

## ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014  
УДК 616.133.33-055.5/7-036.1

## ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ АРТЕРИОПАТИЯ С СУБКОРТИКАЛЬНЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ (CADASIL): ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Макаров Н.С., Муравлева Э.А., Спиридонова С.В., Дружинина О.А., Зуев В.В.

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, 410012, Саратов, Российская Федерация

*В статье приведен обзор литературы, посвященной современным представлениям о редком наследственном заболевании – церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL). Представлены сведения о генетических особенностях, патогенезе, клинической картине, методах диагностики данного заболевания, особенностях клинического скрининга пациентов для последующего генетического обследования. Описаны этнические и гендерные особенности CADASIL. Сложность диагностики связана с субклиническим течением CADASIL до 40 лет, полиморфизмом его симптомов, схожестью с другими сосудистыми заболеваниями. Методы патогенетически обоснованного лечения, замедляющего прогрессирование заболевания, в настоящий момент отсутствуют.*

**Ключевые слова:** церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией; CADASIL; CADASIL шкала; ген Notch 3; деменция.

**Для цитирования:** Неврологический журнал. 2014; 19(6): 4–8.

*Makarov N.S., Muravleva E.A., Spiridonova S.V., Druzhinina O.A., Zuev V.V.*

### CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL): A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education « V. I. Razumovsky Saratov State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 410012, Saratov, Russian Federation

*The article presents literature review dedicated to the modern aspects of a rare hereditary disease – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). Data concerning genetic features, pathogenesis, symptoms, methods of diagnosis of the disease, clinical screening of patients for further genetic testing are reviewed. Ethnic and gender characteristics of CADASIL are presented. Challenges in diagnosis are associated with subclinical course of CADASIL up to 40 years, polymorphism of symptoms, and its similarity to other vascular diseases. Pathogenetic treatment that slows the progression of the disease currently is not available.*

**Key words:** cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; CADASIL; CADASIL scale; gene Notch 3; dementia.

**Citation:** Nevrologicheskiy zhurnal. 2014; 19(6): 4–8.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) является наследственным заболеванием, обусловленным мутацией гена *Notch 3* на 19-й хромосоме (локус 19p13.1). Впервые это заболевание было описано в виде самостоятельной

нозологической формы в 1993 г. как герeditарное заболевание мелких церебральных сосудов, проявляющееся клинически у лиц среднего возраста и приводящее к инвалидности и деменции. Возможно, его же описал в 1955 г. Ван Богарт как «быстро прогрессирующую болезнь Бинсвангера у двух сестер». В настоящий момент во всем мире зарегистрировано более 500 семей с CADASIL. Частота его встречаемости в разных странах существенно варьирует и составляет в среднем 1 случай на 100 000 населения [1–3]. Выявление пациентов, по-видимому, зависит от осведомленности врачей, что влияет на данные о встречаемости. Так, в Шотландии сообщено о 4–15 случаях заболевания на 100 000 населения. Частота CADASIL составляет 2% случаев лакунарных инфарктов с лейкоареозом у пациентов моложе 65 лет и 11% аналогичных случаев у пациентов моложе 50 лет [4]. Для него характерно изолированное поражение сосудов головного мозга. Важную роль в манифеста-

#### Сведения об авторах:

Макаров Николай Сергеевич (Makarov Nikolay Sergeevich) – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова, e-mail: nicolaymak@mail.ru; Муравлева Эллина Александровна (Muravleva Ellina Aleksandrovna) – ординатор кафедры неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова; Спиридонова Светлана Васильевна (Spiridonova Svetlana Vasilievna) – невролог Клинической больницы им. С.П. Миротворцева СГМУ; Дружинина Ольга Александровна (Druzhinina Olga Aleksandrovna) – невролог Клинической больницы им. С.П. Миротворцева СГМУ; Зуев Виктор Васильевич (Zuev Viktor Vasilievich) – асс. каф. лучевой диагностики.

ции CADASIL, как и других предилекционных заболеваний, играют сопутствующие приобретенные заболевания и факторы внешней среды. Вероятность более раннего клинического дебюта CADASIL и его галопирующего прогрессирования напрямую связана с наличием у пациента факторов риска инфаркта миокарда и инсульта [5–8]. Период от первых клинических проявлений до терминальной стадии составляет в среднем 25 лет [4].

Клинически болезнь часто дебютирует с мигренозных приступов в возрасте 20 лет. До 40 лет, как правило, объективная клиническая симптоматика отсутствует, однако могут быть выявлены характерные признаки демиелинизации по данным МРТ. Хронологические рамки от 20 до 40 лет считают первым возрастозависимым периодом в развитии болезни. Второй период, от 40 до 60 лет, характеризуется повторными инфарктами мозга, транзиторными ишемическими атаками, психическими расстройствами, когнитивным снижением, стойкой очаговой неврологической симптоматикой и формированием выраженного лейкоареоза с обширными очагами в полюсах височных долей и базальных ганглиях. Третий период, после 60 лет, протекает с формированием грубой деменции и диффузной лейкоэнцефалопатии [8, 9].

От 20 до 40% пациентов имеют мигрень с аурой, что в 5 раз чаще, чем в популяции. Первый приступ мигрени возникает у них в возрасте от 6 до 48 лет. Средний возраст женщин при дебюте мигрени составляет 26 лет, мужчин – 36 лет. Более ранний возраст дебюта мигрени имеет статистически достоверную взаимосвязь с высокой концентрацией гомоцистеина в сыворотке крови пациентов [4]. При CADASIL отсутствует разница частоты встречаемости мигрени у мужчин и женщин, тогда как в популяции частота встречаемости мигрени у женщин до менопаузы достоверно выше, чем у мужчин [10]. Мигрень достоверно реже встречается у представителей монголоидной расы [11].

Транзиторными ишемическими атаками и ишемическими инсультами страдают 60–85% пациентов с CADASIL. Средний возраст развития первого такого события составляет 49 лет, при этом зачастую у пациента отсутствуют типичные факторы риска. Симптоматика при таких инсультах весьма скудная и проявляется небольшим неврологическим дефицитом в виде изолированных речевых, двигательных или мозжечковых симптомов. Большинство пациентов имели от 2 до 5 таких эпизодов в течение нескольких лет. Постепенно формируются стойкие нарушения походки и функции тазовых органов, псевдобульбарный паралич [4]. Для корейской популяции пациентов типичны внутричерепные кровоизлияния, которые встречаются у 12,3% пациентов с CADASIL [12].

Эмоциональные нарушения характерны для 20% пациентов. Подавляющее большинство случаев составляет депрессия, однако возможны и маниакальные проявления. На более поздних стадиях развивается апатоабулический синдром (до 40% случаев),

который статистически достоверно не взаимосвязан с депрессией [4].

В 10% случаев болезнь дебютирует с изолированного когнитивного снижения, однако по мере развития заболевания вероятность развития деменции у пациента прогрессивно увеличивается. До 5–10% пациентов имеют редко встречающиеся клинические проявления: эпилептические припадки, паркинсонизм [4].

В изученной китайской популяции больных при среднем возрасте 42,43 года частота встречаемости клинических проявлений следующая: транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт 62,5%, внутримозговое кровоизлияние 25%, головокружение 25%, мигрень 39,58%, деменция 18,75%, эмоциональное расстройство 20,83% [13].

Необходимо сказать, что различные прогрессивные нейродегенеративные и наследственные заболевания нервной системы имеют общие этиологические, патогенетические и клинические нюансы. Одно из представлений о патогенезе болезни Альцгеймера предполагает, что важную роль в финальной гибели нейронов играет не только токсическое накопление амилоида в нейронах, но и амилоидное повреждение мелких кровеносных сосудов. Таким образом, по этой версии болезнь Альцгеймера имеет сходный патогенез с CADASIL, а сопоставляя это с похожей клинической картиной, следует говорить об общности этих заболеваний [14]. С мутацией гена *Notch3* на 19-й хромосоме также связывают такое заболевание как концентрический склероз Бало [15]. У 5 пациентов с CADASIL, несущих мутацию R1006C в экзоне 19 гена *Notch 3*, диагностирован медленно прогрессирующий паркинсонизм, резистентный к препаратам леводопы. CADASIL у них отличался поздним началом. У этих пациентов выявлено значимое снижение перфузии головного мозга по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. По-видимому, синдром паркинсонизма встречается при CADASIL не так уж и редко, но клинически манифестирует он лишь на поздней стадии заболевания [16].

Морфологическим субстратом заболевания являются генетически детерминированные дегенерация и утолщение вследствие гранулярных отложений в гладкомышечной оболочке мелких артерий мозга, мышц и кожи, ведущее к сужению просвета сосуда [17, 18]. Мутация протеинкодирующего гена *Notch 3* в 19-й хромосоме является достоверной причиной неполноценной функции специфических трансмембранных рецепторов, чувствительных к 34-клеточным факторам роста. Это приводит к нарушению трофики гладкомышечной оболочки сосудов, нарушению ауторегуляции ее функции и в конечном итоге образованию грануляций. Более 95% мутаций этого гена являются миссенс-мутациями, касающимися цистеина [4]. Заболевание клинически проявляется у нескольких членов семьи (аутосомно-доминантный тип наследования), новые спонтанные мутации являются маловероятными. Наличие лишь одного больного в семье свидетельствует о невысо-

**Шкала CADASIL**

Признаки	Баллы
Мигрень	1
Мигрень с аурой	3
Перенесенные транзиторные ишемические атаки или инсульт	1
Транзиторные ишемические атаки или инсульт в возрасте до 50 лет	2
Психические расстройства	1
Когнитивное снижение	3
Лейкоэнцефалопатия (по данным МРТ)	3
Лейкоэнцефалопатия височных долей	1
Лейкоэнцефалопатия внутренней капсулы	5
Субкортикальные инфаркты	2
Сведения о болезни еще в одном поколении	1
Сведения о болезни еще в двух поколениях	2
Сумма	15 баллов и более – CADASIL

кой пенетрантности гена либо отсутствию полного объема анамнестической информации. Большинство мутаций в гене *Notch 3* у пациентов с CADASIL расположены в экзоне 4, реже – в экзонах 3, 5, 6 и 11. В настоящий момент имеется информация о более 170 мутациях, выявленных у пациентов разных национальностей [11]. В материковом Китае характерная для CADASIL мутация встречается у 66,67% пациентов с типичными клиническими проявлениями [13].

По данным итальянских авторов, в течение 6-летнего наблюдения за 81 пробандом с клинической картиной CADASIL был проведен динамический анализ клинической картины, семейного анамнеза и МРТ, на основании которого всем им было диагностировано это заболевание. Однако характерная мутация *Notch 3* гена была выявлена лишь у 20% пациентов. При этом некоторые характерные клинические признаки, такие как мигрень в анамнезе, ранние инсульты, лейкоэнцефалопатия, изменение белого вещества передних частей височных долей, лакунарные инфаркты, достоверно чаще встречались в группе пациентов, не имеющих характерной генетической мутации. Таким образом, высока встречаемость фенотипов CADASIL, которые, возможно, обладают собственной генетической специфичностью [19].

Ретроспективное наблюдение за большой группой пациентов (411 человек) с долгосрочным прогнозом продолжительности жизни и выяснением причин смерти показало: средний возраст первого эпизода инсульта составил 50,7 года у мужчин и 52,5 года у женщин. Неспособность ходить без посторонней помощи возникла у мужчин в среднем возрасте 58,9 года, у женщин – 62,1 года. Смерть наступила в возрасте 64,6 года у мужчин и 70,7 года у женщин.

Более ранняя смерть достоверно взаимосвязана с разновидностью мутации C117E, а более ранний дебютный инсульт и ранняя обездвиженность – с разновидностью мутации C174Y. В финальной стадии заболевания 63% пациентов были прикованы к постели. От пневмонии умерли 38% больных, внезапная смерть зарегистрирована в 26% наблюдений, смерть от асфиксии – в 12%. Таким образом, мужской пол является фактором риска ранней обездвиженности и смерти при CADASIL. Злокачественность течения заболевания зависит от некоторых особенностей генетической мутации [20].

Критериями диагностики вероятного CADASIL являются: возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет; наличие хотя бы 2 из следующих клинических симптомов: инсульты, мигрень, 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 верооятной CADASIL и выявление генетической мутации и/или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи или мышц.

Целесообразно было создание клинической шкалы CADASIL, на основании которой можно было бы осуществлять скрининг пациентов для последующего генетического исследования (см. таблицу). Созданная авторами шкала показала чувствительность 96,7% и специфичность 74,2%. Она позволяет отсеять в процессе скрининга пациентов с другими сосудистыми заболеваниями [21].

Шкалы, используемые для оценки состояния больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга, такие как NIHSS и шкала Рэнкин, не являются информативными для диагностики CADASIL (специфичность не более 33,3%) [22].

Изменения на МРТ, а именно множественные очаги в белом веществе (включая перивентрикулярные и юкстрокортикальные), есть у всех пациентов старше 35 лет. Отличительными особенностями являются симметричные очаги в области наружной капсулы, семиовального центра, вовлечение в процесс базальных отделов и полюсов височных долей, диффузное вовлечение белого вещества, отсутствие очагов в стволе, мозолистом теле и перивентрикулярных овоидных очагов [17, 23]. Типична также демиелинизация таламуса и в проекции базальных ганглиев. Характерны множественные лакунарные инфаркты, которые локализуются субкортикально, в базальных ганглиях и стволе головного мозга. Часто встречаются точечные кровоизлияния в белое вещество (в 25–69% наблюдений) на фоне демиелинизации, особенно у пациентов с артериальной гипертонией. Атрофия вещества головного мозга быстро прогрессирует у всех пациентов и ассоциируется с объемом лакунарных очагов [4].

В структуру диагностического алгоритма должны обязательно входить такие специфические методы, как выявление характерной мутации *Notch 3* с помощью генетического анализа и биопсия кожи для выявления эозинофильных гранулем (гранулярная осмиофильная субстанция – GOM) в сосудах кожи. Так, в китайской популяции результаты биопсии кожи диагностически значимы в 66,67% случаев [13]. Другие методы параклинических исследований, такие как ультразвуковое сканирование сосудов, электронейромиография, офтальмологическое исследование, не привели к получению какой-либо диагностически значимой информации.

Установление диагноза CADASIL представляет определенные сложности для практикующих врачей. Даже при наличии характерных клинических и томографических признаков эти больные находятся под наблюдением своих врачей с диагнозами: хроническая ишемия головного мозга, болезнь Бинсвангера, рассеянный склероз.

Таким образом, несмотря на чрезвычайную редкость CADASIL (его распространенность составляет 1 случай на 100 000 населения), следует думать о наличии довольно большой группы пациентов, у которых болезнь маскируется под другие нозологические формы [1–3]. Сложность диагностики связана также с субклиническим течением CADASIL до 40 лет, когда болезнь выявляется случайно, и полиморфизмом ее симптомов. К сожалению, методы патогенетически обоснованного лечения, замедляющего прогрессирование заболевания, в настоящий момент отсутствуют. Мигренозные приступы в структуре болезни следует лечить по имеющейся стандартной схеме (кроме серотонинергических средств), а эмоциональные расстройства – с помощью антидепрессантов. Описаны случаи замедления прогрессирования когнитивного снижения на фоне применения ингибитора холинэстеразы донепезила, применяемого для лечения болезни Альцгеймера [24].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И. В. *Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция* / Под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ; 2002.
2. Евтушенко С. К., Шестова Е. П., Москаленко М. А. Случай CADASIL-синдром у мальчика. В кн.: *Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых*. Донецк; Святогорск; 2003: 100–2.
3. Мозолевский Ю. В., Янакаева Т. А., Мельникова Е. А., Шашкова Е.В., Делекторская В.В. *Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL-синдром)*. Научные статьи на медицинском портале EUROLAB. Available at: [www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46495/](http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46495/).
4. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M., Tournier-Lasserre E., Boussier M. G. CADASIL. *Lancet Neurology*. 2009; 8 (7): 643–53.
5. Adib-Samii P., Brice G., Martin R.J., Markus H.S. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke*. 2010; 41 (4): 630–4.
6. Collongues N., Derache N., Blanc F. Inflammatory-like presentation of CADASIL: a diagnostic challenge. *BMC Neurol*. 2012; 12:78. doi: 10.1186/1471-2377-12-78.
7. Singhal S., Bevan S., Barrick T., Rich P., Markus H.S. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain*. 2004; 127 (9): 2031–8.
8. Vyshka G., Kruja J. Clinical variability of the cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy phenotype in two siblings of a large family showing the same mutation. *Int. Med.Case. Rep. J*. 2013; 6: 59–63.
9. Verin M., Rolland Y., Landgraf F. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1995; 59 (6): 579–85.
10. Gunda B, Hervé D, Godin O. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012; 43(1): 137–41.
11. Fan W., Wang Y., Li Y., Liu X., Xie S., Liu Z. A novel Notch3 deletion mutation in a Chinese patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J. Clin. Neurosci*. 2013; 20 (2): 322–3.
12. Choi J. C., Song S. K., Lee J. S., Kang S. Y., Kang J. H. Diversity of stroke presentation in CADASIL: study from patients harboring the predominant NOTCH3 mutation R544C. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2013; 22(2): 126–31.
13. Tan Q. C., Zhang J. T., Cui R. T., Xu Q. G., Huang X. S., Yu S. Y. Characteristics of CADASIL in Chinese mainland patients. *Neurol. India*. 62(3): 257–61.
14. Marchesi V.T. Alzheimer's disease and CADASIL are heritable, adult-onset dementias that both involve damaged small blood vessels. *Cell. Mol. Life Sci*. 2014; 71(6): 949–55.
15. Broadley S.A., Sawcer S.J., Chataway S.J. No association between multiple sclerosis and Notch3 gene responsible for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001; 71(1): 97–9.
16. Ragno M., Berbellini A., Cacchiò G., Manca A., Di Marzio F., Pianese L. et al. Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL: a study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke*. 2013; 44(4): 1147–9.
17. *Рассеянный склероз* / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко М.: Реал Тайм. 2011.
18. Шмидт Т. Е., Н. Н. Яхно. *Рассеянный склероз: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2010.
19. Pantoni L., Pescini F., Nannucci S., Sarti C., Bianchi S., Dotti M. T. et al. CADASIL and NOTCH3-negative patients. *Neurology*. 2010; 74(1): 57–63.
20. Opherck C., Peters N., Herzog J., Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain*. 2004; 127(11): 2533–9.
21. Pescini F., Nannucci S., Bertaccini B., Salvadori E., Bianchi S., Ragno M. et al. Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Scale: a screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis. *Stroke*. 2012; 43(11): 2871–6.
22. Yao M., Hervé D., Allili N., Jouvent E., Duering M., Dichgans M. et al. NIHSS scores in ischemic small vessel disease: a study in CADASIL. *Cerebrovasc. Dis*. 2012; 34(5-6): 419–23.
23. Meshia J. F., Brott T. G., Brown R. D. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin. Proc*. 2005, 80 (1): 122–32. Available at: [http://genetics.rusmedserv.com/refer/article\\_58.html](http://genetics.rusmedserv.com/refer/article_58.html).
24. Royall D. R. Measurement of meaningful treatment effects in CADASIL. *Lancet Neurology*. 2008; 7(8): 673–4.

