



Наблюдения из практики / Observation from practice

© СС 0 Коллектив авторов, 2023
УДК [578.834.1-06 : 616.831] : 575.113
DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-78-85

З. Ш. Джалилова^{1*}, Е. А. Гаврилова¹, А. А. Яковлев^{1, 2}, А. Г. Смочилин¹

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CADASIL-СИНДРОМА У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Поступила в редакцию 09.05.2022 г.; принята к печати 19.05.2023 г.

Резюме

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) является наиболее распространенной формой наследственной церебральной ангиопатии и характеризуется повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой и когнитивными нарушениями. В статье представлен клинический случай пациентки с впервые установленным CADASIL-синдромом, поступившей в клинику для курса реабилитационного лечения через 3 месяца после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, обусловленного сочетанием врожденной и инфекционно-обусловленной ангиопатии. Сочетание CADASIL-синдрома и коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, проявилось острым нарушением мозгового кровообращения и возникновением очаговой неврологической симптоматики. На фоне повторных курсов реабилитационного лечения, включающих в себя лечебную физкультуру, механотерапию, физиотерапию и иглорефлексотерапию, наблюдалась положительная динамика в виде частичного регресса неврологической симптоматики.

Ключевые слова: CADASIL, SARS-CoV-2, COVID-19, нарушение мозгового кровообращения, Notch 3

Для цитирования: Джалилова З. Ш., Гаврилова Е. А., Яковлев А. А., Смочилин А. Г. Клинический случай CADASIL-синдрома у пациентки после новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2023; 30(1):78–85. DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-78-85.

* **Автор для связи:** Зейва Шахьядин Джалилова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dzhalilova.zeyva@yandex.ru.

Zeyva Sh. Dzhililova^{1*}, Evgeniia A. Gavriloa¹, Aleksei A. Yakovlev^{1, 2}, Andrei G. Smochilin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

A CLINICAL CASE OF CADASIL SYNDROME IN A PATIENT AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Received 09.05.2022; accepted 19.05.2023

Summary

CADASIL-cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy is the most common form of hereditary cerebral angiopathy and is characterized by recurrent subcortical ischemic strokes, migraine with aura, and cognitive impairment. The article presents clinical case of the female patient with newly diagnosed CADASIL syndrome, who was admitted to the clinic for a course of rehabilitation treatment three months after the onset of an acute cerebrovascular accident caused by a combination of congenital and infectious angiopathy. The combination of CADASIL syndrome and coronavirus infection COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 manifested by an acute cerebrovascular accident and the occurrence of focal neurological signs. There was a positive trend in the form of a partial regression of neurological signs against the background of repeated courses of rehabilitation treatment, including physical exercises, mechanotherapy, physiotherapy and acupuncture.

Keywords: CADASIL, SARS-CoV-2, COVID-19, cerebrovascular accident, Notch 3

For citation: Dzhililova Z. Sh., Gavriloa E. A., Yakovlev A. A., Smochilin A. G. A clinical case of CADASIL syndrome in a patient after a new coronavirus infection COVID-19. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2023;30(1):78–85. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2023-30-1-78-85.

* **Corresponding author:** Zeyva Sh. Dzhililova, Pavlov University, 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dzhalilova.zeyva@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL — cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) — это редкое генетически детерминированное заболевание мелких сосудов головного мозга с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревоги [1]. Распространенность данного заболевания значительно варьирует в разных популяциях, составляя в среднем 2–5 случаев на 100 тыс. взрослых [2]. Средний возраст манифестации заболевания составляет 35–40 лет [3].

