

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

АМИЛОИДНЫЙ АНГИИТ И ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ КОРКОВЫЙ ПОВЕРХНОСТНЫЙ СИДЕРОЗ КАК АГРЕССИВНЫЕ ФЕНОТИПЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИИ: ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Кулеш А.А.^{1,2}, Горст Н.Х.¹, Кузина Е.В.³, Дробаха В.Е.^{1,2}, Шестаков В.В.¹, Каракулова Ю.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

²ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия

³ГБУЗ ПК «Пермская центральная районная больница», Пермь, Россия

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) — распространенное в старшей возрастной группе заболевание, обладающее высокой клинической и визуализационной гетерогенностью. Представлены обзор литературы и два клинических случая, отражающих различные фенотипы ЦАА, — амилоидный ангиит (ЦАА, ассоциированный с воспалением) и «геморрагический фенотип» (ЦАА, ассоциированный с внутримозговым кровоизлиянием и прогрессирующим корковым поверхностным сидерозом). В каждом случае применительно к клинко-нейровизуализационной картине рассмотрены направления спорных векторов вторичной профилактики и терапии ЦАА: антитромботической, антигипертензивной и гиполипидемической. Обсуждаются вопросы эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения ЦАА.

Ключевые слова: церебральная амилоидная ангиопатия, ассоциированная с воспалением, церебральные микрокровоизлияния, корковый поверхностный сидероз, антитромботическая терапия, гиполипидемическая терапия, антигипертензивная терапия.

Для цитирования: 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 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-29-38.

Для корреспонденции: Кулеш Алексей Александрович — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах:

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

Горст Н.Х. — e-mail: GorstHope@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8922-5764>

Кузина Е.В. — e-mail: evgenij.83kuzin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5408-384X>

Дробаха В.Е. — e-mail: drobakha.v@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8523-2692>

Шестаков В.В. — e-mail: shvnerv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6310-9316>

Каракулова Ю.В. — e-mail: julia.karakulova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

AMYLOID ANGIITIS AND PROGRESSIVE CORTICAL SUPERFICIAL SIDEROSIS AS AGGRESSIVE PHENOTYPES OF CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY: PRINCIPLES OF RATIONAL MANAGEMENT

Kulesh A.A.^{1,2}, Gorst N.Kh.¹, Kuzina E.V.³, Drobakha V.E.^{1,2}, Shestakov V.V.¹, Karakulova Yu.V.¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

²City Clinical Hospital №4, Perm, Russia

³Perm central district hospital

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a common disease in the older age group with high clinical and neurovisual heterogeneity. A literature review and two clinical cases reflecting different phenotypes of CAA are presented — amyloid angiitis (CAA-related inflammation) and “hemorrhagic phenotype” (CAA associated with intracerebral hemorrhage and progressive cortical superficial siderosis). In each case, in relation to the clinical and neuroimaging picture, the directions of the disputed vectors of secondary prevention and therapy of CAA are considered: antithrombotic, antihypertensive and lipid-lowering therapy. The issues of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of CAA are discussed.

Key words: cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, cerebral microbleeds, cortical superficial siderosis, antithrombotic therapy, lipid-lowering therapy, antihypertensive therapy.

For citation: Kulesh A.A., Gorst N.Kh., Kuzina E.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 (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2019;24(6):29–38 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2019-24-6-2-38.

For correspondence: Kulesh Alexey 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:

Kulesh A.A. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>
Gorst N.Kh. — e-mail: GorstHope@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8922-5764>
Kuzina E.V. — e-mail: evgenij.83kuzin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5408-384X>
Drobakha V.E. — e-mail: drobakha.v@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8523-2692>
Shestakov V.V. — e-mail: shvnerv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6310-9316>
Karakulova Yu.V. — e-mail: julia.karakulova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7536-2060>

Received 28.10.19

Accepted 08.11.19

Введение

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) — распространенное заболевание, в основе которого лежит прогрессирующее отложение β -амилоида в средней и наружной оболочках мелких лептотомингеальных и корковых артерий и капилляров. Клиническая значимость ЦАА, в первую очередь, обусловлена ее широким распространением: по данным J. Attems и соавт., при аутопсии ЦАА обнаруживается у 21% лиц в возрасте 61–70 лет, 42% лиц в возрасте 71–80 лет, 57% в возрасте 81–90 лет и 69% лиц в возрасте 91–100 лет [1]. ЦАА считается одной из ведущих причин спонтанных внутримозговых кровоизлияний (ВМК) и связанных с возрастом когнитивных нарушений (КН), а также способствует развитию геморрагических осложнений антитромботической и тромболитической терапии. Клиническая и патогенетическая гетерогенность заболевания отражена в описании ряда фенотипов ЦАА, формирующихся, по-видимому, на фоне различных подлежащих невропатологических процессов и паттернов отложения амилоида [2]. Так, считается, что спорадическая ЦАА, характерная для пожилых лиц и пациентов с болезнью Альцгеймера и отличающаяся малосимптомными клиническими проявлениями, развивается вследствие недостаточности периваскулярного дренажа, тогда как тяжелые клинически явные варианты ЦАА формируются на фоне иных, довольно разнообразных, типов патологического накопления амилоида [3].

Клинические диагностические Бостонские критерии ЦАА предложены в 1995 г. S. Greenberg и соавт. [4] и валидированы в 2001 г. [5]. В настоящее время действуют модифицированные Бостонские диагностические критерии 2018 г. [6, 7]. Ведущим методом диагностики ЦАА служит магнитно-резонансная томография (МРТ). Основные маркеры ЦАА при МРТ: долевые гематомы, множественные строго долевые церебральные микрокровоизлияния (ЦМК), корковый поверхностный сидероз (КПС), задняя гиперинтенсивность белого вещества, корковые микроинфаркты и расширенные периваскулярные пространства (ПВП) в полуовальном центре [7, 8]. Несмотря на значительные достижения в понимании патогенеза, нейровизуализационной картины и клинической значимости ЦАА, ее диагностика в рутинной неврологической практике сопряжена с рядом трудностей, основными из которых являются недостаточная осведомленность специалистов о типичных клинических и нейровизуализационных

проявлениях заболевания, а также значительная клиническая гетерогенность патологии. В настоящей статье представлено описание двух клинических вариантов ЦАА, первый из которых протекал с развитием амилоидного ангиита (ЦАА-В), а второй характеризовался прогрессированием КПС.

Клиническое наблюдение №1. Пациентка Н., 65 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи в первичное сосудистое отделение после генерализованного эпилептического приступа. Из анамнеза известно, что Н. более 20 лет страдает гипертонической болезнью (максимальные значения артериального давления (АД) 260/120 мм рт. ст.), антигипертензивные препараты принимает регулярно, но целевого АД не достигает (150–170 мм рт. ст.). Также в течение 20–25 лет больную беспокоят головные боли по типу головной боли напряжения. За несколько месяцев до настоящей госпитализации характер головной боли изменился, она стала интенсивнее и чаще (1–2 раза в неделю). Головная боль локализуется в правой половине головы и носит тупой, ноющий характер. В период интенсивной головной боли пациентка принимала анальгин или аспирин, что приносило облегчение. Очаговой неврологической симптоматики и судорог ранее не наблюдалось. Мать пациентки в возрасте 73 лет перенесла ишемический инсульт.

Пациентка, находясь дома, почувствовала слабость во всем теле, не смогла позвонить сыну из-за того, что «руки перестали слушаться». Дальнейшие события не помнит. При поступлении в стационар зафиксировано АД 190/100 мм рт. ст. На языке имелись следы прикусывания. Амнезия на период от развития припадка до поступления в стационар. Сознание ясное, менингеальных симптомов нет, чувствительных и двигательных нарушений не выявлено. В позе Ромберга наблюдалась легкая атаксия, остальные координаторные пробы в норме. Степень неврологического дефицита по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) при поступлении 0 баллов. Уровень глюкозы капиллярной крови при поступлении составил 7,8 ммоль/л, показатели общего анализа крови и коагулограммы — в пределах референсных значений.

Пациентке проведено обследование согласно порядку и стандарту оказания медицинской помощи при остром нарушении мозгового кровообращения. По результатам компьютерной томографии (КТ) головного мозга (рис. 1) выявлен отек белого вещества

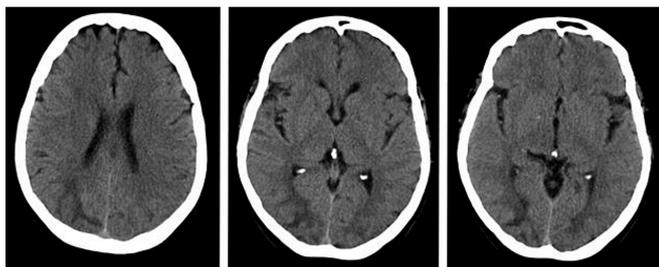


Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга пациентки Н.

Fig. 1. Computed tomography of the brain of patient N.

затылочных долей, больше справа. Высказано предположение о возможности лейкоэнцефалопатии, опухоли, паразитарного поражения или ишемического инсульта.

Состояние пациентки оставалось стабильным, судорожные приступы не повторялись. На 3-й день проведена мультимодальная МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием (рис. 2, а-г). Специалистом МРТ описаны сливающиеся зоны измененного МР-сигнала в теменных и затылочных долях с обеих сторон, петехиальное геморрагическое пропитывание в теменных, затылочных и височных долях, что было интерпретировано в рамках хронической ишемии головного мозга. На следующий день МРТ была пересмотрена в региональном сосудистом центре, выявленные изменения охарактеризованы как проявления ЦАА-В. В частности, на последовательности FLAIR визуализирована обширная асимметричная зона высокоинтенсивного МР-сигнала, протянувшаяся от заднего рога правого бокового желудочка до субкортикальных отделов. Подобная зона с менее интенсивными сигнальными характеристиками наблюдается в области заднего рога левого бокового желудочка. Данные участки патологического МР-сигнала имеют различную степень ограничения диффузионных показателей, при этом полного соответствия между зонами на FLAIR и DWI не установлено. Выявленные изменения не соответствуют определенному артериальному бассейну. Визуализированы множественные мелкие долевые ЦМК округлой формы, преимущественно локализованные в задних отделах височных, теменных и затылочных долей головного мозга. Перивентрикулярные зоны гиперинтенсивности белого вещества, также имеющие высокую интенсивность сигнала на FLAIR, визуализированы в области передних и задних рогов боковых желудочков. Признаков поверхностного сидероза не выявлено.

На основании диагностических критериев E. Auriel и соавт. [13], а именно возраста, наличия головной боли и судорожных припадков (не связанных с ВМК), мультифокального, асимметричного, корково-подкоркового поражения белого вещества головного мозга по данным МРТ, признаков ЦМК и КПС, а также отсутствия опухолевой, инфекционной или другой причины заболевания, установлена ЦАА-В. Сразу же после установления диагноза пациентке назначен преднизолон в дозе 60 мг с постепен-

ным снижением дозировки курсом на 1 мес. Кроме того, больная получала вальпроевую кислоту в дозе 1000 мг в сутки.

В период госпитализации проведено мониторирование АД, в течение суток регистрировалась систоло-диастолическая артериальная гипертензия с максимальным АД в дневные часы 180/100 мм рт. ст., минимальным — 140/90 мм рт. ст. (на фоне приема антигипертензивных препаратов). Кроме того, у пациентки выявлена дислипидемия: общий холестерин 8,4 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) 6,3 ммоль/л, ЛП высокой плотности (ЛПВП) 0,9 ммоль/л, триглицериды (ТГ) 6,82 ммоль/л. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 24 нг/мл, другие показатели находились в пределах референсных значений. При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий визуализированы минимальные стенозы сонных артерий. По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) аорта не расширена, имеются незначительная дилатация предсердий, гипертрофия миокарда левого желудочка 2-й степени и диастолическая дисфункция левого желудочка 1-го типа.

За время госпитализации наблюдалась положительная динамика, эпилептические припадки не возникали, головные боли регрессировали. Неврологический статус на момент выписки в норме, КН нет.

После выписки из стационара через неделю от дня поступления пациентке было рекомендовано продолжить прием преднизолона в дозе 30 мг с постепенным снижением дозы. Оптимизирована антигипертензивная терапия (лозартан 150 мг в сутки и моксонидин 0,4 мг в сутки), назначен розувастатин в дозе 10 мг в сутки, рекомендовано отказаться от приема антиагрегантов.

