

# МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии

Е.В. Гнедовская, Л.А. Добрынина, М.В. Кротенкова, А.Н. Сергеева

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Церебральная микроангиопатия (ЦМА) (cerebral Small Vessel Disease, cSVD) признана ведущей причиной сосудистых когнитивных нарушений и деменции, кровоизлияний и лакунарных инсультов, наиболее распространенной формой асимптомного сосудистого поражения головного мозга. Ее основными формами являются связанной с возрастом и артериальной гипертензией артериолосклероз и церебральная амилоидная ангиопатия. Для большого числа ЦМА (cSVD) как причины, так и механизмы развития и прогрессирования неизвестны. Значительные сложности в изучении патологии обусловлены техническими ограничениями в прижизненной оценке сосудов данного калибра. Уточнение МРТ эквивалентов морфологических проявлений ЦМА (cSVD) и использование их в качестве суррогатного маркера повреждения мелких сосудов позволило установить закономерности прогрессирования заболевания и их связь с клиническими проявлениями. В настоящем обзоре приводятся результаты исследований, показавших клиническую значимость и роль в оценке прогрессирования заболевания, ведущих МРТ признаков ЦМА (cSVD) – гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) (ранее применявшийся термин – лейкоареоз), лакун, расширенных периваскулярных пространств и микрокровоизлияний. Признание МРТ признаков в качестве диагностических для ЦМА (cSVD) было закреплено международными экспертами в виде критериев STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging). Несмотря на огромную важность данной стандартизации в улучшении представлений о значимости различных факторов в ее развитии и понимании гетерогенности ее форм, данная категоризация признаков не может обеспечить прогнозирование течения заболевания у конкретного больного, как и оценивать эффективность лечения в коротко- и среднесрочной перспективе. Одним из подходов к решению проблемы стало использование диффузионных методов в оценке микроструктурного поражения визуально неизмененного вещества головного мозга. Полученная устойчивая связь в выраженности микроструктурных и клинических нарушений обосновывает целесообразность мультимодальных МРТ исследований, направленных на оценку патофизиологических механизмов прогрессирования заболевания, начиная с этапа субклинического поражения головного мозга.*

**Ключевые слова:** церебральная микроангиопатия, болезнь малых сосудов, гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, периваскулярные пространства.

**Для цитирования:** 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.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.9

## MRI in the assessment of cerebral small vessel disease

Elena V. Gnedovskaya, Larisa A. Dobrynina, Marina V. Krotenkova, Anastasiya N. Sergeeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Cerebral small vessel disease (cSVD) is a leading cause of vascular cognitive impairment and dementia, cerebral hemorrhages and lacunar strokes. It is considered to be the most common clinically silent vascular brain disorder. Major forms of cSVD are age- and hypertension-associated arteriolosclerosis and cerebral amyloid angiopathy. For most types of cSVD causes and mechanisms of disease development and progression remain unknown. Detailed research of cSVD is hindered by lack of technical approaches to an in vivo assessment of microvasculature. MRI equivalents of pathological changes in cSVD might serve as surrogate markers of vascular damage and might be associated with clinical signs and symptoms. We review studies that demonstrated clinical significance of the primary MR signs of cSVD, i.e. white matter hyperintensity (formerly known as leukoareosis), lacunes, enlarged perivascular spaces and cerebral microbleeds, as well as their role in the disease progression. Recently introduced STRIVE standards established MRI changes as diagnostic criteria for cSVD. These standards may significantly improve our understanding of the role of various factors in the development of cSVD and its heterogeneity. However, individual prognostication and assessment of short-term and long-term treatment efficacy is still lacking. The use of diffusion-weighted MRI techniques for the assessment of microstructural changes of visually normal brain tissue might be helpful. Strong association between microstructural changes and clinical manifestation of cSVD supports the need for multimodal MRI studies for the assessment of pathophysiological mechanisms of the disease progression even on preclinical stages.*

**Keywords:** cerebral small vessel disease, white matter hyperintensity, lacunar stroke, microbleed, perivascular spaces.

**For citation:** Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotenkova 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 Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.1.9

### Введение

Термин «церебральная микроангиопатия» (ЦМА) (англ. – cerebral Small Vessel Disease) является единственно используемым в зарубежной литературе для описания клинических, включая когнитивные нарушения и деменцию,

нейровизуализационных и морфологических проявлений, обусловленных поражением перфорирующих церебральных артериол, капилляров и венул, приводящих к повреждению белого вещества и ядер головного мозга [1]. В России данная патология входит в более широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии. ЦМА (cSVD) на сегодняшний

день занимает одно из приоритетных мест среди проблем здравоохранения развитых стран, что обусловлено ее ролью в инвалидизации и смертности [1–3]. ЦМА (cSVD) признана ведущей причиной сосудистых когнитивных нарушений и деменции [4, 5], внутримозговых кровоизлияний [6], пятой части ишемических инсультов [7], наиболее распространенной формой асимптомного сосудистого поражения головного мозга [5, 8], фактором риска болезни Альцгеймера [9]. Ее наиболее часто встречающимися формами являются связанный с возрастом и артериальной гипертензией артериолосклероз и церебральная амилоидная ангиопатия [1, 5, 8]. Однако исследователи признают, что для значительного числа ЦМА (cSVD) как причины, так и механизмы развития не установлены [3, 5], и даже в случаях с полностью контролируемой гипертензивной микроангиопатией невозможно прогнозировать возникновение поражения мозга [10]. Основной сложностью изучения ЦМА (cSVD) являются технические ограничения прижизненной визуализации мелких сосудов. Существенным прорывом в развитии представлений о патологии стало уточнение нейровизуализационных эквивалентов морфологических проявлений ЦМА (cSVD) и использование их в качестве суррогатного маркера повреждения мелких сосудов и прогрессирования заболевания. Накопление свидетельств связи нейровизуализационных признаков с клиническими проявлениями и инвалидизацией больных стало основанием для систематизации представлений и использования значимых для клиници в качестве диагностических МРТ критериев ЦМА (cSVD) – критерии STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [11]. Критерии включают недавние малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) (ранее применявшийся термин «лейкоареоз»), расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и некоторые другие [11]. В настоящем обзоре будут приведены данные о МРТ показателях, в отношении которых получены наибольшие свидетельства их связи с прогрессированием заболевания, включая их нейровизуализационные характеристики, клиническую значимость нарастания признака, установленные факторы риска их развития.

