

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МАРКЁРЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Трусова Н.А., Левин О.С.

Внедрение новых программ магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет расширить возможности диагностики церебральной микроангиопатии и изучить её клиническую значимость. Клинико-патоморфологические исследования подтверждают надёжность МРТ методов выявления микроваскулярных изменений. Целью данной статьи является систематизация уже известных нейровизуализационных признаков поражения мелких сосудов с помощью современных доступных методов структурной нейровизуализации (МРТ). В статье рассмотрены и предложены стандартизированные подходы к диагностике и интерпретации маркёров микроангиопатии (множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга, видимые расширения периваскулярных пространств (крибюры), диффузное поражение белого вещества мозга (лейкоареоз), микроинфаркты, церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) и церебральная атрофия).

ГКБ им. С.П. Боткина.
г. Москва, Россия

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, лакунарные инфаркты, крибюры, лейкоареоз, церебральные микрокровоизлияния, церебральная атрофия.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING MARKERS OF CEREBRAL MICROANGIOPATHY

Arablinskiy A.V., Makotrova T.A., Trusova N.A., Levin O.S.

New magnetic resonance imaging (MRI) applications allow us to open up new possibilities in the diagnosis of cerebral microangiopathy and explore its clinical significance. Clinicopathological studies confirm the reliability of multimodal MRI for detection of microvascular changes. The aim of this article is to systematize the already known neuroimaging signs of cerebral small vessel disease using the currently available methods of structural neuroimaging (MRI). The article proposes standardized approaches to diagnosis and interpretation of microangiopathy markers (multiple lacunar infarcts in deep parts of the brain, dilated perivascular spaces, diffuse cerebral white matter abnormalities (leukoaraiosis), microinfarcts, cerebral microbleeds (CMB) and cerebral atrophy).

S.P. Botkin municipal
clinical hospital.
Moscow, Russia

Keywords: magnetic resonance imaging, lacunar infarcts, dilated perivascular spaces, leukoaraiosis, cerebral microbleeds, cerebral atrophy.

Согласно современным представлениям большинство случаев церебральной микроангиопатии определяется клиническим термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП), хронической прогрессирующей формой цереброваскулярной патологии, характеризующейся многоочаговым или диффузным ишемическим поражением головного мозга с постепенным развитием комплекса неврологических и нейропсихологических расстройств [10,11,12]. В России наблюдается высокая рас-

пространённость диагностики ДЭП пожилым пациентам с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, хотя реальная распространённость и заболеваемость ДЭП остаются неизвестными [5,7,8,21]. По данным многочисленных исследований, болезнь Альцгеймера и ДЭП имеют одинаковые факторы риска, и у части пациентов на фоне хронической цереброваскулярной патологии присоединение альцгеймеровской нейродегенерации приводит к развитию смешанной деменции.

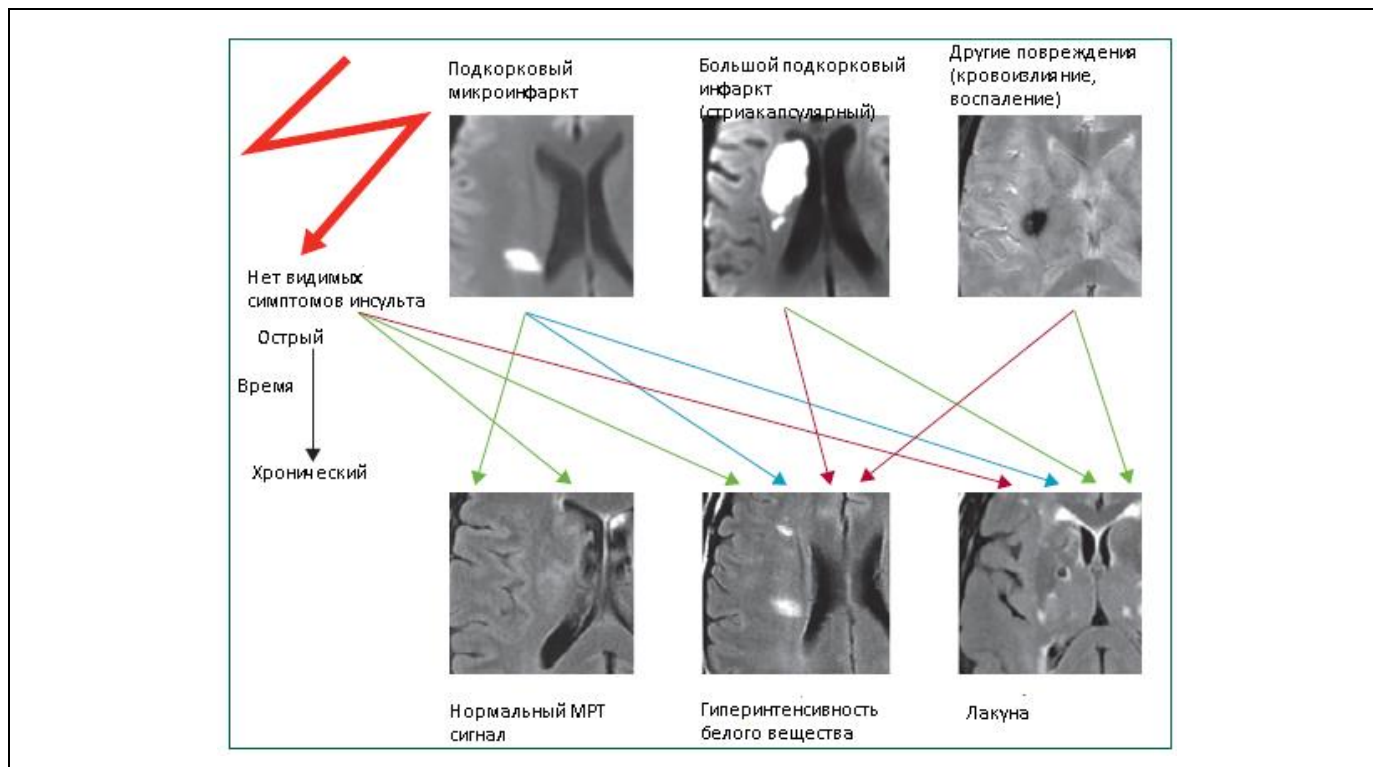


Рис. 1. Вариабельность исходов поражений мелких сосудов по данным МРТ.

Накапливаются доказательства, что сосудистые факторы выступают мотором для развития нейродегенеративного заболевания. При этом МРТ играет центральную роль в диагностике различных типов микроангиопатии [6,34,45]. В настоящее время существует возможность прижизненной диагностики церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) на разных стадиях с помощью биохимических и нейровизуализационных методов исследования.

Церебральная амилоидная ангиопатия – это заболевание лептоменингеальных и корковых артерий головного мозга, характеризующееся отложением в сосудистых стенках малых артерий и капилляров (медии и адвентиции) амилоида. В 40-80% случаев ЦАА сочетается с болезнью Альцгеймера (БА), что может отражать их тесную связь [48]. Одним из характерных признаков ЦАА являются церебральные микрокровоизлияния (ЦМК). С помощью МРТ показано, что ЦМК являются предиктором клинического неблагоприятного течения ЦАА, что также повышает риск последующих внутримозговых кровоизлияний [54]. Частыми клиническими проявлениями ЦАА согласно Бостонскими критериям (2001) являются лобарные, кортикальные или кортико-субкортикальные кровоизлияния в возрасте старше 55 лет [39].

Также известными признаками микроангиопатии, выявляемыми с помощью современных доступных методов структурной нейровизуализации (МРТ), являются множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах

мозга, видимые расширения периваскулярных пространств (криблоры), лейкоареоз (ЛА), микроинфаркты, церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) и церебральная атрофия. В то же время, выявление данных феноменов с помощью методов структурной нейровизуализации чаще остаётся недооценённым в силу отсутствия клинической задачи диагностики поражения мелких сосудов у врача-интерниста и недооценки врачами-рентгенологами значимости обнаруженных изменений как признака, выявление которого не требует быстрых решений от врача, особенно в отношении пациентов старшей возрастной группы [23,52].

Существующие описательные характеристики и методики выявления нейровизуализационных маркёров микроангиопатии незначительно вариабельны по данным отечественной и зарубежной литературы [49]. Поэтому целью данной статьи является систематизация уже известных нейровизуализационных признаков поражения мелких сосудов, интерпретация которых в клиническом контексте встречает ещё большие трудности.

Лакунарные инфаркты.

Клиническим свидетельством недавних небольших подкорковых инфарктов является лакунарный инсульт или лакунарный синдром, который составляет около 25% всех ишемических инсультов (Рис. 1).

Лакунарные очаги чаще обусловлены локальной окклюзией мелких артерий, хотя патогенез этих инфарктов остаётся не до конца

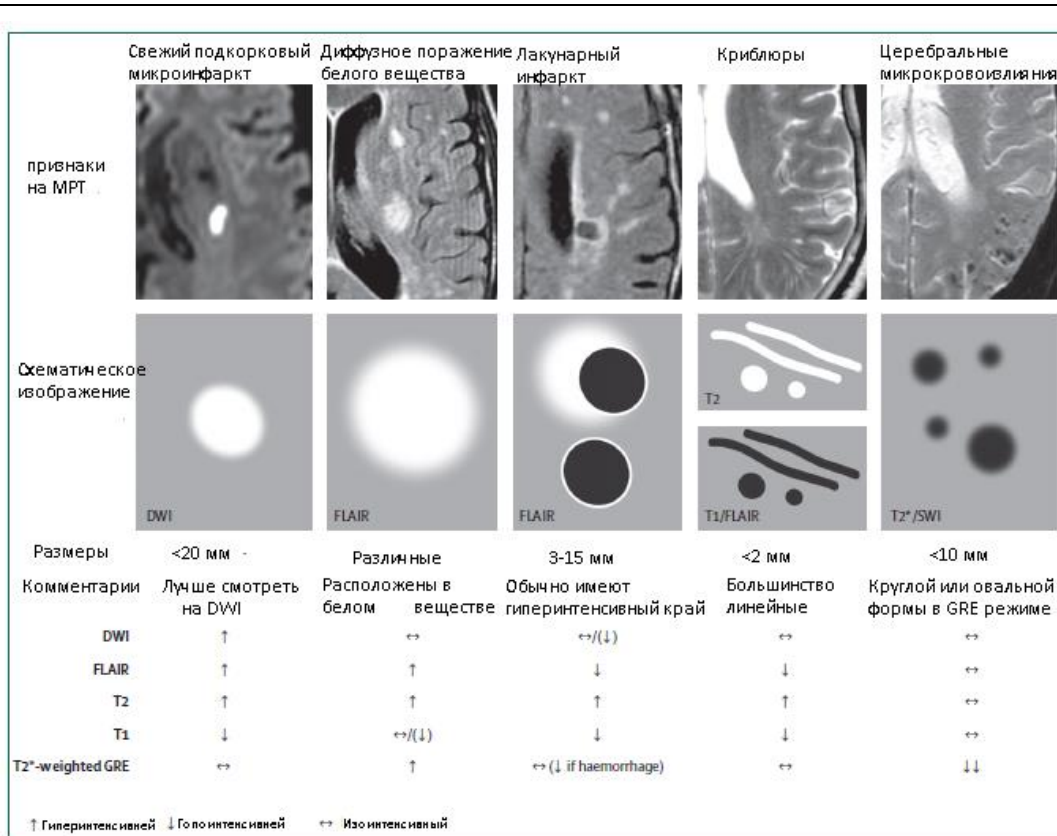


Рис. 2. Маркеры церебральной микроангиопатии по данным МРТ 1,5 Тл.

изученным. У части больных с множественными лакунарными инфарктами в глубинных отделах мозга без диффузного поражения белого вещества (лакунарный статус) процесс, вероятно, связан с микроатероматозом начального отдела пенетрирующих артерий, идущих вглубь мозга, или закрытием атеросклеротической бляшкой просвета крупного сосуда в месте отхождения от него пенетрирующей ветви [9]. Иногда лакунарные инфаркты протекают бессимптомно и обнаруживаются случайно на

МРТ, в таких случаях они являются бессимптомными инфарктами головного мозга. В противоположность этому, по неизвестным причинам 30% пациентов имеют симптомы лакунарного инсульта без видимых изменений на МРТ, что указывает на недостаточную чувствительность МРТ методов для обнаружения таких инфарктов [18].

Ряд исследований показывает, что небольшие подкорковые инфаркты могут иметь разный исход по данным МРТ, превращаясь в лакунарные полости или гиперинтенсивность белого вещества без видимых образований полостей на T2-взвешенных изображениях, или исчезать, оставляя мало видимых последствий на МРТ (Рис. 1). Количество исходов, связанных с их исчезновением, варьирует от 28% до 94% случаев [36]. Очаги лакунарного инфаркта типично локализуются в белом веществе полу-

шарий головного мозга, подкорковых ганглиях, внутренней капсуле, лучистом венце, семиовальном центре, мосту и стволе. Согласно Рейтинговой шкале лакунарных инфарктов (Hassan A. et al., 2003), количественная оценка рассматривается по 3-х балльной системе: 1 балл - до 2 очагов; 2 балла - 3-5 очагов; 3 балла - > 5 очагов. Отдельно оцениваются малые (≤5 мм) и большие (6-14 мм) лакунарные инфаркты. Согласно локализации классифицируют лакунарные инфаркты в подкорковых структурах (базальные ганглии, таламус, внутренняя и наружная капсулы, мозолистое тело, глубокое и перивентрикулярное белое вещество), в стволе мозга и в мозжечке [25]. Диаметр очага лакунарного инфаркта обычно составляет 10-15 мм. В режиме FLAIR лакуны предположительно сосудистого происхождения обычно имеют в центре гипоинтенсивный сигнал (аналогичный цереброспинальной жидкости) с окружающим краем гиперинтенсивности. В то же время, ободок не всегда присутствует, а гиперинтенсивность края также может окружать периваскулярные пространства, где они проходят через область гиперинтенсивности белого вещества (Рис. 2).

Периваскулярные пространства (криблы).

Периваскулярные пространства Вирхова-Робина представляют собой расширение



Рис. 3. МРТ головного мозга. Расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина (стрелка).

экстрацеребральных жидкостных пространств вокруг артерий, артериол, вен и венул (Рис.3). Они идут от поверхности мозга в и через паренхиму, следуя к лептоменингеальным слоям [38]. Периваскулярные пространства, как правило, микроскопические и не видны при обычной нейровизуализации. Однако большие пространства становятся более заметными с увеличением возраста пациента, особенно когда расположены у основания мозга [22]. Расширение периваскулярных пространств может быть связано с другими морфологическими характери-

стиками цереброваскулярной патологии такой, как ЛА [19], лакунарные инфаркты [31], но не с атрофией [53]. Интерпретация видимого расширения периваскулярных пространств остаётся клиническим спорным вопросом. Одни авторы не связывают их с патологической причиной, другие обнаруживают их связь с когнитивными нарушениями [35].

Периваскулярные пространства имеют интенсивность сигнала аналогичную цереброспинальной жидкости на всех последовательностях (Рис. 3), так как они следуют по ходу пенистрирующих сосудов, то появляются в виде линейных изображений параллельно ходу сосуда, а также на аксиальных срезах они имеют круглую или овальную форму. Периваскулярные пространства, как правило, наиболее заметны в нижних базальных ганглиях, где они могут выглядеть особенно увеличенными, а также их можно увидеть бегущими центростремительно через полушария белого вещества и в среднем мозге, однако, они редко видны в мозжечке. В отличие от лакун, диаметр периваскулярных пространств обычно не более 3 мм, как это подтверждается гистологически [14]. Периваскулярные пространства не имеют T2-гиперинтенсивный ободок вокруг заполненного жидкостью пространства на T2-взвешенных

изображениях или FLAIR, если они не пересекают область гиперинтенсивного белого вещества [13].

Лейкоареоз (ЛА).

В генезе ЛА ведущая роль принадлежит повторяющимся эпизодам гипоперфузии, которые возникают в силу взаимодействия комплекса причин. Прежде всего - из-за распространенной патологии микрососудов и системной артериальной гипотензии, которая может провоцироваться неадекватной гипотензивной терапией, ортостатической гипотензией вследствие вегетативной недостаточности. Поражение мелких пенетрирующих сосудов, приводящее к ЛА, характеризуется не только их стенозом, но и, что не менее важно, их ареактивностью, в основе которой может лежать дисфункция эндотелия. Преимущественное страдание белого вещества в перивентрикулярном и глубинных отделах при церебральной гипоперфузии объясняется особым характером их кровоснабжения, обеспечиваемого сосудами терминального типа, не имеющими коллатералей. В результате хронической гипоперфузии или, что может быть более вероятным, повторных проходящих эпизодов гипоперфузии в глубинных слоях белого вещества полушарий развиваются так называемые неполные инфаркты, характеризующиеся демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов, утратой аксонов, глиозом, но не формированием очагов некроза (в отличие от ишемического инсульта) [4,8,15].

ЛА характеризуется двусторонней, в основном симметричной гиперинтенсивностью на T2-взвешенных изображениях. Гиперинтенсивность также может присутствовать в стволе головного мозга. Термин ЛА предполагает сосудистое происхождение и часто встречается у пожилых людей, несёт клиническую информацию о когнитивных нарушениях, а также

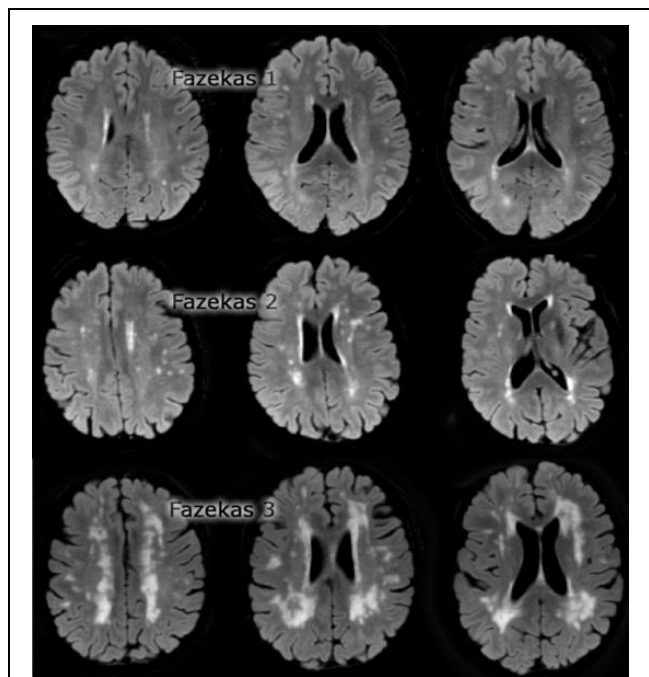


Рис. 4. Визуальная шкала оценки лейко-
ареоза (Fazekas).

нарушении ходьбы [17,26,27,40,51]. Данное понятие исключает поражение белого вещества иной природы, при рассеянном склерозе, лейкодистрофии и лейкоэнцефалопатии при CADASIL. ЛА предполагаемого сосудистого происхождения проявляется гиперинтенсивностью

на T2-взвешенных последовательностях и может появиться как изоинтенсивное или гипоинтенсивное (хотя и не настолько гипоинтенсивное как ликвор) на T1-взвешенных изображениях (Рис. 2). Таким образом, лучшей методикой выявления ЛА является МРТ в режиме T2-ВИ (особенно в последовательности с подавлением сигнала от ликвора – FLAIR). Для количественной оценки степени выраженности данного феномена используют визуальную шкалу Fazekas (1998): 0 - нет ЛА; 1 - мягкий ЛА; 2 - умеренный сливающийся ЛА; 3 - тяжелый сливной ЛА (Рис. 4) [20].

Микроинфаркты.

Микроинфаркты - небольшие ишемические очаги до 5 мм в диаметре, до недавнего времени выявляемые только при микроскопии [42]. Опубликованные исследования свидетельствуют о визуализации микроинфарктов на томографе 7 Тесла, а иногда и на томографе в 3 Тесла (Рис. 5) [46]. При сравнении частоты микроинфарктов у больных с болезнью Альцгеймера и у пациентов без когнитивных нарушений существуют противоречивые данные. В исследованиях не выявлена корреляция частоты микроинфарктов с когнитивными нарушениями [47], но обнаружена статистическая связь микроинфарктов с частотой ЦМК [44].

Микроинфаркты часто включают изменения, характерные для неполного инфаркта (снижение численности нейронов, аксонов, глиоз) и могут локализоваться как в коре, так и в

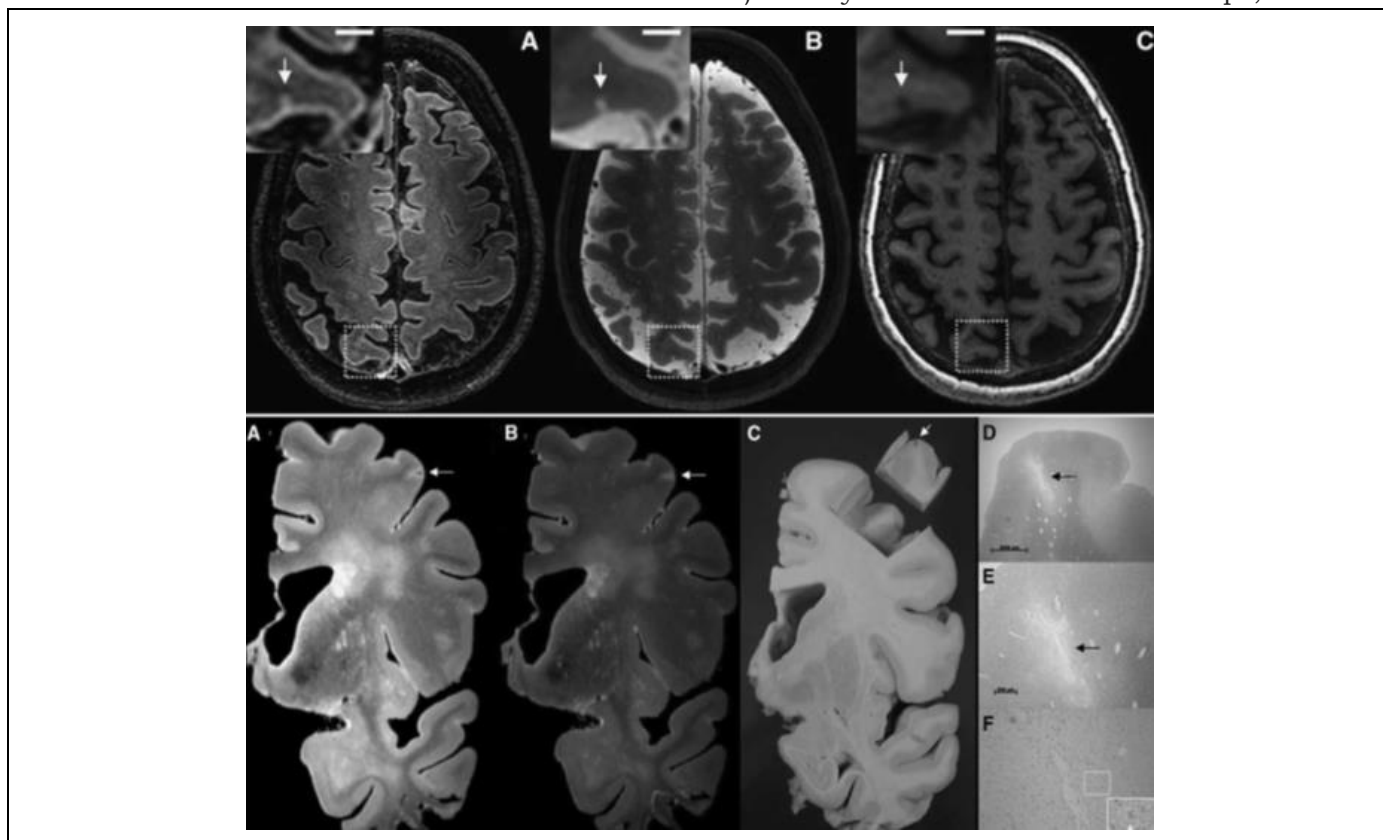


Рис. 5. Визуализация микроинфарктов при гистологии и на МРТ 7 Тл.

подкорковых структурах. Микроинфаркты могут быть связаны с артериосклерозом, атеросклерозом крупных мозговых артерий, микроэмболией [10].

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМК).

ЦМК – это вариант морфологических изменений головного мозга, связанных с поражением малых мозговых артерий, которые выявляются в режиме градиент-эхо (T2*) на МРТ в виде гипоинтенсивных очагов размером 3-10 мм. Режим SWI также может быть использован для оценки ЦМК [50]. Результаты исследований показывают, что МР-видимые повреждения соответствуют накоплению гемосидерина в макрофагах в периваскулярной ткани при разрушении красных клеток крови [41,43]. Некоторые видимые ЦМК на 1,5 Тл МРТ были расценены как венулы на 7 Тл МРТ. Обнаружено, что ЦМК преимущественно расположены вблизи венул, что создаёт дополнительные предпосылки для изучения роли венозной системы в патогенезе ЦМК [32]. По современной классификации локализации ЦМК выделяют: поверхностные или корковые, подкорковые или глубинные (базальные ганглии, внутренняя и наружная капсула, таламус, мозолистое тело, перивентрикулярное белое вещество) и ЦМК, расположенные в задней черепной ямке, или инфратенториальные (ствол головного мозга и мозжечок) [50]. Стандартная оценка частоты и локализации ЦМК на МРТ в режиме T2* градиентного эхо проводится с помощью Рейтинговой анатомической шкалы микрокровоизлияний (MARS) (Gregoire SM, 2009).

Существует алгоритм выявления ЦМК, так как ЦМК можно дифференцировать и по очагам другого происхождения таким, как накопление кальция и железа, меланома, диффузное

аксональное повреждение после травмы, артефакты от костей свода черепа, кавернозная ангиома, поперечное сечение кровеносных сосудов. ЦМК можно отличить от внутримозгового кровоизлияния по меньшим размерам, по отсутствию полости в очаге, которая будет видна на T1-взвешенных и T2-взвешенных или FLAIR последовательностях [3].

ЦМК могут выявляться при церебральной микроангиопатии разного происхождения (ЦАА, гипертонической ангиопатии, васкулитах, наследственной ангиопатии) и могут являться предиктором макрокровоизлияний. Наибольшая роль ЦМК обсуждается при цереброваскулярной патологии и болезни Альцгеймера [1,2,16]. Наличие или отсутствие строго корковых ЦМК было включено в Бостонские критерии ЦАА [30]. Также, ЦМК являются предиктором клинического неблагоприятного течения ЦАА, что также повышает риск последующих внутримозговых кровоизлияний [24]. Даже немногочисленные ЦМК повышают клиническую значимость микроваскулярных изменений, придавая им прогностический смысл. Они помогают дифференцировать гипертоническую микроангиопатию при преимущественно их глубокой локализации от ЦАА, при которой они выявляются главным образом в корковых отделах больших полушарий (преимущественно затылочных и теменно-височных) (Рис. 6).

Церебральная атрофия.

Ряд исследований демонстрирует взаимосвязь между наличием и тяжестью цереброваскулярной патологии и атрофией мозга, в том числе глобальной корковой атрофией, атрофией мозолистого тела, центральной атрофией (увеличение размеров желудочков и атрофия базальных ганглиев), среднего мозга, гиппокампа и очаговой атрофией в зонах мозга, связанных

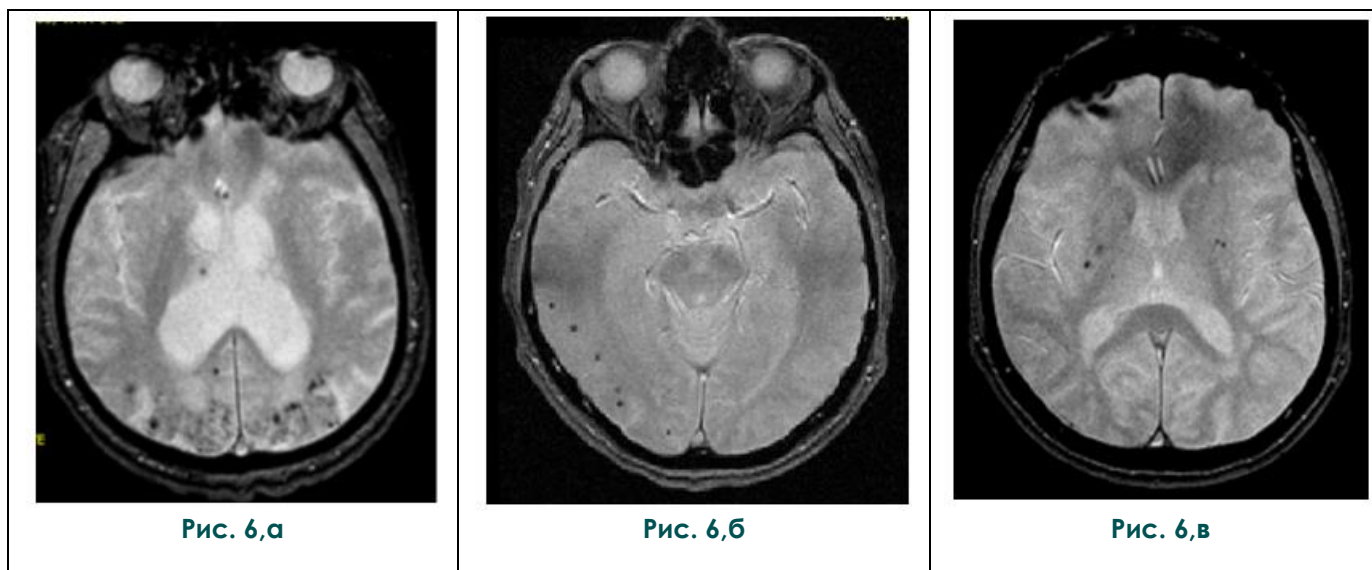


Рис. 6. ЦМК в режиме T2* градиентного эхо.

А - корково-подкорковой локализации, б - корковой локализации, в - подкорковой локализации.

Таблица №1. Минимально необходимые режимы для клинического изучения цереброваскулярной патологии на МРТ.

	Цель	Срезы	Толщина среза
T1-weighted	Для дифференциальной диагностики лакунарных инфарктов и расширения периваскулярных пространств; для дифференцирования серого и белого вещества; для изучения атрофии мозга	2D аксиальный, дополнительно сагиттальный и коронарный	3-5 мм
T2-weighted	Для оценки структур головного мозга; определения лакун в белом веществе и гиперинтенсивности периваскулярных пространств, выявления старых инфарктов	2D аксиальный	3-5 мм
DWI	Наиболее чувствительный для острых ишемических поражений, актуальный в течение нескольких недель	2D аксиальный	3-5 мм
FLAIR	Для оценки гиперинтенсивности белого вещества, выявления корковых или подкорковых инфарктов; для сравнения поражения белого вещества и периваскулярных пространств и лакун	2D аксиальный	3-5 мм
T2*-weighted GRE	Для выявления кровоизлияний, церебральных микрокровоизлияний, сидероза; для измерения внутричерепного объема	2D аксиальный	3-5 мм

с подкорковыми инфарктами [28,33].

В исследовании SMART-MR-study изучали нейровизуализационные признаки церебральной атрофии, распространённость ЛА и количество лакунарных инфарктов на МРТ 1,5 Тл у 565 пациентов (57±9 лет) с клиническим атеросклеротическим поражением церебральных сосудов без больших инфарктов мозга на протяжении 3,9 лет. Обнаружено, что перивентрикулярный ЛА исходно был достоверно связан с большим снижением коркового объема и увеличением объема желудочков. Прогрессирование перивентрикулярного объема ЛА коррелировало с большей корковой атрофией и увеличением объема желудочков. Увеличение количества лакунарных инфарктов было связано с прогрессирующей церебральной атрофией. Таким образом, у пациентов с клиническим атеросклеротическим поражением церебральных сосудов наличие и прогрессирование перивентрикулярного ЛА и наличие лакунарных инфарктов было связано с церебральной атрофией независимо от сосудистых факторов риска [33].

В другом трёхлетнем исследовании LADIS изучали независимый вклад комбинированного взаимодействия медиальной височной атрофии, корковой и подкорковой атрофии, ЛА в проявлениях когнитивных нарушений у 477 пациентов. Медиальная височная атрофия и подкорковая атрофия были предиктором значительно быстрого темпа когнитивного снижения, в частности, скорости психомоторных и регуляторных функций и памяти с учётом воз-

раста, пола, образования, лакунарных инфарктов и объёма ЛА. Объём ЛА оставался, в значительной степени, связан с когнитивным снижением даже после учета баллов атрофии. Корковая атрофия была независимым предиктором психомоторного нарушения. Кроме того, значительные синергетические взаимодействия были найдены между ЛА и атрофией при временной оценке когнитивных нарушений. Синергетические эффекты также были обнаружены между исходным числом лакунарных инфарктов и всеми вариантами атрофии со снижением скорости психомоторных функций. Таким образом, сделаны выводы, что медиальная височная атрофия и подкорковая атрофия усиливают эффект ЛА и лакунарных инфарктов, влияя на снижение когнитивных функций [28].

Существует небольшое число исследований о связи ЦМК с церебральной атрофией при нейродегенеративных заболеваниях. Сложность интерпретации результатов исследований связана с возрастом пациентов и сопутствующим ЛА. При этом локализация ЦМК не совпадает с локализацией ЛА и лакунарных инфарктов. Обнаружена связь между ЛА и наличием корковых ЦМК [29,39]. Кроме того, ЛА увеличивает риск случаев ЦМК любой локализации [37]. У пациентов с болезнью Альцгеймера сравнивали объём мозга при наличии и отсутствии ЦМК, но исследователям не удалось найти различия в степени атрофии. Вероятно, согласно патологической основе образования ЦМК их вес не может быть достаточным, чтобы вызвать атрофи-

ческие изменения. Тем не менее, в одном из исследований у пациентов с болезнью Альцгеймера и множественными ЦМК (≥ 8), а также корковой и височной атрофией наблюдалось 6-ти кратное увеличение риска смерти по сравнению с пациентами с болезнью Альцгеймера без грубых атрофических изменений и ЦМК.

Таким образом, оценка микроваскулярного поражения головного мозга включает исследование атрофии и наоборот.

В настоящее время существуют качественные (визуальная оценка) и количественные (вычислительный анализ) методы анализа для всех видов поражения головного мозга. Для некоторых поражений качественные и количественные подходы имеют свои преимущества и недостатки, которые следует учитывать при изучении цереброваскулярной патологии, но в совокупности они составляют надёжный инструмент при освоении навыков врачом.

Современные врачи должны быть «инструментально заточены» на выявление специфических признаков микроангиопатии и на должное описание и интерпретацию церебральной атрофии, что, несомненно, требует специальной подготовки. Так как актуальность данной проблемы обусловлена высокой распространённостью цереброваскулярной патологии и широким использованием МРТ, то дискуссия в этом направлении только зарождается.

В таблице №1 приведены рекомендации для проведения МРТ с целью визуализации поражения мелких сосудов и других патологических признаков. Для МРТ минимально приемлемое обследование должно включать диффузионно-взвешенные изображения (DWI), FLAIR, T2-взвешенные и T2*-взвешенные GRE или SWI и T1-взвешенные изображения в аксиальной плоскости. Диффузионно-взвешенные последовательности очень важны для идентификации

недавних инфарктов. МРТ с DWI следует считать стандартом для выявления свежих небольших подкорковых инфарктов, хотя результаты могут быть в некоторых случаях ложноотрицательными [18]. Сочетание клинического синдрома плюс результаты МРТ, но без изменений на DWI, или клинический синдром плюс результаты КТ не являются оптимальными, а наличие только клинического синдрома является наименее надёжным [37]. Использование одной последовательности (обычно T1) во фронтальной или сагиттальной плоскости, а не аксиальной, позволяет визуализировать правильные размеры поражения. Толщина среза должна составлять 5 мм или менее, а разрешение должно быть 1 мм на 1 мм или выше [49].

Таблица №1. Минимально необходимые режимы для клинического изучения цереброваскулярной патологии на МРТ.

Таким образом, внедрение новых программ МРТ позволяет расширить возможности диагностики церебральной микроангиопатии и изучить её клиническую значимость. Кликопатоморфологические исследования подтверждают надёжность МРТ методов выявления микроваскулярных изменений. Разработанные современные подходы диагностики позволяют проводить дифференциальную диагностику различных радиологических феноменов микроангиопатии, объяснять клинические данные, в частности оценивать роль цереброваскулярной патологии в развитии нейродегенеративных заболеваний и изучать новые патогенетические механизмы. Стандартизация подходов к диагностике поражения мелких сосудов головного мозга для многоцентровых исследований позволит лучше понять причину когнитивных нарушений у пожилых пациентов с цереброваскулярной патологией.

Список литературы:

1. Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Левин О.С. Церебральные микрокровоизлияния при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. Вып 2 №7 С.45-51.
2. Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Трусова Н.А., Левин О.С. МРТ-оценка лейкоареоза и церебральных микрокровоизлияний при цереброваскулярных заболеваниях и болезни Альцгеймера // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология. – 2012. - №4. – С.10-12.
3. Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Левин О.С. Диагностика церебральных микрокровоизлияний // Медицинская визуализация. – 2013. - С. 16-20. №1.
4. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997; 287.
5. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга и деменция // Consilium medicum. 2002; 2: 71–7.
6. Левин О.С., Трусова Н.А. Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013.-N 72.-С.3-12.
7. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012. №3. С.40-46.
8. Левин О.С. Диагностика дисциркуляторной энцефалопатии: от патогенеза к лечению // Трудный пациент. 2010. -№4.-С8-12
9. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Consilium medicum. 2007; 8: 47-53.
10. Шмидт Е.В. (ред.). Сосудистые заболевания нервной системы. М.: Медицина, 1975; 663.
11. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008; 6-е изд: 1080.
12. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркулятор-

ная энцефалопатия. М.: 2000;

13. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II Postmortem pathological correlations. *Stroke* 1986; 17: 1090–97.
14. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol* 1998; 245: 116–22.
15. Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 559–66.
16. Cordonnier C, Wiesje M, van der Flier et al. Brain Microbleeds and Alzheimer's Disease: Clinical Significance of Brain Microbleeds. *Brain*. 2011;134(2):335-344.
17. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AGW, Norris DG, Zwiers MP, de Leeuw F-E. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain* 2011; 134: 73–83.
18. Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Characteristics of patients with minor ischaemic strokes and negative MRI: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 540–42.
19. Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010; 41: 450–54.
20. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683–1689.
21. Farrall A.J., Wardlaw J.M. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis // *Neurobiology of Aging*. 2009; 30: 337-352.
22. Groeschel S, Chong WK, Surtees R, Hanefeld F. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Neuroradiology* 2006; 48: 745–54.
23. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006; 37: 2220–41.
24. Hirohata M, Yoshita M, Ishida C. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur.J. Neurol.*2010; 17; 823–829.
25. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain* (2003), 126, 424-432
26. Haley AP, Hoth KF, Gunstad J, et al. Subjective cognitive complaints relate to white matter hyperintensities and future cognitive decline in patients with cardiovascular disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 976–85.
27. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ* 2009; 339: 279–82.
28. Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, Fazekas F. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology*. 2012 May 29;78(22):1785-92.
29. Jeroen D.C. Goos, M.I. Kester. Patients With Alzheimer Disease With Multiple Microbleeds : Relation With Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Cognition *Stroke* 2009, 40:3455-3460
30. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537–39
31. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics* 2007; 27: 1071–86.
32. Kloppenborg RP, Zwanenburg JJ, Luijten PR. Imaging of small cerebral blood vessels using 7-Tesla MRI. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2011;155:A3232.
33. Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, Grool AM. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Neurology*. 2012 Nov 13;79(20):2029-36.
34. Meguro K, Tanaka N, Nakatsuka M, Nakamura K, Satoh M. Vascular lesions in mixed dementia, vascular dementia, and Alzheimer disease with cerebrovascular disease: the Kurihara Project. *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):157-60.
35. MacLulich AM, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1519–23.
36. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke* 2010; 41: 267–72.
37. Potter G, Doubal F, Jackson C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29: 395–402
38. Pollock H, Hutchings M, Weller RO, Zhang E-T. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *J Anat* 1997; 191: 337–46.
39. Ryan N.S., Antoinette J. Bastos-Leite. Cerebral microbleeds in familial Alzheimer's disease *Brain* 2012; 135; 1–3
40. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke* 2012; 3: 3102–04.
41. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 528–34.
42. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol* 2012; 11: 272–282.
43. Tatsumi S, Shinohara M, Yamamoto T. Direct comparison of histology of microbleeds with postmortem MR images: a case report. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 142–46.
44. van Veluw SJ, Heringa SM, Kuijff HJ, Koek HL, Luijten PR, Biessels GJ. Cerebral Cortical Microinfarcts at 7Tesla MRI in Patients with Early Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2013 Oct 11. [Epub ahead of print]
45. van Norden AG, van Dijk EJ, de Laat KF, Scheltens P, Olderrickert MG, de Leeuw FE. Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: from mutually exclusive to interaction. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Mar;1822(3):340-9.
46. van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Engelen-Lee J, Spliet WG, Hendrikse J, Luijten PR. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(3):322-9.
47. van Rooden S, Goos JD, van Opstal AM, Versluis MJ. Increased Number of Microinfarcts in Alzheimer Disease at 7-T MR Imaging. *Radiology*. 2013 Sep 12. [Epub ahead of print]
48. Viswanathan A., Greenberg S.M. Cerebral Amyloid Angiopa-

thy in the Elderly. *ANN NEUROL* 2011;70:871–880

49. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-38.

50. Werring D. Cerebral Microbleeds: Detection, Mechanisms, and Clinical Challenges: Executive Summary *Future Neurol.* 2011;6(5):1-25

51. Windham BG, Griswold ME, Shibata D, Penman A, Catellier DJ, Mosley TH Jr. Covert neurological symptoms associated with silent infarcts from midlife to older age: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke* 2012; 43: 1218–23.

52. Zhu YC, Tzourio C, Soumare A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke* 2010; 41: 2483–90.

53. Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke* 2011; 42: 1140–45.

54. Yamada M. Predicting cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhages and other cerebrovascular disorders in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology. Stroke* 2012; 3; 1-7.