

Житкова Ю.В.

Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия
420101, Республика Татарстан, Казань, ул. Карбышева, 12а

Морфофункциональные основы развития сосудистых когнитивных и эмоциональных расстройств

Цель исследования – изучение состояния цереброваскулярной реактивности (ЦВР) и структурных изменений вещества головного мозга у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями.

Пациенты и методы. Обследовано 385 пациентов в возрасте от 57 до 79 лет с умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями (СКН). Изучена взаимосвязь клинических вариантов СКН и депрессии с объемом и локализацией ишемического повреждения вещества мозга, а также с состоянием ЦВР в различных сосудистых бассейнах на этапе включения в исследование и через 20 мес.

Результаты. Выявлена связь нейropsychологического профиля и тяжести СКН с особенностями структурного повреждения вещества мозга, но в большей степени со снижением ЦВР в системе сонных артерий (СА) и сочетанным снижением ЦВР в СА и вертебробазилярном бассейне (ВББ). Установлена ассоциация частоты развития депрессии с локализацией ишемического повреждения в лобных долях и снижением ЦВР в СА слева, а также сочетанным снижением ЦВР в СА и ВББ.

Заключение. Состояние ЦВР, определяемой в различных сосудистых бассейнах, может служить ранним прогностическим признаком развивающихся СКН или депрессии.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; когнитивные и эмоциональные расстройства; цереброваскулярная реактивность.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Житкова Ю.В. Морфофункциональные основы развития сосудистых когнитивных и эмоциональных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(2):40–45.

Morphofunctional bases for the development of vascular cognitive and emotional disorders Zhirkova Yu. V.

Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia
12a, Karbyshev St., Kazan, Republic of Tatarstan 420101

Objective: to investigate cerebrovascular reactivity (CVR) and brain matter structural changes in patients with moderate cognitive impairment.

Patients and methods. A total of 385 patients aged 57 to 79 years with moderate vascular cognitive impairment (VCI) were examined. A relationship of the clinical types of VCI and depression to the extent and location of ischemic brain matter damage and to the state of CVR in different vascular beds was investigated at the stage of inclusion into the study and following 20 months.

Results. There was a correlation of the neuropsychological profile and the severity of VCI with the features of brain matter structural damage, but with a greater CVR decrease in the carotid artery (CA) system and a concomitant CVR reduction in the CA and vertebrobasilar bed (VBB). There was an association of the incidence of depression with the location of ischemic damage in the frontal lobes and a CVR decrease in the left CA and with a concomitant CVR reduction in the CA and VBB.

Conclusion. The CVR determined in different vascular beds may serve as an early prognostic indicator of evolving VCI or depression.

Keywords: vascular cognitive impairment; cognitive and emotional disorders; cerebrovascular reactivity.

Contact: Yulia Vladimirovna Zhirkova; zhitkova@mail.ru

For reference: Zhirkova Yu.V. Morphofunctional bases for the development of vascular cognitive and emotional disorders. *Nevrologiya, neiro-psikhatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):40–45.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-40-45>

В многочисленных работах выявлены различные факторы риска и механизмы, приводящие к структурным и функциональным изменениям в мозге при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) [1–9]. Однако ведущее патогенетическое звено в развитии клинической симптоматики этих синдромов остается неясным. В связи с частым сочетанием деменции и депрессии у пациентов с ЦВЗ предложен термин «синдром 2Д» для упрощения их совместного обозначения. Как известно, самой частой причиной деменции считается болезнь Альцгеймера [1]. «Чистые» формы болезни Альцгеймера, связанные с генетически обусловленным

повышением уровня амилоида, встречаются редко, большинство случаев заболевания носят спорадический характер и вызваны типичными изменениями механизмов клиренса в головном мозге и накоплением бета-амилоида [1, 5, 7]. Одна из предполагаемых причин этих нарушений – сердечно-сосудистые факторы риска, главным образом артериальная гипертензия (АГ) [2–6]. Понимание общности факторов риска и отдельных звеньев патогенеза нейродегенеративного процесса и ЦВЗ привело к появлению теории смешанной природы деменций, которая в настоящее время широко распространена и поддерживается большинством исследователей