В основе данного заболевания лежит генетический дефект, который представлен мутациями в гене NOTCH3, локализованном на хромосоме 19q12. Мутации в этом гене приводят к изменению числа цистеиновых остатков в одном из 34 EGF-подобных повторов экстрацеллюлярного домена трансмембранного белка NOTCH3 [4]. В ряде исследований продемонстрирована корреляция между фенотипической гетерогенностью и тем, в каком из 34 повторов локализована вариация числа цистеиновых остатков. Так, было выявлено, что наличие у пациента вариации в EGF-подобных повторах с 1 по 6 связано с более ранним инсультом и низкой выживаемостью по сравнению со случаями наличия вариаций в остальных EGF-подобных повторах вплоть до бессимптомного течения [5].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, впервые была зарегистрирована в конце 2019 г. в Китае и уже в марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии COVID-19. С тех пор данная инфекция получила большую распространенность, и на март 2022 г. зарегистрировано более 468 млн случаев во всем мире [6]. Хотя клинически COVID-19 в большинстве случаев проявляется симптомами острой респираторной вирусной инфекции, не вызывает сомнений, что SARS-CoV-2 является нейротропным вирусом, который может вызывать различные неврологические осложнения. Так, с первых дней пандемии отмечались такие неврологические проявления, связанные с COVID-19, как нарушения вкуса (38,5 %) и обоняния (35,8 %), головная боль (14,7 %), спутанность сознания (9,6 %) и головокружение (8,77 %), острый ишемический инсульт (2,6 %), эпилепсия и судороги (0,9 %), менингоэнцефалит, синдром Гийена — Барре, синдром Миллера — Фишера, острый миелит и синдром задней обратимой энцефалопатии [7].

В данной статье описан редкий клинический случай церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдромом) у

пациентки с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, перенесшей COVID-19 тяжелого течения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М., 42 лет, госпитализирована в неврологическое отделение № 2 клиники научно-исследовательского института неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ в связи с перенесенным ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии (ЛСМА) неуточненного генеза. При поступлении предъявляла жалобы на слабость в нижних конечностях, преимущественно в правой ноге, невозможность ходить без опоры.

Анамнез заболевания. Со слов, считает себя больной с 27.12.2020 г., когда стала отмечать затруднение дыхания в ночное время. Утром 29.12.2020 г. остро развились речевые нарушения, слабость в правых конечностях. Бригадой скорой медицинской помощи (СМП) была доставлена в приемное отделение, где была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга от 30.12.2020 г.: оболочечные и внутримозговые гематомы не определялись. Костно-травматических повреждений черепа не выявлено. Выраженное пара- и перивентрикулярное снижение плотности белого вещества головного мозга. Кистозно-атрофические изменения в правой лобной доле.

Диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19» был поставлен по результатам КТ органов грудной клетки от 30.12.2020 г. — картина двусторонних инфильтративных изменений (КТ-4), признаки правостороннего пневмоторакса со смещением средостения влево, в связи с чем было выполнено дренирование правой плевральной полости по Бюлау. По результатам КТ органов грудной клетки от 25.01.2021 г. (картина инфильтративных изменений в левом легком. Двусторонний гидроторакс больше справа) была проведена пункция правой плевральной полости, получено 150 мл серозного экссудата. На КТ органов грудной клетки от 31.01.2021 г. наблюдалась положительная динамика по сравнению с данными от 25.01.2021 г. На КТ органов грудной клетки от 05.02.2021 г. наблюдалась картина, наиболее характерная для вирусной специфической пневмонии в стадии разрешения. Степень поражения легочной ткани 1–2.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) от 08.01.2021 г.: без гемодинамических стенозов. Эхокардиография от 08.01.2021 г.: патологических изменений не выявлено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от 22.01.2021 г.: картина наиболее характерна для артериопатии/васкулита (CADASIL?). Мультифокальные ОНМК в бассейнах обеих СМА и передней мозговой артерии (ПМА). Отмечается выраженное снижение сигнала по периферическим артериям головного мозга.

