

Боголепова А.Н.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава
России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция

Сосудистая депрессия является весьма частым и серьезным осложнением цереброваскулярных заболеваний. Сосудистые факторы играют важную роль в формировании аффективных нарушений. Депрессия, в свою очередь, также оказывает негативное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, способствуя ее прогрессированию, ухудшает качество жизни пациентов, снижает функциональную активность, увеличивает смертность, повышает риск развития инсульта. Диагноз сосудистой депрессии подтверждается обнаружением на МРТ лейкоареоза, при этом имеет значение гиперинтенсивность глубоких отделов белого вещества. Очень важными особенностями сосудистой депрессии являются наличие когнитивных нарушений и повышение риска развития деменции.

Ключевые слова: цереброваскулярное заболевание; сосудистая депрессия; лейкоареоз, когнитивные нарушения; деменция.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

Для ссылки: Боголепова АН. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):26–31.

Vascular depression and cognitive dysfunction

Bogolepova A.N.

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

Vascular depression is a very frequent and serious complication of cerebrovascular diseases. Vascular factors play an important role in the development of affective disorders. Depression, in turn, also has a negative impact on the course of cardiovascular disease, contributing to its progression, worsens quality of life in patients, reduces functional activity, increases mortality, and increases the risk of stroke. The diagnosis of vascular depression is confirmed by MRI detection of leukoaraiosis; in this case, deep white matter hyperintensities are of importance. The very important features of vascular depression are the presence of CI and an increased risk of dementia.

Keywords: cerebrovascular disease; vascular depression; leukoaraiosis; cognitive impairment; dementia.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova AN. Vascular depression and cognitive dysfunction. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):26–31.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31

По данным Минздрава России, в нашей стране на 2017 г. зарегистрировано 6035,4 больного цереброваскулярными заболеваниями на 100 тыс. взрослого населения [1]. Одной из наиболее распространенных форм цереброваскулярной патологии является хроническая ишемия головного мозга.

Под хронической ишемией головного мозга понимают многоочаговое нарушение функций головного мозга, имеющее прогрессирующее течение и формирующееся на фоне сосудистых факторов риска (ФР), которые изменяют мозговое кровообращение и приводят к биохимическим, нейромедиаторным нарушениям [2].

Один из часто встречающихся в клинической картине заболевания симптомов — эмоциональные нарушения, которые отмечаются у 40–60% больных. По нашим данным, частота развития депрессии при хронической ишемии мозга может превышать 70% [3]. Депрессивные расстройства у больных с хронической ишемией головного мозга получили название «сосудистая депрессия».

Первоначально сосудистая депрессия определялась как депрессия с поздним началом у больных с клинически-

ми и/или нейрорадиологическими доказательствами диффузного билатерального поражения белого вещества при болезнях мелких сосудов, которые характеризуются сосудистыми ФР, такими как гипертензия, сахарный диабет, каротидный стеноз, фибрилляция предсердий и гиперлипидемия [4].

Взаимосвязь цереброваскулярной и аффективной патологии представляется чрезвычайно сложной и неоднозначной. С одной стороны, депрессивное расстройство может возникнуть на фоне сосудистого заболевания головного мозга, с другой — цереброваскулярное поражение может быть дополнительно спровоцировано эмоциональными нарушениями. Такая взаимосвязь обусловлена тем, что оба этих процесса имеют в своей основе некоторые общие патогенетические и генетические детерминанты [5].

Сосудистые факторы играют важную роль в формировании аффективных нарушений. В 2011 г. в Польше была исследована репрезентативная для страны случайная выборка из 2413 субъектов в возрасте от 18 до 79 лет. Депрессивные симптомы были обнаружены у 23,4% мужчин и 33,4% женщин ($p < 0,0001$). Распространенность депрессии

увеличивалась с возрастом — от 16,5% в самой молодой группе мужчин до 48,3% в самой пожилой группе женщин. Депрессивные расстройства были значительно более распространены у субъектов, страдающих артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инсультом, фибрилляцией предсердий и диабетом, а также у женщин после инфаркта миокарда [6]. Тесная связь депрессии позднего возраста с сердечно-сосудистым поражением была продемонстрирована в исследовании R. Paranthaman и соавт. [7].