**Гиперинтенсивность белого вещества** (ГИБВ; ранее используемый термин – «лейкоареоз») – это зоны повышенной интенсивности МР-сигнала на изображении, взвешенных по T2, по протонной плотности и в режиме FLAIR [11, 12]. Форма очагов ГИБВ весьма вариабельна: перивентрикулярные «шапочки» или «полоски», множественные точечные или более крупные очаги, частично или полностью сливающиеся, как правило, двусторонние и симметричные [13].

Распространение и выраженность ГИБВ оценивают в перивентрикулярном, глубоком и субкортикальном белом веществе. Для оценки выраженности поражения белого вещества применяются различные визуальные шкалы и волюметрические методики. Наиболее часто в клинике используется шкала Fazecas, выделяющая три стадии поражения, соответственно Fazecas I, II, III [14]. Другими шкалами визуальной оценки являются RSS [15], Scheltens [16], Wahlund [17], Longstreth [18] и шкала изменений ГИБВ во времени Prins [19].

Сопоставления ГИБВ при посмертной МРТ с гистологическими изменениями в мозге установили зависимость ее выраженности от распространенности [20]. Перивентрикулярной ГИБВ соответствует бедность миелина, раз-

рыхление волокон, извилистость венул, чаще отсутствие артериолосклероза, нарушение целостности эпендимы с глиозом разной степени выраженности. Глубокая ГИБВ в единичных очагах характеризовалась отсутствием ишемических изменений, потерей миелина, атрофией нейропиля вокруг артериол с глиозом, перивенотными изменениями; в ранних сливных – периваскулярным разрежением миелина, легкой или умеренной потерей волокон, глиозом различной выраженности; в сливных – неравномерными участками неполного некроза паренхимы с переходами к истинным инфарктам [20].

### Клиническая значимость

Длительное время ГИБВ считалась нейровизуализационным феноменом нормального старения мозга. Позднее как популяционными, так и клиническими исследованиями было показано, что нарастание ГИБВ во времени зависит не только от возраста. Установленный темп нарастания ГИБВ составляет от 0,1 до 2,2 мл/год, различаясь в зависимости от исследуемых групп более чем в 20 раз [21–24].

Проведение многочисленных проспективных исследований с использованием МРТ доказали значимость ГИБВ в развитии клинических проявлений, обусловленных поражением мелких церебральных сосудов. Было показано, что наличие ГИБВ сопровождается увеличением риска деменции и инсульта [25], прогрессированием когнитивных нарушений, как у пациентов с нейродегенеративными, так и сосудистыми заболеваниями [26, 27], инвалидизацией [28], депрессией у лиц пожилого возраста [29]. Следует отметить, что абсолютное большинство исследований включало старшую возрастную группу, тогда как в отношении лиц среднего возраста (45–60 лет) данные более ограничены. Так, в популяционных исследованиях NOMAS [30] и ARIS [31] у лиц среднего возраста с асимптомными лакунарными очагами и ГИБВ было установлено повышение риска инсульта, что совпадает с данными для более старших пациентов. В то же время в исследовании ABC при наблюдении 320 человек в возрасте менее 60 лет не было выявлено значимой связи между ГИБВ и нарушением когнитивных функций [32], в отличие от более старшей возрастной группы.

К настоящему времени получены убедительные доказательства о влиянии генетических факторов в развитии ГИБВ. Описаны моногенные формы заболевания, близнецовыми исследованиями показана высокая наследуемость лейкоареоза [33], а исследования по полногеномному поиску ассоциаций (GWAS) позволили выделить локус, ассоциированный с повышенным риском ГИБВ [34–36]. Недавними исследованиями показано, что в формировании и прогрессировании ГИБВ также имеет значение нарушение эпигенетической регуляции – изменение метилирования ДНК и нарушение экспрессии микроРНК [37].

Большое число исследований подтвердило связь выраженности ГИБВ с длительностью, профилем и управляемостью артериальной гипертензии, как ведущим фактором сердечно-сосудистого риска [25, 28, 38, 39]. У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией, не получавших лечение, прогрессирование ГИБВ было более отчетливым, чем у лиц с неконтролируемой артериальной гипертензией, которые получали лечение [10]. Ранее нами была показана зависимость выраженности ГИБВ от тяжести артериальной гипертензии у асимптомных впервые диагностированных

больных в ходе сплошного скрининга открытой популяции лиц трудоспособного возраста [41].

Среди других факторов, влияющих на прогрессирование ГИБВ, выделяют сахарный диабет, курение на момент проведения оценки и исходную выраженность ГИБВ [19, 38, 42]. В австрийском исследовании по профилактике инсульта (Austrian Stroke Prevention Study) было установлено, что у лиц со сливными очагами ГИБВ скорость увеличения их объема составляла 1,3 мл/год, в то время как у пациентов с точечными очагами изменения практически не нарастают [43]. Сходные данные были получены в исследовании RUN DMC – вероятность прогрессирования ГИБВ была выше, если на момент исходной оценки ГИБВ оценивалась как умеренная или тяжелая, в то время как у пациентов с легкой ГИБВ прогрессирования очагов не было выявлено в течение 9-летнего периода наблюдения [44]. По всей вероятности, закономерности прогрессирования ГИБВ различаются в зависимости от степени их исходной выраженности. При очаговой и ранней сливной ГИБВ установлено ее распространение от лобных к теменным отделам мозга и от субкортикального к глубокому белому веществу [40], тогда как прогрессирование сливной ГИБВ было связано с трансформацией визуально неизменной «пенумбры ГИБВ» в видимую ГИБВ [41, 45].

Исследованиями установлена зависимость значимости факторов риска от возраста. Так, в крупном многоцентровом исследовании среди 2 699 пациентов с инсультом, повышенный уровень холестерина являлся важным фактором риска появления ГИБВ у пациентов старшего возраста с артериальной гипертензией, в то время как возраст сам по себе был важным фактором риска у пожилых пациентов без артериальной гипертензии [46]. Сходные данные были получены в Роттердамском исследовании – более выраженное прогрессирование ГИБВ отмечалось в группе лиц более пожилого возраста вне зависимости от наличия артериальной гипертензии [15].

