

## ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ АМИЛОИДНАЯ АНГИОПАТИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Корнилова А.А., Лагода О.В., Танашиян М.М.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*В статье на основании разбора клинического случая дается определение церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) и ее симптомов, обсуждаются вопросы диагностики и лечения. Описываются методы и режимы нейровизуализации, в том числе магнитно-резонансной томографии (МРТ), верифицирующие микрокровоизлияния в веществе головного мозга. Обсуждается роль и значимость нарушений ритма сердца в генезе ишемического инсульта, приводятся шкалы для оценки риска его возникновения. Приведенное наблюдение неврологического, соматического, нейровизуализационного, нейропсихологического статуса пациента 62 лет подтверждает достаточно редко встречающееся сочетание вероятной ЦАА, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий и повторных геморрагических нарушений мозгового кровообращения (НМК). Актуальность описываемого случая — это сложная клиническая дилемма, базируемая на фактически взаимоисключающих рекомендациях по фармакологической коррекции подобных состояний. Подчеркивается, что во многих мультицентровых клинических исследованиях об эффективности антитромботических препаратов (антиагрегантов, антикоагулянтов) в лечении и профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения важным критерием исключения является геморрагический инсульт в анамнезе (в связи в том числе с разнонаправленностью изменений показателей гемостаза). С учетом полученных в динамике клинических и лабораторных данных определена тактика лечения описываемого пациента. Обсуждаются результаты исследований, связанных с лечением коморбидной патологии, которая в каждом конкретном случае должна становиться предметом разработки персонализированного алгоритма ведения пациентов.*

**Ключевые слова:** вероятная церебральная амилоидная ангиопатия; Бостонские критерии; фибрилляция предсердий; антитромботическая терапия; цереброваскулярная болезнь.

**Для цитирования:** Корнилова А.А., Лагода О.В., Танашиян М.М. Церебральная амилоидная ангиопатия в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(4):31–37. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-31-37.

**Для корреспонденции:** Корнилова Анастасия Александровна — аспирант, врач-невролог 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии»; e-mail: kornilovaa715@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Корнилова А.А., e-mail: kornilovaa715@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7688-3669>

Лагода О.В., e-mail: angionev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>

Танашиян М.М., e-mail: mtanashyan@neurology.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

## CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY IN ASSOCIATION WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

Kornilova A.A., Lagoda O.V., Tanashyan M.M.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*The present article addresses the definition of cerebral amyloid angiopathy (CAA) and its symptoms based on the analysis of the medical case; the issues of diagnosis and treatment of this pathology are discussed. The Boston criteria, which became the basis for diagnosis, study of clinical manifestations and progression of CAA and approaches to its therapy, are presented. Methods and modes of neuroimaging, including magnetic resonance imaging (MRI), which verify micro cerebral haemorrhage, are described. At the same time, the role and significance of cardiac arrhythmias in the genesis of ischemic stroke are discussed, and scales for assessing the risk of its occurrence are presented. The observation of the neurological, somatic, neuroimaging, neuropsychological status of a 62-year-old patient confirms quite rare combination of probable CAA, paroxysmal atrial fibrillation and repeated hemorrhagic functional apoplexy (FA). The relevance of the case described, is a complex clinical dilemma based on mutually exclusive recommendations for the pharmacological correction of such conditions. It is emphasized that in many multicenter clinical studies on the effectiveness of antithrombotic medication (antiaggregants, anticoagulants) in the treatment and prevention of ischaemic functional apoplexy, an important exclusion criterion is a hemorrhagic stroke in past history (including the multiple changes in haemostasis indicators). Taking into account the obtained clinical and laboratory data in the dynamics, the tactics of treating the described patient were determined. The results of studies related to the treatment of comorbid pathology that should become the subject of the development of a personalized algorithm for managing patients in each specific case, are discussed.*

**Key words:** probable cerebral amyloid angiopathy; Boston criteria, atrial fibrillation; antithrombotic therapy; cerebrovascular disease.