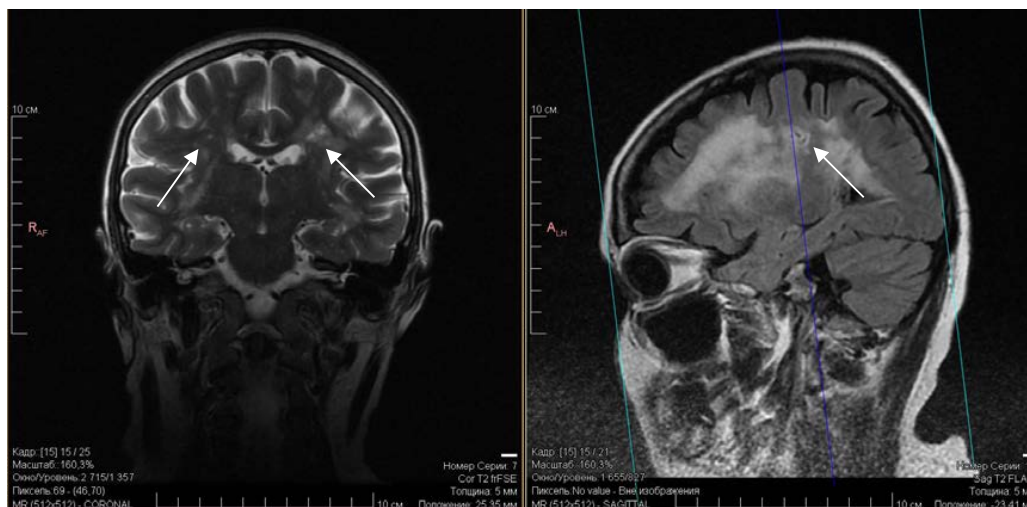


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки М., T2-ВИ, корональная и сагиттальная проекции. МР-картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии. В субкортикальных отделах левой теменной доли прослеживается участок слабогиперинтенсивного МР-сигнала без четких границ d до 1,5 см

Fig. 1. MRI of the brain of the patient M., T2-WI, coronal and sagittal projections. MR image of diffuse focal lesion of the white matter of both hemispheres by the type of leukoencephalopathy. There is the section of the weakly hyperintensive MR signal without clear boundaries d up to 1.5 cm in the subcortical parts of the left parietal lobe

Осмотрена неврологом. Диагноз клинический: цереброваскулярная болезнь. Острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне АСМА от 29.12.20 г. по типу ишемического инсульта (неуточненный подтип) с правосторонним гемипарезом и речевыми нарушениями коркового уровня. Рекомендовано наблюдение невролога, лечебная гимнастика, нейротропная терапия. За время госпитализации на фоне получаемой терапии (антибиотикотерапии, инфузионной, муколитической, симптоматической, дезагрегантной, кардиотропной) отмечалась положительная динамика клинических и лабораторных показателей. Выписана с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован, тяжелое течение. Ишемический инсульт в левом и правом каротидных бассейнах от 29.12.2020 г. неуточненного генеза. Гипертоническая болезнь III ст., артериальная гипертензия 2 ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Осложнение: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность 2. Пневмоторакс справа. Дренажирование правой плевральной полости от 29.12.20 г. Правосторонний гидроторакс.

24.02.2021 г. госпитализирована в неврологическое отделение № 2 клиники НИИ неврологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» в связи с сохранением жалоб на слабость в правых конечностях, преимущественно в правой ноге, шаткость и неуверенность при ходьбе. Семейный анамнез не отягощен (наличие в семейном анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения и мигрени отрицает), наличие в анамнезе эпизодов головной боли отрицает. Неврологический статус на момент поступления представлен двусторонней

пирамидной симптоматикой, правосторонним гемипарезом до 4б проксимально и 3б дистально, смешанной статико-локомоторной и динамической атаксией (Рэнкин 3, Бартел 75, Ривермид 6).

На МРТ головного мозга, выполненного 05.03.2021 г., наблюдалась картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии: в белом веществе обоих полушарий паравентрикулярно и субкортикально в лобных, теменных и затылочных долях, а также в базальных ядрах выявляются обширные зоны поражения белого вещества, представляющие собой множественные разнокалиберные очаги сливного характера (гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 ВИ и FLAIR с мелкокистозными включениями). На диффузионно-взвешенных изображениях в субкортикальных отделах левой теменной доли прослеживается участок слабогиперинтенсивного МР-сигнала без четких границ диаметром (d) до 1,5 см. МР-картина магистральных сосудов головного мозга без патологии, диффузное снижение периферического кровотока (рис. 1, 2).

Лабораторные результаты: в общем анализе крови была выявлена абсолютная эозинофилия — $0,601 \cdot 10^9/\text{л}$, абсолютный моноцитоз — $0,67 \cdot 10^9/\text{л}$, общий анализ мочи — без особенностей. В биохимическом анализе крови было выявлено незначительное снижение уровня белка до 64 г/л , повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) — $42,0 \text{ Е/л}$, аспартатаминотрансферазы (АСТ) — $41,0 \text{ Е/л}$, общего холестерина — $5,30 \text{ ммоль/л}$. Остальные биохимические показатели без особенностей.

