

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(2)-22

УДК: 616.831-005:612.824.4

ЗАХВОРЮВАННЯ МІЛКИХ СУДИН МОЗКУ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНІ АСПЕКТИ

Бартюк Р.С., Московко С.П.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: rambrs88@gmail.com

Статтю отримано 10 квітня 2020 р.; прийнято до друку 13 травня 2020 р.

Анотація. Захворювання мілких судин мозку відіграє значну роль в розвитку інсульту, судинної деменції, спричинює ряд функціональних обмежень та прогредієнтно поширюється з віком. Для аналізу нової інформації ми використовували бази даних PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, посилаючись в переважній більшості на публікації останніх п'яти років (2016-2020), окрім трьох статей, що опубліковані з 2012 по 2014 роки. Нейровізуалізаційні ознаки ЗМСМ включають лейкоареоз, лакуни та лакунарні інсульти, розширення периваскулярних просторів, мозкову атрофію, церебральні мікрокрововиливи, кортикальний сидероз. Високопольні МРТ дозволяють більш детально вивчати мозкові зміни при ЗМСМ. Гіпертензивний артеріосклероз та бета-амілоїдна ангіопатія є найбільш поширеними, спорадичними формами ЗМСМ. У патогенезі важливе значення мають запалення, порушення церебро-васкулярної ауторегуляції, дисфункція гемато-енцефалічного бар'єру, гіпоксія та ішемія паренхіми мозку, порушення дренажної функції периваскулярних просторів. На даний час не розроблено специфічних терапевтичних підходів до лікування ЗМСМ, тому необхідне подальше вивчення як патофізіологічних аспектів, так і вдосконалення ранньої діагностики та прогностичного значення даної патології.

Ключові слова: захворювання мілких судин мозку, лакунарний інсульт, церебральні мікрокрововиливи, гіпертензивна церебральна мікроангіопатія, лейкоареоз, церебральна амілоїдна ангіопатія.

Захворювання мілких судин мозку (ЗМСМ) розглядається як група гетерогенних патологій різної етіології, що вражають мілкі перфоративні артерії, артеріоли, капіляри та, рідше, венули мозку. Термін "мілкі судини" відноситься до усіх судинних структур, що мають діаметр від 5 мкм до 2 мм, локалізуються у паренхімі мозку або в субарахноїдальному просторі (лептоменінгеальні) та охоплюють мілкі артерії, артеріоли, капіляри, венули та мілкі вени [7]. Захворювання мілких судин мозку - одна з найбільш вагомих причин розвитку інсульту, когнітивних порушень, деменції, моторних розладів, порушень ходи, депресії тощо [6]. До того ж, захворювання мілких судин мозку розцінюється як незалежний предиктор підвищеної смертності [11]. Даний термін використовується для опису ряду нейровізуалізаційних, нейропатологічних та, як наслідок, клінічних характеристик, патогенетична основа яких достеменно не розкрита. До недавнього часу мілким церебральним артеріям не приділялось належної уваги через технічну складність їх вивчення. Інструментальні методи дозволяли досліджувати тільки патологію великих судин мозку, а мілкі церебральні артерії та хвороби, що лежать в їх основі, залишались поза увагою дослідників. Сучасні методи дослідження різко змінили розуміння наслідків захворювання мілких судин мозку на церебральну паренхіму. Проте залишається безліч нерозкритих питань, що потребують подальшого вивчення [4]. У нашій роботі ми користувались базами даних PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, використовуючи джерела за останні п'ять років (2016-2020), окрім трьох статей, що опубліковані з 2012 по 2014 роки.

Етіопатогенетична класифікація ЗМСМ

Класифікація захворювань мілких судин мозку

(ЗМСМ) включає як системні захворювання, так і виключно церебральні хвороби [15]:

1. гіпертензивна артеріопатія (артеріосклероз або ЗМСМ, що виникають внаслідок дії судинних факторів ризику);
2. церебральна амілоїдна ангіопатія (спорадична та спадкова);
3. спадкові або генетичні ЗМСМ (CADASIL, CARASIL, хвороба Фабрі, ЗМСМ внаслідок мутації COL4A1 та ін.);
4. запальні та імуноопосередковані ЗМСМ (системний та церебральний васкуліт, вторинний інфекційний васкуліт ЦНС);
5. венозний колагеноз;
6. інші ЗМСМ (пострадіаційна ангіопатія, неамілоїдна мікросудинна дегенерація при хворобі Альцгеймера).

Визначення, класифікація та термінологія нейровізуалізаційних ознак ЗМСМ

У діагностиці ЗМСМ ключовим є нейровізуалізація. Вплив ЗМСМ на церебральну паренхіму проявляється як ішемічними, так і геморагічними наслідками. Наявність лакун та гіперінтенсивність білої речовини мозку (лейкоареоз) вважали добре відомими маркерами ЗМСМ. З розвитком нейровізуалізаційної техніки спектр ознак, що дозволяє простежити динаміку ішемічних та геморагічних церебральних змін у часі, значно розширився.