Депрессия, в свою очередь, также оказывает негативное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, способствуя ее прогрессированию, ухудшает качество жизни пациентов, способствует снижению функциональной активности, увеличению смертности. В исследование «Три города» были включены взрослые в возрасте 65 лет и старше, которые были обследованы на начальном этапе в период с 1999 по 2001 г. и через 2, 4, 7 и 10 лет наблюдения. Всего было обследовано 7377 участников (63,7% — женщины) в возрасте $73,8 \pm 5,4$ года, не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний при базовом обследовании. Депрессивные расстройства присутствовали на разных этапах у 19–22% обследуемых. После корректировки на исходные социально-демографические факторы, сосудистые ФР депрессия была связана с повышением риска смертности на 28% [отношение рисков (HR) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,55] [8]. В другой работе была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем депрессии и показателем самооценки приверженности лечению [9].

Длительно существующая нелеченая депрессия является независимым ФР развития инсульта после контроля других факторов (артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, заболеваний сердца, курения), а также опосредованным ФР инсульта — через увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11]. Было показано повышение риска развития инсульта у больных с депрессивным расстройством, причем это было продемонстрировано как у женщин среднего возраста [12], так и у пожилых пациентов [13]. Проведенный A. Pan и соавт. [14] ме-

таанализ исследований влияния депрессии на заболеваемость и смертность от инсульта (28 проспективных когортных исследований, включавших более 317 тыс. участников, более 8 тыс. случаев инсульта) показал, что депрессия статистически достоверно увеличивает не только риск развития инсульта, но и смертность после него [14].

Отличительными особенностями клинической картины депрессии у пожилых людей являются превалирование апатии, заторможенности, потеря интереса к привычным занятиям, снижение мотивации и инициативы, снижение аппетита, безразличие. Характерны погруженность в печальные, часто навязчивые переживания, сильная тревога за себя и близких. У пожилых при депрессии сильнее, чем в других возрастных группах, выражены двигательные нарушения и астенические проявления [15].

Среди наиболее характерных симптомов можно выделить ангедонию — отсутствие чувства удовлетворения и ощущение снижения энергии (анергия), а также высокую представленность соматических симптомов. В то же время для этих пациентов не характерны подавленность и тоска. Они редко жалуются на снижение настроения и отрицают наличие этого симптома. Сосудистая депрессия редко бывает тяжелой и, как правило, не сопровождается суицидальными мыслями или действиями [16].

Существуют значительные доказательства того, что по клиническим проявлениям сосудистая депрессия отличается от несосудистой депрессии у пожилых (см. таблицу) [17].

Диагноз сосудистой депрессии подтверждается обнаружением при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) изменений, соответствующих клинически «немому» инфаркту или лейкоареозу [18]. В проспективном продольном когортном исследовании репрезентативной выборки населения из Дижона (Франция) было изучено 1440 участников в возрасте 65–80 лет (средний возраст 72 года; 59,5% женщин) без депрессии, деменции или инсульта в начале исследования [19]. Наблюдения, проводившиеся на протяжении 10-летнего периода, показали, что объем лейкоареоза и специфические депрессивные симпто-

Клинические признаки сосудистой и несосудистой депрессии

Сосудистая депрессия	Несосудистая депрессия
Начало депрессии в возрасте 65 лет и старше	Возможно начало депрессии в возрасте 50–60 лет
Отсутствие семейного анамнеза	Указание на депрессию в семейном анамнезе
Исполнительная дисфункция, потеря энергии, субъективное чувство грусти, ангедония, психомоторное замедление, мотивационные проблемы, снижение скорости обработки информации и зрительно-пространственные нарушения; депрессивная симптоматика может не соответствовать критериям какого-либо расстройства настроения по DSM-V	Депрессия в соответствии с диагностическими критериями DSM-V, повышенная суицидальность, сниженная беглость речи
Повышенное бремя кардиальных заболеваний, повышенные показатели сосудистого риска (артериальная гипертензия и др.)	Более низкая или такая же кардиальная заболеваемость
Более высокий риск снижения когнитивных функций и прогрессирования деменции	Более низкий или аналогичный риск когнитивного снижения и прогрессирования деменции
Большая устойчивость к лечению и худший результат	Более низкая или такая же устойчивость к лечению
Коллеблющееся течение КН из-за прогрессирования поражения белого вещества	
Связано с повышенной смертностью	

Примечание. КН — когнитивные нарушения.

