

ARIA (амилоид-связанные аномалии визуализации): основные понятия для специалиста лучевой диагностики

RU-NEUR-24-00018

Дата одобрения: ЯНВ-2025

Дата истечения срока использования: ЯНВ-2027

Содержание

03 Определение болезни Альцгеймера (БА)

07 Определение ARIA

12 Патопфизиология

18 Детальная оценка ARIA

21 Клинические проявления ARIA

24 Диагностика ARIA

43 Терапия ARIA

ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации.

Определение БА

БА, болезнь Альцгеймера.

Основные данные о БА (I)



- Деменция - это **клинический синдром** (комплекс симптомов), имеющий несколько причин¹
- **БА** представляет собой нейродегенеративное заболевание, **характеризующееся Аβ и tau-морфологией** и приводящее к деменции^{2,3}
- **БА является наиболее распространенной причиной деменции**¹

Аβ, бета-амилоид; БА, болезнь Альцгеймера.

1. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023;19:1598–1695; 2. Kazim SF, Iqbal K. *Mol Neurodegener.* 2016;11:50; 3. Dubois B, et al. *Lancet Neurol.* 2021;20:484–496.

Основные данные о БА (II)



Что такое БА

БА является многофакторным и гетерогенным нейродегенеративным заболеванием, на долю которого приходится 60-80 % случаев деменции^{1,2}



Морфология болезни Альцгеймера

Наличие отложений бета-амилоида (A β) и тау-протеина в головном мозге, синаптическая недостаточность и нейрональная дисфункция являются основными признаками БА и, как предполагается, играют ключевую роль в развитии когнитивной дисфункции^{1,3,4}

Данные морфологические изменения могут развиваться за много лет до (~15-20 лет) появления симптомов^{4,5}

A β , бета-амилоид; БА, болезнь Альцгеймера.

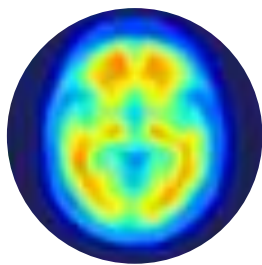
1. Kazim SF, Iqbal K. *Mol Neurodegener.* 2016;11:50; 2. Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2023;19:1598–1695; 3. Serrano-Pozo A, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011;1:a006189;

4. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535–562; 5. Bateman RJ, et al. *N Eng J Med.* 2012;367:795–804.

Биомаркеры помогают выявить нейроморфологию, связанную с БА

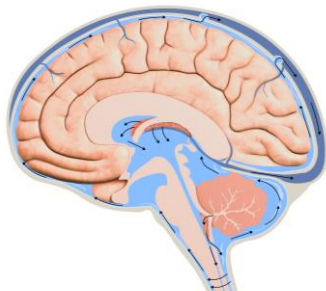
Морфологические изменения могут быть обнаружены с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или жидкостных биомаркеров. Для установления диагноза БА требуется выявление повышенного уровня амилоида в головном мозге¹

ПЭТ²



- Амилоид (в клинике)
- Тау (в исследованиях)
- ПЭТ с F¹⁸-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) (дифференциальная диагностика)

Цереброспинальная жидкость²



- A β 42/40
- фосфорилированный-тау (p-тау)181/A β 42
- общий тау (t-тау)/A β 42

Плазма^{2,3}



- p-tau217
- p-tau217/не-p-tau
- A β 42/40

A β , бета-амилоид; БА, болезнь Альцгеймера.

1. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement* 2018;14:535–562; 2. NIA-AA. Пересмотренные клинические критерии диагностики болезни Альцгеймера. 2023. Доступно по адресу: <https://aaic.alz.org/diagnostic-criteria.asp>. Доступ от февраля 2024 г.; 3. Teunissen CE, et al. *Lancet Neurol*. 2022;21:66–77.

Определение ARIA

ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации.

Что такое ARIA?

ARIA связаны с повышенной проницаемостью кровеносных сосудов с отложениями амилоида, возникающей спонтанно на фоне церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) и в результате мобилизации амилоида моноклональными антителами, для жидкости или компонентов крови¹

Изменения сигнала магнитно-резонансной томографии (МРТ), предположительно отражающие вазогенный отек и микрогеморрагии в головном мозге, впервые были зарегистрированы в 2009 году в ходе клинических испытаний моноклональных антител, которые расщепляют амилоидные бляшки^{1,2}

МРТ-признаки ARIA во многом совпадают с признаками ЦАА¹

Прием моноклональных антител, выводящих амилоидные бляшки*, связан с развитием **двух подтипов ARIA**:^{1,3}

- **ARIA-отек/выпот (ARIA-E)**: вазогенный отек или выпот в области борозд
- **ARIA-гемосидерин (ARIA-H)**: микрогеморрагии, поверхностный сидероз

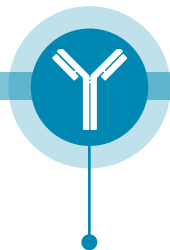
Редкие случаи внутримозговых кровоизлияний (также называемых макрогеморрагиями), которые могут возникать спонтанно при БА, а также при применении моноклональных антител, расщепляющих амилоидные бляшки, связаны с основным заболеванием в виде ЦАА⁴

*Моноклональные антитела, выводящие амилоидные бляшки, не зарегистрированы в РФ

БА, болезнь Альцгеймера; ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации.

1. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:367–385; 2. Black RS, et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010;24:198–203; 3. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220; 4. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E3.

Препараты для расщепления Aβ*



Моноклональные антитела, расщепляющие амилоид*

Стратегии целенаправленного удаления амилоида основаны на том, что вмешательство в патофизиологические механизмы, лежащие в основе заболевания, потенциально может замедлить прогрессирование болезни на ранних клинических стадиях¹



ARIA

Препятствие отложению/удаление отложений амилоида в головном мозге, которые накапливались в течение многих лет, может повлиять на сосудистую сеть головного мозга, приводя к изменениям МР-сигнала: возникают **«амилоид-связанные аномалии визуализации, или ARIA»²**

ARIA - известные нежелательные явления при приеме моноклональных антител, расщепляющих амилоидные бляшки, для лечения БА³

*Моноклональные антитела, расщепляющие амилоид, не зарегистрированы в РФ

БА, болезнь Альцгеймера, ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; MPT, магнитно-резонансная томография.

1. Hampel H, et al. *Mol Psychiatry*. 2021;26:5481–5503; 2. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement*. 2011;7:367–385; 3. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;2:211–220.

ARIA-E и ARIA-H

ARIA-E¹

Интерстициальный вазогенный отек или выпот в бороздах, проявляющийся в виде гиперинтенсивности паренхимы или борозд

Основные MPT-характеристики

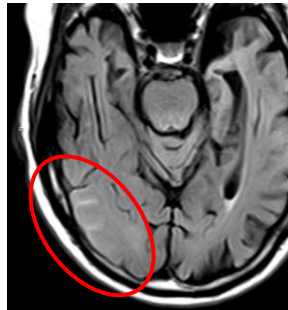
Отек



Barakos J, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;2:211–220

Гиперинтенсивность в режиме инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости (FLAIR); отек паренхимы в затылочной-теменной долях слева

Выпот



Barakos J, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;2:211–220

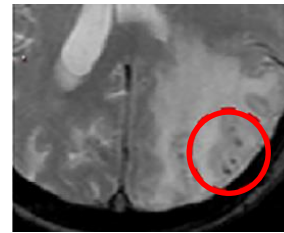
Гиперинтенсивность на FLAIR; повышение интенсивности МР-сигнала в бороздах височной-затылочной долей справа

ARIA-H^{1,2}

Микрогеморрагии, проявляющиеся гипоинтенсивными отложениями гемосидерина в паренхиме или лептоменингеальном/субпиаальном пространстве (поверхностный сидероз)

Основные MPT-характеристики

Микрогеморрагия



Barakos J, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;2:211–220

Точечные очаги потери сигнала на T2*GRE в области отека паренхимы

Поверхностный сидероз



Внутренний каталог MPT-изображений Eisai.

Поверхностный сидероз на изображении T2*GRE

Внутри мозговое кровоизлияние

Редкие внутри мозговые кровоизлияния, возникающие спонтанно при БА и при применении моноклональных антител, расщепляющих амилоид, связаны с основным заболеванием в виде ЦАА²

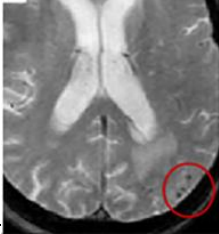
Рисунки из Barakos J, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;2:211–220 (CC-BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) и внутреннего каталога MPT-изображений Eisai.

БА, болезнь Альцгеймера; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; ЦАА, церебральная амилоидная ангиопатия; GRE, градиентное эхо; MPT, магнитно-резонансная томография.

1. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;2:211–220; 2. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

ARIA-E и ARIA-H: характеристики

ARIA - это обобщающий термин, используемый для описания двух типов ARIA¹

	ARIA-E ¹⁻⁴	ARIA-H ¹⁻⁴
Последовательность для первичной диагностической визуализации	FLAIR	T2*GRE
Характер выпота	Белок-содержащие жидкости	Продукты распада компонентов крови
Локализация сосудов повышенной проницаемости	Лептоменинкс: выпот в области борозд (т.е. экссудаты) Паренхима: вазогенный отек	Лептоменинкс: поверхностные отложения гемосидерина (поверхностный сидероз) Паренхима: микрогеморрагии (обычно определяются как очаги < 10 мм) Внутри мозговое кровоизлияние (макрогеморрагия; ≥ 10 мм)
Оценка тяжести	Шкалы тяжести по данным MPT и оценка симптомов	Количество микрогеморрагий и депозитов гемосидерина по данным MPT и оценка симптомов
Изображение	 ARIA-E, наблюдаемая на снимках FLAIR, проявляется усилением сигнала в левом полушарии, вовлекающим как серое, так и белое вещество	 ARIA-H видна на MPT в режиме T2*GRE. На снимке видно изменение цвета ткани в области микрогеморрагий (красный кружок), вызванное отложением гемосидерина

Рисунки из Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220 (CC-BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости; GRE, градиентное эхо; MPT, магнитно-резонансная томография.
1. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:367–85; 2. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220; 3. Barkhof F, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1550–1555; 4. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

Патофизиология

Предполагаемая патофизиология ARIA

Накопление токсичных форм Аβ в головном мозге (амилоидные бляшки) и кровеносных сосудах (ЦАА) играет важную роль в патогенезе БА¹

После введения моноклональных антител, которые расщепляют амилоидные бляшки, отложения амилоида в сосудистой стенке начинают элиминироваться, приводя к **повышению проницаемости сосудов**²

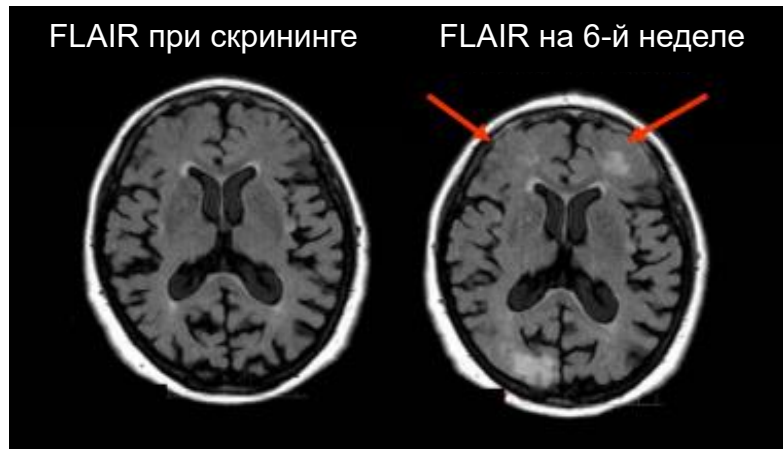
Потерю целостности сосуда можно рассматривать как **временное обострение последствий ЦАА**.^{1,3} Выход жидкости может привести к повышению интенсивности сигнала на изображениях в режиме FLAIR (ARIA-E), а выход эритроцитов может привести к ARIA-H^{1,2}

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что в ходе многократной иммунизации и **продолжающегося выведения Аβ степень целостности сосудов и эффективность выведения могут возрастать, что, в свою очередь, снижает риск развития ARIA**³

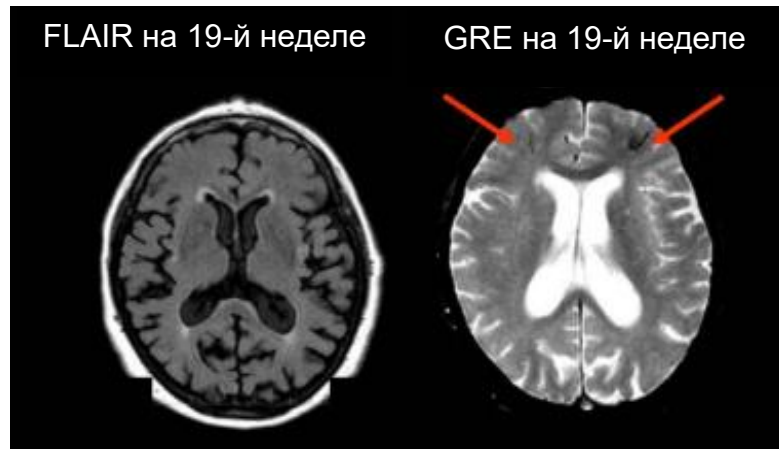
Аβ, бета-амилоид; ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; ЦАА, церебральная амилоидная ангиопатия; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

1. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35; 2. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:367–385; 3. Greenberg SM, et al. *Nat Rev Neurol.* 2020;16:30–42.

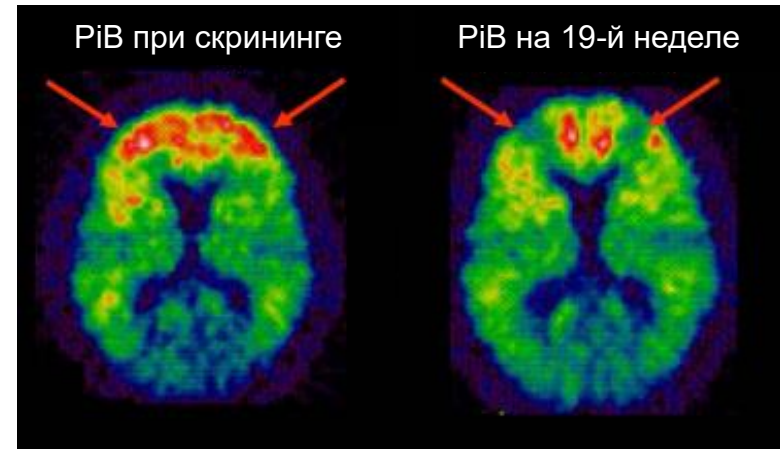
Взаимосвязь между расщеплением амилоида с помощью моноклональных антител и ARIA-E и ARIA-H



На 6-й неделе МРТ в режиме FLAIR демонстрирует гиперинтенсивность бифронтальной паренхимы (ARIA-E), которая исчезает к 19-й неделе



На 19-й неделе при исследовании в режиме T2*GRE выявляется развитие бифронтальных микрогеморрагий (ARIA-H)



Накопление
Питтсбургского соединения В (PiB) на исходном уровне соответствует высокой фибриллярной нагрузке

На 19-й неделе снижается накопление PiB, что свидетельствует о выведении фибриллярного амилоида из бляшек и сосудов головного мозга

Снижение накопления PiB по времени и площади связано с ARIA-E и ARIA-H

Рисунки из Sperling RA, et al. *Lancet Neurol.* 2012;11:241–249.

ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости; GRE, градиентное эхо; МРТ, магнитно-резонансная томография.

Sperling RA, et al. *Lancet Neurol.* 2012;11:241–249.

Повышенный риск ARIA-E и ARIA-H у носителей APOE ε4



- Носители аполипопротеина E4 (ApoE4) (старше 60 лет) имеют более высокую паренхиматозную и сосудистую нагрузку Aβ¹
- Следовательно, при воздействии моноклональных антител против Aβ у них можно ожидать большего опосредованного антителами сдвига в Aβ по сравнению с не-носителями^{2,3}



- Наличие аллелей ApoE4 является одним из ключевых известных факторов риска ARIA-E³⁻⁵ и предполагаемым фактором риска возникновения ARIA-H⁶ в исследованиях моноклональных антител, расщепляющих амилоидные бляшки, у пациентов с БА



- Статус носителя ApoE4 также является фактором риска спонтанного возникновения ARIA-подобных событий в виде микрогеморрагий среди общей популяции,⁷ микрогеморрагий среди пациентов клиник памяти⁸ и воспаления, связанного с ЦАА (ЦАА-ав)⁹

Эти данные подтверждают гипотезу о том, что отложения амилоида в сосудах играют ключевую роль в индукции ARIA-E и ARIA-H^{1,2}

Aβ, бета-амилоид; БА, болезнь Альцгеймера; ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; ЦАА-ав, воспаление, связанное с церебральной амилоидной ангиопатией.

1. Caselli RJ, et al. *Neurosci Lett*. 2010;473:168–171; 2. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022;43:E19–E35; 3. Ketter N, et al. *J Alzheimers Dis*. 2017;57:557–573; 4. Barakos J, et al. *J Prev Alz Dis* 2022;2:211–220; 5. Hampel H, et al. *Brain* 2023;146:4414–4424; 6. Arrighi HM, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:106–112; 7. Poels MM, et al. *Stroke* 2011;42:656–661; 8. Sperling R, et al. *Lancet Neurol*. 2012;11:241–249; 9. Kinnecom C, et al. *Neurology* 2007;68:1411–1416.

Манифестация ЦАА и ЦАА-ав

Что такое ЦАА?

ЦАА - это заболевание сосудов головного мозга, характеризующееся накоплением пептида Аβ в лептоменинге и мелких/средних кровеносных сосудах головного мозга у пациентов с симптомами БА или без них¹

Манифестация ЦАА

Отложение Аβ приводит к хрупкости сосудов, что может сопровождаться микрогеморрагиями, поверхностным гемосидерозом или внутримозговым кровоизлиянием (макрогеморрагией)¹

ЦАА-ав

ЦАА-ав - редкий и потенциально жизнеугрожающий аутоиммунный ответ на отложение амилоида в сосудах как осложнение ЦАА. Это состояние поддается лечению, чувствительно к иммуносупрессивной терапии²

Аβ, бета-амилоид; БА, болезнь Альцгеймера; ЦАА, церебральная амилоидная ангиопатия; ЦАА-ав, воспаление, связанное с церебральной амилоидной ангиопатией.

1. Kuhn J and Sharman T. Cerebral Amyloid Angiopathy. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan; 2. Antolini L, et al. Neurology 2021;97:e1809–e1822.

Общие черты в патофизиологии ЦАА и ARIA

Хотя ARIA и ЦАА-ав являются отдельными состояниями, у них есть ряд общих черт:

Факторы риска

Повышенное количество
микрокровоизлияний и генотип
ApoE4

Локализация

ЦАА в большей степени поражает
кортикальные и лептоменингеальные
сосуды (области, где
возникает ARIA)

Сходство синдромов

Инфильтрация
воспалительными клетками
(микроглия, Т-клетки и многоядерные
клетки, содержащие A β) при ЦАА-ав
свидетельствует о возможном
спонтанном анти-A β аутоиммунном
ответе

A β , бета-амилоид; ApoE4, аполипопротеин E4; ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ЦАА, церебральная амилоидная ангиопатия; ЦАА-ав, воспаление, связанное с церебральной амилоидной ангиопатией.
Greenberg SM, et al. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:30–42.

Детальная оценка ARIA

ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации.