Так, завдяки магнітно-резонансній томографії (МРТ), при ЗМСМ були виявлені церебральні мікрокрововиливи, кірковий сидероз, конвексимальні субарахноїдальні геморагії, церебральні мікроінфаркти різноманітних розмірів у діапазоні до 2 см та розширення периваску-

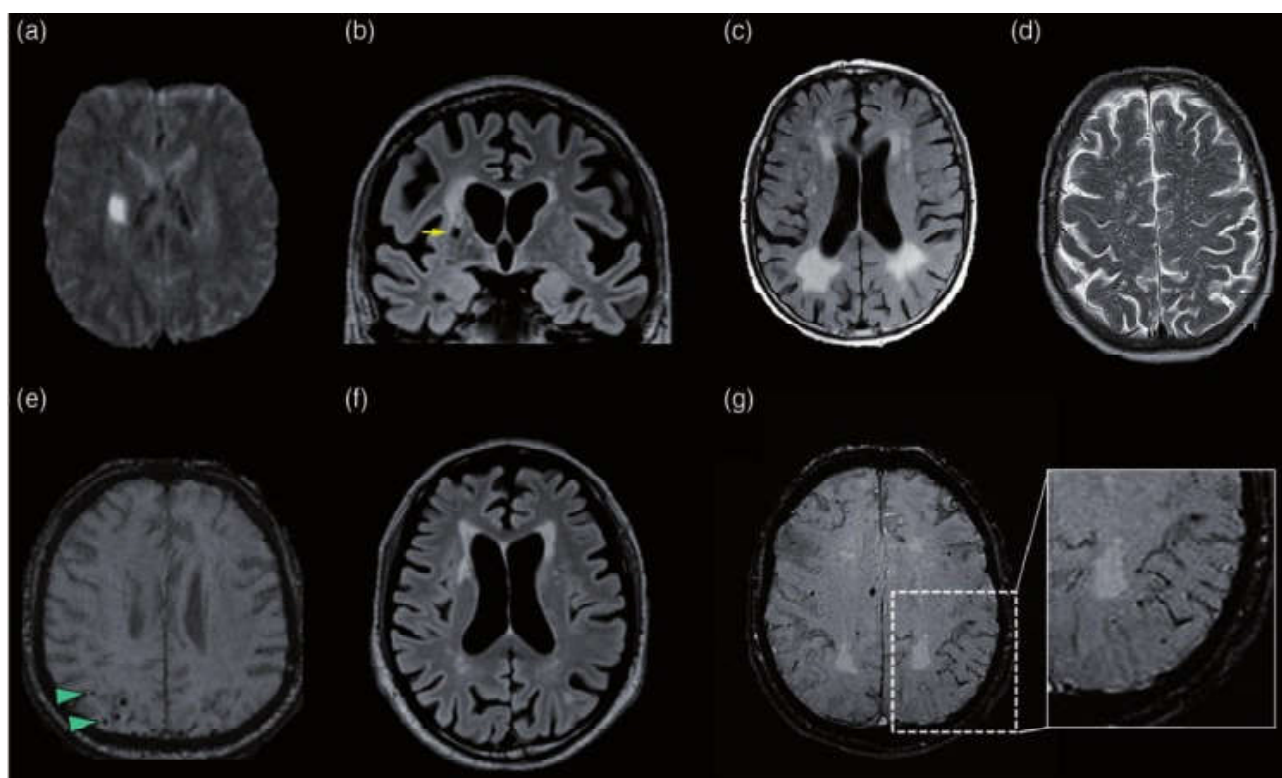


Рис. 1. Ключові ішемічні та геморагічні нейровізуалізаційні ознаки ЗМСМ.

Примітки: (a) - DWI-зображення гострого малого субкортикального інфаркту. (b) - FLAIR-зображення лакуни на коронарному зрізі. Відмічається атрофія мозку. (c) - Зливна гіперінтенсивність білої речовини на FLAIR-зображенні. (d) - Видимі периваскулярні простори у білій речовині мозку на аксіальному T2-зваженому зображенні. (e) - Множинні мікрокрововиливи у пацієнта з вірогідною церебральною амілоїдною ангіопатією. (f) - Кортикальна атрофія мозку із гіперінтенсивністю білої речовини. (g) - Кортикальний поверхневий сидероз у пацієнта із вірогідною церебральною амілоїдною ангіопатією [5].

