

Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью

А.Н. Боголепова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6327-3546, e-mail: annabogolepova@yandex.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова д. 1, стр. 10

Резюме

Цереброваскулярные заболевания – одна из важнейших проблем клинической неврологии, являющаяся значимой причиной когнитивных нарушений и депрессии. Хронические формы цереброваскулярной недостаточности чаще всего связаны с церебральной микроангиопатией или болезнью мелких сосудов, которая характеризуется наличием лакун, микроинфарктов и микрокровоизлияний, лейкоареоза и расширенных периваскулярных пространств.

Одним из основных и наиболее часто встречающихся клинических симптомов являются сосудистые когнитивные нарушения. Они характеризуются чрезвычайно вариабельным когнитивным дефицитом, сильно зависящим от локализации и тяжести сосудистого повреждения. Тем не менее обычно наблюдаются клинические проявления, связанные с нарушением лобного кровообращения. Последние международные критерии сосудистых когнитивных расстройств, представленные рабочей группой VASCOG (Международного общества по сосудистым поведенческим и когнитивным расстройствам), подчеркивают особую значимость нарушений скорости обработки информации, внимания и/или лобных регуляторных функций, часто в сочетании с личностными или эмоциональными расстройствами.

Частота сосудистой депрессии при хронической цереброваскулярной недостаточности достигает 70%. Присоединение аффективных нарушений в значительной степени утяжеляет существующий когнитивный дефицит, повышает риск развития деменции. Это связано с тем, что депрессия сама по себе приводит к развитию когнитивных нарушений, вызывает множественные функциональные нарушения церебральной микроциркуляции и ряд других.

Наличие лежащей в основе данной патологии церебральной микроангиопатии делает актуальным использование в лечении этих больных препаратов с сосудистыми эффектами. Наиболее предпочтительным является использование препаратов с мультимодальным действием, в частности комбинированного препарата α -дигидроэргокриптина и кофеина.

Ключевые слова: хроническая цереброваскулярная недостаточность, заболевание мелких сосудов, сосудистые когнитивные нарушения, сосудистая депрессия, α -дигидроэргокриптин, кофеин

Для цитирования: Боголепова А.Н. Когнитивные и эмоциональные нарушения у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2020;(8):27–35. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-27-35.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cognitive and emotional impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency

Anna N. Bogolepova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6327-3546, e-mail: annabogolepova@yandex.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies; 1, Bldg. 10, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Cerebrovascular disease is one of the most important problems of clinical neurology, which is a significant cause of cognitive impairment and depression. Chronic forms of cerebrovascular insufficiency are most often associated with cerebral microangiopathy or a disease of small vessels, which is characterized by the presence of lacunae, microinfarction and microbleeding, leukoariosis and dilated perivascular spaces.

One of the main and most common clinical symptoms is vascular cognitive impairment. They are characterized by extremely variable cognitive deficits, highly dependent on the location and severity of vascular damage. However, clinical manifestations associated with impaired frontal circulation are usually observed. Recent international criteria for vascular cognitive impairment presented by the VASCOG (International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders) working group emphasize the particular importance of impaired information processing speed, attention, and/or frontal regulatory functions, often in combination with personality or emotional disorders. The frequency of vascular depression in chronic cerebrovascular insufficiency reaches 70%. The addition of affective disorders significantly aggravates the existing cognitive deficit, increases the risk of dementia. This is due to the fact that depression itself leads to the development of cognitive impairment, causes multiple functional disorders of cerebral microcirculation and a number of other mechanisms.

The presence of cerebral microangiopathy underlying this pathology makes the use of drugs with vascular effects in the treatment of these patients. The use of preparations with multimodal action, in particular the combined drug and, is most preferable.

Keywords: chronic cerebrovascular insufficiency, small vessel disease, vascular cognitive impairment, vascular depression, α -dihydroergocryptine, caffeine

For citation: Bogolepova A.N. Cognitive and emotional impairment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(8):27–35. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-27-35.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания являются одной из важнейших проблем клинической неврологии, что обусловлено их высокой распространенностью, имеющей тенденцию к неуклонному росту. Хотя данные заболевания максимально распространены среди лиц пожилого и старческого возраста, представленность их среди молодых также достаточно высока. Среди хронических форм цереброваскулярной недостаточности наиболее частотна хроническая ишемия мозга. Это понятие объединяет различные нарушения функций головного мозга многоочагового характера, возникшие в условиях длительно существующей неполноценности церебрального кровоснабжения и имеющие прогрессирующее течение [1, 2, с. 338–350].

В последнее время получено много свидетельств роли нестабильности артериального давления, мерцательной аритмии, гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования и ригидности сосудов, ангиопатии различной этиологии, образа жизни пациентов (включая курение и употребление алкоголя), нейродегенеративных изменений нервной ткани (например, β амилоид и τ белок при болезни Альцгеймера) и системных нарушений обмена веществ (особенно сахарного диабета и дислипидемии) в развитии цереброваскулярной патологии [3].

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ МЕЛКИХ СОСУДОВ

Цереброваскулярные заболевания все чаще признаются значимой причиной когнитивных нарушений и деменции в позднем возрасте, как отдельно, так и в сочетании с болезнью Альцгеймера или другими патологиями. Когнитивное сосудистое расстройство представляет собой гетерогенную группу нарушений с различными типами цереброваскулярных поражений. Одной из распространенных причин сосудистых когнитивных расстройств является заболевание мелких сосудов [4, 5], что встречается примерно у 65% всех больных деменцией. Кроме того, заболевание мелких сосудов в 20–25% случаев может приводить к инсульту, ухудшать исход после инсульта и быть основной причиной инвалидности, когнитивных нарушений и плохой мобильности [6].