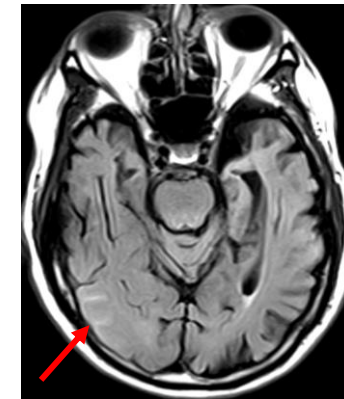
Нарушения сигнала от паренхимы (ARIA-E отек)

- Считается, что **визуализационные характеристики** отека при ARIA-E отражают **утечку внутрисосудистой жидкости и белков в интерстициальный компартмент паренхимы**^{1,2}
- Аномалии сигнала паренхимы могут быть незначительными с локализацией в одной области, мультифокальными или практически панполушарными²



Гиперинтенсивность борозд в режиме FLAIR (ARIA-E выпот)

- Считается, что **визуализационные характеристики** выпота при ARIA-E отражают **утечку или выпот белок-содержащей жидкости из менингеальных сосудов**²
- Гиперинтенсивность борозд в режиме FLAIR в лептоменингеальном пространстве или бороздах может наблюдаться изолированно или вблизи очагов в сером веществе²



Для уточнения распространенности спонтанной ARIA-E необходимы дополнительные анализы³
В ряде клинических исследований число пациентов групп плацебо, у которых за время лечения (18-24 месяца) развилась спонтанная ARIA-E, варьировалось от 2 до 16 (0,8-3,0%), хотя показатель не подлежит сравнениям⁴⁻⁷

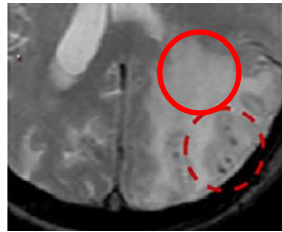
Рисунки из Barakos J, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;2:211–220 (CC-BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

1. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;2:211–220; 2. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:367–385; 3. Carlson C, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;396–401; 4. Budd-Haeberlein S, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;9:197–210; 5. van Dyck C, et al. *N Eng J Med.* 2023;388:9–21; 6. Ostrowitzki S, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:95; 7. Vandenberghe R, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8:18.

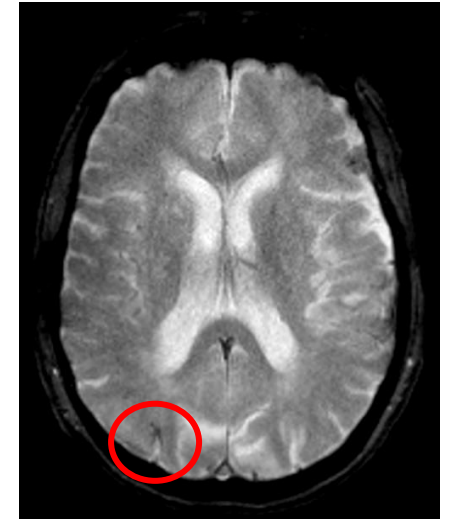
Микрогеморрагии

- Небольшие отложения железа в **паренхиме головного мозга** в виде **гемосидерина**¹
- Обычно проявляется в виде **новых гипоинтенсивных очагов на МРТ-снимках в режиме T2*GRE** (обычно определяют как очаг размером **< 10 мм**)²
- Считается, что они представляют собой следы небольшой утечки крови из сосуда в **прилежащую ткань**¹
- Исходную распространенность микрогеморрагий оценивают в **15,3 %** (609/3979)³
 - Показатель распространенности растет с возрастом: **~ 17 %** (227/1350) у людей в возрасте 60-69 лет, **~ 29 %** (109/377) у людей в возрасте 70-79 лет и **~ 36 %** (51/143) у людей в возрасте 80-97 лет³
 - **Реже также могут возникать внутримозговые макрогеморрагии (≥ 10 мм)**²



Поверхностный сидероз

- **Изогнутые очаги низкой интенсивности на МРТ в последовательностях T2*GRE**, прилежащие к поверхности мозга¹
- Связан с отложением железа в виде **гемосидерина** и, как полагают, является результатом утечки крови из сосуда в **прилежащее субарахноидальное пространство или периадвентициальный компартмент**¹
- При стратификации по возрасту наблюдаемая частота поверхностного сидероза составила **0,39 %** (2/513) у лиц в возрасте 50-69 лет и **1,89 %** (13/688) у лиц старше 69 лет в рамках исследования Mayo Clinic Study of Aging (N = 1412)⁴
 - Предполагаемая **распространенность среди населения составила 0,21 % и 1,89 %** у лиц в возрасте 50-69 лет и старше 69 лет соответственно⁴



Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.

ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; GRE, градиентное эхо; МРТ, магнитно-резонансная томография.

1. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:367–385; 2. Barakos J, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1958–1965; 3. Poels MM, et al. *Stroke* 2010;41:S103–S106; 4. Pichler M, et al. *Stroke* 2017;48:3210–3214.

Клинические проявления ARIA

ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации.

Клинические проявления ARIA



- В большинстве случаев ARIA протекают **бессимптомно**. Более того, большинство аномалий **возникают в начале** курса лечения, и **с увеличением продолжительности** воздействия их интенсивность снижается¹



- Наиболее распространенные симптомы ARIA-E являются преходящими и неспецифическими и включают **головную боль, спутанность сознания, головокружение, тошноту и нервно-психические симптомы; менее частые симптомы включают усталость, нарушение зрения, нечеткость зрения и нарушение походки**^{2,3}



- Редко возникают тяжелые симптомы (например, энцефалопатия, очаговая неврологическая симптоматика, судороги), требующие госпитализации и специального лечения (например, госпитализации в отделение интенсивной терапии, проведения электроэнцефалографии, приема кортикостероидов, противоэpileптических средств).²⁻⁴
ARIA могут быть серьезными и жизнеугрожающими⁵

БА, болезнь Альцгеймера; ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот.

1. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220; 2. Salloway S, et al. *JAMA Neurol.* 2022;79:13–21; 3. Cummings J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9:221–230; 4. VandeVrede L, et al. *Alzheimers Dement.* 2020;12:e12101; 5. U.S. Food and Drug Administration. Инструкция по применению препарата леканемаб. 2023. Доступно по адресу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s000lbl.pdf. Доступ от февраля 2024 г.

Ключевые радиологические рекомендации



ARIA-H могут возникать одновременно с транзиторными ARIA-E на начальном этапе лечения. Изолированные ARIA-H возникают на протяжении всего курса лечения.¹⁻³ **Очаги ARIA-H стабилизируются, но могут сохраняться при последующей визуализации⁴**



В большинстве случаев ARIA-E разрешаются полностью независимо от того, осуществляется ли перерыв в приеме препарата или прекращение приема или нет.^{1,2} Частота рецидивов ARIA-E при возобновлении приема препарата после разрешения **ARIA-E, как правило, ниже, чем частота развития в ходе первоначального курса лечения⁵**



Статус носителя ApoE4 является фактором риска развития БА, ЦАА и ARIA; лица с одним или двумя аллелями ApoE4 имеют более высокую нагрузку Aβ. **Большая тяжесть ЦАА = более высокий риск развития ARIA^{6,7}**



Предшествующие микрогеморрагии (визуализируемые на исходном уровне) являются признаком ЦАА и фактором риска развития ARIA^{6,8}

Aβ, бета-амилоид; БА, болезнь Альцгеймера; ApoE, аполипопротеин E4; ЦАА, церебральная амилоидная ангиопатия; ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние.

1. Sperling RA, et al. *Lancet Neurol.* 2012;11:241–249; 2. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35; 3. Agarwal Am et al. *Radiographics* 2023;43:e230009; 4. Barakos J, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1958–1965; 5. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220; 6. Hampel H, et al. *Brain* 2023;146:4414–4424; 7. Liu C, et al. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:106–118; 8. Arrighi HM, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:106–112.

Диагностика ARIA

ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации.

Факторы риска ARIA

Основные факторы риска:



Статус носителя ApoE4^{1,2}



Наличие микрогеморрагий до начала лечения²



Прием моноклональных антител, расщепляющих амилоид²

ApoE4, аполипопротеин E4; ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации.

1. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:367–385; 2. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

Оценочная шкала для определения рентгенологической тяжести ARIA

ARIA-E, ARIA-H в виде микрогеморрагий и ARIA-H в виде поверхностного сидероза классифицируют по рентгенологической тяжести (от легкой до тяжелой степени) на основе следующих критериев:

	Легкая	Умеренная	Тяжелая
ARIA-E гиперинтенсивность борозд и/или коры/подкорковой области в режиме FLAIR	1 очаг < 5 см	1 очаг 5-10 см ИЛИ > 1 очага < 10 см каждый	1 или более очагов > 10 см
ARIA-H в виде поверхностного сидероза	1 фокусная область	2 фокусных области	> 2 фокусных областей
ARIA-H число новых микрогеморрагий	≤ 4	5–9	≥ 10

ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

Рекомендуемые протоколы МРТ для исходной визуализации и выявления ARIA

Протокол МРТ:
стандарты выявления
ARIA в клинических
испытаниях



3T сканер (рекомендовано)
1,5T сканер (минимально)^{1,2}

Сканеры с высокой интенсивностью поля обладают большей чувствительностью, но ограниченной доступностью. Минимально допустимый стандарт - 1,5T²

Толщина среза²: ≤ 5 мм

Более тонкие срезы увеличивают разрешение, но изображения должны быть сбалансированы с учетом снижения показателя отношения сигнал/шум²

T2*GRE TE² ≥ 20 мс
(20 мс для 3T, 30 мс для 1,5T)

Большее TE повышает чувствительность при детекции²

2D T2*GRE или SWI
(для ARIA-H)^{2,3}

При выявлении поверхностного сидероза и микрогеморрагий (ARIA-H) T2*GRE и MPT, взвешенное по магнитной восприимчивости (SWI) - последовательности, используемые для лучшей детекции и визуализации микрогеморрагий²

T2-FLAIR (для ARIA-E)²

Для контроля отека головного мозга или выпота в бороздах (ARIA-E)³

Диффузионно-взвешенное
изображение (DWI)³

Рекомендуется для дифференциальной диагностики³

Рекомендации по визуализации

- ARIA-E недетектируемы в стандартных последовательностях T2³
- Компьютерная томография (КТ), очевидно, не позволит выявить более легкие формы ARIA-E и может привести к ошибочному диагнозу в виде инсульта или других состояний³
- КТ нечувствительна к обнаружению микрогеморрагий и сидероза (ARIA-H)³

Рисунок из Barakos J, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;2:211–220 (CC-BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

2D, двухмерная; ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; GRE, градиентное эхо; MPT, магнитно-резонансная томография; T2-FLAIR, T2 инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости; TE, время эхо.