лярних просторів Вірхова-Робінса [10]. Крім того, такі сучасні методи дослідження, як дифузійно-тензорна МРТ, високопольна МРТ, виявляють асоційовані із ЗМСМ зміни цілісності білої речовини мозку, порушення мієлінізації, пошкодження аксональних зв'язків, збільшення вмісту води у мозку, вторинні фокальні потовщення кіркової сірої речовини та кортикальні мікроінфаркти. Залишається невідомим вплив ЗМСМ на пошкодження паренхіми мозку та розвиток неврологічних і когнітивних симптомів. Патогенез різних типів ЗМСМ не одноманітний і відповідно їх нейровізуалізаційна презентація може мати як схожі, так і відмінні ознаки. Наприклад, для церебральної амілоїдної ангіопатії характерні мікрокрововиливи кортикально-субкортикальної топографії, а для неамілоїдної ангіопатії (гіпертензивної артеріолопатії) - мікрокрововиливи у глибоких регіонах мозку (базальні ядра, таламус, стовбур мозку). Наведені нижче нейровізуалізаційні ознаки ЗМСМ розроблені CoEN (Centres of Excellence in Neurodegeneration) [5]. До них відносяться:

- "свіжі" малі субкортикальні інфаркти: нейровізуалізаційні ознаки "свіжого" інфаркту в ділянці кровопостачання однієї перфоративної артеріоли (з можливими іншими проявами ЗМСМ), що відповідають клінічним симптомам та з'явилися не раніше трьох тижнів тому;

- лакуни судинного походження: круглі або овоїдні форми, субкортикальні порожнини, заповнені рідиною, (сигнал на МРТ подібний до сигналу від спинномозкової рідини) діаметром 3-15 мм, що формуються внаслідок попередніх малих субкортикальних інфарктів або мікрокрововиливів у ділянці кровопостачання однієї перфоративної артеріоли;

- гіперінтенсивність білої речовини мозку судинного походження: змінений сигнал білої речовини мозку різної протяжності, що відповідає наступним характеристикам: гіперінтенсивність на T2 зваженому зображенні, FLAIR, без порожнин (сигнал відмінний від спинномозкової рідини). Ураження підкіркової сірої речовини або стовбуру мозку не включаються у дану категорію, якщо мають місце поодинокі прояви, в протилежному випадку - розцінюються як підкіркова гіперінтенсивність;

- розширення периваскулярних просторів: заповнені рідиною за ходом судин, що пролягають у білій та сірій речовині мозку. Сигнал має таку ж інтенсивність, що і спинномозкова рідина. На паралельних зрізах вони виглядають лінійно, на перпендикулярних зрізах пенетруючої судини - круглими або овоїдними діаметром до 3 мм;

- церебральні мікрокрововиливи: малі (діаметром 3-5 мм, але можуть досягати до 10 мм) ділянки пони-

женої інтенсивності сигналу з нечіткими контурами, що видно на T2-зважених зображеннях;

- мозкова атрофія: зменшення об'єму мозку, що не пов'язане із специфічними макроскопічними фокальними пошкодженнями, такими як травма або інфаркт;

- кортикальний поверхневий сидероз та гострий конвексальний субарахноїдальний крововилив: видимі гомогенні гіпоінтенсивні криволінійні зміни інтенсивності сигналу (чорного кольору) на T2-зважених зображеннях у ділянках кори та/або субарахноїдального простору. При наявності видимого аналогічного гіперінтенсивного сигналу в субарахноїдальному просторі в режимі FLAIR (та гіперінтенсивність на СКТ) рекомендовано вживати термін криптогенний субарахноїдальний крововилив [2, 10].

Нейропатологічні аспекти двох основних типів спорадичних ЗМCM

Спорадичні ЗМCM класифікуються на дві основні форми. Перша - церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) - хронічне дегенеративне захворювання, що характеризується прогресуючим депонуванням бета-амілоїду в середній оболонці та адвенції мілких судин кори мозку та лептоменінгеальних судин. У судинах, вражених бета-амілоїдом, виникають наступні вторинні патологічні зміни: фібриноїдний некроз, втрата гладком'язових клітин, потовщення стінки, формування мікроаневризм та периваскулярне депонування продуктів розпаду крові. Судини при ЦАА схильні до оклюзії або розриву, що спричиняє ішемічні або геморагічні пошкодження мозку. Мікроструктурні зміни при ЦАА мають певну складність у дослідженні на звичайній МРТ, тому залишаються недостатньо вивченими, як і поширеність ЦАА. Виразеність прямого впливу ЦАА на ішемічний інсульт залишається невизначеною, але присутність множинних лобарних мікрокрововиливів, що являється маркером хвороби, може впливати на вибір антитромботичного лікування [5].

Інша, найбільш поширена форма ЗМCM, - гіпертензивна артеріопатія або більш точний термін - неамілоїдна, яка характеризується дегенеративними змінами стінки судин, часто пов'язаними із гіпертензією, цукровим діабетом, курінням та іншими судинними факторами ризику. Для даної форми типовим є ураження мілких кінцевих перфоративних артерій у ділянці білої речовини мозку та базальних ядер. Патологічні зміни (артеріосклероз) включають колагенове потовщення стінки судин зі звуженням їх просвіту, прогресуючу втрату гладком'язових елементів, ексудацію фібрину та інших білків з незначним депонуванням ліпідів у судинній стінці [1, 15].

