

stress / V.A. Dorovskikh [et al.] // *Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 80(4). – P. 18-22.

13. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода / В.А. Доровских [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2017. – Вып. 63. – С. 75-79.

Succinate containing drug for correction of lipid peroxidation processes induced by administration of the carbon tetrachloride / V.A. Dorovskikh [et al.] // *Bulletin physiology and pathology of respiration*. – 2017. – Vol. 63. – P. 75-79. DOI: 10.12737/article_58e45635ed6673.27662564.

14. Туманян С.В. Пути оптимизации инфузионной терапии у больных раком яичников / С.В. Туманян, Д.В. Ярцева // *Анестезиология и реаниматология*. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 55-58.

Tumanyan S.V. Optimization of infusion therapy in patients with ovarian cancer / S.V. Tumanyan, D.V. Yartseva // *Anesthesiology and intensive care*. – 2015. – Vol. 60(1). – P. 55-58.

15. Черенков В.Г. Пути снижения побочных действий полихимиотерапии рака яичников III-IV стадий / В.Г. Черенков, Л.А. Чистякова // *Клиническая медицина (вопросы клиники, диагностики, профилактики и лечения): сборник научных трудов*. – Великий Новгород, 2001. – Вып. 11. – С. 164-167.

Cherenkov V.G. Ways to reduce the side effects of polychemotherapy of stage III-IV ovarian cancer / V.G. Cherenkov, L.A. Chistyakova // *Clinical medicine (questions of the clinic, diagnosis, prevention and treatment): collection of scientific papers*. – Velikiy Novgorod. – 2001. – Vol. 11. – P. 164-167.

16. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липи-

дов в плазме крови больных раком яичников / Д.А. Бондаренко [и др.] // *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена*. – 2018. – № 6. – С. 40-44.

Efficacy of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the plasma of patients with ovarian cancer / D.A. Bondarenko [et al.] // *P.A. Herzen Journal of Oncology*. – 2018. – Vol. 6. – P. 40-44. DOI: 10.17116/onkolog2018706140.

17. Эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда / Д.И. Переверзев [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 42-45.

Effectiveness of Cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction / D.I. Pereverzev [et al.] // *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. – 2016. – Vol. 9(5). – P. 42-45. DOI: 10.17116/kardio20169542-45.

А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, М.Н. Петрова, А.Е. Стеблевская, С.А. Слепцова, Д.В. Шишигин, Э.Э. Конникова

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ПАЦИЕНТА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.10

УДК 616.8-005

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) представляет собой заболевание мелких сосудов мозга, связанное с пожилым возрастом. Она характеризуется прогрессирующим отложением амилоида в мелких артериях и артериях среднего калибра, а также в капиллярах. Спорадическая амилоидная ангиопатия является причиной рецидивирующих кровоизлияний в мозг и когнитивных нарушений у пожилых людей. При подготовке данной статьи был проведен анализ современной литературы, а также клинического случая на тему церебральной амилоидной ангиопатии. Рассматриваются диагностика и терапия неврологических проявлений ЦАА.

Ключевые слова: церебральная амилоидная ангиопатия, спонтанные рецидивирующие кровоизлияния в мозг, когнитивные нарушения.

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a disease of the small cerebral vessels and it mostly affects older people. CAA is characterized by progressive deposition of amyloid-beta in small arteries and arteries of medium caliber, as well as in the capillaries. Sporadic amyloid angiopathy is a cause of recurrent cerebral hemorrhage and cognitive impairment in the elderly. The latest scientific researches and a case report of a patient who suffered from cerebral amyloid angiopathy were used in order to prepare this article. The diagnosis and treatment of CAA are considered.

Keywords: cerebral amyloid angiopathy, spontaneous recurrent cerebral hemorrhages, cognitive impairment.

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, с.н.с. УНЛ нейropsychofизиологических исследований Клиники МИ СВФУ; с.н.с. ЦНДЗ ЯНЦ КМП, dralex89@mail.ru; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП, проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tata2504@yandex.ru; **ПЕТРОВА Мария Николаевна** – зав. отд. Гериатрического центра РКБ №3, p.maria.n@mail.ru; **СТЕБЛЕВСКАЯ Анна Евгеньевна** – ординатор 2 года МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, anna.steblevskaya@mail.ru; **СЛЕПЦОВА Сардаана Александровна** – врач невролог Гериатрического центра РКБ №3; **ШИШИГИН Дмитрий Валерьевич** – ординатор 2 года МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, dmitrij.shishigin@mail.ru; **КОННИКОВА Эдилия Эдуардовна** – к.м.н., доцент МИ, с.н.с. УНЛ нейropsychofизиологических исследований Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, edilia@mail.ru.

Введение. Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) связана с отложением бета-амилоида (Аβ) в мозговых сосудах. ЦАА часто встречается в пожилом возрасте, она может вызывать спонтанное внутримозговое кровоизлияние (ВМК), вносит вклад в развитие когнитивных нарушений (КН), способствует возникновению геморрагических осложнений антикоагулянтной и тромболитической терапии. С фундаментальной точки зрения, ЦАА можно рассматривать как процесс, интегрирующий цереброваскулярный и нейродегенеративный пути старения мозга [9]. С патогенетической точки зрения, отложение β-амилоида вызывает эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и целостности гематоэнцефалического барьера, что способствует развитию кортикальной атрофии независимо от

наличия болезни Альцгеймера (БА) [9].

Риск развития ЦАА возрастает по мере увеличения возраста человека, что подтверждается данными аутопсии. Так, если она встречается только у 21% лиц в возрасте 61–70 лет, то среди лиц старше 91 года – у 69% [5]. При болезни Альцгеймера признаки ЦАА обнаруживаются в головном мозге у 85-95% пациентов [11]. При этом лишь у малой доли пожилых лиц в течение жизни диагностируются клинические проявления заболевания.

Цель работы: изучение церебральной амилоидной ангиопатии как причины геморрагического инсульта и фактора риска болезни Альцгеймера.

Клинические варианты. ЦАА включает в себя спонтанные долевые ВМК, КН и деменцию, а также транзиторные фокальные неврологические эпизоды (ТФНЭ), которые ассоциированы с конвексительными субарахноид-

дальними кровоизлияниями (САК) [9]. Оценка специфического влияния ЦАА на когнитивные функции затруднена коморбидностью с БА и спорадической неамилоидной ангиопатией [7].

Для диагностики используются модифицированные Бостонские критерии (таблица) [10].

В настоящее время продолжается активный поиск негеморрагиче-

высоким отношением $t\text{-tau}/p\text{-tau}$ [8].

Клинический случай. Мужчина 77 лет, пенсионер, госпитализирован в неврологическое отделение с жалобами на слабость в правых конечностях, периодические головные боли, снижение памяти и невнятность речи.

Из анамнеза заболевания: пациент в течение длительного времени страдает артериальной гипертонией,

правосторонняя пирамидная недостаточность в виде гиперрефлексии и умеренно выраженной спастичности. Сила в конечностях достаточная. Вызывается верхний симптом Россолимо справа. Координаторные пробы выполняет с умеренной атаксией. В позе Ромберга пошатывается. Ходит на широкой базе, микробазии нет. Кинетический тремор правой руки (рис. 1).

Модифицированные Бостонские критерии (2018)

Определенная ЦАА

Полное посмертное исследование, демонстрирующее:

- долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния
- тяжелую ЦАА с васкулопатией
- отсутствие других диагностических очагов

Вероятная ЦАА с поддерживающей патологией

Клинические данные и патологическая ткань (эвакуированная гематома или корковая биопсия), демонстрирующие:

- долевые, корковые или корково-подкорковые кровоизлияния (включая ВМК, церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) и корковый поверхностный сидероз (КПС))
- некоторую степень ЦАА в образцах
- отсутствие других диагностических очагов

Вероятная ЦАА

Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:

- 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*

Возможная ЦАА

Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:

- единичные долевые, корковые, корково-подкорковые ВМК, ЦМК или КПС (фокальный или диссеминированный)
- возраст ≥ 55 лет
- отсутствие других причин кровоизлияний*

* Черепно-мозговая травма, геморрагическая трансформация ишемического инсульта, артериовенозная мальформация, опухоль, прием варфарина при международном нормализованном отношении >3 , васкулит.

ских биомаркеров, которые могли бы улучшить Бостонские критерии, основанные на геморрагических проявлениях ЦАА. К таким потенциальным биомаркерам относятся: 1) гиперинтенсивность белого вещества на T2 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 периваскулярные пространства в полуовальном центре; 7) данные ПЭТ с PiB ; 8) снижение уровня $A\beta$ в ЦСЖ. У пациентов с ЦАА в ликворе наблюдаются более низкая концентрация $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$ -белков и более высокая концентрация $t\text{-tau}$ -белка по сравнению с контролем. От пациентов с БА больные с ЦАА отличаются более низким уровнем $A\beta_{40}$ -белка и более

максимальные цифры АД достигают 180/100 мм рт.ст. В возрасте 65 лет перенес геморрагический инсульт в левой гемисфере с развитием глубокого правостороннего гемипареза. Лечение консервативное с положительной динамикой в виде увеличения силы мышц в конечностях, однако сохранился неврологический дефицит в виде легкого правостороннего гемипареза. Повторные инсульты и эпизоды преходящих неврологических нарушений пациент отрицает. В возрасте 75 лет пациент начал замечать шаткость при ходьбе и снижение памяти, которые в динамике медленно прогрессируют. Постоянно принимает амлодипин 5 мг в сут и бисопролол 5 мг в сут, аторвастатин 20 мг в сут. Ранее работал врачом. Вредные привычки, травмы головы, обмороки отрицает.

В неврологическом статусе: со стороны черепных нервов наблюдается снижение конвергенции, сглаженность правой носогубной складки. Речь дизартричная. Определяется

Пациенту проведена оценка когнитивного профиля по шкале 3-КТ, которая включает тест «рисование часов», оценку речевой активности и зрительную память [1].

По тесту «рисование часов» выявляется неправильное расположение чисел на циферблате с неодинаковым расстоянием между ними (5 баллов) (рис. 2).

Оценка речевой активности: фонетическая (называние слов на букву «Л») – 2 слова за 1 мин, семантическая (называние «животных») – 3 слова за 1 мин.

Зрительная память: отсроченное воспроизведение – 2 из 12, узнавание истинное – 7 из 12, ложных – нет.

В месте и во времени ориентирован правильно. Определяется снижение кратковременной памяти в виде невозможности детализировать недавние события. Память на отдаленные события сохранена.

Таким образом, в результате тестирования выявлен амнестический профиль когнитивных нарушений.

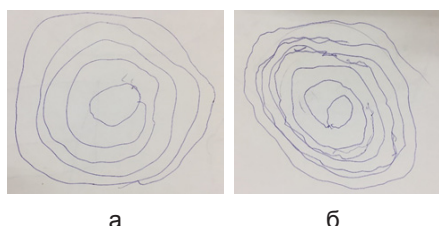


Рис. 1. Рисование спирали Архимеда: а – левой рукой; б – правой рукой

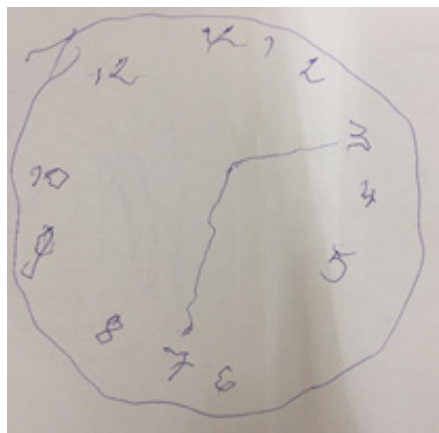


Рис. 2. Тест «рисование часов»

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Общий анализ крови: без патологии.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 103%, международное нормализованное отношение 1,04.

Ревматологические пробы (антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, LE-клетки, С-реактивный белок) отрицательные.

Общий анализ мочи: в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: определяется дислипидемия (холестерин 6,02 ммоль/л, триглицериды 0,58 ммоль/л, ЛПНП 3,97 ммоль/л, ЛПВП 1,97 ммоль/л, индекс атерогенности 2,06). По другим параметрам (общий и прямой билирубин, печеночные трансаминазы, креатинин, мочевина, общий белок, альбумины, глюкозы): без патологии.

Электрокардиография: синусовая тахикардия с ЧСС 110 в мин. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Гипертрофия левого предсердия, левого желудочка.

УЗИ сонных и позвоночных артерий: начальные проявления атеросклероза, стенозирующих поражений не выявлено.

По МРТ головного мозга в режиме SWI выявляется участок кистозно-глиозной трансформации с отложением

гемосидерина по периферии в структуре левого таламуса с распространением на скорлупу и внутреннюю капсулу слева (рис. 3,а). Кроме того, выявляются очаги микрокровоизлияний в полушариях головного мозга и в мозжечке (рис. 3,б-г).

Также на МРТ определяются атрофия гиппокампальных областей височных долей, больше слева (рис. 4,а), атрофия среднего мозга (симптом «колибри») и умеренная атрофия червя мозжечка (рис. 4,б), признаки лейкоареоза и умеренная заместительная гидроцефалия вследствие конвексительной атрофии полушарий головного мозга (рис. 4,в).

Учитывая наличие геморрагического инсульта в анамнезе, очаги микрокровоизлияний в полушариях головного мозга и мозжечке, когнитивные нарушения по амнестическому типу и атаксический синдром, которые объясняются атрофией гиппокампов и червя мозжечка, отсутствие других причин для кровоизлияний в головной мозг, у представленного пациента вероятная церебральная амилоидная ангиопатия со вторичной нейродегенерацией, а также болезнь Альцгеймера.

Заключение. Согласно современным данным, 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 [3]. Дальнейшее улучшение диагностики ЦАА становится возможным ввиду внедрения нового режима МРТ – SWI (Susceptibility Weighted – изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости). В данном режиме микрокровоизлияния определяются как мелкие очаги (от 2–3 до 10 мм) выпадения МР-

сигнала с «эффектом цветения» [12].

Пациенты с признаками ЦАА имеют не только повышенный риск развития деменции, но и большую скорость снижения когнитивных функций [7]. При этом когнитивные нарушения при ЦАА отличаются от таковых при БА относительно сохранной эпизодической памяти при наличии регуляторных нарушений. Возможно, КН при ЦАА обусловлены сочетанным влиянием микроинфарктов и нарушением нейрональных связей [9]. С точки зрения существующих патогенетических классификаций ЦАА-ассоциированные КН уместнее отнести к сосудистым КН, хотя в течение болезни неминуемо присоединяется вторичная нейродегенерация [4]. Однако у описанного нами пациента превалирует амнестический синдром, что не позволяет относить имеющиеся когнитивные нарушения к течению ЦАА.

В то же время наличие когнитивных нарушений по амнестическому типу, которые имеют прогрессирующее течение, затрагивают две познавательные сферы (память, речь), отсутствие доминирующих поведенческих нарушений свидетельствует о болезни Альцгеймера [2].

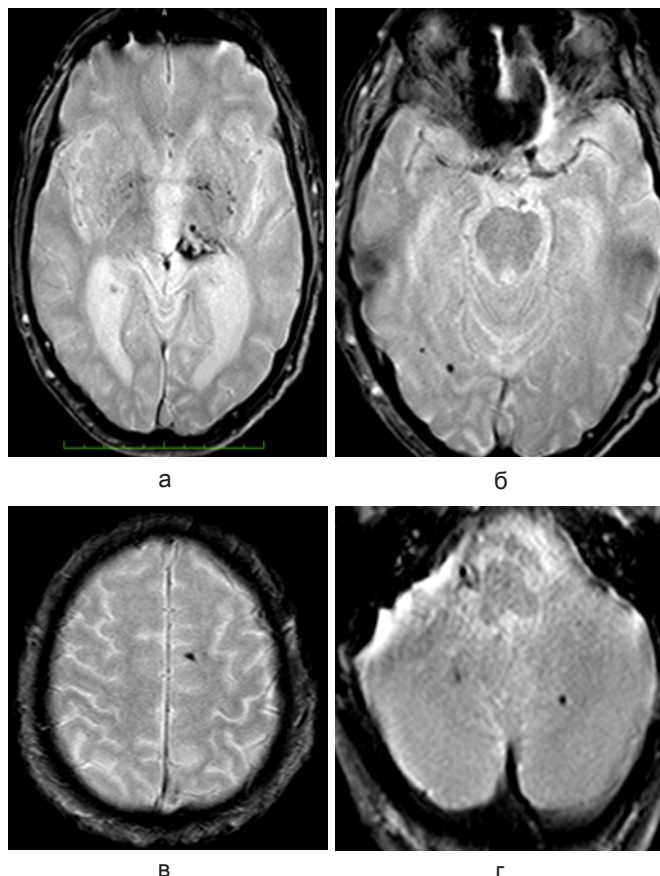


Рис. 3. Очаги кровоизлияний в головном мозге в режиме SWI (объяснения в тексте)

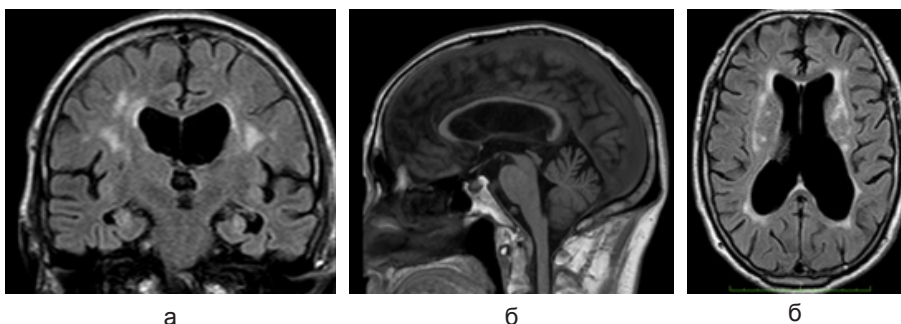


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента (комментарии в тексте)

Дальнейшее ведение пациента включает назначение антидементных препаратов ввиду высокого риска прогрессирования когнитивных нарушений, а также контроль сосудистых факторов риска.

Литература

1. Гуторова Д.А. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ / Д.А. Гуторова, Е. Е. Васенина, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – №116 (5). – С. 35-40.
2. Gutorova D.A. Screening for cognitive impairment in the elderly and senile using the 3-CT scale / D.A. Gutorova, E.E. Vasenina, O.S. Levin // S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry. – 2016. – Vol. 116 (5). – P. 35-40. DOI: 10.17116/jnevro20161166235-40
3. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера / А.А. Наumenko, Д.О. Громова, Н.В. Трофимова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – №8(4). – С. 91-97.
4. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease / A.A. Naumenko, D.O. Gromova, N.V. Trofimova [et al.] // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2016. – Vol. 8(4). – P. 91-97. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-4-91-97
5. Кулеш А.А. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии - от патогенеза к клиническому значению / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – №10(3). – С. 4-11.
6. Kulesh A.A. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy - from pathogenesis to clinical significance / A.A. Kulesh, V.E. Drobakha, V.V. Shestakov // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2018. – Vol. 10(3). – P. 4-11. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
7. Парфенов В.А. Когнитивные расстройства / В.А. Парфенов, В.В. Захаров, И.С. Преображенская. – М.: Ремедиум, – 2015. – 187 с.
8. Parfenov V.A. Cognitive Impairment / V.A. Parfenov, V.V. Zakharov, I.S. Preobrazhenskaya. – M.: Remedium. – 2015. – 187 p.
9. Attems J. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study / J. Attems, F. Lauda, K.A. Jellinger // J Neurol. – 2008. – Vol. 255(1). – P. 70-76. DOI: 10.1007/s00415-008-0674-4
10. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons / Z. Arvanitakis, S.E. Leurgans, Z. Wang [et al.] // Ann Neurol. – 2011. – Vol. 69(2). – P. 320-327. DOI: 10.1002/ana.22112
11. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons / P.A. Boyle, L. Yu, S. Nag [et al.] // Neurology. – 2015. – Vol. 85(22). – P. 1930-1936. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002175
12. Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: A meta analysis / A. Charidimou, J.O. Friedrich, S.M. Greenberg [et al.] // Neurology. – 2018. – Vol. 90(9). – P. 754-762. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005030
13. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy / A. Charidimou, G. Boulouis, M.E. Gurol [et al.] // Brain. – 2017. – Vol. 140(7). – P. 1829-1850. DOI: 10.1093/brain/awx047
14. Greenberg S.M. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria / S.M. Greenberg, A. Charidimou // Stroke. – 2018. – Vol. 49(2). – P. 491-497.
15. Jellinger K.A. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update / K.A. Jellinger // J. Neural. Transm (Vienna). – 2002. – Vol. 109(5-6). – P. 813-836. DOI: 10.1007/s007020200068
16. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration / J.M. Wardlaw, E.E. Smith, G.J. Biessels [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12(8). – P. 822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8