Проводилась дифференциальная диагностика между CADASIL-синдромом и демиелинизирующим

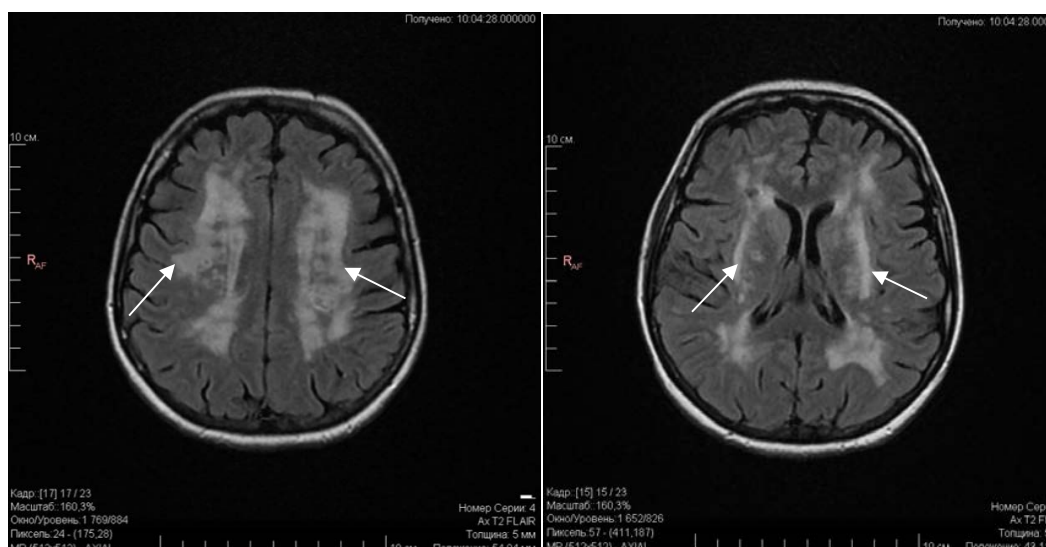


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки М., T2-ВИ, аксиальные проекции. МР-картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии

Fig. 2. MRI of the brain of patient the M., T2-WI, axial projections. MR image of diffuse focal lesion of the white matter of both hemispheres by the type of leukoencephalopathy

заболеванием центральной нервной системы (ЦНС) – рассеянным склерозом (РС).

При исследовании ликвора все показатели находились в пределах референсных значений, в том числе свободные легкие цепи IgG.

Было проведено молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутаций в экзонах 2 – 6 и 11 гене NOTCH3, в результате которого была выявлена гетерозиготная мутация p.R332C в гене NOTCH3.

На момент выписки из стационара пациентке был выставлен диагноз «церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром)».

За время нахождения в стационаре был проведен курс восстановительного лечения, включающего в себя медикаментозную терапию (гипотензивную, сосудистую), усиление дезагрегантной терапии, лечебную физкультуру, механотерапию, физиотерапию и иглорефлексотерапию. Наблюдалась положительная динамика в виде частичного регресса неврологической симптоматики (Рэнкин 1, Бартел 90, Ривермид 12). После выписки из стационара пациентка была взята на динамическое наблюдение.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром) является моногенным наследственным заболеванием мелких сосудов головного мозга, и в настоящее время считается наиболее распространенной генетически детерминированной причиной инсульта и сосудистой деменции у взрослых. Но диагностика данного заболевания зачастую затруднена в связи

с его фенотипической гетерогенностью. При этом клинические проявления могут быть различными даже между членами одной семьи, которые несут идентичную мутацию [8].

Так, наиболее часто клиническая картина представлена транзиторными ишемическими атаками и ишемическими инсультами (85 %), которые представляют собой классический лакунарный синдром, сопровождающийся развитием нарушений походки, недержанием мочи, псевдобульбарным синдромом и когнитивными нарушениями вплоть до сосудистой деменции. Мигрень с аурой является одним из наиболее ранних симптомов CADASIL-синдрома и встречается в 75 % случаев со средним возрастом начала около 30 лет. Редкими проявлениями заболевания являются судорожный синдром (10 % пациентов) и психические расстройства, которые описаны у трети пациентов [1, 9]. У нашей пациентки единственным клиническим проявлением CADASIL-синдрома являлся острый ишемический инсульт, возникший в возрасте 42 лет на фоне COVID-19. Кроме того, стоит отметить, что до этого случая никаких неврологических нарушений не наблюдалось.