За патогістологічними підтипами виділяють фібриноїдний некроз та гіаліноз (ліпогіаліноз). До того ж частими знахідками є розширення периваскулярних просторів, мікроінфаркти та мікрогеморагії. У пацієнтів із неконтрольованою гіпертензією фібриноїдний некроз може виникати в мілких артеріях та артеріолах мозку,

нірок, сітківки. Фібриноїд накопичується сегментарно та охоплює частину судини. Фібриноїд складається із компонентів плазми (фібриноген та фібрин) і некротизованих гладком'язових клітин. Можливі формування тромбів, мікроаневризм, просякання компонентів плазми. Гіаліноз складається із дегенерованого колагену та гладких м'язових клітин. Якщо додатково знаходять макрофаги, що містять ліпіди, говорять про ліпогіаліноз [9, 13, 16].

Патогізіологічні аспекти

Механізми, що лежать в основі ЗМCM та пошкодження паренхіми мозку, до кінця ще не з'ясовані. Основні зміни, що виникають при ЗМCM, у мілких артеріях та артеріолах - втрата гладких м'язових клітин та заміщення компонентів стінки судин іншими складовими (колаген, гіалін, амілоїд тощо); звуження або розширення просвіту судин - генералізоване пошкодження архітектури судинного дерева мозку: підвищення звивистості, протяжності судин та формування аневризм [6]. Основними механізмами, що ведуть до пошкодження паренхіми мозку, вважають:

1. зниження та дизрегуляція мозкового кровообігу (як фокальні, так і великі), що призводять до малих інфарктів;

2. ішемія деяких ділянок мозку спричиняє селективне пошкодження клітин (нейронів, олігодендроцитів);

3. розрив стінки окремих судин з формуванням геморагій. Залишається невідомим, чому в одних випадках формується мікрогематома, в інших - макро. Ключову роль відіграє, вірогідно, ступінь потовщення судинної стінки;

4. пошкодження гематоенцефалічного бар'єру і, як наслідок, екстравазація у паренхіму мозку.

Гіпотеза щодо важливої ролі ішемії при ЗМCM підтверджується рядом досліджень. Пошкодження білої речовини (лейкоареоз) відбувається у перехідних зонах кровопостачання, що слугує предриспозитією до гіпоперфузії відповідних зон. Компоненти білої речовини мозку (олігодендроцити та мієлінова оболонка) високочутливі до ішемії [15]. Дослідження з використанням позитронно-емісійної томографії та перфузійної МРТ продемонстрували ішемічний статус зон лейкоареозу. Зони лейкоареозу характеризуються зменшенням кількості мієліну та схильністю до лакунарних інсультів [22]. Фокальне пошкодження білої речовини можна розділити на декілька основних типів. Перший - некроз усіх клітинних елементів (паннекроз); другий - селективний некроз певних елементів, частіше, як правило, олігодендроцитів при неповній ішемії, що проявляється лейкоареозом. Останній називають "неповним інфарктом білої речовини". Перший тип виникає при гострій оклюзії судин, другий - при прогресуючому стенозі судин і підпороговій ішемії [5]. До того ж, характерним є порушення ауторегуляції мозкового кровообігу з нездатністю судин до вазодилатації або вазоконстрикції при змінах системного артеріального тиску. Доведено, що ЗМCM супроводжує-