Относительно недавно была предложена классификация заболеваний мелких сосудов, в соответствии с которой выделяются шесть подтипов. Наиболее распространенными из них являются следующие: тип 1 включает артериосклероз, возникающий под влиянием старения и сосудистых факторов риска, в том числе системной артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа; тип 2 – спорадическая или наследственная церебральная амилоидная ангиопатия; тип 3 включает все наследственные или генетические подтипы цереброваскулярной патологии (за исключением церебральной амилоидной ангиопатии), из которых наиболее распространенной является церебральная аутосомно-доминантная ангиопатия с субкортикальными ишемическими инсультами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) [5].

Заболевание мелких сосудов включает артериосклероз мелких сосудов, липогиалиноз и артериосклероз. Поражение захватывает сначала преимущественно артерии базальных ганглиев, периферических отделов белого вещества, лептоменингеальные артерии.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ МЕЛКИХ СОСУДОВ

Болезнь мелких сосудов, или церебральная микроангиопатия, характеризуется наличием лакун, микроинфарктов и микрокровоизлияний, в основном поражающих центральное белое вещество и подкорковые структуры, включая таламус, базальные ганглии, внутреннюю капсулу, ствол мозга и белое вещество мозжечка. Также отмечаются изменения белого вещества и расширенные периваскулярные пространства. Морфологические изменения в основном вызваны гипоперфузией и повреждением гематоэнцефалического барьера [7].

Лакуны представляют собой небольшие очаги диаметром от 3 до 15 мм или небольшие кавитации, которые могут иметь более одного патологического субстрата, наиболее значительными из которых являются мелкие инфаркты в бассейне одной перфорирующей артерии и, реже, зажившие или реабсорбированные небольшие кровоизлияния, которые обнаруживаются современными методами нейровизуализации и при гистологическом исследовании. В режимах T2 и T1 лакунарные инфаркты имеют сигнал, аналогичный цереброспинальной жидкости – гипер- и гипоинтенсивный соответственно; в режиме FLAIR лакуны обычно имеют гипоинтенсивный MP-сигнал (аналогичный цереброспинальной жидкости) с гиперинтенсивным кольцом по периферии [8]. Лакуны выявляются у 32–42% обследованных пациентов, представляя наиболее частый тип морфологических изменений при церебральной микроангиопатии.

Микроинфаркты головного мозга, мелкие очаги с утратой нейронов, глиозом, обнаруживаемые во всех областях головного мозга, возможно, больше в коре головного мозга, особенно в зонах водораздела, чаще встречаются у пациентов с сосудистой деменцией (в среднем 62%), чем у пожилых людей без деменции. В популяционном исследовании риск деменции при микроинфарктах составлял 33% [9]. Они являются важным признаком поражения мелких сосудов [10].

Выявление микроинфарктов весьма затруднительно, так как нейровизуализационные исследования могут выявлять церебральные микроинфаркты только с помощью 7Т МРТ. Это связано с тем, что большинство микроинфарктов имеют размер приблизительно 0,2 мм [11]. Визуализация микроинфарктов на МРТ ограничивается размерами в 1–3 мм, в связи с чем их выявляемость составляет 0,5% от определяемых микроскопически, что ограничивает использование данного признака в качестве клинического маркера прогрессирования церебральной микроангиопатии [8].

Патофизиология развития микроинфаркта является достаточно разноплановой и еще до конца не изучена.

Корковые микроинфаркты ассоциируются с наличием церебральной амилоидной ангиопатии, микроинфаркты в глубоких отделах белого вещества – с наличием артериолосклероза [12]. Подкорковые микроинфаркты могут быть связаны со снижением артериального давления [13].

Церебральные микрокровоизлияния – это небольшие (обычно 2–5 мм в диаметре, иногда до 10 мм) округлые гипоинтенсивные области сигнала на МР-последовательностях SWI и «градиентное эхо» (T2-GRE), невидимые в стандартных МРТ-режимах. Они расположены на границе коры и субкортикального белого вещества, в коре, глубоком белом веществе полушарий, стволе и мозжечке. При лобарном расположении их обнаружение свидетельствует в пользу церебральной амилоидной ангиопатии, а при глубоком – о спорадической неамилоидной микроангиопатии [8].

Церебральные микрокровоизлияния гистологически определяются как кровоизлияния в периваскулярное пространство, обычно без разрушения окружающей ткани, и/или как очень небольшие внутримозговые кровоизлияния диаметром менее 5 мм. Считается, что макрофаги, содержащие гемосидерин, и отложения гемосидерина в периваскулярном пространстве указывают на наличие предшествующих церебральных микрокровоизлияний. Церебральные микрокровоизлияния потенциально могут также соответствовать очаговым скоплениям гемосидерин-содержащих макрофагов в периваскулярном пространстве, которые не связаны с предыдущими кровоизлияниями. Роль церебральных микрокровоизлияний в развитии когнитивных нарушений остается неопределенной [4].

Еще одной отличительной чертой заболеваний мелких сосудов являются расширенные периваскулярные пространства. В здоровых тканях эти пространства представлены как часть сложной системы дренажа мозговой жидкости, которая поддерживает обмен жидкости в организме, а также может способствовать выведению ненужных продуктов из мозга [6]. Выявление их расширения является одним из предикторов развития сосудистых когнитивных расстройств [14].

Периваскулярные пространства обычно следуют за типичным курсом сосуда. Поскольку они следуют по пути проникающих сосудов, они имеют линейный ход параллельно курсу сосуда или круглый/яйцевидный с диаметром, как правило, менее 3 мм, когда изображение перпендикулярно направлению сосуда. На T2-взвешенных изображениях они выглядят как гиперинтенсивные очаги, на T1 – как гипоинтенсивные. Они отличаются от лакун отсутствием гиперинтенсивного сигнала по их периферии в режиме FLAIR и, как правило, меньшими размерами [8]. Периваскулярные пространства обычно локализуются в семиовальном центре, подкорковых образованиях и гиппокампе.

Лейкоареоз – диффузное изменение ткани белого вещества головного мозга, которое включает деструкцию волокон белого вещества с утратой миелина (демиелинизация), очаги неполного некроза – «неполные» инфаркты (с частичной или полной демиелинизацией и избиратель-

ной утратой клеточных элементов или аксонов, но без четко отграниченной зоны некроза), персистирующий отек ткани мозга, расширение внеклеточных пространств, образование кист, ангиоэктазии. Различают перивентрикулярный лейкоареоз, имеющий вид «шапочек», расположенных вокруг переднего или заднего полюсов боковых желудочков, либо равномерной или неравномерной полосы, окружающей их по периметру, и субкортикальный, представляющий собой множественные рассеянные или сливающиеся очажки в глубоких отделах больших полушарий, включая семиовальный центр. Поражение белого вещества предполагаемого сосудистого происхождения представляет собой гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях.

Длительно существующая артериальная гипертензия также оказывает негативное влияние на венозную систему мозга. При наличии лейкоареоза отмечается утолщение стенок перивентрикулярных вен и венул [3].

Основные нейровизуализационные проявления болезни мелких сосудов были систематизированы и описаны в STRIVE (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging) [15].

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Нервный гомеостаз во многом зависит от состояния церебральных сосудов, которые обеспечивают необходимое распределение питательных веществ и кислорода в мозге в соответствии с уровнем метаболизма. Таким образом, адекватный мозговой кровоток определяет нормальное функционирование нейронов. Решающую роль в обеспечении этого механизма играет гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). ГЭБ формируется эндотелиальными клетками с плотными контактами между ними. Эти плотные соединения определяют изолирующие свойства ГЭБ [3].

Нейроны, глиальные клетки (астроциты, микроглия, олигодендроциты), сосудистые элементы (эндотелиальные и гладкомышечные клетки, перициты, базальная мембрана) и внеклеточный матрикс в комплексе формируют нейроваскулярную единицу. Нейроваскулярная единица является тем комплексом, который обеспечивает связь нейрональной активности с локальной церебральной перфузией [3]. Нарушение функционирования нейроваскулярной единицы как единого целого с функциональным разобщением их основных элементов наблюдается при хронической сосудистой мозговой недостаточности [16]. При ишемическом повреждении нарушаются межклеточные взаимодействия внутри нейроваскулярной единицы, что приводит к повреждению ГЭБ, гибели нейрональных клеток, глиальной реакции и инфильтрации иммунными клетками. Одним из ключевых моментов является нарушение феномена функциональной гиперемии, то есть регуляции мозгового кровотока в соответствии с изменяющейся нейрональной активностью [17].

На сегодняшний день нейрохимическая основа сосудистых когнитивных расстройств полностью не выяснена, хотя все больше данных свидетельствуют о том, что раз-

личные компоненты, например окислительный стресс, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция, нейротрансмиттерный дисбаланс и гипервозбудимость коры, принимают в этом участие [3, 4, 18].

Большинство морфологических изменений при сосудистой мозговой недостаточности локализуется в подкорковых отделах и белом веществе лобных долей, что определяется особенностями кровоснабжения этих отделов. Как известно, лейкоареоз и лакунарные инфаркты поражают лобно-подкорковые связи, которые наряду с нарушением исполнительных функций, дефицитом внимания могут приводить к расстройствам регуляции поведения [18]. Соответственно, в клинической картине на первый план выходят симптомы поражения этих отделов.

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Одним из основных и наиболее часто встречающихся симптомов являются сосудистые когнитивные нарушения. С клинической точки зрения сосудистые когнитивные нарушения характеризуются чрезвычайно вариабельным когнитивным дефицитом, сильно зависящим от локализации и тяжести сосудистого повреждения. Тем не менее из-за частоты заболеваний мелких сосудов обычно наблюдаются клинические проявления, связанные с нарушением лобного кровообращения, включая исполнительную дисфункцию и дефицит внимания [19]. Так, было показано, что лакунарные инсульты, чаще всего располагающиеся в области таламуса и путамена, приводят к ухудшению исполнительных функций и снижению скорости протекания психических процессов [20]. Субъективное когнитивное снижение у больных с цереброваскулярной патологией было связано с наличием лакун (OR 1,48) [21]. В the Nun Study наличие лакунарных инсультов повышало риск развития деменции у участников с альцгеймеровской патологией [22]. Следует отметить, что гиперинтенсивность белого вещества также ассоциируется с повышенным риском развития деменции и, в частности, ухудшением когнитивной скорости и исполнительной функции [23].

Описанные морфологические изменения приводят к развитию вторичной дисфункции лобных долей в результате нарушения взаимосвязи лобных долей и подкорковых образований, то есть формирования синдрома разобщения [24]. Наряду с исполнительной дисфункцией могут возникать нарушения мотивации, критики, контроля поведения. Зрительно-пространственные нарушения менее распространены и могут возникать в связи с поражением ряда подкорковых образований, в частности таламуса и хвостатого ядра. Менее характерным является нарушение кратковременной памяти, которое проявляется при свободном воспроизведении и может быть компенсировано категориальным подсказкой.

В то же время ни один нейропсихологический паттерн не позволяет абсолютно дифференцировать сосудистые когнитивные расстройства от когнитивных нарушений другой этиологии. Однако пациенты с сосудистыми когнитивными расстройствами имеют тенденцию к худшему выполнению тестов на исполнительные функции по

сравнению с тестами на нарушения памяти. Также у них более часто отмечаются сложности с поддержанием необходимой скорости психических процессов [25]. Совокупный показатель менее значимых нарушений памяти и худшей речевой активности позволил дифференцировать сосудистые когнитивные расстройства и болезнь Альцгеймера с чувствительностью 85%, специфичностью 67% [26].

В то время как крупные ишемические инсульты или кровоизлияния обычно вызывают явный когнитивный дефицит из-за грубых повреждений, в условиях хронического микрососудистого повреждения лейкоареоз или микрокровоизлияния молекулярные и синаптические изменения могут способствовать медленно прогрессирующему когнитивному снижению [3, 4]. В Маастрихском исследовании, включавшем данные обследования 3011 участников (возраст $59,5 \pm 8,2$), показатели микрососудистой дисфункции были связаны с худшим показателем когнитивной функции (стандартизированный β , $-0,087$ [95% ДИ, от $-0,127$ до $-0,047$]) независимо от возраста, уровня образования, пола, наличия сахарного диабета 2-го типа, курения, употребления алкоголя, артериальной гипертензии, отношения общего холестерина к показателю липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, приема липидмодифицирующих препаратов, перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии и плазменных биомаркеров воспаления. Показатель микрососудистой дисфункции был связан с ухудшением памяти и скорости обработки информации, но не с ухудшением исполнительной функции [27].

В последних международных критериях сосудистых когнитивных расстройств, представленных рабочей группой VASCOG (Международного общества по сосудистым поведенческим и когнитивным расстройствам) [28], отмечена особая значимость нарушений скорости обработки информации, внимания и/или лобных регуляторных функций, часто в сочетании с личностными или эмоциональными расстройствами. В то же время раннее присоединение нарушений памяти, речи, праксиса и гнозиса является менее характерным, за исключением случаев наличия у больного очагов поражения соответствующей локализации.

СОСУДИСТАЯ ДЕПРЕССИЯ

Другим весьма распространенным симптомом заболеваний мелких сосудов является сосудистая депрессия. Частота сосудистой депрессии, по данным литературы, составляет от 40 до 60 %, хотя нами были получены более высокие показатели – до 70% [29].

Депрессия позднего возраста или сосудистая депрессия связана с церебральным поражением мелких сосудов. В проспективном исследовании с участием 228 пациентов с когнитивными нарушениями было показано, что большая выраженность цереброваскулярной патологии была связана с большей тяжестью депрессии, отмечалась ассоциация с гиперинтенсивностью белого вещества и лакунами [30].

Анализ микроструктурных изменений белого вещества у больных с подкорковыми сосудистыми когнитивными и эмоциональными нарушениями показал, что изменения белого вещества могут быть связаны с исполнительной дисфункцией и памятью, а структурные изменения в мозжечке могут лежать в основе механизма депрессивных симптомов у этих пациентов [31]. По данным других авторов, некогнитивные корреляты лейкоареоза включают риск депрессии [32, 33].

Проведенные исследования показали, что у больных с сочетанием когнитивных и аффективных нарушений, как правило, отмечаются более выраженные цереброваскулярные поражения. Постинсультные пациенты с синдромом депрессии и исполнительной дисфункции демонстрировали более высокие объемы гиперинтенсивности белого вещества и чаще имели левосторонние поражения по сравнению с пациентами только с когнитивными или эмоциональными нарушениями. У них были более частые предшествующие инфаркты и более выраженная патология церебральных мелких сосудов, а также более глобальная атрофия головного мозга. У этой категории больных отмечалось более продолжительное течение депрессии по сравнению только с постинсультной депрессией и стабильная картина ухудшения когнитивных функций [34].

Все морфологические признаки церебральных заболеваний мелких сосудов, включая лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, церебральные микрокровоизлияния и расширенные периваскулярные пространства, связаны с симптомами депрессии после инсульта, что было подтверждено в процессе 15-месячного наблюдения пациентов с легким и умеренным острым ишемическим инсультом [35].

Присоединение аффективных нарушений в значительной степени утяжеляет существующий когнитивный дефицит. В исследовании «Здоровье и старение мозга среди пожилых латиноамериканцев» (HABLE) показано, что коморбидная депрессия и высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний были связаны с ухудшением когнитивных функций и повышенным риском развития умеренных когнитивных расстройств. Когнитивный дефицит в основном затрагивал исполнительную дисфункцию [36].

Депрессия связана с повышенным риском развития деменции. В этом плане большой интерес представляет широкомасштабное исследование с участием более 3,3 млн человек в возрасте 50 лет и старше, проведенное в Швеции. В течение среднего периода наблюдения 10,41 (от 0 до 35) года из изучаемой когорты деменция была диагностирована в общей сложности у 9802 человек. Наличие депрессии достоверно повышало риск развития деменции в целом в 2,47 раза, а сосудистой деменции – в 2,68 раза [37].

Одной из причин такого взаимодействия может быть то, что депрессия сама по себе приводит к развитию когнитивных нарушений. У здоровых пожилых людей депрессия ассоциирована с низким уровнем внимания, памяти, речевой активности [38]. При сосудистой депрессии часто отмечаются исполнительная дисфункция, поте-

ря энергии, психомоторное замедление, мотивационные проблемы, снижение скорости обработки информации и зрительно-пространственные нарушения [39].

В настоящее время одной из основополагающих является гипотеза сосудистой депрессии, согласно которой цереброваскулярная болезнь может предрасполагать, ускорять или делать более стойкими некоторые гериатрические депрессивные синдромы. Клиническая картина сосудистой депрессии характеризуется когнитивными нарушениями, включающими исполнительную дисфункцию, психомоторное замедление, нарушение эпизодической памяти [40]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что депрессия вызывает множественные функциональные нарушения церебральной микроциркуляции, которые отражаются на состоянии мозга и играют критическую роль в патогенезе когнитивных нарушений и цереброваскулярных событий [41].

При депрессии и когнитивном снижении также отмечен высокий уровень нейровоспалительных процессов: повышена активация микроглии, продукция провоспалительных цитокинов, уменьшено количество противовоспалительных молекул. Схожими являются процессы изменения выработки нейротрофических факторов, в частности мозгового нейротрофического фактора BDNF, который играет ключевую роль в пролиферации, дифференцировке и поддержании целостности нейронов [42].

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Наличие лежащей в основе данной патологии церебральной микроангиопатии делает актуальным использование в лечении этих больных препаратов с сосудистыми эффектами. В то же время развитие клинических проявлений связано с выраженными нарушениями со стороны различных нейротрансмиттерных систем. Коррекция возникающих нейротрансмиттерных нарушений также представляет собой весьма важную задачу. Учитывая это, наиболее предпочтительным является использование препаратов с мультимодальным действием. Одним из них является Вазобрал, который представляет собой сочетание двух компонентов: α -дигидроэргокрипина и кофеина.

α -дигидроэргокрипин – дигидрированное производное спорыньи, является блокатором α 1- и α 2-адренорецепторов, благодаря чему на фоне применения препарата отмечается улучшение церебрального кровоснабжения, уменьшение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, улучшение деформируемости эритроцитов, снижение проницаемости сосудистой стенки, увеличение количества функционирующих капилляров. Очень важным является то, что обладая вазодилатирующим эффектом, препарат не оказывает влияния на центральную гемодинамику, не вызывает гипотензивного эффекта, что было подтверждено результатами суточного мониторинга артериального давления в клинических исследованиях [43], а антиагрегантное действие Вазобрала не повышает риск развития кровотечений, в том числе у больных, получающих антиагреганты. На фоне применения Вазобрала отмечается повышение устойчивости клеток

мозга к ишемии (гипоксии) и усиление захвата глюкозы, что дает огромный нейрометаболический и нейропротективный эффект.

Кроме того, α -дигидроэргокриптин оказывает стимулирующее действие на дофаминергическую и серотонинергическую системы, благодаря чему наблюдаются положительные клинические эффекты со стороны когнитивной и эмоциональной сферы.

Вторым компонентом препарата является кофеин, который оказывает умеренный психостимулирующий и аналептический эффект. Кофеин повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает усталость и сонливость. Он также способствует повышению биодоступности α -дигидроэргокриптина, что позволяет говорить о синергическом взаимодействии компонентов препарата.

Положительный эффект Вазобрала в отношении когнитивных функций был подтвержден в целом ряде исследований. В Кохрановском метаанализе, включавшем результаты 12 исследований терапии деменции дигидроэргокриптином, был показан значительный положительный эффект при использовании препарата (OR 3,78, 95% ДИ, 2,72–5,27) [44].

Обследование 293 пациентов, которые в течение 3 месяцев получали Вазобрал, показало достоверное уменьшение выраженности когнитивных и аффективных нарушений, а также улучшение качества жизни пациентов. Оценка когнитивных функций по шкале MoCA выросла в среднем на 3,3 балла (на 14% от исходного уровня), при этом максимальная динамика была отмечена в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 19%), внимания (на 18%) и памяти (на 25%). При оценке эмоциональной сферы улучшение составило около 40% от исходного уровня. Это послужило причиной того, что 97% врачей через 3 месяца дали положительную оценку терапии. Следует отметить, что улучшение по шкале субъективных проявлений нарастало на протяжении всех 3 месяцев терапии: через 1 месяц выраженность жалоб уменьшилась на 29%, через 3 – на 56%, что свидетельствует о целесообразности длительного приема Вазобрала – на протяжении не менее 3 месяцев [43]. Положительное влияние на психоэмоциональное состояние было отмечено и в другом исследовании [45].

Открытое сравнительное многоцентровое исследование эффективности и переносимости различных режимов применения Вазобрала у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения (ПРИВАТ),

включавшее 1341 пациента, показало существенное улучшение состояния у 82,1% участников [46].

На фоне терапии Вазобралом у больных с цереброваскулярной патологией отмечалось уменьшение головной боли, головокружения, шума в ушах [47].

Несомненным преимуществом Вазобрала является его вегетостабилизирующее действие за счет положительного влияния на симпатическую нервную систему при снижении активности парасимпатической системы, что приводит к усилению пульсового кровенаполнения, нормализации тонуса сосудов и венозного оттока [48].

Кроме того, дополнительные клинические эффекты Вазобрала позволяют использовать его у коморбидных пациентов с вестибулярными и лабиринтными нарушениями ишемического генеза, болезнью Меньера. Применение препарата у таких больных позволяет избежать полипрогмазии, достичь большей приверженности пациентов терапии и снизить количество побочных эффектов. Кроме того, использование препаратов с мультимодальным действием имеет большое экономическое значение. Следует отметить, что Вазобрал отличается хорошей переносимостью, побочные эффекты отмечаются менее чем в 1% случаев [46]. Это позволяет безопасно использовать его даже у категории относительно тяжелых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические формы цереброваскулярной недостаточности чаще всего связаны с церебральной микроангиопатией, или болезнью мелких сосудов, которая характеризуется наличием лакун, микроинфарктов и микрокровоизлияний, лейкоареоза и расширенных периваскулярных пространств.

Одними из основных и наиболее часто встречающихся клинических симптомов являются сосудистые когнитивные нарушения и сосудистая депрессия. Сосуществование этих синдромов приводит к утяжелению течения основного заболевания. Наличие лежащей в основе данной патологии церебральной микроангиопатии делает актуальным использование в лечении этих больных препаратов с сосудистыми эффектами. Наиболее предпочтительным является использование препаратов с мультимодальным действием. Одним из таких препаратов является Вазобрал.



Поступила / Received 05.05.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2020

Принята в печать / Accepted 02.06.2020

Список литературы

1. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях*. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 176 с. Режим доступа: <https://03book.ru/upload/iblock/2a7/2a7672b57ae3949f1feac98d47ed1e19.pdf>.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В., Алехин А.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. В: Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцов В.И. (ред.) *Неврология. Национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970441435.html>.
3. Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I., Fateeva V.V., Khacheva K.K. et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatric Dis Treatment*. 2019;15:1381–1402. doi: 10.2147/NDT.S197032.
4. Jellinger K.A. Pathology and Pathogenesis of Vascular Cognitive Impairment – A Critical Update. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017.
5. Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I., Nedergaard M. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(17):2257–2274. doi: 10.1042/CS20160381

6. Brown R., Benveniste H., Black S.E., Charpak S., Dichgans M., Joutel A. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res.* 2018;114(11):1462–1473. doi: 10.1093/cvr/cvy113.
7. Rosenberg G.A. Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(7):1139–1151. doi: 10.1038/jcbfm.2011.197.
8. Гнедовская Е.В., Добрынина Л.А., Кротенкова М.В., Сергеева А.Н. МРТ в оценке прогрессирования церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(1):61–68. doi: 10.25692/ACEN.2018.1.9.
9. Sonnen J.A., Larson E.B., Crane P.K., Haneuse S., Li G., Schellenberg G.D. et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol.* 2007;62(4):406–413. doi: 10.1002/ana.21208.
10. Smith E.E., Schneider J.A., Wardlaw J.M., Greenberg S.M. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):272–282. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70307-6.
11. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(1):147–164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684.
12. Arvanitakis Z., Capuano A.W., Leurgans S.E., Buchman A.S., Bennett D.A., Schneider J.A. The relationship of cerebral vessel pathology to brain microinfarcts. *Brain Pathol.* 2017;27(1):77–85. doi: 10.1111/bpa.12365.
13. Raman M.R., Preboske G.M., Przybelski S.A., Gunter J.L., Senjem M.L., Vemuri P. et al. Antemortem MRI findings associated with microinfarcts at autopsy. *Neurology.* 2014;82(22):1951–1958. doi: 10.1212/WNL.0000000000000471.
14. Skrobot O.A., Attems J., Esiri M., Hortobagyi T., Ironside J.W., Kalaria R.N. et al. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain.* 2016;139(11):2957–2969. doi: 10.1093/brain/aww214.
15. Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke.* 2016;11(1):6–18. doi: 10.1177/1747493015607485.
16. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 448 с.
17. Боголепова А.Н. Патогенетические подходы к терапии хронической цереброваскулярной недостаточности. *Нервные болезни.* 2019;(3):16–20. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2019_16.pdf.
18. Vinciguerra L., Lanza G., Puglisi V., Fiscaro F., Pennisi M., Bella R., Cantone M. Update on the Neurobiology of Vascular Cognitive Impairment: From Lab to Clinic. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2977. doi: 10.3390/ijms21082977.
19. Andriuta D., Roussel M., Barbay M., Desprez-Wannepain S., Godefroy O. Differentiating between Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment: Is the "Memory Versus Executive Function" Contrast Still Relevant? *J Alzheimers Dis.* 2018;63(2):625–633. doi: 10.3233/jad-171097.
20. Jokinen H., Gouw A.A., Madureira S., Ylikoski R., van Straaten E.C., van der Flier W.M. et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology.* 2011;76(22):1872–1878. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821d752f.
21. Blom K., Koek H.L., Zwartbol M.H.T., van der Graaf Y., Kesseler L., Biessels G.J., Geerlings M.I. Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Meeta study. *Neurobiol Aging.* 2019;84:33–40. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.011.
22. Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A., Riley K.P., Greiner P.A., Markesbery W.R. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *JAMA.* 1997;277(10):813–817. doi: 10.1001/jama.1997.03540340047031.
23. DeBette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
24. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М.; 2019. 416 с. Режим доступа: <https://www.O3book.ru/upload/iblock/53f/53f4d14d3d620c2b98229aa736a98b68.pdf>.
25. Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H., Ellis W., Vinters H.V., Zarow C. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain.* 2007;130(3):731–739. doi: 10.1093/brain/awl385.
26. Ramirez-Gomez L., Zheng L., Reed B., Kramer J., Mungas D., Zarow C. et al. Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;44(1-2):1–11. doi: 10.1159/000477344.
27. Rensma S.P., van Sloten T.T., Houben A.J.H.M., Köhler S., van Bortel M.P.J., Berendschot T. et al. Microvascular Dysfunction Is Associated With Worse Cognitive Performance: The Maastricht Study. *Hypertension.* 2020;75(1):237–245. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13023.
28. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
29. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. 2-е изд.* М.: МЕДпресс-информ; 2017. 208 с. Режим доступа: <https://www.O3book.ru/upload/iblock/188/18861f5dced9b738e01c41eab61537ef.pdf>.
30. Kim Y., Jang H., Kim S.J., Cho S.H., Kim S.E., Kim S.T. et al. Vascular Effects on Depressive Symptoms in Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(2):597–605. doi: 10.3233/jad-180394.
31. Xu Z., Wang J., Lyu H., Wang R., Hu Y., Guo Z. et al. Alterations of White Matter Microstructure in Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment with and without Depressive Symptoms. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(4):1565–1573. doi: 10.3233/JAD-190890.
32. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(6):619–624. doi: 10.1136/jnnp.2007.124651.
33. Baezner H., Blahak C., Poggesi A., Pantoni L., Inzitari D., Chabriat H. et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology.* 2008;70(12):935–942. doi: 10.1212/01.wnl.0000305959.46197.e6.
34. Douven E., Aalten P., Staals J., Schievink S.H.J., van Oostenbrugge R.J., Verhey F.R.J., Köhler S. Co-occurrence of depressive symptoms and executive dysfunction after stroke: associations with brain pathology and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(8):859–865. doi: 10.1136/jnnp-2017-317548.
35. Liang Y., Chen Y.K., Mok V.C., Wang D.F., Ungvari G.S., Chu W.C. et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated With Poststroke Depressive Symptoms: A 15-Month Prospective Study. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:46. doi: 10.3389/fnagi.2018.00046.
36. Johnson L.A., Large S.E., Izurieta Munoz H., Hall J.R., O'Bryant S.E. Vascular Depression and Cognition in Mexican Americans. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019;47(1-2):68–78. doi: 10.1159/000494272.
37. Holmquist S., Nordström A., Nordström P. The association of depression with subsequent dementia diagnosis: A Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016. *PLoS Med.* 2020;17(1):e1003016. doi: 10.1371/journal.pmed.1003016.
38. MacAulay R.K., Halpin A., Cohen A.S., Calamia M., Boeve A., Zhang L. et al. Predictors of Heterogeneity in Cognitive Function: APOE-ε4, Sex, Education, Depression, and Vascular Risk. *Arch Clin Neuropsychol.* 2020. doi: 10.1093/arclin/acia014.
39. Боголепова А.Н. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(53):26–31. doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-26-31.
40. Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry.* 2013;18:963–974. doi: 10.1038/mp.2013.20.
41. Burrage E., Marshall K.L., Santanam N., Chantler P.D. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circ.* 2018;4(2):43–53. doi: 10.4103/bc.bc_6_18.
42. Linnemann C., Lang U.E. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front Pharmacol.* 2020;11:279. doi: 10.3389/fphar.2020.00279.
43. Левин О.С., Баранцевич Е.Р., Бельская Г.Н., Васенина Е.Е., Копишинская С.В., Лукашевич И.Г. и др. Эффективность комбинированного препарата вазобрал при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(10):25–29. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/031997-72982014105>.
44. Schneider L., Olin J.T., Novit A., Luczak S. Hydergine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2000(3):CD000359. doi: 10.1002/14651858.CD000359.
45. Аведисова А.С., Файзуллоев А.А., Бугаева Т.П. Динамика когнитивных функций у больных с эмоционально-лабильными расстройствами сосудистого генеза при лечении Вазобралом. *Клиническая фармакология и терапия.* 2004;13(2):1–4. Режим доступа: <https://medi.ru/info/8059/>
46. Камчатнов П.Р. Результаты применения препарата вазобрал у пациентов с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(10):70–72. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2011/10/031997-729820111014>.
47. Лебедева А.В., Камчатнов П.Р., Бурд С.Г., Приказчиков С.В., Черкасова А.Е., Соловьева Т.Ю. Оценка качества жизни и приверженности лечению препаратом вазобрал пациентов с головокружением. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(2):28–34. doi: 10.17116/jnevro201911902128.
48. Костенко Е.В., Энеева М.А. Хронические цереброваскулярные болезни: патогенетическая гетерогенность и терапевтические стратегии. *Медицинский совет.* 2018;(18):50–55. doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-50-55.

References

- Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Cognitive impairment in cerebrovascular diseases*. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 160 p. (In Russ.) Available at: <https://03book.ru/upload/iblock/2a7/2a7672b57ae3949f1feac98d47ed1e19.pdf>.
- Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Gudkova V.V., Alekhin A.V. Chronic cerebrovascular insufficiency. In: Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I. (eds.) *Neurology. National leadership*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedlib.ru/book/ISBN9785970441435.html>.
- Parfenov V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I., Fateeva V.V., Khacheva K.K. et al. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatric Dis Treatment*. 2019;15:1381–1402. doi: 10.2147/NDT.S197032.
- Jellinger K.A. Pathology and Pathogenesis of Vascular Cognitive Impairment – A Critical Update. *Front Aging Neurosci*. 2013;5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017.
- Mestre H., Kostrikov S., Mehta R.I., Nedergaard M. Perivascular Spaces, Glymphatic Dysfunction, and Small Vessel Disease. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(17):2257–2274. doi: 10.1042/CS20160381.
- Brown R., Benveniste H., Black S.E., Charpak S., Dichgans M., Joutel A. et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1462–1473. doi: 10.1093/cvr/cvy113.
- Rosenberg G.A. Neurological diseases in relation to the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(7):1139–1151. doi: 10.1038/jcbfm.2011.197.
- Gnedovskaya E.V., Dobrynina L.A., Krotchenkova M.V., Sergeeva A.N. MRI in the assessment of cerebral small vessel disease. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(1):61–68. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2018.1.9.
- Sonnen J.A., Larson E.B., Crane P.K., Haneuse S., Li G., Schellenberg G.D. et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007;62(4):406–413. doi: 10.1002/ana.21208.
- Smith E.E., Schneider J.A., Wardlaw J.M., Greenberg S.M. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):272–282. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70307-6.
- Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(1):147–164. doi: 10.1212/CON.0000000000000684.
- Arvanitakis Z., Capuano A.W., Leurgans S.E., Buchman A.S., Bennett D.A., Schneider J.A. The relationship of cerebral vessel pathology to brain microinfarcts. *Brain Pathol*. 2017;27(1):77–85. doi: 10.1111/bpa.12365.
- Raman M.R., Preboske G.M., Przybelski S.A., Gunter J.L., Senjem M.L., Vemuri P. et al. Antemortem MRI findings associated with microinfarcts at autopsy. *Neurology*. 2014;82(22):1951–1958. doi: 10.1212/WNL.0000000000000471.
- Skrobot O.A., Attems J., Esiri M., Hortobagyi T., Ironside J.W., Kalaria R.N. et al. Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain*. 2016;139(11):2957–2969. doi: 10.1093/brain/aww214.
- Charidimou A., Pantoni L., Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: a road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6–18. doi: 10.1177/1747493015607485.
- Levin O.S. *Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice*. Moscow: MEDpress-inform; 2019. 448 p. (In Russ.)
- Bogolepova A.N. Pathogenetic approaches to the treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2019;3(3):16–20. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2019_16.pdf.
- Vinciguerra L., Lanza G., Puglisi V., Fiscaro F., Pennisi M., Bella R., Cantone M. Update on the Neurobiology of Vascular Cognitive Impairment: From Lab to Clinic. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2977. doi: 10.3390/ijms21082977.
- Andriuta D., Roussel M., Barbay M., Desprez-Wannepain S., Godefroy O. Differentiating between Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment: Is the "Memory Versus Executive Function" Contrast Still Relevant? *J Alzheimers Dis*. 2018;63(2):625–633. doi: 10.3233/jad-171097.
- Jokinen H., Gouw A.A., Madureira S., Ylikoski R., van Straaten E.C., van der Flier W.M. et al. Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology*. 2011;76(22):1872–1878. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821d752f.
- Blom K., Koek H.L., Zwartbol M.H.T., van der Graaf Y., Kesseler L., Biessels G.J., Geerlings M.I. Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiol Aging*. 2019;84:33–40. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.011.
- Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A., Riley K.P., Greiner P.A., Markesbery W.R. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *JAMA*. 1997;277(10):813–817. doi: 10.1001/jama.1997.03540340047031.
- Debette S., Markus H.S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
- Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Vorobev S.V. *Cognitive impairment: a guide for doctors*. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.) Available at: <https://www.03book.ru/upload/iblock/53f/53f4d14d3d620c2b98229a736a98b68.pdf>.
- Reed B.R., Mungas D.M., Kramer J.H., Ellis W., Vinters H.V., Zarow C. et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*. 2007;130(3):731–739. doi: 10.1093/brain/awl385.
- Ramirez-Gomez L., Zheng L., Reed B., Kramer J., Mungas D., Zarow C. et al. Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44(1–2):1–11. doi: 10.1159/000477344.
- Rensma S.P., van Sloten T.T., Houben A.J.H.M., Köhler S., van Boxtel M.P.J., Berendschot T. et al. Microvascular Dysfunction Is Associated With Worse Cognitive Performance: The Maastricht Study. *Hypertension*. 2020;75(1):237–245. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13023.
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S.E. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–218. doi: 10.1097/WAD.000000000000034.
- Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Depressive disorders in patients with cerebrovascular disease*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 208 p. (In Russ.) Available at: <https://www.03book.ru/upload/iblock/188/18861f5dced9b738e01c41eab61537ef.pdf>.
- Kim Y., Jang H., Kim S.J., Cho S.H., Kim S.E., Kim S.T. et al. Vascular Effects on Depressive Symptoms in Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(2):597–605. doi: 10.3233/jad-180394.
- Xu Z., Wang J., Lyu H., Wang R., Hu Y., Guo Z. et al. Alterations of White Matter Microstructure in Subcortical Vascular Mild Cognitive Impairment with and without Depressive Symptoms. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(4):1565–1573. doi: 10.3233/JAD-190890.
- Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(6):619–624. doi: 10.1136/jnnp.2007.124651.
- Baezner H., Blahak C., Poggesi A., Pantoni L., Inzitari D., Chabriet H. et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology*. 2008;70(12):935–942. doi: 10.1212/01.wnl.0000305959.46197.e6.
- Douven E., Aalten P., Staals J., Schievink S.H.J., van Oostenbrugge R.J., Verhey F.R.J., Köhler S. Co-occurrence of depressive symptoms and executive dysfunction after stroke: associations with brain pathology and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):859–865. doi: 10.1136/jnnp-2017-317548.
- Liang Y., Chen Y.K., Mok V.C., Wang D.F., Ungvari G.S., Chu W.C. et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated With Poststroke Depressive Symptoms: A 15-Month Prospective Study. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:46. doi: 10.3389/fnagi.2018.00046.
- Johnson L.A., Large S.E., Izurieta Munoz H., Hall J.R., O'Bryen S.E. Vascular Depression and Cognition in Mexican Americans. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(1–2):68–78. doi: 10.1159/000494272.
- Holmquist S., Nordström A., Nordström P. The association of depression with subsequent dementia diagnosis: A Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016. *PLoS Med*. 2020;17(1):e1003016. doi: 10.1371/journal.pmed.1003016.
- MacAulay R.K., Halpin A., Cohen A.S., Calamia M., Boeve A., Zhang L. et al. Predictors of Heterogeneity in Cognitive Function: APOE-e4, Sex, Education, Depression, and Vascular Risk. *Arch Clin Neuropsychol*. 2020. doi: 10.1093/arclin/acia014.
- Bogolepova A.N. Vascular depression and cognitive dysfunction. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(35):26–31. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2019-35-26-31.
- Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18:963–974. doi: 10.1038/mp.2013.20.

41. Burrage E., Marshall K.L., Santanam N., Chantler P.D. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circ.* 2018;4(2):43–53. doi: 10.4103/bc.bc_6_18.
42. Linnemann C., Lang U.E. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front Pharmacol.* 2020;11:279. doi: 10.3389/fphar.2020.00279.
43. Levin O.S., Barantsevich E.R., Bel'skaia G.N., Vasenina E.E., Kopishinskaia S.V., Lukashevich I.G. et al. Efficacy of the combination drug vasobral in chronic vascular encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;114(10):25–29. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2014/10/031997-72982014105>.
44. Schneider L., Olin J.T., Novit A., Luczak S. Hydergine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2000(3):CD000359. doi: 10.1002/14651858.CD000359.
45. Avedisova A.S., Fayzuloev A.A., Bugaeva T.P. Dynamics of cognitive functions in patients with emotionally labile disorders of vascular genesis on the background of Vasobral therapy. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2004;13(2):42–47. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8059>.
46. Kamchatnov P.R. The use of vasobral in patients with chronic cerebrovascular disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(10):70–72. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2011/10/031997-729820111014>.
47. Lebedeva A.V., Kamchatnov P.R., Burd S.G., Prikazchikov S.V., Cherkasova A.E., Solovyeva T.Yu. Assessment of quality of life and treatment adherence in patients with dizziness treated with vasobral. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(2):28–34. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911902128.
48. Kostenko E.V., Eneeva M.A. Chronic cerebrovascular disease: pathogenetic heterogeneity and therapeutic strategies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(18):50–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-50-55.

Информация об авторе:

Боголепова Анна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; руководитель отдела когнитивных нарушений, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр мозга и нейротехнологий»; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10; Scopus Author ID: 6602240836; e-mail: annabogolepova@yandex.ru

Information about the author:

Anna N. Bogolepova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Cognitive Disorders, Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Brain and Neurotechnology"; 1, Bldg. 10, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 6602240836; e-mail: annabogolepova@yandex.ru