мы имеют клиническое и прогностическое значение и позволяют выделять группы риска пациентов, подверженных депрессии и деменции.

Кросс-секционный анализ показал, что гиперинтенсивность глубинных отделов белого вещества достоверно ассоциирована с депрессией [$n=2261$; отношение шансов (ОШ) 1,02; 95% ДИ 1,00–1,04; $p=0,02$], в то время как перивентрикулярный лейкоареоз ($n=3813$; ОШ 1,08; 95% ДИ 0,99–1,17; $p=0,07$) и в целом поражение белого вещества — нет ($n=5876$; ОШ 1,12; 95% ДИ 0,96–1,30; $p=0,14$) [20].

В рамках многоцентрового проспективного исследования, проведенного в Центре клинических исследований деменции в Южной Корее (CREDOS), было выполнено наблюдение за 590 пациентами с диагнозом умеренного когнитивного нарушения (УКН) и без предшествующей истории депрессии. Базовая распространенность клинически значимых симптомов депрессии составила 51,4%. Депрессия была ассоциирована с глубинным подкорковым, но не перивентрикулярным лейкоареозом [21]. У пожилых больных с депрессией показано наличие более выраженных и распространенных зон гиперинтенсивности белого вещества, определенные микроструктурные изменения в глубинных отделах белого вещества [22, 23]. Схожие результаты, касающиеся взаимосвязи микроструктурного поражения белого вещества и депрессии, были получены в работе M. Pasi и соавт. [24].

Несмотря на то что связь сосудистой депрессии с гиперинтенсивностью белого вещества на МРТ установлена, остается нерешенным вопрос о выявлении причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и депрессией [25].

Лейкоареоз приводит к структурному повреждению лобно-подкорковых кругов с нарушением кортико-стриато-паллидо-таламо-кортикальных путей [5]. Повреждения белого вещества чаще затрагивают отделы, связанные с эмоциональной и когнитивной сферами, т. е. верхний и нижний продольные пучки, поясной пучок и фронтальные проекции мозолистого тела, вызывая дисфункцию фронтального и фронтолимбического трактов [26].

Многоцентровое продольное исследование показало, что лейкоареоз предшествует развитию депрессивного эпизода. Большая выраженность поражения белого вещества может рассматриваться как ФР, позволяющий предсказать будущую депрессию [27]. Было показано, что лица с тяжелым поражением глубинных отделов белого вещества имели в 8 раз более высокий риск развития депрессивных расстройств в последующие 3 года [27]. Таким образом, лейкоареоз может служить биомаркером сосудистой депрессии [28], что подтверждается результатами европейского многоцентрового исследования LADIS, которые показали, что исходная тяжесть лейкоареоза является предиктором развития или тяжести депрессии на протяжении последующих 3 лет [29].

Депрессия вызывает множественные функциональные нарушения церебральной микроциркуляции, которые играют важную роль в патогенезе КН и цереброваскулярных событий [30].

Недавно был выполнен метаанализ 48 исследований, включавших данные о 43 600 участниках со средним периодом наблюдения 3,7 года, который позволил выявить признаки, характерные для больных с депрессией позднего возраста [31]. С депрессией были связаны более высокие уров-

ни эндотелиальных биомаркеров в плазме (растворимая молекула межклеточной адгезии 1: ОШ 1,58; 95% ДИ 1,28–1,96), гиперинтенсивность белого вещества (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,19–1,39), церебральные микрокровоизлияния (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,03–1,34) и церебральные (микро) инфаркты (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,21–1,39). Продольные исследования показали значительную связь гиперинтенсивности белого вещества с депрессией (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,09–1,30). Был сделан вывод, что как периферическая, так и церебральная форма микрососудистой дисфункции связаны с более высокой вероятностью поздней депрессии, т. е. микрососудистая дисфункция может стать потенциальной мишенью для профилактики и лечения депрессии.