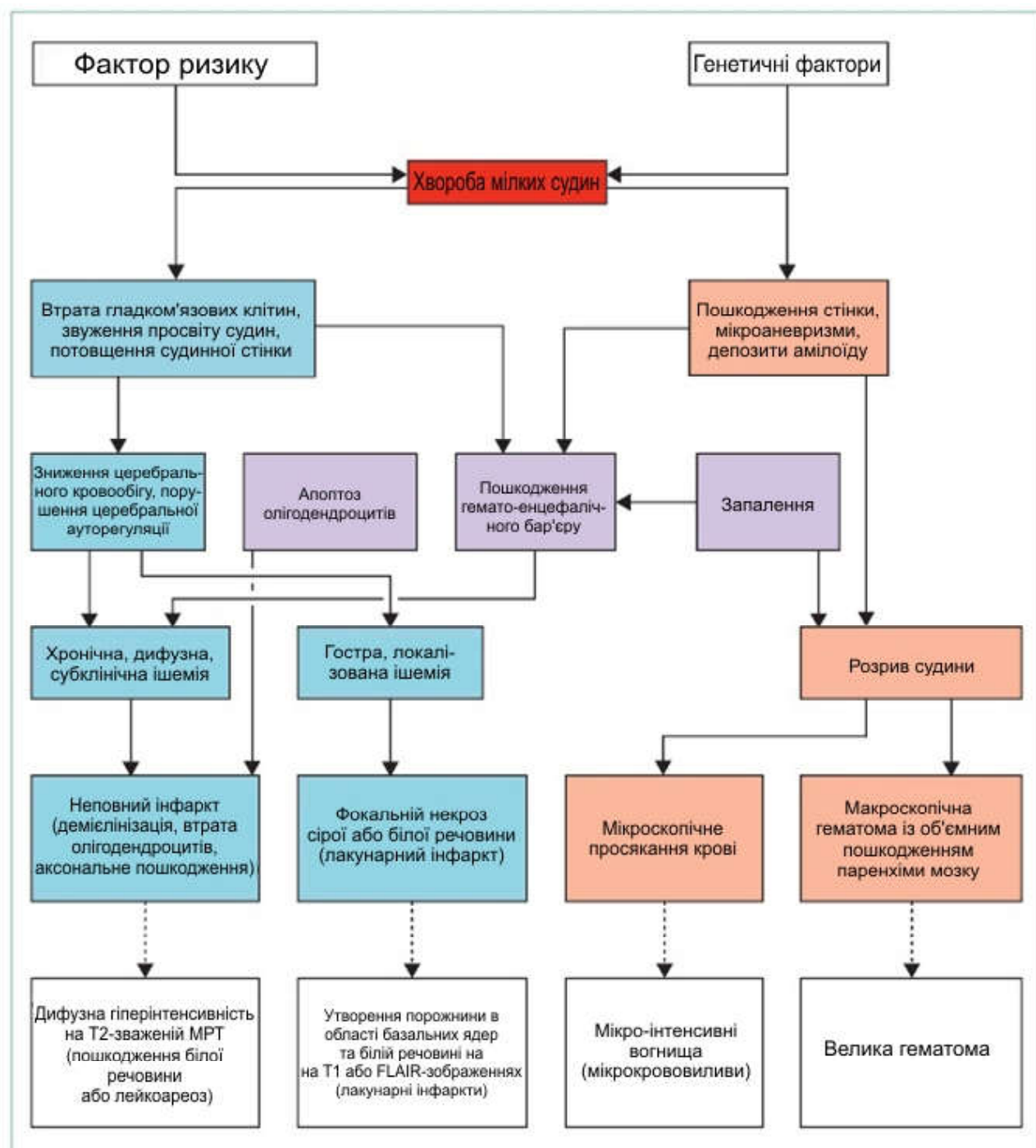


Рис. 2. Схема патогенезу ЗМММ.

ся дисфункцією гематоенцефалічного бар'єру, порушенням венозного відтоку за рахунок колагенового потовщення венозної стінки та, як наслідок, венозного стенозу, підвищенням ригідності стінок судин та підвищенням пульсового тиску [16].

Підсумовуючи вищесказане, вірогідними механізмами ЗМММ, що призводять до пошкодження мозку, є:

- дифузна субнекротична ішемія (неповний інфаркт

білої речовини);

- селективний некроз нейронів (неповний інфаркт сірої речовини);

- пошкодження гематоенцефалічного бар'єру;

- порушення венозного відтоку та венозний застій;

- енцефалопатія, що пов'язана із підвищенням пульсового тиску;

- апоптоз.

Схематично патогенез пошкодження мозку при ЗМСМ можна представити наступним чином:

Клінічні аспекти

Маніфестація ЗМСМ проявляється, як правило, на пізніх десятиліттях життя ознаками когнітивного зниження, психомоторними порушеннями на кшталт складнощів фокусування уваги, виникає забудькуватість (нездатність згадати добре знайоме раніше слово, проте в пам'яті з'являється певна кількість інформації про нього), зниження короткочасної пам'яті, порушення мислення, зміни ходи та рівноваги з падіннями [20, 22]. У осіб із лейкоареозом середнього ступеню ризик падіння збільшений на 22% у порівнянні із лейкоареозом легкого ступеню. Доведено, що дисфункція ходи є предиктором судинної деменції. Розвивається "паркінсонізм нижньої частини тіла" судинного ґенезу. Патологічні зміни у білій речовині можуть буди субклінічними та компенсованими до певного рівня "патологічного навантаження". Паравентрикулярна та глибока лобна гіперінтенсивність білої речовини асоціюються із падіннями та погіршенням контролю балансу. Судинна деменція частіше спостерігається у чоловіків за рахунок підвищеного рівня коморбідності. У жінок частіше виникає деменція за типом хвороби Альцгеймера [3, 14]. Порушення психіки характеризуються апатією та депресією. Депресія може бути і фактором ризику судинних хвороб. У пізньому віці існує кореляційна залежність між obsесивно-компульсивним розладом та нейровізуалізаційними ознаками ЗМСМ, переважно у корі та базальних ядрах. Дані ознаки можуть характеризувати дезінтеграцію на рівні орбіто-фронтостріарних зв'язків. Апатія може розцінюватись як симптом (зниження мотивації), а також синдром, що поєднує в собі емоційні, когнітивні та поведінкові компоненти. Її анатомічним субстратом виступають префронтальна кора та базальні ганглії [8].

Неврологічна маніфестація ЗМСМ складається із широкого спектру клінічних фенотипів, котрі включають лакунарні інсульти за типом:

- 1) чистий моторний геміпарез;
- 2) чистий сенсорний інсульт;
- 3) атактичний геміпарез;
- 4) синдром дизартрії і незграбної руки;
- 5) псевдобульбарний синдром [19].

Окрім даних форм, виникають порушення виконавчих функцій, втрата короткочасної пам'яті, зміни настрою, вегетативна дисфункція. Депресія при ЗМСМ може починатись із продромальних симптомів - втрата інтересу, відчуженість, зниження уваги. В даному випадку можна констатувати "судинну депресію". Досить часто пацієнти відчувають складнощі з мультизадачністю та плануванням, абстрактним мисленням. Пошкодження білої речовини в префронтальній області викликає розрив центральних холінергічних шляхів, що проявляється погіршенням робочої пам'яті та мислення, і, як наслідок, порушенням засвоєння нової інформації.

Для оцінки когнітивних функцій використовуються шкали MMSE, MoCA [12, 18].

ЗМСМ є причиною 25% усіх ішемічних інсультів, вони менш тяжкі та мають більш сприятливий прогноз. На сьогодні не розроблено специфічного лікування інсульту у гострому періоді, спричиненого ЗМСМ, тому використовується підхід як і до інсультів, спричинених патологією крупних судин: надання допомоги у межах спеціалізованого інсультного блоку, тромболітична терапія, призначення ацетилсаліцилової кислоти. Присутність же ЗМСМ є менш сприятливим у лікуванні інсультів. Тромболітична терапія має більш високий ризик ускладнень у вигляді геморагічної трансформації ішемічного інсульту [21]. Відповідно до статистики, симптоматична геморагія у хворих із множинними лакунами або лейкоареозом середнього та тяжкого ступенів спостерігалась у 10% хворих внаслідок тромболітичної терапії. У пацієнтів із поширеним лейкоареозом втричі підвищений ризик розвитку інсульту та смерті при проведенні каротидної ендартеректомії або інших нейроваскулярних хірургічних втручань. Використання антикоагулянтів у пацієнтів із лейкоареозом підвищує ризик внутрішньочерепних геморагій. Проте наявність ЗМСМ не може бути протипоказом до вищезгаданого лікування, але можливе використання менших доз препаратів. Наявні ознаки ЗМСМ підвищують частоту негативних наслідків після перенесеного інсульту, в тому числі, за рахунок зниження когнітивного резерву, компенсаторних можливостей мозку та погіршення нейропластичності [5, 23].

Терапевтичні аспекти

Різна патогенетична основа ЗМСМ вимагає специфічного диференційованого терапевтичного та превентивного підходів до лікування. Однак інсульт, спричинений ЗМСМ, рідко був специфічним об'єктом досліджень, тому використовується лікування, як і для патології крупних судин. У ряді досліджень автори продемонстрували позитивний ефект лікування інсульту, спричиненого ЗМСМ, аспірином, дипіридамолом, тиклопідіном [15]. Проте немає даних щодо переваг одного препарату або їх комбінації. Показана певна ефективність такого препарату, як цилостазол щодо зниження ризику повторних лакунарних інсультів. При наявності гіперліпідемії у хворих із ЗМСМ для зниження ризику інсульту показана статинотерапія (аторвастатин - 80 мг, симвастатин - 20 мг щоденно). Бета-амілоїдна ангіопатія вимагає обмеження використання антитромботичних препаратів, а корекція гіпертензії знижує ризики церебральних геморагічних ускладнень. При когнітивних порушеннях та деменції показана певна ефективність антагоністів NMDA-рецепторів (мемантин) [18]. Кращий клінічний ефект спостерігається у пацієнтів із ЗМСМ без перенесених великих інсультів. Інгібітори ацетилхолінестерази (галантамін, донепезил, ривастигмін) сприяють покращенню когнітивних функцій у осіб із ЗМСМ. Деякі дослідження з використанням німодипіну протягом 12 місяців показали незначне покращення когніції, в той час як у

ряді інших досліджень даного ефекту не спостерігалось. Існують кореляційні зв'язки між зниженим рівнем вітаміну В12 та пошкодженням білої речовини, що може бути потенційним превентивним заходом [5, 17].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. ЗМСМ є важливим чинником розвитку інсульту, когнітивних змін та функціональних обмежень. Дослідження ЗМСМ має цінне прогностичне значення у розвитку мозкових змін та негативних клінічних наслідків. Необхідне подальше вивчення нейровізуалізаційних ознак ЗМСМ та пошук нових терапевтичних підходів.

2. На даний момент не розроблено нейровізуалізаційних ознак маніфестації хвороби та їх кореляції із гістопатологічними маркерами. Не створена класифікація за ступенем тяжкості хвороби на основі нейровізуалізаційних даних. Залишається невизначеною кореляція між можливими клінічними наслідками хвороби та її нейро-

візуалізаційними ознаками.

Відсутність на сьогоднішній день конкретних суттєвих методів лікуванні ЗМСМ диктує проведення подальших досліджень у плані розробки специфічної схеми лікування та визначення механізмів розвитку ЗМСМ.

Необхідні подальші дослідження впливу антигіпертензивних, ліпідознижуючих, протидіабетичних препаратів на розвиток та перебіг ЗМСМ. Існує необхідність створення специфічних засобів лікування та профілактики для зниження тяжкості наслідків ЗМСМ.

Необхідно розробити критерії тяжкості хвороби на основі нейровізуалізаційно-патогістологічних співвідношень як для різних підтипів ЗМСМ, так і різних клінічних когорт. МРТ-ознаки та їх шкальна оцінка допоможуть краще стратифікувати вплив ЗМСМ на клінічні наслідки та когнітивну сферу. Незважаючи на досягнення у розумінні ЗМСМ, багато патофізіологічних та клінічних аспектів залишаються не до кінця вивченими, а лікування більшою мірою ґрунтується на емпіричному підході.

Список посилань - References

- Banerjee, G., Carare, R., Cordonnier, C., Greenberg, S. M., Schneider, J. A., Smith, E. E., ... & Werring, D. J. (2017). The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88 (11), 982-994. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314697>
- Benjamin, P., Zeestraten, E., Lambert, C., Ster, I. C., Williams, O. A., Lawrence, A. J., ... & Markus, H. S. (2016). Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: Sample size considerations for clinical trials. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(1), 228-240. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.113>
- Bos, D., Wolters, F. J., Darweesh, S., Vernooij, M. W., de Wolf, F., Ikram, M. A., & Hofman, A. (2018). Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(11), 1482-1492. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.007>
- Caunca, M. R., De Leon-Benedetti, A., Latour, L., Leigh, R., & Wright, C. B. (2019). Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease and Age-Related Cognitive Changes. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 145. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00145>
- Charidimou, A., Pantoni, L., & Love, S. (2016). The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*, 11 (1), 6-18. <https://doi.org/10.1177/1747493015607485>
- Cuadrado-Godia, E., Dwivedi, P., Sharma, S., Santiago, A. O., Gonzalez, J. R., Balcells, M., ... Suri, J. S. (2018). Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *Journal of stroke*, 20 (3), 302-320. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.02922>
- Das, A. S., Regenhardt, R. W., Vernooij, M. W., Blacker, D., Charidimou, A., & Viswanathan, A. (2019). Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies. *Journal of stroke*, 21(2), 121-138. <https://doi.org/10.5853/jos.2018.03608>
- Debette, S., Schilling, S., Duperron, M. G., Larsson, S. C., & Markus, H. S. (2019). Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology*, 76(1), 81-94. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3122>
- De Cock, L. J., Lindenholz, A., Zwanenburg, J. J., van der Kolk, A. G., Zwartbol, M., Luijten, P. R., & Hendrikse, J. (2018). Clinical vascular imaging in the brain at 7T. *NeuroImage*, 168, 452-458. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.044
- De Guio, F., Jouvent, E., Biessels, G. J., Black, S. E., Brayne, C., Chen, C., ... & Chabriet, H. (2016). Reproducibility and variability of quantitative magnetic resonance imaging markers in cerebral small vessel disease. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(8), 1319-1337. <https://doi.org/10.1177/0271678X16647396>
- Goldstein, E. D., Badi, M. K., Hasan, T. F., Lesser, E. R., Hodge, D. O., Lin, M. P., & Meschia, J. F. (2019). Cerebral Small Vessel Disease Burden and All-Cause Mortality: Mayo Clinic Florida Familial Cerebrovascular Diseases Registry. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 28 (12), 104285. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.07.001>
- Iadecola, C., Duering, M., Hachinski, V., Joutel, A., Pendlebury, S. T., Schneider, J. A., & Dichgans, M. (2019). Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 73 (25), 3326-3344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>
- Jorgensen, D. R., Shaaban, C. E., Wiley, C. A., Gianaros, P. J., Mettenberg, J., & Rosano, C. (2018). A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 314 (6), H1117-H1136. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00535.2017>
- Li, P., Wang, Y., Jiang, Y., Zhang, K., Yang, Q., Yuan, Z., ... & Chen, X. (2020). Cerebral small vessel disease is associated with gait disturbance among community-dwelling elderly individuals: the Taizhou imaging study. *Aging*, 12 (3), 2814-2824. <https://doi.org/10.18632/aging.102779>
- Li, Q., Yang, Y., Reis, C., Tao, T., Li, W., Li, X., & Zhang, J. H. (2018). Cerebral Small Vessel Disease. *Cell transplantation*, 27(12), 1711-1722. <https://doi.org/10.1177/0963689718795148>
- Love, S., & Miners, J. S. (2016). Cerebrovascular disease in

- ageing and Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 131 (5), 645-658. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1522-0>
17. Moretti, R., & Peinkhofer, C. (2019). B Vitamins and Fatty Acids: What Do They Share with Small Vessel Disease-Related Dementia? *International journal of molecular sciences*, 20 (22), 5797. <https://doi.org/10.3390/ijms20225797>
18. Peng, D. (2019). Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease. *Aging medicine (Milton)*, 2 (2), 64-73. <https://doi.org/10.1002/agm2.12073>
19. Saini, M., Ikram, K., Hilal, S., Qiu, A., Venketasubramanian, N., & Chen, C. (2012). Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*, 43 (11), 3102-3104. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.666461>
20. Shindo, A., Ishikawa, H., Li, Y., Niwa, A., & Tomimoto, H. (2020). Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 109. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00109>
21. Wang, Z., Soo, Y. O. & Mok, V. C. (2014). Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke*, 45 (9), 2811-2817. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004286
22. Wardlaw, J. M., Smith, C., & Dichgans, M. (2019). Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *The Lancet. Neurology*, 18 (7), 684-696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)
23. Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., ... & Dichgans, M. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.*, 12 (8), 822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8

ЗАБОЛЕВАНИЕ МЕЛКИХ СОСУДОВ МОЗГА: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ

Бартюк Р.С., Московко С.П.

Аннотация. Заболевание мелких сосудов мозга играет существенную роль в развитии инсульта, сосудистой деменции, вызывает ряд функциональных ограничений и прогрессирует с возрастом. Для анализа новой информации мы использовали базы данных PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, ссылаясь в подавляющем большинстве на публикации последних пяти лет (2016-2020), кроме трех статей, опубликованных с 2012 по 2014 годы. Нейровизуализационные признаки заболевания мелких сосудов мозга включают лейкоареоз, лакуны и лакунарные инсульты, расширение периваскулярных пространств, мозговую атрофию, церебральные микрокровоизлияния, кортикальный сидероз. Высокопольные МРТ позволяют более детально изучать мозговые изменения при заболевании мелких сосудов мозга. Гипертонический артериосклероз и бета-амилоидная ангиопатия являются наиболее распространенными, спорадическими формами заболевания мелких сосудов мозга. В патогенезе важное значение имеют воспаление, нарушение цереброваскулярной ауторегуляции, дисфункция гемато-энцефалического барьера, гипоксия и ишемия паренхимы мозга, нарушение дренажной функции периваскулярных пространств. В настоящее время не разработано специфических терапевтических подходов к лечению заболевания мелких сосудов мозга, поэтому необходимо дальнейшее изучение как патофизиологических аспектов, так и совершенствование ранней диагностики и прогностического значения данной патологии.

Ключевые слова: заболевание мелких сосудов мозга, лакунарный инсульт, церебральные микрокровоизлияния, гипертоническая церебральная микроангиопатия, лейкоареоз, церебральная амилоидная ангиопатия.

CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE: CLINICAL, PATHOGENETIC AND NEUROIMAGING ASPECTS

Bartiuk R.S., Moskovko S.P.

Annotation. Cerebral small vessel disease has an important role in stroke, vascular dementia and functional loss in elderly persons. To analyze the new information, we used databases PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, citing the vast majority of publications from the last five years (2016-2020), except three articles published from 2012 to 2014. Neuroimaging markers of cerebral small vessel disease include leukoaraiosis, lacunes and cerebral microinfarcts, enlarged perivascular spaces, brain atrophy, cerebral microbleeds, cortical siderosis. High-field MRI allows a more detailed study of brain changes in cerebral small vessel disease. Hypertensive arteriosclerosis and cerebral amyloid angiopathy are the two main types of sporadic cerebral small vessel disease. Inflammation, impaired cerebrovascular reactivity, blood-brain barrier disfunction, hypoxia and ischemia of brain parenchyma, impaired drainage of toxins via perivascular spaces are key events in cerebral small vessel disease pathogenesis. At present there are no cerebral small vessel disease-specific treatments and further clinical studies are needed to help us to understand pathogenesis, early diagnosis and its prognostic value.

Keywords: cerebral small vessel disease, lacunar stroke, cerebral microbleeds, hypertensive microangiopathy, leukoaraiosis, cerebral amyloid angiopathy.