[7, 10, 11]. Как и сосудистые когнитивные расстройства (СКН), нарушение настроения при ЦВЗ имеет органическую природу и связь с сосудистыми факторами риска, приводящими к активации симпатико-адреналовой системы и глюкокортикоидной активации, лежащей в основе депрессии [12–16]. В то же время под воздействием высокого уровня глюкокортикоидов при депрессии происходит ряд функциональных и структурных изменений в головном мозге, таких как перестройка нейротрофических факторов, в частности уменьшения уровня BDNF [17–19], а также атрофия гиппокампа, обонятельной и лобной коры, миндалин [20–26], что приводит к когнитивному снижению. Таким образом, связь между сосудистым, нейродегенеративным процессами и развитием деменции и депрессии хорошо доказана. Тем не менее поиск причин развития «синдрома 2Д» при ЦВЗ продолжается. Недавнее открытие собственной лимфатической системы мозга, выполняющей роль «дренажа» для выведения биохимического «мусора», помогло пролить свет на природу нейродегенеративных заболеваний [27–30]. Подтверждена также вредоносная роль в развитии СКН воспаления, в частности В-иммунных клеток, которые являются потенциальной терапевтической мишенью для предотвращения деменции [31, 32]. В последние годы также активно изучаются нейроанатомические и функциональные корреляты деменции и депрессии при ЦВЗ [1, 33–35]. Локализация и объем структурного повреждения вещества мозга при ЦВЗ имеет значение в развитии СКН и депрессии, однако, по-видимому, решающая роль здесь принадлежит функциональным изменениям в мозге [33, 36].

Таким образом, ЦВЗ и нейродегенеративный процесс формируют порочный круг, основными звеньями которого являются нарушение реактивности микрососудов, ишемия, воспаление, накопление бета-амилоида, в свою очередь усугубляющее нарушение реактивности микрососудов [1]. S. Sugi и соавт. [37] показали снижение цереброваскулярной реактивности у здоровых молодых носителей *ApoE4*-генотипа по отношению к носителям, что может отражать сосудистый вклад в уязвимость когнитивных функций у носителей *ApoE4* в конце жизни. Таким образом, нарушение цереброваскулярной реактивности (ЦВР), вероятно, является ключевым звеном патогенеза и наиболее ранним предиктором надвигающегося «синдрома 2Д».

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния ЦВР и структурных изменений вещества головного мозга у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН).

Пациенты и методы. В исследование включено 385 пациентов в возрасте от 57 до 79 лет с УКН, диагностированными при нейропсихологическом обследовании и на основании критериев NIA-AA (the National Institute on Aging and Alzheimer's Association criteria) [38]. Диагноз деменции являлся критерием исключения из исследования. Для оценки когнитивных функций использованы следующие шкалы: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тесты на выявление лобной дисфункции (ЛД), тест на запоминание 16 слов (Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT-IR), тест рисования часов, таблицы Шульце. Функциональные возможности пациентов оценивали с помощью шкалы повседневной активности М. Lawton и Е. Brody (1969) с привлечением информанта (родственник или лицо, хорошо знающее пациента). Эмо-

циональный статус пациентов изучали с помощью шкалы Гамильтона-21 (ШГ21), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД), учитывающих субъективную и объективную оценку эмоционального состояния пациента. На этапе отдаленного наблюдения для выявления депрессии у пациентов с развившейся деменцией и исключения диагностических ошибок, связанных с имеющейся у них апатией, использовали шкалу CSDD (Cornell Scale for Depression in Dementia).

Для оценки структурных изменений вещества мозга всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (1,5 Тл) в режимах T1, T2, FLAIR, DWI с применением МР-ангиографии. Изменения белого вещества оценивали с помощью визуальных шкал Fazekas и ARWMC (Age-Related White Matter Changes), отражающих возрастные изменения [39, 40]. Вещество головного мозга было разделено в соответствии со шкалой Fazekas на перивентрикулярные отделы (1 см от боковых желудочков) и глубокое белое вещество. По визуальной шкале ARWMC оценивали 5 регионов головного мозга в каждом полушарии: лобная область до центральной извилины; темно-затылочная область; височная область; мозжечок и ствол мозга; базальные ганглии.