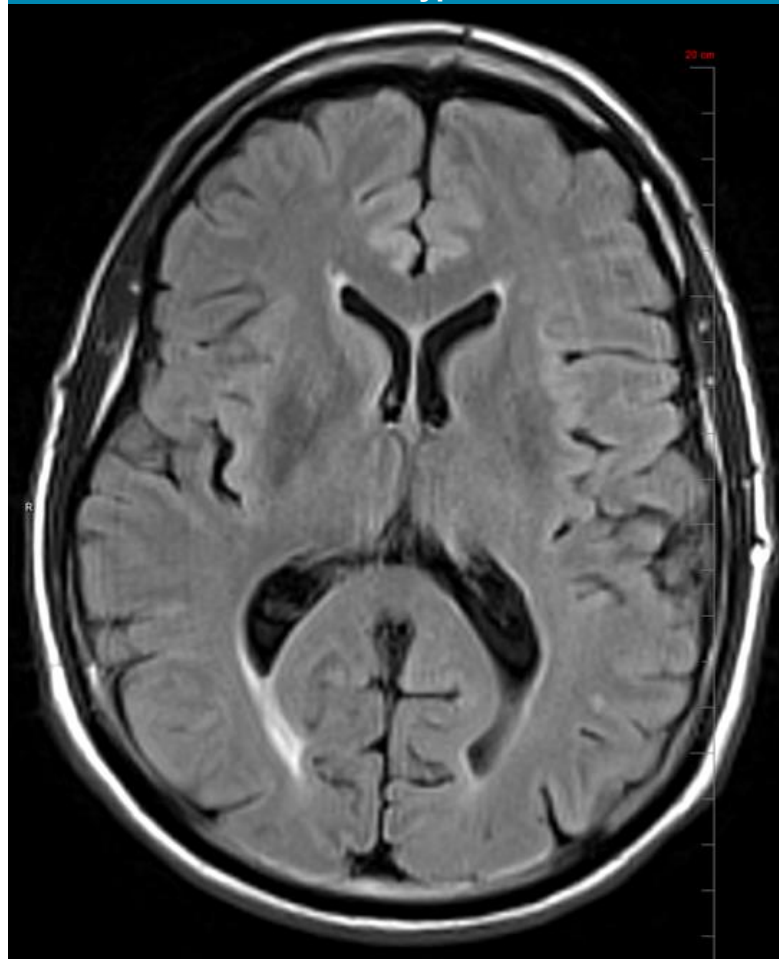
1. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35; 2. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement.* 2011;7:367–385; 3. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220.

Выявление ARIA-E – отека паренхимы (легкого)

Очаг < 5 см

FLAIR

Исходный уровень



Рутинный мониторинг



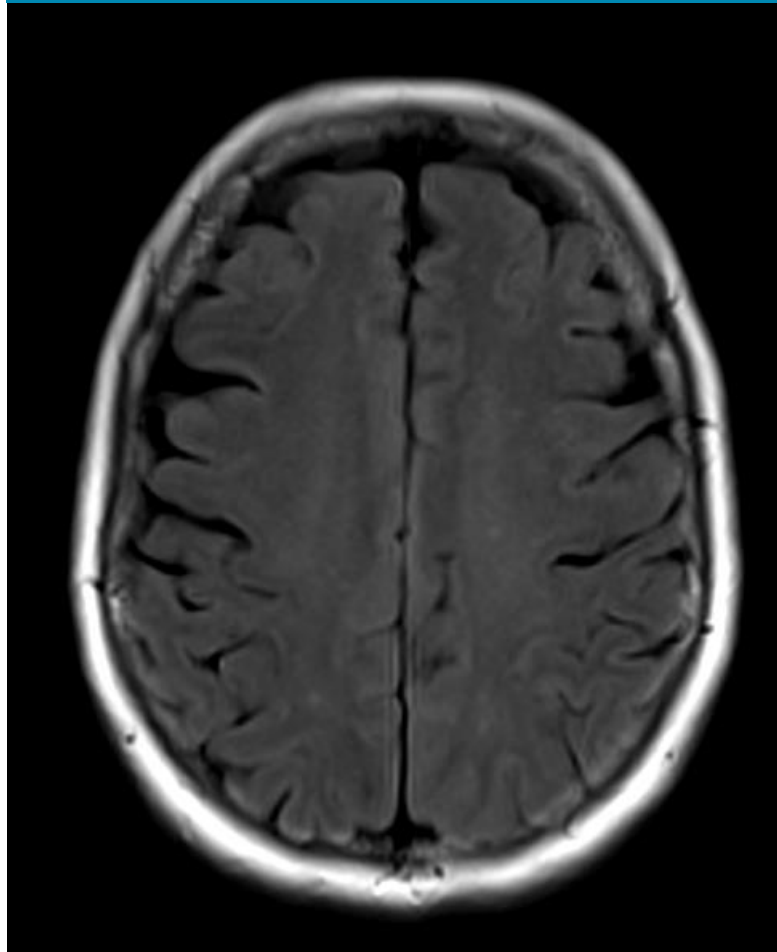
Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.
ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.
Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

Выявление ARIA-E – отека паренхимы (умеренного)

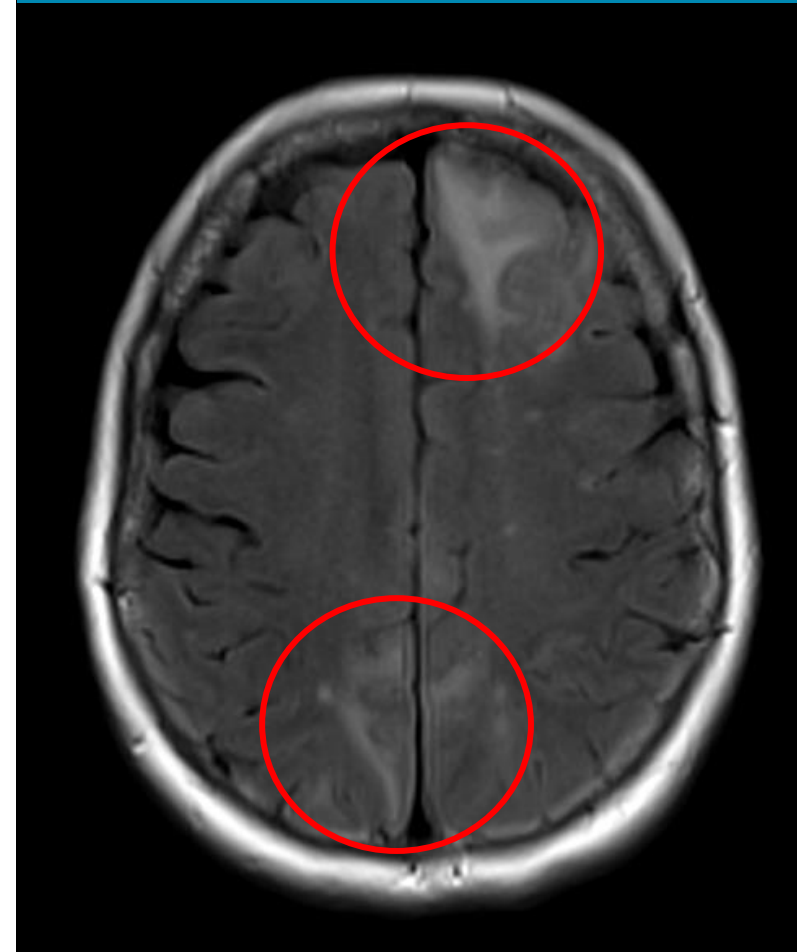
> 1 очага < 10 см каждый

FLAIR

Исходный уровень



Рутинный мониторинг



Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.

ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

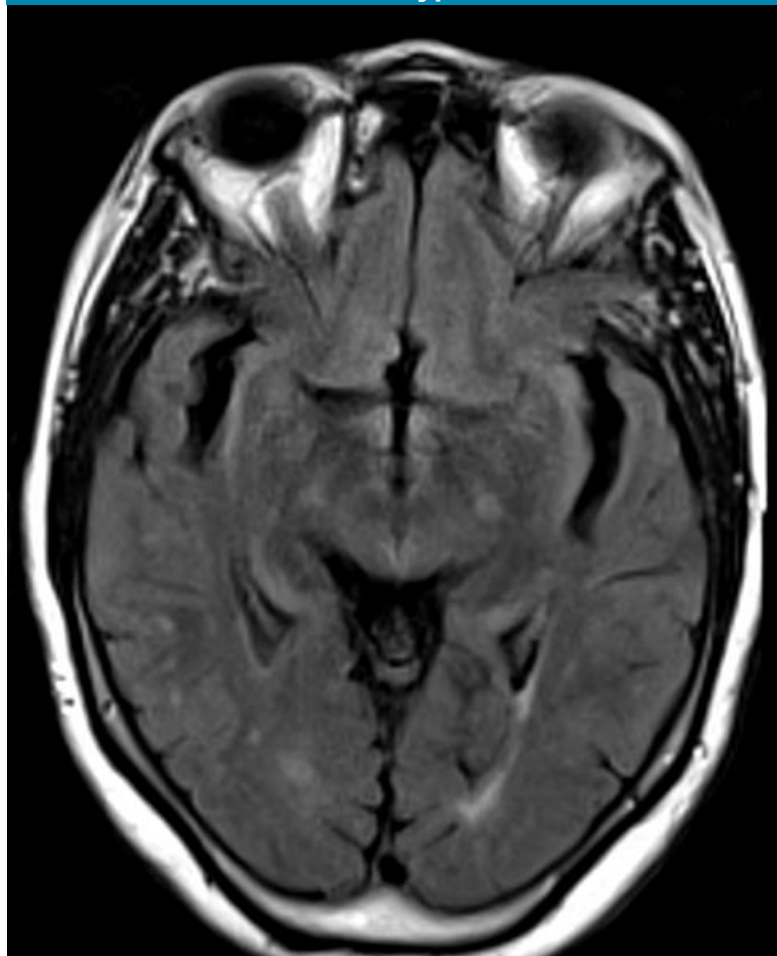
Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

Выявление ARIA-E – отека паренхимы (тяжелого)

