

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ АРТЕРИОПАТИИ С СУБКОРТИКАЛЬНЫМИ ИНФАРКТАМИ И ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ (ЦАДАСИЛ) У ПАЦИЕНТОВ ИЗ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Черевилло К.К.¹, Назаров В.Д.¹, Лапин С.В.¹, Тотолян Н.А.¹, Бубнова Е.В.¹, Макшаков Г.С.², Мазинг А.В.¹, Шулешова Н.В.¹, Кирьянов Ю.М.³, Эмануэль В.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Введение. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) — один из распространенных вариантов болезни малых сосудов. Определение нейровизуализационных маркеров актуально для своевременной диагностики ЦАДАСИЛ.

Цель исследования. Определение потенциальных маркеров ЦАДАСИЛ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов из российской популяции.

Материал и методы. В исследование включено 16 человек, у которых диагноз ЦАДАСИЛ подозревался на основании клинических данных и МРТ-картины и подтвержден молекулярно-генетическим исследованием гена NOTCH3. Собраны и проанализированы данные МРТ головного мозга 16 пациентов и МРТ спинного мозга 5 пациентов. У 2 пациентов выполнен анализ цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) для дифференциальной диагностики патологического процесса.

Результаты. Патологические участки гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга выявлены в 100% случаев. Поражение передних отделов височных долей и наружных капсул зарегистрировано у 62 и 68% пациентов соответственно. Множественные лакунарные инфаркты являются характерным признаком ЦАДАСИЛ. Микрокровоизлияния выявлены у 27% пациентов. Атрофические изменения наблюдались в 56% случаев. У 2 пациентов выявлено поражение мозолистого тела и шейного отдела спинного мозга.

Заключение. Выявление на МРТ гиперинтенсивности белого вещества в лобных и теменных долях, а также множественных лакунарных инфарктов позволяет отобрать группу пациентов с подозрением на ЦАДАСИЛ для дальнейшего молекулярно-генетического тестирования на предмет мутации гена NOTCH3.

Ключевые слова: ЦАДАСИЛ, ген NOTCH3, гиперинтенсивность белого вещества, множественные лакунарные инфаркты, очаги в спинном мозге.

Для цитирования: Черевилло К.К., Назаров В.Д., Лапин С.В., Тотолян Н.А., Бубнова Е.В., Макшаков Г.С., Мазинг А.В., Шулешова Н.В., Кирьянов Ю.М., Эмануэль В.Л. Визуализационные характеристики церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) у пациентов из Российской Федерации. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(1):13–24. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-1-13-24

Для корреспонденции: Черевилло Карина Константиновна, e-mail: k.cherebillo@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Черевилло К.К., <https://orcid.org/0000-0001-5705-5182>; e-mail: k.cherebillo@mail.ru

Назаров В.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Лапин С.В., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Тотолян Н.А., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Бубнова Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-8193-0116>

Макшаков Г.С., <https://orcid.org/0000-0001-6831-0441>

Мазинг А.В., <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Шулешова Н.В., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Кирьянов Ю.М., <https://orcid.org/0000-0002-5601-5899>

Эмануэль В.Л., <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

MAGNETIC-RESONANCE IMAGING SEMIOLOGY OF CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKOENCEPHALOPATHY (CADASIL) IN SUBJECTS FROM RUSSIAN FEDERATION

Cherebillo C.C.¹, Nazarov V.D.¹, Lapin C.V.¹, Totolyan N.A.¹, Bubnova E.V.¹, Makshakov G.S.², Mazing A.V.¹, Shuleshova N.V.¹, Kiryanov Y.M.³, Emanuel V.L.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²City Center of Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases, City Clinical Hospital №31, Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg City Mariinskaya Hospital, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is common variant of small vessel disease. Determination of neuroimaging markers have already contributed at an early stage to the more timely diagnosis of the CADASIL.

Objective. The aim of the study was to determine probable CADASIL magnetic resonance imaging (MRI) biomarkers for patients from the Russian population.

Material and methods. The study included 16 patients. Diagnosis of CADASIL was suspected based on clinical data and an MRI and confirmed by a molecular genetic study of the NOTCH3 gene. Brain MRI data from 16 patients and spinal cord MRI data from 5 patients were collected and analyzed. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis was performed for differential diagnosis in 2 subjects.

Results. White matter hyperintensity was observed in 100% of cases. The involvement of the anterior temporal lobes and external capsules was revealed in 62 and 68% of subjects respectively. Multiple lacunar infarcts are characteristic for CADASIL. Microbleeds were detected in 27% of patients. Brain atrophy was observed in 56% of cases. Lesions in corpus callosum and cervical spinal cord were found in 2 patients.

Conclusion. Detection of white matters hyperintensities in frontal and parietal lobes, multiple lacunar infarcts with suspected CADASIL makes it possible to select the group of patients for further molecular genetic testing in order to detect mutations in NOTCH3 gene.

Key words: CADASIL, NOTCH3 gene, white matters hyperintensity, multiple lacunar infarcts, spinal cord lesion.

For citation: Cherebillo C.C., Nazarov V.D., Lapin C.V., Totolyan N.A., Bubnova E.V., Makshakov G.S., Mazing A.V., Shuleshova N.V., Kiryanov Y.M., Emanuel V.L. Magnetic-resonance imaging semiology of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in subjects from Russian Federation. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(1):13–24. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-1-13-24

For correspondence: Cherebillo Carina C., e-mail: k.cherebillo@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Cherebillo C.C., <https://orcid.org/0000-0001-5705-5182>; e-mail: k.cherebillo@mail.ru

Nazarov V.D., <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Lapin C.V., <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Totolyan N.A., <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Bubnova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8193-0116>

Makshakov G.S., <https://orcid.org/0000-0001-6831-0441>

Mazing A.V., <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Shuleshova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Kiryanov Y.M., <https://orcid.org/0000-0002-5601-5899>

Emanuel V.L., <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

Received 25.08.2022

Accepted 19.01.2023

Сокращения: ББ — болезнь Бинсвангера; ГИВБ — гиперинтенсивность белого вещества; ГОМ — гранулярный осmioфильный материал; ЛИ — лакунарные инфаркты; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; РС — рассеянный склероз; ЦАА — церебральная амилоидная ангиопатия; ЦАДАСИЛ — церебральная аутосомно-доминантная

артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией; ЦМК — церебральные микрокровоизлияния; GCA — Global Cortical Atrophy scale (шкала глобальной кортикальной атрофии); MARS — the Microbleed Anatomical Rating Scale (рейтинговая анатомическая шкала микрокровоизлияний); STRIVE — STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (стандарты описательной

картины сосудистых изменений по данным нейровизуализации).

Введение. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ) входит в структуру дифференциального диагноза заболеваний, протекающих с поражением белого вещества головного мозга. Первое упоминание о ЦАДАСИЛ относится к 1955 г., когда невролог L. Van Bogaert описал семейный случай «субкортикальной энцефалопатии бинсвангеровского типа с быстрым течением» (subcortical encephalopathy of Binswanger's type of rapid course) [1]. В дальнейшем P. Sourander и J. Walinder описали «наследственную мультиинфарктную деменцию» (hereditary multi-infarct dementia), изменения на патоморфологическом уровне которой были сходны с наблюдениями L. Van Bogaert и характеризовались прогрессирующим стенозом артериальных сосудов головного мозга [2]. С появлением компьютерной томографии у пациентов, перенесших ишемический инсульт в отсутствие классических сосудистых факторов риска, были обнаружены признаки множественных подкорковых инфарктов и изменения белого вещества, которые затем были подтверждены с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2].

Впоследствии было доказано, что этиология заболевания связана с мутациями в гене *NOTCH3*, который расположен на хромосоме 19p13. Мутации в данном гене приводят к изменению пространственной конформации рецептора *NOTCH3*, в результате чего внешний домен рецептора откладывается в окружающей миоциты и перициты базальной мембраны церебральных артерий и капилляров в виде гранулярного осmioфильного материала (ГОМ) [3]. Принято считать, что агрегаты рецептора *NOTCH3* обладают токсическим действием, в результате чего происходит изменение тонуса мозговых артерий и провоцирование ишемических событий [4]. МРТ головного мозга играет важную роль в диагностике ЦАДАСИЛ, а также других микроангиопатий.

Первые симптомы заболевания появляются в возрасте 30–40 лет, однако его тяжесть и скорость его прогрессии может сильно варьировать, что определяет позднюю постановку диагноза — в среднем в 45–50-летнем возрасте [4]. Различия между частотой возникновения ЦАДАСИЛ у мужчин и женщин не обнаружены [5].

Изменения белого вещества головного мозга при ЦАДАСИЛ возникают у пациентов за 10–15 лет до клинических проявлений. На ранних стадиях обнаруживают неспецифические очаги гиперинтенсивного сигнала (на T2-взвешенных изображениях и FLAIR) перивентрикулярной и подкорковой локализации, которые могут быть сходны с очаговыми изменениями головного мозга при гипертонической энцефалопатии, а также с демиелинизирующими заболеваниями, например рассеянным склерозом (РС), что затрудняет дифференциальный диагноз [6]. Со временем отдельные очаги сливаются в единые

зоны гиперинтенсивного сигнала, что ведет к увеличению площади лейкоэнцефалопатии, которая в случаях ЦАДАСИЛ проявляется вовлечением передних отделов височных долей и наружных капсул. С ЦАДАСИЛ также ассоциированы лакунарные инфаркты, расположенные в стволе мозга, базальных ганглиях и субкортикальном белом веществе [7].

Ключевым для диагностики ЦАДАСИЛ на сегодняшний день считается молекулярно-генетическое тестирование, однако изменения на МРТ часто оказываются одним из первых выявляемых признаков заболевания. В связи с этим определение МРТ-паттернов ЦАДАСИЛ может способствовать более точной постановке диагноза уже на ранних стадиях и, возможно, служить предиктором дальнейшего течения заболевания.

Целью исследования являлось определение нейровизуализационных характеристик ЦАДАСИЛ по данным МРТ у пациентов из российской популяции.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 16 пациентов, у которых диагноз ЦАДАСИЛ был подтвержден молекулярно-генетическим тестированием гена *NOTCH3*, выполнявшимся в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие для обследования.

Диагноз ЦАДАСИЛ был заподозрен на основании клинических и нейровизуализационных данных. Клинические данные учитывали наличие у пациентов мигрени с аурой или без нее, а также случаи острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в возрасте до 50 лет. МРТ головного мозга выявляло картину многоочаговых и/или диффузных изменений. У всех пациентов по данным клинико-инструментального обследования были исключены другие заболевания, которые могут приводить к поражению головного мозга: болезнь Бинсвангера (ББ), болезнь Фабри, MELAS-синдром, поражение нервной системы при системной красной волчанке. В дальнейшем для подтверждения диагноза ЦАДАСИЛ было выполнено молекулярно-генетическое исследование гена *NOTCH3* (экзоны 2–7 и 11) методом прямого автоматического секвенирования с использованием реагентов Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя и генетического анализатора ABI 3500 (Applied Biosystems, США).

У 16 пациентов с подтвержденной абберацией гена *NOTCH3* были собраны и проанализированы данные МРТ головного мозга. МРТ-исследование шейного и грудного отделов спинного мозга проводилось 5 пациентам с клиническими признаками миелопатии. Двум пациентам, у которых по данным МРТ обнаружены очаги в шейном отделе спинного мозга, выполнено исследование ЦСЖ для определения олигоклональных иммуноглобулинов. МРТ-исследование выполнялось на высокопольных аппаратах с силой индукции магнитного поля 1,5 Тесла

Таблица 1

МРТ-данные пациентов с мутацией гена *NOTCH3*

Пациент	Пол/ возраст	Мутация/ экзон	Длительность клинических проявлений, лет	Недавние малые подкорковые инфаркты/ локализация	ГИБВ, локализация	Степень ГИБВ по шкале Fazekas	Периваскулярные пространства/ло- кализация	Атрофия (+/-)/балл по шкале GCA	МРТ спинного мозга (+/-), очаги (+/-)
1	М/38	p.R133C (4)	5	—	ПВД; ЛД; ТД; НК	2	БГ; СЦ	—	+/-
2	Ж/33	p.R141C (4)	4	—	ЛД; ТД	2	БГ	+8	-/-
3	М/42	p.C185R (4)	5	ЛД	ПВД; ЛД; ТД; НК	2	БГ	+14	+/-
3.1	М/41	p.C185R (4)	6	—	ЛД; ТД	1	БГ	—	-/-
4	М/48	p.R169C (4)	9	—	ПВД; ЛД; ТД; НК	3	БГ	+5	-/-
5	Ж/47	p. C174S (4)	6	—	ПВД; ЛД; ТД; МТ; НК	2	БГ	—	+/+
6	Ж/48	p.R169C (4)	12	ЛД	ПВД; ЛД; ТД; ЗД; МТ; НК	3	—	+6	+/+
7	Ж/35	p.R153C (4)	9	—	ПВД; ЛД; ТД; ЗД; НК	3	БГ; СЦ	+5	-/-
8	Ж/25	p.C542R (11)	5	—	ЛД; ТД	2	—	—	-/-
9	Ж/60	p.C185R (4)	45	ВД	ПВД; ЛД; ТД; ВК; НК	3	БГ	+15	-/-
10	Ж/52	p.R169C (4)	27	ТД	ЛД; ТД; ВД	3	БГ	+ 16	-/-
11	Ж/61	p.C183F (4)	11	—	ЛД; ТД; ЗД; НК	3	БГ	+28	-/-
12	М/40	p.C388R (7)	8	—	ПВД; ЛД; ЗД; БГ; НК	2	—	—	+/-
13	Ж/33	p.R332C (7)	7	—	ПВД; ЛД; ТД;ЗД; НК	3	—	+9	—
14	Ж/68	p.R133C (4)	7	—	ПВД;ЛД; ТД; НК	3	БГ	—	—
15	Ж/53	p.R155C (4)	5	—	ЛД; ТД; ВД	2	—	—	—

Примечание: БГ — базальные ганглии; ВД — височная доля; ВК — внутренняя капсула; ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества; ЗД — затылочная доля; ЛД — лобная доля; МТ — мозолистое тело; НК — наружная капсула; ПВД — полюса височных долей; СЦ — семиовальный центр; ТД — теменная доля; GCA — Global Cortical Atrophy scale (шкала глобальной кортикальной атрофии). *3 и 3.1 — семейный случай (родные братья). Знаком «—» обозначено отсутствие признака у пациента.

Table 1

MRI data of patients with a mutation in the *NOTCH3* gene

Patient	Sex/age	Mutation/ exon	Duration of the disease, years	Recent small subcortical infarcts/ localization	WMHI/ localization	WMHI/ Faze-kas	Perivascular space/ localiza-tion	Atrophy (+/-)/GCA score	MRI of the spinal cord (+/-), foci (+/-)
1	М/38	p.R133C (4)	5	—	PTL; FL; PL; EC	2	BG; CS	—	+/-
2	F/33	p.R141C (4)	4	—	FL; PL	2	BG	+8	-/-
3	М/42	p.C185R (4)	5	FL	PTL; FL; PL; EC	2	BG	+14	+/-
3.1	М/41	p.C185R (4)	6	—	FL; PL	1	BG	—	-/-
4	М/48	p.R169C (4)	9	—	PTL; FL; PL; EC	3	BG	+5	-/-
5	F/47	p. C174S (4)	6	—	PTL; FL; PL; CC; EC	2	BG	—	+/+
6	F/48	p.R169C (4)	12	FL	PTL; FL; PL; OL; CC; EC	3	—	+6	+/+
7	F/35	p.R153C (4)	9	—	PTL; FL; PL; OL; EC	3	BG; CS	+5	-/-
8	F/25	p.C542R (11)	5	—	FL; PL	2	—	—	-/-
9	F/60	p.C185R (4)	45	TL	PTL; FL; PL; IC; EC	3	BG	+15	-/-
10	F/52	p.R169C (4)	27	PL	FL; PL; TL	3	BG	+16	-/-
11	F/61	p.C183F (4)	11	—	FL; PL; OL; EC	3	BG	+28	-/-
12	М/40	p.C388R (7)	8	—	PTL; FL; OL; BG; EC	2	—	—	+/-
13	F/33	p.R332C (7)	7	—	PTL; FL; PL; OL; EC	3	—	+9	-/-
14	F/68	p.R133C (4)	7	—	PTL; FL; PL; EC	3	BG	—	-/-
15	F/53	p.R155C (4)	5	—	FL; PL; TL	2	—	—	—

Note: BG — basal ganglia; CC — corpus callosum; CS — centrum semiovale; EC — external capsule; FL — frontal lobe; GCA — Global Cortical Atrophy scale; IC — internal capsule; OL — occipital lobe; PL — parietal lobe; PTL — poles of the temporal lobes; TL — temporal lobe; WMHI — white matter hyperintensity. * Family cases: 3 and 3.1 — siblings. The sign “—” indicates the absence of a sign in the patient.

в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, T2* GRE, DWI, T2-FLAIR, STIR, получены изображения головного мозга в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях. МРТ шейного отдела спинного мозга выполнялось в сагиттальной, фронтальной и аксиальной проекциях.

Анализ МРТ-картины проводился с помощью критериев STRIVE (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging — «Стандарты описательной картины сосудистых изменений по данным нейровизуализации»), учитывающих недавние малые субкортикальные инфаркты, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), лакуны/признаки перенесенных ранее лакунарных инфарктов (ЛИ), усиление сигнала от периваскулярных пространств, микрокровоизлияния, а также атрофию головного мозга [8].

Степень выраженности и паттерн очагов ГИБВ оценивали с помощью визуальной шкалы Fazekas на изображениях FLAIR: 0 — нет очагов; 1 — единичные очаги; 2 — многочисленные дискретные очаги, иногда могут сливаться между собой; 3 — множественные сливные очаги [9]. Согласно шкале, предложенной в работе А. Nassan и соавт.,

учитывалось в балльной системе количество лакунарных инфарктов в режиме T2-FLAIR: 1 балл $\leq$ 2 очагов, 2 балла — от 3 до 5 лакун, 3 балла $>$ 5 лакун [10].

Анализ наличия, количества и локализации церебральных микрокровоизлияний (ЦМК) проводился с помощью шкалы MARS, оцениваемых на изображениях T2*GRE (the Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) — рейтинговая анатомическая шкала микрокровоизлияний) [11].

Для количественной оценки атрофии головного мозга в исследовании использовали шкалу GCA (Global Cortical Atrophy scale (GCA) — шкала глобальной кортикальной атрофии), учитывающую нейродегенеративные изменения в 13 областях головного мозга и включающую следующие категории: 0–13 баллов — слабовыраженная, или легкая атрофия, 14–26 баллов — умеренная атрофия, 27–39 баллов — тяжелая, или выраженная атрофия [12].

Результаты. Средний возраст пациентов составил 45 [39; 51] лет, средняя продолжительность заболевания со времени предположительных первых симптомов — 11 [5; 16] лет. При проведении МРТ-исследования структурные изменения вещества

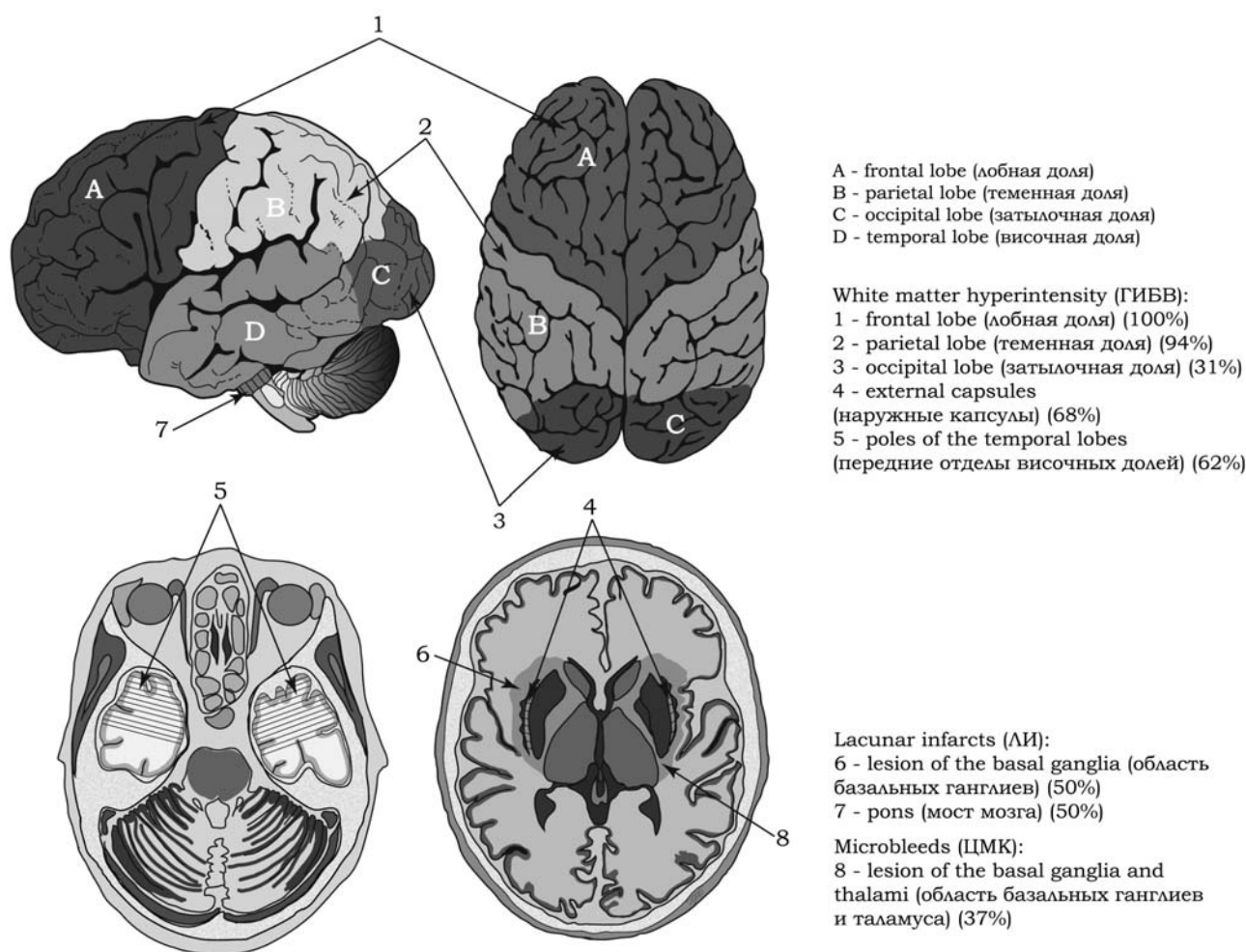


Рис. 1. Схема расположения очагов поражения при ЦАДАСИЛ
Fig. 1. Localization of lesions in CADASIL

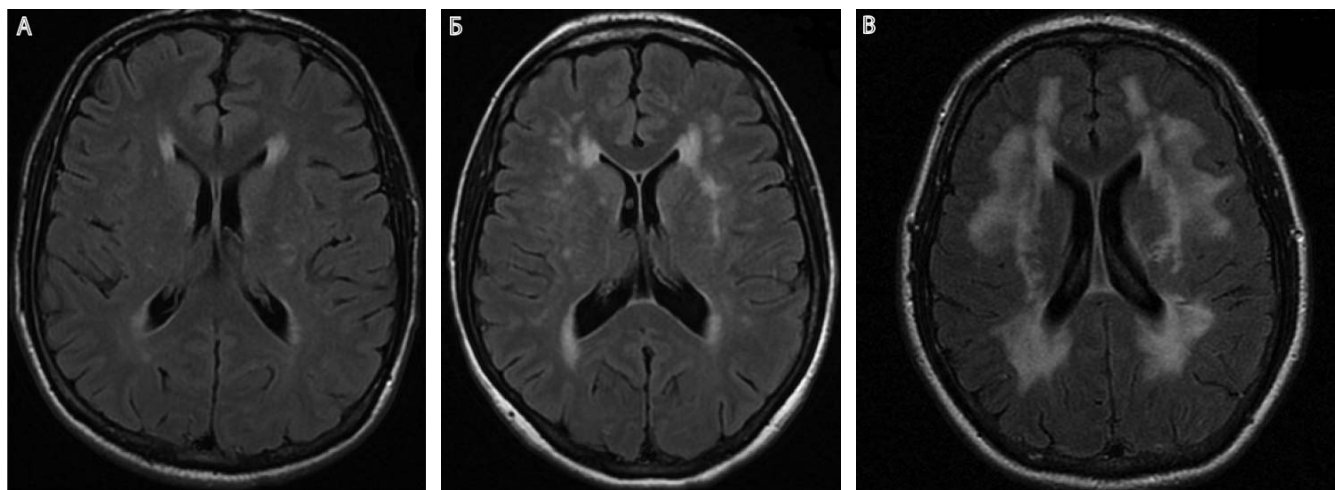


Рис. 2. Различная степень лейкоэнцефалопатии у пациентов с ЦАДАСИЛ с оценкой по шкале Fazekas, T2-FLAIR (аксиальная проекция): А — первая степень; Б — вторая степень; В — третья степень

Fig. 2. The degree of leukoencephalopathy in patients with CADASIL, T2-FLAIR images (axial planes): А — grade-1; Б — grade-2; В — grade 3

головного мозга выявлены у всех 16 обследованных, изменения в спинном мозге — у 2 пациентов (табл. 1 и табл. 2, рис. 1).

Недавние малые субкортикальные инфаркты. При выполнении специальной программы DWI ($b = 1000$ и $b = 0$) и построении карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) у 4/16 (25%) пациентов выявлены недавние малые подкорковые инфаркты, средний размер которых составил $1,5 \times 0,6$ см. Очаги повышенного сигнала с ограничением диффузии отмечались в белом веществе лобных, височных и теменных долей, что характерно для лакунарного ОНМК по ишемическому типу. Стоит отметить, что количество очагов у каждого пациента не превышало 1.

Участки гиперинтенсивного сигнала в белом веществе. ГИБВ, оцениваемая по совокупности T2-ВИ и импульсной последовательности подавления сигнала от ликвора (FLAIR), характеризовалась

своеобразным паттерном распределения. У всех пациентов в патологический процесс оказались вовлечены лобные доли (100%), при этом у 88% пациентов поражение было симметричным (14/16), теменные — у 15/16 пациентов (94%), частота вовлечения затылочных долей составила 31%. У 10/16 (62%) пациентов наблюдалось поражение передних отделов височных долей. У 11/16 (68%) пациентов оказались вовлечены в патологический процесс наружные капсулы, причем поражение наружных капсул было преимущественно симметричным, и только у 3 пациентов наблюдалось поражение наружной капсулы с одной стороны. Гиперинтенсивный очаг был выявлен также у 1 пациента во внутренней капсуле.

Количественная оценка степени выраженности лейкоэнцефалопатии осуществлялась по изображениям FLAIR в соответствии со шкалой Fazekas. Анализ полученных данных выявил множественные

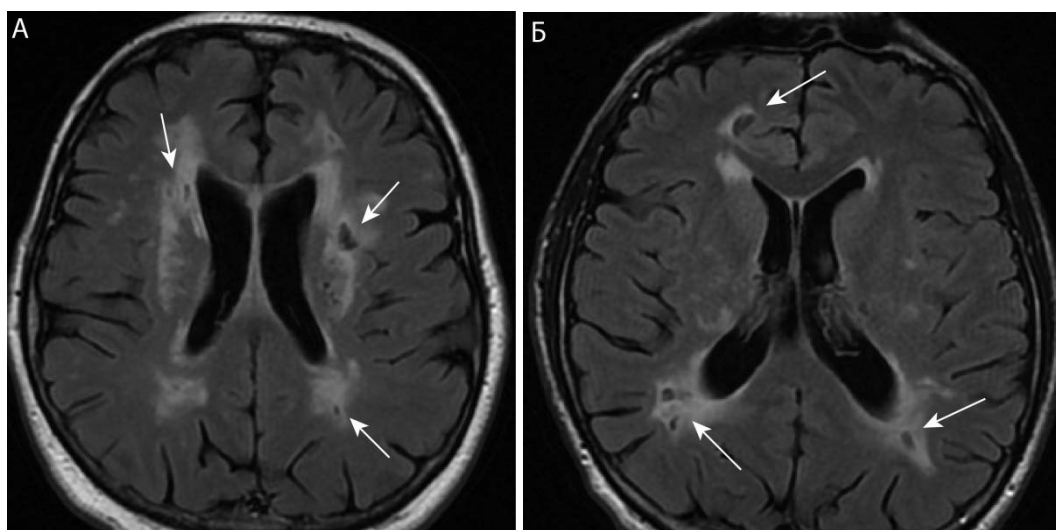


Рис. 3. Множественные лакунарные инфаркты в белом веществе головного мозга у пациентов с мутацией гена *NOTCH3*, импульсная последовательность T2-FLAIR (аксиальная проекция)

Fig. 3. Multiple cerebral white matter lacunar infarcts in patients with mutation in *NOTCH3* gene, T2-FLAIR images (axial planes)

Таблица 2

Характеристика локализации и количества лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний

Пациент	Лакуны/локализация (малые и крупные)	Балл по А. Hassan и соавт.	Микрокровоизлияния	Оценка по MARS
1	СЦ; БГ; ММ	3	БГ; ТЛ; ММ; МЖ	Глубинные; инфратенториальные
2	МТ; БГ; ЛД	2	БГ	Глубинные
3	БГ; ТЛ; ММ; МЖ; ЛД	3	ТЛ; ММ	Глубинные; инфратенториальные
3.1	—	—	—	—
4	БГ; ММ; МЖ; МТ; ЛД; ТД	2	ТЛ; БГ; ЗД	Глубинные; корковые
5	ЛД; ТД	1	—	—
6	БГ	1	—	—
7	БГ; ТЛ; ММ	1	МЖ	Инфратенториальные
8	—	—	—	—
9	БГ; ММ; МЖ; ЛД	3	—	—
10	—	—	—	—
11	БГ; ММ; ТД	1	—	—
12	—	—	—	—
13	ММ; ТЛ; ЛД; ТД	2	ЗД	Корковые
14	ТД; ММ	1	—	—
15	—	—	—	—

Примечание: БГ — базальные ганглии; ЗД — затылочная доля; ЛД — лобная доля; МЖ — мозжечок; ММ — мост мозга; МТ — мозолистое тело; СЦ — семеновальный центр; ТД — теменная доля; ТЛ — таламус; MARS — рейтинговая анатомическая шкала микрокровоизлияний.

Table 2

Characteristics of localization and number of lacunar infarcts and microbleeds

Patient	Lacunar infarcts/localization (small and large)	Score by A. Hassan et al.	Microbleeds	MARS
1	CS; BG; PO	3	BG; TH; PO; CE	Deep; Infratentorial
2	CC; BG; FL	2	BG	Deep
3	BG; TH; PO; CE; FL	3	TH; PO	Deep; Infratentorial
3.1	—	—	—	—
4	BG; PO; CE; CC; FL; PL	2	TH; BG; OL	Deep; Lobar
5	FL; PL	1	—	—
6	BG	1	—	—
7	BG; TH; PO	1	CE	Infratentorial
8	—	—	—	—
9	BG; PO; CE; FL	3	—	—
10	—	—	—	—
11	BG; PO; PL	1	—	—
12	—	—	—	—
13	PO; TH; FL; PL	2	OL	Lobar
14	PL; PO	1	—	—
15	—	—	—	—

Note: BG — basal ganglia; CC — corpus callosum; CE — cerebellum; CS — centrum semiovale; FL — frontal lobe; MARS — the Microbleed Anatomical Rating Scale; OL — occipital lobe; PO — pons; PL — parietal lobe; TH — thalamus.

сливные очаги (3-я степень по Fazekas) у 8/16 пациентов (50%). Вторая степень по шкале Fazekas зарегистрирована у 7/16 (44%) пациентов. Единичные гиперинтенсивные очаги (первая степень по шкале Fazekas) обнаружены в одном наблюдении (6%). Примеры гиперинтенсивности белого вещества у пациентов с ЦАДАСИЛ с оценкой по шкале Fazekas показана на рис. 2.

Лакунарные инфаркты. При применении программ T2-ВИ и T2-FLAIR у 69% (11/16) обследованных обнаружены лакунарные инфаркты. Локализация, количество лакун и соответствующий балл по шкале, предложенной А. Hassan и соавт.,

отражены в табл. 2 [5]. Таким образом, малые ЛИ (≤ 5 мм) наблюдались в 8 случаях, а большие лакуны (6–15 мм) — в 3 случаях. Лакуны главным образом были расположены в области базальных ганглиев, где они выявлены в общей сложности у 8/16 (50%) обследованных. Столь же часто лакуны располагаются и в мосту мозга, в котором ЛИ выявлены также в 8 случаях (50%). Меньшее число ЛИ выявлено в лобных и теменных долях головного мозга: в 37 и 31% случаев соответственно. Обращает на себя внимание и множественный характер ЛИ: из 11 пациентов с ЛИ у 10 наблюдается сочетанная локализация и лишь в 1 случае зарегистрированы

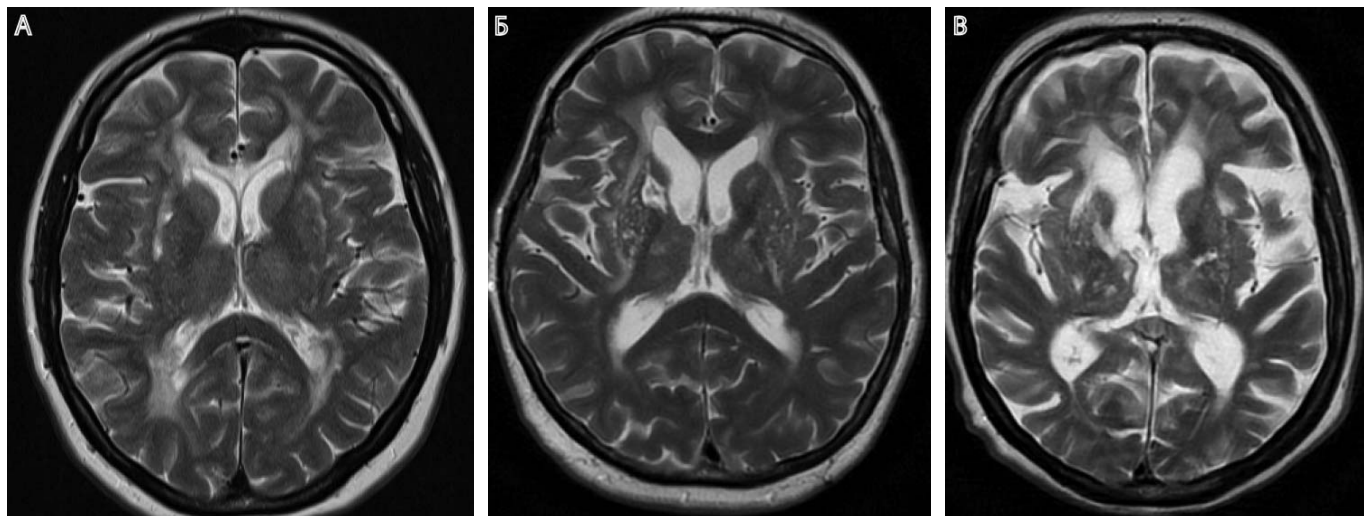


Рис. 4. Церебральная атрофия у пациентов с ЦАДАСИЛ, оцениваемая по шкале GCA, импульсная последовательность T2 Propeller, аксиальная проекция: А — слабовыраженная атрофия (6 баллов); Б — атрофия умеренной степени (15 баллов); В — выраженная атрофия (28 баллов)

Fig. 4. Cerebral atrophy in patients with CADASIL according the GCA scale, T2 Propeller pulse sequence (axial planes): А — mild atrophy (6 points); Б — moderate atrophy (15 points); В — severe atrophy (28 points)

единичные лакуны (табл. 2). На рис. 3. показан характерный МРТ-признак ЦАДАСИЛ — множественные ЛИ.

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМК). Микрогеморрагии выявлены у 6 из 16 пациентов (37%) и располагались субкортикально, в базальных ганглиях, таламусе, а также стволе мозга. Для учета локализации и количества ЦМК в работе была использована рейтинговая анатомическая шкала микрокровоизлияний MARS [11]. Как видно из табл. 2., у пациентов с ЦАДАСИЛ наиболее часто наблюдались глубинные ЦМК в области базальных ганглиев и таламусе (4 случая), а также ЦМК

инфратенториальной локализации (3 случая). Кортикальные ЦМК выявлены в затылочных долях в 2 наблюдениях.

Периваскулярные пространства. В 11 из 16 наблюдений (69% случаев) было выявлено расширение периваскулярных пространств, главным образом в проекции базальных ганглиев.

Атрофия головного мозга. Для количественной оценки степени атрофии головного мозга использовалась шкала глобальной кортикальной атрофии (GCA), которая учитывает нейродегенеративные изменения в 13 регионах головного мозга, оценивая расширение борозд и желудочков в лобной,

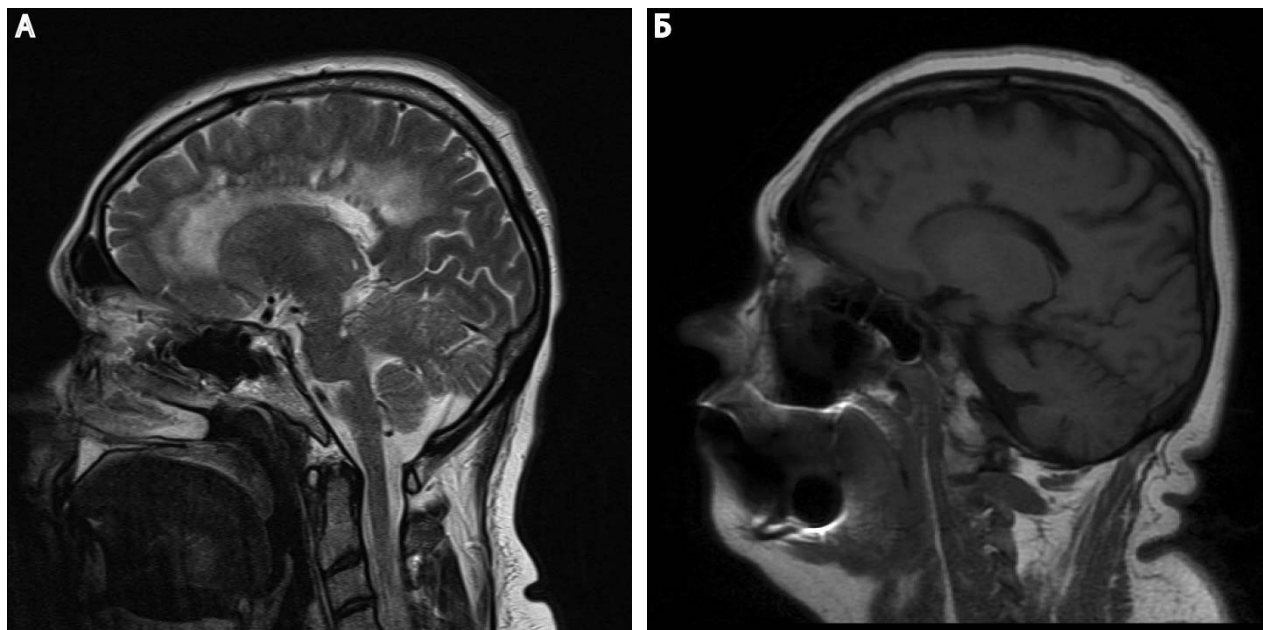


Рис. 5. А — «Пальцы Доусона» у пациента с ЦАДАСИЛ, T2-ВИ, сагиттальная проекция; Б — очаги в мозолистом теле, пациент 5, T1-ВИ, сагиттальная проекция

Fig. 5. “Dawson’s fingers” in patients with CADASIL (sagittal planes): А — patient 6, T2-weighted imaging; Б — patient 5, T1-weighted imaging

теменно-затылочной и височной областях [12]. Атрофические изменения головного мозга разной степени наблюдались у 9 из 16 обследованных пациентов (56%). Слабовыраженная атрофия была зафиксирована у 5 из 16 пациентов (в 31% случаев), атрофия умеренной степени — у 3 (19%), выраженная атрофия с баллом по шкале GCA 28 выявлена у 1 пациента. Для того, чтобы исключить возможное влияние возраста пациентов на степень атрофии был использован критерий Спирмена, который показал отсутствие статистически значимой связи признаков ($p = 0,503$). Характеристика и примеры атрофических изменений показаны на рис. 4.

Признаки вероятной демиелинизации и поражение спинного мозга. При проведении МРТ-исследования у 2 пациентов выявлены множественные каллезно-кортикально ориентированные очаги, исходящие из мозолистого тела (описываемые как «пальцы Доусона»), или очаги в мозолистом теле, гиперинтенсивные на T2-FLAIR и гипоинтенсивные на T1-взвешенных изображениях (рис. 5).

Из этих 2 пациентов в 1 случае было обнаружено многоочаговое поражение шейного отдела спинного мозга с наличием отчетливо визуализируемых 9 очагов, накапливающих контрастное вещество (рис. 6). У 1 пациента выявлены очаги повышения сигнала в шейном отделе спинного мозга.

Также у одного пациента выявлен измененный сигнал (гиперинтенсивный в режиме T2-FLAIR) от субкортикально расположенных U-образных волокон с преимущественной локализацией в левой лобной доле.



Рис. 6. Очаги гиперинтенсивного сигнала в спинном мозге у пациента с ЦАДАСИЛ, режим STIR (сагиттальная проекция). Очаги указаны стрелками

Fig. 6. Foci of hyperintensive signal in the spinal cord in a patient with CADASIL, STIR scan (sagittal projection). Foci are indicated by an arrow

Обсуждение. ЦАДАСИЛ представляет собой гетерогенное неврологическое заболевание с поражением мелких церебральных сосудов, МРТ-картина которого может быть неспецифичной, особенно на ранних стадиях, и требует дифференцирования с другими заболеваниями: РС, ББ, церебральной амилоидной ангиопатией, митохондриальными энцефалопатиями, включая MELAS-синдром, васкулитами с поражениями центральной нервной системы.

На ранних стадиях МРТ-картина ЦАДАСИЛ напоминает РС. Однако изменения при демиелинизирующих заболеваниях имеют ряд характерных особенностей: очаги имеют четко очерченные границы, овоидные по форме, ориентированы перпендикулярно желудочкам в типичных случаях или в виде субкортикального поражения U-волокон. При этом расположение очагов при ЦАДАСИЛ и РС может совпадать, так как гиперинтенсивный сигнал (на T2-ВИ и FLAIR) обнаруживают в лобных, теменных и затылочных долях. Более точному дифференциальному диагнозу способствует специфическое поражение при ЦАДАСИЛ базальных ганглиев, а также наличие многочисленных ЛИ. С увеличением возраста пациентов и продолжительности заболевания при нейровизуализации головного мозга становятся заметны ставшие специфичными для ЦАДАСИЛ МРТ-маркеры: поражение передних отделов височных долей и наружных капсул, которые фиксируются, согласно данным публикаций, с частотой от 89 до 93% случаев соответственно [13]. Также в большинстве случаев не регистрируется накопление очагами контрастного вещества, поражение спинного мозга, интратекальный синтез олигоклональных иммуноглобулинов, хотя сообщения о таких диагностических находках встречаются в российских и зарубежных исследованиях [5, 14]. В нашем исследовании описаны два пациента, у которых имеет место коморбидная патология, а именно: установлен диагноз ЦАДАСИЛ на основании патогенной мутации в гене *NOTCH3*, клинических данных и характерного МРТ-паттерна, а также установлен диагноз РС согласно критериям McDonald [15].

ББ сходна с ЦАДАСИЛ по клиническим и нейровизуализационным признакам. Общим являются все признаки поражения малых сосудов, включая прогрессирующую лейкоэнцефалопатию, наиболее выраженную в перивентрикулярных областях, многочисленные субкортикальные инфаркты, расширение периваскулярных пространств, легкая или умеренная атрофия головного мозга [16]. В диагностике ББ важное значение имеют наличие продолжительной артериальной гипертензии и инструментальные признаки интракраниального атеросклероза. Патогномоничный для ЦАДАСИЛ ГОМ отсутствует, как и соответствующая мутация в экзонах 2–24 гена *NOTCH3* [17].

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) — заболевание, характеризующееся отложением бета-амилоида в кортикальных и лептоменингеальных артериях, артериолах, капиллярах и, реже, венолах головного мозга. Характерными признаками на МРТ

являются микрокровоизлияния, микроинфаркты и ГИБВ. Отличительной особенностью микрокровоизлияний при ЦАА является их корковая или субкортикальная локализация, при этом базальные ганглии, таламус, ствол головного мозга зачастую остаются интактными структурами [18].

Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами) относится к наиболее распространенным митохондриальным заболеваниям и вызывается точечной мутацией в гене *MT-TL1* митохондриальной ДНК. Отличительный клинический признак синдрома MELAS — инсультоподобные эпизоды, при которых очаги инфарктов обычно несимметричны и их локализация не соответствует зоне кровоснабжения, поражение коры распространяется за пределы границ бассейнов кровоснабжения, чаще локализуется в теменно-затылочной области. В диагностике учитывают материнский тип наследования, раннее развитие инсультов, атипичное расположение очагов на МРТ, а подтверждающими диагностическими тестами являются лактат-ацидоз в крови, феномен рваных красных волокон в биоптатах скелетных мышц, а также молекулярно-генетическое исследование [17].

В связи с трудностью дифференциального диагноза является востребованным определение более чувствительных и специфичных для ЦАДАСИЛ МРТ-показателей, основанное на анализе пула данных с учетом уже разработанной систематизации МРТ-семиологии, а также предложенных ранее критериев выраженности различных структурных изменений головного мозга [1, 6, 7].

Гиперинтенсивность белого вещества. Локализация МРТ-феноменов при ЦАДАСИЛ имеет характерные особенности. Одним из наиболее ярких нейровизуализационных признаков является ГИБВ в перивентрикулярных и глубоких отделах головного мозга. В настоящем исследовании ГИБВ выявлена в 100% случаях, что свидетельствует либо о непрекращающейся гипоперфузии, либо о повторных эпизодах гипоксии-ишемии головного мозга. Особенностью ГИБВ является то, что в результате хронической ишемии в соответствующих зонах развиваются так называемые «неполные инфаркты» с образованием участков демиелинизации, глиоза, однако без формирования некроза, что и отражает хронический характер процесса [8]. При применении количественной оценки выраженности лейкоэнцефалопатии нами выявлено, что у большинства пациентов степень ГИБВ по шкале Fazekas достигает 2 и 3 (44 и 50% соответственно), что несколько отличается от результатов других авторов, согласно которым ГИБВ 2-й и 3-й степени при ЦАДАСИЛ составляет 6 и 94% соответственно [19]. Это может быть обусловлено различиями в продолжительности заболевания и возрасте дебюта болезни. У пациентов в настоящем исследовании длительность заболевания варьировала от 4 до 45 лет, а средняя продолжительность ЦАДАСИЛ со времени клинической манифестации составила 11 лет.

ГИБВ у пациентов с ЦАДАСИЛ имела своеобразный паттерн распределения. Во всех случаях были вовлечены лобные доли (100%), в меньшей степени — теменные (94%), а частота поражения затылочных долей составила лишь 31%. Своеобразный характер локализации лейкоэнцефалопатии способствует дифференциальной диагностике ЦАДАСИЛ с лейкоэнцефалопатиями другого генеза, в частности с ББ, при которой отсутствует преобладание поражения лобно-теменных областей [16].

Ранее считалось, что характерным, «классическим» МРТ-признаком ЦАДАСИЛ является гиперинтенсивный на T2-ВИ и FLAIR сигнал от височных долей и наружных капсул [13]. В настоящем исследовании лишь у 62,5% (10/16) пациентов наблюдалось поражение передних отделов височных долей и у 68% (11/16) оказались вовлечены в патологический процесс наружные капсулы, причем поражение наружных капсул было преимущественно симметричным, и только у 3 пациентов наблюдалось поражение наружной капсулы с одной стороны. Согласно исследованию H.S. Markus и соавт., вовлечение в патологический процесс полюсов височных долей и наружных капсул происходит в 89 и 93% случаев соответственно [13]. По данным A. Bersano и соавт., с диагнозом ЦАДАСИЛ более ассоциировано поражение наружных капсул, которое выявляется в 93% случаев, тогда как поражение передних отделов височных долей менее специфично для постановки диагноза ЦАДАСИЛ и обнаруживается в 50% случаев [20]. ЦАДАСИЛ представляет собой гетерогенное заболевание, поэтому разница в полученных нами результатах и данных других исследователей может быть обусловлена различиями популяций, что требует дальнейшего изучения в разных популяциях с использованием единого алгоритма анализа данных. Также следует обращать внимание на продолжительность заболевания и вариабельность его клинического течения, от которых зависят резистентность нервной ткани к повреждающим факторам и компенсаторные возможности.

Лакунарные инфаркты. ЛИ зафиксированы у 11/16 обследованных пациентов (69%), что является характерным признаком ЦАДАСИЛ [1]. Наиболее выраженные структурные изменения наблюдались в области базальных ганглиев и мосту мозга, где частота встречаемости ЛИ достигала 50% в каждом случае. ЛИ этой локализации могут затруднять дифференциальный диагноз ЦАДАСИЛ и ББ. В повседневной клинической практике учитывают такие клинические особенности ББ, как более позднее начало симптомов, длительная артериальная гипертензия (хотя это не всегда известно из анамнеза), наряду с возможными другими сосудистыми факторами риска [17]. Также при постановке диагноза ЦАДАСИЛ следует обратить внимание на множественный характер лакунарных кист: в настоящем исследовании из 11 пациентов с наличием ЛИ у 10 они регистрировались в различных отделах головного мозга, что сопоставимо с результатами исследования L. Pantoni и соавт., в котором частота

множественных лакун разной локализации достигала 93% [19].

Церебральные микрокровоизлияния. В группе обследованных ЦМК в различных областях головного мозга зарегистрированы в 6 из 16 случаев (37%). Согласно мнению Chih-Ping Chung и соавт., данный маркер может служить предиктором тяжелого течения заболевания и даже коррелировать с продолжительностью его течения [21]. В частности, ЦМК в коре головного мозга и мосту мозга ассоциированы с ухудшением когнитивных функций, что требует особого внимания к этой категории пациентов и возможной модификации терапии.

Признаки вероятной демиелинизации и поражение спинного мозга. Ранее считалось, что для ЦАДАСИЛ не свойственно поражение спинного мозга, а также U-образных волокон и мозолистого тела. У одного из наших пациентов выявлено поражение U-образных волокон, хотя этот феномен характерен для демиелинизирующего процесса, а не для ишемического поражения [22]. Также в данном исследовании у 2 (12,5%) других пациентов выявлены очаговые изменения в спинном мозге, хотя этот феномен является типичным для РС и входит в критерии его диагностики [23]. Поражение не только головного, но и спинного мозга при ЦАДАСИЛ ранее уже описывалось, следовательно, очаги в спинном мозге, обнаруживаемые на МРТ, не исключают диагноз ЦАДАСИЛ [14, 24]. Следует отметить, что у обоих пациентов с очаговыми изменениями в спинном мозге выявлено очаговое поражение мозолистого тела с феноменом «пальцев Доусона», что также более характерно для РС, чем для ЦАДАСИЛ. По результатам люмбальной пункции у одного из этих пациентов был зарегистрирован 2-й тип синтеза олигоклональных иммуноглобулинов в ликворе. В исследовании Р. Bentley и соавт. сообщалось о пациенте с мутацией гена *NOTCH3*, очагами в спинном мозге и интратекальным синтезом олигоклональных IgG [14]. Будет правильно сказать о том, что у троих данных пациентов из нашего исследования обнаружена патогенная мутация в гене *NOTCH3* и имеется ишемический инфаркт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

Следовательно, является уместной постановка вопроса: возможна ли связь между мутацией гена *NOTCH3* и запуском аутоиммунного компонента при ЦАДАСИЛ или же оба эти случая отражают наличие коморбидности демиелинизирующего и сосудистого заболевания с независимыми друг от друга патологическими механизмами? Следует еще раз подчеркнуть, что дебют заболевания в молодом возрасте, многоочаговое поражение вещества головного мозга, а иногда и спинного мозга, а также диссеминация симптомов во времени и пространстве могут существенно затруднять дифференциальную диагностику ЦАДАСИЛ и РС. По данным настоящего исследования, типичные признаки РС на МРТ при ЦАДАСИЛ встречаются редко, однако их обнаружение требует дальнейшего уточнения коморбидного диагноза.

Ограничения работы включают в себя используемую в исследовании толщину среза МРТ, равную 5 мм, что затрудняет детекцию мелких очагов изменения сигнала и их интерпретацию. Также ограничение заключается в малой выборке пациентов, что может не давать полной картины МРТ-характеристик ЦАДАСИЛ в российской популяции.

Заключение. Предположительный диагноз ЦАДАСИЛ по данным МРТ-признаков должен опираться на наличие зон гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга, особенно в лобных и теменных долях, что является наиболее характерной отличительной особенностью болезни и отражено в ее названии. Для дальнейшей разработки МРТ-критериев ЦАДАСИЛ следует также регистрировать множественность распределения лакунарных инфарктов. В меньшей степени целесообразно ориентироваться на такие считающиеся патогномичными МРТ-признаки ЦАДАСИЛ, как симметричное поражение наружных капсул и передних отделов височных долей. Совокупность перечисленных МРТ-характеристик позволит отобрать пациентов для последующего молекулярно-генетического исследования с целью постановки точного диагноза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chabriot H., Joutel A., Dichgans M., Tournier-Lasserre E., Bousser M.-G. Cadasil. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):643–653. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70127-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70127-9)
- Chabriot H., Joutel A., Tournier-Lasserre E., Bousser M.-G. CADASIL: yesterday, today, tomorrow. *Eur J Neurol.* 2020;27(8):1588–1595. <https://doi.org/10.1111/ene.14293>
- Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.И., Партола М.В., Кандыба Д.В., Жулев Н.М. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене *Notch3*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008;2(2):45–50. [Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Shadrina M.I., Partola M.V., Kandyba D.V., Zhulev N.M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): first description of a Russian family with the identified mutation in the *Notch3* gene. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2008;2(2):45–50 (In Russ.).] <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150113>
- Locatelli M., Padovani A., Pezzini A. Pathophysiological Mechanisms and Potential Therapeutic Targets in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Front Pharmacol.* 2020;11:321. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00321>
- Черевилло К.К., Назаров В.Д., Кирьянов Ю.М., Лапин С.В., Мазинг А.В., Шулепова Н.В. и др. Генетическая характеристика и клинические особенности церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). *Российский неврологический журнал.* 2022;27(1):32–42. [Cherebillo C.C., Nazarov V.D., Kiryanov Y.M., Lapin C.V., Mazing A.V., Shulepova N.V. et al. Genetic characteristic and clinical features of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Russian neu-*

- rological journal. 2022;27(1):32–42 (In Russian)]. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-32-42>
6. Zhu S., Nahas S.J. CADASIL: Imaging Characteristics and Clinical Correlation. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(10):57. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0584-6>
 7. Rutten J. W., Haan J., Terwindt G.M., van Duinen S.G., Boon E.M., Lesnik O.S. Interpretation of *NOTCH3* mutations in the diagnosis of CADASIL. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(5):593–603. <https://doi.org/10.1586/14737159.2014.922880>
 8. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J., Cordonnier C., Fazekas F., Frayne R. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–38. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
 9. Fazekas F., Chawluk J.B., Alavi A., Hurtig H.I., Zimmerman R.A. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1987;149(2):351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
 10. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M., Parmar K., Bamford J.M., Briley D., Brown M.M., Thomas D.J., Markus H.S. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain.* 2003;126(Pt2):424–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awg040>
 11. Gregoire S.M., Chaudhary U.J., Brown M.M., Yousry T.A., Kallis C., Jäger H.R., Werring D.J. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology.* 2009;73(21):1759–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d>
 12. Pasquier F., Leys D., Weerts J.G., Mounier-Vehier F., Barkhof F., Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol.* 1996;36(5):268–72. <https://doi.org/10.1159/000117270>
 13. Markus H.S., Martin R.J., Simpson M.A., Dong Y.B., Ali N., Crosby A.H., Powell J.F. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology.* 2002;59(8):1134–1138. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.8.1134>
 14. Bentley P., Wang T., Malik O., Nicholas R., Ban M., Sawcer S., Sharma P. CADASIL with cord involvement associated with a novel and atypical *NOTCH3* mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011;82(8):855–60. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.223297>
 15. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F., Carroll W.M., Coetzee T. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
 16. Huisa B.N., Rosenberg G.A. Binswanger's disease: toward a diagnosis agreement and therapeutic approach. *Expert Rev Neurother.* 2014;14(10):1203–13. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.956726>
 17. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol.* 1998;5(3):219–233. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1998.530219.x>
 18. Weber S.A., Patel R.K., Lutsep H.L. Cerebral amyloid angiopathy: diagnosis and potential therapies. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(6):503–513. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1480938>
 19. Pantoni L., Pescini F., Nannucci S., Sarti C., Bianchi S., Dotti M.T., Federico A., Inzitari D. Comparison of clinical, familial, and MRI features of CADASIL and *NOTCH3*-negative patients. *Neurology.* 2010;74(1):57–63. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c7da7c>
 20. Bersano A., Bedini G., Markus H.S., Vitali P., Colli-Tibaldi E. The role of clinical and neuroimaging features in the diagnosis of CADASIL. *J Neurol.* 2018;265(12):2934–2943. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9072-8>
 21. Chung C.P., Chen J.W., Chang F.C., Li W.C., Lee Y.C., Chen L.F., Liao Y.C. Cerebral Microbleed Burdens in Specific Brain Regions Are Associated with Disease Severity of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e016233. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016233>
 22. Курочкина Н.С., Мороз А.А., Коновалов Р.Н., Абрамычева Н.Ю., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Нейровизуализационные характеристики изменений вещества головного мозга при генетической форме микроангиопатии (ЦАДАСИЛ). М.: Медицинская визуализация. 2018;(3):17–25. [Kurochkina N.S., Moroz A.A., Konovalov R.N., Abramychewa N.Yu., Krotenkova M.V., Illarioshkin S.N. Neuroimaging signs of brain lesions in patients with gene-associated microangiopathy (CADASIL). *Medical Visualization.* 2018;(3):17–25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-3-17-25>
 23. Wattjes M.P., Ciccarelli O., Reich D.S., Banwell B., de Stefano N. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653–670. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8)
 24. Khan A., Abedi V., Li J., Malik M.T., Esch M., Zand R. CADASIL vs. Multiple Sclerosis: Is It Misdiagnosis or Concomitant? A Case Series. *Front Neurol.* 2020;11:860. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00860>