При включении пациентов в исследование основными отправными точками для диагностики СКН служили: наличие текущего сосудистого заболевания (главным образом АГ и атеросклероза) длительностью не менее 5 лет, имеющего четко очерченную клиническую картину, и данные нейровизуализации, подтверждающие множественное сосудистое повреждение головного мозга (≥ 3 баллов по шкале Fazekas и ≥ 6 баллов по шкале ARWMC) без выраженной атрофии вещества мозга.

Для оценки состояния ЦВР всем пациентам проводили транскраниальное дуплексное сканирование. В вертебробазальном бассейне (ВББ) состояние ЦВР оценивалось с помощью функциональной нагрузочной пробы (фотостимуляция стробоскопической лампой) с вычислением индекса фотореактивности по динамике скоростных показателей кровотока в задней мозговой артерии, а в системе сонных артерий (СА) – с помощью гиперкапнической пробы с задержкой дыхания до 30 с. Поскольку антигипертензивные препараты способны изменять показатели ЦВР путем модуляции жесткости артерий [41], все пациенты находились на стабильной антигипертензивной терапии не менее 30 дней до начала исследования, а затем на протяжении всего периода наблюдения (20 мес).

Результаты обрабатывали статистическим методом парного сравнения групп пациентов с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и прикладных программ Statistica. При нормальном распределении сравнительный анализ между группами проводили при помощи критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку среднего. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы, 1-й и 3-й квартили. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты. При нейровизуализационном обследовании у всех пациентов поражение вещества головного мозга по шкале Fazekas составило от 3 до 5 баллов, по шкале ARWMC – от 6 до 16 баллов.

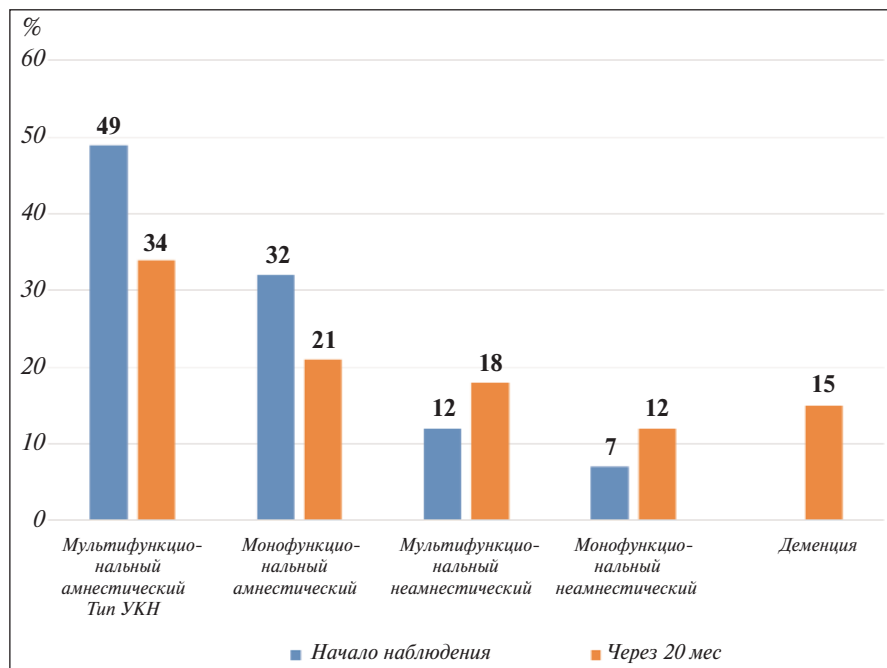


Рис. 1. Частота депрессии у пациентов с различными типами когнитивной дисфункции

По данным анализа нейропсихологического профиля УКН, пациенты распределились следующим образом: 45% из них имели мультифункциональный тип УКН с нарушением памяти, 32% – мультифункциональный тип УКН без нарушения памяти, 16% – монофункциональный амнестический тип и 7% – монофункциональный неамнестический тип УКН. У пациентов с мультифункциональным неамнестическим типом УКН отмечались нарушения внимания, планирования и организации произвольной деятельности, а также процессов обобщения и концептуализации, трудности в вынесении суждений, а у пациентов с монофункциональным неамнестическим типом УКН – преимущественное нарушение внимания. При этом у пациентов не отмечалось существенного снижения повседневного функционирования по шкале M. Lawton и E. Brody: базисная активность – 23,0±1,0 балл (максимально – 24 балла); инструментальная активность – 19±1,0 балл (максимально – 21 балл), что исключало наличие деменции.