Хотя CADASIL-синдром проявляется преимущественно ишемическими инсультами, в ряде клинических наблюдений описаны случаи внутри-мозговых кровоизлияний как одно из проявлений данного заболевания. В настоящее время описано небольшое количество подобных случаев, но патогенез предположительно связан со структурной хрупкостью артериальных стенок [10 – 12].

На сегодняшний день описано более 200 мутаций в гене NOTCH3, содержащем 33 экзона. Дефекты в этом гене представлены преимущественно гетерозиготными миссенс-мутациями во 2 – 24 экзонах с наиболее частым затрагиванием

2–6 экзонов. Мутации, возникающие в этом гене, ведут к увеличению или потере цистеиновых остатков в одном из 34 EGF-подобных повторов внеклеточного домена трансмембранного белка NOTCH3. В результате происходит агрегация внеклеточного домена и отложение гранулярного осmioфильного материала (ГОМ) в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Следствием отложения ГОМ является прогрессирующее нарушение созревания и функционирования миоцитов сосудистой стенки. Дегенерация миоцитов приводит к постепенной, но неуклонной дегенерации мышечного слоя кровеносных сосудов головного мозга с возможным нарушением целостности сосудистой стенки. Со временем апоптоз гладкомышечных клеток приводит к субэндотелиальной фиброзной пролиферации и утолщению артериальной стенки, прогрессирующему стенозу просвета и сосудистой недостаточности, что делает и без того плохо перфузируемые подкорковые области особенно восприимчивыми к инфарктам. Несмотря на то, что указанные изменения наблюдаются не только в церебральных сосудах, но и в артериях внутренних органов (почки, печень, селезенка), а также в скелетных мышцах и коже [2, 13].

В настоящее время золотым стандартом в постановке достоверного диагноза CADASIL со 100 % специфичностью и почти 100 % чувствительностью является молекулярно-генетическое исследование на наличие мутации в гене Notch 3 на 19 хромосоме [4]. Для постановки диагноза также может применяться электронная микроскопия, которая обнаруживает специфический неамилоидный ГОМ среди дегенерировавших гладкомышечных клеток стенки артериол в биоптате кожи. На сегодняшний день биопсия кожи проводится только в случаях, когда клинические проявления, нейровизуализационные признаки и данные семейного анамнеза с высокой вероятностью указывают на CADASIL-синдром, но мутацию в гене Notch3 с помощью генетического тестирования выявить не удастся. При этом обнаружение ГОМ является патогномичным признаком CADASIL, поэтому его специфичность может считаться 100 %, в то время как его чувствительность может варьировать [13]. В случае с нашей пациенткой было достаточно молекулярно-генетического исследования, выявившего мутацию p.R332C в гене NOTCH3.

Ключевую роль в постановке диагноза и дальнейшем ведении пациентов с CADASIL играет МРТ головного мозга. Основными нейровизуализационными проявлениями CADASIL-синдрома являются перивентрикулярные двусторонние симметричные гиперинтенсивные очаги в белом веществе на T2 и FLAIR с преимущественной локализацией в лобной, теменной и передней височной области, реже в наружной капсуле. Данный нейровизуализационный паттерн является наиболее ранним проявлением заболевания и часто опреде-

ляется еще до появления клинических признаков. Также на МРТ визуализируются множественные лакунарные инсульты в области базальных ядер, ствола мозга и мозжечка и микрокровоизлияния [14]. Количество лакунарных инсультов на МРТ у пациентов с CADASIL является важным прогностическим фактором когнитивных нарушений [15].

В нашем случае было проведено МРТ обследование головного мозга в режимах T1 и T2 в 3 проекциях, на которой были визуализированы суб- и супратенториальные структуры. Наблюдалась МР-картина диффузно-очагового поражения белого вещества обоих полушарий по типу лейкоэнцефалопатии: в белом веществе обоих полушарий паравентрикулярно и субкортикально в лобных, теменных и затылочных долях, а также в базальных ядрах выявляются обширные зоны поражения белого вещества, представляющие собой множественные разнокалиберные очаги сливного характера. На диффузионно-взвешенных изображениях в субкортикальных отделах левой теменной доли прослеживается участок слабогиперинтенсивного МР-сигнала без четких границ d до 1,5 см.

CADASIL следует дифференцировать с другими микроангиопатиями, в первую очередь с болезнью Бинсвангера, аутоиммунными заболеваниями и васкулитами с поражением ЦНС, митохондриальными энцефалопатиями, а также демиелинизирующими заболеваниями, особенно РС. Наибольшие сложности возникают при дифференциальной диагностике CADASIL и РС, так как оба заболевания манифестируют в молодом возрасте и характеризуются полиморфизмом клинических проявлений. Кроме того, диссеминация симптомов во времени и пространстве, характерная для РС, возможна и при CADASIL [16]. Однако, учитывая отсутствие каких-либо предшествующих неврологических симптомов у пациентки и описанную клиническую картину, а также диагноз COVID-19, РС маловероятен. При наличии у пациента множественных инфарктов дифференциальный диагноз также включает кардиоэмболическую причину. В этом случае первоначально предполагалось, что эти множественные инфаркты могут быть вызваны сочетанием гипоксии и гиперкоагуляционного состояния от острой инфекции COVID-19.

Наличие острой инфекции в сочетании с полным отсутствием в семейном анамнезе инсульта, деменции или мигрени, а также отсутствие у пациента предшествующей мигрени с аурой, инсультом, когнитивными нарушениями или психическими заболеваниями является необычной, но не исключает диагноз CADASIL, поскольку были описаны случаи de novo.

Остается неясным, являются ли множественные подкорковые инфаркты проявлением исключительно CADASIL-синдрома, или они все же могут быть связаны или спровоцированы вирусной инфекцией. Связь между инфекцией и инсуль-

том сложна и до конца не изучена. Доказано, что SARS-Cov-2 проникает в эндотелиальные клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), вызывая прямое вирусопосредованное повреждение эндотелия и эндотелиальную дисфункцию, которая потенциально может привести к микро- и макрососудистым осложнениям в головном мозге. Кроме того, было высказано предположение о том, что SARS-Cov-2 индуцирует активацию рецептора ангиотензина типа 1 и вызывает инсульт через свой вазоконстрикторный эффект [17, 18].

В настоящее время возможно лишь симптоматическое лечение CADASIL-синдрома, а также вторичная профилактика ишемических инсультов, включающая в наш случай антигипертензивную и антиагрегантную терапию. Патогенетическое лечение на сегодняшний день недоступно, однако имеются данные о проводимых клинических испытаниях, направленных на разработку новых терапевтических подходов. Наиболее перспективные из них будут рассмотрены ниже [13].

Недавно J. W. Rutten et al. (2016) предложили новую терапевтическую стратегию, основанную на цистеин-корректирующем пропуске экзона. Идея заключалась в трансфекции полученных от пациента гладкомышечных клеток антисмысловыми олигонуклеотидами (АСО), таргетными к специфическим мутантным экзонам NOTCH3. В результате опосредованной РНКазой дегградации РНК снижалась экспрессия мутантного белка NOTCH3 и, следовательно, теоретически снижалось отложение агрегатов NOTCH3. Однако необходимы исследования *in vivo* для подтверждения этих многообещающих результатов *in vitro*, в которых невозможно воспроизведение таких признаков CADASIL, как агрегация внеклеточного домена NOTCH3, отложение ГОМ и дегенерация гладкомышечных клеток сосудистой стенки [19].

Подкожное введение фактора стволовых клеток в сочетании с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором на мышинной модели с CADASIL показало улучшение когнитивных функций, ингибирование апоптоза гладкомышечных клеток стенок сосудов, увеличение плотности кровеносных сосудов головного мозга и стимулирование нейrogenеза. В настоящее время проводятся 2 клинических испытания, проверяющих эффекты введения стволовых клеток костного мозга пациентам с различными неврологическими нарушениями, включая CADASIL [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На момент публикации данной статьи в литературе описано всего 5 клинических случаев генетически подтвержденного CADASIL-синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Клиническая значимость представленного случая заключается в том, чтобы подчеркнуть

и установить связь между CADASIL и COVID-19, а также значимость выявления характера повреждений для постановки диагноза CADASIL, в отличие от других неврологических проявлений COVID-19. Так, одним из механизмов, участвующих в патогенезе CADASIL, является эндотелиальная дисфункция, вызывающая вторичный тромбоз микрососудов, а также гипоперфузию из-за нарушения ауторегуляции мозгового кровотока вследствие нарушения работы ренин-ангиотензиновой системы. Поскольку инфекция COVID-19 также связана с коагулопатией и эндотелиальной дисфункцией, риск ишемического инсульта может быть выше в этой популяции. Однако требуется более подробное исследование патофизиологических механизмов развития инсульта у данной группы пациентов и методов лечения, направленных на стабилизацию эндотелия сосудов. Учитывая высокий риск развития повторных инсультов, пациентам рекомендуется соблюдать строгие меры профилактики инфекций на протяжении всей пандемии, а также вторичную профилактику развития ишемического инсульта. Своевременная диагностика и надлежащее лечение состояния могут улучшить долгосрочные результаты данной категории пациентов.

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. Di Donato I., Bianchi S., De Stefano N. et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects // BMC Med. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 41.
2. Mizuno T., Mizuta I., Watanabe-Hosomi A., Mukai M., Koizumi T. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL // Front Aging Neurosci. – 2020. – Vol. 12. – P. 91.
3. Schoemaker D., Quiroz Y. T., Torrico-Teave H., Arboleda-Velasquez J. F. Clinical and research applications of magnetic resonance imaging in the study of CADASIL // Neurosci Lett. – 2019. – Vol. 698. – P. 173–179.
4. Dunn P. J., Maksemous N., Smith R. A. et al. Investigating diagnostic sequencing techniques for CADASIL diagnosis // Hum Genomics. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 2.

