

МРТ-ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-117-123

УДК: 616-06

Исайкина О.Ю.^{1*}, Вехова К.А.², Суховольская А.С.³, Черноусов П.А.², Перепелова Е.М.²,
Горбунов В.М.¹

*Автор, ответственный за переписку

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

³ ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный университет», Новосибирск, Россия.

Резюме

Представлен обзор литературы о сосудистых изменениях в головном мозге при артериальной гипертензии, регистрируемых с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). К ним относятся гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ), лакунарные инфаркты, церебральные микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств и атрофические изменения отделов ГМ. Микроструктурные изменения проводящих путей белого вещества головного мозга появляются до ГИБВ и могут быть оценены с помощью диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ МРТ). Один из оцениваемых при этом параметров — коэффициент фракционной анизотропии (ФА) — служит предиктором поражения белого вещества на ранних стадиях АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; магнитно-резонансная томография; гиперинтенсивные изменения белого вещества; лакунарные инфаркты; церебральные микрокровоизлияния; расширение периваскулярных пространств; атрофия головного мозга.

Для цитирования: Исайкина О.Ю., Вехова К.А., Суховольская А.С., Черноусов П.А., Перепелова Е.М., Горбунов В.М. МРТ-признаки поражения головного мозга при артериальной гипертензии. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 2 (18): 117–123. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-117-123

MRI SIGNS OF BRAIN DAMAGE IN ARTERIAL HYPERTENSION

Isaykina O.Yu.^{1*}, Vekhova K.A.², Sukhovolskaya A.S.³, Chernousov P.A.², Perepelova E.M.², Gorbunov M.V.

*Corresponding author

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia.

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia.

Abstract

This paper reviews the data on cerebrovascular changes in arterial hypertension obtained by magnetic resonance imaging (MRI). These include white matter hyperintensities (WMH), lacunar infarcts, cerebral microbleeds, enlarged perivascular spaces, and brain atrophy. Microstructural white matter changes precede WMH, and can be detected using diffusion tensor MRI (DTI), which allows the analysis of fractional anisotropy (FA), indicating white matter lesions in the early stages of hypertension.

Keywords: arterial hypertension; magnetic resonance imaging; white matter hyperintensity; lacunar infarcts; cerebral microbleeds; enlarged perivascular spaces; brain atrophy.

For citation: Isaykina O.Yu., Vekhova K.A., Sukhovolskaya A.S., Chernousov P.A., Perepelova E.M., Gorbunov M.V. MRI Signs of Brain Damage in Arterial Hypertension. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2(18): 117-123. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-117-123

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире фиксируется высокий уровень смертности пациентов от сердечно-сосудистой патологии. Артериальная гипертензия (АГ) является распространенным заболеванием и одним из основных факторов риска развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности. На сегодняшний день артериальная гипертензия остается медико-социальной проблемой. Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ, распространенность АГ на территории РФ составила 44,2%. В последние годы отмечается рост заболеваемости, особенно среди лиц мужского пола [1].

Наиболее уязвимым органом-мишенью при АГ является головной мозг (ГМ) [2]. Повышенное артериальное давление (АД) играет важную роль в развитии когнитивных нарушений (КН) различной степени тяжести (субъективных, легких, умеренных когнитивных нарушений, а также деменции) как сосудистой, так и нейродегенеративной природы. При этом АГ является модифицируемым фактором риска развития КН и сосудистой деменции.

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) является золотым стандартом для выявления изменений структур головного мозга и позволяет зарегистрировать их на начальной стадии развития.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структурно-функциональные изменения ГМ при АГ, регистрируемые на МРТ

АГ вызывает изменения как в крупных, так и в мелких артериях головного мозга. Поражение крупных церебральных артерий при АГ ассоциировано с локальным ремоделированием сосудистой стенки, приводящим к повышению ее жесткости, эндотелиальной дисфункции, возникновению окклюзий и последующему развитию ишемического инсульта [3]. Мелкие сосуды изменяются по типу артериосклероза.

