

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

## ДИАГНОСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИИ: НА ПУТИ К БОСТОНСКИМ КРИТЕРИЯМ 2.0

Новосадова О.А.<sup>1</sup>, Кулеш А.А.<sup>2,3</sup>, Григорьева В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614000, Пермь, Россия

<sup>3</sup>ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», 614107, Пермь, Россия

*В статье обсуждаются нейровизуализационные проявления церебральной амилоидной ангиопатии — заболевания, ассоциированного с долевыми внутримозговыми кровоизлияниями, конвексительными субарахноидальными кровоизлияниями у пожилых пациентов, транзиторными фокальными неврологическими эпизодами и когнитивными расстройствами. Представлена характеристика маркеров, которые в настоящее время рассматриваются для включения в Бостонские диагностические критерии 2.0. Они представлены двумя группами: геморрагические, к которым относятся внутримозговые кровоизлияния, церебральные микрокровоизлияния, корковый поверхностный сидероз, и негеморрагические, включающие гиперинтенсивность белого вещества, пятна гиперинтенсивности белого вещества и МРТ-видимые периваскулярные пространства в полуовальном центре. Каждый из маркеров подробно описан с точки зрения патогенеза, клинических ассоциаций и проиллюстрирован.*

**Ключевые слова:** церебральная амилоидная ангиопатия; диагностические критерии; магнитно-резонансная томография; церебральные микрокровоизлияния; корковый поверхностный сидероз; периваскулярные пространства; гиперинтенсивность белого вещества.

**Для цитирования:** Новосадова О.А., Кулеш А.А., Григорьева В.Н. Диагностика церебральной амилоидной ангиопатии: на пути к Бостонским критериям 2.0. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):4–13. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13

**Для корреспонденции:** Кулеш А.А. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Новосадова О.А., <https://orcid.org/0000-0002-0749-3827>; e-mail: novosadova\_o\_a@mail.ru

Кулеш А.А., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Григорьева В.Н., <https://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

## DIAGNOSTICS OF CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY: THE WAY TO BOSTON CRITERIA 2.0

Novosadova O.A.<sup>1</sup>, Kulesh A.A.<sup>2,3</sup>, Grigoryeva V.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University, 614000, Perm, Russia

<sup>3</sup>City Clinical Hospital №4, 614107, Perm, Russia

**For citation:** Novosadova O.A., Kulesh A.A., Grigoryeva V.N. Diagnostics of cerebral amyloid angiopathy: the way to Boston criteria 2.0. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(5):4–13. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13

**For correspondence:** Kulesh A.A. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

### Information about authors

Novosadova O.A., <http://orcid.org/0000-0002-0749-3827>; e-mail: novosadova\_o\_a@mail.ru

Kulesh A.A., <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>; e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Grigoryeva V.N., <http://orcid.org/0000-0002-6256-3429>; e-mail: vrgr@yandex.ru

Received 08.09.20  
Accepted 17.09.20

Спорадическая церебральная амилоидная микроангиопатия (ЦАА) представляет собой частый

вариант возраст-ассоциированной микроангиопатии, вызванной прогрессирующим отложением бе-

та-амилоида в стенках артерий среднего и малого калибра, артериолах и капиллярах в коре головного мозга и мягкой мозговой оболочке [1]. Помимо спорадического, существует несколько редких наследственных форм ЦАА, в частности Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type (HCHWA-D) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся агрессивным течением с развитием внутримозговых кровоизлияний (ВМК) и деменции [2].

ЦАА выступает основной причиной долевых ВМК, а также имеет ключевое значение в развитии сосудистых когнитивных нарушений (КН) [1, 3, 4]. Специфическими клиническими проявлениями ЦАА служат транзиторные фокальные неврологические эпизоды (ТФНЭ), наблюдаемые у 14% больных, и ЦАА-ассоциированное воспаление — агрессивный фенотип заболевания, связанный с аутоиммунным ответом на сосудистый бета-амилоид [2, 5].

Несмотря на то, что «золотым стандартом» в верификации заболевания считаются гистологические исследования аутопсийного или биопсийного материала, ЦАА ассоциирована с рядом МРТ-биомаркеров [6], обсуждению которых посвящена настоящая статья. Важность своевременной диагностики ЦАА продиктована как терапевтическими (наличие заболевания может повлиять на решение о назначении пациенту антикоагулянтов, антиагрегантов и статинов), так и прогностическими (риск развития деменции и летального исхода) соображениями, учет которых необходим для повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

**Бостонские критерии ЦАА.** Внедрение первых диагностических критериев ЦАА (Бостонские критерии) в 1996 г. послужило основой для бурного развития исследований в области клинических проявлений заболевания, его фенотипической гетерогенности и патогенетических лечебных стратегий [7]. Вероятная ЦАА устанавливается у пациента 55 лет и старше с множественными строго долевыми макро- или церебральными микрокровоизлияниями (ЦМК), если отсутствуют другие причины заболевания. Чувствительность и специфичность оригинальных Бостонских критериев в госпитальных когортах составляет 58–77/88–100% при ВМК и 42/91% при отсутствии ВМК [8–11]. Модифицированные Бостонские критерии дополнительно включают оценку наличия коркового поверхностного сидероза (КПС) и отличаются более высокой чувствительностью при сопоставимой специфичности [7].

В последние годы значительно расширился спектр геморрагических и негеморрагических клинических и МРТ-маркеров церебральной микроангиопатии, кроме того, меняются представления о роли уже известных феноменов. В настоящее время международная ассоциацией ЦАА реализуется многоцентровое клинико-гистопатологическое исследование, нацеленное на анализ всего спектра нейровизуализационных проявлений заболевания и валидизацию Бостонских критериев 2.0 у пациентов с ВМК, КН

или ТФНЭ [12]. А. Charidimou и соавт. (2019) предлагают классифицировать МРТ-маркеры ЦАА на геморрагические, к которым относятся ВМК, ЦМК и КПС, а также негеморрагические, включающие гиперинтенсивность белого вещества (ГБВ), пятна ГБВ и МРТ-видимые периваскулярные пространства (ПВП) в полуовальном центре [12] (рис. 1). Основой МРТ-анализа данных маркеров служат критерии Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE) [13].

### **Геморрагические маркеры ЦАА (кардинальные признаки)**

**ВМК.** Долевое ВМК представляет собой ключевое клиническое проявление ЦАА [3, 14]. Определение гематомы как долевой возможно с использованием шкалы CHARTS [15]. С целью установления этиологии ВМК используются классификации SMASH-U [16] и H-ATOMIC [17], а также Эдинбургские критерии и генетические диагностические критерии [18].

ЦАА-ассоциированное ВМК составляет треть кровоизлияний на фоне церебральной микроангиопатии и более половины в структуре долевых гематом [19]. У 58–83% пациентов с долевыми ВМК имеются признаки умеренной и тяжелой ЦАА [18, 20].

ЦАА-ассоциированное ВМК представляет собой наиболее агрессивный фенотип геморрагического инсульта, так как характеризуется большим размером гематомы, тяжелым клиническим течением и более высокой частотой рецидивов в сравнении с гипертензионным ВМК (7,4% vs 1,1% в год) [19, 21]. В исследовании E. van Etten и соавт. (2016) повторное ВМК в течение 5 лет развилось у 36% пациентов с ЦАА [22]. При долевой локализации гематомы частота повторного ВМК в течение 5 лет превышает таковую для ишемического инсульта (7,9% vs 5,3%), тогда как при гипертензионном кровоизлиянии преобладает риск ишемического инсульта (11,2% vs 3,2%) [23].

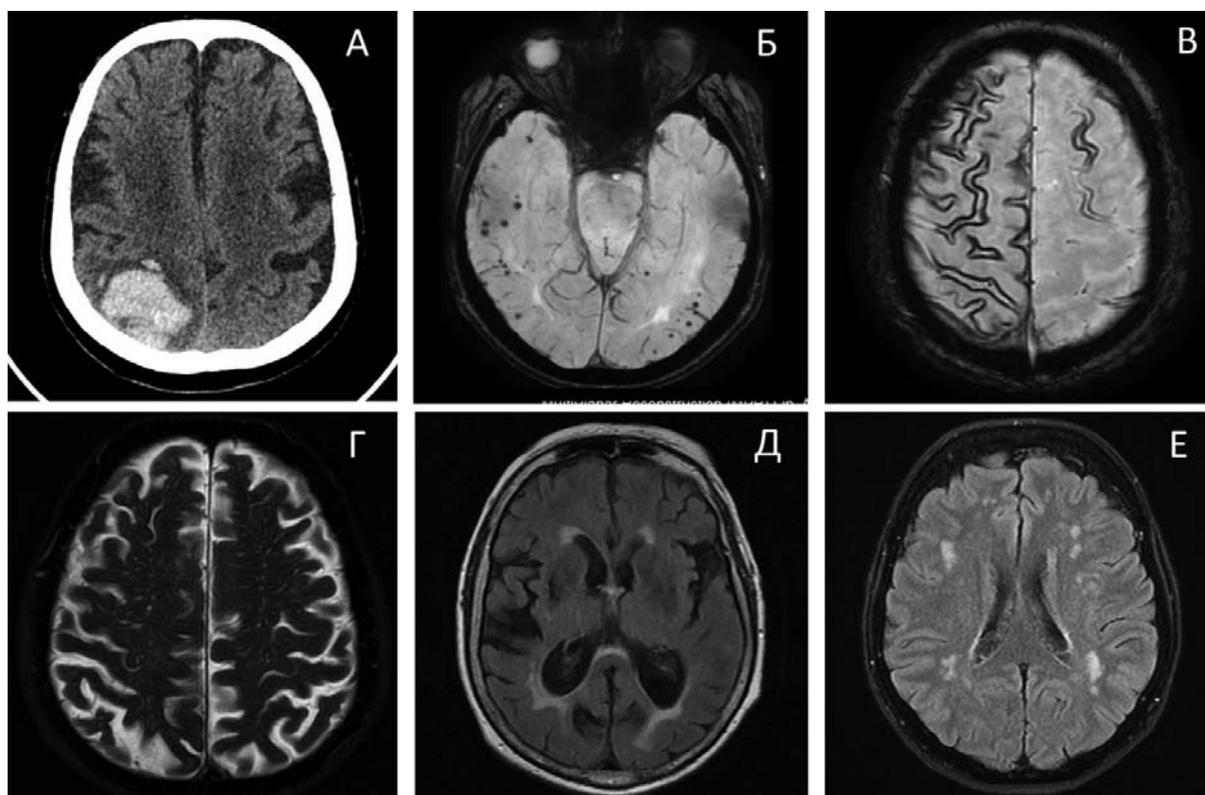
**ЦМК.** ЦМК представляет собой МРТ-феномен, отражающий периваскулярные фокусы отложения гемосидерина [24]. Гистологические корреляты ЦМК недостаточно изучены, и в последнее время экспертами актуализируется вопрос гетерогенности ЦМК с точки зрения патогенеза и последующего риска, что требует углубленного изучения клеточных и молекулярных механизмов их формирования [25]. В классических работах Fazekas и Tatsumi, выполненных на небольшом количестве материала, продемонстрировано, что ЦМК, идентифицированным при помощи T2\*, соответствуют кластеры нагруженных гемосидерином макрофагов [26]. Тогда как по данным позитронно-эмиссионной томографии ЦМК обнаруживаются преимущественно в зонах повышенного отложения амилоида. Гистопатологическое исследование S. van Veluw и соавт. свидетельствует, что при тяжелой ЦАА ЦМК локализируются в областях с пониженным уровнем сосудистого амилоида. Это подвергает сомнению гипотезу о том, что именно отложение амилоида в гладкомышечных клетках способствует разрыву сосуда [27]. Согласно результатам исследования J. Graff-Radford и соавт. (2019)

( $n = 1123$ ), встречаемость ЦМК увеличивается с возрастом (11% в 60–69 лет, 22% в 70–79 лет и 39% в 80 лет и старше), а отложение бета-амилоида по данным позитронно-эмиссионной томографии ассоциировано с долевыми, но не глубинными ЦМК [28].

Все больше данных накапливается в пользу того, что даже в рамках схожего МРТ-паттерна ЦМК могут иметь разную гистопатологическую основу. Так, некоторые ЦМК отражают недавнее кровоизлияние и фибриноидный некроз без паренхиматозного повреждения, тогда как наличие железо-позитивных сидерофагов указывает на старое кровоизлияние с ишемическим поражением. То есть часть ЦМК являются геморрагической трансформацией церебральных микроинфарктов [29–31]. Исследование S.J. van Veluw и соавт. (2019), в котором результаты *ex vivo* 3Т МРТ 12 пациентов с ЦАА сопоставлялись с результатами гистопатологического анализа, представило принципиально новые данные о генезе ЦМК и церебральных микроинфарктов. Авторы обнаружили, что число ЦМК по данным МРТ коррелирует с результатом гистопатологического исследования, тогда как количество церебральных микроинфарктов при нейровизуализации недооценивается. Как ни парадоксально, число ЦМК и церебральных микроинфарктов не было связано с тяжестью ЦАА ни

на общемозговом, ни на региональном уровне. В зонах вокруг ЦМК содержалось меньше бета-амилоид-позитивных корковых сосудов, чем в контрольных очагах, тогда как церебральные микроинфаркты чаще располагались в зонах с повышенным числом таких сосудов. Авторы пришли к выводу, что ЦМК ассоциированы с обширным ремоделированием сосудистой стенки и утратой бета-амилоида, тогда как церебральные микроинфаркты могут возникать вследствие повышенного отложения амилоида и локального повышения жесткости сосуда [32].

Предполагается, что патофизиологический механизм возникновения ЦМК может быть связан с калибром и типом сосуда (артериола или капилляр). Так, разрыв прекапиллярной артериолы, диаметр которой соответствует размеру нескольких эритроцитов, может привести к очень малому, но тем не менее видимому кровоизлиянию. Данный механизм может быть особенно актуален для пожилых пациентов с недостаточностью ауторегуляторных протективных механизмов на фоне артериальной гипертензии. Разрыв капилляра, напротив, способен привести к микроскопическому кровоизлиянию [25]. В качестве механизмов, способствующих повреждению микроваскулярного русла, рассматриваются оксидантный стресс с образованием свободных радикалов или ак-



**Рис. 1.** Нейровизуализационные проявления церебральной амилоидной ангиопатии: *A* — долевое внутримозговое кровоизлияние (КТ); *Б* — множественные долевые церебральные микрокровоизлияния (МРТ, SWAN); *В* — диссеминированный корковый поверхностный сидероз (МРТ, SWAN); *Г* — расширение периваскулярных пространств в полуовальном центре (МРТ, T2); *Д* — фронтоокипитальный градиент гиперинтенсивности белого вещества (МРТ, FLAIR); *Е* — мультипятнистый паттерн гиперинтенсивности белого вещества (МРТ, FLAIR)

**Fig. 1.** Neuroimaging manifestations of cerebral amyloid angiopathy: *A* — lobar intracerebral bleeding (CT); *Б* — multiple lobar cerebral microbleeds (MRI, SWAN); *В* — disseminated superficial cortical siderosis (MRI, SWAN); *Г* — expansion of the perivascular spaces in the semi-oval centre (MRI, T2); *Д* — fronto-occipital gradient of white matter hyperintensity (MRI, FLAIR); *Е* — multi-spot white matter hyperintensity pattern (MRI, FLAIR)

тивацией металлопротеиназ и хроническое воспаление, проявляющееся активацией микроглии. Основным процессом, ведущим к кровоизлиянию, служит медленно прогрессирующая цереброваскулярная хрупкость. С другой стороны, возникшее ЦМК инициирует сложный биологический каскад с изменением регуляции гомеостаза мозга. В отличие от ВМК, ЦМК быстро коагулируется и не распространяется в паренхиму мозга, что способствует формированию протромботической среды. Токсические эффекты ЦМК по аналогии с ВМК могут быть обусловлены воздействием тромбина, фибриногена и продуктов распада гемоглобина [33, 34].

Основными факторами риска возникновения ЦМК служат возраст и артериальная гипертензия [24]. Кроме того, идентифицировано 19 однонуклеотидных полиморфизмов генов, связанных с наличием ЦМК, и один, ассоциированный с их прогрессированием [35]. В Роттердамском исследовании выявлена ассоциация аллели ApoE ε4 со строго долевыми ЦМК [36].

Согласно критериям STRIVE, ЦМК представляют собой небольшие (обычно 2–5 мм в диаметре, но иногда до 10 мм) участки выпадения МР-сигнала, определяемые на последовательности T2\* или других последовательностях градиентного эхо, чувствительных по магнитной восприимчивости [13]. Основными масками ЦМК служат депозиты кальция и железа, пустоты потока в пиальных сосудах и кавернозные мальформации [24]. Для ЦМК характерен «эффект цветения» на последовательностях, взвешенных по магнитной восприимчивости [13]. Выявляемость ЦМК зависит от мощности магнитного поля [37]. В МРТ-гистологическом исследовании 42 пациентов (3T SWI postmortem) показано, что средний размер истиннопозитивного ЦМК в 10 раз превышает размер ложнонегативного (3,6 vs 0,3 мм) [38].

Обычно применяется следующая количественная градация ЦМК: 0, 1, 2–4, 5–10 и ≥ 10 [39]. Анатомическая категоризация ЦМК выполняется при помощи валидированной шкалы MARS (Microbleeds Anatomic Rating Scale) [40]. Традиционно ЦМК подразделяются на «строго долевыми» и «глубокие или инфратенториальные» [24]. В клинической практике оба вида ЦМК часто сочетаются и классифицируются в таком случае как «смешанные». Как было показано в исследовании M. Paci и соавт. (2018), смешанный паттерн ЦМК, наблюдаемый у каждого пятого больного с ВМК, скорее является отражением подлежащей гипертензионной микроангиопатии [41].

Частота встречаемости ЦМК в популяции в зависимости от возраста и наличия сосудистых факторов риска варьирует от 2% до 36% [42–44]. В недавно опубликованном The Mayo Clinic Study of Aging показано, что у лиц ≥ 50 лет (средний возраст 70 лет) одно и более ЦМК встречается в 17% случаев [45]. При цереброваскулярной болезни ЦМК характеризуются тяжестью подлежащей патологии и наблюдаются у 23% пациентов с первым и 44% больных с повторным ишемическим инсультом, а также у 60% пациентов с ВМК [25]. ЦМК в мозжечке наблюдаются

у 33% пациентов с ВМК, при этом строго поверхностные мозжечковые ЦМК рассматриваются в качестве нового биомаркера ЦАА [46, 47].

Наличие ЦМК ассоциировано с повышением риска ишемического и геморрагического инсульта [48], рецидива ВМК [21], ВМК у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты после ишемического инсульта или ТИА [49], клинически явной геморрагической трансформации на фоне внутривенного тромболизиса [50]; КН и деменции [51]. По мнению S. Moulin и C. Cordonnier, ЦМК отражают выраженность подлежащей церебральной микроангиопатии и не должны интерпретироваться независимо от других нейровизуализационных биомаркеров, а также клинической ситуации. При наличии ЦМК необходима детальная оценка индивидуального риска ишемического, геморрагического инсульта или деменции для подбора оптимальной стратегии профилактики [52].

**КПС.** Это феномен, связанный с отложением продуктов распада крови в коре головного мозга или субарахноидальном пространстве [53]. В основе развития КПС лежат рецидивирующие поверхностные кортикальные кровоизлияния из ломких пенетрирующих или лептоменингеальных сосудов на фоне массивного отложения бета-амилоида [53]. Феномен ассоциирован с генотипом ApoE ε2+ [54], снижением концентрации бета-амилоида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [55] и служит маркером высокой активности ЦАА [56].

КПС представляет собой четко очерченные криволинейные гомогенные зоны понижения сигнала (черные) на последовательности T2\* или других последовательностях градиентного эхо в поверхностных слоях коры, субарахноидальном пространстве. Если в соответствующей зоне отмечается также гиперинтенсивность сигнала от субарахноидального пространства на FLAIR (или снижение плотности на КТ), рекомендуется термин «острые конвекситальные субарахноидальные кровоизлияния» (САК). Типична визуализация КПС в виде «дорожек» по ходу церебральных извилин. Основными масками КПС являются корковые вены, тромбированные сосуды, геморрагическая трансформация инфаркта и отложения кальция [57, 58]. КПС может быть подразделен на фокальный (распространяется не более чем на 3 борозды) и диссеминированный (4 и более борозды).

КПС обнаруживается у 0,7% пожилых лиц без деменции, сочетаясь при этом с долевыми ЦМК [59]. По данным Роттердамского исследования, распространенность КПС составляет 0,4% ( $n = 3401$ ) [57], тогда как в другом популяционном исследовании ( $n = 1412$ ) лиц в возрасте от 50 до 89 лет (часть имела КН) КПС наблюдался у 0,9% обследованных [60]. В когорте 339 пациентов клиники памяти, включавшей лиц с болезнью Альцгеймера, умеренными КН и сосудистой деменцией, феномен выявлен в 3% случаев с использованием 3Т-МРТ, при этом, у 9 из 10 данных пациентов была ранее установлена возможная ЦАА [61]. КПС наблюдается у 4,2% лиц с болезнью

Альцгеймера (Geneva University Hospitals memory clinic) и независимо ассоциирован с множественными ЦМК и гипертензией [62]. Наличие КПС у пациентов клиники памяти сопряжено со снижением концентрации бета-амилоида 42 в ЦСЖ [63]. Среди пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой КПС наблюдается в 1% случаев, тогда как при ВМК — у 4,7% больных. Примечательно, что наличие КПС не связано с сердечно-сосудистыми факторами риска [64].

КПС рассматривается в качестве патогномичного маркера ЦАА, так как не встречается при других типах церебральной микроангиопатии. Так, феномен не выявлен ни у одного из 364 больных с CADASIL [65]. КПС наблюдается у 44% пациентов с ЦАА без ВМК в анамнезе [56].

При наблюдении когорты из 118 пациентов с вероятной ЦАА (у 61% больных отмечались ТФНЭ, у 39% — КН) показано, что КПС, изначально имевшийся в 44% случаев, прогрессирует в среднем в течение 2 лет у 28% больных. При этом независимыми предикторами прогрессии КПС служили его изначальное наличие (особенно, диссеминированного) и появление новых долевых ЦМК. Поэтому феномен рассматривается в качестве основного маркера прогрессирующего течения ЦАА [54].

Особым клиническим проявлением КПС являются ТФНЭ — рецидивирующие, стереотипные, транзиторные (до нескольких минут или часов) эпизоды парестезий, онемения или парезов [57]. КПС служит наиболее значимым предиктором развития ВМК у пациентов с ЦАА: при отсутствии данного феномена риск кровоизлияния составляет 3,9% в год, при наличии фокального КПС — 9,1% в год и при его диссеминации — 12,5% в год. Кроме того, визуализация КПС и его диссеминированный характер независимо ассоциированы с неблагоприятным функциональным исходом у пациентов с ЦАА [53, 66]. У пациентов с вероятной ЦАА без ВМК в анамнезе любое изменение статуса КПС во времени связано с повышением риска развития ВМК [67]. Не меньшую значимость КПС имеет и для прогнозирования рецидива ЦАА-ассоциированного ВМК: диссеминация КПС повышает риск рецидива ВМК в 4 раза. При этом наличие и распространенность КПС выступают единственными независимыми предикторами рецидива долевого ВМК [56]. Другим важным параметром является мультифокальный характер КПС, маркирующий высокий риск рецидива ВМК даже после коррекции на все известные факторы риска [68].

#### **Негеморрагические маркеры ЦАА (поддерживающие признаки)**

К негеморрагическим МРТ-проявлениям ЦАА относятся расширение ПВП, ГБВ, фронтоокипитальный градиент и «мультипятнистый паттерн» ГБВ.

**ПВП.** ПВП Вирхова–Робина сопровождают артерии до капиллярного уровня и заполнены ЦСЖ, суммарный объем которой достигает 150–170 мл. На уровне капиллярной сети сосудистая стенка на-

чинает плотно прилегать к пограничному глиальному слою и ПВП исчезают [69]. Некоторые авторы полагают, что ПВП окружают и венулы, в то время как в исследовании W.H. Bouvy и соавт. (2014) это не подтверждено [70]. Наличие циркуляции в ПВП позволило предположить их сходство с лимфатической системой, что привело к развитию концепции церебральной лимфатической (глиально-лимфатической) системы. Данная система играет важную роль в интрацеребральной циркуляции нейропептидов, продуктов метаболизма, иммуноглобулинов и иммунных клеток, обеспечивая обмен растворимых факторов между ликвором и тканевой жидкостью и составляя важнейшую часть гематоэнцефалического барьера [69, 71].

Незначительное расширение ПВП можно увидеть на МРТ уже в молодом возрасте, но данный феномен, как правило, становится заметным у пожилых лиц [72]. Обычно расширенные ПВП визуализируются в области базальных ганглиев, полуовальном центре, гиппокампе, среднем мозге, варолиевом мосту и иногда в белом веществе мозжечка [73]. В контексте ЦАА важно отметить, что расширение ПВП отмечается преимущественно в полуовальных центрах [74], тогда как у пациентов с гипертензивной церебральной микроангиопатией расширение ПВП происходит в области базальных ядер [75]. Интересен тот факт, что расширения ПВП у пациентов с сахарным диабетом не было обнаружено [72]. Таким образом, расширение ПВП при ЦАА, с одной стороны, может быть результатом естественного процесса старения, а с другой — следствием влияния как самой ЦАА, так и сочетанной артериальной гипертензии [76].

По одной из теорий, ЦАА представляет вариант микроангиопатии, связанный с нарушением элиминации белков. Согласно этим взглядам, периартериальный дренаж обусловлен пульсацией сосудов (эффект «доения»), которая снижается с возрастом и под воздействием сосудистых факторов риска. Возможно, именно нарушение дренажа в коре головного мозга приводит к расширению ПВП в подлежащем белом веществе [14, 77]. Отложение бета-амилоида 40 в сосуде может быть неравномерным: в некоторых сосудах отложение белка остается очаговым, а в других приводит к полному замещению элементов гладких мышц и базальной мембраны. Данная неоднородность может быть связана с тем, что различные факторы риска по-разному влияют на процесс периваскулярного клиренса. Например, наличие генотипа ApoE4 изменяет биохимический состав базальных мембран, в то время как артериальная гипертензия меняет биофизические силы, действующие на артериальную стенку, что влияет на периваскулярный клиренс. Возможны такие варианты отложения, когда средняя оболочка (*tunica media*) полностью свободна от бета-амилоида 40 и гладкомышечные клетки сохранены, тогда как белок откладывается в наружной оболочке (*tunica adventitia*), что может блокировать часть лимфодренажного пути к лимфатическим узлам в шее [78].

Расширение ПВП может быть связано с целым рядом неврологических заболеваний. При этом в части исследований не было обнаружено связи между ишемическим инсультом, в том числе лакунарным, и обсуждаемым феноменом [72], тогда как при рецидивирующих ВМК наблюдалось расширение ПВП в полуовальном центре [79]. Достоверная взаимосвязь между КН и расширением ПВП в области базальных ганглиев не выявлена, однако таковая отмечалась для полуовального центра [72]. КН при наличии расширенных ПВП характеризуются замедлением скорости обработки получаемой информации, нарушением концентрации и возможности переключения внимания, ухудшением кратковременной слухоречевой памяти (затрудняется активное воспроизведение информации при сохранности ее узнавания) [75].

ПВП на МРТ являются гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях и гипоинтенсивными на FLAIR. Они имеют линейную форму, если сосуд проходит в плоскости изображения, и округлую форму (диаметр менее 3 мм) при перпендикулярном ходе [74]. Международной ассоциацией ЦАА предложено оценивать ПВП на аксиальных T2-взвешенных изображениях в базальных ганглиях и полуовальных центрах по валидизированной 4-балльной визуальной рейтинговой шкале (0 баллов — нет видимых глазом расширенных ПВП, 1 балл  $\leq$  10 просматриваемых расширенных ПВП, 2 балла — 11–20 ПВП, 3 балла — 21–40 ПВП и 4 балла  $\geq$  40 видимых глазом ПВП) [80]. Благодаря изотропной 3D-МРТ и вычислительным методам анализа изображений теперь возможна и количественная оценка ПВП [81]. И хотя эти методы требуют дальнейшего тестирования, они более чувствительны, так как с их помощью можно оценить сразу несколько характеристик маркера — общий объем, единичный размер, длину, ширину, сферичность, направленность и близость к другим структурам [81].

**ГБВ.** ГБВ — это нейровизуализационный термин, обозначающий диффузные изменения белого вещества головного мозга [82]. Белое вещество головного мозга преимущественно состоит из миелинизированных аксонов, соединяющих, в частности, кору и базальные ганглии. Кровоснабжение белого вещества осуществляется из мелких пенетрирующих артериол, которые отходят от лептоменингеальных артерий и пересекают кору головного мозга перед вступлением в белое вещество [75]. ЦАА и гипертензивная микроангиопатия представляют наиболее частые варианты церебральной микроангиопатии, при которых определяется ГБВ. Различия заключаются в том, что при ЦАА эти изменения преобладают в задних областях головного мозга и в перивентрикулярном белом веществе, окружающем задние рога боковых желудочков, в то время как при гипертензивной микроангиопатии страдает вся перивентрикулярная область [82].

Для количественной оценки степени выраженности ГБВ по данным МРТ головного мозга с 1987 г. применяется модифицированная шкала Fazekas,

согласно которой 0 — отсутствие ГБВ, 1-я степень — единичные очаги, 2-я степень — наличие как единичных, так и частично сливных очагов, 3-я степень — сливные очаги. В небольшом исследовании показано, что пациентам с ЦАА соответствовал более высокий балл по шкале Fazekas в отличие от пациентов с гипертензивной микроангиопатией [76].

На сегодняшний день не совсем верно считать, что ГБВ служит нейровизуализационным маркером естественного старения мозга. Об этом говорят многочисленные исследования, согласно которым средний темп нарастания ГБВ составляет от 0,1 до 2,2 мл в год, различаясь в зависимости от исследуемых групп более чем в 20 раз [83]. Еще в 1954 г. S. Pantelakis обнаружил преимущественное поражение задних отделов головного мозга при ЦАА, и до сих пор нет четкого объяснения данному феномену [84]. Некоторые авторы связывают это с тем, что затылочные сосуды по своей природе толще и могут вместить значительно большее количество амилоида по сравнению с сосудами других областей головного мозга [85]. Результаты исследований М.Е. Gurol с соавт. (2013) продемонстрировали четкую взаимосвязь между ЦАА и наличием ГБВ, что свидетельствует о развитии хронической ишемии мозга при амилоидном поражении сосудистой стенки [86].

С клинической точки зрения разобщение задних отделов головного мозга с его глубинными структурами вследствие развития ГБВ приводит к КН в виде дефицита эпизодической памяти и зрительно-пространственных функций [2, 76].

Гиперинтенсивность перивентрикулярного, глубокого и юкстакортикального белого вещества рассматривается в качестве особого нейровизуализационного маркера ЦАА. Степень ГБВ определяется на аксиальных МРТ-срезах в режиме FLAIR по шкале Fazekas от 0 до 3 баллов [87]. «Перивентрикулярное» белое вещество, согласно А. Charidimov с соавт. (2019), находится вокруг боковых желудочков и удалено от них не более чем на 5 мм, а «глубокое» белое вещество расположено между перивентрикулярным и юкстакортикальным; последнее, в свою очередь, находится рядом с корой больших полушарий и удалено от нее не более чем на 5 мм [12].

Международной ассоциацией ЦАА предложено рассчитывать преобладание гиперинтенсивности глубокого и перивентрикулярного белого вещества в затылочных областях головного мозга. Для его измерения определяют «фронтотемпальный градиент»: вначале суммируют оценки (по шкале Zhu, от 0 до 2 баллов) гиперинтенсивности перивентрикулярного, глубокого и юкстакортикального белого вещества в лобной области, затем в затылочной области, после чего находят разницу указанных суммарных показателей [88]. Градиент для ГБВ рекомендовано рассчитывать с использованием валидизированного подхода на основании оценки данных FLAIR, при необходимости с мультипланарной реконструкцией для достижения аксиальной ориентации. Градиент может находиться в диапазоне от -6 до +6 баллов, при этом на преобладание

изменений белого вещества в затылочных долях указывает его отрицательное значение [12].

