and literature review // *J Neuroimaging*. 2005;15(2):203–5. DOI: 10.1177/1051228404272878.

11. Liang J. F., Shen A. L., Lin S. K. Bilateral hippocampal abnormalities on diffusion-weighted MRI in transient glob-

al amnesia: report of a case // *Acta Neurol Taiwan*. 2009; 18(2):127–9.

12. Förster A., Griebel M., Gass A. et al. Diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of disorders affecting the hippocampus // *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(2):104–15. DOI: 10.1159/000332036.

13. Ravindran V., Jain S., Ming A., Bartlett R. J. Transient global amnesia in a patient with acute unilateral caudate nucleus ischemia // *J Clin Neurosci*. 2004;11(6):669–72. DOI: 10.1016/j.jocn.2003.12.012.

14. Adler A. C., Warum D., Sapire J. M. Transient global amnesia caused by hippocampal infarct: case report and review of literature // *Clin Imaging*. 2012;36(5):584–6. DOI: 10.1016/j.clinimag.2011.11.022.

15. Auyeung M., Tsoi T. H., Cheung C. M. et al. Association of diffusion weighted imaging abnormalities and recurrence in transient global amnesia // *J Clin Neurosci*. 2011; 18(4):531–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.08.019.

16. Shanmugarajah P. D., Alty J., Lily O., Ford H. L. Lesion of the month 2: Transient reversible amnesia in multiple sclerosis // *Clinical Medicine*. 2017;17(1): 88–90.

17. Dibrivnaia K. A., Mel'nikov M. V., Boiko O. V. et al. Side-effects of glucocorticosteroids in multiple sclerosis: a case report of a patient with global amnesia // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2014;114(2–2): 83–86. (In Russ.).

18. Pradotto L., Azan G., Doriguzzi C. et al. Sporadic vascular dementia as clinical presentation of a new missense mutation within exon 7 of NOTCH3 gene // *J Neurol. Sci*. 2008;271:207–210.

19. Viswanathan A., Gschwendtner A., Guichard J.-P. et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL // *Neurology*. 2007;69(2):172–179. DOI: https://DOI.org/10.1212/01.wnl.0000265221.05610.70.

20. Liem M. K., Lesnik Oberstein S. A. J., Haan J. et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL. A 7-year follow-up study // *Neurology*. 2009;72(2):143–148. DOI: 10.1212/01.wnl.0000339038.65508.96.

21. Caeiro L., Ferro J. M. Cognitive profile in CADASIL patients // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:143–144. DOI: 10.1136/jnnp.2005.075101.

22. Jouvent E., Reyes S., Mangin J.-F. et al. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL // *Neurology*. 2011;76(17):1472–1477. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821810a4.

23. Moroz A. A., Abramychева N. Yu., Ivanova E. O. et al. Atypical clinical cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(1):68–72. (In Russ.).

24. Pradotto L., Orsi L., Mencarelli M. et al. Recurrent transient global amnesia as presenting symptoms of CADASIL. Case report // *Clinical Case Reports* 2016;4(11):1045–1048. DOI: 10.1002/ccr3.666.

## Информация об авторах

**Кириянов Юрий Михайлович**, врач-невролог высшей квалификационной категории, аспирант кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии клиники нервных болезней, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203.

## Information about authors

**Kyrianov Yuri M.**, Neurologist of the Highest Qualification Category, Postgraduate Student of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Anesthesiologist and Intensivist of the Intensive Care Unit of the Clinic of Nervous Diseases, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203.