Согласно критериям STRIVE-1 от 2013 года, к характерным изменениям на МРТ, отражающим поражение сосудов ГМ при АГ, относят гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ), “немые” и лакунарные инфаркты, церебральные микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств и атрофические изменения отделов ГМ [4]. С того момента произошли значительные изменения в понимании патогенеза сосудистых когнитивных нарушений и МРТ-признаков этих нарушений. В связи с этим обновленные стандарты для нейровизуализации сосудистых изменений STRIVE-2 дополнились и теперь включают:

– недавний (до 3 недель) подкорковый (лакунарный) инфаркт и/или наличие сформиро-

вавшейся на его месте полости (лакуны) диаметром до 15 мм;

- кортикальные микроинфаркты размером до 4 мм;
- гиперинтенсивные изменения белого вещества;
- расширение периваскулярных пространств;
- церебральные микрокровоизлияния;
- атрофические изменения отделов ГМ;
- корковый поверхностный сидероз [5].

Гиперинтенсивные изменения белого вещества

Гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга (ГИБВ) часто обнаруживаются у пациентов с длительным анамнезом гипертонической болезни. В различных популяционных исследованиях изменения со стороны белого вещества отмечаются у 23–98% людей в возрасте от 45 до 97 лет [5–7].

В 1987 году V.C. Nachinski ввел понятие “лейкоареоз” (от греч. “leukos” — белый и “araiosis” — разрежение) для описания изменений в перивентрикулярном белом веществе головного мозга на снимках компьютерной томографии (КТ). Схожие изменения белого вещества, регистрируемые на МРТ, выглядят как зоны патологического сигнала — т. н. гиперинтенсивность — на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и в режиме инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости (Fluid attenuation inversion recovery — FLAIR), но без выраженной гипоинтенсивности на T1-взвешенных изображениях [8].

Эти очаги могут быть единичными или мультифокальными. Ограниченные очаги ГИБВ визуализируются в виде небольших “шапочек” на передних и/или задних рогах боковых желудочков, в виде тонких “ободков” вдоль стенок боковых желудочков на поперечных срезах (перивентрикулярные поражения), в виде локальных зон гиперинтенсивности в подкорковом белом веществе [9]. По мере прогрессирования АГ перивентрикулярные поражения белого вещества могут распространяться в подкорковое белое вещество и сливаться в мультифокальные очаги. Помимо уже упомянутых областей, к наиболее типичным локализациям ГИБВ относятся полуовальный центр, базальные ганглии и таламус [10]. Charidimou et al. определили 4 паттерна формирования ГИБВ по данным МРТ в режиме FLAIR. Так, они могут быть сконцентрированы вокруг базальных ганглиев, в передних или задних подкорковых областях, а также мультифокально, затрагивая сразу несколько областей [11]. Для количественного определения поражений белого вещества в перивентрикулярных и субкортикальных областях используется оценочная шкала Фазекас (Fazekas), согласно которой выделяют легкую степень (точечные участки — Fazekas 1), среднюю степень (сливные участки — Fazekas 2)

и тяжелую степень (выраженные сливные участки — Fazekas 3) поражения белого вещества (рис. 1) [13].

Некоторые исследования демонстрируют взаимосвязь между локализацией очагов ГИБВ и характером когнитивных нарушений. Расположение очагов гиперинтенсивности вблизи передних рогов боковых желудочков оказывало влияние на управляющие функции, тогда как локализация этих очагов в области задних рогов негативно коррелировала с функциями памяти [14]. По результатам другого исследования, нарушение в сфере управляющих функций было обусловлено двусторонним изменением белого в нижней области лобных долей, височно-затылочной перивентрикулярной зоне, а также в переднем крае внутренней капсулы обоих полушарий [15]. Это же исследование продемонстрировало, что перивентрикулярная локализация ГИБВ в височно-затылочных областях обоих полушарий в сочетании с теменной областью правого полушария обуславливала нарушения эпизодической памяти.

Лакунарные инфаркты

Fisher определил лакунарные инфаркты (ЛИ) как малые глубинные инфаркты с максимальным диаметром до 1,5–2 см и объемом от 0,2 до 3,4 см³, обусловленные эмболией или окклюзией ветвей крупных мозговых артерий [16–18]. В стадии выраженной организации они имеют вид округлых или неправильной формы полостей (лакун) с четкими границами диаметром от 0,1 до 1,5 см. Глубинные инфаркты с диаметром более 1,5–2 см называют “гигантские лакуны”. Причиной возникновения лакунарного инфаркта при АГ является прогрессирующий стеноз сосудов и/или спонтанный тромбоз лентикулостриарных артерий. Они кровоснабжают подкорковые области и базальные ганглии, включая хвостатое ядро, бледный шар, скорлупу и часть заднего края внутренней капсулы,

у которых отсутствует коллатеральная сеть кровоснабжения [19]. Диаметр этих артерий по мере удаления от места их ответвления от средней мозговой артерии уменьшается, что делает их чувствительными к систематическому повышению артериального давления.

Длительно текущая артериальная гипертензия приводит к возникновению транзиторных ишемических атак (ТИА), которые, в свою очередь, способствуют возникновению ЛИ. Лакунарные инфаркты также встречаются у пациентов без ТИА или клинических признаков ОНМК в анамнезе [20, 21]. Сообщается, что распространенность этих “немых” (“молчащих”) инфарктов головного мозга среди пожилых людей составляет более 20% [18].

И лакунарные инфаркты, и ГИБВ рассматриваются как признаки поражения мелких сосудов, однако их локализация различна. Лакунарные инфаркты локализуются преимущественно в белом веществе головного мозга и подкорковых структурах — в базальных ганглиях, таламусе и стволе мозга [22]. Более того, существует лишь умеренная корреляция между изменениями белого вещества и лакунарными инфарктами, что говорит о различных механизмах микрососудистого повреждения в условиях АГ. Несмотря на это, как ГИБВ, так и лакунарные инфаркты обуславливают наличие когнитивных нарушений у пациентов с АГ [21, 22].

Церебральные микрокровоизлияния

Церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) представляют собой небольшие очаговые кровоизлияния, обусловленные разрывами мелких сосудов. Эти микрососудистые повреждения можно визуализировать с помощью T2*-градиентного эхо (GRE) и MPT в режиме изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости SWI (Susceptibility weighted imaging) в виде гипоинтенсивных очагов размером 3–10 мм, обусловленных отложением гемосидерина [23]. Распространенность ЦМК

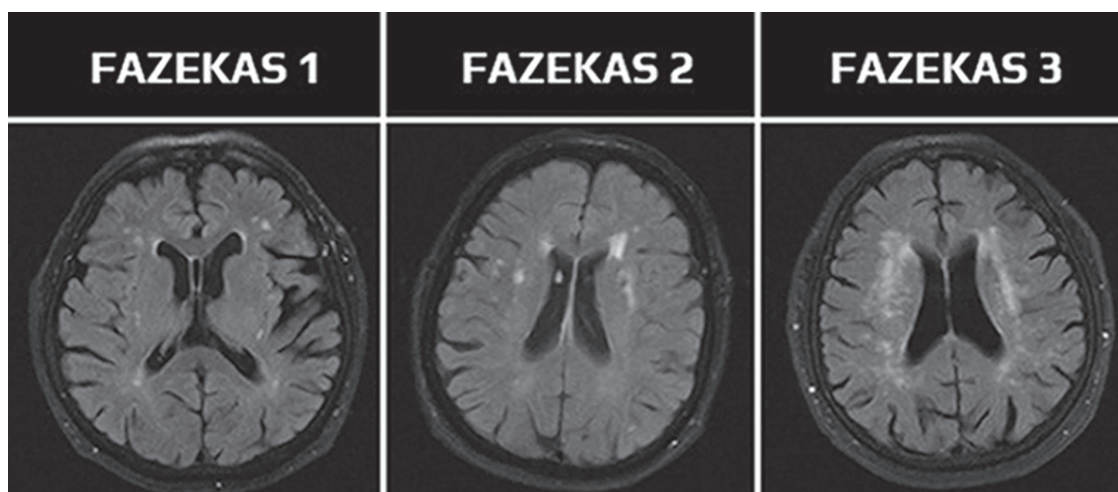


Рисунок 1. Степень поражения белого вещества в перивентрикулярных и субкортикальных областях по шкале Fazekas

Figure 1. Fazekas scale of degree of white matter changes in periventricular and subcortical areas

коррелирует с длительностью артериальной гипертензии у пациентов и составляет > 50% среди лиц старше 65 лет [23, 24].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что систематическое повышение артериального давления способствует развитию микрососудистых повреждений [25]. Повышение внутрипросветного давления и последующее увеличение напряжения стенки активируют НАДФН-оксидазы и способствуют выработке митохондриями активных форм кислорода (АФК). В связи с тем что с возрастом антиоксидантные свойства снижаются, в сосудистой сети нарастает окислительный стресс, способствующий активации матриксных металлопротеиназ (ММП), деградации внеклеточного матрикса и атрофии гладких миоцитов сосудов. Эти структурные изменения ослабляют сосудистую стенку и повышают ее уязвимость к разрывам и развитию микрокровоизлияний.

В зависимости от локализации выделяют поверхностные ЦМК, затрагивающие лобную, височную, теменную, затылочную кору и белое вещество; подкорковые или глубинные микрокровоизлияния в базальные ганглии, внутреннюю и наружную капсулу, таламус, мозолистое тело и перивентрикулярное белое вещество, а также инфратенториальные микрокровоизлияния в структуры задней черепной ямки (ствол головного мозга и мозжечок) [26]. Согласно данным проспективного популяционного Роттердамского исследования, наличие факторов сердечно-сосудистого риска (в т. ч. артериальной гипертензии), лакунарных инфарктов и поражения белого вещества связано с подкорковыми или инфратенториальными микрокровоизлияниями [27, 28].

Локализация и количество ЦМК, вероятно, обуславливает характер когнитивных нарушений и степень их тяжести. В исследовании Yakushiji et al. у 518 пациентов в возрасте от 33 до 85 лет без неврологической симптоматики, у части из которых присутствовали факторы сердечно-сосудистого риска, состояние когнитивной сферы было оценено с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination (MMSE)) и сопоставлено с локализацией микрокровоизлияний [29]. При локализации ЦМК в базальных ганглиях отмечалось снижение показателей оценки счета и внимания, в то время как снижение ориентации было ассоциировано с локализацией микрокровоизлияний в таламусе. Однако результаты более поздних работ свидетельствуют о том, что степень тяжести когнитивного дефицита связана с количеством ЦМК по данным МРТ, нежели с их локализацией [30]. При проведении нейропсихологического исследования у 983 пациентов с эссенциальной АГ в возрасте 50 лет и старше Zhang et al. установили, что наличие более 5 ЦМК корковой локализации ассоциировалось с более низкими общими баллами Монреальской когнитивной шкалы

(Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) и с самыми низкими показателями скорости обработки информации [31].

Расширение периваскулярных пространств

Периваскулярные пространства Вирхова—Робена диаметром менее 3 мм окружают пенетрирующие артерии головного мозга, которые следуют от субарахноидального пространства к его паренхиме, и в норме заполнены интерстициальной и спинномозговой жидкостью (СМЖ) [32]. Считается, что данные пространства являются начальным звеном лимфатической системы головного мозга, которая обеспечивает обмен между интерстициальной жидкостью и ликвором по ходу мелких сосудов [33]. Таким образом осуществляется доставка необходимых для метаболических процессов субстратов и удаление продуктов обмена.

Причиной расширения пространств Вирхова—Робена является персистирующий отек мозговой ткани, обусловленный повышенной проницаемостью сосудистой стенки, выходом воды за пределы сосудистого русла и ее распространением вдоль сосудов. В дальнейшем возможен выход плазмы во внесосудистое пространство (плазматическое пропитывание) с формированием периваскулярных полостей, что характеризует периваскулярный энцефалолизис [33]. Эти процессы могут отражать снижение лимфатического клиренса и недостаточность лимфатической системы в целом, что приводит к нарушению дренажа метаболических отходов и гомеостаза интерстициальной жидкости [34].

Клиническое значение имеют расширенные периваскулярные пространства, окружающие базальные ганглии, полуовальный центр и гиппокамп. Расширение данных пространств, обозначаемое термином «криблоры», наблюдается в условиях артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых факторов риска [35], болезни мелких сосудов (в отечественной литературе чаще встречается термин “церебральная микроангиопатия”) [36] и болезни Альцгеймера [37], когда они становятся различимыми на МРТ.

Криблоры зачастую сочетаются с другими нейровизуализационными маркерами повреждения сосудистой сети головного мозга, в частности с ГИБВ и лакунами [36]. Обнаружена также связь между наличием расширенных пространств Вирхова—Робена в белом веществе и в области базальных ядер с жесткостью и усиленной пульсацией крупных артерий мозга у пациентов с АГ [38].

Атрофические изменения

Атрофические изменения головного мозга обусловлены нормальным старением нейронов, однако наличие нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера) или сосудистых (болезнь мелких

сосудов) нарушений ускоряет данный процесс. Очаговые закономерности атрофии можно отнести к конкретным патологиям головного мозга: атрофия медиальных отделов височной доли [39], в том числе гиппокампов [40], преклиновидной области [41] и теменной доли [42] наиболее характерны для БА и умеренных когнитивных нарушений (УКН). Центральная атрофия отражает дегенерацию белого вещества и расширение желудочков, тогда как глобальная кортикальная атрофия обусловлена дегенерацией серого вещества.

Повышенное артериальное давление приводит к атрофическим изменениям головного мозга и увеличению количества амилоидных бляшек в неокортексе и гиппокампе. Значимую роль в повреждение сосудов вносят окислительный стресс и нейровоспаление: нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера приводит к избыточной активации микроглии и снижению глимфатического клиренса амилоида [43, 44]. Считается, что это у пациентов с АГ наблюдается раннее снижение когнитивных функций и атрофия мозга в среднем и пожилом возрасте, особенно у носителей аллеля $\epsilon 4$ гена APOE [45].

Важно отметить, что сочетание атрофии отделов головного мозга с одним или несколькими вышеперечисленными структурными изменениями, особенно сосудистой природы, увеличивает вероятность снижения когнитивных функций сверх суммы их отдельных эффектов. В исследовании Kooistra et al. показано, что комбинация «атрофия + сосудистые изменения» приводит к снижению когнитивных функций в течение 4 лет [46]. При этом сочетание сосудистого поражения с атрофией подкорковых структур было связано со снижением совокупного показателя, оценивающего управляющие функции (тест повседневного внимания, тест на вербальную беглость, тест Брикстона), а с кортикальной атрофией — со снижением совокупного показателя, оценивающего память (непосредственное и отсроченное воспроизведение, тест Рея, тест комплексной фигуры Рея-Остеррица).

Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) в выявлении изменений

Наличие ГИБВ характеризует изменения в структурно-функциональной организации головного мозга на ранних стадиях, однако выявить их в полной мере с помощью стандартных режимов МРТ (T1, T2, FLAIR) не представляется возможным. Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ МРТ, DWI) позволяет оценить микроскопическую структуру проводящих путей белого вещества головного мозга, причем задолго до появления изменений белого вещества. Данный метод основан на регистрации величин потенциалов направленного движения молекул воды при их взаимодействии внутри

тканей, что позволяет судить о структурных изменениях в них.

ДВ МРТ применяется в диагностике ОНМК. Гипоксемия и ишемия приводят к деполяризации мембран, изменениям мембранной проницаемости и поступлению воды внутрь клетки. Набухание клеток вызывает уменьшение объема внеклеточного пространства, ограничение диффузии внеклеточной жидкости, что приводит к повышению DWI-сигнала и низким значениям коэффициента диффузии [47]. Последующий лизис и сморщивание клеток, напротив, способствуют увеличению внеклеточного пространства и содержащейся в нем воды, что регистрируется как снижение интенсивности DWI-сигнала и повышение значения коэффициента диффузии.

Разновидность DWI, диффузионно-тензорная МРТ (ДТ МРТ) или трактография, используется для картирования изменений белого вещества. Нарушение соотношения белого вещества, измеренное с помощью ДТ МРТ, достоверно связано с повышенным риском возникновения ГИБВ в будущем [48]. Исследования пациентов с умеренными когнитивными нарушениями показали, что данные нарушения в структуре проводящих путей белого вещества с высокой точностью свидетельствуют о вероятности развития когнитивных нарушений [49, 50]. Таким образом, ДТ-МРТ позволяет получить информацию, необходимую для понимания динамики возрастной дегенерации белого вещества.

Важным параметром, оцениваемым при ДТ МРТ, является коэффициент фракционной анизотропии (ФА), отражающий организацию проводящих путей белого вещества головного мозга в зависимости от их количества и ориентации. Согласно данным популяционного исследования CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study), возраст участников которого в 2010–2011 годах составлял $50,3 \pm 3,5$ года, у лиц среднего возраста с АГ показатель ФА был достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы [51].

В.А. Парфенов и соавт. провели исследование, в котором оценили изменение белого вещества у 82 пациентов в возрасте 40–59 лет с неосложненной АГ 1–2-й степени и здоровых лиц с помощью ДТ МРТ [52]. В экспериментальную группу вошел 41 пациент с небольшим анамнезом АГ (2,3 года), ранее не получавший антигипертензивную терапию. Результаты показали, что коэффициент ФА у пациентов с АГ в отдельных областях мозга (нижняя лобная извилина) были статистически значимо меньше, чем у контрольной группы ($0,39 \pm 0,06$ и $0,45 \pm 0,09$ соответственно; $p < 0,001$). Более того, в некоторых случаях снижение ФА не сопровождалось ГИБВ, что свидетельствует о предиктивных возможностях измерения ФА как признака поражения белого вещества на ранних стадиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, структурно-функциональные изменения головного мозга, которые можно визуализировать с помощью различных режимов МРТ и диффузионной тензорной МРТ, характеризуются снижением коэффициента ФА, гиперинтенсивными изменениями белого вещества, лакунарными инфарктами, церебральными микрокровоизлияниями, расширением периваскулярных пространств и атрофическими изменениями отделов мозга. При этом два первых маркера выявляются на ранних стадиях поражения головного мозга как органа-мишени при АГ, что свидетельствует о необходимости проведения МРТ с целью выявления рисков цереброваскулярных осложнений и нарушения когнитивных функций и своевременного назначения комплексной терапии.

Источники финансирования. Написание статьи не имело спонсорской поддержки.

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

Участие авторов. Все авторы статьи внесли существенный вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куденко В.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. // Артериальная гипертензия. — 2022. — Т. 28. — № 5. — С. 482–491. [Balanova J.A., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Maksimov S.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2022;28(5):482-491. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491>
2. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009;40(4):1229-1236. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853
3. Mahinrad S, Sorond FA, Gorelick PB. Hypertension and cognitive dysfunction: a review of mechanisms, life-course observational studies and clinical trial results. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1429-1449. doi: 10.31083/j.rcm2204148
4. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, 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
5. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013 [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2023 Sep;22(9):e10] [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2023 Sep;22(9):e10]. *Lancet Neurol*. 2023;22(7):602-618. doi:10.1016/S1474-4422(23)00131-X
6. Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older

people. *Neurobiol Aging*. 2015;36(10):2806-2811. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024

7. Jokinen H, Koikkalainen J, Laakso HM, et al. Global Burden of Small Vessel Disease-Related Brain Changes on MRI Predicts Cognitive and Functional Decline. *Stroke*. 2020;51(1):170-178. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026170

8. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1821-1828. doi: 10.1056/NEJMoa070972

9. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, 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

10. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):157-165. doi: 10.1038/nrneurol.2015.10

11. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-1322. doi: 10.1161/01.str.32.6.1318

12. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2016;86(6):505-511. doi: 10.1212/WNL.0000000000002362

13. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149 (2): 351-6. doi:10.2214/ajr.149.2.351

14. Lampe L, Kharabian-Masouleh S, Kynast J, et al. Lesion location matters: The relationships between white matter hyperintensities on cognition in the healthy elderly. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(1):36-43. doi: 10.1177/0271678X17740501

15. Smith EE, Salat DH, Jeng J, et al. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology*. 2011;76(17):1492-1499. doi: 10.1212/WNL.0b013e318217e7c8

16. Fisher CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology*. 1965;15:774-784. doi: 10.1212/wnl.15.8.774

17. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*. 1968;12(1):1-15. doi: 10.1007/BF00685305

18. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982;32(8):871-876. doi: 10.1212/wnl.32.8.871

19. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(10):639-654. doi:10.1038/s41581-021-00430-6

20. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-619. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9

21. Geerlings MI, Appelman AP, Vincken KL, Mali WP, van der Graaf Y; SMART Study Group. Association of white matter lesions and lacunar infarcts with executive functioning: the SMART-MR study. *Am J Epidemiol*. 2009;170(9):1147-1155. doi: 10.1093/aje/kwp256

22. Jorgensen DR, Shaaban CE, Wiley CA, Gianaros PJ, Mettenberg J, Rosano C. A population neuroscience approach to the study of cerebral small vessel disease in midlife and late life: an invited review. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(6):H1117-H1136. doi: 10.1152/ajpheart.00535.2017

23. Ungvari Z, Tarantini S, Kirkpatrick AC, Csiszar A, Prodan CI. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(6):H1128-H1143. doi: 10.1152/ajpheart.00780.2016

24. Petrea RE, O'Donnell A, Beiser AS, et al. Mid to Late Life Hypertension Trends and Cerebral Small Vessel Disease in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2020;76(3):707-714. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15073

25. Toth P, Tarantini S, Springo Z, et al. Aging exacerbates hypertension-induced cerebral microhemorrhages in mice: role of resveratrol treatment in vasoprotection. *Aging Cell*. 2015;14(3):400-408. doi: 10.1111/acel.12315

26. Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, Larsson EM, Jäger HR, Barkhof F. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology*. 2018;287(4):11-28. doi: 10.1148/radiol.2018170803
27. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S103-S106. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595181
28. Akoudad S, de Groot M, Koudstaal PJ, et al. Cerebral microbleeds are related to loss of white matter structural integrity. *Neurology*. 2013;81(22):1930-1937. doi: 10.1212/01.wnl.0000436609.20587.65
29. Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 2008;39(12):3323-3328. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516112
30. Zheng H, Yuan Y, Zhang Z, Zhang J. Analysis of Risk Factors for Cerebral Microbleeds and the Relationship between Cerebral Microbleeds and Cognitive Impairment. *Brain Sci*. 2022;12(11):1445. doi: 10.3390/brainsci12111445
31. Zhang J, Liu L, Sun H, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With Mild Cognitive Impairment in Patients With Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11):e008453. doi: 10.1161/JAHA.117.008453
32. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics*. 2007;27(4):1071-1086. doi: 10.1148/rg.274065722
33. Mestre H, Kostikov S, Mehta RI, Nedergaard M. Perivascular spaces, glymphatic dysfunction, and small vessel disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(17):2257-2274. doi: 10.1042/CS20160381
34. Duperron MG, Tzourio C, Sargurupremraj M, et al. Burden of Dilated Perivascular Spaces, an Emerging Marker of Cerebral Small Vessel Disease, Is Highly Heritable. *Stroke*. 2018;49(2):282-287. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019309
35. Zhu YC, Tzourio C, Soumaré A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*. 2010;41(11):2485-2490. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.591586
36. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2013 Jun;12(6):532]. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):483-497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
37. Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA, Scott CJ, Gao F, Black SE. Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):415-424. doi: 10.3233/JAD-132528
38. Geurts LJ, Zwanenburg JJM, Klijn CJM, Luijten PR, Biessels GJ. 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
39. Kaushik S, Vani K, Chumber S, Anand KS, Dhamija RK. Evaluation of MR Visual Rating Scales in Major Forms of Dementia. *J Neurosci Rural Pract*. 2021;12(1):16-23. doi: 10.1055/s-0040-1716806
40. Goukasian N, Porat S, Blanken A, et al. Cognitive Correlates of Hippocampal Atrophy and Ventricular Enlargement in Adults with or without Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2019;9(2):281-293. doi: 10.1159/000490044
41. Karas G, Scheltens P, Rombouts S, et al. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*. 2007;49(12):967-976. doi: 10.1007/s00234-007-0269-2
42. Jacobs HI, Van Boxtel MP, Uylings HB, Gronenschild EH, Verhey FR, Jolles J. Atrophy of the parietal lobe in preclinical dementia. *Brain Cogn*. 2011;75(2):154-163. doi: 10.1016/j.bandc.2010.11.003
43. Bowman GL, Dayon L, Kirkland R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults [published correction appears in *Alzheimers Dement*. 2019 Feb;15(2):319]. *Alzheimers Dement*. 2018;14(12):1640-1650. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.2857
44. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, Devous MD Sr, Diaz-Arrastia R, Park DC. Risk factors for β amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):600-606. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1342
45. Nation DA, Preis SR, Beiser A, et al. Pulse Pressure Is Associated With Early Brain Atrophy and Cognitive Decline: Modifying Effects of APOE- ϵ . *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(5):210-215. doi: 10.1097/WAD.0000000000000127
46. Kooistra M, Geerlings MI, van der Graaf Y, et al. Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The Second Manifestations of ARterial disease--Magnetic Resonance (SMART-MR) study. *Neurobiol Aging*. 2014;35(1):35-41. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.004
47. Wong FC, Kim EE. A review of molecular imaging studies reaching the clinical stage. *Eur J Radiol*. 2009;70(2):205-211. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.01.049
48. Maillard P, Carmichael O, Harvey D, et al. FLAIR and diffusion MRI signals are independent predictors of white matter hyperintensities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(1):54-61. doi: 10.3174/ajnr.A3146
49. Zhang Y, Schuff N, Camacho M, et al. MRI markers for mild cognitive impairment: comparisons between white matter integrity and gray matter volume measurements. *PLoS One*. 2013;8(6):e66367. doi: 10.1371/journal.pone.0066367
50. Papma JM, de Groot M, de Koning I, et al. Cerebral small vessel disease affects white matter microstructure in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(6):2836-2851. doi: 10.1002/hbm.22370
51. Launer LJ, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122138. doi: 10.1371/journal.pone.0122138
52. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2018. — Т. 10. — № 2. — С. 20–26. 2018;10(2):20–26. [Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Perepelov V.A., Perepelova V.A. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):20-26. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-20-26>