**Лакуны (лакунарные инфаркты)** сосудистого происхождения – это округлые или овоидной формы полости, заполненные жидкостью, размерами от 3 до 15 мм в диаметре, соответствующее ранее произошедшему острому малому глубинному инфаркту мозга или кровоизлиянию в бассейне одной перфорирующей артерии. В режимах T2 и T1 лакунарные инфаркты имеют сигнал, аналогичный цереброспинальной жидкости – гипер- и гипоинтенсивный, соответственно; в режиме FLAIR лакуны обычно имеют гипоинтенсивный МР-сигнал (аналогичный цереброспинальной жидкости) с гиперинтенсивным кольцом по периферии [11].

Частота встречаемости лакун значительно различается в клинических и популяционных исследованиях и достигает 9,5% в год [47]. Так, в большом популяционном исследовании AGES-Reykjavik ежегодная частота выявления лакун составила 0,8%, в исследованиях Rotterdam Scan Study и Cardiovascular Health Study – 3,5% и 2,9% соответственно. В то же время в клинических исследованиях LADIS и SCAN частота выявления лакун составила 5,8% и 9,5% в год, что, по всей вероятности, было связано с выраженностью клинической симптоматики и возрастом включенных в наблюдение пациентов.

Предикторами появления лакун в динамике считаются выраженность ГИБВ, наличие лакун при первичном исследо-

вании, инсульт в анамнезе, фибрилляция предсердий, атеросклероз сонных артерий и наличие факторов сосудистого риска – артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии [48, 49]. Вновь выявленные лакуны преимущественно локализируются в областях мозга, близко расположенных к существующим ГИБВ или частично перекрывающих их [50].

При расположении лакуны в проекции значимых для клинической симптоматики проводников развиваются лакунарные синдромы с характерной для них изолированной неврологической симптоматикой. Среди лакунарных синдромов чисто двигательный гемипарез, чисто чувствительный гемипарез, атаксический гемипарез составляют абсолютное число случаев. Развитие лакун вне проекции значимых проводников у больных с ранней ЦМА (cSVD), как правило, не сопровождается клинической симптоматикой. Однако исследованиями LADIS 2001–2011 [51], NOMAS [52], Rotterdam Scan Study [53], Cardiovascular Health [48] показано, что с увеличением числа «немых» лакун возрастает риск инсультов, деменции, нарушений походки, развития псевдобульбарных и тазовых нарушений NOMAS [52], Rotterdam Scan Study [53], Cardiovascular Health [48] и LADIS [51].

**Микроинфаркты** – это ишемические очаги размером от 50–400 мкм до 3 мм, располагающиеся в кортикальном сером и субкортикальном веществе. Их число может достигать сотен и тысяч у одного пожилого человека [18, 54]. Они могут обнаруживаться при микроскопическом исследовании [55] и на МРТ с высоким разрешением (7 Тл), соответствуя по своим характеристикам лакунам. Визуализация микроинфарктов на МРТ ограничивается размерами в 1–3 мм, в связи с чем их выявляемость составляет 0,5% от определяемых микроскопически [56, 57]. Имеющиеся в настоящее время технические сложности *in vivo* визуализации микроинфарктов ограничивают использование данного признака в качестве клинического маркера прогрессирования ЦМА (cSVD). В то же время их наличие, по данным микроскопии, признано достоверным нейропатологическим признаком сосудистой деменции [58].

**Церебральные микрокровоизлияния** соответствуют в большинстве случаев мелким зонам скопления гемосидерина в макрофагах. Микрокровоизлияния выявляются в виде гипоинтенсивных округлых очагов 2–5 мм, редко до 10 мм очагов на МР-последовательностях «градиентное эхо», чувствительных к парамагнетикам (гемосидерин), – T2-GRE, SWI и не видимые в стандартных МРТ режимах [11, 59]. Они расположены на границе коры и субкортикального белого вещества, в коре, в глубоком белом веществе полушарий, в стволе и мозжечке. При их лобарном расположении, в соответствии с Бостонскими критериями, следует рассматривать возможность диагностирования церебральной амилоидной ангиопатии [60], а при глубоком – спорадической неамилоидной ЦМА (cSVD) [61].

Ежегодная частота выявления церебральных микрокровоизлияний составляет 2,9–3,5% в популяционных исследованиях и 2,2–31,2% в клинических исследованиях [62–64]. Отмечена связь их нарастания с возрастом. По данным Роттердамского популяционного исследования, в 60–69 лет микрокровоизлияния встречались с частотой 7,6% в год, 70–79 лет – 15,6%, старше 80 лет – 18,6% [62]. Наибольшая частота их выявляемости (до 41,8% в год) отмечена у пациентов с внутримозговыми гематомами и церебральной амилоидной ангиопатией.

В Роттердамском популяционном исследовании [65] показана связь глубоких микрокровоизлияний с факторами сосудистого риска – артериальной гипертензией и курением, в то время как лобарных – с фактором риска церебральной амилоидной ангиопатии – генотипом APOE ε4 [66]. Среди других факторов нарастания микрокровоизлияний отмечают их количество при первичном исследовании, наличие лакун, выраженность ГИБВ, выявление генотипа APOE [67, 68].

**Периваскулярные пространства** (пространства Вирхова-Робена) представляют собой расширения вокруг сосудов, заполненные ликвором. Периваскулярные пространства по форме могут быть линейными, если срезы сканирования параллельны ходу сосудов, и округлыми или овоидными, если срезы перпендикулярны ходу сосуда. Имеющиеся в норме периваскулярные пространства часто становятся расширенными при нормальном старении. Поскольку пространства Вирхова-Робена содержат цереброспинальную жидкость, они имеют сигнал повышенной интенсивности на T2-ВИ и FLAIR, пониженный – в режиме T1. Они отличаются от лакун отсутствием гиперинтенсивного сигнала по их периферии в режиме FLAIR и, как правило, меньшими размерами. Периваскулярные пространства обычно локализируются в семиовальном центре, подкорковых образованиях и гиппокампе. В случаях выраженного расширения этих пространств состояние называется *état criblé* [11, 13].

Выявлены различия между значимостью расширенных периваскулярных пространств у здоровых и больных с ЦМА (cSVD): у здоровых в этом случае отсутствовали когнитивные нарушения [69], в то время как у больных ЦМА (cSVD) установлена связь их наличия с возрастом и когнитивным снижением [70, 71]. Возросший в последние годы интерес к роли периваскулярных пространств при ЦМА (cSVD), главным образом, обусловлен уточнением значимости в развитии когнитивных нарушений недавно открытой лимфатической системы, частью которой они являются. Их расширение рассматривается одним из возможных признаков стаза интерстициальной жидкости с нарушением дренирования мозга [72].

### **Диффузионные методики МРТ**

Отсутствие в значительной части случаев ЦМА (cSVD) прямой связи выраженности ГИБВ и когнитивных нарушений [67], что может быть объяснено гетерогенностью патологических процессов, лежащего в основе данного феномена [20], явились основанием для поиска чувствительных показателей микроструктурного повреждения мозга. Методики диффузионной МРТ с оценкой различных характеристик диффузии свободной (внеклеточной) воды в веществе головного мозга и, соответственно, сохранности его микроструктуры позволяют приблизиться к объяснению индивидуальных особенностей клинических проявлений заболевания и, возможно, прогнозировать течение при динамическом наблюдении. Основным показателем диффузионной МРТ является измеряемый коэффициент диффузии (ИКД, или ADC – *apparent diffusion coefficient*, син. средняя диффузия – *mean diffusivity*). Модификация данного метода – диффузионно-тензорная МРТ – предлагает расчетные показатели (фракционная анизотропия, аксиальная и радиальная диффузия), позволяющие определять не только величину, но и направленность (анизотропию) диффузии молекул воды. Меньшее значение фракционной анизотропии и соответственно высокий средний коэффи-

циент диффузии отражают большую потерю микроструктуры. Аксиальная и радиальная диффузия используются в качестве маркеров нейрональных повреждений, которые, согласно экспериментальным данным, связаны с вовлечением аксона и миелина соответственно [73, 74]. В последние годы были опубликованы результаты нескольких законченных исследований, посвященных уточнению связи микроструктурных изменений в мозге у больных с ЦМА (cSVD) с ее клиническими проявлениями. Было установлено увеличение ИКД при ЦМА (cSVD) во внешне неизменном белом веществе при нарушениях памяти, управляющих функций мозга, скорости психических процессов, не зависящее от факторов сосудистого риска и объема поражения белого вещества [67]. Была показана связь повышения ИКД в гиппокампе, таламусе, поясной извилине, крючковидном пучке с субклинической депрессией, тревогой и трудностями запоминания у больных с асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензией и изменениями на МРТ, соответствующими ЦМА (cSVD) [41]. Выявлена связь фракционной анизотропии и средней диффузии с тяжестью АГ, а фракционной анизотропии, радиальной диффузии – с когнитивными расстройками и нарушениями походки при ЦМА (cSVD) [75, 76]. Показана предсказательная способность диффузионных методик относительно появления при динамическом наблюдении ГИБВ в визуально неизменном белом веществе с пониженной фракционной анизотропией и повышенной диффузией [77].

### **Заключение**

Таким образом, полученные к настоящему времени многочисленные свидетельства связи ведущих МРТ признаков ЦМА (cSVD) с ее клиническими проявлениями позволяют признать целесообразность диагностирования данной патологии только при ее нейровизуализационном подтверждении. Диагностирование ЦМА (cSVD) при МРТ должно стать для клинициста основанием к уточнению формы заболевания, ее возможных факторов риска и прогноза. Следует признать, что установленные закономерности прогрессирования для основных МРТ признаков на групповом уровне, в значительном числе случаев не воспроизводятся на индивидуальном, в основном демонстрируя несоответствие между выраженностью ГИБВ и когнитивными нарушениями. Кроме того, очевидным представляется зависимость темпа прогрессирования для разных форм ЦМА (cSVD), что практически не обсуждается в литературе. Частично данные противоречия разрешились с началом использования диффузионных методик в оценке микроструктурного поражения мозга. Однако в настоящее время это ограничивается подтверждением связи микроструктурных и клинических нарушений. Учитывая высокую социальную значимость заболевания и старение населения, потенциально увеличивающее долю данных больных, имеется крайняя необходимость в проведении проспективных исследований, начиная с этапа субклинического поражения головного мозга, с использованием режимов МРТ, направленных на оценку различных компонентов патологического процесса. Учитывая, что успехи в лечении артериальной гипертензии – признанного ведущего фактора риска ЦМА (cSVD), не привели к снижению бремени от данной патологии, имеется необходимость в уточнении иных потенциальных факторов риска и их связи с прогрессированием заболевания.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflict of interest.*

## Список литературы

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7): 689–701. PMID: 20610345 DOI:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke.* 2016; 47(6): 1679–84. PMID: 27103015 DOI:10.1161/STROKEAHA.115.012065.
- Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; 12(5): 483–97. PMID: 23602162 DOI:10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42: 2672–713. PMID: 21778438 DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- 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; 11(1): 6–18. PMID: 26763016 DOI: 10.1177/1747493015607485.
- Qureshi A.I., Mendelow A.D., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 2009 9; 373(9675): 1632–44. PMID: 19427958 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60371-8.
- Sudlow C.L., Warlow C.P. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Results from an international collaboration. *Stroke.* 1997; 28: 491–9. PMID: 9056601.
- Biessels G.J. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1862(5): 869–77. PMID: 26612719 DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.11.009.
- Smallwood A., Oulhaj A., Joachim C., et al. Cerebral subcortical small vessel disease and its relation to cognition in elderly subjects: a pathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012; 38: 337–43. PMID: 21951164 DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01221.x.
- Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013; 61: 1354–9. PMID: 23529163 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430.
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8): 822–38. PMID: 23867200 DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- Raina A., Zhao X., Grove M.L. et al. Cerebral white matter hyperintensities on MRI and acceleration of epigenetic aging: the atherosclerosis risk in communities study. *Clinical Epigenetics.* 2017; 14; 9: 21. PMID: 28289478 DOI: 10.1186/s13148-016-0302-6.
- Barkhof A., Scheltens P. Imaging of White Matter Lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(suppl 2): 21–30. PMID: 11901239 DOI: 10.1159/00049146.
- Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149(2): 351–6. PMID: 3496763 DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
- de Leeuw F.E., de Groot J.C., Achten E. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 9–14. PMID: 11118240.
- Scheltens P., Barkhof F., Leys D. et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Journal of the Neurological Sciences.* 1993; 114(1): 7–12. PMID: 8433101.
- Wahlund L.O., Agartz I., Almqvist O. et al. The brain in healthy aged individuals: MR imaging. *Radiology.* 1990; 174(3 Pt 1): 675–9. PMID: 2305048 DOI:10.1148/radiology.174.3.2305048.
- Longstreth W.T. Jr, Sonnen J.A., Koepsell T.D. et al. Associations between microinfarcts and other macroscopic vascular findings on neuropathologic examination in 2 databases. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009; 23: 291–4. PMID: 19812473 DOI: 10.1097/WAD.0b013e318199fc7a.
- Prins N.D., van Straaten E.C., van Dijk E.J. et al. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology.* 2004; 62(9): 1533–9. PMID: 15136677.
- Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 171–85. PMID: 21706175 DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x.
- Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation.* 2005; 112(11): 1644–50. PMID: 16145004 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163.
- Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2010; 41(1): 3–8. PMID: 19926835 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.566992.
- Maillard P., Crivello F., Dufouil C. et al. Longitudinal follow-up of individual white matter hyperintensities in a large cohort of elderly. *Neuroradiology.* 2009; 51: 209–20. PMID: 19139875 DOI: 10.1007/s00234-008-0489-0.

## References

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7): 689–701. PMID: 20610345 DOI:10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White matter microstructural damage on diffusion tensor imaging in cerebral small vessel disease: clinical consequences. *Stroke.* 2016; 47(6): 1679–84. PMID: 27103015 DOI:10.1161/STROKEAHA.115.012065.
- Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; 12(5): 483–97. PMID: 23602162 DOI:10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42: 2672–713. PMID: 21778438 DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
- 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; 11(1): 6–18. PMID: 26763016 DOI: 10.1177/1747493015607485.
- Qureshi A.I., Mendelow A.D., Hanley D.F. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 2009 9; 373(9675): 1632–44. PMID: 19427958 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60371-8.
- Sudlow C.L., Warlow C.P. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Results from an international collaboration. *Stroke.* 1997; 28: 491–9. PMID: 9056601.
- Biessels G.J. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1862(5): 869–77. PMID: 26612719 DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.11.009.
- Smallwood A., Oulhaj A., Joachim C., et al. Cerebral subcortical small vessel disease and its relation to cognition in elderly subjects: a pathological study in the Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA) cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012; 38: 337–43. PMID: 21951164 DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01221.x.
- Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R. et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension.* 2013; 61: 1354–9. PMID: 23529163 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430.
- Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8): 822–38. PMID: 23867200 DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- Raina A., Zhao X., Grove M.L. et al. Cerebral white matter hyperintensities on MRI and acceleration of epigenetic aging: the atherosclerosis risk in communities study. *Clinical Epigenetics.* 2017; 14; 9: 21. PMID: 28289478 DOI: 10.1186/s13148-016-0302-6.
- Barkhof A., Scheltens P. Imaging of White Matter Lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(suppl 2): 21–30. PMID: 11901239 DOI: 10.1159/00049146.
- Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149(2): 351–6. PMID: 3496763 DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
- de Leeuw F.E., de Groot J.C., Achten E. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 9–14. PMID: 11118240.
- Scheltens P., Barkhof F., Leys D. et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Journal of the Neurological Sciences.* 1993; 114(1): 7–12. PMID: 8433101.
- Wahlund L.O., Agartz I., Almqvist O. et al. The brain in healthy aged individuals: MR imaging. *Radiology.* 1990; 174(3 Pt 1): 675–9. PMID: 2305048 DOI:10.1148/radiology.174.3.2305048.
- Longstreth W.T. Jr, Sonnen J.A., Koepsell T.D. et al. Associations between microinfarcts and other macroscopic vascular findings on neuropathologic examination in 2 databases. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009; 23: 291–4. PMID: 19812473 DOI: 10.1097/WAD.0b013e318199fc7a.
- Prins N.D., van Straaten E.C., van Dijk E.J. et al. Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI: visual rating and volumetrics. *Neurology.* 2004; 62(9): 1533–9. PMID: 15136677.
- Schmidt R., Schmidt H., Haybaeck J. et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol.* 2011; 122: 171–85. PMID: 21706175 DOI: 10.1007/s00401-011-0851-x.
- Dufouil C., Chalmers J., Coskun O. et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation.* 2005; 112(11): 1644–50. PMID: 16145004 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501163.
- Gottesman R.F., Coresh J., Catellier D.J. et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2010; 41(1): 3–8. PMID: 19926835 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.566992.
- Maillard P., Crivello F., Dufouil C. et al. Longitudinal follow-up of individual white matter hyperintensities in a large cohort of elderly. *Neuroradiology.* 2009; 51: 209–20. PMID: 19139875 DOI: 10.1007/s00234-008-0489-0.

24. Kloppenborg R.P., Nederkoorn P.J., Grool A.M. et al. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Neurology*. 2012; 79: 2029–36. PMID: 23115210 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182749f02.
25. Debette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3666. PMID: 20660506 DOI: 10.1136/bmj.c3666.
26. Wardlaw J.M., Valdés Hernández M.C., Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): 001140. PMID: 26104658 DOI: 10.1161/JAHA.114.001140.
27. Raman M.R., Kantarci K., Murray M.E. et al. Imaging markers of cerebrovascular pathologies: Pathophysiology, clinical presentation, and risk factors. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016; 5: 5–14. PMID: 28054023 DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.006.
28. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32(6): 577–88. PMID: 22277351 DOI: 10.1159/000334498.
29. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 619–24. PMID: 17717021 DOI: 10.1136/jnnp.2007.124651.
30. Wright C.B., Dong C., Perez E.J. et al. Subclinical Cerebrovascular Disease Increases the Risk of Incident Stroke and Mortality: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9). PMID: 28847914 DOI: 10.1161/JAHA.116.004069.
31. Windham B.G., Deere B., Griswold M.E. et al. Small brain lesions and incident stroke and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 22–31. PMID: 26148278 DOI: 10.7326/M14-2057.
32. Schretlen D.J., Testa S.M., Winicki J.M. et al. Frequency and bases of abnormal performance by healthy adults on neuropsychological testing. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008; 14(3): 436–45. PMID: 18419842 DOI: 10.1017/S1355617708080387.
33. Carmelli D., DeCarli C., Swan G.E. et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke*. 1998; 29(6): 1177–81. PMID: 9626291.
34. Verhaaren B.F., de Boer R., Vernooij M.W. et al. Replication study of chr17q25 with cerebral white matter lesion volume. *Stroke*. 2011; 42(11): 3297–9. PMID: 21868733 DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.623090.
35. Adib-Samii P., Rost N., Traylor M. et al. 17q25 Locus is associated with white matter hyperintensity volume in ischemic stroke, but not with lacunar stroke status. *Stroke*. 2013; 44(6): 1609–15. PMID: 23674528 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.679936.
36. Tabara Y., Igase M., Okada Y. et al. Association of Chr17q25 with cerebral white matter hyperintensities and cognitive impairment: the J-SHIP study. *Eur J Neurol*. 2013; 20(5): 860–2. PMID: 23020117 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03879.x.
37. Lin Q., Huang W.Q., Tzeng C.M. Genetic associations of leukoaraiosis indicate pathophysiological mechanisms in white matter lesions etiology. *Rev Neurosci*. 2015; 26(3): 343–58. PMID: 25781674 DOI: 10.1515/revneuro-2014-0082.
38. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125(Pt 4): 765–72. PMID: 11912110.
39. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besancon V. et al. Longitudinal study on blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI cohort. *Neurology*. 2001; 56(7): 921–26. PMID: 11294930.
40. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н. и др. МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 26–32.
41. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н., и др. Субклинические церебральные проявления и МРТ изменения головного мозга при асимптомной впервые диагностированной артериальной гипертензии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016; 10(3): 33–9.
42. Schmidt R., Fazekas F., Enzinger C. et al. Risk factors and progression of small vessel disease-related cerebral abnormalities. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2002; 62: 47–52. PMID: 12456049.
43. Schmidt R., Enzinger C., Ropele S. et al. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*. 2003; 361: 2046–8. PMID: 12814718.
44. van Leijsen E.M.C., van Uden I.W.M., Ghafoorian M. et al. The rise and fall of cerebral small vessel disease – The RUN DMC study. *Eur. Stroke J*. 2016.
45. Maillard P., Fletcher E., Lockhar S.N. et al. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain. *Stroke*. 2014; 45(6): 1721–6. PMID: 24781079 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004084.
46. Ryu W.S., Woo S.H., Schellingerhout D. et al. Grading and interpretation of white matter hyperintensities using statistical maps. *Stroke*. 2014; 45: 3567–75. PMID: 25388424 DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006662.
47. van Leijsen E.M.C., de Leeuw F.E., Tuladhar A.M. Disease progression and regression in sporadic small vessel disease—insights from neuroimaging. *Clinical Science*. 2017; 131(12): 1191–206. PMID: 28566448 DOI: 10.1042/CS20160384.
48. Longstreth Jr. W.T., Dulberg C., Manolio T.A. et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic reso-
24. Kloppenborg R.P., Nederkoorn P.J., Grool A.M. et al. Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Neurology*. 2012; 79: 2029–36. PMID: 23115210 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182749f02.
25. Debette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3666. PMID: 20660506 DOI: 10.1136/bmj.c3666.
26. Wardlaw J.M., Valdés Hernández M.C., Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(6): 001140. PMID: 26104658 DOI: 10.1161/JAHA.114.001140.
27. Raman M.R., Kantarci K., Murray M.E. et al. Imaging markers of cerebrovascular pathologies: Pathophysiology, clinical presentation, and risk factors. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016; 5: 5–14. PMID: 28054023 DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.006.
28. LADIS Study Group. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32(6): 577–88. PMID: 22277351 DOI: 10.1159/000334498.
29. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 619–24. PMID: 17717021 DOI: 10.1136/jnnp.2007.124651.
30. Wright C.B., Dong C., Perez E.J. et al. Subclinical Cerebrovascular Disease Increases the Risk of Incident Stroke and Mortality: The Northern Manhattan Study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(9). PMID: 28847914 DOI: 10.1161/JAHA.116.004069.
31. Windham B.G., Deere B., Griswold M.E. et al. Small brain lesions and incident stroke and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 22–31. PMID: 26148278 DOI: 10.7326/M14-2057.
32. Schretlen D.J., Testa S.M., Winicki J.M. et al. Frequency and bases of abnormal performance by healthy adults on neuropsychological testing. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2008; 14(3): 436–45. PMID: 18419842 DOI: 10.1017/S1355617708080387.
33. Carmelli D., DeCarli C., Swan G.E. et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke*. 1998; 29(6): 1177–81. PMID: 9626291.
34. Verhaaren B.F., de Boer R., Vernooij M.W. et al. Replication study of chr17q25 with cerebral white matter lesion volume. *Stroke*. 2011; 42(11): 3297–9. PMID: 21868733 DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.623090.
35. Adib-Samii P., Rost N., Traylor M. et al. 17q25 Locus is associated with white matter hyperintensity volume in ischemic stroke, but not with lacunar stroke status. *Stroke*. 2013; 44(6): 1609–15. PMID: 23674528 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.679936.
36. Tabara Y., Igase M., Okada Y. et al. Association of Chr17q25 with cerebral white matter hyperintensities and cognitive impairment: the J-SHIP study. *Eur J Neurol*. 2013; 20(5): 860–2. PMID: 23020117 DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03879.x.
37. Lin Q., Huang W.Q., Tzeng C.M. Genetic associations of leukoaraiosis indicate pathophysiological mechanisms in white matter lesions etiology. *Rev Neurosci*. 2015; 26(3): 343–58. PMID: 25781674 DOI: 10.1515/revneuro-2014-0082.
38. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M. et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125(Pt 4): 765–72. PMID: 11912110.
39. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besancon V. et al. Longitudinal study on blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI cohort. *Neurology*. 2001; 56(7): 921–26. PMID: 11294930.
40. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н. et al. [Subclinical cerebral manifestations and changes of brain associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2016; 10(3): 26–32. (In Russ.).
41. Добрынина Л.А., Гнедовская Е.В., Сергеева А.Н. et al. [Changes in the MRI brain picture associated with newly diagnosed asymptomatic arterial hypertension]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2016; 10(3): 33–39. (In Russ.).
42. Schmidt R., Fazekas F., Enzinger C. et al. Risk factors and progression of small vessel disease-related cerebral abnormalities. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2002; 62: 47–52. PMID: 12456049.
43. Schmidt R., Enzinger C., Ropele S. et al. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*. 2003; 361: 2046–8. PMID: 12814718.
44. van Leijsen E.M.C., van Uden I.W.M., Ghafoorian M. et al. The rise and fall of cerebral small vessel disease – The RUN DMC study. *Eur. Stroke J*. 2016.
45. Maillard P., Fletcher E., Lockhar S.N. et al. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain. *Stroke*. 2014; 45(6): 1721–6. PMID: 24781079 DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004084.
46. Ryu W.S., Woo S.H., Schellingerhout D. et al. Grading and interpretation of white matter hyperintensities using statistical maps. *Stroke*. 2014; 45: 3567–75. PMID: 25388424 DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006662.
47. van Leijsen E.M.C., de Leeuw F.E., Tuladhar A.M. Disease progression and regression in sporadic small vessel disease—insights from neuroimaging. *Clinical Science*. 2017; 131(12): 1191–206. PMID: 28566448 DOI: 10.1042/CS20160384.
48. Longstreth Jr. W.T., Dulberg C., Manolio T.A. et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic reso-

- nance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2002; 33(10): 2376–82. PMID: 12364724.
49. Gouw A.A., van der Flier W.M., Pantoni L. et al. On the etiology of incident brain lacunes: longitudinal observations from the LADIS study. *Stroke*. 2008; 39(11): 3083–5. PMID: 18703801 DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.521807.
50. Duering M., Csanadi E., Gesierich B. et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013; 136(Pt 9): 2717–26. PMID: 23864274 DOI: 10.1093/brain/awt184.
51. Jokinen H., Gouw A.A., Madureira S. et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology*. 2011; 76(22): 1872–8. PMID: 21543730 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d752f.
52. Wright C.B., Festa J.R., Paik M.C. et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008; 39(3): 800–5. PMID: 18258844 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484147.
53. van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008; 39(10): 2712–9. PMID: 18635849 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176.
54. Schneider J.A., Aggarwal N.T., Barnes L. et al. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009; 18(3): 691–701. PMID: 19749406 DOI: 10.3233/JAD-2009-1227.
55. Brundel M., de Bresser J., van Dillen J.J. et al. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(3): 425–36. PMID: 22234334 DOI: 10.1038/jcbfm.2011.200.
56. van Veluw S.J., Zwanenburg J.J., Engelen-Lee J. et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(3): 322–9. PMID: 23250109 DOI: 10.1038/jcbfm.2012.196.
57. Auriel E., Edlow B.L., Reijmer Y.D. et al. Microinfarct disruption of white matter structure: a longitudinal diffusion tensor analysis. *Neurology*. 2014; 83(8): 182–8. PMID: 24920857 DOI: 10.1212/WNL.0000000000000579.
58. Deramecourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012; 78(14): 1043–50. PMID: 22377814 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f.
59. Patel B., Markus H.S. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *International Journal of Stroke*. 2011; 6(1): 47–59. PMID: 21205241 DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00552.x.
60. Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D. et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001; 56(4): 537–9. PMID: 11222803.
61. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80(4): 844–66. PMID: 24267647 DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
62. Poels M.M., Ikram M.A., van der Lugt A. et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2011; 42(3): 656–61. PMID: 21307170 DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607184.
63. Lee S.H., Lee S.T., Kim B.J. et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS One*. 2011; 6(10): e2593. PMID: 22022473 DOI: 10.1371/journal.pone.0025930.
64. Akoudad S., Ikram M.A., Koudstaal P.J. et al. Cerebral microbleeds are associated with the progression of ischemic vascular lesions. *Cerebrovasc. Dis*. 2014; 37(5): 382–8. PMID: 24970709 DOI: 10.1159/000362590.
65. Vernooij M.W., van der Lugt A., Ikram M.A. et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008; 70(14): 1208–14. PMID: 18378884 DOI: 10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9.
66. Kim M., Bae H.J., Lee J. et al. APOE epsilon2/epsilon4 polymorphism and cerebral microbleeds on gradient-echo MRI. *Neurology*. 2005; 65(9): 1474–5. PMID: 16275840 DOI: 10.1212/01.wnl.0000183311.48144.7f.
67. Schmidt R., Ropele S., Ferro J. et al. Diffusion-Weighted Imaging and Cognition in the Leukoariosis and Disability in the Elderly Study. *Stroke*. 2010; 41(5): e402–8. PMID: 20203319 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576629.
68. Goos J.D., Henneman W.J., Sluimer J.D. et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology*. 2010; 74(24): 1954–60. PMID: 20548041 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e396ea.
69. MacLulich A.M., Wardlaw J.M., Ferguson K.J. et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(11): 1519–23. PMID: 15489380 DOI: 10.1136/jnnp.2003.030858.
70. van Swieten J.C., van den Hout J.H., van Ketel B.A. et al. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991; 114: 761–74. PMID: 2043948.
71. 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(2): 116–22. PMID: 9507419.
72. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(17): 2257–74. PMID: 28798076 DOI: 10.1042/CS20160381.
73. Song S.K., Sun S.W., Ramsbottom M.J. et al. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002; 17(3): 1429–36. PMID: 12414282.
74. Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White Matter Microstructural nance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2002; 33(10): 2376–82. PMID: 12364724.
49. Gouw A.A., van der Flier W.M., Pantoni L. et al. On the etiology of incident brain lacunes: longitudinal observations from the LADIS study. *Stroke*. 2008; 39(11): 3083–5. PMID: 18703801 DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.521807.
50. Duering M., Csanadi E., Gesierich B. et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013; 136(Pt 9): 2717–26. PMID: 23864274 DOI: 10.1093/brain/awt184.
51. Jokinen H., Gouw A.A., Madureira S. et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology*. 2011; 76(22): 1872–8. PMID: 21543730 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d752f.
52. Wright C.B., Festa J.R., Paik M.C. et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008; 39(3): 800–5. PMID: 18258844 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484147.
53. van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A. et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008; 39(10): 2712–9. PMID: 18635849 DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513176.
54. Schneider J.A., Aggarwal N.T., Barnes L. et al. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009; 18(3): 691–701. PMID: 19749406 DOI: 10.3233/JAD-2009-1227.
55. Brundel M., de Bresser J., van Dillen J.J. et al. Cerebral microinfarcts: a systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(3): 425–36. PMID: 22234334 DOI: 10.1038/jcbfm.2011.200.
56. van Veluw S.J., Zwanenburg J.J., Engelen-Lee J. et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(3): 322–9. PMID: 23250109 DOI: 10.1038/jcbfm.2012.196.
57. Auriel E., Edlow B.L., Reijmer Y.D. et al. Microinfarct disruption of white matter structure: a longitudinal diffusion tensor analysis. *Neurology*. 2014; 83(8): 182–8. PMID: 24920857 DOI: 10.1212/WNL.0000000000000579.
58. Deramecourt V., Slade J.Y., Oakley A.E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology*. 2012; 78(14): 1043–50. PMID: 22377814 DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824e8e7f.
59. Patel B., Markus H.S. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *International Journal of Stroke*. 2011; 6(1): 47–59. PMID: 21205241 DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00552.x.
60. Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D. et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001; 56(4): 537–9. PMID: 11222803.
61. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80(4): 844–66. PMID: 24267647 DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.
62. Poels M.M., Ikram M.A., van der Lugt A. et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2011; 42(3): 656–61. PMID: 21307170 DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607184.
63. Lee S.H., Lee S.T., Kim B.J. et al. Dynamic temporal change of cerebral microbleeds: long-term follow-up MRI study. *PLoS One*. 2011; 6(10): e2593. PMID: 22022473 DOI: 10.1371/journal.pone.0025930.
64. Akoudad S., Ikram M.A., Koudstaal P.J. et al. Cerebral microbleeds are associated with the progression of ischemic vascular lesions. *Cerebrovasc. Dis*. 2014; 37(5): 382–8. PMID: 24970709 DOI: 10.1159/000362590.
65. Vernooij M.W., van der Lugt A., Ikram M.A. et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008; 70(14): 1208–14. PMID: 18378884 DOI: 10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9.
66. Kim M., Bae H.J., Lee J. et al. APOE epsilon2/epsilon4 polymorphism and cerebral microbleeds on gradient-echo MRI. *Neurology*. 2005; 65(9): 1474–5. PMID: 16275840 DOI: 10.1212/01.wnl.0000183311.48144.7f.
67. Schmidt R., Ropele S., Ferro J. et al. Diffusion-Weighted Imaging and Cognition in the Leukoariosis and Disability in the Elderly Study. *Stroke*. 2010; 41(5): e402–8. PMID: 20203319 DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576629.
68. Goos J.D., Henneman W.J., Sluimer J.D. et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology*. 2010; 74(24): 1954–60. PMID: 20548041 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e396ea.
69. MacLulich A.M., Wardlaw J.M., Ferguson K.J. et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(11): 1519–23. PMID: 15489380 DOI: 10.1136/jnnp.2003.030858.
70. van Swieten J.C., van den Hout J.H., van Ketel B.A. et al. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly. A morphometric correlation with arteriosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain*. 1991; 114: 761–74. PMID: 2043948.
71. 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(2): 116–22. PMID: 9507419.
72. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(17): 2257–74. PMID: 28798076 DOI: 10.1042/CS20160381.
73. Song S.K., Sun S.W., Ramsbottom M.J. et al. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002; 17(3): 1429–36. PMID: 12414282.
74. Pasi M., van Uden I.W., Tuladhar A.M. et al. White Matter Microstructural