**For citation:** Kornilova A.A., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. Cerebral Amyloid Angiopathy in Combination with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(4):31–37. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-4-31-37.

**For correspondence:** Kornilova A.A. — e-mail: kornilovaa715@gmail.com

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Information about authors**

Kornilova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-7688-3669>; e-mail: kornilovaa715@gmail.com

Lagoda O.B., <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; e-mail: angionev@gmail.com

Tanashyan M.M., <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

Received 16.07.20

Accepted 31.07.20

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) — заболевание, характеризующееся патологическим нарушением элиминации бета-амилоида и его отложением в корковых и лептоменингеальных артериях, артериолах, капиллярах и, в редких случаях, венах головного мозга. Нередко подобные состояния сопровождаются развитием внутримозговых микрокровоизлияний, которые могут протекать клинически бессимптомно [1]. Согласно данным аутопсии ЦАА выявляется у 21% лиц в возрасте 61–70 лет, у 42% лиц в возрасте 71–80 лет, у 57% лиц в возрасте 81–90 лет и у 69% лиц в возрасте 91–100 лет [2]. Отложение амилоида вызывает эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и целостности гематоэнцефалического барьера [3]. Возможна клиническая и нейровизуализационная гетерогенность ЦАА, что может быть связано с особенностями распределения амилоида в сосудистой системе головного мозга [3] и воздействием генетических и сосудистых факторов риска.

S.M. Greenberg и соавт. в 1996 г. на основании детального изучения типичной клинической картины пациентов с ЦАА были разработаны Бостонские критерии, частично модифицированные в 2010 и в 2018 гг. Эти критерии стали основой для диагностики, изучения клинических проявлений и подходов к терапии ЦАА [4, 5].

К ЦАА относятся клинические случаи с рецидивирующими единичными или множественными внутричерепными микрокровоизлияниями, ограниченными долями мозга при отсутствии других причин кровоизлияний (допускаются кровоизлияния в полушария мозжечка), корковый поверхностный гемосидероз, возраст пациентов  $\geq 55$  лет.

На основании модифицированных Бостонских критериев различают:

- 1) определенную ЦАА, подтвержденную при патоморфологическом исследовании;
- 2) вероятную ЦАА с поддерживающей патологией. Данный тип ЦАА устанавливается на основании клинических данных, а также исследованиях полученного биоматериала (эвакуированная гематома или корковая биопсия);
- 3) вероятную ЦАА, базирующуюся на клинической картине и данных нейровизуализации;
- 4) возможную ЦАА, характеризующуюся единичными кровоизлияниями, долевыми цере-

бральными микрокровоизлияниями, корковым поверхностным сидерозом [4, 5].

Показатели нейровизуализации — долевыми гематомами, множественными строгими долевыми микрокровоизлияниями, корковым поверхностным гемосидерозом, гиперинтенсивность белого вещества, корковые микроинфаркты — играют большую роль в диагностике ЦАА. Отличия между ЦАА и гипертонической церебральной микроангиопатией заключаются в том, что микрокровоизлияния в первом случае являются преимущественно лобарными и расположены главным образом в задних отделах головного мозга, а во втором случае — локализуются в основном в глубинных структурах головного мозга [24, 25]. Однако ни один из этих критериев не выступает надежным диагностическим маркером для клинических исследований [6, 7].

Одним из основных методов диагностики ЦАА является магнитно-резонансная томография (МРТ) в режиме SWI (Susceptibility Weighted Imaging), который достаточно чувствителен к выявлению микрокровоизлияний, но имеет ряд ограничений к широкому применению, учитывая высокую стоимость и наличие противопоказаний к исследованию [10, 11, 12, 25]. М.А. Rodrigues и соавт. (2018) предложили новую, высокочувствительную модель для прогнозирования ЦАА-ассоциированного внутримозгового кровоизлияния, которая объединяет данные рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) головного мозга с определением генотипа APOE  $\epsilon 4$  [8, 9].

