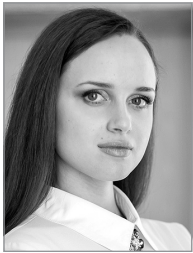


УДК 616.831-005



Ю. В. Северин

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПАТОГНОМОНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИИ

Ю. В. Северин

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Аннотация.

Статья посвящена исследованию проблемы церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), представляющей собой хроническое прогрессирующее заболевание сосудов головного мозга, характеризующееся отложением β -амилоидного пептида на стенках артерий, артериол, капилляров и венул. В статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении заболевания. Особое внимание уделено вопросу нейровизуализационной диагностики, позволяющей неинвазивным путем выявить наличие заболевания на ранней стадии. Выделены критерии лучевой диагностики ЦАА, имеющие важное значение не только для уточнения диагноза, но и для оценки течения и прогноза заболевания.

Ключевые слова: церебральная амилоидная ангиопатия, β -амилоидный пептид, внутримозговое кровоизлияние, когнитивные нарушения, нейровизуализационная диагностика.

Введение

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) – хроническое прогрессирующее заболевание сосудов головного мозга, которое характеризуется отложением β -амилоидного пептида в небольших по калибру артериях, артериолах, капиллярах и венулах. Это заболевание чаще встречается у людей пожилого возраста и может протекать как бессимптомно, так и манифестировать внутримозговыми кровоизлияниями (ВМК), быстро прогрессирующим нарушением когнитивных функций, эпилептическими припадками, острой энцефалопатией, рецидивирующей преобладающей неврологической симптоматикой, приводя к тяжелой инвалидизации и смерти пациентов [1–3].

Учитывая широкую распространенность сосудистых заболеваний головного мозга, данная проблема чрезвычайно актуальна. ЦАА является одной из наиболее частых причин спонтанных внутримозговых кровоизлияний (ВМК) и когнитивных нарушений у пациентов старше 55 лет, однако остается прижизненно плохо диагностируемой и малоизвестной для большинства клиницистов [4].

Кроме того, с ЦАА связаны наиболее тяжелые исходы заболевания с коэффициентом смертности, приближающимся к 50 %.

Цель и задачи исследования

В статье детально рассматривается ЦАА с целью углубления знаний в области диагностики заболевания, что позволит расширить возможности профилактических и лечебных мероприятий.

Этиология и патогенез. В основе ЦАА лежит нарушение процесса накопления и выведения через периваскулярные пространства растворимого и нерастворимого аморфного интенсивно-эозинофильного вещества (β -амилоидного пептида) с последующим его отложением в среднем и адвентициальном слоях мелких и средних артерий (реже, вен) коры головного мозга и мягкой мозговой оболочки [5; 6].

β -амилоидный пептид при ЦАА представляет собой протеин, который образуется в результате расщепления трансмембранного белка – предшественника амилоида, с помощью ферментов β - и γ -секретазы. Кроме того, в его состав входят пресенилин-1 и -2, α 1-антихимотрипсин, аполипопротеин E, α 2-макроглобулин, убиквитин [7; 8].

В составе амилоидной бляшки при ЦАА имеется 40 фрагментов остатков аминокислот (в отличие от болезни Альцгеймера, белок которого состоит из 42 аминокислот в своей последовательности) [9].

β -амилоид состоит из скрученных β -складчатых фибрилл в стенке сосуда. Это однородное интенсивно эозинофиль-

ное вещество, которое дает размытый вид при световой микроскопии. При поляризационной микроскопии препаратов, окрашенных конго красным, выявляют свойственные амилоиду светло-зеленое свечение и двойное лучепреломление. В ультрафиолетовом свете при использовании тиофлавина Т и S амилоид флуоресцирует [10–12].

Выделяют два основных типа ЦАА.

При первом типе ЦАА β -амилоид откладывается в корковых капиллярах, лептоменингеальных и корковых артериях, артериолах, реже – в венах и венулах. При втором типе ЦАА при иммуногистохимическом исследовании β -амилоид преимущественно обнаруживается в лептоменингеальных и корковых сосудах, но не в корковых капиллярах [13].

В результате отложения β -амилоида в сосудистой стенке происходит изменение ее архитектуры, развивается фибриноидный некроз, гиалиновая дегенерация сосудов с облитерацией их просвета, могут формироваться микроаневризмы [5]. Эндотелий остается интактным даже в тяжело пораженных ЦАА сосудах.

Также показано, что амилоид может образовываться в гладкомышечных клетках средней оболочки как реакция на повреждение стенки сосуда при атеросклерозе или гипертонической болезни. Окклюзия или нарушение перфузии амилоидной бляшки артерий коры и мягкой мозговой оболочки приводят к ишемическому повреждению серого (кортикальные микроинфаркты) и белого веществ (демиелинизация и глиоз) [14].

Спонтанный разрыв сосуда, пораженного амилоидом, приводит к ВМК с преимущественно периферической, субкортикальной локализацией. Причиной кровоизлияний могут быть и сформированные на фоне вторичного фибриноидного некроза микроаневризмы стенок сосудов [15]. Показана связь ЦАА с аллельным полиморфизмом гена ApoE. Аллели e4 и e2 гена ApoE являются факторами риска возникновения заболевания и коррелируют с тяжестью его течения [16]. E2 аллель также повышает риск ВМК у больных с ЦАА. E4 аллель ApoE связана с более ранним появлением кровоизлияний и значительно повышает риск сопутствующей болезни Альцгеймера [5].

Пациенты с лобарным ВМК и наличием e2 или e4 аллелей имеют больший риск его раннего рецидива [17]. Кроме того, ЦАА связана с полиморфизмом других генов, таких как пресенилин1, α 1-анти-химотрипсин, неприлизин, рецепторы липопротеинов низкой плотности, ген ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и CR1 [18].

Тяжесть течения ЦАА прямо пропорциональна возрасту. Более чем у 50% пациентов уже на пятом десятилетии жизни имеются признаки заболевания [19].

По данным аутопсии, ЦАА чаще выявляется у женщин, но частота возникновения ВМК при данном заболевании не имеет гендерных различий [11].

Классификация. Различают две формы ЦАА: спорадическую и наследственную.

В большинстве случаев ЦАА носит спорадический характер, встречается у пожилых людей и клинически проявляется рецидивирующими ВМК и деменцией.

Наследственные формы ЦАА обусловлены специфическими мутациями генов, являются достаточно редкими, передаются по аутосомно-доминантному типу, дебютируют в более молодом возрасте (30 лет), имеют более широкий спектр клинических проявлений, приводят к постепенной утрате интеллектуальных функций, инсультам и другим неврологическим нарушениям. Это так называемый исландский тип ЦАА. При этом типе ЦАА в сосудах откладывается аномальный микропротеин цистатин С, ингибитор цистеиновой протеазы. Диагноз ставят на основании пониженного уровня цистатина С в спинномозговой жидкости (СМЖ). Описаны редкие спорадические случаи ЦАА, обусловленные мутацией гена цистатина С [20; 21].

Другим типом наследственной ЦАА является голландский. Он характеризуется отложением на стенке артерий коры и оболочек мозга β -амилоида. Причиной заболевания считают точечную мутацию в гене, кодирующем белок-предшественник β -амилоида, в результате которой в β -амилоиде в 22-й позиции Glu оказывается замещенным Gln [21].

Клинические проявления. ЦАА часто протекает бессимптомно. Тем не менее, заболевание может проявляться в виде патогномичных признаков, наиболее частыми среди которых являются ВМК и деменция.

Среди всех нетравматических ВМК частота гематом вследствие ЦАА составляет от 5

до 20% [22]. Кровоизлияния при ЦАА отличаются тем, что в 25–40% случаев они склонны к рецидивам, причем локализация и сторона возникновения последующих кровоизлияний различны. Чаще поражаются лобная, теменная и затылочная доли [22; 23].

Наиболее распространенным симптомом начала заболевания является головная боль (60–70% больных) с характерной локализацией в зависимости от зоны нарушения кровообращения, рвота (у 30–40% больных) и судорожные припадки (у 16–36% больных). Приступы чаще всего парциальные, определяющиеся локализацией кровоизлияния. У половины пациентов может возникать эпилептический статус [20].

Симптомы внутричерепного кровоизлияния при ЦАА могут быть различны – от преходящей слабости в конечностях до комы – в зависимости от размера и места кровоизлияния. Клинически значимые по размеру кровоизлияния у подавляющего числа пациентов могут сопровождаться нарушением когнитивных функций, зрительного восприятия, нарушением абстрактного мышления, вербальной памяти, функции речи [20].

Острый психоорганический синдром при ЦАА обычно проявляется в виде нескольких эпизодов когнитивной дисфункции. У некоторых пациентов возможно быстрое ухудшение состояния до глубокой деменции в течение нескольких лет [24].

Амилоид может также вызывать вторичные воспалительные изменения и в стенке сосуда, и периваскулярно, что является основой для развития ЦАА-ассоциированного васкулита, клиническими проявлениями которого являются головная боль, судорожные припадки и подострое когнитивное снижение [25]. В задних отделах головного мозга изменения выражены больше, чем в передних [4].

Преходящие неврологические нарушения, возникающие при ЦАА, характеризуются абсансами, приступами распространяющихся позитивных сенсорных симптомов (парестезий), парциальными моторными эпилептиформными эпизодами (встряхивания конечностями), зрительными нарушениями (напоминающие ауру при мигрени, галлюцинации). Пароксизмы обычно длятся от нескольких минут до получаса и могут быть предвестниками крупных ВМК.

ЦАА может проявляться массивным поражением в виде амилоидомы с накопле-

нием амилоида в паренхиме головного мозга или вторичным отеком и глиозом вследствие васкулярного поражения.

Реже ЦАА может манифестировать в виде обратимой лейкоэнцефалопатии с быстрым прогрессированием симптомов после некоторого улучшения и сопровождаться ишемическим инсультом [26].

Диагностика. Специфических изменений лабораторных показателей при ЦАА не выявлено. У некоторых пациентов может наблюдаться повышение уровней общего и фосфорилированного т-протеина и снижение растворимого β-амилоида или ApoE в спинномозговой жидкости [27]. Другие лабораторные исследования следует выполнять для исключения других причин ВМК.

Генетическое исследование возможно при наличии в семейном анамнезе данных о ЦАА. Исследование ApoE не имеет чувствительности и специфичности при ЦАА и не может быть использовано в качестве скрининга заболевания, однако может быть полезным при прогнозировании риска его раннего рецидива.

Данные электроэнцефалограммы (ЭЭГ), как правило, не позволяют выявить очаг при фокальных припадках.

Ангиографическое исследование лишь в редких случаях выявляет наличие изменений и связано с васкулитами [28]. Специфичность и прогностическая ценность данного метода составляет менее 30%.

Гистологическое исследование необходимо для постановки окончательного диагноза. Патологические образцы могут быть получены из гематомы, биоптата коры или посмертных образцов. Чувствительность исследования составляет 53%, имеет отрицательный прогноз в 70% и сопряжено с использованием специальных методик и оснащения, которые, к сожалению, недоступны для большинства лечебных учреждений.

Для прижизненной диагностики ЦАА на сегодняшний день применяют **стандартные методы лучевой диагностики – спиральную компьютерную томографию (СКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ)** [29; 30]. Из-за сложности клинической диагностики ЦАА на ранних этапах, как правило, пациенты попадают на СКТ или МРТ с клиникой острого нарушения мозгового кровообращения, зачастую, с повторным либо часто рецидивирующей

щим, что подтверждается при выполнении томографии.

С появлением высокопольных МР-томографов (с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и выше) стало возможным выполнение исследования головного мозга в хорошем качестве и в оптимальном пространственном разрешении с применением таких импульсных последовательностей, как SWI и хорошо известной T2*. Это позволяет диагностировать проявления ЦАА на ранних этапах, еще до появления геморрагических инфарктов [31; 32].

При проведении стандартного протокола МРТ сканирования, включающего T1-взвешенное изображение (ви), T2-ви, FLAIR и DWI импульсные последовательности, заподозрить у пациента наличие начальных проявлений ЦАА практически невозможно¹.

¹Примечания:

T1 – импульсная последовательность с временем релаксации T1

T2 – импульсная последовательность с временем релаксации T2

T2* – импульсная последовательность градиент-эхо

FLAIR – импульсная последовательность инверсия-восстановление с длинным временем T1

DWI – диффузно-взвешенная импульсная последовательность

Базовыми при диагностике ЦАА служат Бостонские критерии, разработанные С.Гринберг и соавторами в 2001 году и модифицированные в 2010 году (**табл. 1**) [33; 34]. Согласно этим критериям, диагноз «достоверная ЦАА» прижизненно не ставили. В клинической практике при формулировке диагноза могут фигурировать термины «вероятная» либо «возможная» ЦАА.

Ниже приведены данные собственных наблюдений.

Пациент П., 66 лет

Предъявлял жалобы на снижение памяти, внимания, частые головные боли, нарушение координации и ориентации во времени.

При проведении МРТ во FLAIR аксиальной проекции (**рис. 1а**) и T2-ви сагиттальной проекции (**рис. 1б**) были выявлены множественные изолированные и сливные очаги глиоза (как проявление лейкоэнцефалопатии), производящие гиперинтенсивный МР-сигнал, локализованные как субкортикально, так и в глубинных отделах белого вещества лобных, теменных и затылочных долей.

Таблица 1

Модифицированные Бостонские критерии ЦАА (2001, 2010)

Достоверный диагноз ЦАА	По данным полного посмертного исследования: – лобарные, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния; – тяжелая ЦАА с васкулопатией; – отсутствие других заболеваний, лучше объясняющих клиническую картину
Вероятный диагноз ЦАА с патоморфологическим подтверждением	Клинические данные и гистологические изменения в тканях (полученных при удалении гематомы или биопсии коры): – лобарные, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния; – умеренная степень ЦАА в образце; – отсутствие других заболеваний, лучше объясняющих клиническую картину
Вероятная ЦАА	По клиническим данным, данным МРТ или КТ: – множественные лобарные, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния (допускаются мозжечковые кровоизлияния) или одиночное лобарное, корковое или корково-подкорковое кровоизлияние с фокальным или диссеминированным поверхностным сидерозом; – возраст 55 лет и старше; – отсутствие других заболеваний, лучше объясняющих кровоизлияния ¹
Возможная ЦАА	По клиническим данным, данным МРТ или КТ: – одиночное лобарное, корковое или корково-подкорковое кровоизлияние либо фокальный ² или диссеминированный ³ поверхностный сидероз; – возраст 55 лет и старше; – отсутствие других заболеваний, лучше объясняющих кровоизлияние

Примечания:

¹ – другие возможные причины кровоизлияний: черепно-мозговая травма, геморрагическая трансформация ишемического инсульта, артериовенозная мальформация, кровоизлияние в опухоль, терапия варфарином при МНО>3, васкулит.

² – фокальный сидероз ограничен не более чем 3 бороздами.

³ – диссеминированный сидероз распространяется не менее чем на 4 борозды.

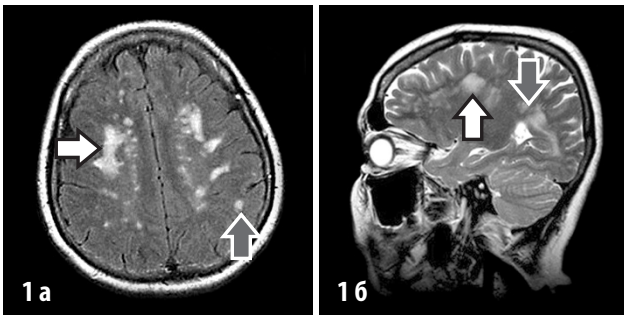


Рис. 1а. FLAIR аксиальная проекция

Рис. 1б. T2-ви сагиттальная проекция. Визуализируются множественные изолированные (серая стрелка) и сливные (белая стрелка) очаги глиоза (как проявление лейкоэнцефалопатии), производящие гиперинтенсивный МР-сигнал субкортикально и в глубинных отделах белого вещества лобных, теменных и затылочных долей

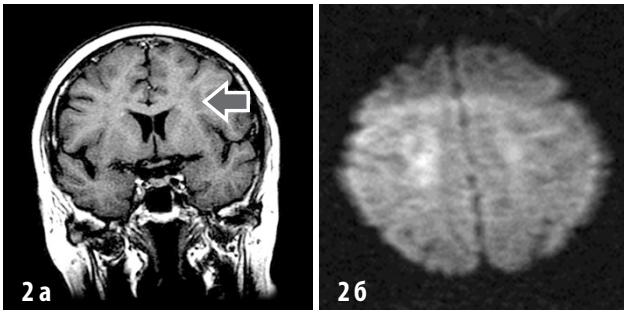


Рис. 2а. T1 фронтальная проекция. Отмечаются очаги изогипоинтенсивного МР-сигнала в белом веществе

Рис. 2б. DWI аксиальная проекция. Достоверных изменений не выявлено

На T1-ви фронтальной проекции (рис. 2а) отмечались очаги изогипоинтенсивного МР-сигнала в белом веществе.

На T2* аксиальной проекции (рис. 3 а, б, в) визуализировались изолированные множественные мелкие резко гипоинтенсив-

ные очаги в юстокортикальных (граница серого и белого вещества) и субкортикальных отделах левой лобной и преимущественно левой теменной долей.

Пациент В., 64 года

Обратился с жалобами на неконтролируемые перепады цифр артериального давления, частые головные боли, прогрессирующее снижение памяти на протяжении последних 8 лет. В анамнезе жизни выявлено перенесенное нарушение мозгового кровообращения в левой затылочной доле. 3 дня назад возникло нарушение речи и памяти, левосторонняя гемиплегия, нарушение ориентации в пространстве и времени.

Было выполнено МРТ. На FLAIR аксиальной проекции обнаружены участки нарушения мозгового кровообращения с поражением кортикально-субкортикальных структур правой лобной доли, кортикально-субкортикальных структур правой затылочной доли. Характерное поражение в границах извилины, а не в границах бассейна кровообращения. Участок кистозно-глиозных изменений кортикально-субкортикальных структур левой затылочной доли с заместительным расширением заднего рога левого бокового желудочка (рис. 4 а, б, в).

На T2 сагиттальной проекции и DWI аксиальной проекции имелись участки нарушения мозгового кровообращения с поражением кортикально-субкортикальных структур правой лобной и правой затылочной доли, характерное поражение в границах извилины, а не в границах бассейна кровообращения (рис. 5 а, б, в).

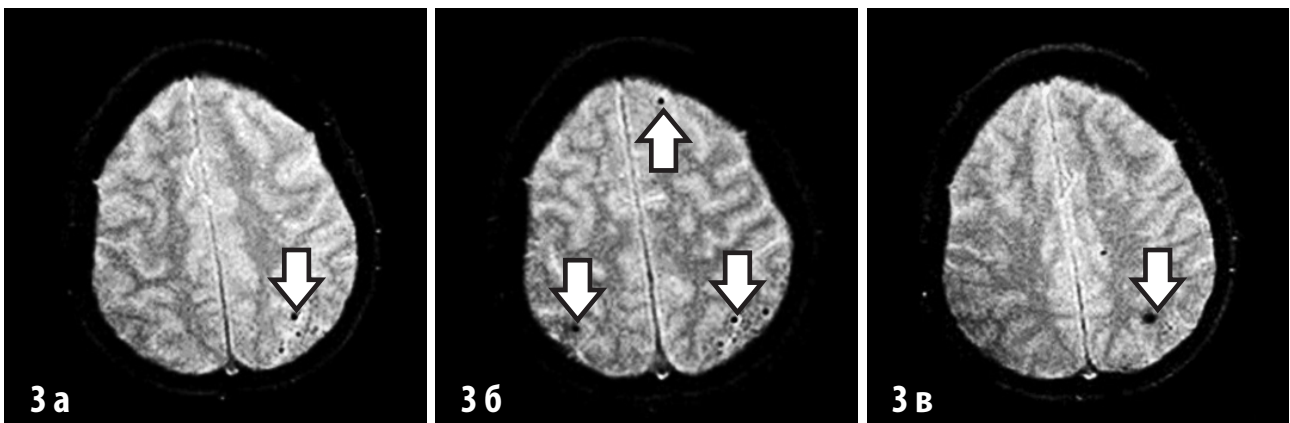


Рис. 3 а, б, в. T2* аксиальная проекция. Визуализируются изолированные множественные мелкие резко гипоинтенсивные очаги в юстокортикальных (граница серого и белого вещества) и субкортикальных отделах левой лобной и преимущественно левой теменной долей

T2* аксиальна проекція показала на-
 личие ізолюваних множинних
 мелких різко гіпоінтенсивних очагов в

юкстокортикальних і субкортикальних
 отделах лобних, теменних і затылочних
 долях(рис. 6а, б, в).

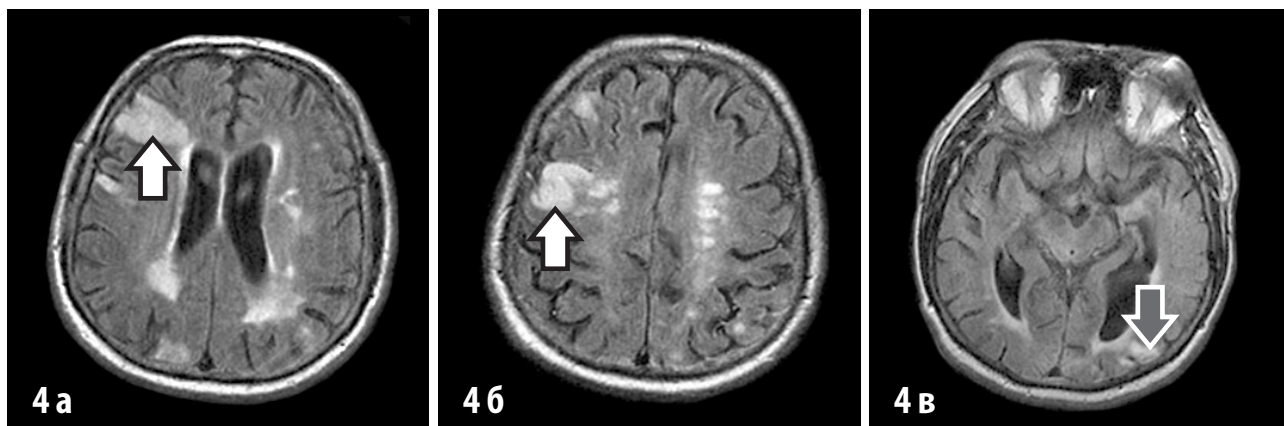


Рис. 4а, б, в. FLAIR аксиальна проекція. Участки порушення мозгового кровообігання з поразенням кортикально-субкортикальних структур правої лобної доли, кортикально-субкортикальних структур правої затылочної доли (білі стрілки). Характерне поразення в границях извилини, а не в границях басейна кровообігання. Участок кистозно-гліозних змін кортикально-субкортикальних структур лівої затылочної доли (сіра стрілка) з замінительним розширенням заднього рога лівого бокового жовудочка

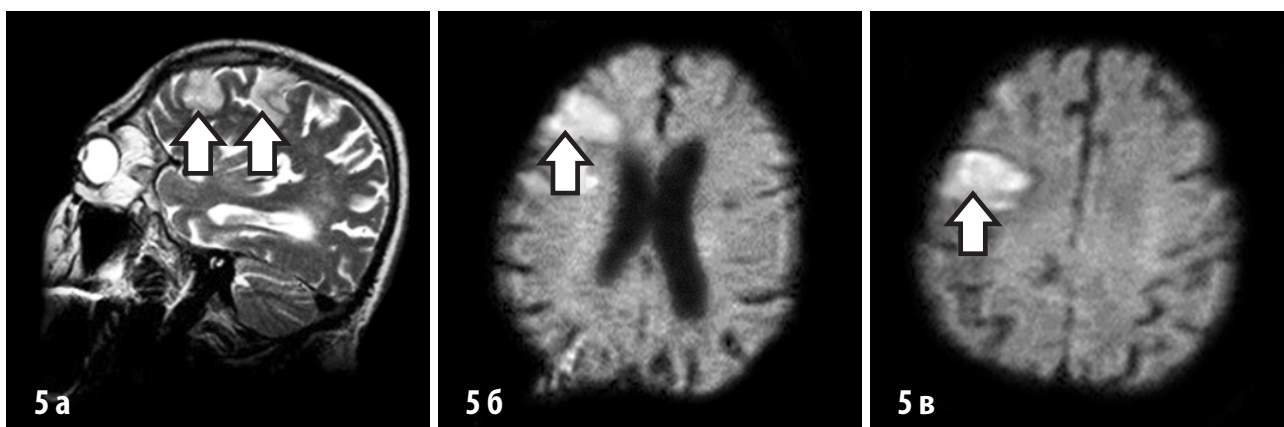


Рис. 5 а, б, в. T2 сагітальна проекція і DWI аксиальна проекція. Участки порушення мозгового кровообігання з поразенням кортикально-субкортикальних структур правої лобної доли (білі стрілки)

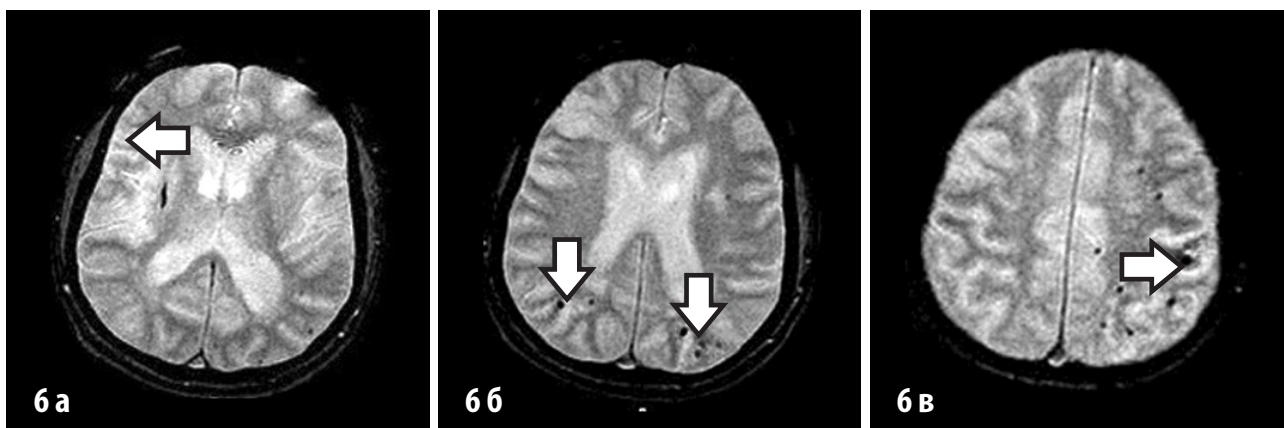


Рис. 6 а, б, в. T2* аксиальна проекція. Визуалізуються ізолювані множинні мелкі різко гіпоінтенсивні очаги різних розмірів в юкстокортикальних (границя сірого і білого речовина) і субкортикальних отделах лобних, теменних і затылочних долях

Можно выделить следующие критерии лучевой диагностики ЦАА.

□ **Микрогеморрагии**

(начальная стадия):

- не визуализируемые при СКТ;
- мелкие очаги «выпадения» (резко гипоинтенсивный МР-сигнал) сигнала наилучшим образом визуализируется на T2* (градиент-эхо), SWI;
- практически не видны в T1 и T2 последовательностях;
- преимущественная субкортикальная локализация (граница серого и белого вещества);
- нехарактерная локализация в области базальных ганглиев (в отличие от очагов гипертонической энцефалопатии с микрогеморрагиями).

□ **Геморрагические инфаркты:**

- наиболее характерная локализация в конвекситальных отделах (наиболее часто лобные доли);
- МР-характеристики типичны и соответствуют давности кровоизлияния.

□ **Кальцинаты:**

- могут визуализироваться в порядка 50 % случаев.

□ **Лейкоэнцефалопатия:**

- СКТ: диффузное снижение плотности от белого вещества в перивентрикулярных зонах;
- МРТ: диффузные очаги повышения МР-сигнала в T2-ви от белого вещества;
- сливные очаги и крупные зоны поражения могут имитировать глиальные объемные образования;
- реакция на лечение стероидами.

Лечение. В настоящее время ЦАА является неизлечимым, труднокурабельным заболеванием.

Мероприятия при ВМК идентичны стандартному ведению пациентов с ВМК. Особое внимание следует уделять назначению антикоагулянтов, нормализации внутричерепного давления и профилактике осложнений.

При выявлении васкулитов показано длительное лечение кортикостероидами и иммунодепрессантами [35]. Их назначение также показало свою эффективность при

синдроме подострого снижения когнитивных функций и фокальных пароксизмах.

Исследование PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), проведенное среди пациентов с ВМК в течение 3,9 лет показало, что прием периндоприла сопровождался снижением ВМК на 77%. Однако, общее количество наблюдений было небольшим (16 случаев) и поэтому для окончательных выводов необходимо проведение более крупных исследований [36].

Основной целью терапии ЦАА является профилактика прогрессирующих когнитивных нарушений.

При наличии показаний считается оправданным хирургическое удаление гематом, обусловленных ЦАА с целью улучшения нейропсихологического статуса пациента.

Целесообразен поиск новых средств, снижающих продукцию, отложение амилоида, нормализующих его клиренс и устраняющих токсическое действие.

В настоящее время проходят клинические испытания препарата, тормозящего прогрессирование ЦАА. Им является трамипросат – ионное соединение, которое связывает растворимый β -амилоид и прерывает амилоидный каскад.

Выводы

Таким образом, МРТ является единственным из неинвазивных методов диагностики, позволяющим определить наличие ЦАА на ранней стадии.

Кроме того, диагностика ЦАА прогностически важна для уточнения диагноза, оценки течения и прогноза развития нейродегенеративных заболеваний с когнитивными нарушениями. Сочетание изменений биомаркеров в спинномозговой жидкости и наличия корковых кровоизлияний может иметь наибольшую специфичность для выявления ЦАА при умеренных когнитивных нарушениях, что может позволить определить их прогноз.

Рекомендовано проведение МРТ с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Т с обязательным применением импульсных последовательностей T2 и/или SWI всем пациентам с жалобами на снижение когнитивных функций в возрасте старше 55 лет.

Литература

1. Boyle P.A., Yu L., Nag S., Leurgans S. [et al.] Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*, 2015, vol. 85, no. 22, pp. 1930-6.
2. Reijmer Y. D., Fotiadis P., Martinez-Ramirez S. [et al.] Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy. *Brain*, 2015, vol. 138, pt. 1, pp. 179-88.
3. Case N.F., Charlton A., Zwiers A., [et al.] Cerebral Amyloid Angiopathy Is Associated With Executive Dysfunction and Mild Cognitive Impairment. *Stroke*, 2016, STROKEAHA.116.012999 published online before print June 23 2016.
4. Fateeva V., Nemenova E., Vorobjova O. Cerebral'naja angiopatija kak prichina spontannuh recidivirujuschih krovoizlijanij v mozg. [Cerebral amyloid angiopathy as a cause of recurrent spontaneous hemorrhages into the brain]. *Vrach*, 2013, vol. 5, pp. 40-43 (In Russ.)
5. Kummer M. P., Heneka M. T. Truncated and modified amyloid-beta species. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2014, vol. 6, pp. 28.
6. Musiek E. S., Holtzman D. M. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nature Neuroscience*, 2015, vol. 18, pp. 800-806.
7. Levin O. S. Diagnostica i lechenie dementsii v klinicheskoj praktike [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. *MEDpress-inform*, 3rd ed, 2012, pp. 256. (In Russ.)
8. Price D. L., Tanzi R. E., Borchelt D. R., Sisodia S. S. Alzheimer's disease: genetic studies and transgenic models. *Annu Rev Genet*, 1998, vol. 32, pp. 461-493.
9. Schellenberg G. D., Montine T. J. The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2012, vol. 124, no. 3, pp. 305-323.
10. Frontzek K., Lutz M. I., Aguzzi A., et al. Amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy are frequent in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *Swiss Med Wkly*, 2016, vol. 146: w14287. Published online 2016 January 26. doi: 10.4414/smw.2016.14287
11. Jucker M., Walker L. C. Neurodegeneration: Amyloid- β pathology induced in humans. *Nature*, 2015, vol. 525, no. 7568, pp. 193-194.
12. Jaunmuktane Z., Mead S., Ellis M. [et al.] Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*, 2015, vol. 525, no. 7568, pp. 247-250.
13. Makotrova T. A., Levin O., Arablinsky A. V. Cerebral'naja amiloidnaja angiopatija [Cerebral amyloid angiopathy]. *Journal of Neurology and Psychiatry im. S. S. Korsakova*, 2014, vol. 114, no Ap. to № 6 (Issue 2. Neurology and Psychiatry elderly), pp. 87-93.
14. Vinters H. V. Cerebral amyloid angiopathy: a critical review. *Stroke*, 1987, vol. 18, pp. 311-324.
15. Salvarani C., Hunder G. G., Morris J. M. [et al.] A β -related angiitis: comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology*, 2013, vol. 81, pp. 1596-1603.
16. Greenberg S. M. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology*, 1998, vol. 51, no. 3, pp. 690-694.
17. Liu C., Kanekiyo T., Xu H., Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013, vol. 9, pp. 106-118.
18. Biffi A., Shulman J. M., Jagiella J. M. [et al.] Genetic variation at CR1 increases risk of cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 2012, vol. 78, pp. 334-341.
19. Kanekiyo T., Xu H., Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 106-118 (2013)
20. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke*, 2015, vol. 17, pp. 17-30.
21. Ghiso J., Frangione B. Cerebral amyloidosis, amyloid angiopathy, and their relationship to stroke and dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2001, vol. 3, pp. 65-73.
22. Biffi A., Greenberg S. Cerebral Amyloid Angiopathy: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Neurology*, 2011, vol. 7, pp. 1-9
23. Greenberg S. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology*, 1998, vol. 51, pp. 690-694.
24. Auriel E., Greenberg S. M. The Pathophysiology and Clinical Presentation of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Curr Atheroscler Rep.*, 2012, vol. 4, pp. 343-350.
25. Kinnecom C. L., Wendell L.; Smith E. E. [et al.] Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology*, 2007, vol. 68, no. 17, pp. 1411-1416.
26. Oh U., Gupta R., Krakauer J. W. [et al.] Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 2004, vol. 62, no. 3, pp. 494-497.
27. Revesz T., Ghiso J., Lashley T. [et al.] Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, vol. 62, pp. 885-898.
28. Salvarani C., Brown R. D. Jr, Calamia K. T. 3rd [et al.] Angiography-negative primary central nervous system vasculitis: a syndrome involving small cerebral vessels. *Medicine (Baltimore)*, 2008, vol. 87, pp. 264-271.
29. Salvarani C., Morris J. M., Giannini C. [et al.] Imaging Findings of Cerebral Amyloid Angiopathy, A β -Related Angiitis (ABRA), and Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Single-Institution 25-Year Experience. *Medicine*, 2016, vol. 95, issue 20, pp. e3613.
30. Martucci M., Sarria S., Toledo M. [et al.] Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: imaging findings and clinical outcome. *Neuroradiology*, 2014, vol. 56, pp. 283-289.
31. Auriel E., Charidimou A, Gurol M. E. [et al.] Validation of Clinico-radiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation., 2016, vol. 73, no. 2, pp. 197-202.

32. Raghavan P., Looby S., Bourne T. D., Wintermark M. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a potentially reversible cause of dementia with characteristic imaging findings. *J Neuroradiol*, 2016, vol. 43, no. 1, pp. 11-7.

33. Knudsen K. A., Rosand J., Karluk D., Greenberg S. M. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*, 2001, vol. 56, pp. 537-539.

34. Charidimou A., Gang Q., Werring D. J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical

spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, vol. 83, pp. 124-137.

35. Kloppenborg R.P., Richard E., Sprengers M. E. [et al.] Steroid responsive encephalopathy in cerebral amyloid angiopathy: a case report and review of evidence for immunosuppressive treatment. *J. Neuroinflammation*, 2010, vol. 7, pp. 8.

36. Arima H., Tzourio C., Anderson C. [et al.] Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke*, 2010, vol. 41, no. 2, pp. 394-396.

НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ ПАТОГНОМОНІЧНІ ПРОЯВИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ АМІЛОЇДНОЇ АНГІОПАТІЇ

Ю. В. Северин

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Анотація. Стаття присвячена дослідженню проблеми церебральної амілоїдної ангіопатії (ЦАА), що являє собою хронічне прогресуюче захворювання судин головного мозку, яке характеризується відкладенням β -амілоїдного пептиду в стінках артерій, артеріол, капілярів і венул. У статті наведені сучасні дані з етіології, патогенезу, клінічних проявів, діагностики та лікування захворювання. Особливу увагу приділено питанню нейровізуалізаційної діагностики, що дозволяє неінвазивним шляхом виявити наявність захворювання на ранній стадії. Виділено критерії променевої діагностики ЦАА, що мають важливе значення не тільки для уточнення діагнозу, але й для оцінки перебігу та прогнозу захворювання.

Ключові слова: церебральна амілоїдна ангіопатія, β -амілоїдний пептид, внутрішньомозковий крововилив, когнітивні порушення, нейровізуалізаційна діагностика.

NEUROIMAGING PATHOGNOMONIC MANIFESTATIONS OF CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY

Yu. Severyn

V. N. Karazin Kharkiv National University

Summary. The article concerns the problem of cerebral amyloid angiopathy (CAA), a chronic progressive disease of the brain vessels, characterized by the deposition of β -amyloid peptide in the walls of arteries, arterioles, capillaries and venules. The data on etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disease are given. Particular attention to the neuroimaging diagnostics, that allow to identify the disease at an early stage with a non-invasive method is paid. Radial diagnostic criteria of CAA, which are prognostically important for diagnosis, evaluation of the course and prognosis of the disease are obtained.

Key words: cerebral amyloid angiopathy, β -amyloid peptide, intracerebral hemorrhage, cognitive impairment, neuroimaging diagnostics.