

УДК 616.831-005.4
ББК Р627.703.1

М.М. ЕРМАКОВА, Г.А. ПРОКОПЬЕВА, Е.С. ДЕОМИДОВ
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И CADASIL-СИНДРОМ

Ключевые слова: гомоцистеин, инсульт, гемореологическая микроокклюзия.

В статье рассматриваются причины возникновения инсультов у лиц в молодом возрасте, а также патогенез возникновения мозговых катастроф. Обсуждаются вопросы диагностики, лечения и вторичной профилактики инсульта по типу гемореологической окклюзии. Анализируется случай ЦАДАСИЛ-синдрома, который был диагностирован на базе Регионального сосудистого центра БУ «Республиканская клиническая больница» (г. Чебоксары). ЦАДАСИЛ – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – представляет собой врожденное заболевание сосудов мозга малого калибра, протекающее с повторными лакунарными инсультами, приводящими к пирамидной, мозжечковой, экстрапирамидной недостаточности и деменции. ЦАДАСИЛ-синдром – редкое потенциально опасное заболевание нервной системы, которое встречается у молодых пациентов и требует дообследования их с применением современных методов диагностики.

M. ERMAKOVA, G. PROKOPYEVA, E. DEOMIDOV
HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND CADASIL-SYNDROME

Key words: homocysteine, stroke, hemorheologic microocclusion.

The given article describes causes of strokes in young people as well as pathogenesis of cerebral accidents. The article discusses issues of diagnosis, treatment and secondary prevention of stroke of hemorheologic microocclusion type. The article analyses a case of CADASIL-syndrome diagnosed at the Regional Vascular Center of the state-financed institution «Republican Clinical Hospital» in Cheboksary. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) syndrome is a congenital disease of brain small vessels running with recurrent lacunar strokes and leading to pyramidal, cerebellar, extrapyramidal failure and dementia. CADASIL syndrome is a rare potentially menacing neurological condition that is observed in young patients and requires a follow-up examination using current diagnostic techniques.

Одной из самых частых причин инсультов среди молодых людей является нарушение микроциркуляции, обусловленное гиперкоагуляцией. Согласно международным критериям TOAST среди ишемических инсультов выделяют следующие варианты: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический и инсульт по типу гемореологической микроокклюзии. Реже всего встречается инсульт по типу гемореологической микроокклюзии (по критериям TOAST 9% от числа всех инсультов). Этот инсульт возникает на фоне отсутствия какого-либо сосудистого или кардиологического заболевания установленной этиологии. Очень редко в клинической практике выявляется истинная причина возникновения этого вида нарушения мозгового кровообращения и, как следствие, определяется некорректная программа вторичной профилактики. Это может способствовать ранней инвалидизации пациента. Причиной развития микроокклюзии служат выраженные гемореологические изменения, нарушения в системе гемостаза и фибринолиза вследствие антифосфолипидного синдрома, гипергомоцистеинемия [6]. Характерна скудная неврологическая симптоматика в сочетании со значительными гемореологическими нарушениями. Наиболее частой причиной возникновения инсульта по типу гемореологической микроокклюзии является гипергомоцистеинемия [1]. В Региональном сосудистом центре г. Чебоксары всем пациентам, механизм развития мозговой катастрофы которых неясен, проводится гематологический анализ на поиск скрытых коагулопатий, в некоторых случаях исследование дополняется генетическим картированием.

Гомоцистеин (ГЦ) – небелковая сульфгидрильная аминокислота, возникающая в ходе метаболизма при образовании незаменимой аминокислоты метионина. Внутриклеточный обмен ГЦ осуществляется ферментными путями, которые зависят от витаминов, выступающих в качестве кофакторов. Ведущую роль в этом процессе играют витамины пиридоксин (витамин В6), цианокобаламин (витамин В12) и фолиевая кислота. При недостатке указанных витаминов и/или при наличии наследственно обусловленной гомозиготной ферментной недостаточности возникает угнетение синтеза таких ферментов, как МТНFR-Метилентетрагидрофолатредуктаза, МТRR-Метионин-синтаза редуктаза, МTR-Метионин-синтаза, что ведет к гипергомоцистеинемии (ГГЦ) [4]. Норма содержания гомоцистеина в крови – до 15 мкмоль/л натощак. Уровень от 15 до 100 мкмоль/л – умеренная ГГЦ, более 100 мкмоль/л – выраженная ГГЦ.