Новым негеморрагическим маркером ЦАА служит ее мультипятнистый паттерн, при котором выявляется свыше 10 мелких корково-субкортикальных округлых или овальных зон ГБВ на FLAIR. Наличие феномена не зависит от возраста, однако он сочетается с лобарными ЦМК и расширением ПВП в полуовальном центре [82].

#### Заключение

Таким образом, в настоящее время в распоряжении врача-невролога имеется широкий набор геморагических (лобарные ВМК, корково-субкортикальные ЦМК, КПС) и негеморагических (расширенные ПВП в полуовальном центре, преобладание ГБВ в задних отделах головного мозга, «мультипятнистый» паттерн) МРТ-маркеров ЦАА, оценка которых необходима как для постановки диагноза, так и для прогнозирования дальнейшего течения заболевания, в том числе в аспекте повторения инсульта, развития КН и безопасности антитромботической терапии. Расшифровка патогенеза и уточнение клинической значимости данных маркеров служит предметом актуальных исследований, и, вероятно, не все из них войдут в обновленные диагностические критерии ЦАА. Тем не менее учет данных биомаркеров в клинической практике уже сейчас позволяет точнее охарактеризовать особенности цереброваскулярной болезни пациента, что, в свою очередь, повышает обоснованность диагностических и лечебных мероприятий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Charidimou A., Gang Q., Werring D.J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012;83(2):124–137. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301308>
2. Wermer M.J.H., Greenberg S.M. The growing clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy. *Current opinion in neurology*. 2018;31(1):28–35. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000510>
3. Кулеш А.А. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(2):4–11. [Kulesh A.A. Current approaches to diagnosing intracerebral hemorrhage. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(2):4–11. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-4-11>
4. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):68–75. [Kulesh A.A., Shestakov V.V. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68–75. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-68-75>
5. Кулеш А.А., Горст Н.Х., Кузина Е.В., Дробаха В.Е., Шестаков В.В., Каракулова Ю.В. Амилоидный ангиит и прогрессирующий корковый поверхностный сидероз как агрессивные фенотипы церебральной амилоидной ангиопатии: принципы рационального ведения пациентов. *Российский неврологический журнал*. 2019;24(6):29–38. [Kulesh A.A., Gorst N.K., Kuzina N.V., Drobakha V.E., Shestakov V.V., Karakulova Yu.V. Amyloid angiitis and progressive cortical superficial siderosis as aggressive phenotypes of cerebral amyloid angiopathy: principles of rational management. *Russian neurological journal*. 2019;24(6):29–38. (In Russian)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2019-24-6-29-38>
6. Greenberg S.M., Al-Shahi Salman R., Biessels G.J., van Buchem M., Cordonnier C., Lee J.M. et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *The Lancet. Neurology*. 2014;13(4):419–428. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70003-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70003-1)
7. Greenberg S.M., Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018;49(2):491–497. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016990>
8. Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D., Greenberg S.M. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001;56(4):537–539. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.4.537>
9. Linn J., Halpin A., Demaerel P., Ruhland J., Giese A.D., Dichgans M. et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74(17):1346–1350. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dad605>
10. Charidimou A., Jaunmuktane Z., Baron J.C., Burnell M., Varlet P., Peeters A. et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? *Neurology*. 2014;82(1):57–62. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000438225.02729.04>
11. Martinez-Ramirez S., Romero J.R., Shoamanesh A., McKee A.C., van Etten E., Pontes-Neto O. et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage. *Alzheimers Dement*. 2015;11(12):1480–1488. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.04.009>
12. Charidimou A., Frosch M.P., Al-Shahi Salman R., Baron J.C., Cordonnier C., Hernandez-Guillamon M. et al. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: Study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. *Int. J. Stroke*. 2019;14(9):956–971. <https://doi.org/10.1177/1747493019855888>
13. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822–838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
14. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Геморагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4–11. [Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4–11. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-4-11>
15. Charidimou A., Schmitt A., Wilson D., Yakushiji Y., Gregoire S.M., Fox Z. et al. The Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Instrument (CHARTS): Development and assessment of reliability. *J. Neurol. Sci*. 2017;372:178–183. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.021>
16. Meretoja A., Strbian D., Putaala J., Curtze S., Haapaniemi E., Mustanoja S. et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(10):2592–2597. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.661603>
17. Martí-Fàbregas J., Prats-Sánchez L., Martínez-Domeño A., Camps-Renom P., Marín R., Jiménez-Xarrié E. et al. The H-ATOMIC Criteria for the Etiologic Classification of Patients with Intracerebral Hemorrhage. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156992. Published 2016 Jun 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156992>
18. Rodrigues M.A., Samarasekera N., Lerpiniere C., Humphreys C., McCarron M.O., White P.M. et al. The Edinburgh CT and genetic

- diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):232–240. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30006-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30006-1)
19. Roh D., Sun C.H., Schmidt J.M., Gurol E., Murthy S., Park Z.S. et al. Primary Intracerebral Hemorrhage: A Closer Look at Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurocrit. Care.* 2018;29(1):77–83. <https://doi.org/10.1007/s12028-018-0514-z>
  20. Lin C.M., Arishima H., Kikuta K.I., Naiki H., Kitai R., Kodera T. et al. Pathological examination of cerebral amyloid angiopathy in patients who underwent removal of lobar hemorrhages. *J. Neurol.* 2018;265(3):567–577. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8740-z>
  21. Charidimou A., Imaizumi T., Moulin S., Biffi A., Samarasekera N., Yakushiji Y. et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology.* 2017;89(8):820–829. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004259>
  22. van Etten E.S., Gurol M.E., van der Grond J., Haan J., Viswanathan A., Schwab K.M. et al. Recurrent hemorrhage risk and mortality in hereditary and sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2016;87(14):1482–1487. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003181>
  23. Casolla B., Moulin S., Kyheng M., Hénon H., Labreuche J., Leys D. et al. Five-Year Risk of Major Ischemic and Hemorrhagic Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019;50(5):1100–1107. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024449>
  24. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C., Viswanathan A., Al-Shahi Salman R., Warach S. et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):165–174. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70013-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70013-4)
  25. Pétrault M., Casolla B., Ouk T., Cordonnier C., Bérézowski V. Cerebral microbleeds: Beyond the macroscope. *Int. J. Stroke.* 2019;14(5):468–475. <https://doi.org/10.1177/1747493019830594>
  26. Fazekas F., Kleinert R., Roob G., Kleinert G., Kapeller P., Schmidt R. et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2\*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999;20(4):637–642.
  27. Dierksen G.A., Skehan M.E., Khan M.A., Jeng J., Nandigam R.N., Becker J.A. et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 2010;68(4):545–548. <https://doi.org/10.1002/ana.22099>
  28. Graff-Radford J., Botha H., Rabinstein A.A., Gunter J.L., Przybelski S.A., Lesnick T. et al. Cerebral microbleeds: Prevalence and relationship to amyloid burden. *Neurology.* 2019;92(3):e253–e262. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006780>
  29. van Veluw S.J., Biessels G.J., Klijn C.J., Rozemuller A.J. Heterogeneous histopathology of cortical microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2016;86(9):867–871. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002419>
  30. Charidimou A., Boulouis G., Gurol M.E., Ayata C., Bacskai B.J., Frosch M.P. et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain.* 2017;140(7):1829–1850. <https://doi.org/10.1093/brain/aww047>
  31. Ito A.O., Shindo A., Ii Y., Ishikawa H., Taniguchi A., Shiba M. et al. Small Cortical Infarcts Transformed to Lobar Cerebral Microbleeds: A Case Series. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(4):e30–e32. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.050>
  32. van Veluw S.J., Scherlek A.A., Freeze W.M., Ter Telgte A., van der Kouwe A.J., Bacskai B.J. et al. Different microvascular alterations underlie microbleeds and microinfarcts. *Ann. Neurol.* 2019;86(2):279–292. <https://doi.org/10.1002/ana.25512>
  33. Dixon S.J., Stockwell B.R. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat. Chem. Biol.* 2014;10(1):9–17. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1416>
  34. Babu R., Bagley J.H., Di C., Friedman A.H., Adamson C. Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention. *Neurosurg. Focus.* 2012;32(4):E8. <https://doi.org/10.3171/2012.1.FOCUS11366>
  35. Li H.Q., Cai W.J., Hou X.H., Cui M., Tan L., Yu J.T. et al. Genome-Wide Association Study of Cerebral Microbleeds on MRI. *Neurotox. Res.* 2020;37(1):146–155. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00073-3>
  36. Vernooij M.W., van der Lugt A., Ikram M.A., Wielopolski Z.P.A., Niessen W.J., Hofman A. et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 2008;70(14):1208–1214. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9>
  37. Haller S., Vernooij M.W., Kuijper J.P.A., Larsson E.M., Jäger H.R., Barkhof F. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology.* 2018;287(1):11–28. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018170803>
  38. Haller S., Scheffler M., Salomir R., Herrmann F.R., Gold G., Montandon M.L. et al. MRI detection of cerebral microbleeds: size matters. *Neuroradiology.* 2019;61(10):1209–1213. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02267-0>
  39. Biffi A., Halpin A., Towfighi A., Gilson A., Busl K., Rost N. et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010;75(8):693–698. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee40f>
  40. Gregoire S.M., Chaudhary U.J., Brown M.M., Yousry T.A., Kallis C., Jäger H.R. et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology.* 2009;73(21):1759–1766. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d>
  41. Pasi M., Charidimou A., Boulouis G., Auriel E., Ayres A., Schwab K.M. et al. Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds: Underlying microangiopathy and recurrence risk. *Neurology.* 2018;90(2):e119–e126. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004797>
  42. Poels M.M., Vernooij M.W., Ikram M.A., Hofman A., Krestin G.P., van Der Lugt A. et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke.* 2010;41(10):103–S106. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595181>
  43. Caunca M.R., Del Brutto V., Gardener H., Shah N., Dequatre-Ponchelle N., Cheung Y.K. et al. Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(9):e003477. Published 2016 Sep 16. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003477>
  44. Das A.S., Regenhardt R.W., Vernooij M.W., Blacker D., Charidimou A., Viswanathan A. Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies. *J. Stroke.* 2019;21(2):121–138. <https://doi.org/10.5853/jos.2018.03608>
  45. Graff-Radford J., Botha H., Rabinstein A.A., Gunter J.L., Przybelski S.A., Lesnick T. et al. Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2020;94(2):e190–e199. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008735>
  46. Tsai H.H., Pasi M., Tsai L.K., Chen Y.F., Chen Y.W., Tang S.C. et al. Superficial Cerebellar Microbleeds and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging/Positron Emission Tomography Study. *Stroke.* 2020;51(1):202–208. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026235>
  47. Gavriluc P., Molad J., Yaghmour N., Honig A., Gomori J.M., Cohen J.E. et al. Cerebellar hemorrhages in patients with cerebral amyloid angiopathy. *J. Neurol. Sci.* 2019;405:116418. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.08.003>
  48. Charidimou A., Shams S., Romero J.R., Ding J., Veltkamp R., Horstmann S. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: A comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort

- studies (v1). *Int. J. Stroke*. 2018;13(5):454–468. <https://doi.org/10.1177/1747493017751931>
49. Wilson D., Ambler G., Shakeshaft C., Brown M.M., Charidimou A., Al-Shahi Salman R. et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):539–547. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30145-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30145-5)
50. Tsvigoulis G., Zand R., Katsanos A.H., Turc G., Nolte C.H., Jung S. et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):675–683. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0292>
51. Akoudad S., Wolters F.J., Viswanathan A., Bruijn R.F., van Der Lugt A., Hofman A., Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73(8):934–943. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1017>
52. Moulin S., Cordonnier C. Role of Cerebral Microbleeds for Intracerebral Haemorrhage and Dementia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019;19(8):51. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0969-0>
53. Wollenweber F.A., Opherck C., Zedde M., Catak C., Malik R., Duering M. et al. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2019;92(8):e792–e801. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006956>
54. Charidimou A., Zonneveld H.I., Shams S., Kantarci K., Shoamanesh A., Hilal S. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology*. 2019;93(4):e358–e371. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007818>
55. Catak C., Zedde M., Malik R., Janowitz D., Soric V., Seegerer A. et al. Levels of  $\beta$ -Amyloid in Patients With Cortical Superficial Siderosis. *Front. Neurol*. 2019;10:439. Published 2019 Apr 26. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00439>
56. Charidimou A., Boulouis G., Roongpiboonsopit D., Xiong L., Pasi M., Schwab K.M. et al. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2019;14(7):723–733. <https://doi.org/10.1177/1747493019830065>
57. Charidimou A., Linn J., Vernooij M.W., Opherck C., Akoudad S., Baron J.C. et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015;138(Pt 8):2126–2139. <https://doi.org/10.1093/brain/awv162>
58. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):4–17. [Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):4–17. (In Russian)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17>
59. Vernooij M.W., Ikram M.A., Hofman A., Krestin G.P., Breteler M.M., van der Lugt A. Superficial siderosis in the general population. *Neurology*. 2009;73(3):202–205. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ae7c5e>
60. Pichler M., Vemuri P., Rabinstein A.A., Aakre J., Flemming K.D., Brown R.D. Jr. et al. Prevalence and Natural History of Superficial Siderosis: A Population-Based Study. *Stroke*. 2017;48(12):3210–3214. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018974>
61. Charidimou A., Ni J., Martinez-Ramirez S., Vashkevich A., Ayres A., Rosand J. Cortical Superficial Siderosis in Memory Clinic Patients: Further Evidence for Underlying Cerebral Amyloid Angiopathy. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(3–4):156–162. <https://doi.org/10.1159/000442299>
62. Mendes A., Herrmann F.R., Scheffler M., Gabriel G., Sveikata L., Rakotomiaramana B., Cortical Superficial Siderosis: A Descriptive Analysis in a Memory Clinic Population. *J. Alzheimers Dis*. 2020;73(4):1467–1479. <https://doi.org/10.3233/JAD-190619>
63. Verbeek M.M., Kremer B.P., Rikkert M.O., Van Domburg P.H., Skehan M.E., Greenberg S.M. Cerebrospinal fluid amyloid beta(40) is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol*. 2009;66(2):245–249. <https://doi.org/10.1002/ana.21694>
64. Suda S., Shimoyama T., Suzuki S., Ouchi T., Arakawa M., Aoki J. Prevalence and clinical characteristics of cortical superficial siderosis in patients with acute stroke. *J. Neurol*. 2017;264:2413–2419. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8646-1>
65. Wollenweber F.A., Baykara E., Zedde M., Gesierich B., Achmuller M., Jouvent E. Cortical Superficial Siderosis in Different Types of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2017;48(5):1404–1407. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016833>
66. Charidimou A., Boulouis G., Greenberg S.M., Viswanathan A. Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis. *Neurology*. 2019;93(24):e2192–e2202. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008590>
67. Charidimou A., Boulouis G., Xiong L., Pasi M., Roongpiboonsopit D., Ayres A. et al. Cortical Superficial Siderosis Evolution. *Stroke*. 2019;50(4):954–962. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023368>
68. Charidimou A., Boulouis G., Roongpiboonsopit D., Auriel E., Pasi M., Haley K. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. *Neurology*. 2017;89(21):2128–2135. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004665>
69. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(3):44–50. [Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Clinical pathophysiology of cerebral edema (part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(3):44–50. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-44-50>
70. Bouvy W.H., Biessels G.J., Kuijf H.J., Kappelle L.J., Luijten P.R., Zwanenburg J.J. Visualization of perivascular spaces and perforating arteries with 7 T magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol*. 2014;49(5):307–313. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000027>
71. Plog B.A., Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu. Rev. Pathol*. 2018;13:379–394. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-051217-111018>
72. Francis F., Ballerini L., Wardlaw J.M. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2019;14(4):359–371. <https://doi.org/10.1177/1747493019830321>
73. Potter G.M., Doubal F.N., Jackson C.A., Chappell F.M., Sudlow C.L., Dennis M.S. et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int. J. Stroke*. 2015;10(3):376–381. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12054>
74. Charidimou A., Boulouis G., Pasi M., Auriel E., van Etten E.S., Haley K. et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2017;88(12):1157–1164. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003746>
75. Новосадова О.А., Григорьева В.Н. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз. *Неврологический вестник*. 2019;1(2):72–79. [Novosadova O.A., Grigorieva V.N. Cerebral amyloid angiopathy and hypertensive cerebral microangiopathy. Differential diagnosis. *Neurology Bulletin*. 2019;1(2):72–79. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17816/nb15666>
76. Семенова Т.Н., Новосадова О.А., Григорьева В.Н. Клинико-нейровизуализационные сопоставления ишемиче-

- ских лакунарных инсультов у больных с вероятной церебральной амилоидной ангиопатией и гипертензивной церебральной микроангиопатией. *Практическая медицина*. 2019;17(7):100–106. [Semenova T.N., Novosadova O.A., Grigoreva V.N. Clinical and neuroimaging comparisons of ischemic lacunar strokes in patients with probable cerebral amyloid angiopathy and hypertensive cerebral microangiopathy. *Practical Medicine*. 2019;17(7):100–106. (In Russian)]. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-100-106>
77. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int. J. Stroke*. 2016;11(1):6–18. <https://doi.org/10.1177/1747493015607485>
78. Keable A., Fenna K., Yuen H.M., Johnston D.A., Smyth N.R., Smith C. et al. Deposition of amyloid  $\beta$  in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016;1862(5):1037–1046. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2015.08.024>
79. Boulouis G., Charidimou A., Pasi M., Roongpiboonsopit D., Xiong L., Auriel E. et al. Hemorrhage recurrence risk factors in cerebral amyloid angiopathy: Comparative analysis of the overall small vessel disease severity score versus individual neuroimaging markers. *J. Neurol. Sci*. 2017;380:64–67. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.07.015>
80. Doubal F.N., MacLulich A.M., Ferguson K.J., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2010;41(3):450–454. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564914>
81. Ballerini L., Lovreglio R., Valdés Hernández M.D.C., Ramirez J., MacIntosh B.J., Black S.E. et al. Perivascular Spaces Segmentation in Brain MRI Using Optimal 3D Filtering. *Sci. Rep*. 2018;8(1):2132. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19781-5>
82. Charidimou A., Boulouis G., Haley K., Auriel E., van Etten E.S., Fotiadis P. et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2016;86(6):505–511. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002362>
83. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(1):61–68. [Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotenkova M.V., Sergeeva A.N. [MRI in the assessment of cerebral small vessel disease]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(1):61–68. (In Russian)]. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.1.9>
84. Biffi A., Greenberg S.M. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J. Clin. Neurol*. 2011;7(1):1–9. <https://doi.org/10.3988/jcn.2011.7.1.1>
85. Sharma R., Dearaugo S., Infeld B., O’Sullivan R., Gerraty R.P. Cerebral amyloid angiopathy: Review of clinico-radiological features and mimics. *J. Med. Imaging Radiat Oncol*. [published online ahead of print, 2018 Mar 31]. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12726>
86. Gurol M.E., Viswanathan A., Gidicsin C., Hedden T., Martinez-Ramires S., Dumas A. Cerebral amyloid angiopathy burden associated with leukoaraiosis: a positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Ann. Neurol*. 2013;73(4):529–536. <https://doi.org/10.1002/ana.23830>
87. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A., Hurtig H.I., Zimmerman R.A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1987;149(2):351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
88. Zhu Y.C., Chabriat H., Godin O., Dufouil C., Rosand J., Greenberg S.M. Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging. *J. Neurol*. 2012;259(3):530–536. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6218-3>