

# Коморбидность церебральной амилоидной ангиопатии и болезни Альцгеймера.

## Анализ клинического случая



Емелин А.Ю.<sup>1</sup>, Лобзин В.Ю.<sup>1,2</sup>, Ефимцев А.Ю.<sup>3</sup>, Воробьев С.В.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский

государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>1</sup>Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; <sup>2</sup>Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>3</sup>Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; <sup>4</sup>Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Развитие когнитивных нарушений в пожилом возрасте часто обусловлено перекрывающимися нейродегенеративными и цереброваскулярными изменениями, оказывающими взаимоотягощающий клинический эффект. В последние годы отмечается повышенный интерес к проблеме церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), представляющей собой один из вариантов такого взаимодействия. Несмотря на частую встречаемость данной патологии у лиц пожилого возраста, не разработан единый подход к тактике ведения таких пациентов, особенно с учетом частого сочетания с другими нозологическими формами. ЦАА является состоянием, коморбидным как с нейродегенерацией альцгеймеровского типа, так и с цереброваскулярной патологией. В статье представлен клинический случай, иллюстрирующий данное положение, подробно разобран алгоритм диагностики. Обсуждаются особенности патогенеза и клинических проявлений ЦАА, связь нейродегенеративной и цереброваскулярной патологии.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; церебральная амилоидная ангиопатия; цереброваскулярная болезнь; спорадическая неамилоидная ангиопатия; болезнь малых сосудов; когнитивные нарушения; нейровизуализация.

**Контакты:** Андрей Юрьевич Емелин; [emelinand@rambler.ru](mailto:emelinand@rambler.ru)

**Для ссылки:** Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Ефимцев АЮ, Воробьев СВ. Коморбидность церебральной амилоидной ангиопатии и болезни Альцгеймера. Анализ клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):85–94. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-85-94

### Comorbidity of cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. Clinical case analysis

Emelin A.Yu.<sup>1</sup>, Lobzin V.Yu.<sup>1,2</sup>, Efimtsev A.Yu.<sup>3</sup>, Vorobyov S.V.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; <sup>3</sup>Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; <sup>4</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

<sup>1</sup>6, Academician Lebedev St., St. Petersburg 194044, Russia; <sup>2</sup>41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia;

<sup>3</sup>2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia; <sup>4</sup>2, Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia

The development of cognitive impairment in old age is often caused by overlapping neurodegenerative and cerebrovascular changes which have a mutually aggravating clinical effect. In recent years, the problem of cerebral amyloid angiopathy (CAA), which is one of the variants of such an interaction, has gained importance. Despite the frequent occurrence of this pathology in the elderly, a unified approach to the treatment of these patients has not yet been developed, especially taking into account the frequent combination with other nosological forms. CAA is a disease associated with both Alzheimer's type neurodegeneration and cerebrovascular pathology. The article presents a clinical case illustrating this situation and discusses the diagnostic algorithm in detail. The characteristics of the pathogenesis and clinical manifestations of CAA and the link between neurodegenerative and cerebrovascular pathologies are discussed.

**Keywords:** Alzheimer's disease; cerebral amyloid angiopathy; cerebrovascular disease; sporadic non-amyloid angiopathy; small vessel disease; cognitive impairment; neuroimaging.

**Contact:** Andrey Yuryevich Emelin; [emelinand@rambler.ru](mailto:emelinand@rambler.ru)

**For reference:** Emelin AYu, Lobzin VYu, Efimtsev AYu, Vorobyov SV. Comorbidity of cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. Clinical case analysis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):85–94. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-85-94

Среди основных причин развития когнитивных нарушений (КН) у лиц пожилого возраста с большим отрывом лидируют нейродегенеративные и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ). Появляются новые данные, свидетельствующие о том, что развитие КН в пожилом возрасте обусловлено перекрывающимися нейродегенеративными и цереброваскулярными изменениями, хотя закономерности такого взаимодействия, причинно-следственные связи как патологических процессов, так и клинических проявлений требуют дальнейшего изучения [1]. У 75% пациентов с клиническим диагнозом «болезнь Альцгеймера» (БА) может встречаться сопутствующая сосудистая патология, при этом при секционном исследовании сочетание различных патоморфологических изменений является у лиц с деменцией скорее правилом, чем исключением [2, 3].

В связи с ростом диагностических возможностей современных нейровизуализационных техник в последние годы отмечается повышенный интерес к проблеме церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), являющейся одним из вариантов такого взаимодействия. Несмотря на частую встречаемость данной патологии у лиц пожилого возраста, не разработан единый подход к тактике ведения таких пациентов, особенно с учетом частого сочетания ЦАА с другими нозологическими формами.

ЦАА представляет собой вариант микроангиопатии, связанный с накоплением амилоидогенных белков, чаще всего амилоида- $\beta$ 40 ( $A\beta$ 40), в стенках сосудов головного мозга, что приводит к нарушению их целостности и повышению риска внутримозговых кровоизлияний. Существует несколько типов наследственных нарушений, которые

приводят к ЦАА, вызванных миссенс-мутациями в гене белка-предшественника  $A\beta$ , однако чаще всего ЦАА возникает спорадически и наблюдается у пожилых людей без КН, а также у пациентов с БА [4]. Патоморфологически подтвержденная ЦАА часто встречается у пожилых людей, при этом преклонный возраст является самым значимым известным фактором риска развития спорадической формы заболевания. Популяционные аутопсийные исследования показывают, что распространенность ЦАА в возрастном диапазоне 80–90 лет составляет 20–40% у лиц без деменции и 50–60% у лиц пожилого возраста с деменцией, при этом распространенность тяжелой ЦАА составляет 7–24 и 30–40% соответственно [5]. Важно отметить, что у пациентов с БА при тщательном исследовании ЦАА выявляется примерно в 85–95% случаев [6]. Метаанализ 170 исследований, включавших более 73 тыс. случаев, показал, что у пациентов с БА распространенность ЦАА, определенная по результатам патоморфологических исследований, была в два раза выше по сравнению с клиническим диагнозом, установленным на основании выявления долевых церебральных микрокровоизлияний с помощью нейровизуализации (соответственно 48 и 22%). В общей популяции эта разница оказалась трехкратной (23% против 7%) [7].

Однако только у относительно небольшой части пожилых людей с установленным на основании патоморфологического исследования диагнозом ЦАА в течение жизни диагностируется клиническая симптоматика, связанная с этим заболеванием (острая или прогрессирующая). Для ЦАА характерно развитие спонтанных долевых внутримозговых кровоизлияний, КН и транзиторных очаговых неврологических симптомов («амилоидных приступов»), чаще в виде онемения, парестезий, слабости, преимущественно связанных с острым конвексительным субарахноидальным кровоизлиянием или корковым поверхностным сидерозом [8]. Но в повседневной практике основным эквивалентом заболевания является именно лобарное внутримозговое кровоизлияние, а при проведении дифференциальной нозологической диагностики когнитивных синдромов ЦАА остается далеко не на первых ролях.

Собственно, и существующие общепринятые модифицированные Бостонские критерии диагностики ЦАА основаны в первую очередь на выявлении признаков внутримозговых кровоизлияний [9] (табл. 1).

В 2022 г. были предложены Бостонские критерии 2.0, в первую очередь для того, чтобы дополнительно учитывать изменения белого вещества при диагностике вероятной и возможной ЦАА [10]. Эти критерии включают в себя новые негеморрагические МРТ-маркеры ЦАА, направленные на повышение их чувствительности без снижения специфич-

Таблица 1. *Модифицированные Бостонские критерии (2010)*  
Table 1. *Modified Boston Criteria (2010)*

Диагноз	Критерии
Определенная ЦАА	При аутопсийном исследовании: • лобарные, кортикальные или кортикально-субкортикальные кровоизлияния; • тяжелая ЦАА с васкулопатией; • отсутствие других изменений
Вероятная ЦАА с поддерживающими признаками	Клинические данные и гистопатологические изменения (полученные при удалении гематомы или кортикальной биопсии): • лобарные, кортикальные или кортикально-субкортикальные кровоизлияния; • умеренно тяжелая ЦАА; • отсутствие других изменений
Вероятная ЦАА	Клинические данные и данные МРТ/КТ: • возраст $\geq 55$ лет; • наличие: а) множественных кровоизлияний (лобарные, кортикальные или кортикально-субкортикальные) или б) одиночных лобарных кровоизлияний с фокальным или диссеминированным поверхностным отложением гемосидерина; • отсутствие других причин кровоизлияний
Возможная ЦАА	Клинические данные и данные МРТ/КТ: • возраст $\geq 55$ лет; • наличие либо одиночных лобарных кровоизлияний, либо фокальных поверхностных отложений гемосидерина; • отсутствие других причин кровоизлияний

*Примечание.* МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография.

ности в когортах пациентов в возрасте 50 лет и старше со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием, КН или транзиторными очаговыми неврологическими эпизодами. При отсутствии возможности патоморфологического подтверждения устанавливается вероятный или возможный диагноз ЦАА (табл. 2).

В своей первоначальной публикации Бостонские критерии 2.0 для диагностики «вероятной ЦАА» были подтверждены для нескольких когорт, а в отношении пациентов, у которых была проведена аутопсия, они имели чувствительность 74,5% и специфичность 95% [10].

Между тем, как уже было указано выше, ЦАА является коморбидным состоянием как с нейродегенерацией альцгеймеровского типа, так и с ЦВЗ.

Своевременное выявление признаков ЦАА (как геморрагических, так и негеморрагических согласно Бостонским критериям 2.0) имеет большое практическое значение, так как позволяет уточнить диагноз, дать прогноз дальнейшего течения заболевания, обсудить возможную коррекцию проводимой терапии у пациентов с БА и ЦВЗ [10, 11].

В качестве иллюстрации коморбидности ЦАА с нейродегенеративной и цереброваскулярной патологией приводим описание клинического случая.

**Пациент Б., 69 лет, обратился в Клинику нервных болезней Военно-медицинской академии в сентябре 2022 г.**

**Жалобы на снижение памяти, преимущественно на текущие события, нарушения речи из-за забывания слов, трудностей построения фраз, трудности ориентировки в незнакомой местности, периодически возникающие состояния кратковременной дезориентации в окружающей обстановке, замедление умственной деятельности, периодически возникающий тремор в руках.**

**Анамнез заболевания: первые признаки заболевания, со слов пациента, появились около года назад, стал забывать некоторые слова при разговоре, отметил ухудшение памяти на недавние события, трудности выполнения текущих профессиональных заданий, стал тратить значительно больше времени на выполнение работы. Со слов жены пациента, в течение последних двух лет отмечается снижение общего уровня активности повседневной и профессиональной деятельности пациента: стал реже заниматься повседневными делами, вступать в разговор, интересоваться окружающими событиями, в течение последних полутора лет заметно меньше времени уделяет работе (работа онлайн), при этом получает простые задания, которые, однако, не успевает выполнять. В течение последнего года**

**возникли существенные проблемы с оплатой счетов, ведением документации, не может составить отчет по работе, меньше стал следить за собой, требуются напоминания, чтобы принял душ, нужна подсказка, какие средства использовать при мытье.**

**Обследовался и наблюдался у невролога в поликлинике по месту жительства с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия II стадии с КН. Получал лечение: цитофлавин, церебролизин 10,0 внутривенно № 10, ницерголин 10 мг 2 раза в день, нафтидрофурил 100 мг 3 раза в сутки (принимал 2 мес), семакс интраназально, акариол мексидин 10 мг/сут (принимает последние полгода). Существенного эффекта не отмечает.**

**Образование высшее, вредные привычки отрицает, наследственность неотягощена. В настоящее время продолжает работать программистом (с очень ограниченным объемом работы).**

**Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия II степени. Риск 3 (высокий). Атеросклероз сонных артерий.**

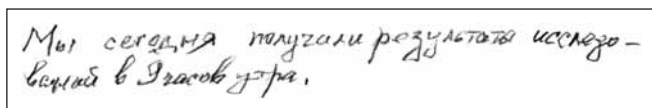
**Сознание ясное. Ориентирован в месте и времени. Несколько напряжен, тревожен. Зрачки равные, фотореакции средней живости. Движения глазных яблок в полном объеме,**

Таблица 2. *Бостонские критерии 2.0*  
Table 2. *Boston Criteria 2.0*

Диагноз	Критерии
Вероятная ЦАА	<p>Патологическое подтверждение не требуется. Для пациентов в возрасте 50 лет и старше. Клинические проявления в виде спонтанного внутримозгового кровоизлияния, преходящих очаговых неврологических синдромов, или КН, или деменции. МРТ-критерии (режим T2*):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— не менее двух из следующих строго долевых геморрагических поражений в любой комбинации: внутримозговое кровоизлияние, церебральные микрокровоизлияния, или очаги коркового поверхностного сидероза, или конвекситальное субарахноидальное кровоизлияние;</li> <li>или</li> <li>— одно лобарное геморрагическое поражение плюс один признак изменения белого вещества (множественные расширенные периваскулярные пространства в полуовальном центре; &gt;20 в одной гемисфере) или сливающиеся очаги гиперинтенсивного сигнала</li> </ul> <p>Отсутствие:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— любых глубоких геморрагических поражений (геморрагическое поражение мозжечка, не учитываемое ни как крупное, ни как глубокое геморрагическое поражение);</li> <li>— другая причина геморрагических поражений</li> </ul>
Возможная ЦАА	<p>Патологическое подтверждение не требуется. Для пациентов в возрасте 50 лет и старше. Клинические проявления в виде спонтанного внутримозгового кровоизлияния, преходящих очаговых неврологических синдромов, или КН, или деменции. МРТ-критерии (режим T2*):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— одно строго лобарное геморрагическое поражение: внутримозговое кровоизлияние, церебральные микрокровоизлияния, или очаги коркового поверхностного сидероза, или конвекситальное субарахноидальное кровоизлияние;</li> <li>или</li> <li>— один признак изменения белого вещества (множественные расширенные периваскулярные пространства в полуовальном центре) или сливающиеся очаги гиперинтенсивного сигнала</li> </ul> <p>Отсутствие:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— любых глубоких геморрагических поражений (геморрагическое поражение мозжечка, не учитываемое ни как крупное, ни как глубокое геморрагическое поражение);</li> <li>— другая причина геморрагических поражений</li> </ul>

диплопии, нистагма нет. Незначительно снижены скорость и плавность саккадических движений глазных яблок в горизонтальном и вертикальном направлениях. Положительный симптом Кохановского. Лицо симметричное. Небные занавески расположены симметрично, подвижны, язычок не отклонен. Язык по средней линии. Двигательные персеверации, «застывания» при команде показать язык. Глотание и фонация не изменены. Мышечный тонус не изменен. Парезов нет. Глубокие рефлексы средней живости, равные, патологических рефлексов нет. Непостоянный хватательный рефлекс. Элементы диспраксии ходьбы на месте. Нарушений глубокой и поверхностной чувствительности не обнаружено. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Нарушения реципрокной координации. Постуральной неустойчивости не выявлено. Постурально-кинетический тремор. Менингеальных симптомов нет.

Краткая шкала оценки психического статуса — 25 баллов; тест 5 слов — 10 баллов; тест рисования часов — 9 баллов; литеральные ассоциации — 16 слов, категориальные ассоциа-

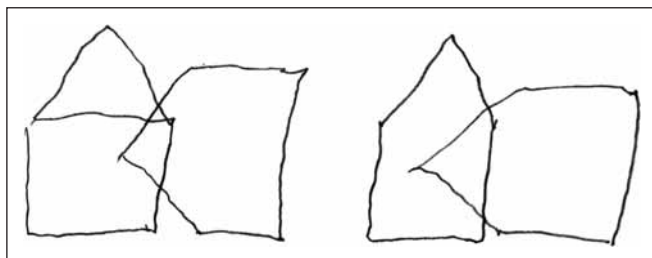


**Рис. 1.** Краткая шкала оценки психического статуса.

Задание — написать предложение

**Fig. 1.** Mini Mental State Examination.

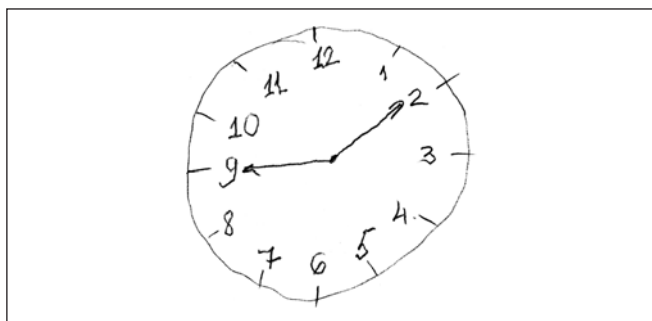
The task: to write a sentence



**Рис. 2.** Краткая шкала оценки психического статуса.

Задание — скопировать пятиугольники. Задание выполнено со второй попытки (самостоятельно)

**Fig. 2.** Mini Mental State Examination. The task: to copy the pentagons. Solved the task at the second attempt (on their own)



**Рис. 3.** Тест рисования часов.

Оценка 9 баллов из-за одинаковой длины стрелок

**Fig. 3.** The clock-drawing test.

9 points due to the equal length of the arrows

ции — 5 слов; пальцевая агнозия, трудности узнавания зашумленных изображений; тест слежения, вариант А — 1 мин 10 с, вариант Б — 1 мин 45 с (ошибок нет); Батарея лобных тестов — 16 баллов; символично-цифровой тест — 29 баллов; Тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (Free and Cued Selective Reminding Test, FCSRT): свободное воспроизведение —  $5+2+4=11$  баллов; воспроизведение с подсказкой —  $8+7+5=20$  баллов; суммарное воспроизведение —  $13+9+9=31$  баллов (рис. 1–3).

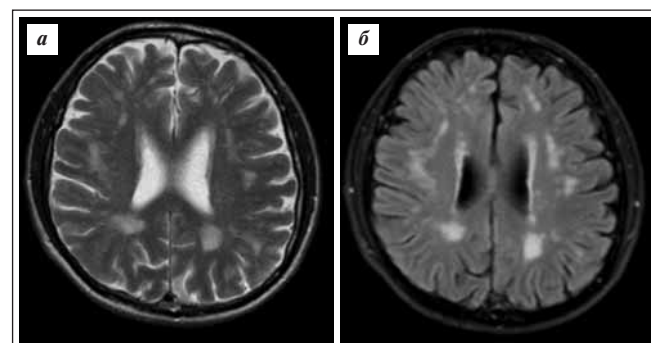
Таким образом, «нейropsychологический портрет» пациента представлен преимущественно мнестическими нарушениями (тест FCSRT), речевыми нарушениями с преобладанием семантического, в меньшей степени амнестического компонента, нарушением зрительно-пространственного восприятия и нейродинамическими нарушениями (тест слежения).

Особо значимыми представляются результаты теста FCSRT, который предложен в качестве нейropsychологического маркера КН альцгеймеровского типа (в норме общее число свободных воспроизведений должно быть не менее 20, общее число суммарных воспроизведений не менее 40) [12]. У пациента эти показатели составили соответственно 11 и 31 балл.

Для уточнения выраженности КН использована Шкала клинической оценки деменции (Clinical Dementia Rating scale, CDR). По разделам «ориентировка», «взаимодействие с окружающими» установлен балл 0,5 (сомнительная деменция), по разделам «память», «мышление», «поведение дома и увлечения», «самообслуживание» — 1 балл (легкая деменция).

На рис. 4 представлены результаты МРТ головного мозга от 04.10.2021.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных неврологического осмотра, нейropsychологического тестирования, данных нейровизуализации установлен предварительный диагноз: Цереброваскулярное заболевание. Дисциркуляторная энцефалопатия III стадии. Возможная болезнь Альцгеймера? Смешанная деменция.



**Рис. 4.** МРТ головного мозга в аксиальной плоскости (а — режим T2; б — режим FLAIR). В белом веществе, преимущественно в лобных и теменных долях, субкортикально и перивентрикулярно, определяются множественные, в том числе сливающиеся между собой очаги гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ и FLAIR

**Fig. 4.** MRI of the brain in the axial plane (a — T2 mode; б — FLAIR mode). In T2-WI and FLAIR mode foci with hyperintense signal are detected, they are located in the white matter, especially in the frontal and parietal lobe, subcortical and periventricular, multiple, including merging one-to-another

Подозрение на возможную БА обусловлено особенностью когнитивного дефицита и отсутствием явных причинно-следственных связей между локализацией и выраженностью структурных изменений головного мозга, с одной стороны, и характером, выраженностью КН — с другой.

С целью уточнения диагноза, выявления ведущего заболевания проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включающее контрольную МРТ.

Лабораторная диагностика: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови; тиреотропный гормон; гомоцистеин; коагулограмма, D-димер, антитромбин III, активированное частичное тромбопластиновое время — в норме; липидный спектр: общий холестерол — 6,14 ммоль/л (норма <5,2), липопротеиды высокой плотности — 1,63, липопротеиды низкой плотности — 4,23 (норма <3,0); антитела к цитоплазме нейтрофилов класса IgA, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину — отрицательно; генодиагностика синдрома ЦАДАСИЛ — патогенных вариантов в экзонах 2–6 и 11 гена NOTCH3 не обнаружено; генодиагностика болезни Фабри — патогенных вариантов в экзонах 1–7 гена GLA не обнаружено; генотип ApoE — E3/E3.

Инструментальное исследование: электрокардиография — в норме; дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов — нестенозирующий атеросклероз каротидных артерий. Толщина комплекса интима—медиа общей сонной артерии — 0,9–1,0 мм справа, 0,9–1,3 мм слева; электроэнцефалография — дезорганизованная электроэнцефалограмма с дисфункцией дизэнцефальных и стволовых структур, замедлением основного ритма, межполушарной асимметрией в височной области ( $S>D$ ), отсутствием ориентировочной реакции на раздражители и реакции усвоения ритма при ритмической фотостимуляции; без признаков очаговой и пароксизмальной активности.

По результатам выполненной контрольной МРТ головного мозга от 19.09.2022, субкортикально, супра- и паравентрикулярно в белом веществе лобных, теменных и височных долей определяются множественные очаги глиоза округлой и неправильной формы, с нечеткими контурами, размером от 2 до 28 мм, сливающиеся между собой в перивентрикулярных отделах, без признаков перифокального отека (вероятнее все-

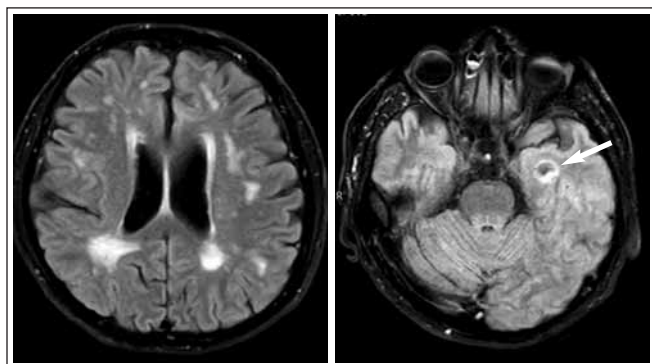
го, сосудистого генеза). Отмечаются расширенные щелевидные периваскулярные пространства вдоль пенетрирующих сосудов на уровне базальных ядер и в суправентрикулярном белом веществе. Боковые желудочки не расширены, асимметричные ( $D<S$ ). Ширина III желудочка — 5 мм. Субарахноидальные пространства выражены неравномерно, расширены по конвексимальной поверхности всех долей, а также вдоль борозд мозжечка. Кроме того, выявлены очаговые изменения в левой височной доле, по признакам соответствующие кавернозной ангиоме (рис. 5).

Выраженность изменений белого вещества по шкале Fazekas оценена в 2/3 балла с учетом наличия частичного слипания очагов. Кроме того, при дополнительном анализе МР-изображений уточнена выраженность атрофических изменений вещества головного мозга с помощью полуколичественных шкал (рис. 6).

Для сравнительного анализа динамики цереброваскулярных и атрофических изменений были представлены также результаты МРТ головного мозга от 27.05.2017 (цель выполнения исследования в 2017 г. уточнить не удалось; рис. 7).

В связи с тем что ранее признаки очаговых изменений в левой височной доле не были выявлены на МР-изображениях, диагноз кавернозной ангиомы вызывал сомнения. Было высказано предположение, что пациент перенес лобарное внутричерепное кровоизлияние, подтвержденное при использовании режима susceptibility-weighted imaging (SWI; рис. 8).

Таким образом, выявлены изменения, являющиеся типичными нейровизуализационными маркерами для ЦАА. Однако полностью объяснить особенности клинических проявлений у пациента наличием изолированной ЦАА не представляется возможным. В целом, паттерн КН при ЦАА определяется локализацией и выраженностью структурных изменений мозговой ткани. Наличие нейродинамических нарушений является достаточно характерным, однако столь выраженные нарушения памяти первичного характера нетипичны. Нарушения семантической структуры речи могут быть объяснены локализацией геморагии в височной доле доминантного полушария, однако явных анамнестических указаний на острое или подострое развитие этих симптомов не выявлено.

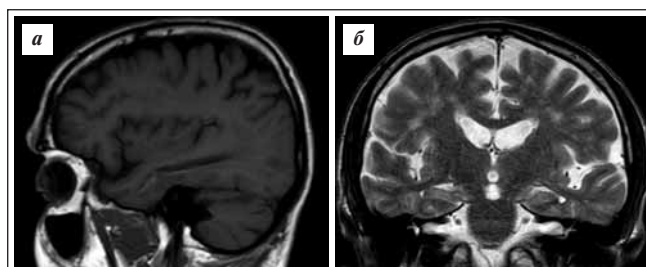


**Рис. 5.** МРТ головного мозга от 19.09.2022 (режим FLAIR), аксиальная плоскость.

Стрелкой указана «кавернозная ангиома»

**Fig. 5.** MRI of the brain dated September 19, 2022 (FLAIR mode), axial plane.

The arrow indicates a “cavernous angioma”

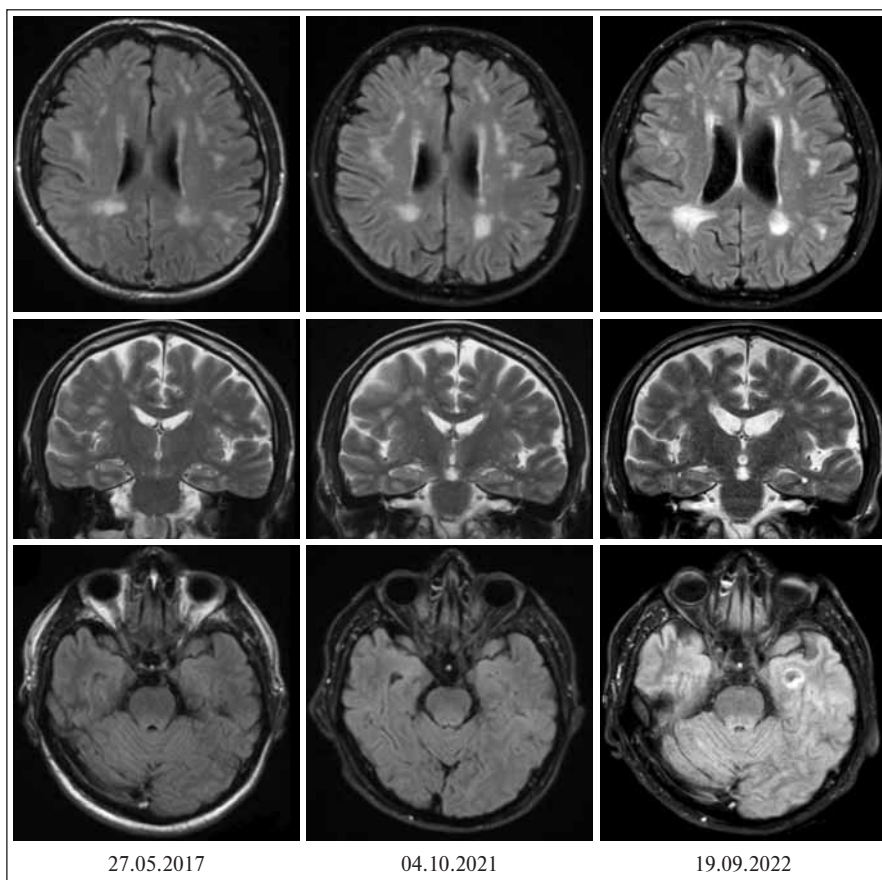


**Рис. 6.** МРТ головного мозга от 19.09.2022.

а — режим T1, сагиттальная плоскость: атрофия теменной коры (шкала Koedam — 1/2 балла); б — режим T2, корональная плоскость: атрофия височной коры [Шкала атрофии медиальных отделов височной доли (Medial Temporal Atrophy, MTA) — 1 балл справа, 2 балла слева]

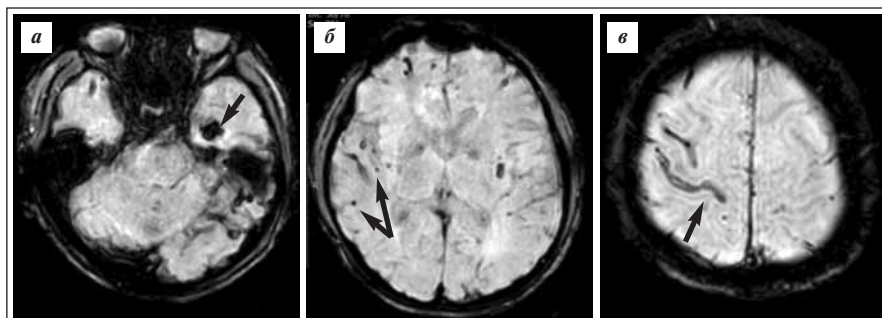
**Fig. 6.** MRI of the brain dated September 19, 2022.

а — T1 mode, sagittal plane: atrophy of the parietal cortex (Koedam scale — 1/2 point); б — T2 mode, coronal plane: atrophy of the temporal cortex (Medial Temporal Atrophy Scale (MTA) — 1 point on the right, 2 points on the left)



**Рис. 7.** МРТ головного мозга. 1-й ряд — режим FLAIR, аксиальная плоскость. Незначительная отрицательная динамика в виде увеличения объема и количества «сосудистых» очагов; 2-й ряд — режим T2, корональная плоскость. Появление признаков атрофии медиобазальных отделов височных долей головного мозга, атрофии гиппокампов; 3-й ряд — режим FLAIR, аксиальная плоскость. Отсутствие признаков кавернозной ангиомы в 2017 и 2021 гг.

**Fig. 7.** MRI of the brain. 1<sup>st</sup> row — FLAIR mode, axial plane. Slight negative dynamics in the form of an increase in the volume and number of “vascular” lesions; 2<sup>nd</sup> row — T2 mode, coronal plane. Appearance of signs of atrophy of the mediobasal parts of the temporal lobes of the brain, atrophy of the hippocampus; 3<sup>rd</sup> row — FLAIR mode, axial plane. No signs of cavernous angioma in 2017 and 2021



**Рис. 8.** МРТ головного мозга, режим SWI, аксиальная плоскость. а — лобарное внутримозговое кровоизлияние в левой височной доле; б — множественные лобарные микрокровоизлияния; в — корковый поверхностный гемосидероз (указаны стрелками)

**Fig. 8.** MRI of the brain, SWI mode, axial plane. а — lobar intracerebral haemorrhage in the left temporal lobe; б — multiple lobar microhaemorrhages; в — cortical superficial hemosiderosis (indicated by arrows)

Дополнительно была выполнена оценка метаболизма мозговой ткани с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>F-ФДГ). Заключение: выявлен очаговый гипометаболизм в медиальном отделе левой височной доли, обусловленный последствиями внутримозговой геморрагии на фоне амилоидной ангиопатии. Очаговый гипометаболизм глюкозы в правой лобной доле, обусловленный последствиями геморрагии. Также выявлено диффузное снижение уровня потребления глюкозы в теменных и височных долях, а также заднем отделе правой поясной извилины, что является высокоинформативным маркером нейродегенеративных изменений альцгеймеровского типа (рис. 9) [13, 14].

Таким образом, на основании результатов клинко-нейропсихологического и нейровизуализационного обследования можно говорить о коморбидности патологий в виде сочетания ЦАА с БА и ЦВЗ.

## Обсуждение

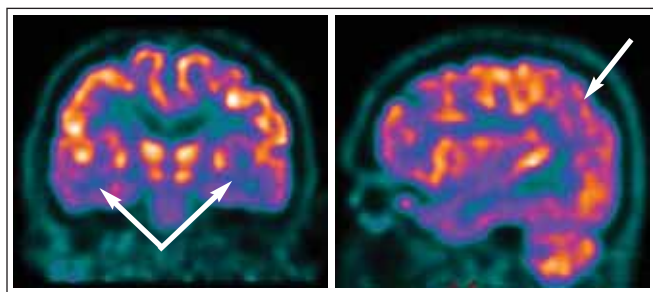
Важность своевременной диагностики ЦАА в первую очередь обусловлена высоким риском развития внутримозговых кровоизлияний, характеризующихся высокой смертностью (10–30%) и инвалидизацией. В связи с этим необходимо в «догеморрагическом» периоде заболевания иметь настороженность в отношении возможного наличия ЦАА у лиц пожилого возраста. Безусловно, ведущим направлением является выявление МР-маркеров заболевания. Однако в повседневной практической деятельности могут быть определенные сложности: не всегда применяются режимы, максимально точно выявляющие геморрагические изменения, а негеморрагические маркеры чаще расцениваются как признаки спорадической неамилоидной ангиопатии. Решение данной проблемы может заключаться в комплексном взаимодействии клиницистов с врачами-рентгенологами, а также тщательной оценке особенностей клинических проявлений. Поэтому выявление КН, учет выраженности и основных паттернов могут иметь важное значение.

Общий когнитивный профиль пациентов с ЦАА в большей степени напоминает профиль, наблюдаемый при классических сосудистых когни-

тивных нарушениях (СКН), чем при БА (дизрегуляторные нарушения и нарушение скорости обработки информации при относительно сохранной эпизодической памяти). Безусловно, важное значение в развитии КН имеют острые геморрагические события, однако в ряде исследований показано, что снижение когнитивных функций при ЦАА может предшествовать острому геморрагическому событию [15, 16]. Таким образом, КН могут как являться результатом крупных внутримозговых кровоизлияний (аналог постинсультного геморрагического варианта СКН), так и формироваться при повреждении небольших, когнитивно значимых зон (стратегический вариант СКН), включая церебральные микрокровоизлияния и ишемические поражения белого вещества, приводящие к повреждению подкорково-корковых связей. В последнем случае паттерн КН является более однородным и представлен преимущественно нейродинамическими нарушениями, и в первую очередь снижением скорости восприятия. Также достаточно характерными являются дизрегуляторные и зрительно-пространственные нарушения [17]. Таким образом, так же как и для СКН, необходимо установить наличие причинно-следственных связей, которые могут быть доказаны хронологической зависимостью появления КН после острого геморрагического события, но чаще определяются соответствием между выраженностью и паттерном КН и выраженностью и локализацией структурных изменений головного мозга. При этом анализ непосредственного влияния ЦАА на когнитивные функции часто затруднен из-за сосуществования БА и других возрастных патологий (например, спорадической неамилоидной микроангиопатии).

При сочетании ЦАА и БА когнитивный профиль становится более полимодальным, как правило, начинают преобладать мнестические нарушения при отчетливых, но менее выраженных нейродинамических и дизрегуляторных нарушениях. В целом нейропсихологический профиль соответствует КН при сочетании БА и цереброваскулярной патологии (смешанная деменция).

Важно подчеркнуть, что сочетании этих состояний является не просто комбинацией патоморфологических и клинических признаков. Безусловно, имеют место и общие звенья патогенеза, и взаимоотягощающий эффект патологических процессов.



**Рис. 9.** ПЭТ головного мозга. Диффузное снижение уровня потребления глюкозы в теменных и височных долях (стрелки)

**Fig. 9.** PET scan of the brain. Diffuse decrease in glucose consumption in the parietal and temporal lobes (arrows)

<sup>1</sup>Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: [nnp.ima-press.net](http://nnp.ima-press.net)

В этом контексте ЦАА может рассматриваться как первое звено патогенеза, объединяющего патологический амилоидоз, гипоперфузию и нейродегенерацию. ЦАА возникает в результате хронического дегенеративного процесса, при котором в паренхиматозных артериолах происходит прогрессирующая потеря гладкомышечных клеток с одновременным накоплением в средней (tunica media) и наружной (адвентиция, tunica adventitia) оболочках сосудистой стенки эозинофильного гиалинового материала, в основном состоящего из более растворимого Аβ40 [8, 18]. Аβ40 проявляет высокую токсичность по отношению к перичитам, которые, в свою очередь, важны для работы гематоэнцефалического барьера, поддержания базальной мембраны и играют ключевую роль в функционировании нейроваскулярной единицы [19]. Накопление амилоида приводит к вторичным васкулопатическим изменениям, в том числе фибриноидному некрозу, потере гладкомышечных клеток, утолщению сосудистой стенки, образованию микроаневризм и нарушению периваскулярного транспорта [20, 21].

Таким образом, аккумуляция бета-амилоида способствует развитию нарушения структурной целостности и повышению ломкости сосудистой стенки, увеличивая риск кровоизлияний, а также вследствие микроокклюзии вызывает гипоперфузию, ишемию и гипоксию мозговой ткани. Синергизм между накоплением амилоида и цереброваскулярной патологией может инициировать дальнейшую дисфункцию нейронов и нейродегенерацию [22].

Данные представления о перекрывающихся механизмах нарушения мозговой перфузии и нейродегенерации при патологии малых сосудов хорошо коррелируют с концепцией роли состояния лимфатической системы мозга в развитии БА. За последнее десятилетие сформировалось представление о том, что целостность церебральных микрососудов имеет решающее значение не только для обеспечения необходимого уровня перфузии мозговой ткани, но и для выведения ряда патологических белков, включая бета-амилоид, из интерстициальной жидкости головного мозга, поскольку эти молекулы проникают из головного мозга в периваскулярную дренажную систему и системный лимфатический кровоток [23, 24]. В таком случае ЦАА, с одной стороны, может выступать в качестве причины недостаточности периваскулярного транспорта, а с другой — рассматриваться как предиктор или даже триггер нейродегенеративных изменений. В англоязычной литературе даже предложено сравнивать отложение амилоида в стенках сосуда с «канарейкой в угольной шахте» (as a canary in a coal mine), как сигнал о повреждении периваскулярного дренажа [25].

Взаимосвязь между ЦАА и БА показана в том числе и в отношении количества амилоидных (нейритических) бляшек и нейрофибриллярных клубков. На основании изучения секционного материала показано, что при ЦАА уровень накопления амилоида и тау-протеина более чем в два раза выше, чем в контрольной группе [26]. Таким образом, подтверждается синергизм накопления амилоида и нарушений церебральной перфузии в отношении развития и прогрессирования нейродегенеративных изменений и присущих им КН. Очевидно, что ЦАА является лишь одним из вариантов сосудистых заболеваний, способствующим

щих развитию деменции. Другие варианты поражения сосудов, в частности атеросклероз и артериосклероз, также часто сочетаются с БА [2]. И если раньше существовало очевидное представление, что патология сосудов приводит к цереброваскулярным изменениям, а БА — к нейродегенеративным, то теперь эти взаимосвязи представляются гораздо более сложными. Недавние достижения в разработке биомаркеров амилоидоза, таупатии, нейродегенерации, в изучении заболеваний малых сосудов и связанных с ними процессов, таких как нейровоспаление, митохондриальная дисфункция, оксидантный стресс, в перспективе должны прояснить роль и место сосудисто-нейродегенеративного взаимодействия.

Согласно современным тенденциям, диагностика БА не может считаться достоверной без подтверждения наличия патологического амилоидоза с использованием лабораторных и нейровизуализационных биомаркеров [27]. Исследование уровней бета-амилоида 42 (A $\beta$ 42), соотношения A $\beta$ 40/A $\beta$ 42, фосфорилированного и общего тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) имеет ведущее значение в диагностике БА, в том числе и на недементной стадии [28]. Типичный паттерн при БА характеризуется снижением содержания A $\beta$ 42 и увеличением уровней общего и фосфорилированного тау-протеина [29]. Изменение соотношения тау-протеин/A $\beta$ 42 (так называемый коэффициент нейродегенерации) более информативно, чем изменения отдельных биомаркеров [30, 31]. Изменение лабораторных биомаркеров коррелирует с данными визуализации церебрального амилоидоза с помощью ПЭТ с использованием лигандов амилоида, которая представляет собой самый точный метод оценки БА, но применяется в основном в научных целях [27, 28].

В связи с данными, полученными группой экспертов Американского Национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Ассоциации по изучению БА (AA), в 2011 г. было предложено более четко разграничивать клинические проявления, патоморфологические и патофизиологические процессы, лежащие в их основе. Было постулировано, что если прижизненно обнаруживаются типичные патофизиологические признаки, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа, то можно диагностировать заболевание на ранних стадиях. Таким образом, в дополнение к определениям клинически вероятной и клинически возможной БА, используемым до сих пор, добавлены критерии диагностики этих форм с исследованием биомаркеров [32].

В 2018 г. та же инициативная группа исследователей (NIA-AA) предложила по-новому взглянуть на прогрессирование патофизиологических процессов при доклинической БА с позиции нейробиологии. Исследователи предлагают при постановке диагноза учитывать три составляющие патогенеза БА: А (амилоидоз), Т (таупатия) и N (нейродегенерация). При этом верификация амилоидоза и таупатии осуществляется с помощью исследования ликвора и применения ПЭТ с лигандами амилоида и тау-протеина, а верификация нейродегенерации — с помощью МРТ и ПЭТ с 18F-ФДГ. Например, пациент с продромальной БА должен иметь фенотип A<sup>+</sup>T<sup>-</sup>N<sup>-</sup> (есть признаки амилоидоза, но нет признаков таупатии и нейродегенерации), а пациент с манифестной БА будет иметь фенотип A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>N<sup>+</sup> (имеет признаки амилоидоза, таупатии, нейродегенерации) [33].

Таким образом, если ранее диагноз БА можно было точно поставить только при аутопсии, а прижизненно следовало использовать термины «возможная БА» и «вероятная БА», то в настоящее время точный диагноз может быть поставлен прижизненно по данным биомаркеров БА [33].

С появлением в России систем оценки биомаркеров WC (Elecsys CSF от компании Roche) на бета-амилоид и тау-протеины (общий и фосфорилированный) стало возможным внедрение системы точной и ранней диагностики БА в клиническую практику [27].

Безусловно, учитывая патогенез ЦАА, исследование биомаркеров может быть также достаточно информативным, хотя число исследований значительно уступает исследованиям при БА. Тем не менее на сегодняшний день установлено, что при ЦАА в ЦСЖ снижается уровень как A $\beta$ 42, так и A $\beta$ 40, причем именно последний показатель является более специфичным. Кроме того, как правило, не наблюдается выраженного повышения уровней общего и фосфорилированного тау-белка, что позволяет дифференцировать ЦАА от патологии альцгеймеровского типа [34]. Возможности применения ПЭТ с лигандами амилоида для диагностики ЦАА ограничены из-за низкой специфичности метода [8].

Ряд сложностей возникает при проведении дифференциальной диагностики между ЦАА и спорадической неамилоидной микроангиопатией, так как оба патологических процесса обнаруживаются преимущественно в сосудах малого калибра разных отделов головного мозга. В отличие от ЦАА, при которой обычно поражаются мелкие кортикальные и лептоменингеальные сосуды, при спорадической неамилоидной микроангиопатии преимущественно поражаются мелкие перфорирующие концевые артерии подкорковых образований и глубоких слоев белого вещества [35].

Это обуславливает локализацию геморрагических осложнений — спорадическая неамилоидная микроангиопатия обычно связана с церебральными микрокровоизлияниями и спонтанными внутримозговыми кровоизлияниями в глубоких отделах головного мозга (например, в базальных ганглиях, таламусе и стволе мозга), тогда как ЦАА характеризуется долевыми церебральными микрокровоизлияниями и спонтанными внутримозговыми кровоизлияниями, а также корковым поверхностным сидерозом. Дополнительным дифференциальным признаком может служить оценка негеморрагических нейровизуализационных маркеров. Для спорадической неамилоидной ангиопатии характерны наличие лакун, часто асимптомных, в базальных ганглиях или глубоком белом веществе и расширение периваскулярных пространств соответствующей локализации.

Так как ЦАА, БА и спорадическая неамилоидная ангиопатия могут сосуществовать в различных комбинациях и разной степени выраженности, учет доступных клинических и нейровизуализационных маркеров может помочь скорректировать проводимую терапию [8].

### Заключение

Современный уровень развития диагностических технологий позволяет по-новому взглянуть на ранее казавшиеся догмой утверждения о прямой связи некоторых выявляемых морфологических изменений и клинических проявлений. Патофизиологические реакции, происходящие в «по-

жилом» головном мозге, часто представляют собой сложнейший многоуровневый и многоэтапный процесс, выходящий далеко за пределы одной нозологической формы. Оценка когнитивных функций, изучение особенностей когнитивного профиля сегодня могут существенно дополнить арсенал невролога и помочь в топической и нозологической диагностике. Достижения в области нейровизуализации позволяют выявлять ЦАА еще до значимого геморрагического события и индивидуально подходить к оценке риска и поль-

зы применения препаратов первичной и вторичной профилактики инсульта. Это диктует целесообразность и необходимость обязательного включения в алгоритм нейровизуализационного обследования режима T2\* (SWI), поскольку выявляемые геморрагические маркеры могут быть предикторами церебральных макрокровоточиваний и прогрессирования ЦВЗ. Постоянный контроль сосудистых факторов риска потенциально может замедлить прогрессирование таких заболеваний и является строго обязательным.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, et al. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline. *Cell Mol Neurobiol*. 2016 Mar;36(2):281-8. doi: 10.1007/s10571-016-0334-7. Epub 2016 Apr 19.
- Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2016 Aug;15(9):934-43. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1. Epub 2016 Jun 14.
- Biessels GJ. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease and dementia: lump, split or integrate? *Brain*. 2022 Aug 27;145(8):2632-4. doi: 10.1093/brain/awac228
- Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020 Jan;16(1):30-42. doi: 10.1038/s41582-019-0281-2. Epub 2019 Dec 11.
- Keage HA, Carare RO, Friedland RP, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol*. 2009 Jan 13;9:3. doi: 10.1186/1471-2377-9-3
- Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002 May;109(5-6):813-36. doi: 10.1007/s007020200068
- Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, et al. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2022 Jan;18(1):10-28. doi: 10.1002/alz.12366. Epub 2021 May 31.
- Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017 Jul 1;140(7):1829-50. doi: 10.1093/brain/awx047
- Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018 Feb;49(2):491-7. doi: 10.1161/STROKEA-HA.117.016990. Epub 2018 Jan 15.
- Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol*. 2022 Aug;21(8):714-25. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00208-3
- Новосадова ОА, Кулеш АА, Григорьева ВН. Диагностика церебральной амилоидной ангиопатии: на пути к Бостонским критериям 2.0. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(5):4-13. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13 [Novosadova OA, Kulesh AA, Grigoryeva VN. Diagnostics of cerebral amyloid angiopathy: the way to Boston criteria 2.0. *Rossiiskii neurologicheskii zhurnal = Russian Neurological Journal*. 2020;25(5):4-13. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-4-13 (In Russ.)].
- Di Stefano F, Epelbaum S, Coley N, et al; GuidAge study group. Prediction of Alzheimer's Disease Dementia: Data from the GuidAge Prevention Trial. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(3):793-804. doi: 10.3233/JAD-150013
- Емелин АЮ, Одинак ММ, Труфанов ГЕ и др. Возможности позитронной эмиссионной компьютерной томографии в дифференциальной диагностике деменций. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2010;4(32):46-51. [Emelin AYU, Odinak MM, Trufanov GE, et al. Possibilities of positron emission computed tomography in the differential diagnosis of dementia. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2010;4(32):46-51 (In Russ.)].
- Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol*. 2016 Oct/Dec;31(4):205-15. doi: 10.11138/fneur/2016.31.4.205
- Cordonnier C, Leys D, Dumont F, et al. What are the causes of pre-existing dementia in patients with intracerebral haemorrhages? *Brain*. 2010 Nov;133(11):3281-9. doi: 10.1093/brain/awq246. Epub 2010 Sep 17.
- Xiong L, Reijmer YD, Charidimou A, et al. Intracerebral hemorrhage and cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1862(5):939-44. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.12.011. Epub 2015 Dec 12.
- Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, et al. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2015 Jan;138(Pt 1):179-88. doi: 10.1093/brain/awu316. Epub 2014 Nov 2.
- Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x
- Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014 Apr 3;508(7494):55-60. doi: 10.1038/nature13165. Epub 2014 Mar 26.
- Love S, Chalmers K, Ince P, et al. Development, appraisal, validation and implementation of a consensus protocol for the assessment of cerebral amyloid angiopathy in post-mortem brain tissue. *Am J Neurodegener Dis*. 2014 Mar 28;3(1):19-32. Erratum in: *Am J Neurodegener Dis*. 2015;4(2):49.
- Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11 (In Russ.)].
- Араблинский АВ, Макотрова ТА, Левин ОС. Церебральные микрокровоизлияния при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(7-2):45-52. [Arablinskii AV, Makotrova TA, Levin OS. Cerebral microbleeds in cerebrovascular and neurodegenerative diseases. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(7-2):45-52 (In Russ.)].
- Лобзин ВЮ, Колмакова КА, Емелин АЮ, Лапина АВ. Глимфатическая система мозга и ее роль в патогенезе болезни Альцгеймера. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;1(65):230-6. [Lobzin VYu, Kolmakova KA, Emelin AYU, Lapina AV. The glymphatic system of the brain and its role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2019;1(65):230-6 (In Russ.)].

24. Carare RO, Kalaria R. Cerebrovascular pathology: the dark side of neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2016 May;131(5):641-3. doi: 10.1007/s00401-016-1573-x
25. Keable A, Fenna K, Yuen HM, et al. Deposition of amyloid  $\beta$  in the walls of human leptomeningeal arteries in relation to perivascular drainage pathways in cerebral amyloid angiopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2016 May;1862(5):1037-46. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.024. Epub 2015 Aug 29.
26. Rabin JS, Nichols E, La Joie R, et al. Cerebral amyloid angiopathy interacts with neuritic amyloid plaques to promote tau and cognitive decline. *Brain.* 2022 Aug 27;145(8):2823-33. doi: 10.1093/brain/awac178
27. Парфенов ВА, Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2022. 156 с. [Parfenov VA, Koberskaya NN. *Bolezni' Al'tsgeymera* [Alzheimer's disease]. Moscow: IMA-PRESS; 2022. 156 p. (In Russ.).]
28. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.
29. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Emelin A Yu, Lobzin V Yu, Vorobyov SV. *Kognitivnyye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachey* [Cognitive impairment: a guide for clinicians]. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.).]
30. Лобзин ВЮ. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(11):72-9. doi: 10.17116/jnevro201511511172-79 [Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015;115(11):72-9. doi: 10.17116/jnevro201511511172-79 (In Russ.).]
31. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018 Dec;284(6):643-63. doi: 10.1111/joim.12816. Epub 2018 Aug 19.
32. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
33. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
34. Theodorou A, Tsantali I, Kapaki E, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and apolipoprotein E genotype in cerebral amyloid angiopathy. A narrative review. *Cereb Circ Cogn Behav.* 2021 Mar 21;2:100010. doi: 10.1016/j.cccb.2021.100010
35. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016 Jan;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.07.2023/13.10.2023/15.10.2023

## Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Ефимцев А.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-2249-1405>

Воробьев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>