Через месяц после выписки из стационара пациентка осмотрена повторно, головная боль не возобновлялась, неврологический статус в норме. АД 130/80 мм рт. ст., по данным дневника самоконтроля АД подъемов выше 150/100 мм рт. ст. не отмечалось. Проведена контрольная МРТ головного мозга (см. рис. 2, д-з), продемонстрировавшая положительную динамику. Определяется нормализация диффузионных показателей и практически полный регресс гиперинтенсивного МР-сигнала по T2 ВИ, что может быть связано с нивелированием вазогенного отека. При этом увеличилось количество ЦМК и их размеры, что, вероятно, связано с большей, по сравнению с градиентным эхо, чувствительностью МР-последовательности SWAN к продуктам распада гемоглобина.

При повторном исследовании липидного спектра: холестерин общий 7,18 ммоль/л (0–5,2), ЛПВП 1,12 ммоль/л (0,9–1,9), ЛПНП 4,15 ммоль/л (0–3,4), ТГ 3,22 ммоль/л (0–2,1), ЛП очень низкой плотности 1,91 ммоль/л (0–0,84). Пациентка консультирована кардиологом, рекомендована комбинированная антигипертензивная терапия и прием розувастатина в дозе 10 мг.

Клиническое наблюдение №2. Пациент А., 76 лет, подъемов АД ранее не отмечал. Вечером по-

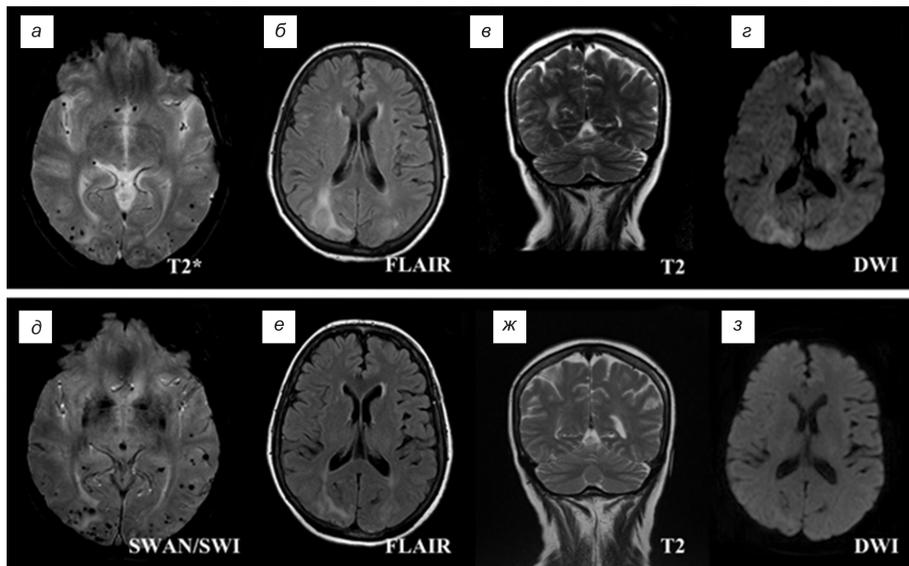


Рис. 2. МРТ-исследование головного мозга пациентки Н.: а, б, в, г — первичное; д, е, ж, з — повторное, через 3 мес.
Fig. 2. MRI of the brain of patient N: а, б, в, г — primary; д, е, ж, з — repeated, after 3 months

чувствовал головную боль распирающего характера в затылочной области, самостоятельно принял пенталгин, что уменьшило боль. На следующий день вновь возникла головная боль той же локализации выраженностью 5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), уменьшилась при приеме нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП). Через 2 дня из-за продолжающейся головной боли пациент обратился в стационар. В неврологическом статусе на момент поступления отклонений не было выявлено, АД — 125/80 мм рт. ст. По результатам КТ головного мозга обнаружена гематома в правой теменной доле. Пациент выписан через 11 дней без неврологического дефицита с рекомендациями по приему антигипертензивной терапии (периндоприл 2,5 мг). После выписки пациента продолжали беспокоить головные боли и снижение внимания, периодически он принимал НПВП. Через месяц вновь

возникла сильная головная боль, пациент принял НПВП с положительным эффектом. За завтраком стал дезориентированным, задавал одни и те же вопросы; данное состояние продолжалось около часа. При этом АД не повышалось. В экстренном порядке госпитализирован в стационар, выполнена КТ головного мозга, признаков ВМК и ишемического инсульта не выявлено.

Спустя 10 мес. пациент самостоятельно обратился в региональный сосудистый центр. По результатам МРТ головного мозга отмечена асимметричная гиперинтенсивность белого вещества с преимущественной локализацией в кортикальных и субкортикальных отделах теменной и затылочной доли слева (рис. 3 б, в). В области полуовального центра определялось выраженное расширение ПВП (см. рис. 3, а). Диффузные депозиты гемосидерина визуализированы по контурам поверхности борозд затылочных и

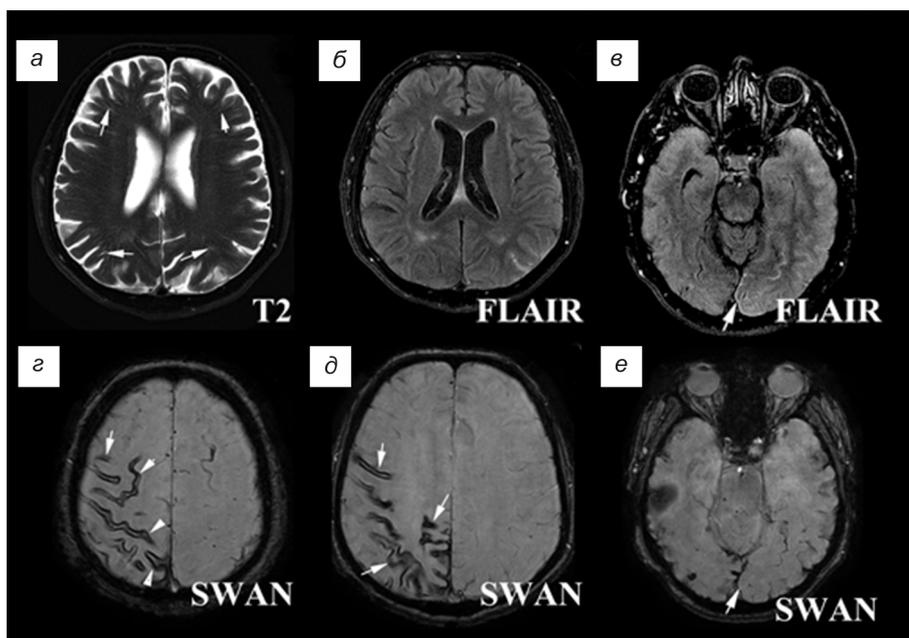


Рис. 3. Первичная МРТ головного мозга пациента А.
Fig. 3. Primary MRI of the brain of patient A.

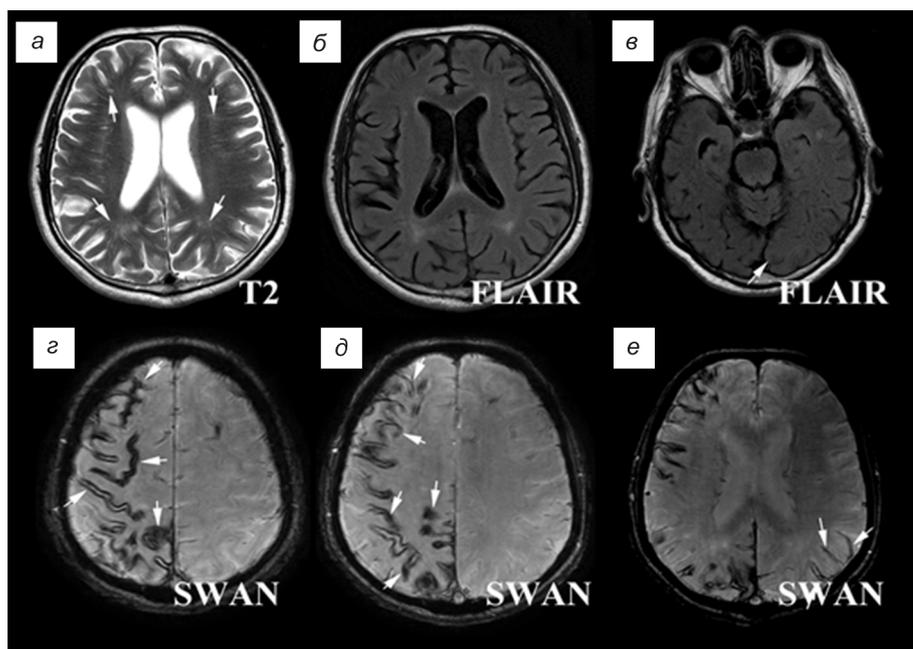


Рис. 4. Контрольная МРТ головного мозга пациента А.

Fig. 4. Control MRI of the brain of patient A.

височных долей справа (феномен «дорожек»): диссеминированный КПС (см. рис. 3, г, д, е). Зона гиперинтенсивности сигнала по FLAIR в левой теменной и затылочной долях не сопровождалась выпадением сигнала в режиме SWAN, что позволяет интерпретировать ее как проявление ЦАА-В. Участков рестрикции диффузионных показателей не выявлено.

В соответствии с Бостонскими диагностическими критериями (возраст ≥ 55 лет, множественные кровоизлияния (ВМК, ЦМК), ограниченные доли мозга, корковыми или корково-подкорковыми зонами и диссеминированный КПС, отсутствие других причин кровоизлияний) установлена вероятная ЦАА. По данным дуплексного сканирования сонных артерий выявлены стенозы до 30%. Эхо-КГ, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, электроэнцефалография — без особенностей. В липидном спектре общий холестерин 4 ммоль/л, ЛПНП 2,1 ммоль/л, ТГ 1,9 ммоль/л и ЛПВП 1,1 ммоль/л. При нейропсихологическом тестировании отклонений не выявлено. Пациент выписан без неврологического дефицита.

Рекомендован строгий контроль АД (назначен амлодипин в дозе 2,5 мг) и избегание приема НПВП. После выписки больного беспокоили головные боли, головокружения, неустойчивость при ходьбе и снижение внимания.

При повторной МРТ головного мозга через 5 мес. отмечена отрицательная динамика — зафиксировано увеличение распространенности КПС с вовлечением лобных долей, возросло число извилин с патологическим сигналом (4 балла по шкале прогрессии КПС) (рис. 4, г–е). Ранее определяемый участок гиперинтенсивности в левой затылочной доле регрессировал (см. рис. 4, б, в). Отмечается увеличение распространенности расширенных ПВП (см. рис. 4, а).

При повторном нейропсихологическом тестировании зафиксировано снижение результата батареи

лобных тестов до 15 баллов, результат выполнения теста Шульте составил 86 секунд. Приступов, которые можно было квалифицировать как транзиторные фокальные неврологические эпизоды, за время наблюдения не было.

Обсуждение

В статье представлено описание двух фенотипов ЦАА — ЦАА-В и ВМК с КПС. Основными особенностями клинического случая ЦАА-В являются возраст больной (65 лет, когда ЦАА встречается всего лишь у 21% обследованных), наличие в анамнезе тяжелой гипертонической болезни, клиническая манифестация заболевания с головной боли и эпилептического приступа, а также выраженная дислипидемия и признаки системного воспаления (повышение концентрации СРБ).

ЦАА-В представляет собой синдром обратимой энцефалопатии с отеком и воспалением, наблюдаемый у некоторых пациентов с ЦАА [9]. Всего к настоящему моменту в литературе имеется описание более 200 патологически подтвержденных случаев ЦАА-В. Средний возраст пациентов составляет 67 лет (от 42 до 87), что соответствует и нашему наблюдению. В клинической картине преобладают КН (у 48% пациентов), судорожные приступы (32%), головная боль (32%), спутанность и другие нарушения сознания (27%); реже встречаются парезы (16%), афазия (14%) и нарушение зрения (13%). Следует отметить, что у пациентки Н. заболевание протекало без стойких когнитивных нарушений, хотя в дебюте наблюдалась амнезия.

Ключевым моментом диагностического поиска при подозрении на ЦАА-В является выполнение МРТ. На Т2-взвешенных изображениях обнаруживаются единичные или множественные участки гиперинтенсивности, а также геморрагические очаги; у части пациентов наблюдается накопление контраста

мягкой мозговой оболочкой [10]. Наблюдается примерно одинаковое вовлечение долей головного мозга в патологический процесс. У большинства больных поражаются сразу несколько долей, в отличие от пациентов с синдромом обратимой задней энцефалопатии, у которых вовлечены преимущественно теменно-затылочные отделы головного мозга. Двустороннее поражение наблюдается у 40% пациентов, у 83% больных в парамагнитных режимах обнаруживают ЦМК [9]. У пациентки Н. локализация зон гиперинтенсивности на FLAIR преимущественно в пределах затылочных долей с обеих сторон (больше справа) не позволяла с уверенностью отвергнуть заднюю обратимую энцефалопатию, особенно с учетом наличия гипертонического криза в дебюте заболевания. В то же время у пациентки визуализированы множественные ЦМК в пределах височных и затылочных долей, что характерно для ЦАА. При этом весьма патогномичное для ЦАА-В сочетание асимметричной корково-подкорковой гиперинтенсивности на FLAIR и множественных ЦМК было расценено врачом МРТ как проявление хронической ишемии мозга, что свидетельствует о недостаточной осведомленности радиологов по данному вопросу. Кроме того, ЦМК были расценены как геморрагической пропитывание, что подтверждает необходимость повсеместного внедрения в радиологическую практику международного стандарта исследования церебральной микроангиопатии при старении и нейродегенерации STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [11].

Среди других параклинических симптомов ЦАА-В описано повышение СОЭ (у 33% пациентов), у 45% больных — плеоцитоз и у 71% пациентов — повышение белка в ликворе [10]. В нашем случае люмбальная пункция не выполнялась, а наличие системного воспаления нашло отражение в повышении СРП.

С точки зрения представленности биологических и нейровизуализационных маркеров, ЦАА-В отличается от ЦАА частой встречаемостью и высоким числом ЦМК (что справедливо и в отношении описанных клинических случаев), большей представленностью фенотипа ApoE4 (как носительства, так и гомозиготного варианта), низким уровнем Aβ42 в цереброспинальной жидкости и массивным отложением амилоида по данным позитронной эмиссионной томографии при отсутствии различий в выраженности КПС [12].

Окончательный диагноз ЦАА-В требует невропатологического подтверждения, поэтому для прижизненной диагностики необходимо проведение биопсии. Так как биопсия сопряжена со значительным риском осложнений, в 2016 г. E. Auriel и соавт. предложили неинвазивные критерии диагностики, валидизированные на когорте 17 пациентов с невропатологически подтвержденным диагнозом. Данные критерии обладают 82% чувствительностью и 97% специфичностью [13]. На основе этих диагностических критериев пациентке Н. был установлен диагноз «вероятная ЦАА-В». Известно два вари-

анта ЦАА-В: воспаление, ассоциированное с ЦАА (cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, CAARI), и бета-амилоид-ассоциированный ангиит (Aβ related angiitis, ABRA), клиническая дифференциация которых невозможна [9]. Ввиду нестарого возраста пациентки, нормального когнитивного статуса и наличия головных болей в анамнезе, а также благоприятного исхода заболевания вероятным диагнозом является ABRA [13].

При ЦАА-В проводится иммуносупрессивная терапия: большинство пациентов, как и наша больная, получают кортикостероиды. Положительная динамика на фоне лечения наблюдается у 72% больных, причем клиническое улучшение, как и в описанном случае, предшествует радиологическому [14]. Так как строгих рекомендаций по продолжительности гормонотерапии при ЦАА-В не существует, мы решили ограничиться месячным курсом ввиду высокого риска дестабилизации у пациентки Н. гипертонической болезни. Наблюдение за пациентами длительно до 13 лет показывает, что около половины из них остаются бессимптомными, а треть умирают [13]. Наблюдение за нашей пациенткой в течение 6 мес. от дебюта заболевания новых неврологических нарушений не показало.

Особого внимания заслуживает вопрос коррекции дислипидемии у пациентов с ЦАА. С точки зрения патогенеза, ЦАА и нарушения липидного обмена могут развиваться на уровне ApoE: генотип ApoE ε2 ассоциирован с геморрагическими проявлениями ЦАА [15], тогда как уровень холестерина изучается в качестве модулятора ApoE и, соответственно, патогенеза ЦАА. С учетом проникновения статинов через гематоэнцефалический барьер данная группа препаратов активно исследуется для терапии при болезни Альцгеймера, хотя результаты экспериментальных и клинических работ остаются противоречивыми [16]. С другой стороны, в ряде исследований была продемонстрирована обратная корреляция между уровнем общего холестерина крови и риском ВМК [17, 18]. И хотя судить о причинно-следственных взаимоотношениях между этими явлениями сложно, приобретает актуальность вопрос о безопасности применения статинов у пациентов с уже существующим риском ВМК, в частности при обсуждении вторичной профилактики пациента А.

Терапия статинами снижает риск инсульта у пациентов с атеросклерозом или высоким риском его развития на 21%; это снижение ассоциировано со снижением уровня ЛПНП на каждые 1 ммоль/л. При этом, риск геморрагического инсульта на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ЛПНП возрастает на 12% [19, 20]. Известно, что статины, помимо липид-снижающего действия, оказывают антитромбоцитарный эффект посредством модуляции фибринолитических процессов, коагуляционного каскада и функции тромбоцитов [21, 22]. Хотя в целом данные о связи гиполипидемической терапии и риска ВМК противоречивы, результаты исследования MUCN-Italy свидетельствуют о том, что наиболее прочная ассоциация между приемом статинов и риском ВМК

наблюдается именно в когорте пациентов с вероятной ЦАА [17]. Примечательно, что в исследовании SPARCL риск ВМК при приеме аторвастатина был особенно высок у пациентов с лакунарным, но не атеротромботическим инсультом. Наличие же ВМК в анамнезе повышало риск его рецидива более, чем в 5,5 раза [23]. Кроме того, ранее показано, что терапия статинами сопряжена с увеличением числа субкортикальных ЦМК и частоты ВМК в соответствующих областях, а также описана тенденция к наличию связи между использованием статинов и развитием долевых ВМК у лиц с генотипами ApoE ε4/ε4 и ApoE ε2/ε4 [24, 25]. В то же время в недавнем исследовании, посвященном оценке рисков применения статинов при кардиоэмболическом инсульте, не было выявлено повышения случаев ЦМК, КПС и лейкоареоза у пациентов, не получавших антикоагулянты [26]. Метаанализ, выполненный O. Ziff и соавт. (более 317 тыс. пациентов), подтвердил, что у пациентов с ВМК в анамнезе прием статинов не оказывает значимого влияния на относительный риск повторного геморрагического инсульта, хотя связан со снижением смертности и частоты развития неблагоприятного функционального исхода [27]. В исследовании S. Phuah и соавт. продемонстрировано, что снижение уровня ЛПНП и ТГ происходит за 6 мес. до ВМК независимо от приема статинов и алкоголя [28]. В обсуждении гипополипидемической терапии пациентки Н. следует также учесть данные популяционного исследования, согласно которым прием статинов может снижать риск развития эпилепсии после ВМК [29]. Примечательно, что отмена статинов вызывает феномен отдачи и может быть ассоциирована с худшим функциональным исходом ВМК [30]. В качестве альтернативной липид-снижающей терапии при ВМК могут рассматриваться ингибиторы PCSK9 [31]. По мнению некоторых экспертов, возобновление приема статинов противопоказано пациентам, имеющим долевые или множественные ВМК, а также многочисленные ЦМК [30]. Таким образом, несмотря на противоречия и очевидные ограничения, касающиеся интерпретации результатов исследований (например, использование суррогатных маркеров ЦАА и отсутствие информации о дозах статинов), очевидна необходимость дифференцированного и осторожного подхода к терапии статинами при ЦАА.

У пациента А. наиболее ярким проявлением заболевания служит КПС — патогномичный МРТ-маркер ЦАА, отражающий скопление гемосидерина в бороздах коры головного мозга или в непосредственной близости от них вследствие повторяющихся эпизодов просачивания крови из перегруженных амилоидом поверхностных кортикальных и лептоменингеальных артериол [32]. Патофизиологические механизмы формирования КПС не вполне изучены, однако доказано, что наличие КПС и его диссеминация, как у обсуждаемого пациента, связаны с фенотипом ApoE ε2, который, в свою очередь, ассоциирован с развитием ЦАА-ассоциированных васкулопатических изменений (ломкость сосудов,

расслоение и отслаивание наружного слоя средней оболочки, фибриноидный некроз) и, соответственно, с повышенным риском ВМК [33]. Специфичность КПС определяется его высокой распространенностью в когорте пациентов с ЦАА (40–60%) при относительно низкой частоте представленности у пациентов соответствующего возраста без ЦАА [34, 35]. ЦАА является наиболее частой причиной КПС у лиц старше 60 лет, тогда как в более молодом возрасте основной причиной возникновения КПС служит синдром обратимой церебральной вазоконстрикции [36].

Еще в 2013 г. было показано, что у пациентов с возможной и вероятной ЦАА риск развития ВМК в ближайшие 4 года при фокальном КПС составляет 29%, а при диссеминированном КПС — 74%, в то время как соответствующий риск у пациентов без КПС равен лишь 25% [37]. Наличие КПС у пациентов с вероятной ЦАА маркирует повышенный риск развития первого клинически явного ВМК [32]. Позже было установлено, что у пациентов с вероятной ЦАА без ВМК в анамнезе любое изменение статуса КПС во времени (как увеличение числа участков КПС, так и расширение существующего фокуса КПС или появление первого фокуса КПС — «эволюция КПС») связано с повышением риска развития клинически явного ВМК и, таким образом, может служить маркером неблагоприятного прогноза. В рамках этого исследования впервые была использована новая шкала оценки прогрессии КПС: 0 — отсутствие изменений в статусе КПС; 1 — расширение существующего фокуса КПС, без формирования новых фокусов; 2 — появление 1 нового фокуса КПС; 3 — появление 2 новых фокусов КПС; 4 — появление 3 и более новых фокусов КПС. Категории 1 и 2 по этой шкале считали умеренной прогрессией КПС, категории 3–4 — тяжелой прогрессией [38]. Исходя из анализа динамики МРТ головного мозга пациента А., можно констатировать тяжелую прогрессию КПС.

Результаты проведенного в 2019 г. проспективного многоцентрового когортного исследования с участием 302 пациентов с вероятной и возможной ЦАА также подтвердили связь КПС с риском развития ЦАА-ассоциированных ВМК. Было показано, что сильными предикторами достижения составной конечной точки (инсульт или смерть) в течение 12 месяцев являются как наличие, так и диссеминированный характер КПС, при этом основной причиной смерти (92%) в группе пациентов с КПС было именно развитие ВМК. Кроме того, частота развития ВМК у пациентов с КПС оказалась существенно выше, по сравнению с пациентами без КПС (17% против 4%). Важным результатом данного исследования является также доказательство того, что наличие КПС и его диссеминированный характер выступают независимыми предикторами неблагоприятного функционального исхода у пациентов с возможной и вероятной ЦАА [39].

Помимо повышения риска ВМК и нарушения физического и интеллектуального функционирования,

КПС клинически ассоциирован с развитием транзиторных фокальных неврологических эпизодов (ТФНЭ), которые наблюдаются у 61% пациентов с КПС на фоне ЦАА [38]. ТФНЭ представляют собой рецидивирующие, стереотипные, транзиторные (до нескольких минут или часов) эпизоды парестезий, онемения или парезов. Эпизод транзиторной глобальной амнезии, наблюдавшийся у пациента А., может быть квалифицирован как ТФНЭ [34].

Переходя к дискуссии о возможности назначения антитромботической терапии пациентам Н. и А., следует заметить, что в вопросе о безопасности и целесообразности назначения антитромбоцитарных препаратов пациентам, перенесшим ВМК на фоне ЦАА, долгое время существовали серьезные разногласия: ряд авторов выступали за продолжение антитромбоцитарной терапии [49], другие утверждали, что риск повторного ВМК превышает потенциальную пользу [41, 42]. Результаты проспективного рандомизированного исследования RESTART (The REstart or STop Anti-thrombotics Randomised Trial), посвященного оценке влияния возобновления антитромбоцитарной терапии на риск повторных ВМК, отчасти проливают свет на эти вопросы. В исследовании принимали участие 573 пациента (средний возраст — 76 лет), перенесших ВМК, у половины из них была возобновлена антитромбоцитарная терапия (одним или более препаратом), тогда как другая половина антиагреганты не получала. Оказалось, что возобновление антитромбоцитарной терапии снижает риск повторных ВМК: частота повторных ВМК в группе возобновления антиагрегантной терапии составила 4%, в группе отказа от терапии — 9% [43]. Подгрупповой анализ данных исследования RESTART показал, что ни вероятность наличия ЦАА, ни выраженность КПС не влияют на безопасность возобновления антиагрегантной терапии. Было выявлено минимальное, статистически незначимое, повышение риска развития повторных ВМК на фоне возобновления антитромбоцитарной терапии у пациентов с ЦМК. Авторы указывают, что эти данные следует интерпретировать с осторожностью [44]. Экстраполировать полученные результаты на пациентов с ЦАА преждевременно, так как в обеих группах исследования частота ВМК с низкой вероятностью наличия ЦАА согласно Эдинбургским критериям составила 33% (83 и 82 пациента), а ВМК с высокой вероятностью наличия ЦАА — лишь 6% (14 и 15 пациентов). В последней группе частота рецидива ВМК составила 14,3% и 20% при возобновлении и не назначении антиагрегантов соответственно. Доля пациентов с вероятной ЦАА согласно модифицированным Бостонским критериям в каждой группе составила 17% (19 пациентов) и 23% (28 пациентов). Кроме того, лишь у 60 пациентов в популяции исследования наблюдалось 5 и более ЦМК. Фокальный КПС имел место у 19 и 23 пациентов, а диссеминированный — всего у 8 и 9 больных из групп назначения и не назначения антиагрегантов соответственно. Среди пациентов с КПС частота рецидива ВМК достигала 11,1% при отмене приема препарата и

18,2% при его возобновлении (различия незначимы). Примечательно, что при наличии 5 и более ЦМК и отмене антиагрегантов риск рецидива ВМК достиг 23,3%, тогда как при возобновлении приема составил 6,3% (различия не значимы). Аналогичные различия в риске рецидива, также не достигшие уровня статистической значимости, наблюдались в подгруппе пациентов с вероятной ЦАА — 14,3% vs 5,3%. По замечанию авторов исследования, число исходов не было достаточно большим, чтобы выявить небольшие или умеренные различия между подгруппами, в частности относительно ЦМК и КПС. Тем не менее результаты исследования RESTART опровергают ложное представление о том, что факторы риска рецидива инсульта влияют на эффективность и безопасность антитромботической терапии.

Здесь следует упомянуть также результаты крупного анализа индивидуальных данных когортных исследований Wilson и соавт., который показал, что хотя у пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку и получающих антиагреганты, наличие ЦМК ассоциировано с большим относительным риском развития ВМК, чем ишемического инсульта, абсолютный риск развития ишемического инсульта у таких пациентов существенно выше, чем абсолютный риск ВМК, независимо от числа и локализации ЦМК, а также вида антитромботической терапии [45]. Нужно отметить, что в данный анализ включались пациенты с 20 и более ЦМК, в отношении которых решение об антитромботической терапии является наиболее сложным. Концептуально результаты анализа укрепляют представление о церебральной микроангиопатии как гетерогенном процессе, равнозначном патогенетически, но отличающимся по встречаемости, проявлениями которого служат ишемические инсульты и ВМК. В фундаментальном смысле исследование заставляет задуматься: всегда ли в основе ЦМК лежит экстравазация эритроцитов вследствие нарушения целостности малого сосуда? Негеморрагическое происхождение ЦМК может объясняться опосредованным ишемией высвобождением железа олигодендроцитами, фагоцитозом эритроцитарных микроэмболов в ПВП, а также геморрагической трансформацией микроинфарктов [46–48]. С учетом сказанного, а также отсутствием у пациентов А. и Н. очевидных показаний для назначения антитромботической терапии целесообразно воздержаться от применения антиагрегантов. Следует отметить, что ввиду манифестации обоих случаев ЦАА головной болью, особую важность приобретает информирование пациентов о недопустимости использования НПВП для купирования головной боли.

Хотя роль артериальной гипертензии (АГ) в патогенезе ЦАА неоднозначна, и наличие прямой патогенетической связи между ЦАА и АГ не было подтверждено [2], антигипертензивная терапия является наиболее мощной стратегией профилактики при церебральной микроангиопатии в целом [49]. С одной стороны, известно, что у пациентов без ВМК высокая вариабельность АД связана с достоверным

увеличением числа глубоких ЦМК, характерных для гипертензионной ангиопатии, но не долевых — маркеров ЦАА [50]. С другой стороны, A. Biffi и соавт. (2015) показали, что неадекватный контроль АД (уже при значениях АД > 12–130/80–90 мм рт. ст.) ассоциирован с риском повторного развития не только глубоких ВМК у пациентов с гипертензионной ангиопатией, но и долевых ВМК у пациентов с ЦАА [51]. Поэтому строгий контроль АД остается краеугольным камнем в терапии пациентов с ЦАА. В ходе исследования PROGRESS было доказано, что риск развития повторных связанных с ЦАА ВМК на фоне антигипертензивной терапии (в рамках исследования применяли периндоприл или периндоприл+индапамид) снижается на 77% [52]. Исходя из этого, антигипертензивная терапия должна рассматриваться в качестве ведущего направления вторичной профилактики у обоих пациентов.

Таким образом, подробное рассмотрение представленных случаев позволяет заключить, что ЦАА характеризуется чрезвычайно широким спектром клинических и МРТ проявлений, знание которых необходимо как неврологам, так и радиологам. Постановка диагноза ЦАА при неспецифической клинической картине обязывает специалистов к владению диагностическими критериями. ЦАА-В является неотложной ситуацией, при которой своевременно назначенная иммунотерапия улучшает клинический исход. КПС служит маркером высокого церебрального геморрагического риска, и его обнаружение диктует повышенную настороженность в отношении применения антитромботических препаратов. Универсальные стратегии вторичной профилактики при ЦАА представлены антигипертензивной и гиполипидемической терапией.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Attems J, Lauda F, Jellinger KA. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study. *J Neurol*. 2008;255:70–76.
- Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017;140(7):1829–1850.
- Keable A, Fenna K, Yuen HM, Johnston DA, Smyth NR, 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;1862:1037–1044.
- Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, Gomez-Isla T, Hyman BT. Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 1995;38:254–259. doi: 10.1002/ana.410380219
- Knudsen K, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001Feb;27;56(4):537–9. doi: 10.1212/wnl.56.4.537
- Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018;49(2):491–497.
- Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4–11. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):4–11.
- Greenberg SM, Salman RA, Biessels GJ et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol*. 2014;13:419–28.
- Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke*. 2018Apr;13(3):257–267. doi: 10.1177/1747493017741569
- Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011Jan;82(1):20–6. doi: 10.1136/jnnp.2009.204180
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013Aug;12(8):822–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- Renard D, Tatu L, Collombier L, Wacogne A, Aygnac X, Charif M, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: Comparison of Hemorrhagic and DWI MRI Features. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(4):1113–1121. doi: 10.3233/JAD-180269
- Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, et al. Validation of Clinicoradiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA Neurol*. 2016 Feb;73(2):197–202. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4078
- Kirshner HS, Bradshaw M. The Inflammatory Form of Cerebral Amyloid Angiopathy or BCerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation (CAARI). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015 Aug;15(8):54. doi: 10.1007/s11910-015-0572-y
- Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamaneh A et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology*. 2015;84:1206–12.
- JH, Yu JT, Tan L. The role of cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *SunMol Neurobiol*. 2015;51(3):947–65. doi: 10.1007/s12035-014-8749-y.
- Pezzini A, Grassi M, Iacoviello L, et al. Multicenter Study on Cerebral Haemorrhage in Italy (MUCH-Italy) Investigators. Serum cholesterol levels, HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of intracerebral haemorrhage. The Multicenter Study on cerebral haemorrhage in Italy (MUCH-Italy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:924–9. doi: 10.1136/jnnp-2015-312736
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering — are they clinically relevant? *Eur Heart J*. 2003;24:225–48.
- Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, Mak JC, Hung WT. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:188–195.
- Hackam DG, Hegele RA. Cholesterol Lowering and Prevention of Stroke An Overview. *Stroke*. 2019;50:00–00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023167
- Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I, et al. New insights into the pleiotropic effects of statins for stroke prevention. *Mini Rev Med Chem*. 2009;9:794–804.
- Bifulco M, Malfitano AM. Regulation of platelet function by statins. *J Blood Disord*. 2014;1:1–2.
- Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A III, Hennerici M, Sillensen H, et al; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008;70(24 pt 2):2364–2370. doi: 10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77

24. Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2014;45:1492–4. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004130
25. Woo D, Deka R, Falcone GJ, et al. Apolipoprotein E, statins, and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;44:3013–7.
26. Martí-Fàbregas J, Medrano-Martorell S, Merino E et al. Statins do not increase Markers of Cerebral Angiopathies in patients with Cardioembolic Stroke. *Sci Rep*. 2018Jan 24;8(1):1492. doi: 10.1038/s41598-018-20055-3.
27. Ziff OJ, Banerjee G, Ambler G, Werring DJ. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019Jan;90(1):75–83. doi: 10.1136/jnnp-2018-318483
28. Phuah CL, Raffeld MR, Ayres AM, Viswanathan A, Greenberg SM, Biffi A, et al. Subacute decline in serum lipids precedes the occurrence of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2016;86:2034–2041. doi: 10.1212/WNL.0000000000002716
29. Lin HW, Ho YF, Lin FJ. Statin use associated with lower risk of epilepsy after intracranial haemorrhage: A population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2018Sep;84(9):1970–1979. doi: 10.1111/bcp.13626. Epub 2018 Jun 15.
30. Endres M, Nolte CH, Scheitz JF. Statin Treatment in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2018 Jan;49(1):240–246. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019322
31. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
32. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2017 Apr 25;88(17):1607–1614. doi: 10.1212/WNL.0000000000003866.
33. Charidimou A, Zonneveld HI, Shams S, Kantarci K, et al. APOE and cortical superficial siderosis in CAA: Meta-analysis and potential mechanisms. *Neurology*. 2019Jul;23;93(4):e358–e371. doi: 10.1212/WNL.0000000000007818.
34. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015;138(Pt8):2126–39.
35. Linn J, Halpin A, Demaerel P et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010; 74:1346–50.
36. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:1151–3.
37. Charidimou A, Peeters AP, Jager R et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2013;81:1666–73.
38. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, Pasi M, Roongpi-boonsopit D, Ayres A, Schwab KM, Rosand J, Gurol ME, Viswanathan A, Greenberg SM. Cortical Superficial Siderosis Evolution. *Stroke*. 2019Apr;50(4):954–962. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023368
39. Wollenweber F, Opherck C, Zedde M, Catak C, Malik R, Duering M et al. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2019Feb;92(8):e792–e801. doi: 10.1212/WNL.0000000000006956
40. Al-Shahi Salman R, Dennis MS. Antiplatelet therapy may be continued after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:3149–50.
41. Falcone GJ, Rosand J. Aspirin should be discontinued after lobar intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:3151–2.
42. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, Smith EE, Greenberg MS, Rosand J, Viswanathan A. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010Aug;24;75(8):693–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181eee40f
43. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2019Jun;29;393(10191):2613–2623. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30840
44. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2019Jul;18(7):643–652. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30184-X
45. Wilson D, Ambler G et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 2019Jul;18(7):653–665. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30197-8
46. Janaway BM, Simpson JE, Hoggard N, et al, and the MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study. Brain haemosiderin in older people: pathological evidence for an ischaemic origin of magnetic resonance imaging (MRI) microbleeds. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014;40:258–69.
47. Grutzendler J, Murkinati S, Hiner B, et al. Angiophagy prevents early embolus washout but recanalizes microvessels through embolus extravasation. *Sci Transl Med*. 2014;6:226ra31.
48. Ito AO, Shindo A, Ii Y, et al. Small cortical infarcts transformed to lobar cerebral microbleeds: A Case Series. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:e30–32.
49. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019Jul;18(7):684–696. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30079-1
50. Liu W, Liu R, Sun W, Peng Q, Zhang W, Xu E, et al. CASISP Study Group. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke*. 2012Nov;43(11):2916–22. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.658369
51. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, Rosand J. *JAMA*. 2015Sep;1;314(9):904–12. doi: 10.1001/jama.2015.10082
52. Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Bousser MG, MacMahon S, et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2010Feb;41(2):394–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563932