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частая форма кардиальной патологии, приводящая к развитию ишемического инсульта. Согласно данным литературы, от 20–30% ишемических инсультов является следствием эмболических осложнений ФП [28, 29]. Основным методом профилактики развития инсульта при этом нарушении ритма сердца служит назначение антитромботических (преимущественно антикоагулянтных) препаратов. Шкалы для оценки риска развития ишемического инсульта (оценка CHA2DS2-VaSc) или кровоизлияния (оценка HAS-BLED) основываются преимущественно на наличии сопутствующей соматической патологии без учета возможной ЦАА [13–15, 26]. Выявление ЦАА крайне важно, поскольку рекомендованное всеми клиническими рекомендациями назначение антиагрегантов или антикоагулянтов у пациентов с кардиальной патологией увеличивает риск развития внутримозго-

вого кровоизлияния у лиц с наличием ЦАА [4, 5]. В большинстве исследований и рекомендаций о возобновлении или начале антикоагулянтной терапии после перенесенного внутримозгового кровоизлияния у пациентов с ФП не рассматривается возможность наличия ЦАА [16].

В связи с недостаточной освещенностью в литературе тактики ведения таких пациентов с коморбидной патологией, лечение которых может быть затруднено в связи со взаимоисключающими требованиями к подходам терапии, приводим наше клиническое наблюдение.

Пациент Ш., 62 года, поступил в отделение 18 ноября 2019 г. с жалобами на нарушение речи — трудности в подборе слов, нечеткое зрение, общую слабость.

Сбор анамнеза затруднен из-за речевых нарушений. Со слов родственников и из предоставленной медицинской документации стало известно, что пациент около 7 лет страдает гипертонической болезнью с максимальными значениями артериального давления (АД) до 190/100 мм рт. ст. Постоянно принимает утром лозартан 50 мг и бисопролол 5 мг; АД контролирует, адаптирован к уровню 110/70 мм рт. ст.

В 2013 г. перенес нарушение мозгового кровообращения с развитием кровоизлияния в правой затылочной доле — клинически это проявлялось остро возникшей головной болью, левосторонним гемипарезом, более выраженным в проксимальных отделах руки и ноги, анизорефлексией ( $D < S$ ) — присутствовал симптом Бабинского слева. По данным МРТ головного мозга были выявлены субдуральные гематомы в правой лобной и затылочной областях, а также очаги глиоза в белом веществе полушарий головного мозга. Проходил стационарное лечение — на фоне гипотензивной, противоотечной и нейрометаболической терапии отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе в виде увеличения объема активных движений в левой кисти. Ходил, самостоятельно себя обслуживал.

На протяжении последующих 3 лет состояние было стабильным, принимал гипотензивные препараты, старался поддерживать уровень значений АД не более 140/90 мм рт. ст. Также проводилась антиагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут.

В мае 2016 г. на фоне полного благополучия отметил развитие интенсивной головной боли, головокружения, осиплости голоса. Бригадой скорой медицинской помощи было зафиксировано АД 145/90 мм рт. ст., пациент был доставлен в стационар. При выполнении МРТ головного мозга были выявлены признаки острого внутримозгового кровоизлияния в левой затылочно-височной области. В неврологическом статусе выявлялись сложности построения речи, легкий парез в левой ноге, патологические стопные знаки справа, выпадение поля зрения слева.

За время госпитализации отмечался эпизод затруднения дыхания, сердцебиения, при проведении ЭКГ был зафиксирован пароксизм ФП с последующим медикаментозным восстановлением ритма. По-

сле проведения лечения был выписан с положительной динамикой с диагнозом «Кровоизлияние в левое полушарие головного мозга на фоне артериальной гипертензии. Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий CHADS2-VASC 4 балла, HAS-BLED 3 балла. Пароксизм 03.05.2016 г.». С целью вторичной профилактики инсульта был рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты в дозировке 75 мг/сут. Следующие 3 года пациент регулярно принимал гипотензивные, антиагрегантные препараты, эпизодически проводилась нейрометаболическая терапия.

3 ноября 2019 г. родственники пациента заметили постепенно нарастающую заторможенность, вялость, адинамичность, перепады настроения от благодушия до резкого возбуждения, затем развилась интенсивная головная боль. При проведении мультиспиральной рентгеновской КТ головного мозга было выявлено паренхиматозное кровоизлияние в левой височной доле с умеренным масс-эффектом, проводилась нейрометаболическая, противоотечная, противоболевая терапия.

Вместе с тем родственников беспокоило общее состояние больного — резкие изменения настроения и нежелание контактировать с ними, в связи с чем пациент 18 ноября 2019 г. был госпитализирован в Научный центр неврологии для определения дальнейшей тактики ведения. При поступлении в неврологическом статусе: в сознании, контактен. Критика к своему состоянию снижена. Акустико-мнестическая афазия с элементами сенсорной афазии. Левосторонняя гомонимная гемианопсия. Инструкции выполняет, на вопросы пытается отвечать. Менингеальных знаков нет. Глазные щели равные, левый зрачок чуть шире правого, фотореакции и корнеальные рефлексы сохранены. Диплопии нет. Нистагма нет. Лицо асимметрично, опущен правый угол рта, сглаженность правой носогубной складки. Язык по средней линии. Дисфагии, дисфонии, дизартрии нет. Легкое снижение мышечной силы в левой ноге до 4 баллов. Походка без опоры на трость. Сухожильные рефлексы симметричны, снижены на ногах. Симптом Бабинского с 2 сторон. Чувствительность не изменена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга пошатывается. Функции тазовых органов контролирует. В соматическом статусе отмечалась пастозность обеих голеней. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 75 в мин, АД 110/80 мм рт. ст.

За время наблюдения показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы в пределах референсных значений. Отмечалось изменение агрегации тромбоцитов с различными индукторами агрегации: под влиянием адреналина 50% (норма 37–43%), под влиянием АДФ 18% (норма 40–46%). На ЭКГ, а также при суточном холтеровском мониторировании отмечался синусовый ритм сердца. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы не обнаружило гемодинамически значимых стенозов.

Осмотр нейропсихолога выявил значительное колебание работоспособности и повышенную ис-

тощаемость, негативизм, зрительные и зрительно-пространственные нарушения, а также дефицитарность в сфере динамического праксиса. Результат по данным Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA-тест) составил 21 балл.

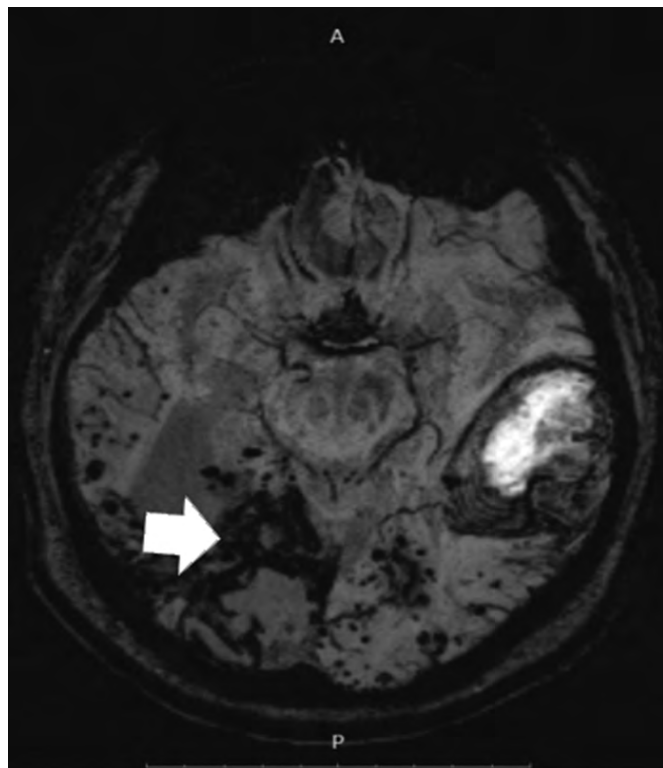
В связи с ухудшением клинического состояния было принято решение о проведении МРТ головного мозга.

В субкортикальном белом веществе височной доли левого полушария большого мозга выявлена зона округлой формы неоднородно повышенной интенсивности МР-сигнала с гипоинтенсивным в режимах T2, T2 d-f, SWI ободком, повышенной интенсивности — в T1 объемом около 40 см<sup>3</sup>, окруженная зоной перифокального отека. В сером и прилежащем белом веществе затылочной и частично теменной долей правого полушария большого мозга выявляется зона с четкими неровными контурами повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2, гетерогенно измененной в T2 d-f, пониженной и с включениями повышенной интенсивности — в T1. Отмечен отрицательный масс-эффект в виде расширения заднего рога правого бокового желудочка мозга, расширения субарахноидального пространства на уровне описанной зоны. Остальные отделы ликворосодержащего пространства в пределах возрастной нормы. В глубоких и субкортикальных отделах белого вещества обоих полушарий большого мозга выявлялись немногочисленные очаги повы-

шенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и T2 d-f, которые не определялись в T1. В субкортикальном белом веществе выявлены множественные точечные очаги пониженной интенсивности МР-сигнала в режиме SWI (гемосидерин). Интраселлярное пространство не изменено, контуры гипофиза четкие, ровные, размеры: высота — 0,4 см, ширина — 1,3 см, длина — 1,2 см, воронка гипофиза расположена по средней линии. Краниовертебральный переход без особенностей. Фрагментарно утолщена слизистая левой камеры лобной пазухи. Остальные пазухи носа воздушны.

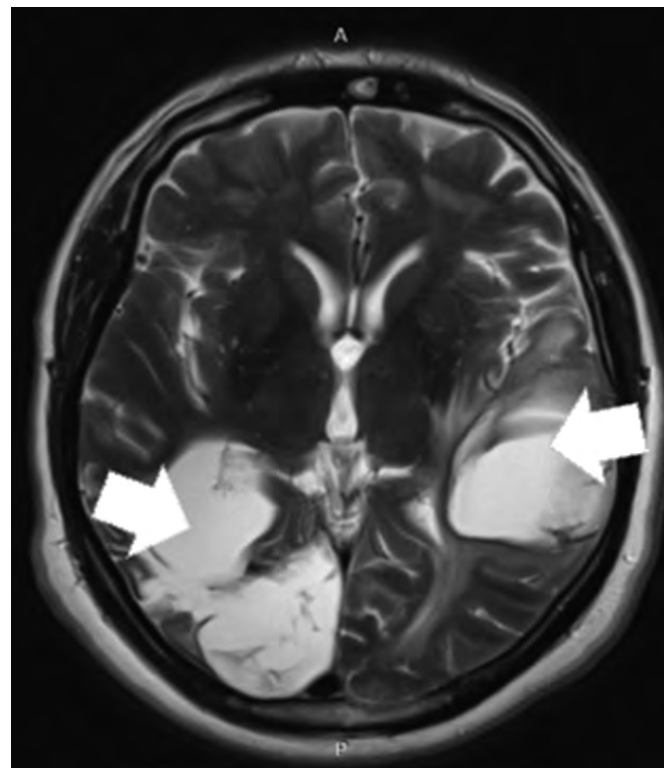
Заключение: МРТ-данные соответствуют подострому лобарному кровоизлиянию в левом полушарии большого мозга, постинфарктным изменениям в правом полушарии большого мозга, изменениям в обоих полушариях большого мозга, вероятнее всего, сосудистого генеза с наличием множественных мелких субкортикальных кровоизлияний, что может соответствовать церебральной амилоидной микроангиопатии (рис. 1, рис. 2).

Учитывая анамнез заболевания, данные клинической картины, а также результаты МРТ-диагностики с учетом Бостонских критериев 2018 г., был выставлен диагноз «Вероятная церебральная амилоидная ангиопатия. Последствия повторных нарушений мозгового кровообращения по геморрагическому типу от 2013, 2016, 2019 гг. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий CHADS2-VASC 4 балла,



**Рис. 1.** МРТ головного мозга. Очаги пониженной интенсивности МР-сигнала в режиме SWI (гемосидерин)

**Fig. 1.** MRI of cerebrum. Foci of reduced intensity of the MR signal in the SWI mode (hemosiderin)



**Рис. 2.** МРТ головного мозга. Подострое лобарное кровоизлияние в левом полушарии, постинфарктные изменения в правом полушарии большого мозга

**Fig. 2.** MRI of cerebrum. Subacute lobar hemorrhage in the left hemisphere, postinfarction changes in the right hemisphere of cerebrum

HAS-BLED 3 балла. Пароксизм 03.05.2016 г., медикаментозная коррекция».

В связи с наличием лобарных гематом различных сроков давности и коркового поверхностного сидероза, а также относительно удовлетворительной и компенсированной сердечной деятельностью, не сопровождающейся повышенным тромбогенным потенциалом и требующим коррекции гемостаза, было принято решение от назначения антитромботической терапии воздержаться в связи с высоким риском кровотечения.

За время госпитализации проводились нейрометаболическая, гипотензивная, седативная терапия, занятия с логопедом, физиотерапия. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде стабилизации общего состояния и артериального давления, улучшения речи и настроения. Пациент был выписан для продолжения реабилитационных мероприятий.

При повторном амбулаторном визите в июне 2020 г. повторных нарушений мозгового кровообращения не отмечено, на фоне сохранной гемодинамики (АД 140/90 мм рт. ст., пульс 84 удара в минуту, ритмичный) неврологический статус прежний, пациент самостоятелен в быту, настроение удовлетворительное. Рекомендовано наблюдение неврологом и кардиологом, продолжение гипотензивной терапии, а также повторное МРТ-исследование головного мозга.

### Обсуждение

Проблема коморбидности все чаще становится краеугольным камнем во врачебной практике. Часто у пациентов сочетаются несколько заболеваний, терапевтический подход к которым может быть взаимоисключающим, что свидетельствует о необходимости разработки более персонализированных подходов к оптимальной профилактике и лечению каждого из сопутствующих расстройств.

ЦАА — одна из форм ангионеврологических заболеваний с метаболическим звучанием и очень реактивной на лечение гемостазиологической картиной.

Возможности нейровизуализации значительно улучшили диагностику геморрагических форм нарушений мозгового кровообращения. В этом контексте в диагнозе у пациентов с рецидивирующими лобарными кровоизлияниями, не связанными с гипокоагуляцией, сосудистыми мальформациями, травмами, васкулитом, следует помнить о ЦАА.

Гетерогенность проявлений ЦАА и ее возможные сочетания с другой патологией — пароксизмальной ФП с самостоятельной составляющей возникновения острого НМК — в нашем конкретном случае требует длительного и правильного мониторинга основных патогенетических механизмов заболевания. Назначение согласно клиническим рекомендациям препаратов диаметрально противоположного действия, способствующих при одной патологии гипо-, а при другой — гиперкоагуляции, может способствовать возникновению повторных ухудшений церебральной гемодинамики. Следует

обратить внимание, что у пациентов с ЦАА и ФП для оценки риска рецидива кровоизлияния, а также решения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии, помимо стандартных режимов МРТ целесообразно выполнение последовательности, подтверждающей наличие микрокровоизлияний и отложений гемосидерина. Несмотря на известные клинические последствия ЦАА, определение риска кровотечения с помощью шкал (например, HAS-BLED) может привести к недооценке вероятности их возникновения, особенно у пожилых пациентов.

Частота рецидивов кровоизлияний при ЦАА достигает 7% в год. В клинической практике у 25% пациентов с ЦАА-ассоциированными кровоизлияниями и сопутствующими нарушениями ритма сердца возобновляется терапия пероральными антикоагулянтами после НМК. Большие объемы кровоизлияния ассоциированы с худшими клиническими исходами и дополнительными рисками, но современные рекомендации не предлагают четкого алгоритма действий, поскольку во многих мультицентровых клинических исследованиях эффективности антитромботических препаратов важным критерием исключения является наличие в анамнезе геморрагического инсульта [17, 18]. Тем не менее значительно более высокие профили безопасности новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином и препаратами ацетилсалициловой кислоты начали оспаривать это положение [19, 22]. Однако долгосрочные данные о безопасности прямых пероральных антикоагулянтных препаратов после лобарного внутримозгового кровоизлияния отсутствуют. В исследовании AVERROES-MRI апиксабан не ассоциировался с повышенным риском кровоизлияния (любой локализации) по сравнению с аспирином через один год, но необходимы более масштабные исследования на пациентах с множественными долевыми кровоизлияниями в анамнезе для назначения этого препарата при ФП и вероятной ЦАА [20, 21]. В исследовании на мышах были получены гистологические и биохимические доказательства удовлетворительной переносимости дабигатрана без возникновения кровоизлияния [23]. В систематическом обзоре было показано, что наличие микрокровоизлияний, гемосидероза связано с вероятностью развития повторного внутримозгового кровоизлияния, поэтому назначение антикоагулянтов, ассоциированных с гипокоагуляцией, требует углубленного анализа рисков и выгод с использованием междисциплинарного подхода [27].

### Заключение

Комплексная оценка и мониторинг клинических, нейровизуализационных и гемостазиологических данных будет способствовать своевременной диагностике, адекватному лечению и профилактике повторных НМК при ЦАА, а наличие коморбидной патологии должно становиться в каждом конкретном случае предметом разработки персонализированного алгоритма ведения пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Weber S.A., Patel R.K., Lutsep H.L. Cerebral amyloid angiopathy: Diagnosis and potential therapies. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018;18:503–513. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1480938>
2. Attems J., Lauda F., Jellinger K.A. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study. *J. Neurol.* 2008;255(1):70–76. doi:10.1007/s00415-008-0674-4
3. Charidimou A., Linn J., Vernooij M.W., Opherk C., Akoudad S., Baron J.C. et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain: a Journal of Neurology*. 2015;138(8):2126–2139. <https://doi.org/10.1093/brain/awv162>
4. Charidimou A., Fox Z., Werring D.J., Song M. Mapping the landscape of cerebral amyloid angiopathy research: an informetric analysis perspective. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016;87(3):252–259. doi:10.1136/jnnp-2015-310690
5. Greenberg S.M., Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018;49(2):491–497. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016990
6. Greenberg S.M., Al-Shahi Salman R., Biessels G.J., van Buchem M., Cordonnier C., Lee J.M. et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *The Lancet. Neurology*. 2014;13(4):419–428. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70003-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70003-1)
7. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4–11. [Kulesh A.A., Drobaha V.E., Shestakov V.V. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy — from pathogenesis to clinical significance. *Nevrologija, nejropsihijatrija, psihosomatika*. 2018;10(3):4–11. (in Russian)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
8. Rodrigues M.A., Samarasekera N., Lerpiniere C., Humphreys C., McCarron M.O., White P.M. 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. *The Lancet. Neurology*. 2018;17(3):232–240. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30006-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30006-1)
9. Salman R.A., Rodrigues M. The Edinburgh diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with moderate/severe cerebral amyloid angiopathy, 2010–2016 [image]. University of Edinburgh. Centre for Clinical Brain Sciences. 2017. <http://dx.doi.org/10.7488/ds/2262>
10. Weber S.A., Patel R.K., Lutsep H.L. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018;18(6):503–513. doi:10.1080/14737175.2018.1480938
11. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C., Viswanathan A., Al-Shahi Salman R., Warach S. et al. Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *The Lancet. Neurology*. 2009;8(2):165–174. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70013-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70013-4)
12. Cheng A.L., Batool S., McCreary C.R., Lauzon M.L., Frayne R., Goyal M. et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2\*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke*. 2013;44(10):2782–2786. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002267>
13. Lovelock C.E., Cordonnier C., Naka H., Al-Shahi Salman R., Sudlow C.L., Edinburgh Stroke Study Group, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010;41(6):1222–1228. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.572594>
14. Charidimou A., Peeters A.P., Jäger R., Fox Z., Vandermeeren Y., Laloux P. et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2013;81(19):1666–1673. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435298.80023.7a>
15. DeSimone C.V., Graff-Radford J., El-Harasis M.A., Rabinstein A.A., Asirvatham S.J., Holmes D.R. Cerebral amyloid angiopathy and implications for atrial fibrillation management. *The Lancet*. 2017;390(10089):9–11. doi:10.1016/s0140-6736(17)31326-0
16. Xu W.W., Hu S.J., Wu T. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2017;18(7):567–576. doi:10.1631/jzus. B1600143
17. Shoamanesh A., Charidimou A., Sheth K.N. Comorbid Atrial Fibrillation in Cerebral Amyloid Angiopathy-related Intracerebral Hemorrhage: Between a Rock and a Hard Place. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(11):104351. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104351
18. DeSimone C.V., Graff-Radford J., El-Harasis M.A., Rabinstein A.A., Asirvatham S.J., Holmes D.R. Cerebral Amyloid Angiopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(9):1173–1182. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.724
19. Charidimou A., Shoamanesh A., Al-Shahi Salman R., Cordonnier C., Perry L.A., Sheth K.N. et al. Cerebral amyloid angiopathy, cerebral microbleeds and implications for anticoagulation decisions: The need for a balanced approach. *International journal of stroke*. 2018;13(2):117–120. <https://doi.org/10.1177/1747493017741384>
20. O'Donnell M.J., Eikelboom J.W., Yusuf S., Diener H.C., Hart R.G., Smith E.E. et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *American heart journal*. 2016;178:145–150. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.03.019>
21. Nielsen P.B., Larsen T.B., Skjøth F., Lip G.Y. Outcomes Associated With Resuming Warfarin Treatment After Hemorrhagic Stroke or Traumatic Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Intern. Med*. 2017;177(4):563–570. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9369
22. Biffi A., Halpin A., Towfighi A., Gilson A., Busl K., Rost N. et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75(8):693–698. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ee40f
23. Michael N., Grigoryan M.M., Kilday K., Sumbria R.K., Vasilevko V., van Ryn J. et al. Effects of Dabigatran in Mouse Models of Aging and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Frontiers in neurology*. 2019;10:966. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00966>
24. Новосадова О.А., Григорьева В.Н. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз. *Неврол. вестн.* 2019;LI(2):72–79. <https://journals.eco-vector.com/1027-4898/article/view/15666>. [Novosadova O.A., Grigorjeva V.N. Cerebral amyloid angiopathy and hypertensive cerebral microangiopathy. Differential diagnosis // *Neurology Bulletin*. 2019;LI(2):72–79. (in Russian)]. doi: 10.17816/nb15666.
25. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(1):61–68. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mrt-v-otsenke-progressirovaniya-tserebralnoy-mikroangiopatii> [Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotchenkova M.V., Sergeeva A.N. MRI in the assessment of cerebral small vessel disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(1):61–68. (in Russian)]. doi: 10.25692/ACEN.2018.1.9
26. Cannistraro R.J., Meschia J.F. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. *Curr. Cardiol. Rep*. 2018;20:106. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1052-1>

27. Yates P.A., Villemagne V.L., Ellis K.A., Desmond P.M., Masters C.L., Rowe C.C. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front. Neurol.* 2014;4:205. Published 2014 Jan 6. doi:10.3389/fneur.2013.00205
28. Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В., Ан Г.В. Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2018;58(10):45–52. [Belenkov Yu.N., Shakaryants G.A., Khabarova N.V., An G.V. Anticoagulant Therapy in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Kardiologiya.* 2018;58(10):45–52. (in Russian)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10177>
29. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016;37(38):2893–962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

Поступила 16.07.20  
Принята к печати 31.07.20