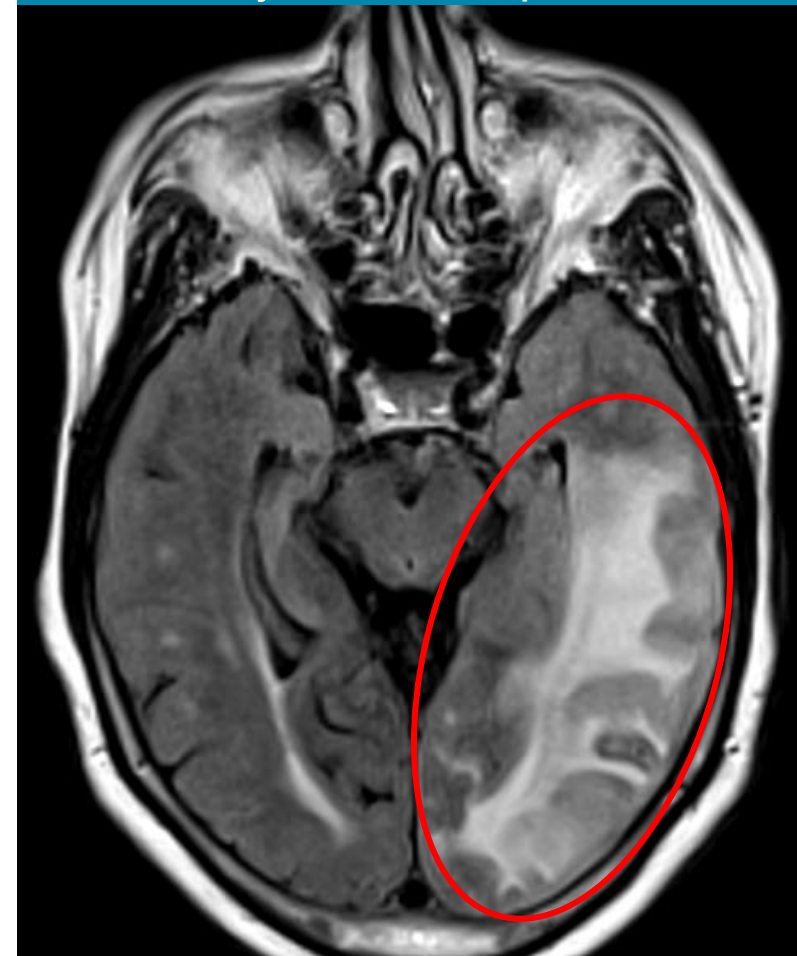
1 или более очагов
> 10 см каждый

FLAIR

Исходный уровень



Рутинный мониторинг



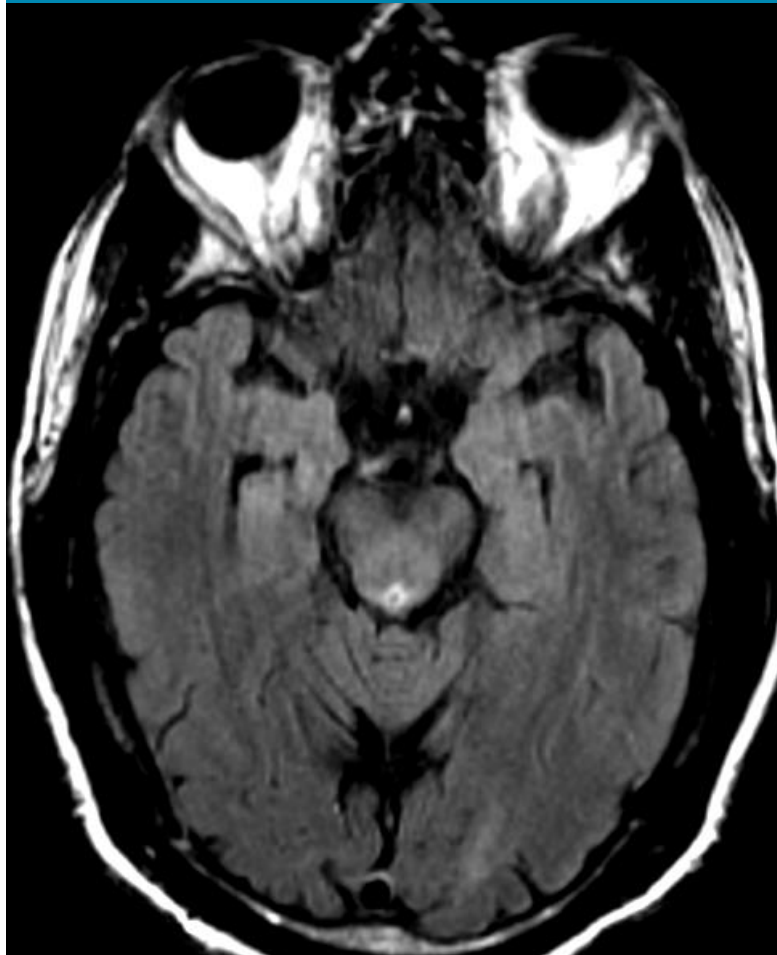
Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.
ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.
Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

Выявление ARIA-E – выпота в области борозд (легкого)

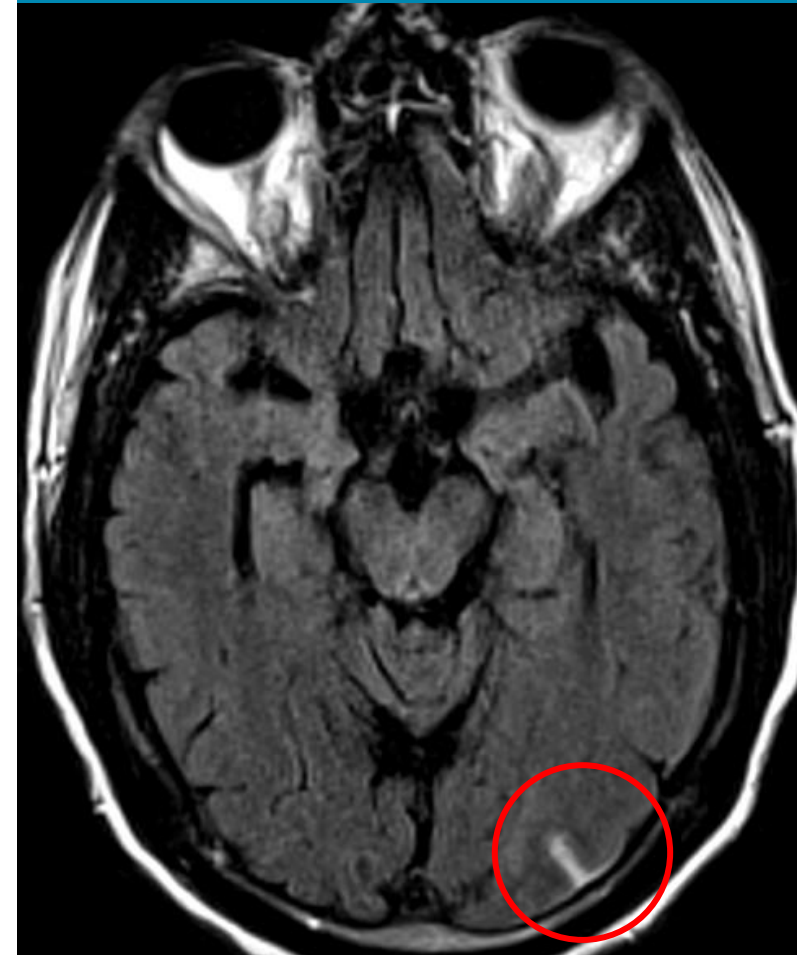
Очаг < 5 см

FLAIR

Исходный уровень

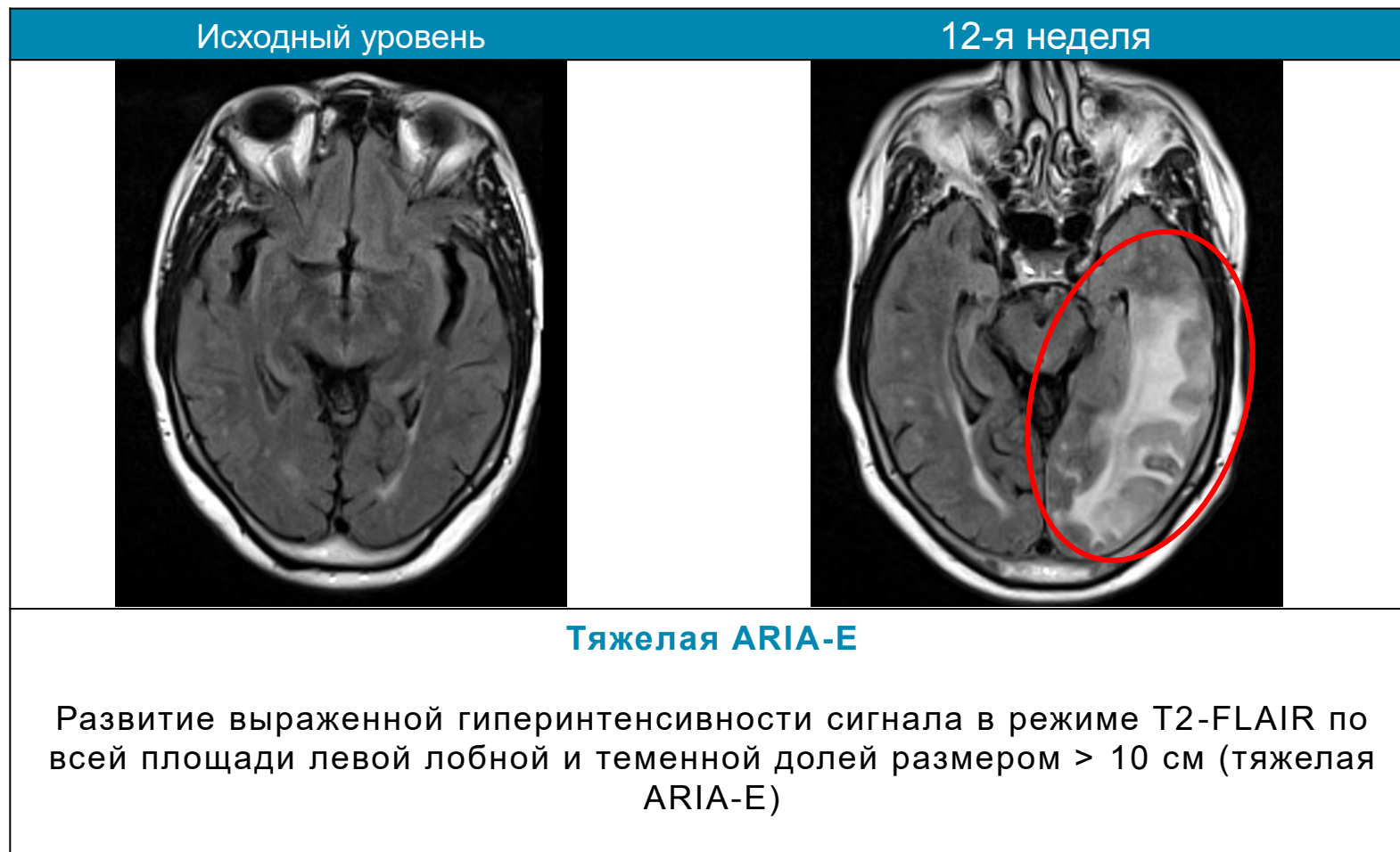


Рутинный мониторинг



Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.
ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.
Cogswell PM, et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2022;43:E19–E35.