В начале наблюдения у 45% обследованных, преимущественно с мульти- и монофункциональным амнестическим типом УКН, выявлен синдром депрессии (рис. 1). В основном регистрировались субклинические случаи де-

прессии, реже – депрессия легкой степени тяжести. Случаев тяжелой депрессии не выявлено (табл. 1).

Проведен анализ взаимосвязи нейропсихологического профиля УКН и локализации структурного повреждения вещества мозга. У пациентов с моно- и мультифункциональным амнестическим типом УКН в сравнении с пациентами с моно- и мультифункциональным неамнестическим типом УКН ишемические очаги локализовались преимущественно в теменно-затылочных, височной, лобной областях, а у пациентов с неамнестическим типом УКН – в базальных ганглиях и стволе (рис. 2). Однако статистические различия получены только у пациентов, имеющих большой объем ишемического повреждения: ≥5 баллов по шкале Fazekas и ≥10 баллов по шкале ARWMC. Клиническая картина депрессии была достоверно связана с локализацией сосудистых очагов в лобных областях при показателях по шкале Fazekas 4 и 5 баллов, по шкале ARWMC ≥10 баллов (57 и 54% случаев депрессии соответственно; p=0,02).

Оценка состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах выявила снижение показателей у всех пациентов, при этом у 32% обследованных наблюдалось уменьшение ЦВР изолированно в СА, у 24% – только в ВББ и у 44% – одновременно в СА и ВББ. При анализе распределения различных клинических вариантов синдрома УКН в зависимости от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах установлено, что мульти- и монофункциональный амнестический типы УКН чаще встречались у пациентов со снижением ЦВР в СА (39% обследованных; p=0,04), в основном в СА и ВББ (49%; p=0,03). Мультифункциональный неамнестический тип УКН чаще выявлялся при снижении ЦВР и в СА, и в ВББ (51%; p=0,02), а монофункциональный неамнестический тип УКН – при снижении ЦВР в ВББ (41%; p=0,03).

Наибольшее число случаев депрессии зарегистрировано у пациентов со снижением ЦВР в СА (54%; p=0,02), особенно слева, а также в СА и ВББ (39%; p=0,04; табл. 2).

Через 20 мес анализу были доступны 360 пациентов (25 человек выбыли из исследования), что не повлияло на

Таблица 1. Тяжесть депрессии у пациентов с различными типами когнитивной дисфункции

Показатель	ШГ		ГШТД		CSDD через 20 мес
	начало наблюдения	через 20 мес	начало наблюдения	через 20 мес	
Тип УКН:					
мультифункциональный амнестический	13,9±2,3	17,6±3,2*	13,3±2,7	16,4±3,1*	
монофункциональный амнестический	8,9±2,1	19,0±2,2*	9,1±1,2	14,7±2,4*	
мультифункциональный неамнестический	10,3±1,5	17,2±1,5*	9,7±2,6	13,4±3,3*	
монофункциональный неамнестический	9,4±2,2	12,4±2,4*	11,1±2,4	12,9±2,8	
Деменция		16,1±2,2		15,1±1,1	13±2,3

*p<0,05 при сравнении с началом наблюдения в пределах одной группы.

репрезентативность данных. Повторное нейропсихологическое обследование 48% пациентов выявило синдром деменции легкой степени тяжести. Ключевое значение для установления диагноза деменции имело влияние когнитивной дисфункции на повседневную активность пациентов. Наличие регулярных затруднений в сложных видах деятельности (инструментальная активность по шкале М. Lawton и Е. Brody), отражающихся на профессиональном или повседневном функционировании, требующих подсказок со стороны окружения, позволило поставить диагноз деменции. При этом пациенты сохраняли относительную самостоятельность и постоянного наблюдения не требовали. Средний балл по КШОПС в группе пациентов с деменцией был относительно высоким – $24,6 \pm 2,2$, по шкале ЛД – $13,3 \pm 1,3$. Деменции умеренной или тяжелой степени не выявлено.

Большинству (72%) пациентов с деменцией в начале исследования установлен диагноз мультифункционального амнестического УКН. По нейропсихологическому профилю все пациенты с деменцией были разделены на имеющих преимущественно дизрегуляторный и преимущественно амнестический тип УКН (67 и 33% соответственно). Проведенный корреляционный анализ не выявил статистически значимых корреляций между клиническим вариантом деменции и локализацией ишемического повреждения по шкалам Fazekas и ARWMC ($p > 0,05$).

Дальнейший анализ показал, что у 52% пациентов с деменцией наблюдалось исходное снижение ЦВР в обоих сосудистых бассейнах, у 31% – исходное снижение ЦВР в СА и у 17% – снижение ЦВР в ВББ ($p < 0,05$). При этом у пациентов с исходным снижением ЦВР в СА и обоих сосудистых бассейнах нарушения памяти были более выражены, чем у пациентов с исходным снижением ЦВР в ВББ (суммарное воспроизведение по шкале FCSRT-IR – $18 \pm 4,3$ и $31 \pm 2,5$ балла соответственно; $p = 0,02$). Таким образом, сохранялось соотношение клинических вариантов когнитивных нарушений и перфузионного снижения в конкретном сосудистом бассейне, наблюдаемое в начале исследования.

Количество случаев депрессии на отдаленном этапе наблюдения существенно не увеличилось – 48% ($p > 0,05$ при сравнении с исходным уровнем), что можно объяснить нарастанием тяжести когнитивных нарушений и снижением критичности восприятия. Однако в динамике установлено значимое нарастание тяжести депрессии (см. рис. 1 и табл. 1). Наибольшее количество случаев депрессии, как и в начале наблюдения, регистрировалось у пациентов со снижением ЦВР в СА (52%; $p = 0,02$).

Обсуждение. Результаты исследования позволили выявить зависимость клинических особенностей СКН от локализации сосудистых очагов. При этом наиболее неблаго-

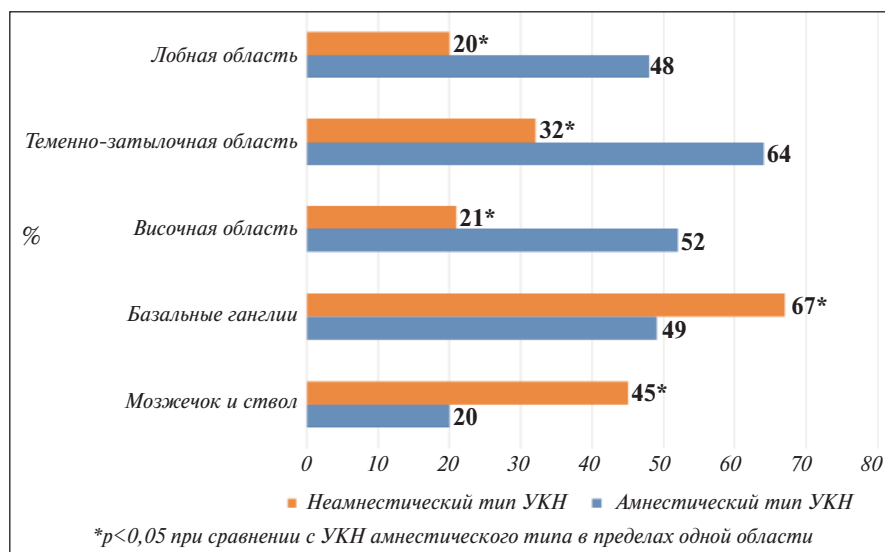


Рис. 2. Распределение клинических вариантов УКН в зависимости от локализации ишемического повреждения по шкале ARWMC

Таблица 2. Корреляция между баллами по ШГ и показателями ЦВР у пациентов с депрессией

Показатель	Проба на гиперкапнию		Проба фотостимуляцией	
	справа	слева	справа	слева
r (Spearman)	-0,07	-0,56	-0,52	-0,52
p	0,787	0,006	0,014	0,009

приятный в отношении риска трансформации в деменцию мультифункциональный амнестический тип УКН ассоциировался с преимущественной локализацией ишемических очагов в стратегических для когнитивных функций зонах: лобной, теменной, височной. Однако достоверные различия были получены только у пациентов, уже имеющих большой объем ишемического повреждения вещества головного мозга, что делает невозможным использование нейровизуализационных данных для ранней диагностики риска развития тяжелых СКН. Наиболее ранним прогностическим признаком может служить состояние ЦВР в различных сосудистых бассейнах. В настоящем исследовании установлена зависимость развития клинических вариантов СКН от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах. Поскольку ЦВР является прямым отражением состояния церебральной перфузии и функционального компенсаторного резерва, такая зависимость, вероятно, свидетельствует о нарушении работы нейроваскулярных единиц и феномена рабочей гиперемии в определенных зонах мозга, значимых в когнитивном плане. При этом снижение перфузионных характеристик в СА, кровоснабжающих височно-теменные области и гипоталамус, сопровождается возникновением преимущественно амнестического типа когнитивных нарушений, а снижение перфузионных показателей одновременно в СА и ВББ, по-видимому, отражает более значимые нарушения кровоснабжения базальных ядер и подкорковых структур и ассоциировано с развитием когнитивных нарушений как амнестического, так и дизрегуляторного типа.

Известно, что концевые отделы артерий ВББ кровоснабжают задние отделы гипоталамуса, поэтому состояние ЦВР в ВББ, вероятно, играет буферную роль в развитии амнестического типа когнитивных нарушений. В то же время нарушение способности к поддержанию активной умственной деятельности и внимания, связанной со снижением ЦВР в ВББ, можно объяснить уменьшением перфузии стволовых структур.

Наибольший процент деменций в данном исследовании развился у пациентов с мультифункциональным амнестическим типом УКН, что подтверждает данные литературы о наиболее высоком риске конверсии этого варианта УКН в деменцию [42–44] и свидетельствует о большом вкладе нейродегенеративного процесса в генез когнитивных нарушений при ЦВЗ. В настоящее исследование изначально включали пациентов с наибольшей вероятностью ведущего цереброваскулярного патологического процесса. Однако наблюдение за пациентами и данные нейропсихологического обследования показали высокую вероятность сочетания СКН с нейродегенерацией, что лишним раз подчеркивает сложность дифференцирования и выявления «чистых» клинических форм заболевания. Безусловно, нейродегенеративный процесс – основная причина прогрессирования когнитивных нарушений, однако сосудистые изменения способствуют, во-первых, более раннему их дебюту [5, 7, 45], во-вторых, формированию и превалированию дизрегуляторного дефекта на раннем этапе заболевания [7, 45, 46], в-третьих, ускорению темпов когнитивного снижения (2–4 балла в год по КШОПС в сравнении с «чистой» формой СКН – 0,5–1,0 балл в год и «чистой» болезнью Альцгеймера – 3 балла в год, по данным литературы [45]). Поэтому для более избирательной и успешной терапии необходимо учитывать возможность сочетания СКН с нейродегенеративным процессом и проводить комплексное обследование, учитывающее нейропсихологический профиль когнитивного дефекта, эмоциональный статус пациента, данные нейровизуализационного обследования, кроме того, важно оценить и состояние ЦВР.

В проведенных ранее работах показана роль снижения вазодилаторного резерва и линейной скорости кровотока в развитии когнитивных нарушений, а также значение со-

стояния ЦВР как раннего признака когнитивного снижения [47, 48]. Однако зависимость клинических вариантов СКН от состояния ЦВР в различных сосудистых бассейнах не изучалась. В другом исследовании была отмечена необходимость изучения генотипа АПО Е4 у всех пациентов с ЦВЗ для предупреждения развития тяжелых когнитивных нарушений, а также дифференцированного проведения различных видов функциональной МРТ при отсутствии четких клиничко-нейровизуализационных коррелятов с данными структурной МРТ [31, 34]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что функциональные изменения церебрального перфузионного резерва, измеряемые состоянием ЦВР, опережают морфологические изменения вещества мозга и могут служить ранним прогностическим признаком прогрессирования когнитивных нарушений при ЦВЗ, в том числе при сочетании с нейродегенерацией. Исследование ЦВР в данном случае является более простым и доступным методом, который может применяться на первом этапе скринингового обследования пациентов.

Установлена взаимосвязь клинической картины депрессии с преимущественной локализацией ишемических очагов в лобной области у пациентов с большим объемом ишемического повреждения. Однако в основном развитие депрессии у пациентов с ЦВЗ ассоциировалось со снижением ЦВР в СА, особенно слева, и сочетанным снижением ЦВР в СА и ВББ, что подтверждает данные литературы о связи депрессии с повреждением левого полушария [49], а также демпфирующую роль состояния перфузии в ВББ в развитии депрессии и когнитивных нарушений, указывая на общность патогенетических механизмов этих синдромов.

Заключение. Установлена связь частоты развития депрессии с локализацией ишемического повреждения в лобных долях и снижением ЦВР в каротидном бассейне слева, а также сочетанным снижением ЦВР в каротидном бассейне и ВББ, при котором нарушение перфузии в ВББ играет буферную роль. Выявлена зависимость нейропсихологического профиля когнитивных нарушений при ЦВЗ от снижения ЦВР в конкретном сосудистом бассейне, что может являться отражением преимущественного влияния сосудистого или нейродегенеративного процесса и служить основанием для проведения дифференцированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 256 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 256 p.]
2. Rodrigue K.M. Contribution of Cerebrovascular Health to the Diagnosis of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2013;70(4):438–439.
3. Carvalho JO, Tommet D, Crane PK, et al. Deconstructing Racial Differences: The Effects of Quality of Education and Cerebrovascular Risk Factors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2015 Jul;70(4):545–56. doi: 10.1093/geronb/gbu086. Epub 2014 Aug 5.
4. Gonzalez CE, Pacheco J, Beason-Held LL, Resnick SM. Longitudinal changes in cortical thinning associated with hypertension. *J Hypertens.* 2015 Jun;33(6):1242–8. doi: 10.1097/HJH.000000000000531.
5. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(3):8–13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(3):8–13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-159
6. Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;5(2):38–42. [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(2):38–42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411
7. Левин ОС. Современные подходы к диагностике и лечению смешанных деменций. *Трудный пациент.* 2014;(5):40–6. [Levin OS. Modern approaches to the diagnosis and treatment of mixed dementia. *Trudnyi patsient.* 2014;(5):40–6. (In Russ.)].
8. Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении. *Consilium medicum.* 2007; (8):72–9. [Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy: current understanding of mechanisms of development and treatment. *Consilium medicum.* 2007;(8):72–9. (In Russ.)].
9. Яхно НН, Дамулин ИВ, Захаров ВВ. Дисциркуляторная энцефалопатия. Москва; 2000. 32 с. [Yakhno NN, Damulin IV, Zakharov VV. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya* [Dyscirculatory encephalopathy]. Moscow; 2000. 32 p.]
10. Korczyn AD, Vakhapova V. Is vascular cognitive impairment a useful concept? *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1–2):2–4. doi: 10.1016/j.jns.2010.05.029. Epub 2010 Jul 3.
11. Bangen KJ, Nation DA, Delano-Wood L, et al.

- Aggregate effects of vascular risk factors on cerebrovascular changes in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015 Apr;11(4):394-403.e1. doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.025. Epub 2014 Jul 9.
12. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord.* 2001 Jan;62(1-2):77-91.
13. Holsboer F. Corticotropin-releasing hormone modulators and depression. *Curr Opin Investig Drugs.* 2003 Jan;4(1):46-50.
14. Reul JM, Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Curr Opin Pharmacol.* 2002 Feb;2(1):23-33.
15. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Oct;57(10):925-35.
16. Fuchs E, Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur J Neurosci.* 2000 Jul;12(7):2211-4.
17. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Dec 29;771:234-9.
18. Nibuya M, Morinobu S, Duman S. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.* 1995 Nov;15(11):7539-47.
19. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry.* 2001 Aug 15;50(4):260-5.
20. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci.* 1999 Jun 15;19(12):5034-43.
21. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Apr 30;93(9):3908-13.
22. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport.* 1998 Jun 22;9(9):2023-8.
23. Bremner JD, Vithilingham M, Vermetten E, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry.* 2002 Feb 15;51(4):273-9.
24. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 1993 Jan;50(1):7-16.
25. Lai T, Payne ME, Byrum CE, et al. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 2000 Nov 15;48(10):971-5.
26. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999 May 1;45(9):1085-98.
27. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015 Jul 16;523(7560):337-41. doi: 10.1038/nature14432. Epub 2015 Jun 1.
28. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012 Aug 15;4(147):147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748.
29. Iliff JJ, Nedergaard M. Is There a Cerebral Lymphatic System? *Stroke.* 2013 Jun;44(6 Suppl 1):S93-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.678698.
30. Gaberel T, Gakuba C, Goulay R, et al. Impaired Glymphatic Perfusion After Strokes Revealed by Contrast-Enhanced MRI. A New Target for Fibrinolysis? *Stroke.* 2014 Oct;45(10):3092-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006617. Epub 2014 Sep 4.
31. Orr SK, Palumbo S, Bosetti F, et al. Unesterified docosahexaenoic acid is protective in neuroinflammation. *J Neurochem.* 2013 Nov;127(3):378-93. doi: 10.1111/jnc.12392. Epub 2013 Aug 28.
32. Doyle KP, Quach LN, Sole M, Buckwalter MS, et al. B-Lymphocyte-Mediated Delayed Cognitive Impairment following Stroke. *J Neurosci.* 2015 Feb 4;35(5):2133-45. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4098-14.2015.
33. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(4):11-8. [Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(4):11-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-11-18
34. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al. Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain.* 1984 Mar;107 (Pt 1):81-93.
35. Hama S, Yamashita H, Yamawaki S, Kurisu K. Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics.* 2011 Mar;11(1):68-76. doi: 10.1111/j.1479-8301.2011.00358.x.p
36. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормальной и деменцией? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):94-8. [Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia? *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1):94-8. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1-94-98
37. Suri S, Mackay CE, Kelly ME, et al. Reduced cerebrovascular reactivity in young adults carrying the APOE $\epsilon 4$ allele. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):648-57.e1. doi: 10.1016/j.jalz.2014.05.1755. Epub 2014 Aug 23.
38. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21 g
39. 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 Aug;149(2):351-6. _358 6
40. 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 Jun;32(6):1318-22.8
41. Орлова ЯА, Агеев ФТ. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце. 2006;5(2):65-9. [Orlova YaA, Ageev FT. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and pharmacological correction. *Serdise.* 2006;5(2):65-9. (In Russ.)].
42. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Clinics Community-Based Cohorts. *Arch Neurol.* 2009 Sep;66(9):1151-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.106.
43. Захаров ВВ. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;2(2):5-10. [Zakharov VV. Moderate cognitive disorders as a multidisciplinary problem. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;2(2):5-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2010-77
44. Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):16-21. [Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;4(2):16-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-376
45. Frisoni GB, Galluzzi S, Pantoni L, et al. The effect of white matter lesions on cognition in the elderly. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Nov;3(11):620-7.
46. Ферстл Г, Мелике А, Вейхель К. Деменция. Москва: Медпресс-информ; 2010. 250 с. [Ferstl G, Melike A, Veikhel' K. *Dementsiya* [Dementia]. Moscow: Medpress-inform; 2010. 250 p.]
47. Гринько ЕВ. Церебральная гемодинамика и когнитивные функции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. [Grin'ko EV. Cerebral hemodynamics and cognitive function in patients with dyscirculatory encephalopathy. Autoref. diss. ... cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2008.]
48. Захарова НИ. Когнитивные нарушения сосудистого генеза у мужчин среднего возраста с хронической ишемией головного мозга (клинико-лабораторно-инструментальное сопоставление). Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2013. [Zakharova NI. Cognitive disorders of vascular etiology in middle-aged men with chronic cerebral ischemia (clinical and laboratory-instrumental mapping). Diss. ... cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2013.]
49. Robinson RG, Szetela B. Mood changes following left hemisphere brain injury. *Ann Neurol.* 1981 May;9(5):447-53.

Поступила 20.11.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.