Damage on Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease Clinical Consequences. *Stroke*. 2016; 47(6): 1679–84. PMID: 27103015 DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012065.

75. Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A. et al. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009; 119(4): 261–8. PMID: 18798828 DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.

76. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61014. PMID: 23613774 DOI: 10.1371/journal.pone.0061014.

77. de Groot M., Verhaaren B.F., de Boer R. et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke*. 2013; 44(4): 1037–42. PMID: 23429507 DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.680223.

Damage on Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Small Vessel Disease Clinical Consequences. *Stroke*. 2016; 47(6): 1679–84. PMID: 27103015 DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012065.

75. Hannesdottir K., Nitkunan A., Charlton R.A. et al. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009; 119(4): 261–8. PMID: 18798828 DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01098.x.

76. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G. et al. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61014. PMID: 23613774 DOI: 10.1371/journal.pone.0061014.

77. de Groot M., Verhaaren B.F., de Boer R. et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. *Stroke*. 2013; 44(4): 1037–42. PMID: 23429507 DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.680223.

**Информация об авторах:** Сергеева Анастасия Николаевна – к.м.н., н.с. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН. 125567, Россия, Москва, Волоколамское ш., 80. E-mail: lavrentevan@mail.ru;

Гнедовская Е.В. – к.м.н., зам. директора по научно-организац. работе и развитию ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Добрынина Л.А. – д.м.н., зав. 3 неврологическим отделением ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;

Кротенкова М.В. – д.м.н., рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

**Information about the authors:** Anastasiya N. Sergeeva, PhD, Researcher, Radiology department, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: lavrentevan@mail.ru;

Elena V. Gnedovskaya, PhD, Deputy Director for research, organizational work and development, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Larisa A. Dobrynina – D.Sci.(Med.), Head of 3rd Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Marina V. Krotenkova, D.Sci.(Med.), Head of Radiology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia