

Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии

Т.С. Гулевская, П.Л. Ануфриев, М.М. Танашян

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

В обзоре освещены современные представления о фундаментальных и клинических аспектах патологии белого вещества (БВ) при хронических прогрессирующих цереброваскулярных заболеваниях с когнитивными нарушениями, ведущими факторами риска которых являются артериальная гипертония и церебральный атеросклероз. Отмечается вклад в изучение этой проблемы высокоинформативных методов нейровизуализации, благодаря которым подтверждена важная роль изменений БВ в развитии и прогрессировании когнитивных нарушений. Представлен весь комплекс морфологических изменений БВ, характерных для дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивной дисфункцией. В патогенезе поражения БВ при развивающейся сосудистой деменции ведущая роль отводится хронической гипоперфузии и ишемии БВ, активно разрабатываются альтернативные гипотезы. Дальнейшие фундаментальные морфологические и клинические исследования помогут решить вопрос о ведущих механизмах поражения БВ у больных с сосудистой и другими возрастзависимыми формами деменции, что необходимо для разработки эффективных методов лечения и профилактики.

Ключевые слова: патология белого вещества головного мозга, артериальная гипертония, церебральный атеросклероз, гиперинтенсивность белого вещества, когнитивные нарушения, деменция бинсвангерского типа

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии».

E-mail: anufriev@neurology.ru. Ануфриев П.Л.

Для цитирования: Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л., Танашян М.М. Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 78–88.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.9>

Поступила 02.03.2022 / Одобрена после рецензирования 14.03.2022 / Принята в печать 21.03.2022

Morphology and pathogenesis of white matter changes in chronic cerebrovascular disease

Tatyana S. Gulevskaya, Pavel L. Anufriev, Marine M. Tanashyan

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

This review contains up-to-date information on the fundamentals and clinical aspects of white matter disease in chronic progressive cerebrovascular disease with cognitive impairment, the leading risk factors for which are hypertension and cerebral atherosclerosis. Highly informative methods of neuroimaging have contributed significantly to the study of this problem, confirming the important role of white matter changes in the development and progression of cognitive impairment. The full range of the morphological changes in white matter, typical of vascular encephalopathy and cognitive dysfunction, is presented. Chronic hypoperfusion and white matter ischaemia play a leading role in the pathogenesis of white matter changes in vascular dementia development, but alternative hypotheses are also emerging. Further fundamental morphological and clinical studies will help to determine the leading mechanisms of white matter damage in patients with vascular and other age-related forms of dementia. This is necessary for the development of effective methods of treatment and prevention.

Keywords: white matter disease, hypertension, cerebral atherosclerosis, white matter hyperintensity, cognitive impairment, Binswanger's disease

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: anufriev@neurology.ru. Anufriev P.L.

For citation: Gulevskaya T.S., Anufriev P.L., Tanashyan M.M. Morphology and pathogenesis of white matter changes in chronic cerebrovascular disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 78–88. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.9>

Received 02.03.2022 / Approved after peer review 14.03.2022 / Accepted 21.03.2022

Введение

Цереброваскулярные заболевания, ведущими факторами риска которых является артериальная гипертензия (АГ) и церебральный атеросклероз (АС), проявляются не только геморрагическим или ишемическим инсультом, но и прогрессирующим медленно прогрессирующим диффузным или мультифокальным поражением мозга, обусловленным хронической недостаточностью его кровоснабжения. Заболевания, связанные с патологией мелких сосудов мозга, в настоящее время в зарубежной литературе объединяются в рубрике «cerebral small vessel disease» [1, 2], а в отечественной литературе обозначаются термином «дисциркуляторная энцефалопатия» или «церебральная микроангиопатия» (ЦМА) [3–5]. Клиническая картина ЦМА представлена постепенно нарастающей неврологической симптоматикой с развитием псевдобульбарного и экстрапирамидного синдромов, а также прогрессирующим нарушением когнитивных функций вплоть до деменции [6].

Благодаря многочисленным клиническим и морфологическим исследованиям установлено, что в структуре хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии, наряду с мелкоочаговыми поражениями мозга, важное место занимают диффузные изменения белого вещества (БВ), которые часто играют определяющую роль в развитии когнитивных нарушений [7–14]. На протяжении последних 3 десятилетий интерес к углублённому изучению патологии БВ неуклонно возрастает, что в значительной степени связано с внедрением высокоинформативных методов магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющих выявлять ранние изменения БВ, оценивать их клиническое и прогностическое значение при проспективных исследованиях [15–17]. Особое внимание уделяется изучению патогенеза диффузных изменений БВ и их вкладу в развитие когнитивных нарушений при разных видах ЦМА [1, 2, 18–25].

Патоморфология поражения БВ полушарий мозга при ЦМА

В результате морфологических исследований, проведённых в Научном центре неврологии, охватывающих более 1700 случаев с нарушениями мозгового кровообращения при АГ и церебральном АС, разработаны концепции гипертонической и атеросклеротической ангиоэнцефалопатии [26–28]. Исследования сосудистой системы мозга от внутренних сонных и позвоночных артерий до сосудов микроциркуляторного русла — прекапиллярных артериол, капилляров и посткапиллярных венул — показали, что при АГ и АС изменения сосудов разворачиваются на всех структурно-функциональных уровнях. При АГ наиболее существенные изменения происходят в интрацеребральных артериях и сосудах микроциркуляторного русла. Поражения сосудистой системы мозга на этих уровнях возникают в условиях практически полного отсутствия компенсаторного коллатерального кровообращения, что способствует развитию очаговых и диффузных ишемических изменений. Установлено, что при АГ страдают перфорирующие артерии, кровоснабжающие базальные ядра, внутреннюю капсулу, таламус; корково-медуллярные артерии, снабжающие кровью БВ; ветви базиллярной артерии, питающие базиллярную часть мозга и мозжечок. Избирательное поражение указанных артерий связано с их особенностями: прямолинейный ход, отсутствие боковых ветвей, демпфи-

рующих повышение артериального давления, отхождение их от сосудов, значительно больших по диаметру, вследствие чего гемодинамическая нагрузка на их стенку оказывается выше, чем в других артериях [26].

К деструктивным изменениям интрацеребральных артерий, характерным для АГ, относятся плазморрагия в стенку и фибриноидный некроз, нередко с разрывом сосудов, кровоизлияниями и тромбозами, а также гиалиноз стенок. Деструктивные процессы приводят к сужению просвета сосудов вплоть до полного закрытия. При организации плазморрагий и фибриноидного некроза развиваются гиалиноз и склероз стенок с их утолщением и облитерацией просвета. Стеноз и облитерация артерий диаметром 70–500 мкм приводят к развитию лакунарных инфарктов (ЛИ). В артериях диаметром менее 70 мкм обнаруживается склероз, который также приводит к значительному сужению просвета сосудов с развитием диффузных ишемических изменений и мелких ЛИ. К деструктивным процессам, возникающим при АГ, относится и изолированный некроз миоцитов средней оболочки артерий, который называют также первичным, т.к. он не связан с плазморрагиями. При гибели миоцитов средняя оболочка истончается вплоть до полного её отсутствия, что приводит к утрате тонуса артерии. Нередко часть стенки такого сосуда внедряется в просвет с формированием так называемого септального стеноза. Истончение средней оболочки является одним из распространённых изменений артерий при длительной АГ с преимущественной локализацией в БВ полушарий мозга [1, 29]. Таким образом, с септальными стенозами может быть связано развитие ЛИ и диффузных изменений БВ.

Изменения интрацеребральных артерий, обусловленные уменьшением кровотока в них при атеростенозах проксимально расположенных артерий, наблюдаются нередко [30]. Характерны пролиферация клеточных элементов внутренней оболочки и своеобразная перекалибровка — формирование ещё одной мышечной оболочки на сторону просвета сосуда. Обычно в таких артериях выражен фиброз их стенок, распространяющийся на вновь сформированную мышечную оболочку. Перекалибровка артерий, сопровождающаяся значительным сужением их просвета, может привести к диффузным и мелкоочаговым ишемическим повреждениям мозга.

Изменения сосудов микроциркуляторного русла при АГ и АС заключаются в развитии капиллярофиброза и редукции капиллярной сети вследствие стеноза проксимально расположенных артерий. Эти изменения приводят как к острой очаговой ишемии с развитием мелких ЛИ и очагов электролитного (неполного) некроза БВ, так и к диффузным гипоксически-ишемическим изменениям БВ. Диффузные изменения БВ при АГ представлены прогрессирующей деструкцией миелина с поглощением продуктов распада липофагами, набуханием и фрагментацией аксонов с частичной их гибелью, уменьшением количества олигодендроцитов, пролиферацией и гипертрофией астроцитов, расширением периваскулярных пространств (криблы), персистирующим отёком и формированием спонгиозной структуры БВ [26, 31–33]. Наиболее рано спонгиозные изменения обнаруживаются в перивентрикулярных отделах (преимущественно вокруг передних рогов боковых желудочков), по мере прогрессирования они распространяются симметрично на более глубокие отделы БВ

обоих полушарий мозга, сочетаясь, как правило, с мелкоочаговыми изменениями. При АС диффузные изменения БВ отмечаются при лакунарном состоянии мозга, характеризующемся наличием множественных ЛИ в разной стадии организации. В этих случаях частичный или полный распад миелина и аксонов может наблюдаться не только вокруг инфарктов, но и на значительном отдалении от них, и иногда сопровождается формированием спонгиозной структуры БВ [26].

При АГ обнаруживаются изменения стенок субэпендимальных вен: растянутость или складчатость крупных сосудов с утолщением и склерозом стенок или спадением их, утолщение и склероз стенок мелких вен с облитерацией или сужением просвета и наличием выраженного отёка в окружающем БВ. Подобным изменениям вен отводится определённая роль в возникновении спонгиозных изменений перивентрикулярного БВ [34]. Кроме того, выявляются изменения эпендимы и субэпендимальных областей в виде резкой вакуолизации цитоплазмы эпендимцитов с гибелью отдельных клеток и распространённого субэпендимального отёка с наличием спонгиозных изменений БВ и, как правило, крупных кривлюр.

В результате клинко-морфологических исследований установлено, что выраженность и распространённость диффузных и мелкоочаговых изменений БВ полушарий мозга при гипертонической ангиоэнцефалопатии находится в прямой зависимости от тяжести и длительности АГ. Изменения БВ весьма характерны не только для больных с частыми сосудистыми кризами и перенесёнными нарушениями мозгового кровообращения, но и для пациентов с ЦМА и сосудистой деменцией [26, 31–33]. Все очаговые и диффузные изменения БВ приводят к уменьшению его объёма, расширению желудочков и субарахноидальных пространств, что нередко обозначается как атрофия мозга. Следует отметить, что ЛИ разной давности, кривлюры, патологию БВ, микрокровоизлияния, группа международных экспертов (нейрорадиологи, патоморфологи, неврологи) в 2013 г. предложила рассматривать в качестве нейровизуализационных маркеров ЦМА [15].

Совокупность всех изменений БВ, обозначенная нами как «прогрессирующая гипертоническая лейкоэнцефалопатия» [26, 31], характерна для одной из форм хронической прогрессирующей сосудистой патологии мозга с преимущественным поражением БВ и деменцией — болезни Бинсвангера, названной в честь австрийского невропатолога, который первым дал клинко-морфологическое описание заболевания и предположил связь деменции с патологией БВ [7]. В МКБ-10 она включена под названием «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)», что является признанием нозологической самостоятельности этой формы цереброваскулярной патологии. В отечественной классификации болезнь Бинсвангера относится к группе медленно прогрессирующих хронических нарушений мозгового кровообращения, соответствующих II–III стадиям дисциркуляторной энцефалопатии [4]. Большой вклад в изучение этиологии и патогенеза болезни Бинсвангера внесли работы, в которых проводилось посмертное гистологическое исследование мозга пациентов и клинко-патоморфологические сопоставления [4, 8, 35–39]. Они позволили установить, что в основе деменции лежит патология БВ, обусловленная АГ и характеризующаяся прогресси-

рующей деструкцией миелина, которая распространяется на обширные территории, включая семиовальный центр.

Важное значение в развитии деменции при болезни Бинсвангера имеет тот факт, что очаговые и диффузные изменения БВ локализируются в тех областях полушарий мозга, где находятся волокна, обеспечивающие его интегративную деятельность и сохранность интеллектуально-мнестических функций. Повреждение проходящих в БВ проекционных, комиссуральных и длинных ассоциативных волокон, связывающих разные отделы мозга, нарушает его интегративную деятельность и снижает активацию анатомически сохранной коры, объясняя тем самым подкорковый генез когнитивных нарушений [4]. Так, выраженные нарушения познавательной деятельности и памяти обнаруживаются при локализации изменений преимущественно в глубоких отделах БВ лобных долей, определяющих нарушение связи коры с нижерасположенными активирующими структурами, в первую очередь с таламусом [11]. Значительную роль в прогрессировании когнитивных нарушений может играть и уменьшение объёма мозолистого тела, обусловленное деструкцией миелиновых оболочек и распадом аксонов, что приводит к частичному разобщению полушарий мозга [40, 41].

Диагностические возможности КТ и МРТ, позволяющие прижизненно выявлять мелкоочаговые и диффузные изменения БВ, изменили существовавшее представление о болезни Бинсвангера как о редкой форме патологии. Это привело к гипердиагностике данного заболевания, к своеобразной, по словам канадского невролога V. Nachinski, «диагностической эпидемии болезни Бинсвангера» [42]. Она связана с переоценкой данных нейровизуализации, которая во многих случаях может выявлять изменения в БВ, протекающие асимптомно. В то же время некоторые авторы полагают, что лица с АГ и асимптомным поражением БВ обладают высоким риском развития болезни Бинсвангера [43].

Для обозначения нейровизуализационного феномена, отражающего диффузные изменения БВ при болезни Бинсвангера, V. Nachinski и др. в 1987 г. предложили термин «лейкоареоз» (от греч. leuko — белый, areosis — разрежение) [44]. Этим термином обозначали участки БВ пониженной плотности, обнаруженные при компьютерной томографии, или гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях МРТ. Наиболее чувствительным методом обнаружения лейкоареоза является МРТ (режимы T2 и FLAIR) [4, 9–11, 15, 16, 45]. В настоящее время в соответствии с разработанными международными стандартами при описании сосудистой патологии мозга, выявляемой при нейровизуализации, рекомендуется использовать термин «гиперинтенсивность БВ» [15].

В последние годы для оценки изменений БВ применяется метод диффузионно-взвешенной МРТ, основанный на измерении диффузии воды. С помощью этого метода установлено, что микроструктурные изменения БВ выявляются задолго до появления гиперинтенсивности БВ при проведении структурной МРТ, и коррелируют с нарастанием тяжести когнитивных нарушений у пациентов [24, 46, 47]. Эти данные свидетельствуют о том, что диффузионно-взвешенная МРТ может рассматриваться как чувствительный маркер для мониторинга прогрессирования повреждения БВ при гипертонической ЦМА и атеросклеротической ангиоэнцефалопатии.

Патогенез диффузных изменений БВ: ведущая роль хронической гипоперфузии и ишемии

Патогенез диффузных изменений БВ при хронической цереброваскулярной патологии активно изучается на примере гипертонической ЦМА. Патогенез изменений БВ при АГ, характеризующейся нейровизуализационным феноменом лейкоареоза или гиперинтенсивности БВ и синдромом деменции, является многокомпонентным. Эти изменения являются следствием разнообразного влияния АГ на сосуды, питающие БВ, и приводят к развитию его циркуляторной гипоксии и ишемии. При исследовании мозгового кровотока выявлено значительное снижение его в БВ при длительном течении АГ с развитием деменции, в том числе регионарное снижение кровотока в областях с лейкоареозом по сравнению с соседними участками неизменённого БВ [11, 48, 49]. Снижение кровотока ниже уровня, необходимого для нормального метаболизма структурных элементов БВ, определяет диффузный распад миелиновых оболочек отростков нейронов, в том числе в результате гибели отвечающих за синтез и трофику миелина олигодендроцитов [50, 51].

Вывод о том, что центральными звеньями в патогенезе лейкоареоза являются хроническая гипоперфузия и ишемия БВ, сделан на основании многочисленных клинико-нейровизуализационных сопоставлений и экспериментальных данных [1, 11, 13, 14, 44, 45, 52].

На это указывает, по мнению G. Roman и соавт. [38], следующее:

- 1) клинические данные — тесная связь лейкоареоза с цереброваскулярными заболеваниями и сосудистыми факторами риска, а также повышенный риск развития инсульта при проспективном наблюдении за больными с лейкоареозом;
- 2) патоморфологические данные — сходство изменений БВ при лейкоареозе и лейкоэнцефалопатии гипоксически-ишемического генеза, а также с изменениями в перифарктных областях мозга; тесная связь лейкоареоза с изменениями артериол БВ; локализация изменений преимущественно в глубоких регионах полушарий мозга;
- 3) патофизиологические данные — нарушение циркадных изменений артериального давления, ауторегуляции мозгового кровотока и проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обусловленное ишемией;
- 4) экспериментальные данные, показывающие высокую чувствительность олигодендроцитов и миелиновых волокон к ишемии [53].

Ишемическая природа изменений БВ подтверждена исследованиями с использованием диффузионно-взвешенной МРТ, в которых были выявлены признаки хронической гипоксии в областях лейкоареоза и тесная корреляция когнитивных нарушений с выраженностью лейкоареоза или гиперинтенсивностью БВ [14, 54]. При этом когнитивные нарушения развивались в 4 раза быстрее у больных с резко прогрессирующим лейкоареозом.

Степень выраженности изменений БВ, по мнению некоторых авторов, зависит от выраженности и длительности ишемии, а также от состояния регионарного мозгового кровотока [45]. Согласно этому мнению, выраженность ишемии у пациентов с лейкоареозом достаточна только для избирательной гибели таких элементов БВ, как миелин

и олигодендроциты, что сопровождается формированием его диффузных спонгиозных изменений, обозначаемых зарубежными авторами как «неполный инфаркт БВ» [14, 17, 55–57], в отличие от ЛИ, когда имеется некроз всех структурных элементов БВ с образованием полостей (лакун).

Определённую роль в нарастании ишемических и гипоксических изменений БВ при АГ играют нарушения общей гемодинамики и особенности церебральной ангиоархитектоники. БВ получает кровь из длинных корково-медулярных артерий, отходящих от сосудов поверхности мозга. На своём пути эти артерии отдают ветви, которые питают поверхностные участки БВ. Его дугообразные (ассоциативные) волокна, образующие подкорковый слой толщиной 3–4 мм, получают кровь также из коротких корково-медулярных артерий. Эта особенность ангиоархитектоники лежит в основе сохранности дугообразных волокон при болезни Бинсвангера.

Перивентрикулярная область БВ получает кровь как из корково-медулярных ветвей средней и передней мозговых артерий, так и из артерий сосудистых сплетений, которые идут по направлению к интрацеребральным артериям, проникающим с поверхности полушарий мозга. Анастомозы между этими двумя группами артерий отсутствуют, и они связаны исключительно через капиллярную сеть. Таким образом, перивентрикулярные отделы БВ являются интрацеребральной областью смежного кровоснабжения двух групп артерий [58]. При редукции кровотока в них, обусловленной системным или местным снижением кровотока, указанная область становится «последним лугом», т.е. областью, наиболее удалённой от основных источников её кровоснабжения и, следовательно, наиболее чувствительной к ишемии даже в условиях умеренного дефицита мозгового кровотока [17].

Об ишемической природе лейкоареоза свидетельствует также повышенная концентрация глутамата (маркера ишемии) в ликворе больных с этим нейровизуализационным феноменом [59]. Кроме того, в ликворе пациентов с лейкоареозом выявлены сульфатиды и различные группы ганглиозидов — маркеры деструкции миелина и аксонов. У пациентов с распространённым лейкоареозом и клиническими проявлениями болезни Бинсвангера с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии обнаружено уменьшение ацетиласпартата в ткани мозга, что свидетельствует о гибели нейронов, а также увеличение холина, указывающее на активность процессов демиелинизации и глиоза.

В результате иммуногистохимических исследований установлено, что хроническая ишемия БВ сопровождается гипертрофией и пролиферацией астроцитов, активацией микроглии с продукцией воспалительных цитокинов, уменьшением количества олигодендроцитов и распадом миелина и аксонов [53, 57, 60]. Выявлена важная роль матриксной металлопротеиназы, секретируемой астроцитами и микроглиоцитами, в возникновении изменений БВ при хронической ишемии [61–63]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что в условиях хронической церебральной гипоперфузии, которая отмечается у больных с АГ, активация матриксных металлопротеиназ, продуцируемых глиоцитами, сопровождается разрушением базальной мембраны и плотных контактов

между эндотелиоцитами в сосудах микроциркуляторного русла, а также деструкцией основного белка миелина. При посмертном исследовании мозга в глубоких участках гиперинтенсивности БВ выявлена повышенная иммунореактивность к факторам, индуцируемым гипоксией HIF1 и HIF2 [57].

Таким образом, идентичность морфологических изменений в области лейкоареоза и изменений БВ при экспериментальной ишемии, снижение мозгового кровотока и повышенная концентрация глутамата в ликворе у пациентов с лейкоареозом, а также данные иммуногистохимических исследований позволяют большинству исследователей считать ишемию мозга центральным звеном патогенеза поражения БВ при хронической цереброваскулярной патологии.

Альтернативные гипотезы поражения БВ

Некоторые авторы полагают, что ишемия является не причиной, а следствием снижения метаболизма в области лейкоареоза, обусловленного другими факторами. Существует несколько альтернативных гипотез патогенеза лейкоареоза: нарушение циркуляции ликвора и проницаемости ГЭБ с развитием отёка мозга, патология глубоких интрацеребральных вен и затруднение венозного оттока [14, 17, 52, 64, 65].

Нарушения циркуляции ликвора могут играть важную роль в развитии лейкоареоза на больших перивентрикулярных участках БВ [1], в том числе при нормотензивной гидроцефалии [66]. Так, нейровизуализационно-патофизиологические исследования показывают патогенетическую гетерогенность гиперинтенсивности БВ, обнаруженную при МРТ в режиме T2 [17, 64]: в субкортикальных и глубоких отделах БВ она тесно связана с ишемическими изменениями, тогда как перивентрикулярную гиперинтенсивность связывают с высоким пульсовым артериальным давлением и механическим влиянием на эпендиму перемещений ликвора, обусловленных пульсацией. Некоторые исследователи полагают, что одним из основных механизмов развития лейкоареоза является преходящий отёк мозга, в частности при гипертонических церебральных кризах, которые могут способствовать нарушению проницаемости ГЭБ с поступлением жидкости и белков в ткань мозга [11, 67]. Установлено, что набухание астроцитов и скопление экстрацеллюлярной жидкости отрицательно влияют на капиллярный кровоток со снижением содержания кислорода в ткани мозга. Дополнительным отрицательным фактором является венозная застойная гипоксия. Отёк приводит к разрывам связей между миелиновой оболочкой аксонов и олигодендроцитами, что сопровождается деструкцией миелина. Аксоны также подвергаются изменениям — утолщению и образованию баллонообразных вздутий. БВ становится разреженным (сетчатым), а при резко выраженном отёке миелиновые волокна могут подвергаться некрозу и распаду, называемому также «диффузным отёчным некрозом». Описанная картина вазогенного отёка мозга, в основе которого лежит резкое нарушение проницаемости ГЭБ, характерна для гипертонических церебральных кризов и стойкого повышения артериального давления.

Патогенез изменений БВ, особенно в перивентрикулярных отделах, связан также с патологией вен и венул вблизи стенок желудочков мозга, обозначаемой зарубежными авторами

термином «перивентрикулярный венозный коллапоз» [34, 52, 68]. В этих сосудах обнаруживается увеличение количества коллагеновых волокон с утолщением их стенки, приводящим к резкому сужению и окклюзии просвета. Подобные изменения вен постоянно обнаруживались при морфологическом исследовании мозга с гипертонической ангиоэнцефалопатией, выполненном в Научном центре неврологии [26]. Следствием отмеченных изменений может быть нарушение проницаемости ГЭБ на уровне венул, а также нарушение венозного оттока из глубоких отделов БВ, приводящее к отёку его, увеличению перфузионного давления в капиллярах и поддержанию хронической гипоперфузии перивентрикулярного БВ. В развитии хронической ишемии и нарушении микроциркуляции в БВ у больных с АГ, наряду с ухудшением венозного оттока из мозга, определённое значение придаётся имеющимся у этих больных нарушениям реологических свойств крови: высокий гематокрит (более 45%), повышение уровня фибриногена и агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов, увеличение ригидности эритроцитов [6].

В качестве альтернативы господствующей ишемической гипотезе патогенеза ЦМА выдвинута гипотеза недостаточности лимфатической системы, которая приводит к нарушению дренажа ликвора и метаболических отходов из мозга, а также к нарушению гомеостаза интерстициальной жидкости [69, 70, 71]. Так, при диффузионно-тензорной МРТ установлена тесная корреляция между расширением периваскулярных пространств (начальным звеном лимфатической системы) и накоплением экстрацеллюлярной жидкости в регионах мозга с гиперинтенсивностью БВ [65]. В последние годы установлено, что кривбюры являются одним из характерных проявлений ЦМА, отражающим дисфункцию ГЭБ с накоплением интерстициальной жидкости [72]. В результате нарушения проницаемости ГЭБ аккумуляция интерстициальной жидкости, содержащей провоспалительные белки плазмы, может оказывать токсическое воздействие на окружающие микроструктуры БВ, включая миелин и аксоны.

В последние десятилетия большое внимание уделяется такому аспекту патогенеза ЦМА, как роль эндотелиальной дисфункции в механизме нарушений проницаемости ГЭБ [4, 16, 67, 73]. Установлено, что нарушение проницаемости ГЭБ является ранним предиктором повреждения БВ, причём ведущее значение отводится структурным и функциональным изменениям эндотелия [46, 73, 74]. Нарушение функции эндотелия мелких сосудов мозга, сопровождающееся дисбалансом выделения эндотелием веществ с прокоагулянтной и антикоагулянтной активностью, может быть первичным звеном патогенеза лакунарного инсульта, сочетающегося с диффузными изменениями БВ и организованными бессимптомными ЛИ. У пациентов с лакунарным инсультом отмечали повышение проницаемости ГЭБ в глубоких отделах БВ, в том числе, что важно подчеркнуть, в областях, удалённых от инфаркта [75]. Предполагается, что и другие клеточные компоненты ГЭБ имеют важное значение для поддержания его целостности: астроциты, олигодендроциты, перициты и микроглиоциты [46]. Диффузные изменения БВ при ЦМА сопровождаются структурными и функциональными изменениями всех перечисленных клеточных компонентов. В БВ наблюдаются утрата миелинизирующих олигодендроцитов и клеток-предшественников олигодендроцитов с появлением дегенеративных форм основного белка миелина, распро-

странённый клазматодендроз астроцитов, уменьшение количества перичитов в микрососудах, активация микроглии [46, 76].

Идёт поиск специфических биомаркеров нарушения ГЭБ в ликворе, включая маркеры воспаления и распада миелина. Так, установлено, что матриксные металлопротеиназы участвуют в нейровоспалительном ответе и нарушении ГЭБ, атакуя белки базальной мембраны сосудов мозга и разрушая белки плотных контактов эндотелия. Вследствие дисфункции эндотелия происходит инвазия содержимого сосуда в его стенку и периваскулярное вещество мозга с развитием воспаления и демиелинизации, последующее образование глиальных рубцов, утолщение стенки сосуда с увеличением её жёсткости, ухудшение ауторегуляции кровотока и, в поздней стадии, сужение просвета сосуда, приводящее к очаговой ишемии мозга [16].

Имеются данные о генетической предрасположенности к изменениям БВ. В исследовании J. Kalman и соавт. показано увеличение частоты встречаемости аллеля аполипопротеина Е4 у больных с сосудистой деменцией и лейкоареозом (аполипопротеин Е — один из белков, основной функцией которого является транспортировка липидов между различными клетками и тканями организма) [77]. Изучено также влияние аполипопротеина Е на прогрессирование тяжести изменений БВ на основании исследования 1779 лиц в возрасте 65–80 лет [78]. С помощью динамического проспективного МРТ-исследования установлен значительно больший объём изменённого БВ у лиц с наличием генотипа «аполипопротеин Е» по сравнению с группой контроля, что указывает на отчётливую связь между аполипопротеином Е и патологией БВ с возникновением деменции. Ещё в одном исследовании обнаружено, что лица, имеющие гомозиготную разновидность гена ангиотензинпревращающего фермента, входят в группу риска развития лейкоареоза [79].

На важную роль генетических факторов в развитии патологии БВ с феноменом лейкоареоза может указывать генетическая природа одной из форм хронической цереброваскулярной патологии — церебральной аутосомнодоминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). Она является редкой формой ЦМА, связанной с мутацией гена *NOTCH3* на хромосоме 19, который кодирует трансмембранный рецептор, участвующий в контроле клеточного цикла и располагающийся на поверхности гладких мышц сосудистой стенки [55, 80, 81]. Артериопатия при ЦАДАСИЛ характеризуется аккумуляцией гранулярного осmioфильного материала в стенках и вне стенок мелких церебральных артерий и артериол с утратой в них миоцитов. Типично концентрическое утолщение сосудов за счёт субэндотелиального фиброза и гиалиноза интимы, интрамурального отёка и фибриноидного некроза. Сосудистые изменения ассоциируются с редукцией церебрального кровотока, небольшими инфарктами и кровоизлияниями в субкортикальном БВ и базальных ядрах, накопление которых со временем и приводит к нарушению когнитивных функций вплоть до деменции [96]. С помощью диффузионно-взвешенной МРТ установлено, что определяющее влияние на изменение микроструктуры БВ при ЦАДАСИЛ оказывает накопление экстрацеллюлярной жидкости, приводящее к дегенерации и утрате миелиновых волокон [65]. Следует отметить определённое сходство нейровизуализационных,

клинических и морфологических проявлений ЦАДАСИЛ и гипертонической ЦМА, однако первая отличается более ранним клиническим дебютом [1, 82].

С целью дальнейшей разработки вопросов патогенеза хронических деструктивных изменений БВ и лежащей в их основе ЦМА проводится активный поиск экспериментальных моделей этой патологии, что необходимо для апробирования новых методов терапии и профилактики. Однако, несмотря на использование ряда моделей (крысы со спонтанной гипертензией или склонные к инсульту, крысы с острой глобальной ишемией или хронической гипоперфузией и др.), ни одна из них не позволяет целиком воспроизводить ЦМА человека, т.е. каждая из моделей может быть использована для изучения лишь отдельных аспектов этой патологии [1]. Одной из наиболее перспективных моделей являются трансгенные мыши с фенотипом, релевантным к ЦАДАСИЛ, что открывает возможности расширения и углубления фундаментальных исследований патогенеза ЦМА и связанного с ней поражения БВ [82].

Патогенез и клиническая значимость мелкоочаговых изменений БВ: лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и криблор

Наряду с гипертензивностью БВ в литературе большое внимание уделяется патогенезу, клинической и прогностической значимости других нейровизуализационных маркеров ЦМА — ЛИ [15, 16, 83, 84], микрокровоизлияниям [85] и криблорам [69, 86, 87]. Результаты морфологических и многочисленных клинико-нейровизуализационных исследований свидетельствуют о частом сочетании изменений БВ и ЛИ, которые имеют общий патогенез и тесную связь с развитием когнитивных нарушений и риском возникновения инсульта [1, 4, 15, 16, 26, 73]. Количество и локализация ЛИ в различных отделах БВ находятся в прямой зависимости от выраженности гипертонических изменений корково-медуллярных артерий. ЛИ разной величины и степени организации располагаются в субкортикальных областях БВ при облитерации коротких корково-медуллярных артерий, а при облитерации артерий средней длины — в срединных отделах БВ [88]. При резко выраженных изменениях длинных корково-медуллярных артерий ЛИ возникают, как правило, в глубоких областях БВ, в том числе в перивентрикулярных зонах, иногда под эпендимой боковых желудочков.

Особое внимание уделяется проблеме бессимптомных («немых») ЛИ, причём именно в области гипертензивности БВ при МРТ определяют наиболее частую локализацию этих инфарктов [89]. Метаанализ 13 исследований (14 764 субъекта) показал, что «немые» ЛИ, встречающиеся у 1 из 5 пожилых лиц без перенесённого ишемического нарушения мозгового кровообращения, ассоциируются с двукратным увеличением риска последующего инсульта [90]. Наряду с диффузной патологией БВ гипертонические и атеросклеротические ЛИ могут вносить вклад в развитие когнитивных нарушений, особенно при локализации их в области проводящих путей, что вызывает разобщение коры с подкорковыми структурами [4, 6, 83, 84]. При динамической МРТ в течение 5 лет доказано развитие вторичной дегенерации проводящих путей БВ (деструкция Тюрка–Валлера) в проксимальном и дистальном от ЛИ направлениях [91]. Эта дегенерация характеризуется деградацией миелина и аксонов, инфильтрацией волокон БВ макро-

фагами, а также глиозом и атрофией поражённых трактов. На МРТ отмеченные изменения сопровождаются появлением и увеличением областей гиперинтенсивности БВ вокруг организуемых ЛИ. Получены данные, свидетельствующие о молекулярной дезорганизации аксонов в отдалении от центра ЛИ (в области пенумбры) с утратой их контакта с олигодендроцитами [92].

Следует особо подчеркнуть, что важной клинической проблемой является правильная трактовка патогенеза ЛИ в каждом случае, которая усложняется в связи с частым сочетанием у больных АГ и АС. Атеросклеротические ЛИ, как правило, возникают при сочетании гемодинамически значимого АС магистральных артерий головы с атеростенозом интракраниальных артерий и их ветвей, т.е. при tandemном стенозе. Как показали результаты патоморфологического исследования мозга, гипертонические и атеросклеротические ЛИ имеют сходство по величине (объём 0,1–1,5 см³), форме и локализации [6, 26, 83]. В связи с этим при обследовании больных, включая проведение КТ и МРТ, дифференцировать виды ЛИ без учёта клинических данных практически невозможно.

В Научном центре неврологии разработаны критерии дифференциальной морфологической и клинической диагностики гипертонического и атеросклеротического ЛИ [6, 30]. Морфологической особенностью, отличающей ЛИ при АС от гипертонических ЛИ, является наличие в пределах этих инфарктов артерий с признаками перекалибровки. В области гипертонических ЛИ обнаруживаются ранее описанные деструктивные и репаративные изменения артерий, характерные для ЦМА при АГ. Эти инфаркты связаны с кризовым течением АГ и высоким систолическим и диастолическим артериальным давлением. Следует учитывать и типологические признаки гипертонических ЛИ: перенесённые нарушения мозгового кровообращения геморрагического характера, патология БВ в виде лейкоареоза (гиперинтенсивности), а также отсутствие выраженного атеростеноза, облитерации и тромбоза магистральной артерии головы, в бассейне которой возник инфаркт. Для атеросклеротических ЛИ характерны такие типологические признаки, как перенесённые корково-подкорковые инфаркты, нередко локализующиеся в зонах смежного кровоснабжения, «мягкая» АГ и наличие факторов снижения системной гемодинамики, предшествующих развитию инфаркта, наличие ишемической болезни сердца и других клинических проявлений АС. Важное значение придаётся tandemному атеростенозу и особенно множественному атеросклеротическому поражению интракраниальных артерий, при котором резко снижаются возможности коллатерального кровотока в мозге посредством анастомозов виллизиева круга и поверхностной артериальной сети.

В связи с появлением методики градиент-эхо T2*-взвешенной МРТ, позволяющей выявлять гематомы небольших размеров, включая церебральные микрокровоизлияния различной давности, появилось значительное число работ, посвящённых этому маркеру ЦМА [69, 93–95]. В них анализируются основные этиологические факторы микрокровоизлияний, среди которых особенно выделяется АГ. Гипертонические микрокровоизлияния локализуются преимущественно в глубинных отделах мозга, в отличие от амиллоидной ангиопатии, для которой характерны микрокровоизлияния в коре и субкортикальных отделах БВ. На основании данных МРТ выявлена тесная корреляция

между распространённостью микрокровоизлияний и выраженностью изменений БВ у лиц с нарушением когнитивных функций [94, 95]. Доказано также, что увеличение количества микрокровоизлияний ассоциируется с более тяжёлой когнитивной дисфункцией, повышенным риском развития инсульта и смерти [69].

Активно изучаются вопросы патофизиологии и клинической значимости такого нейровизуализационного маркера ЦМА как криблоры, или расширенные периваскулярные пространства. Криблоры являются одной из наиболее ранних и постоянных находок при нейровизуализации в наблюдениях с гипертонической ЦМА. Они также являются частым морфологическим компонентом лакунарного состояния мозга, развивающегося при церебральном АС [26]. Периваскулярные пространства, имеющие в норме диаметр менее 3 мм и заполненные ликвором, следуют за сосудами, которые проникают в вещество мозга [69, 71, 86, 87, 96]. Посредством этих пространств, окружающих мелкие артерии, артериолы, венулы и мелкие вены, происходит обмен ликвора с интерстициальной жидкостью в веществе мозга. Периваскулярные пространства вовлечены в клиренс от продуктов метаболизма, доставку энергетического субстрата и регуляцию кровотока. Они могут расширяться и становиться видимыми при проведении МРТ. Согласно данным морфологического исследования, проведённого в Научном центре неврологии, криблоры являются существенным компонентом гипертонической лейкоэнцефалопатии, характерным для персистирующего отёка мозга [26]. Показано, что наличие криблор тесно коррелирует с возрастом, лакунарным подтипом инсульта и такими нейровизуализационными маркерами ЦМА, как объём гиперинтенсивного БВ, ЛИ и микрокровоизлияния [69, 96, 97, 98]. Обнаружена также связь между формированием криблор в БВ и базальных ядрах с жёсткостью и повышенной пульсацией крупных артерий мозга при АГ [99]. Однако, в отличие от таких маркеров ЦМА, как гиперинтенсивность БВ, ЛИ и микрокровоизлияния, клиническое значение видимых при МРТ криблор остается спорным. Так, в одном из проспективных исследований продолжительностью 5 лет установлено, что, несмотря на частое выявление криблор, они не являлись предикторами когнитивной дисфункции в отличие от ЛИ, количество которых тесно ассоциировалось с тяжестью когнитивных нарушений [96].

В заключение следует отметить, что в последние годы изучение патологии БВ стало одним из важных направлений фундаментальных исследований механизмов старения мозга и сенильной деменции. Как подчёркивают некоторые исследователи, возраст является ведущим фактором риска развития диффузных изменений БВ, проявляющихся при нейровизуализации в виде гиперинтенсивности [14, 17, 52, 100]. Её распространённость увеличивается с возрастом у лиц без когнитивных расстройств: от 10% до 20% в возрасте до 60 лет и до 100% — в возрасте старше 90 лет [14]. Исследования на клеточно-молекулярном уровне показали сходство структурных изменений в нейроваскулярной единице при АГ и на ранних стадиях старения в виде повреждения эндотелия и других слоёв стенки микрососудов с развитием фиброза, инициируемого хроническим асептическим воспалением, что позволило выдвинуть гипотезу о единстве патогенетических механизмов повреждения сосудистой стенки при старении и АГ [3]. Установлено, что изменения БВ являются независимым предиктором когни-

тивных нарушений разной степени выраженности вплоть до развития деменции — как сосудистой, так и возраст-ассоциированной альцгеймеровской или смешанной [101]. В результате нейровизуализационно-патоморфологических сопоставлений у лиц преимущественно старческого возраста (средний возраст 94,5 года) в областях гиперинтенсивности БВ обнаружено сочетание сосудистых изменений БВ (диффузная демиелинизация, мелкие инфаркты, артериолосклероз) с изменениями нейрофибрилл и амилоидными бляшками, характерными для болезни Альцгеймера. Это, по мнению авторов, свидетельствует о развитии коморбидной патологии у лиц пожилого и старческого возраста и вкладе цереброваскулярной патологии в патогенез болезни Альцгеймера [17, 100]. Патологические механизмы этого вклада продолжают изучаться. В качестве одной из гипотез выступает недостаточность лимфатической системы, возникающая при цереброваскулярных заболеваниях, которая сопровождается нарушением элиминации из вещества мозга различных продуктов метаболизма, включая амилоидный белок, что и приводит к развитию нейродегенеративного процесса.

Заключение

Анализ литературы показывает, что в последние десятилетия значительно возросло количество исследований, направленных на изучение фундаментальных и клинических аспектов патологии БВ мозга при хронических прогрессирующих цереброваскулярных заболеваниях, ведущими факторами риска которых, наряду с возрастом, являются АГ и церебральный АС. Интерес к углублённому изучению отмеченных заболеваний потенцируется высокой медико-социальной значимостью их в связи с постоянным ростом доли лиц пожилого возраста и частоты АГ и АС в популяции, а также в связи с внедрением в практику высокоинформативных методов нейровизуализации. Установлено, что по мере прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии тяжесть изменений БВ, выявляемых при МРТ в виде его гиперинтенсивности, нарастает и достигает наибольшей выраженности у больных с сосудистой деменцией, особенно при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии (болезнь Бинсвангера).

Получены убедительные данные, подтверждающие гетерогенный морфо- и патогенез ангиопатии, лежащей в основе развития диффузной патологии БВ и сочетающихся с ней мелкоочаговых ишемических изменений. Морфологические изменения в участках гиперинтенсивности БВ

включают прогрессирующую диффузную деструкцию и утрату миелина, частично вместе с аксонами, гибель олигодендроцитов, очаги неполного некроза, отёк и спонгиозные изменения, множественные кривбрюры, репаративную пролиферацию и гипертрофию астроцитов. Патогенез диффузной патологии БВ окончательно не установлен, однако его центральным звеном большинство исследователей считают циркуляторную гипоксию и ишемию, обусловленную гипертонической ЦМА, а предрасполагающим фактором являются некоторые особенности его кровоснабжения, делающие БВ особенно уязвимым к нарушениям общей гемодинамики и ауторегуляции мозгового кровотока. В качестве альтернативных гипотез развития патологии БВ рассматриваются нарушение циркуляции ликвора и лимфатической системы, изменения проницаемости ГЭБ, «перивентрикулярный венозный коллапоз», генетическая предрасположенность. Всё это актуализирует проблематику диффузной патологии БВ с учётом её гетерогенной природы и частого сочетания с другими морфологическими маркерами ЦМА: ЛИ, микрокровоизлияниями, кривбрюрами и атрофией мозга.

Большие перспективы дальнейшего изучения патологии БВ связаны с такими методами нейровизуализации, как диффузионно-тензорная МРТ и МРТ-трактография, которые являются наиболее ранними и чувствительными маркерами для мониторинга прогрессирования повреждения БВ у больных с цереброваскулярной патологией. В аспекте дальнейшего раскрытия патогенеза диффузных изменений БВ одно из центральных мест занимает изучение молекулярно-клеточных основ нарушения проницаемости ГЭБ и дисфункции эндотелия, а также роли воспаления и нарушений нейроваскулярных взаимодействий в патогенезе ЦМА. В этой связи важной задачей является создание адекватных экспериментальных моделей, необходимых для апробирования новых методов терапии и профилактики гипертонической и атеросклеротической ангиоэнцефалопатии. С установлением роли ЦМА в качестве ведущего фактора поражения БВ и сосудистой деменции предметом фундаментальных исследований является изучение вклада сосудистого фактора в развитие нейродегенеративной патологии мозга, в первую очередь болезни Альцгеймера, а также смешанных форм возрастзависимых деменций. Анализ данных литературы свидетельствует также о необходимости более детального исследования роли атеросклеротической ангиопатии в развитии мелкоочаговых и диффузных изменений БВ, проявляющихся когнитивными нарушениями.

Список источников / References

1. Pantoni L., Gorelick P. Cerebral small vessel disease. Cambridge; 2014. 371 p. DOI: 10.1017/CBO9781139382694
2. Ostergaard L., Engedal T., Moreton F. et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(2): 302–325. DOI: 10.1177/0271678X15606723
3. Добрынина Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; (12): 87–94. Dobrynina L.A. Neurovascular coupling and cerebral perfusion in aging, cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018; (12): 87–94. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.11

4. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Добрынина Л.А. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118(2): 90–99. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Dobrynina L.A. Actual problems of brain pathology in cerebral microangiopathy. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2018; 118(2): 90–99. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20181182190-99
5. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной ангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(1): 61–68. 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

6. Сулина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение, профилактика. М.; 2016. 536 с.
- Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Cerebrovascular diseases: diagnosis, treatment, prevention. Moscow; 2016. 536 p. (In Russ.)
7. Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции: к 100-летию первого описания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1995; (1): 98–103.
- Vereshchagin N.V., Kalashnikova L.A., Gulevskaia T.S., Milovidov Yu.K. Binswanger's disease and the problem of vascular dementia: on the centenary of its first description. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 1995; (1): 98–103. (In Russ.)
8. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С. Сосудистая деменция бинсвангерского типа: клинико-морфологическое исследование. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. Приложение «Инсульт», спецвыпуск. 2007: 364.
- Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S. Vascular dementia of the Binswanger type: clinic-morphological study. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. Prilozhenie «Insult» (special issue)*. 2007: 364. (In Russ.)
9. Шмырёв В.И., Мартынов А.И., Гулевская Т.С. и др. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость. *Неврологический журнал*. 2000; 5(3): 47–54.
- Shmyurov V.I., Martynov A.I., Gulevskaya T.S. et al. White matter lesions (leukoaraiosis): incidence, risk factors, pathogenesis, and clinical implication. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2000; 5(3): 47–54. (In Russ.)
10. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001; 6(3): 10–19.
- Yahno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment. *Neurologicheskii Zhurnal*. 2001; 6(3): 10–19. (In Russ.)
11. Schmidt R., Petrovic K., Ropek S. et al. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke*. 2007; 38(9): 2619–2625. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489112
12. Black S., Gao F., Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2009; 40(3 suppl): 48–52. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.537704
13. Pantoni L., Gorelick P. Advances in vascular cognitive impairment 2010. *Stroke*. 2011; 42(2): 291–293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.605097
14. Merino J. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging: what is a clinician to do? *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94(3): 380–382. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.016
15. Wardlaw J., Smith E., Biessels G. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8): 822–838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
16. Wardlaw J., Smith C., Dichgans M. Mechanisms underlying sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013; 12(6): 532–559. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
17. Shim Y., Yang D., Roe C. et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities on MRI. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2015; 39(1–2): 92–104. DOI: 10.1159/000366411
18. Wardlaw J.M. William M. Feinberg Award for excellence in clinical stroke: small vessel disease; a big problem, but fixable. *Stroke*. 2018; 49(7): 1770–1775. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.021184
19. Liu Y., Dong Y., Lyu P. et al. Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Clin. Med. J. (Engl)*. 2018; 131(5): 615–619. DOI: 10.4103/0366-6999.226069
20. Cuadrado-Godia E., Dwivedi P., Sharma S. et al. Cerebral Small vessel disease: a review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *J. Stroke*. 2018; 20(3): 302–320. DOI: 10.5853/jos.2017.02922
21. Li Q., Yang Y., Res C. et al. Cerebral small vessel disease. *Cell Transplant.* 2018; 27(2): 1711–1722. DOI: 10.1177/0963689718795148
22. Hakim A. Small vessel disease. *Front. Neurol.* 2019; 10: 1020. DOI: 10.3389/fneur.2019.01020
23. Gurol M., Biessels G., Polimeni J. Advanced neuroimaging to unravel mechanisms of cerebral small vessel diseases. *Stroke*. 2020; 51(1): 29–37. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024149
24. Pasi M., Cordonnier C. Clinical relevance of cerebral small vessel diseases. *Stroke*. 2020; 51(1): 47–53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024148
25. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc. Dis.* 2016; 42(3–4): 255–262. DOI: 10.1159/000446082
26. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Руководство для врачей. М.; 2009. 295 с.
- Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. Pathological anatomy of cerebral circulation disorders in atherosclerosis and arterial hypertension. A guide for doctors. Moscow; 2009. 295 p. (In Russ.)
27. Колтовер А.Н., Людковская И.Г., Гулевская Т.С. и др. Гипертоническая ангиоэнцефалопатия в патологоанатомическом аспекте. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1984; 84(7): 1016–1020.
- Koltover A.N., Liudkovskaia I.G., Gulevskaia T.S. et al. Hypertensive angiopathy in its pathomorphological aspect. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 1984; 84(7): 1016–1020. (In Russ.)
28. Колтовер А.Н., Моргунов В.А., Людковская И.Г. и др. Гипертоническая ангиопатия головного мозга. *Архив патологии*. 1986; 48(11): 34–39.
- Koltover A.N., Morgunov V.A., Liudkovskaia I.G. et al. Hypertensive angiopathy of the brain. *Arkhiv Patologii*. 1986; 48(11): 34–39. (In Russ.)
29. Людковская И.Г., Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Деструктивные изменения средней оболочки интрацеребральных артерий при артериальной гипертензии. *Архив патологии*. 1982; 44(9): 66–72.
- Liudkovskaia I.G., Gulevskaia T.S., Morgunov V.A. Destructive changes in the media of intracerebral arteries in arterial hypertension. *Arkhiv Patologii*. 1982; 44(9): 66–72. (In Russ.)
30. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.; 1997. 288 с.
- Vereshchagin N.V., Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. Brain pathology in atherosclerosis and arterial hypertension. Moscow; 1997. 288 p. (In Russ.)
31. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертензия и патология белого вещества головного мозга. *Архив патологии*. 1992; (2): 53–59.
- Gulevskaya T.S., Liudkovskaia I.G. Arterial hypertension and pathology of cerebral white matter. *Arkhiv Patologii*. 1992; (2): 53–59. (In Russ.)
32. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Особенности изменений сосудов коры и белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертензии. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1985; (7): 979–985.
- Gulevskaia T.S., Liudkovskaia I.G. Features of changes in vessels of the cortex and white matter of the cerebral hemispheres in arterial hypertension. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 1985; 85(7): 979–985. (In Russ.)
33. Людковская И.Г., Гулевская Т.С. К морфологии и патогенезу изменений белого вещества полушарий головного мозга при артериальной гипертензии. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1988; 88(7): 25–32.
- Liudkovskaya I.G., Gulevskaia T.S. Morphology and pathogenesis of changes in the substantia alba of the cerebral hemispheres in arterial hypertension. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova*. 1988; 88(7): 25–32. (In Russ.)
34. Moody D.M., Brown W.R., Challa V.R. et al. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology*. 1995; 194(2): 469–476. DOI: 10.1148/radiology.194.2.7824728
35. Калашникова Л.А. Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (клинико-морфологическое исследование). *Неврологический журнал*. 1998; 3(2): 7–13.
- Kalashnikova L.A. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (clinico-morphological examination). *Neurologicheskii Zhurnal*. 1998; 3(2): 7–13. (In Russ.)
36. Левина Г.Я., Гулевская Т.С. Прогрессирующая субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (болезнь Бинсвангера). *Архив патологии*. 1985; 47(8): 70–73.
- Levina G.Ya., Gulevskaia T.S. Progressive subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). *Arkhiv Patologii*. 1985; 47(8): 70–73. (In Russ.)
37. Babikian V., Ropper A. Binswanger's disease: a review. *Stroke*. 1987; 18(1): 2–12. DOI: 10.1161/01.str.18.1.2
38. Roman G. Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly. *JAMA*. 1987; 258(13): 1782–1788. DOI: 10.1001/jama.1987.03400130096040
39. Fisher C. Binswanger's encephalopathy: a review. *J. Neurol.* 1989; 236(2): 65–79. DOI: 10.1007/BF00314400
40. Yamanouchi H., Sugiura S., Shimada H. Loss of nerve fibres in the corpus callosum of progressive subcortical vascular encephalopathy. *J. Neurol.* 1990; 237(1): 39–41. DOI: 10.1007/BF00319666
41. Yamauchi H., Fukuyama H., Shio H. Corpus callosum atrophy in patients with leukoaraiosis may indicate global cognitive impairment. *Stroke*. 2000; 31(7): 1515–1520. DOI: 10.1161/01.str.31.7.1515
42. Hachinski V. Binswanger's disease: neither Binswanger's nor a disease. *J. Neurol. Sci.* 1991; 103(1): 1. DOI: 10.1016/0022-510x(91)90274-b
43. McQuinn B.A., O'Leary D.H. White matter lucencies on computed tomography, subacute arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease), and blood pressure. *Stroke*. 1987; 18(5): 900–905. DOI: 10.1161/01.str.18.5.900

44. Hachinski V., Potter P., Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch. Neurol.* 1987; 44(1): 21–23.
DOI: 10.1001/archneur.1987.00520130013009
45. Pantoni L. Leukoaraiosis: from an ancient term to an actual marker of poor prognosis. *Stroke.* 2008; 39(5): 1401–1403.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505602
46. Hase Y., Horsburgh K., Ihara M., Kalaria R. White matter degeneration in vascular and other ageing — related dementias. *J. Neurochem.* 2018; 144(5): 617–633.
DOI: 10.1111/jnc.14271
47. Bastin M., Clayden J., Pattie A. et al. Diffusion tensor and magnetization transfer MRI measurements of periventricular white matter hyperintensities in old age. *Neurobiol. Aging.* 2009; 30(1): 125–136.
DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.013
48. Dai W., Lopez O., Carmichael O. Abnormal regional cerebral blood flow in cognitively normal elderly subjects with hypertension. *Stroke.* 2008; 39(2): 349–354.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.495457
49. Meguro K., Hatazawa J., Yamaguchi T. et al. Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 1990; 28(3): 378–383.
DOI: 10.1002/ana.410280313
50. Wallin A., Gottfries C., Karlsson I., Svennerholm L. Decreased myelin lipid in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol. Scand.* 1989; 80(4): 319–323.
DOI: 10.1111/j.1600-0404.1989.tb03886.x
51. Lin J., Tomimoto H., Akiguchi I. et al. Vascular cell components of the medullary arteries in Binswanger's disease brains. A morphometric and immunoelectron microscopic study. *Stroke.* 2000; 31(8): 1838–1842.
DOI: 10.1161/01.str.31.8.1838
52. Brown W., Moody D., Thore C. et al. Microvascular changes in the white matter in dementia. *J. Neurol. Sci.* 2009; 283(1–2): 28–31.
DOI: 10.1016/j.jns.2009.02.328
53. Goldberg M., Ransom R. New light on white matter. *Stroke.* 2003; 34(3): 330–332.
DOI: 10.1161/01.str.0000054048.22626.b9
54. Jones D., Lythgoe D., Horsfield M. et al. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke.* 1999; 30(2): 393–397.
DOI: 10.1161/01.str.30.2.393
55. Okeda R., Arima K., Kawai M. Arterial changes in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter. Examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke.* 2002; 33(11): 2565–2569.
DOI: 10.1161/01.str.0000032620.91848.1c
56. Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H. et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology.* 1993; 43(9): 1683–1689.
DOI: 10.1212/wnl.43.9.1683
57. Fernando M., Simpson J., Matthews F. et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly. Molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke.* 2006; 37(6): 1391–1398.
DOI: 10.1161/01.STR.0000221308.94473.14
58. De Reuck J., Crevis L., De Coster W. et al. Pathogenesis of Binswanger chronic progressive subcortical encephalopathy. *Neurology.* 1980; 30(9): 920–928.
DOI: 10.1212/wnl.30.9.920
59. Oishi M., Mochizuki Y., Takasu T. Blood flow differences between leukoaraiosis with and without lacunar infarction. *Can. J. Neurol. Sci.* 1998; 25(1): 70–75.
DOI: 10.1017/s0317167100033527
60. Akiguchi I., Tomimoto H., Suenaga T. et al. Alterations in glia and axons in brains of Binswanger's disease patients. *Stroke.* 1997; 28(7): 1423–1429.
DOI: 10.1161/01.str.28.7.1423
61. Rosenberg G., Sullivan N., Esiri M. White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. *Stroke.* 2001; 32(5): 1162–1168.
DOI: 10.1161/01.str.32.5.1162
62. Nakaji K., Ihara M., Takahashi C. et al. Matrix metalloproteinase-2 plays a critical role in the pathogenesis of white matter lesions after chronic cerebral hypoperfusion in rodents. *Stroke.* 2006; 37(11): 2816–2823.
DOI: 10.1161/01.STR.0000244808.17972.55
63. Candelario-Jalil E., Thompson J., Taheri S. et al. Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2011; 42(5): 1345–1350.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600825
64. Jung K., Stephens K., Yochim K. et al. Heterogeneity of cerebral white matter lesions and clinical correlates in older adults. *Stroke.* 2021; 52(2): 620–630.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031641
65. Yu X., Yin X., Hong H. et al. Increased extracellular fluid is associated with white matter fiber degeneration in CADASIL: in vivo evidence from diffusion magnetic resonance imaging. *Fluids Barriers CNS.* 2021; 18(1): 29.
DOI: 10.1186/s12987-021-00264-1
66. Bradley W.G., Whittemore A.R., Watanabe A.S. et al. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *Am. J. Neuro-radiol.* 1991; 12(1): 31–39.
67. MacLulich A., Ferguson K., Reid L. et al. Higher systolic blood pressure is associated with increased water diffusivity in normal-appearing white matter. *Stroke.* 2009; 40(12): 3869–3871.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547877
68. Zhang R., Huang P., Jiaerken Y. et al. Venous disruption affects white matter integrity through increased interstitial fluid in cerebral small vessel disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021; 41(1): 157–165.
DOI: 10.1177/0271678X20904840
69. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R., Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin. Sci (Lond).* 2017; 131(17): 2257–2274.
DOI: 10.1042/CS20160381
70. Wardlaw J., Benveniste H., Nedergaard M. et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat. Rev. Neurol.* 2020; 16(3): 137–153.
DOI: 10.1038/s41582-020-0312-z
71. Huang P., Zhang R., Jiaerken Y. et al. Deep white matter hyperintensity is associated with the dilation of perivascular space. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2021; 41(9): 2370–2380.
DOI: 10.1177/0271678X211002279
72. Weller R., Hawkes C., Kalaria R. et al. White matter changes in dementia: role of impaired drainage of interstitial fluid. *Brain Pathol.* 2015; 25(1): 63–78.
DOI: 10.1111/bpa.12218
73. Ihara M., Yamamoto Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2016; 47(2): 554–560.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009627
74. Poggesi A., Pasi M., Pescini F. et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(1): 72–94.
DOI: 10.1038/jcbfm.2015.116
75. Rosenberg G., Wallin A., Wardlaw J. et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016; 36(1): 6–25.
DOI: 10.1038/jcbfm.2015.172
76. Dalkara T. Pericytes: a novel target to improve success of recanalization therapies. *Stroke.* 2019; 50(10): 2985–2991.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023590
77. Kalman J., Juhasz A., Csaszar A. et al. Increased apolipoprotein E4 allele frequency is associated with vascular dementia in the Hungarian population. *Acta Neurol. Scand.* 1998; 98(3): 166–168.
DOI: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb07288.x
78. Godin O., Tzourio C., Maillard P. et al. Apolipoprotein E genotype is related to progression of white matter lesion load. *Stroke.* 2009; 40(10): 3186–3190.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555839
79. Amar K., Macgowan S., Wilcock G. et al. Are genetic factors important in the aetiology of leukoaraiosis? Results from a memory clinic population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1998; 13(9): 585–590.
DOI: 10.1002/(sici)1099-1166(199809)13:9 <585::aid-gps825 >3.0.co;2-0
80. Chabriat H., Vahedi K. et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet.* 1995; 346(8980): 934–939.
DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91557-5
81. Abib-Samii P., Brice G., Martin R., Markus H. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype. Study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke.* 2010; 41(4): 630–634.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.568402
82. Jouvent E., Duering M., Chabriat H. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: lessons from neuroimaging. *Stroke.* 2020; 51(1): 21–28.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024152
83. Максимова М.Ю., Гулевская Т.С. Лакунарный инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019; 119(8, вып. 2): 13–27.
Maksimova M.Yu., Gulevskaya T.S. Lacunar stroke. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2019; 119(8, Vyp. 2): 13–27. (In Russ.)
DOI: 10.17116/jnevro201911908213
84. Arboix A., Blanco-Rojas L., Marti-Vilalta J.L. Advancements in understanding the mechanisms of symptomatic lacunar ischemic stroke: translation of knowledge to prevention strategies. *Expert Rev. Neurother.* 2014; 14(3): 261–276.
DOI: 10.1586/14737175.2014.884926
85. Ungvary Z., Tarantini S., Kirpatrick A. et al. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 312(6): H1128–H1143.
DOI: 10.1152/ajpheart.00780.2016
86. Duperron M., Tzourio C., Sargurupremraj M. et al. Burden of dilated perivascular spaces, an emerging marker of cerebral small vessel disease, is heritable. *Stroke.* 2018; 49(2): 282–287.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019309
87. Riba-Liena J., Jimenez-Balado J., Castane X. et al. Arterial stiffness is associated with basal ganglia enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease load. *Stroke.* 2018; 49(5): 1279–1281.
DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020163

88. Ishii N., Nishihara Y., Imamura T. Why do frontal lobe symptoms predominate in vascular dementia with lacunes? *Neurology*. 1986; 36(3): 340–345. DOI: 10.1212/wnl.36.3.340
89. Norrving B. Evolving concept of small vessel disease through brain imaging. *J. Stroke*. 2015; 17(2): 94–100. DOI: 10.5853/jos.2015.17.2.94
90. Gupta A., Giambone A., Gialdini G. et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016; 47(3): 719–725. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011889
91. Loos C., Makin S., Staals J. et al. Long-term morphological changes of symptomatic lacunar infarcts and surrounding white matter on structural magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2018; 49(5): 1183–1188. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020495
92. Hinman J., Lee M., Tung S. et al. Molecular disorganization of axons adjacent to human lacunar infarcts. *Brain*. 2015; 138(Pt 3): 736–745. DOI: 10.1093/brain/awu398
93. Gregoire S., Brown M., Kallis C. et al. MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow-up study. *Stroke*. 2010; 41(1): 184–186. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.568469
94. Staals J., Oostenbrugge R., Knottnerus I. et al. Brain microbleeds relate to higher ambulatory blood pressure levels in first-ever lacunar stroke patients. *Stroke*. 2009; 40(10): 3264–3268. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.558049

Информация об авторах

Татьяна Сергеевна Гулевская — д.м.н., профессор, г.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Павел Лазаревич Ануфриев — к.м.н., с.н.с. лаб. нейроморфологии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5327-2275>

Маринэ Мовсесовна Танащян — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

95. Thijs V., Lemmens R., Schoofs C. et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2010; 41(9): 2005–2009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.588020
96. Benjamin P., Tippier S., Lawrence A. et al. Lacunar infarcts, but not perivascular spaces, are predictors of cognitive decline in cerebral small-vessel disease. *Stroke*. 2018; 49(3): 586–593. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017526
97. Potter G., Doubal F., Jackson C. et al. Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease. *Int. J. Stroke*. 2015; 10(3): 376–381. DOI: 10.1111/ijis.12054
98. Brown R., Benveniste H., Bkack S. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc. Res*. 2018; 114(11): 1462–1473. DOI: 10.1093/cvr/cvy113
99. Geurts L., Zwanenburg J., Klijn C. et al. Higher pulsatility in cerebral perforating arteries in patients with small vessel disease related stroke, a 7T MRI study. *Stroke*. 2019; 50(1): 62–68. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022516
100. Esten-Lyons D., Wöltjer R., Kaye J. et al. Neuropathologic basis of white matter hypertensivity accumulation with advanced age. *Neurology*. 2013; 81(11): 977–983. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a43e45
101. Hasan T., Barrett K., Brott T. et al. Severity of white matter hyperintensities and effects on all-cause mortality in the Mayo Clinic Florida Familial Cerebrovascular Diseases Registry. *Mayo Clin. Proc*. 2019; 94(3): 408–416. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.10.024

Information about the authors

Tatyana S. Gulevskaya — D. Sci. (Med.), Prof., chief researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2970-8136>

Pavel L. Anufriev — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5327-2275>

Marine M. Tanashyan — D. Sci. (Med.), Prof., Corresponding member of RAS, Deputy Director for science, Head, 1st Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.