Патологическая роль ГГЦ в возникновении сосудистых заболеваний связана с повреждением эндотелия сосудов [7], которое предрасполагает к отложению атеросклеротических бляшек и развитию раннего атеросклероза, тромбофилического состояния с образованием артериальных и венозных тромбозов, нарушению липидного обмена (гиперхолестеринемия), оксидантному стрессу и воспалительному процессу (так называемое аутоиммунное воспаление) в сосудистой стенке, что сопровождается нарушением функции эндотелия [3].

Таким образом, ГГЦ может лежать в основе развития тромботических цереброваскулярных заболеваний, особенно при высокой концентрации гомоцистеина. Независимо от причин ГГЦ триггерный механизм развития тромбоза объясняется токсическим воздействием повышенных концентраций гомоцистеина на сосудистую стенку и, как следствие, избыточным высвобождением факторов эндотелиального происхождения, активизирующих как тромбоцитарный, так и плазменный гемостаз. Важной особенностью ГГЦ является то, что чаще всего повреждается микроциркуляторное русло. Это объясняет тот факт, что даже после нескольких сосудистых катастроф, т.е. ишемических инсультов, у больного неврологический дефицит остается минимальным. В некоторых случаях ГГЦ является частью сложных генетических заболеваний.

CADASIL-синдром – это церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией [2, 4, 5, 9]. Характеризуется наличием у пациента мигрени с аурой, повторными транзиторными ишемическими атаками, ишемическими инсультами подкорковой локализации, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности [4]. Проведенные в 1993–1996 гг. E. Tournier Lasserre и соавт. генетические исследования [8] установили, что причиной CADASIL-синдрома является мутация в гене Notch3 на 19-й хромосоме. В норме гены Notch кодируют трансмембранные рецепторы, участвующие в специализации клетки в процессе онтогенеза [7]. Мутация гена ведет к изменению третичной структуры трансмембранных белков, а соответственно, к нарушению их функции.

Клинически CADASIL-синдром проявляется обычно на 3-7-м десятилетии жизни повторными ишемическими инсультами (средний возраст развития инсульта составляет 49 лет) или транзиторными ишемическими атаками. Инсульты носят лакунарный характер и, что характерно, возникают обычно в отсутствие артериальной гипертонии и иных сосудистых факторов риска, имеют рецидивирующее течение, характеризуются наличием классических

синдромов лакунарных инсультов и полной клинической ремиссией через несколько дней или недель (в частности, после первых инсультов). Нередкими предвестниками лакунарных инсультов и наиболее ранними клиническими симптомами болезни являются цефалгии, которые, по данным литературы, обозначаются как мигрень или мигренеподобная головная боль [9]. Характеристика головной боли полностью соответствует общепринятым диагностическим критериям мигрени. Спустя несколько лет течение болезни может меняться: на смену острым сосудистым эпизодам приходят постепенно прогрессирующая деменция подкоркового типа, нарастающий псевдобульбарный и мозжечковый синдромы, а также аффективные расстройства (чаще по типу депрессии либо биполярных расстройств). Весьма характерными и ранними (в том числе доклиническими) признаками болезни являются изменения головного мозга, обнаруживаемые при КТ и МРТ: они включают комбинацию небольших лакунарных инфарктов в белом веществе больших полушарий и моста с диффузными изменениями белого вещества по типу лейкоареоза. Достаточно специфичным МРТ-признаком считается вовлечение полюса височной доли.

Критериями диагностики вероятного CADASIL-синдрома являются: возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет; наличие хотя бы 2 из следующих клинических симптомов: повторные инсульты, мигрень с аурой, нарушения настроения, субкортикальная деменция; отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями; очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи; поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ. Для установления достоверного диагноза необходимы соответствие критериям вероятного CADASIL-синдрома и выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы.

Приводим собственное наблюдение.

Больной П., 52 года, поступил в неврологическое отделение для лечения больных с ОНМК с жалобами на онемение левой ноги, затруднение речи, давящие головные боли. Заболел остро вечером: появились онемение левой ноги, затруднение речи, давящие головные боли. Самостоятельно обратился в приемный покой Регионального сосудистого центра: АД 150/90 мм рт. ст., проведена КТ ГМ: ОНМК не выявлено, сосудистая энцефалопатия, госпитализирован в неврологическое отделение для больных с ОНМК. Из истории жизни: рос и развивался соответственно возрасту. Наследственность: гипертоническая болезнь, хроническое нарушение мозгового кровообращения у родителей. Перенесенные заболевания: в течение 16 лет беспокоят мигрень с аурой частая до 3-4 раза в месяц, последствия повторных ишемических инсультов по типу гемореологической микроокклюзии от 17.07.2014 г. и 03.10.2014 г., 03.10.2014 г., 17.07.2015 г. в бассейнах правой средней мозговой артерии, левой средней мозговой артерии (по типу многофокальной очаговой ишемии). ИБС: БПВЛНПГ. Атеросклероз аорты, БЦА. ХСН I ФК II. Повышения АД до 2014 г. не наблюдалось, для предупреждения повторных ТИА назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг, аторвастатин 20 мг. От головной боли ситуационно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (с улучшением). За период госпитализации от 17.07.15 г. по анализу крови на полиморфизмы свертывающей системы крови (полный вариант) выявлена гипергомоцистеинемия (94 мкмоль/л). Выявлено тревожное расстройство, назначена табл. Флуоксетина 20 мг.

Объективный статус при поступлении: Контакт с больным: сохранен. Сознание: ясное. Речевые нарушения: легкая дизартрия. Астенизирован. Тревожен. Менингеальный синдром: нет. Зрачки равные, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Легкая асимметрия НГС. Глотание не нарушено. Парезов, параличей нет. Мышечный тонус: справа повышен по пирамидному типу, слева снижен. Сухожильные и периостальные рефлексы оживлены, $d = s$. Пирамидные знаки отрицательные. Нарушений чувствительности достоверно не дает. Координационные нарушения: интенция с двух сторон при выполнении координационных проб.

Данные лабораторно-инструментального обследования: Компьютерная томография головного мозга: ОНМК не выявлено. Сосудистая энцефалопатия.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: ОНМК не выявлено. Сосудистая энцефалопатия.

В общем анализе крови, мочи, развернутом биохимическом анализе, липидограмме существенных отклонений от нормы не выявлено. В коагулограмме повышено содержание фибриногена до 400 мг% (верхняя граница нормы 350 мг%), протромбинового индекса 130% (верхняя граница нормы до 120%).

УЗДГ БЦС с ТКДС 17.09.2015 г: Заключение: По данным дуплексного сканирования артерий головы: УЗ-признаки нестенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий. Малый диаметр правой ПА. По данным транскраниального дуплексного сканирования: асимметрия кровотока в P2 сегменте ЗМА $s > d$.

В лаборатории ДНК-диагностики г. Москва: MTRR-Метионин-синтаза редуктаза – патологическая гомозигота.

С рекомендациями по приему препаратов базисной терапии, витаминов группы В, фолиевой кислоты пациент выписан домой.

Выводы. Генетические факторы играют большую роль в развитии ишемических инсультов у пациентов, не имеющих других наиболее распространенных факторов риска, особенно часто это люди молодого возраста, что подтверждает мультифакториальность возникновения ишемического инсульта и неоднородность механизмов развития. Сочетание малого неврологического дефицита, частых транзиторных ишемических атак и малых инсультов у пациентов без артериальной гипертензии в анамнезе должно провоцировать врача на поиск редких причин возникновения сосудистых катастроф. Применение генетических методов исследования позволяет лечащему врачу назначить патогенетическое лечение и определить программу вторичной профилактики для предотвращения повторных инсультов, что имеет важное медицинское и социальное значение.

Литература

1. Буссер М.Г., Жутель А., Шабриа Х. CADASIL – Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией // Неврологический журнал. 1997. № 3. С. 20–25.

2. Евтушенко С.К., Шестова Е.П., Москаленко М.А. Случай CADASIL-синдром у мальчика // Неординарные (раритетные) синдромы заболевания нервной системы у детей и взрослых: материалы междунар. науч.-практ. конф. Донецк; Святогорск, 2003. С. 100–102.

3. Ефимов В.С., Цакалоф А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // Лабораторная медицина. 1999. № 2. С. 44–48.

4. Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И., Партола М.В. Церебральная аутосомнодоминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене Notch3 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. Т. 2, № 2. С. 45–50.

5. Мозолевский Ю.В., Янакаева Т.А., Мельникова Е.А. Церебральная аутосомнодоминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией // Неврологический журнал. 2005. № 2. С. 34–40.
6. Lentz S., Erger R., Dayal S., Maeda N., Malinow R., Heistad D., Faraci F. Folate dependence of hyperhomocysteinemia and vascular dysfunction in cystathionine β -synthase-deficient mice. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology Published*, 2000, vol. 279, no. 3, pp. 970–975.
7. Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 1996, vol. 383, no. 6602, pp. 707–710.
8. Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.T., Romero N., Bousser M.G. Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*, 1991, vol. 22, pp. 1297–1302.
9. Ueda M., Nakaguma R., Ando Y. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Rinsho Byori*, 2009, vol. 57, no. 3, pp. 242–251.

References

1. Busser M.G., Zhutel A., Chabrier H. CADASIL – *Cerebralnaya autosomno-dominantnaya arteriopatia s subcorticalnumy infarktamy I leucoencefalopatie* [Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy]. *Nevrologicheskiy zhurnal* [Journal of Neurology], 1997, no. 3, pp. 20–25.
2. Yevtushenko S.K., Shestova E.P., Moskalenko M.A. *Sluchay CADASIL-sindroma u malchika* [The case of CADASIL-syndrome boy]. *Neordinarnye (redkie) zabolevaniya u detei i vzroslyx: materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf.* [Proc. of Int. Sci. Conf. «Unconventional (rare) syndromes of the nervous system in children and adults»]. Donetsk, Svyatogorsk, 2003, pp. 100–102.
3. Efimov V.S., Tsakalof A.K. *Homocysteinemiya v patogeneze trombovaskularnoi bolezny I ateroskleroza* [Homocystein in the pathogenesis of the vascular disease and atherosclerosis]. *Laboratornoy meditsina* [Laboratory Medicine], 1999, no. 2, pp. 44–48.
4. Illarionov S.N., Slominsky P.A., Shadrin M.I., Partola M.V. *Cerebralnaya autosomnodominantnaya arteriopatiya s subcorticalnumy infarktamy I leucoencefalopatiei (CADASIL): pervoe opisanie semiy s identifirovannoy mutaciey v gene Norch3* [Cerebral autosomnodominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): the first description of a Russian family with an identified mutation in the gene Notch3]. *Annaly klinicheskoy I eksperimentalnoy nevrologii* [Annals of Clinical and Experimental Neurology], 2008, vol. 2, no. 2, pp. 45–50.
5. Mozolevskiy Y.V., Yanakaeva T.A., Melnikova E.A. *Autosomnodominantnaya cerebralnaya arteriopatiya s subcorticalnumy infarktamy I leucoencefalopatiei* [Autosomnodominant Cerebral arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy]. *Nevrologicheskiy zhurnal* [Journal of Neurology], 2005, no. 2, pp. 34–40.
6. Lentz S., Erger R., Dayal S., Maeda N., Malinow R., Heistad D., Faraci F. Folate dependence of hyperhomocysteinemia and vascular dysfunction in cystathionine β -synthase-deficient mice. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology Published*, 2000, vol. 279, no. 3, pp. 970–975.
7. Joutel A., Corpechot C., Ducros A. et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 1996, vol. 383, no. 6602, pp. 707–710.
8. Tournier-Lasserre E., Iba-Zizen M.-T., Romero N., Bousser M.G. Autosomal dominant syndrome with stroke like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke*, 1991, vol. 22, pp. 1297–1302.
9. Ueda M., Nakaguma R., Ando Y. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Rinsho Byori*, 2009, vol. 57, no. 3, pp. 242–251.

ЕРМАКОВА МАРИНА МИХАЙЛОВНА – ассистент кафедры психиатрии, медицинской психологии, неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (esenia171@rambler.ru).

ЕРМАКОВА MARINA – Assistant Lecturer of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ПРОКОПЬЕВА ГАЛИНА АНАТОЛЬЕВНА – врач-невролог, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (ga_prokopjeva@inbox.ru).

PROKOPYEVA GALINA – Neurologist, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary.

ДЕОМИДОВ ЕВГЕНИЙ СЕРГЕЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии, неврологии, кандидат медицинских наук, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (neurokaf@yandex.ru).

DEOMIDOV EVGENIY – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