Депрессия позднего возраста связана с изменениями головного мозга, включая атрофию гиппокампа, а не только поражение белого вещества [32]. Структурные изменения также вовлекают серое вещество, приводя к снижению объема орбитофронтальной и медиальной фронтальной коры, гиппокампа, парагиппокампа, миндалин, островка и поясной извилины [33–35], что приводит к дисфункции фронто-стриато-лимбической и орбитомедиальной префронтальной лимбической сети, которые играют важную роль в патофизиологии сосудистой депрессии [36]. Особое внимание уделяется атрофии медиальных отделов височной доли и гиппокампа [37], с которыми во многом связывают возникающую когнитивную дисфункцию.

При посмертных исследованиях пациентов с депрессией выявлены изменения морфологии нейронов, снижение их числа и уменьшение синаптических связей [38].

Хотя депрессия обычно объясняется теорией моноаминов, она гораздо более многофакторна. В последнее время все большее внимание привлекает проблема нейровоспаления и нервно-сосудистой дисфункции, что, возможно, позволит найти более комплексный подход к лечению депрессии. Роль нейровоспаления в патофизиологии депрессии подтверждается увеличением провоспалительных цитокинов за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышением резистентности к глюкокортикоидам и влиянием на синтез и метаболизм серотонина, нейрональный апоптоз и нейрогенез, а также нейропластичность. Гипотеза сосудистой депрессии основывается на данных о связи между сосудистыми заболеваниями и поздней депрессией и между ишемическими поражениями головного мозга и характерными депрессивными симптомами [39].

Были получены данные о повышении уровня С-реактивного белка у больных с депрессией позднего возраста [40].

Очень важной особенностью сосудистой депрессии является наличие КН. Оценка взаимосвязи депрессии и когнитивного снижения была проведена в исследовании «Хрусталь» — первом в России проспективном когортном исследовании. Выявленные КН были тесно связаны с наличием депрессии; при этом улучшение эмоционального фона сопровождалось улучшением когнитивного статуса, в то время как его ухудшение сопровождалось прогрессированием КН [41].

Клиническая картина сосудистой депрессии характеризуется психомоторным замедлением, отсутствием инициативы и апатией, развивается когнитивная дисфункция, в первую очередь исполнительная дисфункция и нарушение скорости обработки информации.

У пожилых пациентов с депрессией цереброваскулярное поражение связано с психомоторным замедлением даже в отсутствие манифестной генерализованной сосудистой патологии. Пожилые люди с депрессией и лакунарными инфарктами в глубинных отделах белого вещества характеризуются большими «мотивационными» проблемами, чем те, у кого нет сосудистых заболеваний.

Проведенное сравнение состояния когнитивных функций у больных с поздним (>60 лет) и ранним (<60 лет) дебютом депрессии показало более значимые нарушения памяти, беглости речи, зрительно-пространственных способностей при депрессии позднего возраста [42]. Сосудистые ФР, особенно гипертензия и сахарный диабет, были более выражены у пожилых пациентов с поздним началом депрессии, и, возможно, они оказывали влияние на тяжесть депрессии и степень КН. Исполнительная дисфункция и нарушение скорости обработки информации лежат в основе когнитивного дефицита при депрессии позднего возраста [32].

Тесная взаимосвязь КН и депрессивного расстройства была продемонстрирована во многих исследованиях. В частности, было показано, что дисрегуляторно-депрессивный синдром может быть основным фенотипом при субкортикальном сосудистом нейрокогнитивном расстройстве [43]. Выраженность КН зависит от тяжести депрессивного расстройства. Присутствие значимого тревожного компонента в структуре депрессивного синдрома может приводить к дополнительным нарушениям концентрации внимания, страху не справиться с заданием и т. д. Когнитивный дефицит, возникающий вследствие депрессии, может кумулироваться с возникшими нарушениями в связи с цереброваскулярной патологией.

Лица с сосудистой депрессией подвержены большему риску развития КН, скорее связанных с сосудистой деменцией, чем с болезнью Альцгеймера [44]. Недавние метаанализы показали, что депрессия позднего возраста увеличивает риск развития болезни Альцгеймера на 65% и сосудистой деменции на 150% по сравнению с пожилыми людьми без депрессии [44]. Взаимосвязь между депрессией позднего возраста и риском деменции особенно актуальна среди пожилых людей с УКН, поскольку сочетание у больного этих состояний приводит к повышению риска деменции примерно на 30% по сравнению с больными с УКН без депрессии [45]. Другие исследования также показали, что депрессия является независимым ФР для последующего развития сосудистой деменции [46]. В исследовании Н. Lenoir и соавт. [47], включавшем около 8 тыс. лиц старше 65 лет, наличие высокого уровня депрессивных симптомов увеличивало риск развития деменции на 50%, причем риск развития сосудистой деменции возрастал в 4,8 раза, в то время как вероятность развития болезни Альцгеймера практически не изменялась. Одним из возможных морфологических субстратов подобного взаимодействия является наличие у больных депрессией поражения белого вещества.

Представляют интерес данные наблюдения из Национального координационного центра по борьбе с болезнью Альцгеймера (в среднем 41,8 мес) за 2655 участниками, изначально не имевшими когнитивного снижения. За период наблюдения у 22,1% развились УКН или деменция. Снижение когнитивных функций было связано с возрастом, полом, образованием, исходным уровнем познавательных

способностей и несколькими потенциально модифицируемыми ФР, включая сосудистые ФР, ухудшение слуха, дефицит витамина В₁₂, депрессию в течение последних 2 лет. Депрессия увеличивала риск КН в 1,5 раза (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,15–1,74) [48].

Анализ данных 462 участников Сиднейского исследования памяти и старения (the Sydney Memory and Ageing Study; средний возраст – 78,3 года) показал следующее [49]. Наблюдалась связь между симптомами депрессии и объемом гиперинтенсивности белого вещества [$b=0,016$; $t(414)=2,34$; $p=0,020$]. И депрессия [$b=-0,058$; $t(413)=-2,64$; $p=0,009$], и объем пораженного белого вещества [$b=-0,011$; $t(413)=-3,77$; $p<0,001$], но не инсульт / транзиторная ишемическая атака [$b=-0,328$, $t(413)=-1,90$; $p=0,058$] независимо были связаны с более низким уровнем когнитивных функций. Проспективное наблюдение показало, что цереброваскулярное заболевание не может быть предиктором усиления депрессивных симптомов, в то время как депрессивные симптомы являются предикторами увеличения тяжести поражения белого вещества [$b=0,012$; $t(265,9)=-3,291$; $p=0,001$].

Исследование роли церебрального поражения мелких сосудов и отложений амилоида при депрессии показало, что депрессивное расстройство было связано с гиперинтенсивностью белого вещества и лакунами, но не с отложениями амилоида и атрофией коры больших полушарий [50]. Несмотря на это, в другом метаанализе было показано, что депрессия положительно ассоциирована с деменцией [ОР 1,64; 95% ДИ 1,49–1,81], причем это в равной степени относится и к сосудистой деменции, и к болезни Альцгеймера [51].

Депрессия в значительной мере повышает риск развития деменции, особенно у пожилых больных [52]. Повышенный риск развития деменции связан с тяжестью депрессивных симптомов, наличием множества сосудистых заболеваний и структурными изменениями мозга (а именно — ишемическим поражением белого вещества) [52, 53].

Одним из важнейших факторов является снижение церебральной перфузии и мозгового кровотока, которые могут предшествовать клиническому началу деменции [54]. Развивающаяся гипоперфузия головного мозга является одним из механизмов, с помощью которого сосудистые заболевания могут способствовать нейродегенерации [55]. Как известно, подкорковое белое вещество особенно уязвимо для гипоперфузии и ишемии по сравнению с корой головного мозга. Гипоперфузия вызывает хроническое повреждение белого вещества, что, в свою очередь, приводит к прерыванию лобно-подкорковых связей и вторичной исполнительной дисфункции [56].

На фоне терапии антидепрессантами при регрессе депрессивных симптомов происходит увеличение регионарного мозгового кровотока [57].

При наличии значительных эмоциональных нарушений рекомендуется рациональная психотерапия [58]. Что касается медикаментозной терапии, развитие депрессивного расстройства требует назначения антидепрессантов. Однако при этом следует учитывать относительно нетяжелое течение депрессии, наличие сопутствующей соматической патологии, риск лекарственных взаимодействий, режим терапии, переносимость, наличие КН. Более того, использование препаратов с холинергическим действием может при-

вести к ухудшению состояния больного за счет нарастания КН. В связи с этим назначение трициклических антидепрессантов не рекомендуется.

В качестве препаратов первой линии используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако применение флуоксетина нежелательно, так как резко снижает аппетит, что ведет к потере мышечной массы, развитию или прогрессированию старческой астении и нарушению физического функционирования. Препаратами выбора являются антидепрессанты группы СИОЗС: сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам [15].

В то же время необходимо проводить терапию сосудистых ФР и коррекцию терапии, получаемой пациентом. Важно отметить, что, по некоторым данным, гипотензивные препараты, такие как бета-блокаторы, которые широко используются пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, могут вызвать или усугубить депрессию [59].

Стоит отметить, что прогноз депрессии для больных пожилого возраста хуже, отмечаются более высокая частота рецидивов, худший ответ на лечение и неполное восстановление функций [60].

Таким образом, сосудистая депрессия является весьма частым и серьезным осложнением хронической ишемии головного мозга. Сосудистые факторы играют важную роль в формировании аффективных нарушений. Депрессия, в свою очередь, также оказывает негативное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, способствуя ее прогрессированию, ухудшает качество жизни пациентов, способствует снижению функциональной активности, увеличению смертности, повышает риск развития инсульта. Диагноз сосудистой депрессии подтверждается обнаружением при МРТ лейкоареоза, при этом имеет значение гиперинтенсивность глубинных отделов белого вещества. Очень важной особенностью сосудистой депрессии является наличие КН и повышение риска развития деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV. Москва; 2018. Доступно по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> [Obshchaya zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2017 godu. Statisticheskie materialy. Chast' IV]. Moscow; 2018. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (In Russ.).
2. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 326 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 326 p. (In Russ.).]
3. Смирнова МЮ, Боголепова АН. Депрессивные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(8):108-9 [Smirnova MYu, Bogolepova AN. Depressive disorders in patients with circulatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(8):108-9 (In Russ.).]
4. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RS, et al. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915-22. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830220033006
5. Thuile J, Even C, Guelfi JD. Validity of vascular depression as a specific diagnostic: a review. *Encephale*. 2007;33(1):39-48. doi: 10.1016/S0013-7006(07)91557-2
6. Piwonski J, Piwonska A, Jedrusik P, et al. Depressive symptoms and cardiovascular diseases in the adult Polish population. Results of the NATPOL2011 study. *Kardiologia Polska*. 2019;77(1):18-23. doi: 10.5603/KPa.2018.0213
7. Paranthaman R, Burns AS, Cruickshank JK, et al. Age at onset and vascular pathology in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jun;20(6):524-32. doi: 10.1097/JGP.0b013e318227f85c
8. Pequignot R, Dufouil C, Peres K, et al. Depression Increases the Risk of Death Independently From Vascular Events in Elderly Individuals: The Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Jan 17. doi: 10.1111/jgs.15731 [Epub ahead of print].
9. Demirtürk E, Hacıhasanoğlu Asilar R. The effect of depression on adherence to anti-hypertensive medications in elderly individuals with hypertension. *J Vasc Nurs*. 2018 Sep;36(3):129-39. doi: 10.1016/j.jvn.2018.06.001
10. May M, McCarron P, Stansfeld S, et al. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke. The Caerphilly Study. *Stroke*. 2002;33:7-12. doi: 10.1161/hs0102.100529
11. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder dysthymia and risk of stroke. Thirteen year follow-up from the BECAS. *Stroke*. 2001;32:1979-83. doi: 10.1161/hs0901.094623
12. Jackson CA, Mishra GD. Depression and risk of stroke in mid-aged women: a prospective longitudinal study. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1555-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001147
13. Pequignot R, Dufouil C, Prugger C, et al. High level of depressive symptoms at repeated study visits and risk of coronary heart disease and stroke over 10 years in older adults: The Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Jan;64(1):118-25. doi: 10.1111/jgs.13872
14. Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality. A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1241-9. doi: 10.1001/jama.2011.1282
15. Аргунова И, Голованова Е. Депрессивная псевдодеменция в гериатрической практике. Врач. 2018;29(6):34-8 [Argunova I, Golovanova E. Depressive pseudodementia in geriatric practice. *Vrach*. 2018;29(6):34-8 (In Russ.).] doi: 10.29296/25877305-2018-06-07
16. Захаров ВВ. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014; 3(31):4-11. Доступно по ссылке: http://umedp.ru/articles/depressiya_pri_sosudistykh_zabolevaniyakh_golovnogo_mozga.html [Zakharov VV. Depression in vascular diseases of the brain. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2014;3(31):4-11. Available from: http://umedp.ru/articles/depressiya_pri_sosudistykh_zabolevaniyakh_golovnogo_mozga.html (In Russ.).]
17. Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M, et al. Vascular depression consensus report – a critical update. *BMC Med*. 2016 Nov 3;14(1):161. doi: 10.1186/s12916-016-0720-5
18. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013 Sep;18(9):963-74. doi: 10.1038/mp.2013.20
19. Tully PJ, DeBette S, Mazoyer B, Tzourio C. White Matter Lesions are Associated with Specific Depressive Symptom Trajectories among Incident Depression and Dementia Populations: Three-City Dijon MRI Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017 Dec;25(12):1311-21. doi: 10.1016/j.jagp.2017.06.003
20. Wang L, Leonards CO, Sterzer P, Ebinger M. White matter lesions and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2014 Sep;56:56-64. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.05.005
21. Kim S, Woo SY, Kang HS, et al. Factors related to prevalence, persistence, and incidence of depressive symptoms in mild cognitive impairment: vascular depression construct. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Jul;31(7):818-26. doi: 10.1002/gps.4400
22. Steffens DC, Bosworth HB, Provenzale JM, MacFall JR. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depress Anxiety*. 2002;15:23-8. doi: 10.1002/da.1081
23. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, et al. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiatry Res*. 2005;139:1-7. doi: 10.1016/j.psychres.2004.08.004
24. Pasi M, Poggesi A, Salvadori E, et al. White matter microstructural damage and depressive symptoms in patients with mild cognitive impairment and cerebral small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study. *Int J Geriatr Psychiatry*.