5. Ferrante E. A., Cudrici C. D., Boehm M. CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives // *Curr Opin Hematol.* – 2019. – Vol. 26, № 3. – P. 193–198.
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 15 (22.02.2022). – М., 2022.
7. Harapan B. N., Hyeon J. Y. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) // *Journal of neurology.* – 2021. – Vol. 268, № 9. – P. 3059–3071.
8. Muiño E., Fernández-Cadenas I., Arboix A. Contribution of “omic” studies to the understanding of cadasil. A Systematic Review // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 14. – P. 7357.
9. Tan R. Y., Markus H. S. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0157613.
10. Zhang C., Li W., Li S. et al. CADASIL: two new cases with intracerebral hemorrhage // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2017. – Vol. 4, № 4. – P. 266–271.
11. Liao Y. C., Hu Y. C., Chung C. P. et al. Intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prevalence, clinical and neuroimaging features and risk factors // *Stroke.* – 2021. – Vol. 52, № 3. – P. 985–993.
12. Palazzo P., Le Guyader G., Neau J. P. Intracerebral hemorrhage in CADASIL // *Rev Neurol (Paris).* – 2021. – Vol. 177, № 4. – P. 422–430.
13. Locatelli M., Padovani A., Pezzini A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 321.
14. Stojanov D., Vojinovic S., Aracki-Trenkic A. et al. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Bosnian journal of basic medical sciences.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 1–8.
15. Lee J. S., Choi J. C., Kang S. Y. et al. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *J Clin Neurol.* – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 210–214.
16. Мороз А. А., Абрамычева Н. Ю., Степанова М. С. и др. Дифференциальная диагностика церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 75–80.
17. Ellul M. A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, № 9. – P. 767–783.
18. Spence J. D., de Freitas G. R., Pettigrew L. C. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19 // *Cerebrovasc Dis.* – 2020. – Vol. 49, № 4. – P. 451–458.
19. Rutten J. W., Dauwerse H. G., Peters D. J. et al. Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept // *Brain.* – 2016. – Vol. 139, Pt 4. – P. 1123–35.
20. Liu X. Y., Gonzalez-Toledo M. E., Fagan A. et al. Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor exhibit therapeutic effects in a mouse model of CADASIL // *Neurobiol Dis.* – 2015. – Vol. 73. – P. 189–203.
- vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects // *BMC Med.* 2017;15(1):41.
2. Mizuno T., Mizuta I., Watanabe-Hosomi A., Mukai M., Koizumi T. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL // *Front Aging Neurosci.* 2020;12:91.
3. Schoemaker D., Quiroz Y. T., Torrico-Teave H., Arboleda-Velasquez J. F. Clinical and research applications of magnetic resonance imaging in the study of CADASIL // *Neurosci Lett.* 2019;698:173–179.
4. Dunn P. J., Maksemous N., Smith R. A. et al. Investigating diagnostic sequencing techniques for CADASIL diagnosis // *Hum Genomics.* 2020;14(1):2.
5. Ferrante E. A., Cudrici C. D., Boehm M. CADASIL: new advances in basic science and clinical perspectives // *Curr Opin Hematol.* 2019;26(3):193–198.
6. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)” Version 15 (22.02.2022). М., 2022. (In Russ.).
7. Harapan B. N., Hyeon J. Y. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) // *Journal of neurology.* 2021;268(9):3059–3071.
8. Muiño E., Fernández-Cadenas I., Arboix A. Contribution of “omic” studies to the understanding of cadasil. A Systematic Review // *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7357.
9. Tan R. Y., Markus H. S. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships // *PLoS One.* 2016;11(6):e0157613.
10. Zhang C., Li W., Li S. et al. CADASIL: two new cases with intracerebral hemorrhage // *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(4):266–271.
11. Liao Y. C., Hu Y. C., Chung C. P. et al. Intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prevalence, clinical and neuroimaging features and risk factors // *Stroke.* 2021;52(3):985–993.
12. Palazzo P., Le Guyader G., Neau J. P. Intracerebral hemorrhage in CADASIL // *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(4):422–430.
13. Locatelli M., Padovani A., Pezzini A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Front Pharmacol.* 2020;11:321.
14. Stojanov D., Vojinovic S., Aracki-Trenkic A. et al. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) // *Bosnian journal of basic medical sciences.* 2015;15(1):1–8.
15. Lee J. S., Choi J. C., Kang S. Y. et al. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *J Clin Neurol.* 2011;7(4):210–214.
16. Moroz A. A., Abramychева N. Y., Stepanova M. S. et al. Differential diagnosis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy // *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017;117(4):75–80. (In Russ.).
17. Ellul M. A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767–783.
18. Spence J. D., de Freitas G. R., Pettigrew L. C. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19 // *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(4):451–458.
19. Rutten J. W., Dauwerse H. G., Peters D. J. et al. Therapeutic NOTCH3 cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept // *Brain.* 2016;139(Pt 4):1123–35.
20. Liu X. Y., Gonzalez-Toledo M. E., Fagan A. et al. Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor exhibit therapeutic effects in a mouse model of CADASIL // *Neurobiol Dis.* 2015;73:189–203.

REFERENCES

1. Di Donato I., Bianchi S., De Stefano N. et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small

Информация об авторах

Джалилова Зейва Шахяддин кызы, клинический ординатор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2025-7589; **Гаврилова Евгения Андреевна**, Врач-невролог и врач-иглорефлексотерапевт неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5021-7177; **Яковлев Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, врач-невролог, врач лечебной физкультуры и спортивной медицины, врач-рефлексотерапевт, зав. неврологическим отделением № 2 клиники НИИ неврологии, ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ассистент кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Смочилин Андрей Геннадьевич**, врач-невролог неврологического отделения № 2 клиники НИИ неврологии, соискатель и ассистент кафедры неврологии и мануальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5371-7345.

Information about authors

Dzhalilova Zeyva Sh., Clinical Resident of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2025-7589; **Gavrilova Evgeniia A.**, Neurologist and Acupuncturist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5021-7177; **Yakovlev Aleksei A.**, Cand. of Sci. (Med), Doctor of the Highest Category, Neurologist, Doctor of Physical Therapy and Sports Medicine, Reflexologist, Head of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Assistant of the Department of Physical Therapy and Sports Medicine, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2577-411X; **Smochilin Andrei G.**, Neurologist of the Neurological Department № 2 of the Clinic of the Research Institute of Neurology, Candidate and Assistant of the Department of Neurology and Manual Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5371-7345.