Дифференциальная диагностика между ARIA-E и ишемическим инсультом



Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.

ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; DWI, диффузионно-взвешенное изображение; T2-FLAIR, T2 инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19-E35.

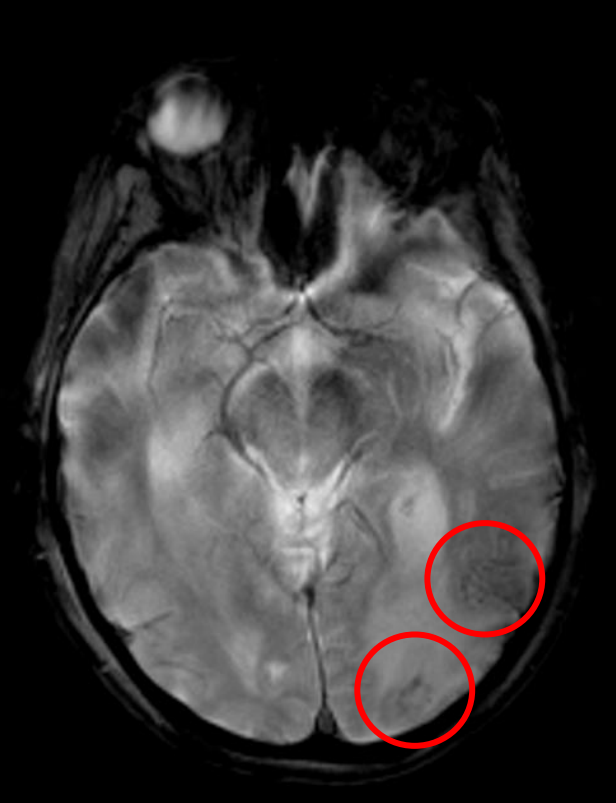
Выявление ARIA-H – микрогеморрагий, возникающих одновременно с ARIA-E

Утечка продуктов гема в паренхиму в результате ARIA-E может привести к микрогеморрагиям (ARIA-H)

ARIA-E в режиме FLAIR



ARIA-H в режиме T2*GRE

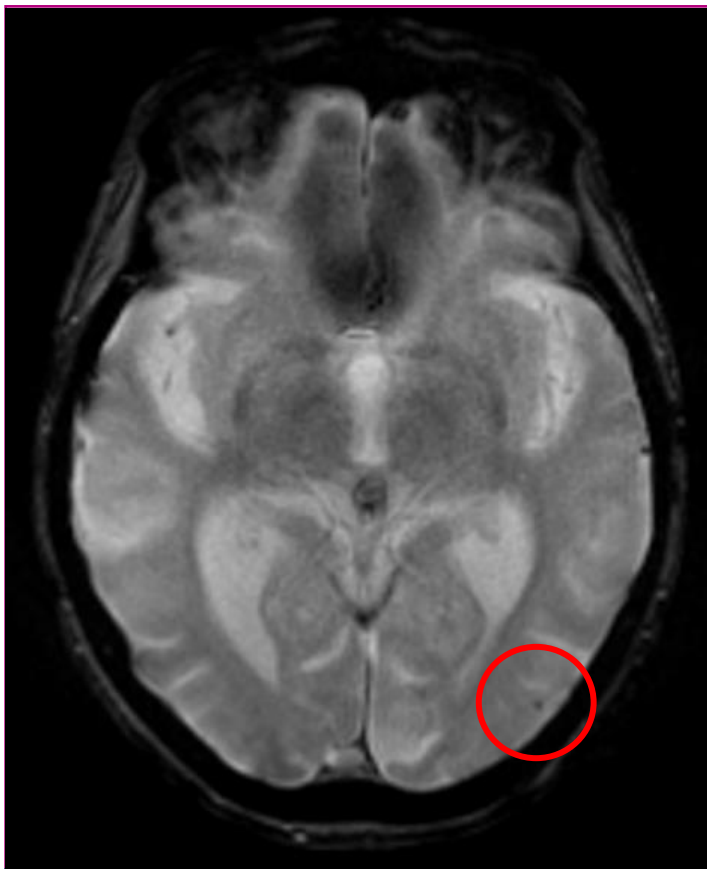


Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.

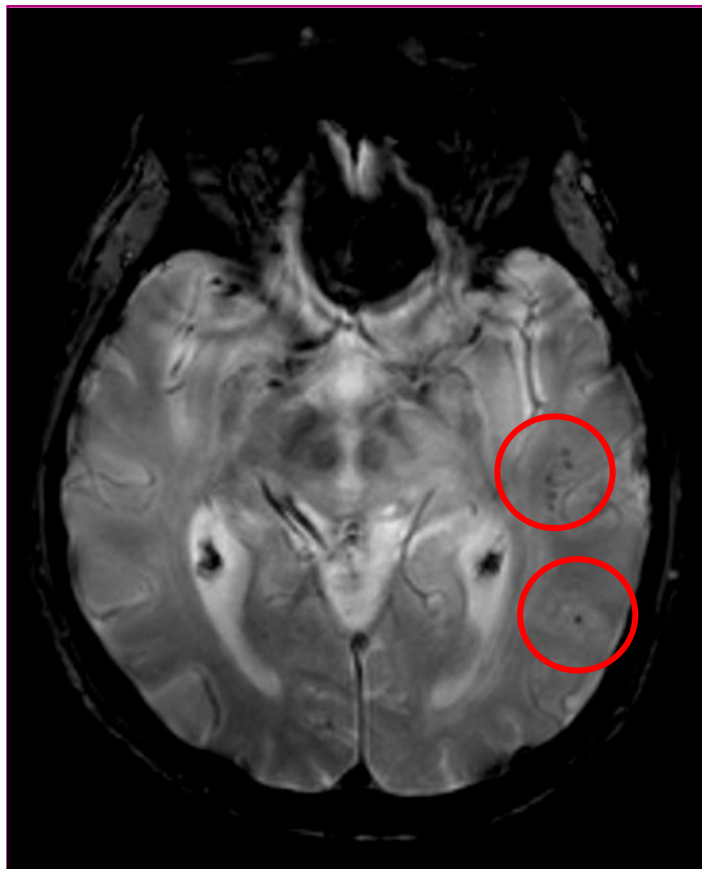
ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; GRE, градиентное эхо; T2-FLAIR, T2 инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

Выявление ARIA-H в режиме T2*GRE – микрогеморрагии



Легкая: ≤ 4



Умеренная: 5-9



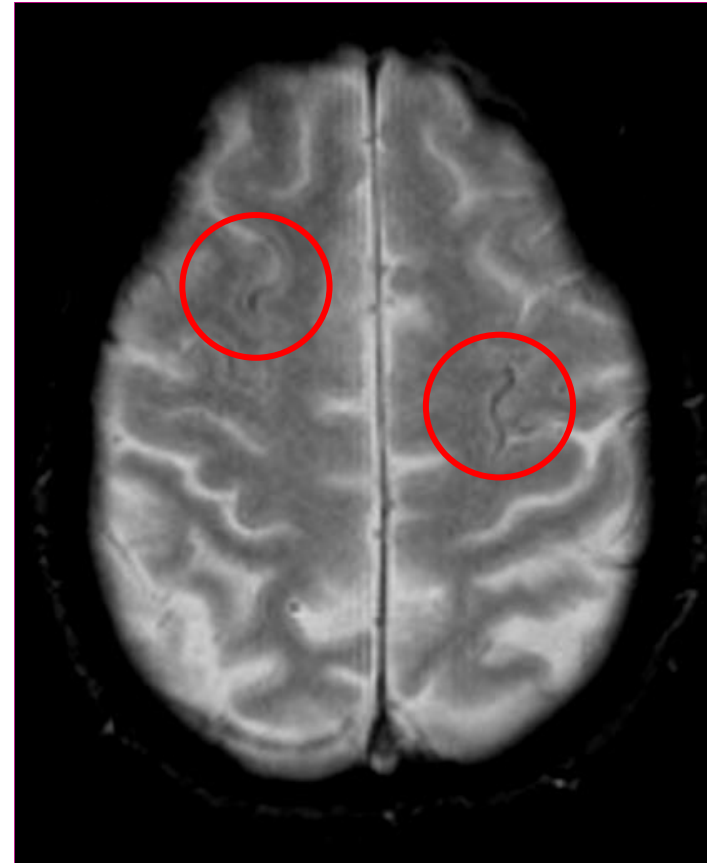
Тяжелая: ≥ 10

Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.
ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; GRE, градиентное эхо.
Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19-E35.

Выявление ARIA-H в режиме T2*GRE – поверхностный сидероз



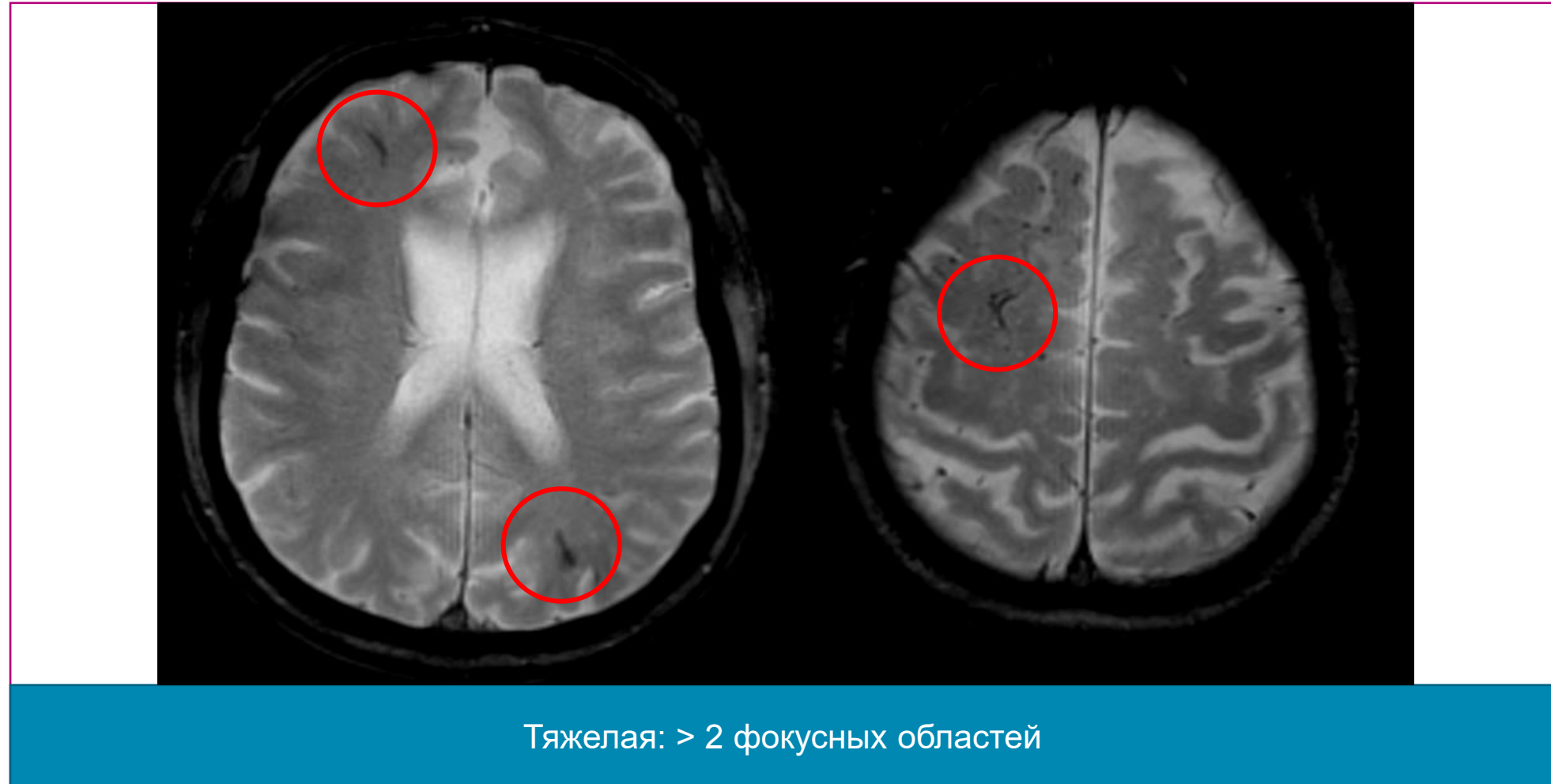
Легкая: 1 фокусная область



Умеренная: 2 фокусных области

Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.
ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; GRE, градиентное эхо.
Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

Выявление ARIA-H в режиме T2*GRE – поверхностный сидероз

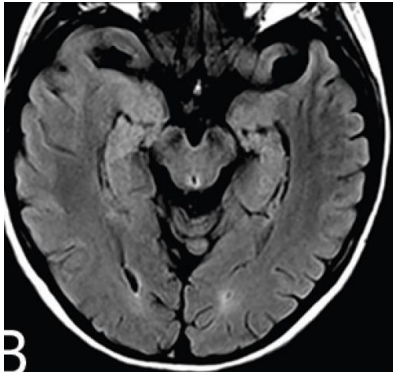


Изображения из внутреннего каталога МРТ-изображений Eisai.
ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; GRE, градиентное эхо.
Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

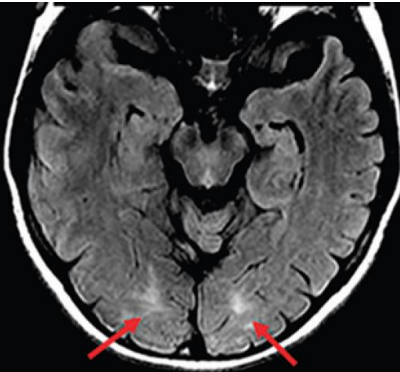
Потенциальные ошибки интерпретации результатов МРТ при выявлении ARIA-E

Если снимки пациента получены на разных сканерах, может быть трудно отличить истинную ARIA-E от технических вариаций¹

Аппарат 1:
Временная
точка 1



Аппарат 2:
Временная
точка 2



Сигнал повышенной интенсивности в режиме T2-FLAIR с обеих сторон в белом веществе затылочной области, который может быть ошибочно принят за маловыраженную ARIA-E - новая находка по сравнению с предыдущим исследованием на аппарате 1¹

Сигнал белого вещества может отличаться в зависимости от метода сканирования и интенсивности поля, например, между режимами 3D или 2D FLAIR¹

Артефакты затенения и смена сканера или последовательности могут затруднить идентификацию и дифференциацию ARIA-E от артефактов¹

- Аксиальные изображения T2-FLAIR, полученные в двух временных точках с помощью сканеров двух разных производителей¹
- Повторное сканирование участника на аппарате 1 показало, что видимая аномалия исчезла¹

ARIA-E могут быть идентифицированы с помощью T2-взвешенных последовательностей FLAIR, но могут быть полностью скрыты при T2-взвешенной визуализации²

Рисунки из Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35 (CC-BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

2D, двухмерная; 3D, трехмерная; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; МРТ, магнитно-резонансная томография; T2-FLAIR, T2 инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

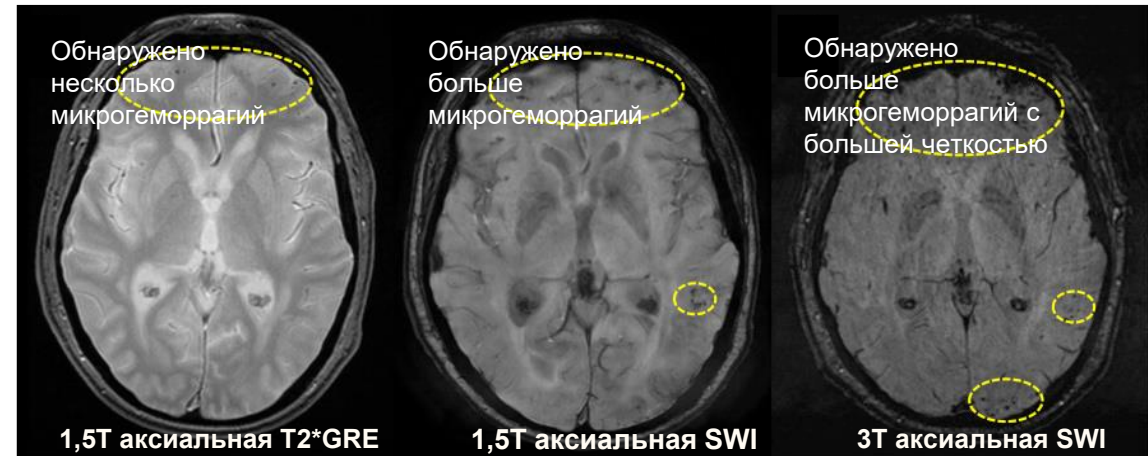
1. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35; 2. Barakos J, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1958–1965.

Потенциальные ошибки интерпретации результатов МРТ при выявлении ARIA-H

SWI - более чувствительный метод обнаружения микрогеморрагий, чем снимки T2*GRE¹

Повышение чувствительности с помощью SWI достигается путем формирования как магнитудного изображения, так и фазового изображения, и наложения фазового изображения на магнитудное³

Выраженность микрогеморрагий может возрасти в зависимости от последовательности и интенсивности магнитного поля²



Снимок пациента со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием.

При получении толстых срезов может быть трудно отличить микрогеморрагию от отсутствия сигнала за счет тока по сосуду³

Рисунок из Puy L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:598–607.

ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; GRE, градиентное эхо; МРТ, магнитно-резонансная томография; SWI, изображение, взвешенное по магнитной восприимчивости.

1. Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement*. 2011;7:367–385; 2. Puy L, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:598–607; 3. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022;43:E19–E35.

Дифференциация ARIA от других состояний

ARIA следует рассматривать в качестве предполагаемого диагноза при выявлении аномалий сигнала на МРТ у пациентов, недавно получавших моноклональные антитела для расщепления амилоидных бляшек, у которых отсутствуют признаки иного происхождения аномалий или основного заболевания¹

- При подозрении на ARIA необходимо учесть полную клиническую картину, прежде чем диагноз будет подтвержден¹
- МРТ играет ключевую роль в диагностике и дифференциальной диагностике ARIA²
- КТ, очевидно, не позволит выявить более легкие формы ARIA-отек/выпот (ARIA-E) и нечувствительна к обнаружению микрогеморрагий и сидероза (ARIA-H)²
- Для обеспечения точной диагностики ARIA необходимо обучать специалистов²

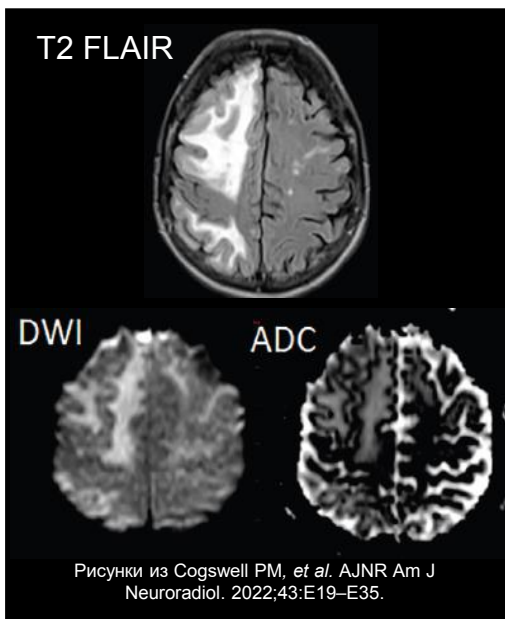
ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; КТ, компьютерная томография; МРТ, магнитно-резонансная томография.

1. Barakos J, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1958–1965; 2. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220.

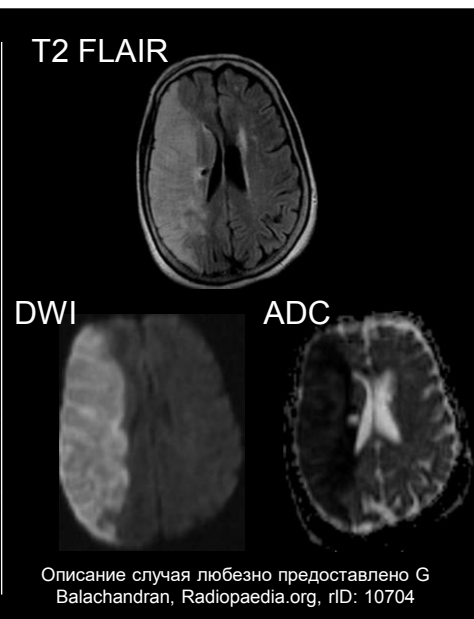
Дифференциальный диагноз: острый ишемический инсульт

T2-взвешенное аксиальное изображение в режиме FLAIR. Отек паренхимы

Тяжелая ARIA-E^{1*}



Ишемический инсульт в бассейне правой СМА²



- Гиперинтенсивность в режиме FLAIR при ишемическом инсульте может имитировать ARIA-E в виде отека паренхимы³
- DWI необходимо для того, чтобы дифференцировать ARIA-E от ишемического инсульта³
- Признаки и симптомы ишемического инсульта включают: острое начало, гемипарезы, дисфагию или дизартрию, парез мышц лица, парестезии, нарушения движения глаз и нарушения полей зрения⁴
- Знание анамнеза пациента в отношении приема моноклональных антител, расщепляющих амилоид, помогает установить диагноз ARIA³

Рисунки воспроизведены из Radiopaedia.org; описание случая любезно предоставлено G Balachandran G; rID: 10704; (CC-BY-NC-SA 3.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>) и Cogswell PM, et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2022;43:E19–E35.

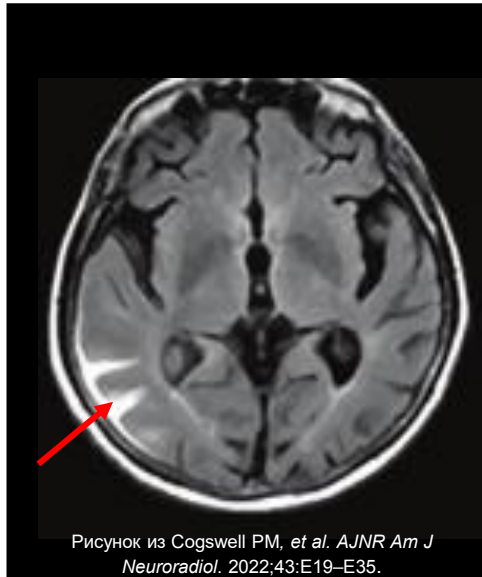
*Подтверждено, что гиперинтенсивный сигнал на DWI проявляется как T2-просвечивание на карте ADC, что позволяет отличить ARIA-E от острой ишемии или цитотоксического отека другого генеза. ADC, кажущийся коэффициент диффузии; ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; DWI - диффузионно-взвешенное изображение; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости; СМА, средняя мозговая артерия; T2-FLAIR, T2 инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

1. Cogswell PM, et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2022;43:E19–E35; 2. Radiopaedia.org. Доступно по адресу: <https://radiopaedia.org/cases/mri-in-hyperacute-stroke-1?lang=gb>. Доступ от февраля 2024 г.; 3. Barakos J, et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34:1958–1965; 4. Yew KS and Cheng EM. Am Fam Physician. 2015;91:528–536.

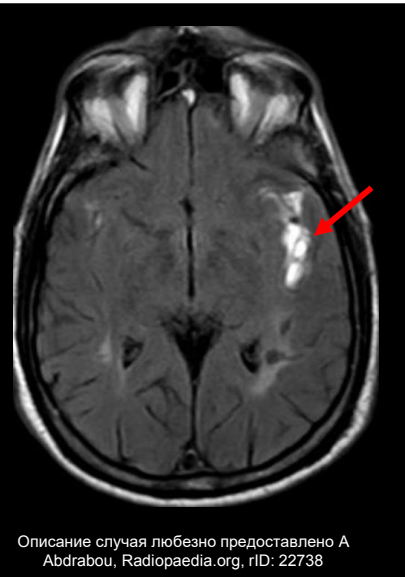
Дифференциальный диагноз: субарахноидальное кровоизлияние (САК)

T2 аксиальное изображение в режиме FLAIR. Выпот

Умеренная ARIA-E¹



САК²



- Лептоменингеальная гиперинтенсивность на FLAIR при САК может имитировать ARIA-E в виде выпота³
- Дифференциация между ARIA и САК требует системного клинического и диагностического подхода³
- САК обычно имеет ряд признаков и симптомов, включая сильную головную боль, сопровождающуюся тошнотой или рвотой⁴
- Также могут наблюдаться нарушения сознания и очаговые неврологические симптомы⁴

Рисунки воспроизведены из Radiopaedia.org; описание случая любезно предоставлено A Abdrabou A; rID: 22738; (CC-BY-NC-SA 3.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>) и Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости; САК, субарахноидальное кровоизлияние; T2-FLAIR, T2 инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

1. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35; 2. Radiopaedia.org. Radiopaedia. Доступно по адресу: <https://radiopaedia.org/cases/subarachnoid-haemorrhage-11>. Доступ от февраля 2024 г.;

3. Barakos J, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1958–1965; 4. Tetsuka S, et al. *BMC Neurol.* 2016;16:196.

Дифференциальный диагноз: синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ)

Отек на T2-взвешенном изображении в режиме FLAIR

Умеренная ARIA-E¹

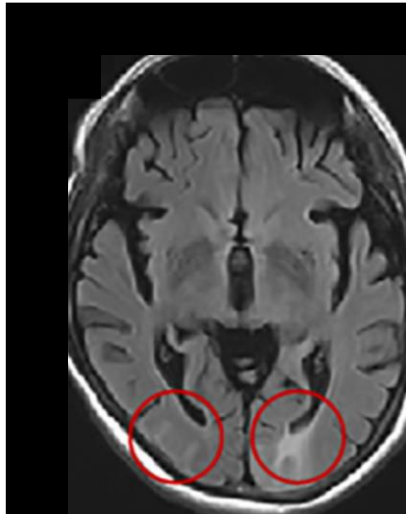


Рисунок из Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220.

СЗОЭ²



Описание случая любезно предоставлено H Salam, Radiopaedia.org, rID: 7697

- СЗОЭ при визуализации может напоминать ARIA-E³
- СЗОЭ часто развивается в результате приема цитотоксических препаратов или таких состояний, как преэклампсия, сепсис, почечная недостаточность или аутоиммунные расстройства⁴
- Признаки СЗОЭ включают в себя следующее:⁴
 - Энцефалопатия, эпилептические приступы, нарушения зрения и очаговые неврологические нарушения
- К менее специфическим признакам относятся:⁴
 - Головная боль, тошнота, рвота
- В этом случае **для дифференциации важен анамнез заболевания**

Рисунки воспроизведены из Radiopaedia.org; описание случая любезно предоставлено H Salam; rID: 7697; (CC-BY-NC-SA 3.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>) и Barakos J, et al. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;2:211–220 (CC-BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

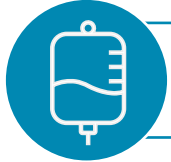
ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; FLAIR, инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости; СЗОЭ, синдром задней обратимой энцефалопатии; T2-FLAIR, T2 инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости.

1. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220; 2. Radiopaedia. Доступно по адресу: <https://radiopaedia.org/cases/posterior-reversible-encephalopathy-syndrome-pres?lang=gb>. Доступ от февраля 2024 г.; 3. Barakos J, et al. *AJNR AM J Neuroradiol.* 2013;34:1958–1965; 4. Fischer M, et al. *J Neurol.* 2017;264:1608–1616.

Терапия ARIA

ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации.

Терапия ARIA



Следует обращаться к инструкции по применению моноклональных антител, расщепляющих амилоид, для рекомендаций по мониторингу и лечению ARIA



Следует обсуждать ARIA и связанные с ними симптомы с пациентами и лицами, осуществляющими уход, до начала лечения, в том числе важность проведения MPT-мониторинга и необходимость срочного обследования в случае появления клинических признаков ARIA¹



По возможности следует использовать MPT для оценки симптомов ARIA; КТ-сканирования может быть недостаточно для выявления рентгенологических особенностей, особенно ARIA-H, по причине относительно низкой пространственной четкости и разрешения по сравнению с MPT²



ARIA-E чаще всего выявляются при рутинной обзорной MPT у пациентов без клинических проявлений, что подчеркивает необходимость мониторинга в начале терапии³

ARIA, амилоид-связанные аномалии визуализации; ARIA-E, амилоид-связанные аномалии визуализации - отек/выпот; ARIA-H, амилоид-связанные аномалии визуализации - отложение гемосидерина/кровоизлияние; КТ, компьютерная томография; MPT, магнитно-резонансная томография.

1. Cummings J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9:221–230; 2. Barakos J, et al. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;2:211–220; 3. Cogswell PM, et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2022;43:E19–E35.

Данный материал предоставлен ООО «Эйсай»
в качестве информационной поддержки специалистов здравоохранения

ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 65 к.1, этаж 21, комн. 5.02
Тел.: +7 (495) 580-7026
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru