

Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России,
Пермь, Россия
614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии – от патогенеза к клиническому значению

Охарактеризованы нейропатологические аспекты церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) и ее патогенез. Подробно представлены современные нейровизуализационные маркеры ЦАА и их нейропатологические корреляты. Рассмотрены фенотипическая гетерогенность заболевания и его основные клинические проявления, обновленные Бостонские диагностические критерии. Детально освещены вопросы внутримозговых кровоизлияний, церебральных микрокровоизлияний и коркового поверхностного сидероза, ассоциированных с ЦАА. Отмечено клиническое значение ЦАА для определения лечебной тактики при геморрагическом инсульте, системной тромболитической терапии и когнитивных нарушениях.

Ключевые слова: церебральная амилоидная ангиопатия; микрокровоизлияния; корковый поверхностный сидероз; геморрагический инсульт.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии – от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4–11.

Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance

Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V.

*Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia
26, Petropavlovskaya St., Perm 614990*

The paper characterizes the neuropathological aspects of cerebral amyloid angiopathy (CAA) and its pathogenesis. It presents in detail the current neuroimaging markers of CAA and their neuropathological correlates. The phenotypic heterogeneity of the disease and its main clinical manifestations are considered; the updated Boston diagnostic criteria are formulated. The issues of intracerebral hemorrhages, cerebral microbleeding, and cortical superficial siderosis, which are associated with CAA, are elucidated in detail. CAA is noted to be of clinical significance for the determination of therapeutic policy in hemorrhagic stroke, systemic thrombolytic therapy, and cognitive impairment.

Keywords: cerebral amyloid angiopathy; microbleeding; cortical superficial siderosis; hemorrhagic stroke.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):4–11.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11

Введение

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) связана с отложением бета-амилоида (Аβ) в мозговых сосудах. ЦАА часто встречается в пожилом возрасте, она может вызвать спонтанное внутримозговое кровоизлияние (ВМК), вносит вклад в развитие когнитивных нарушений (КН), способствует возникновению геморрагических осложнений антитромботической и тромболитической терапии. С фундаментальной точки зрения ЦАА можно рассматривать как процесс, интегрирующий цереброваскулярный и нейродегенеративный пути старения мозга [1]. Необычность истории изучения ЦАА заключается в том, что в отличие от многих неврологических заболеваний ее патологические особенности были описаны задолго до определения ее клинического значения. Со времени первой публикации, посвященной ЦАА (S. Pantelakis, 1954), понимание ее патологических ме-

ханизмов, клинической и нейровизуализационной картины значительно расширилось. Согласно современным воззрениям, ЦАА представляет собой не только патогистологический феномен, но и гетерогенный клинический синдром. Разработка клинических и нейровизуализационных диагностических Бостонских критериев позволила значительно улучшить прижизненную диагностику заболевания. Учет нейровизуализационных проявлений ЦАА необходим для повышения безопасности лечения пациентов с цереброваскулярной патологией.

Эпидемиология

По данным аутопсии ЦАА определяется у 21% лиц в возрасте 61 года – 70 лет, 42% лиц 71 года – 80 лет, 57% лиц 81 года – 90 лет и 69% лиц 91 года – 100 лет [2]. У пациентов с деменцией в возрасте 80–90 лет ЦАА выявляется в 50–60%

случаев и у каждого 2-го больного представлена тяжелой формой [3]. При болезни Альцгеймера (БА) признаки ЦАА обнаруживаются в головном мозге у 85–95% пациентов [4]. При этом лишь у малой доли пожилых лиц в течение жизни диагностируются клинические проявления заболевания.

Нейропатологические аспекты

Характерной особенностью ЦАА является положительная окраска Конго красным, поэтому она также носит название «конгофильная ангиопатия». ЦАА развивается в результате хронического дегенеративного процесса, при котором средняя оболочка паренхиматозных артериол теряет гладкомышечные клетки с одновременным отложением эозинофильного гиалинового материала (преимущественно состоящего из более растворимого Аβ40) и возникновением ряда вторичных изменений. Выделяют ЦАА 1-го типа, характеризующуюся отложением Аβ в корковых капиллярах (с вовлечением или без вовлечения других сосудов), и ЦАА 2-го типа, при которой отложение Аβ ограничено лептоменингеальными и корковыми артериями. Спиралевидное отложение Аβ в адвентиции крупных артериол приводит к характерному пятнистому паттерну с чередованием участков ангиопатии разной степени выраженности [5].

Патогенез

В последнее десятилетие выяснено, что целостность мелких мозговых сосудов критична для обеспечения оттока из головного мозга интерстициальной жидкости. Многие вещества транспортируются в периваскулярную дренажную систему и системную лимфатическую циркуляцию. Поэтому цереброваскулярное отложение Аβ может рассматриваться в качестве индикатора недостаточности периваскулярного дренажа [6]. Эта недостаточность может запускать дальнейшие патологические процессы, что приводит к усугублению дефицита клиренса и провоцирует клинически значимые кровоизлияния и ишемическое повреждение [1]. Вследствие этого ЦАА рассматривается как ангиопатия, связанная с нарушением элиминации белков. Существует гипотеза, что периадвентициальный 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 периваскулярных пространств (ПВП) в подлежащем белом веществе [7]. Отложение Аβ вызывает эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и целостности гематоэнцефалического барьера. Патология капиллярного русла может служить причиной тканевой гипоксии и нейронального повреждения даже при сохраненном кровотоке. В итоге ЦАА способствует развитию кортикальной атрофии независимо от наличия БА [1].

Нейровизуализационная характеристика

Основные нейровизуализационные маркеры ЦАА – долевые гематомы, множественные строго долевые церебральные микрокровоизлияния (ЦМК), корковый поверхностный сидероз (КПС), гиперинтенсивность белого вещества, корковые микроинфаркты и видимые при магнитно-резонансной томографии (МРТ) ПВП в полуовальном центре [8]. Каждый маркер отражает какой-либо механизм патогенеза ЦАА. Эти механизмы являются самостоятельными, но между ними имеется взаимодействие.

Важным этапом в идентификации проявлений ЦАА явилась разработка международного стандарта МРТ-диагностики болезни мелких сосудов [9]. Помимо МРТ, определенной диагностической ценностью обладает также позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с питсбургским лигандом (PiB), отрицательный результат которой с высокой долей вероятности позволяет исключить тяжелую ЦАА [10]. Наиболее перспективными для применения молекулярной ПЭТ являются такие неоднозначные ситуации, как гематомы смешанной локализации (долевые и глубинные), изолированные долевые гематомы без ЦМК («вероятная» ЦАА), а также случаи ЦМК или КПС без гематом.

Хотя указанные МРТ-признаки ЦАА широко используются для диагностики и мониторинга, ни один из них не является надежным маркером для клинических исследований [8]. МРТ-гистопатологическая основа биомаркеров ЦАА изучена недостаточно. Значительная часть видимых на МРТ ЦМК не подтверждается при аутопсии [1]. Распространенное мнение, что ЦМК четко связаны с тяжелой ЦАА, подвергнуто сомнению в недавнем исследовании с применением 7Т МРТ *ex vivo*. При анализе 7 из 19 ЦМК предполагаемый пораженный сосуд был идентифицирован гистологически, и только в одном случае в месте разрыва был обнаружен Аβ. Более того, плотность амилоид-позитивных кортикальных сосудов была ниже вокруг ЦМК в сравнении с контрольными зонами [11]. А. Charidimou и соавт. [12] при сопоставлении данных 105 МРТ (долевые ЦМК, КПС, ПВП полуовального центра и гиперинтенсивность белого вещества, объединенные в 6-балльную шкалу) и нейропатологического исследования (биопсия, эвакуированная гематома и аутопсийный материал) установили, что тяжесть ЦАА-ассоциированных сосудистых изменений и манифестация ЦАА в виде ВМК связаны с общим баллом интегральной шкалы.

Фенотипы

ЦАА представляет собой патогенетически гетерогенное состояние. Спорадическая ЦАА обычно развивается в пожилом и старческом возрасте, протекает в легкой форме и остается клинически невыраженной, тогда как у пациентов, имеющих симптомы ЦАА, ключевые проявления заболевания значительно варьируются и связаны с определенным биомаркером. Возможно, клиническая и МРТ-гетерогенность ЦАА отражает ее разные нейропатологические подтипы и особенности цереброваскулярного отложения Аβ [1]. Невыраженная ЦАА, наблюдаемая при старении и БА, вероятно, развивается вследствие связанной с возрастом недостаточности периваскулярного дренажа. При тяжелой ЦАА Аβ может лишь соседствовать с базальной мембраной или же полностью замещать гладкомышечные клетки, а затем и всю сосудистую стенку [13]. Гетерогенность нейропатологической основы ЦАА может также определяться воздействием факторов риска, в частности *ApoE*-генотипа и артериальной гипертензии. Показано, что выраженность ЦАА у пациентов с подтвержденным ЦАА-ассоциированным ВМК и пациентов без ВМК не различается. При этом для пациентов без ВМК характерны большее количество нейрофибрилярных клубочков и *ApoE e4*-генотип, тогда как для больных с ВМК – КПС (33% против 6%), связанный с *ApoE e2*-генотипом. Вероятно, КПС отражает лептоменингеальный паттерн отложения Аβ, тогда как ЦМК – глубокую корковую ЦАА [14].

Клинические аспекты

Клинические варианты ЦАА включают в себя спонтанные долевые ВМК, КН и деменцию, а также транзиторные фокальные неврологические эпизоды (ТФНЭ), которые получили образное название «амилоидное заклятие» и ассоциированы с конвекситальными субарахноидальными кровоизлияниями (САК) или КПС [1]. Оценка специфического влияния ЦАА на когнитивные функции затруднена коморбидностью с БА и спорадической неамилоидной ангиопатией. Умеренная и выраженная ЦАА

Диагностические критерии

В 80-х годах диагностика ЦАА проводилась только на основании гистологической оценки мозговой ткани, полученной путем биопсии, во время эвакуации гематомы или, чаще, при аутопсии. Внедрение в 90-х годах Бостонских критериев позволило устанавливать диагноз «вероятная ЦАА» прижизненно. Впервые Бостонские критерии опубликованы S.M. Greenberg и A. Charidimou [22] в 1995 г. и частично изменены в 2010 г. Ниже представлены модифицированные Бостонские критерии.

Модифицированные Бостонские критерии (2018)
<p>Определенная ЦАА <i>Полное посмертное исследование, демонстрирующее:</i> долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния тяжелой ЦАА с васкулопатией отсутствие других диагностических очагов</p>
<p>Вероятная ЦАА с поддерживающей патологией <i>Клинические данные и патологическая ткань (эвакуированная гематома или корковая биопсия), демонстрирующие:</i> долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния (включая ВМК, ЦМК и КПС) некоторую степень ЦАА в образцах отсутствие других диагностических очагов</p>
<p>Вероятная ЦАА <i>Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:</i> множественные кровоизлияния (ВМК, ЦМК), ограниченные долями мозга, корковыми или корково-подкорковыми зонами (допускаются мозжечковые кровоизлияния), или единичные долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния и КПС (фокальный или диссеминированный) возраст ≥ 55 лет отсутствие других причин кровоизлияний*</p>
<p>Возможная ЦАА <i>Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:</i> единичные долевые, корковые, корково-подкорковые ВМК, ЦМК или КПС (фокальный или диссеминированный) возраст ≥ 55 лет отсутствие других причин кровоизлияний*</p>
<p>Примечание. КТ – компьютерная томография. * – черепно-мозговая травма, геморрагическая трансформация ишемического инсульта, артериовенозная мальформация, опухоль, прием варфарина при международном нормализованном отношении >3, васкулит.</p>

сочетается с низкой скоростью восприятия и нарушением эпизодической памяти [15]. Пациенты с признаками ЦАА имеют не только повышенный риск развития деменции, но и большую скорость снижения когнитивных функций [16]. Высокий балл по шкале болезни мелких сосудов (лакуны, лейкоареоз, ПВП, ЦМК) соотносится с низкой мобильностью пациентов и более грубым ограничением жизнедеятельности в остром периоде ишемического инсульта [17], а концентрация А β 40 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) связана с выраженностью и характером постинсультных КН [18]. Существуют данные, что КН при ЦАА могут предшествовать развитию ВМК, что указывает на их самостоятельность [1]. Больные ЦАА отличаются от пациентов с БА относительно сохранной эпизодической памятью при наличии регуляторных нарушений, а от пациентов с ишемическим инсультом – более низкими регуляторными и нейродинамическими показателями [19]. Возможно, КН при ЦАА обусловлены сочетанным влиянием ЦМК, микроинфарктов и нарушением нейрональных связей [1]. С точки зрения существующих патогенетических классификаций ЦАА-ассоциированные КН уместнее отнести к сосудистым КН, хотя в течение болезни неминуемо присоединяется вторичная нейродегенерация [20, 21].

В настоящее время продолжается активный поиск негеморрагических биомаркеров, которые могли бы улучшить Бостонские критерии, основанные на геморрагических проявлениях ЦАА. К таким потенциальным биомаркерам относятся: 1) гиперинтенсивность белого вещества на Т2-изображениях с тенденцией к заднему расположению или наличием пятнистого паттерна; 2) изменение диффузионно-тензорных параметров, таких как глобальная средняя диффузия и DTI-глобальная эффективность; 3) сосудистая реактивность на функциональную стимуляцию; 4) толщина коры; 5) точечная гиперинтенсивность на DWI, свидетельствующая о микроинфарктах; 6) увеличенные ПВП в полуовальном центре; 7) данные ПЭТ с PiB; 8) снижение уровня А β в ЦСЖ. У пациентов с ЦАА в ликворе наблюдается более низкая концентрация А β 42, А β 40 и более высокая концентрация *t-tau* по сравнению с контролем. От пациентов с БА больные с ЦАА отличаются более низким уровнем А β 40 и более высоким отношением *t-tau/p-tau* [23].

Долевые гематомы

Прижизненная диагностика ЦАА обычно связана с манифестацией долевого ВМК, часто локализованного в затылочных, височных и лобных областях [24] (рис. 1). Нейропатологические исследования свидетельствуют о том, что час-

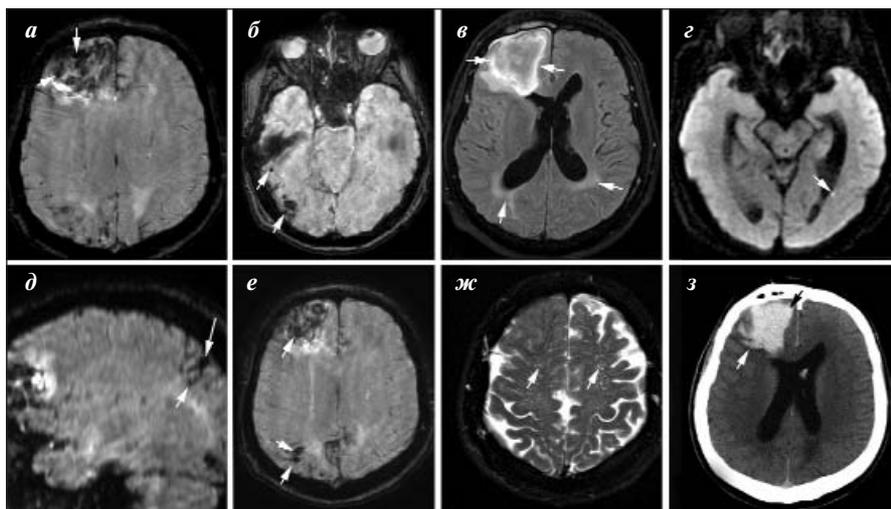


Рис. 1. Пациент А., 64 лет, поступил в неврологическое отделение с жалобами на внезапно возникшую интенсивную боль в правой лобной области. АД при поступлении – 170/100 мм рт. ст. В неврологическом статусе отмечались легкий левосторонний центральный гемипарез, выраженные дизрегуляторные КН (21 балл по Монреальской когнитивной шкале – MoCA), кинетическая апраксия и грубый атактический синдром. За время лечения наблюдались два эпизода генерализованных тонико-клонических судорог. При кардиоваскулярном обследовании подтверждена гипертоническая болезнь и выявлен нестенозирующий атеросклероз сонных артерий. Переведен на второй этап реабилитации с результатом шкалы Рэнкина 4 балла (за счет КН и атаксии), даны рекомендации по коррекции сосудистых факторов риска, строгому контролю АД и приему противотромботических препаратов. Данные нейровизуализации: а – корково-подкорковая гематома в правой лобной доле, в структуре которой определяются два микрокровоизлияния, также заметны микрокровоизлияния в затылочно-теменных отделах (SWI); б – субкортикальные микрокровоизлияния в затылочно-височных отделах справа (SWI); в – задний лейкоареоз с тенденцией к распространению к полюсу затылочной доли (Fazekas 3; FLAIR); г – микроинфаркт в левой височной доле (DWI); д – микрокровоизлияние, переходящее в КПС (SWI); е – субкортикальные микрокровоизлияния в теменно-затылочных отделах справа (SWI), всего идентифицировано 27 микрокровоизлияний; ж – МРТ-видимые ПВП в области полуовального центра (MacLulich 3; T2); з – корково-подкорковая гематома в правой лобной доле (КТ)

тота ЦАА-ассоциированных ВМК у пожилых пациентов составляет от 2 до 23% [25], при этом ЦАА занимает 33% в структуре ВМК на фоне болезни мелких сосудов [26] и 54% в структуре долевых гематом [27]. Исследование мозговой ткани, полученной при хирургических вмешательствах на долевых гематомах, продемонстрировало, что у 83% пациентов имеются признаки умеренной и тяжелой ЦАА. Другими причинами долевых гематом служили цирроз печени и неконтролируемая гипертония. Также авторы исследования заключили, что развитие ВМК у пациентов с нетяжелой ЦАА провоцируется артериальной гипертензией и приемом антитромботических препаратов [25]. По данным А. Charidimou и соавт. [12], в подгруппе пациентов с ЦАА и ВМК частота умеренных и выраженных ПВП в полуовальном центре составила 55%, долевых ЦМК – 67%, КПС – 52% (диссеминированного – 33%), микроинфарктов – 21% и лобно-затылочного градиента – 51%. От пациентов с ЦАА, но без ВМК, эти больные отличались только наличием диссеминированного КПС. Пациенты с ЦАА-ассоциированным ВМК, как правило, моложе, чем больные с гипертензионными кровоизлияниями, у них чаще отмечаются ВМК в

анамнезе, ниже артериальное давление (АД) при поступлении, больше размер гематом и редко наблюдается прорыв крови в желудочки [26].

Клинико-генетико-патолого-анатомический анализ когорты LINCHPIN (n=110, средний возраст 83 года) показал, что долевые ВМК имелись у 56% пациентов, глубокие – у 37% и инфратенториальные – у 6%. У 58% больных с долевыми гематомами выявлена умеренная или выраженная ЦАА. У таких пациентов в 89% случаев наблюдались САК, в 39% – пальцевидные вдавления, в 50% – ApoE e4-генотип. На основании полученных результатов авторами предложены Эдинбургские КТ- и генетические диагностические критерии долевых ЦАА-ассоциированных ВМК. В соответствии с этими критериями наличием глубинной гематомы без САК, пальцевидных вдавлений и ApoE e4-генотипа позволяет исключить умеренную или выраженную ЦАА; средняя вероятность умеренной и выраженной ЦАА сопряжена с долевым ВМК при наличии САК или долевым ВМК в сочетании с ApoE e4-генотипом; высокая вероятность умеренной или выраженной ЦАА наблюдается при долевым ВМК в сочетании с САК и пальцевидными вдавлениями или при наличии всех трех маркеров [28].

ЦМК

Множественные долевые ЦМК, отражающие периваскулярные зоны скопления нагруженных гемосидеринном макрофагов, являются одним из ключевых маркеров ЦАА и позволяют оценивать динамику заболевания [1]. С позиции МРТ ЦМК определяются как мелкие очаги (от 2–3 до 10 мм) выпадения МР-сигнала с «эффектом цветения» на последовательностях, взвешенных по магнитной восприимчивости (T2* Gradient-Recall Echo – T2 GRE и Susceptibility Weighted, SWI) [9] (см. рис. 1, 2). Данные последовательности создают контраст между паренхимой головного мозга и парамагнитным материалом, например дезоксигемоглобином, гемосидерином и кальцием. Повышение мощности магнитного поля с 1,5 до 3 Т увеличивает число выявляемых ЦМК на 30%, а последовательность SWI позволяет идентифицировать в 2 раза больше ЦМК по сравнению с T2*. Паттерн распространения ЦМК в веществе головного мозга определяется их этиологией. Так, ЦМК в глубоких подкорковых или инфратенториальных областях связаны с липогиалинозом на фоне гипертензионной ангиопатии или воздействия других сосудистых факторов риска, тогда как долевые, корково-подкорковые ЦМК ассоциированы с ApoE e2- и e4-генотипами, отложением Aβ по данным ПЭТ с PiB и признаками ЦАА при аутопсии [29].

В популяционных исследованиях частота выявления ЦМК зависит от возраста и составляет от 6% у пациентов 45–50 лет, до 36% у пациентов 80 лет и старше [30]. При этом у лиц без сосудистых факторов риска встречаемость ЦМК – всего 2,3% [31]. По данным обследования когорты The Northern Manhattan Study (NOMAS) с применением T2* (n=925, средний возраст 70 лет), частота ЦМК в популяции лиц без инсульта достигает 5% [32]. При ишемическом инсульте ЦМК обнаруживаются у 15–35% пациентов, при геморрагическом инсульте – у 19–83%. У пациентов с ишемическим инсультом ЦМК наиболее часто встречаются при лакунарном варианте (26–62%). В сравнении с лицами без КН ЦМК чаще наблюдаются у лиц с умеренными КН (20–43%), БА (18–32%) и сосудистой деменцией (65–85%) [29].

ЦМК сопряжены с риском возникновения и прогрессирования КН, что может быть связано как с локальным повреждающим эффектом, так и с наличием болезни мелких сосудов или ЦАА [33]. Предложена гипотеза, согласно которой ЦМК вызывают повреждение мозга не напрямую, а посредством перифокального нейровоспаления, активации микроглии и пропитывания плазмы [34]. Наличие ЦМК (особенно ≥ 5) ассоциировано с регуляторными КН, а также снижением внимания, скорости обработки информации и глобальных когнитивных функций и может быть предиктором развития когнитивного дефицита у пациентов, перенесших ВМК [29].

ЦМК являются фактором риска развития инсульта [35]. Наибольшее клиническое значение ЦМК, безусловно, связано с тем, что их наличие существенно повышает риск развития ВМК, особенно на фоне антитромботической терапии. Метаанализ 15 исследований (более 5000 пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой) продемонстрировал, что наличие ЦМК ассоциировано с увеличением риска ишемического инсульта в 2 раза и геморрагического инсульта в 6 раз. У пациентов с ≥ 5 ЦМК риск ВМК повышен в 14 раз, тогда как риск ишемического инсульта – в 2,7 раза [36]. Важно отметить, что прием антиагрегантов в качестве вторичной профилактики снижает риск ишемического инсульта на 0,5–2,5% [37], при этом наличие ≥ 5 ЦМК повышает абсолютный риск на 8,2% для ВМК и на 5,1% для ишемического инсульта.

Частота ЦМК у пациентов после внутривенного тромболитического составляет 24%, и их наличие сопряжено с повышенным риском симптомной геморрагической трансформации (отношение шансов, ОШ 2,18) и худшего функционального исхода (ОШ 1,58) [38], особенно при идентификации >10 ЦМК [39].

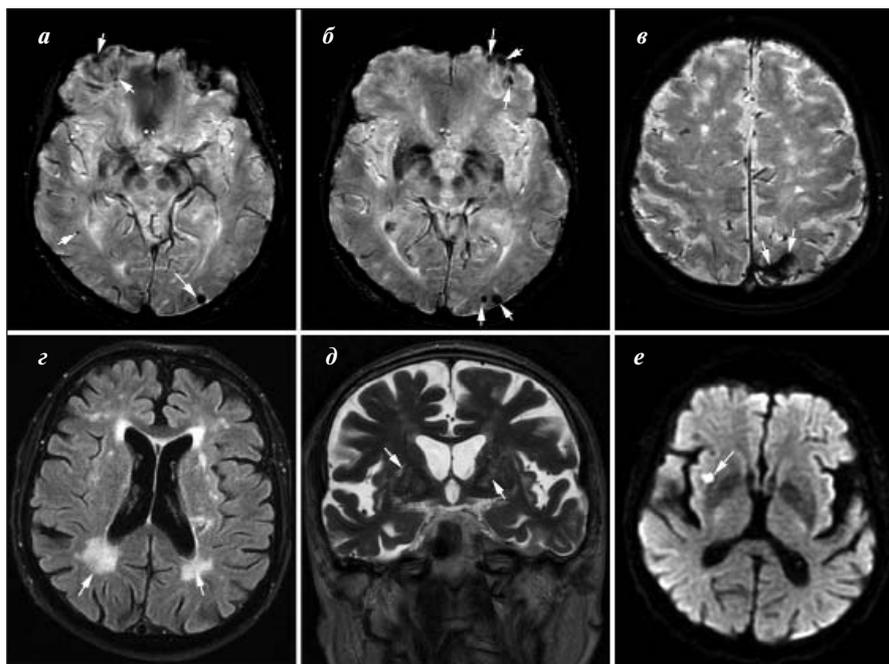


Рис. 2. Пациент Б., 83 лет, поступил в неврологическое отделение для обследования с жалобами на неустойчивость при ходьбе. Неустойчивость возникла остро 3 года назад и сопровождалась двоением в глазах, в связи с чем прошел лечение в сосудистом отделении с диагнозом «ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне». В неврологическом статусе отмечались умеренные постуральные нарушения и КН (26 баллов по MoCA). При кардиоваскулярном обследовании выявлена гипертоническая болезнь. Данные нейровизуализации: а, б – множественные подкорковые долевые микрокровоизлияния (всего 8; SWI); в – КПС (SWI); г – преимущественно задний лейкоареоз (Fazekas 3; FLAIR); д – MPT-видимые ПВП в области базальных ядер и полуовального центра (MacLulich 3); е – микроинфаркт в правой теменной доле (DWI)

КПС

Относительно недавно был описан еще один ключевой геморрагический маркер ЦАА – КПС [40]. Возникновение данного феномена связано с повторяющимися эпизодами просачивания крови в субарахноидальное пространство из пораженных ЦАА хрупких сосудов. Как и при ЦМК, гемосидерин при КПС находится преимущественно в макрофагах. Отложение гемосидерина в поверхностных слоях коры с каждой стороны извилины проявляется характерным паттерном выпадения сигнала на T2*- и SWI-последовательностях МРТ в виде двух дорожек (см. рис. 2). КПС может быть подразделен на фокальный (распространяется на ≤ 3 борозды) и диссеминированный (≥ 4 борозды). Основные маски КПС – корковые вены, тромбированные сосуды, геморрагическая трансформация инфаркта и отложения кальция [14].

Встречаемость КПС у лиц 60 лет и старше без деменции (n=1062, Роттердамское исследование) составляет 0,7%, что значительно ниже распространенности ЦМК (14%). У всех пациентов с КПС наблюдались также долевые ЦМК, и по крайней мере одно из них локализовалось вблизи КПС [41]. При этом появляется все больше данных в пользу того, что КПС может не сопровождаться ЦМК (в 6–54% случаев) и являться единственным маркером ЦАА [14].

У пациентов кабинета памяти (все типы КН) КПС имелся в 3% случаев и сочетался с долевыми ЦМК и выраженным лейкоареозом; в подгруппе с вероятной ЦАА от-

мечались схожие ассоциации, а также взаимосвязь с ПВП в области семиовального центра [41]. У пациентов с КН области КПС коррелируют с накоплением PiV и *ApoE e2*-генотипом [42].

ЦАА является наиболее частой причиной КПС и САК у лиц старше 60 лет, в более молодом возрасте такой причиной служит синдром обратимой церебральной вазоконстрикции [43]. КПС обнаружен у 60,5% пациентов с гистологически подтвержденной ЦАА (n=38) и не наблюдался ни в одном случае неамилоидного ВМК [44]. Дальнейшие исследования продемонстрировали наличие МРТ-признаков КПС у 40% пациентов с вероятной ЦАА [14].

Именно КПС в настоящее время рассматривается в качестве наиболее специфического маркера ЦАА, так как он связан с развитием ТФНЭ и значительным риском возникновения клинически явного долевого ВМК [1]. При возможной и вероятной ЦАА риск ВМК в течение 4 лет у пациентов без КПС составляет 25%, тогда как при фокальном КПС он увеличивается до 29%, а при диссеминированном КПС – до 74%. Риск рецидива ВМК у пациентов с ЦАА-ассоциированным ВМК возрастает при приеме антитромботических препаратов или наличии КПС [45].

Специфическим клиническим проявлением КПС служат ТФНЭ, которые наблюдаются у 14% пациентов с ЦАА. Они представляют собой рецидивирующие, стереотипные, транзиторные (до нескольких минут или часов) эпизоды парестезий, онемения или парезов. Распространяющийся характер, небольшая продолжительность и стереотипность эпизодов могут указывать на их эпилептический генез, корковую распространяющуюся деполаризацию или вазоспазм. Наличие ТФНЭ свидетельствует о повышенном риске симптомных долевого ВМК [14].

Практическое значение

Высокая распространенность и клиническое значение ЦАА у пациентов с цереброваскулярной болезнью и/или КН делают целесообразным использование у них мультимодальных МРТ-протоколов с обязательным включением последовательностей T2* или SWI. Предпочтительно проводить оценку нейровизуализационных маркеров болезни мелких сосудов и ЦАА с учетом рекомендаций STRIVE v1 [9], а также консенсусных критериев для КПС [14]. При наличии единичных или множественных долевого, корковых, корково-подкорковых ВМК, ЦМК или КПС рекомендуется использовать для диагностики ЦАА Бостонские критерии (2018). В рутинной работе сосудистых отделений следует уделять особое внимание пациентам с первичными долевыми гематомами и тщательно анализировать данные КТ с учетом Эдинбургских критериев (2018). У этих пациентов, а также у всех больных с подозрением на ЦАА целесообразно, при возможности, определять *ApoE*-генотип.

При выяснении анамнеза у пожилых пациентов с КН, особенно при наличии МР-маркеров ЦАА, необходимо активно выявлять ТФНЭ. При обнаружении таких эпизодов и отсутствии данных нейровизуализации проводят МРТ головного мозга с применением последовательности SWI и оценкой КПС. При подтверждении ТФНЭ могут быть назначены антиконвульсанты или препараты для профилактики мигрени. Следует учитывать, что у таких пациентов имеется наибольший риск геморрагического инсульта.

Лечение ВМК у пациентов с ЦАА проводится по общепринятым рекомендациям. В настоящее время не существует специфического лечения ЦАА, и ведение пациентов заключается в профилактике геморрагического инсульта и деменции. При этом наиболее важно принять взвешенное решение об отказе от использования некоторых препаратов, повышающих геморрагический риск (антиагреганты, антикоагулянты). Для этого необходимы максимально точное определение причины геморрагического инсульта с применением Бостонских и Эдинбургских критериев, а также интегральной оценки маркеров ЦАА при помощи соответствующих МРТ-шкал. Большинство экспертов сходятся во мнении, что у пациентов с долевыми гематомами в анамнезе следует избегать применения антитромботических препаратов, насколько это возможно исходя из имеющейся коморбидности [1]. Американская ассоциация кардиологов и специалистов по инсульту (AHA/ASA) рекомендует отказаться от назначения антикоагулянтов у пациентов с долевыми ВМК, но позволяет возобновить их использование после перенесенного не долевого геморрагического инсульта. Согласно рекомендациям Европейского инсультного общества (ESO) по лечению фибрилляции предсердий, возможен отказ от возобновления приема оральных антикоагулянтов после развития ВМК, в частности при наличии коркового кровоизлияния и/или >10 ЦМК. В данном случае может рассматриваться вариант окклюзии ушка левого предсердия [46] или назначения новых оральных антикоагулянтов. Возможность приема антиагрегантов после ЦАА-ассоциированного геморрагического инсульта в настоящее время активно обсуждается. Вероятно, часть ответов будет получена в недавно начавшемся клиническом исследовании RESTART [47]. Еще более сложным является решение вопроса о назначении антитромботической терапии пациентам с бессимптомными ЦМК или КПС, удовлетворяющим Бостонским критериям ЦАА. Пока отсутствуют результаты рандомизированных клинических исследований, профилактика и лечение у таких пациентов проводятся по общим рекомендациям.

Хотя развитие ЦАА не связано напрямую с артериальной гипертензией, необходим строгий контроль АД в нормальном диапазоне, особенно после перенесенного ВМК. Подгрупповой анализ исследования PROGRESS показал, что снижение АД уменьшает риск рецидива ЦАА-ассоциированного ВМК на 77% за 4 года наблюдения [48], тогда как неадекватный контроль АД ведет к повышению риска рецидива долевого ВМК в 3,5 раза [49]. Кроме того, своевременная коррекция артериальной гипертензии, вероятно, способствует сохранению когнитивного резерва, что может отсрочить развитие КН при ЦАА [50]. Так, показано, что у нелеченых больных среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией 1–2-й степени с небольшой длительностью заболевания в отличие от лиц того же возраста наблюдается нарушение микроструктуры некоторых зон головного мозга в сочетании со снижением кровотока в лобных долях [51].

Поскольку наличие >10 ЦМК значительно повышает риск развития клинически явной геморрагической трансформации на фоне внутривенной тромболитической терапии, в последней редакции клинических рекомендаций AHA/ASA (2018) по ведению пациентов в остром периоде

ишемического инсульта оговаривается возможность отказа от выполнения внутривенного тромболитика в данной ситуации [52]. При наличии меньшего числа ЦМК пациент также подвергается повышенному геморрагическому риску и нуждается в строгом мониторинге и коррекции АД во время процедуры. Перспективными для таких больных могут быть использование меньшей дозы тромболитика (0,6 мг/кг) и проведение тромбэкстракции.

Профилактика сосудистых КН в целом основывается на модификации образа жизни, контроле сосудистых факторов риска, лечении сопутствующих сосудистых заболеваний и предупреждении инсульта [52, 53]. У пациентов с ЦАА целесообразно поддержание достаточного уровня физической активности, соблюдение средиземноморской диеты с ограничением соли, использование когнитивного тренинга и методик контроля стресса [54].

ЛИТЕРАТУРА

- Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017 Jul 1;140(7):1829-1850. doi: 10.1093/brain/awx047.
- Attems J, Lauda F, Jellinger KA. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study. *J Neurol*. 2008 Jan;255(1):70-6. doi: 10.1007/s00415-008-0674-4. Epub 2008 Jan 18.
- Keage HA, Carare RO, Friedland RP, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol*. 2009 Jan 13;9:3. doi: 10.1186/1471-2377-9-3.
- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002 May;109(5-6):813-36.
- Attems J, Jellinger KA, Thal DR, Van Nostrand W. Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x.
- Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, et al. Review: cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013 Oct;39(6):593-611. doi: 10.1111/na.12042.
- Carare RO, Kalaria R. Cerebrovascular pathology: the dark side of neurodegeneration. *Acta Neuropathol*. 2016 May;131(5):641-3. doi: 10.1007/s00401-016-1573-x.
- Greenberg SM, Salman RA, Biessels GJ, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):419-28. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70003-1. Epub 2014 Feb 27.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- Baron JC, Farid K, Dolan E, et al. Diagnostic utility of amyloid PET in cerebral amyloid angiopathy-related symptomatic intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 May;34(5):753-8. doi: 10.1038/jcbfm.2014.43. Epub 2014 Mar 12.
- van Veluw SJ, Biessels GJ, Bouvy WH, et al. Cerebral amyloid angiopathy severity is linked to dilation of juxtacortical perivascular spaces. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Mar;36(3):576-80. doi: 10.1177/0271678X15620434. Epub 2015 Dec 7.
- Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, et al. Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Small Vessel Disease in Cerebral Amyloid Angiopathy: An Imaging-Pathologic Study of Concept Validation. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):994-1001. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0832.
- Keable A, Fenna K, Yuen HM, 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 May;1862(5):1037-46. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.024. Epub 2015 Aug 29.
- Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015 Aug;138(Pt 8):2126-39. doi: 10.1093/brain/awv162. Epub 2015 Jun 26.
- Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):320-7. doi: 10.1002/ana.22112. Epub 2010 Nov 8.
- Boyle PA, Yu L, Nag S, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 2015 Dec 1;85(22):1930-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002175. Epub 2015 Nov 4.
- Кулеш АА, Кайлева НА, Горст НХ, Шестаков ВВ. Связь между интегральной оценкой магнитно-резонансных маркеров церебральной болезни мелких сосудов, клиническим и функциональным статусом в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):24-31. [Kulesh AA, Kaileva NA, Gorst NK, Shestakov VV. A relationship between the integrated assessment of magnetic resonance imaging markers for cerebral small vessel disease and the clinical and functional status in the acute period of ischemic stroke. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):24-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-24-31
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Кукулина ЕМ, Шестаков ВВ. Амилоид-бета 40 как биомаркер когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(3):79-86. [Kulesh AA, Drobakha VE, Kuklina EM, Shestakov VV. Amyloid-beta 40 as a biomarker of cognitive impairment in acute ischemic stroke. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2017;16(3):79-86. (In Russ.)].
- Case NF, Charlton A, Zwiars A, et al. Cerebral amyloid angiopathy is associated with executive dysfunction and mild cognitive impairment. *Stroke*. 2016 Aug;47(8):2010-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012999. Epub 2016 Jun 23.
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2015. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2015. 187 p.]
- Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):68-75. [Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75
- Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):491-497. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990. Epub 2018 Jan 15.
- Charidimou A, Friedrich JO, Greenberg SM, Viswanathan A. Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: A meta analysis. *Neurology*. 2018 Feb 27;90(9):e754-e762. doi: 10.1212/WNL.0000000000005030. Epub 2018 Jan 31.
- Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology*. 2015 Mar 24;84(12):1206-12. doi: 10.1212/WNL.0000000000001398. Epub 2015 Feb 25.
- Lin CM, Arishima H, Kikuta KI, et al. Pathological examination of cerebral amyloid angiopathy in patients who underwent removal of lobar hemorrhages. *J Neurol*. 2018 Mar;265(3):567-577. doi: 10.1007/s00415-018-8740-z. Epub 2018 Jan 22.
- Roh D, Sun CH, Schmidt JM, et al. Primary Intracerebral Hemorrhage: A Closer Look at Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurocrit Care*. 2018 Aug;29(1):77-83. doi: 10.1007/s12028-018-0514-z.

27. Guidoux C, Hauw JJ, Klein IF, et al. Amyloid Angiopathy in Brain Hemorrhage: A Postmortem Neuropathological Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(3-4):124-131. doi: 10.1159/000486554. Epub 2018 Mar 20.
28. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, 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 Mar;17(3):232-240. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1. Epub 2018 Jan 10.
29. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol.* 2014 Jan 6;4:205. doi: 10.3389/fneur.2013.00205. eCollection 2014 Jan 6.
30. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke.* 2010 Oct;41(10 Suppl):S103-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595181.
31. Chowdhury MH, Nagai A, Bokura H, et al. Age-related changes in white matter lesions, hippocampal atrophy, and cerebral microbleeds in healthy subjects without major cerebrovascular risk factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 Jul-Aug;20(4):302-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.12.010. Epub 2010 Jul 15.
32. Caunca MR, Del Brutto V, Gardener H, et al. Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Sep 16;5(9). pii: e003477. doi: 10.1161/JAHA.116.003477.
33. Werring DJ, Gregoire SM, Cipolotti L. Cerebral microbleeds and vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1-2):131-5. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.034. Epub 2010 Sep 17.
34. Rosidi NL, Zhou J, Pattanaik S, et al. Cortical microhemorrhages cause local inflammation but do not trigger widespread dendrite degeneration. *PLoS One.* 2011;6(10):e26612. doi: 10.1371/journal.pone.0026612. Epub 2011 Oct 19.
35. Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, et al. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke.* 2011 Jul;42(7):1867-71. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.601922. Epub 2011 May 19.
36. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology.* 2016 Oct 4;87(14):1501-1510. Epub 2016 Sep 2.
37. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
38. Charidimou A, Shoamanesh A. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. International META-MICROBLEEDS Initiative. *Neurology.* 2016 Oct 11;87(15):1534-1541. Epub 2016 Sep 14.
39. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, 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 Jun 1;73(6):675-83. doi: 10.1001/jamaneuro.2016.0292.
40. Linn J, Herms J, Dichgans M, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Jan;29(1):184-6. Epub 2007 Oct 18.
41. Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, et al. Superficial siderosis in the general population. *Neurology.* 2009 Jul 21;73(3):202-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ae7c5e.
42. Na HK, Park JH, Kim JH, et al. Cortical superficial siderosis: A marker of vascular amyloid in patients with cognitive impairment. *Neurology.* 2015 Feb 24;84(8):849-55. doi: 10.1212/WNL.0000000000001288. Epub 2015 Jan 28.
43. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2014 Apr;45(4):1151-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004298. Epub 2014 Feb 4.
44. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010 Apr 27;74(17):1346-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dad605.
45. Charidimou A, Peeters AP, Jager R, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2013 Nov 5;81(19):1666-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000435298.80023.7a. Epub 2013 Oct 9.
46. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016 Nov;18(11):1609-1678. Epub 2016 Aug 27. doi: 10.1093/europace/euaw131. http://www.restarttrial.org/
47. 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 Feb;41(2):394-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563932. Epub 2009 Dec 31.
48. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015 Sep 1;314(9):904-12. doi: 10.1001/jama.2015.10082.
49. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. *Нервные болезни.* 2015;(1):16-22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment in arterial hypertension. *Nervnye bolezni.* 2015;(1):16-22. (In Russ.)].
50. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Перепелова ЕМ и др. Поражение головного мозга как органа-мишени у пациентов среднего возраста с неосложненной артериальной гипертензией. *Лечебное дело.* 2017;(4):34-41. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Perepelova EM, et al. Brain damage as a target organ in middle-aged patients with uncomplicated arterial hypertension. *Lechebnoe delo.* 2017;(4):34-41. (In Russ.)].
51. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158. Epub 2018 Jan 24.
52. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. *Медицинский совет.* 2016;(11):18-24. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke and cognitive impairment. *Meditsinskii sovet.* 2016;(11):18-24. (In Russ.)].
53. Rakesh G, Szabo ST, Alexopoulos GS, Zannas AS. Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017 Aug;8(8-9):121-136. doi: 10.1177/2040622317712442. Epub 2017 Jun 27.

Поступила 27.04.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.