## REFERENCES

1. Damulin I. V. *Alzheimer's Disease and Vascular Dementia* / Ed. N. N. Yakhno. M.: MEDpress-inform. 2002. (in Russian)
2. Evtushenko S. K., Shestova E. P., Moskalenko M. A. Case CADASIL-syndrome boy. In: *Unconventional (rare) Syndromes And Diseases Of The Nervous System In Children And Adults*. Donetsk; Svjatogorsk; 2003: P. 100–2. (in Russian)
3. Mozolevskiy Yu. V., Yanakaeva T. A., Mel'nikova E. A., Shashkova E. V., Delektorskaya V. V. *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL-syndrome)*. *Nauchnye stat'i na medicinskom portale EUROLAB*. Available at: [www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46495/](http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/46495/). (in Russian)
4. Chabriat H., Joutel A., Dichgans M., Tournier-Lasserre E., Boussier M. G. CADASIL. *Lancet Neurology*. 2009; 8 (7): 643–53.
5. Adib-Samii P., Brice G., Martin R. J., Markus H. S. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke*. 2010; 41 (4): 630–4.
6. Collongues N., Derache N., Blanc F. Inflammatory-like presentation of CADASIL: a diagnostic challenge. *BMC Neurol*. 2012; 12:78. doi: 10.1186/1471-2377-12-78.
7. Singhal S., Bevan S., Barrick T., Rich P., Markus H. S. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain*. 2004; 127 (9): 2031–8.
8. Vyshka G., Kruja J. Clinical variability of the cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy phenotype in two siblings of a large family showing the same mutation. *Int. Med. Case. Rep. J*. 2013; 6: 59–63.
9. Verin M., Rolland Y., Landgraf F. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1995; 59 (6): 579–85.
10. Gunda B., Hervé D., Godin O. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke*. 2012; 43(1): 137–41.
11. Fan W., Wang Y., Li Y., Liu X., Xie S., Liu Z. A novel Notch3 deletion mutation in a Chinese patient with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J. Clin. Neurosci*. 2013; 20 (2): 322–3.
12. Choi J. C., Song S. K., Lee J. S., Kang S. Y., Kang J. H. Diversity of stroke presentation in CADASIL: study from patients harboring the predominant NOTCH3 mutation R544C. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2013; 22(2): 126–31.
13. Tan Q. C., Zhang J. T., Cui R. T., Xu Q. G., Huang X. S., Yu S. Y. Characteristics of CADASIL in Chinese mainland patients. *Neurol. India*. 62(3): 257–61.
14. Marchesi V. T. Alzheimer's disease and CADASIL are heritable, adult-onset dementias that both involve damaged small blood vessels. *Cell. Mol. Life Sci*. 2014; 71(6): 949–55.
15. Broadley S. A., Sawcer S. J., Chataway S. J. No association between multiple sclerosis and Notch3 gene responsible for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001; 71(1): 97–9.
16. Ragno M., Berbellini A., Cacchiò G., Manca A., Di Marzio F., Pianese L. et al. Parkinsonism is a late, not rare, feature of CADASIL: a study on Italian patients carrying the R1006C mutation. *Stroke*. 2013; 44(4): 1147–9.
17. *Multiple Sclerosis*. Eds E. I. Gusev, I. A. Zavalishin, A. N. Boyko. Moscow: Real Time; 2011. (in Russian)
18. Schmidt T. E., Jakhno N. N. *Multiple Sclerosis: A Guide For Physicians*. Moscow: MEDpress-inform. 2010. (in Russian)
19. Pantoni L., Pescini F., Nannucci S., Sarti C., Bianchi S., Dotti M. T. et al. CADASIL and NOTCH3-negative patients. *Neurology*. 2010; 74(1): 57–63.
20. Opherck C., Peters N., Herzog J., Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain*. 2004; 127(11): 2533–9.
21. Pescini F., Nannucci S., Bertaccini B., Salvadori E., Bianchi S., Ragno M. et al. Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) Scale: a screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis. *Stroke*. 2012; 43(11): 2871–6.
22. Yao M., Hervé D., Allili N., Jouvent E., Duering M., Dichgans M. et al. NIHSS scores in ischemic small vessel disease: a study in CADASIL. *Cerebrovasc. Dis*. 2012; 34(5-6): 419–23.
23. Meshia J. F., Brott T. G., Brown R. D. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin. Proc*. 2005, 80 (1): 122–32. Available at: [http://genetics.rusmedserv.com/refer/article\\_58.html](http://genetics.rusmedserv.com/refer/article_58.html).
24. Royall D. R. Measurement of meaningful treatment effects in CADASIL. *Lancet Neurology*. 2008; 7(8): 673–4.