- 2016 Jun;31(6):611-8. doi: 10.1002/gps.4368
25. Culang-Reinlieb ME, Johnert LC, Brickman AM, et al. MRI-defined vascular depression: a review of the construct. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Nov;26(11):1101-8. doi: 10.1002/gps.2668
26. Wen MC, Steffens DC, Chen MK, Zainal NH. Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Dec;29(12):1173-84. doi: 10.1002/gps.4129
27. Park JH, Lee SB, Lee JJ, et al. Epidemiology of MRI-defined vascular depression: a longitudinal, community-based study in Korean elders. *J Affect Disord*. 2015 Jul 15;180:200-6. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.008
28. Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ, et al; LADIS Group. White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2007;191:212-7. doi: 10.1192/bjp.bp.107.036756
29. Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L, et al; LADIS Group. Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med*. 2010 Apr;40(4):603-10. doi: 10.1017/S0033291709990857
30. Burrage E, Marshall KL, Santanam N, Chantler PD. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circ*. 2018;4:43-53. doi: 10.4103/bc.bc_6_18
31. Van Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, et al. Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):729-39. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0984
32. Vu NQ, Aizenstein HJ. Depression in the elderly: brain correlates, neuropsychological findings, and role of vascular lesion load. *Curr Opin Neurol*. 2013 Dec;26(6):656-61. doi: 10.1097/WCO.0000000000000028
33. Jellinger KA. Organic bases of late-life depression: a critical update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Jul;120(7):1109-25. doi: 10.1007/s00702-012-0945-1
34. Canu E, Kostic M, Agosta F, et al. Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *J Neurol*. 2015 May;262(5):1255-65. doi: 10.1007/s00415-015-7701-z
35. Gudayol-Ferre E, Pero-Cebollero M, Gonzalez-Garrido AA, Guardia-Olmos J. Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: a systematic review. *Front Hum Neurosci*. 2015 Nov 3;9:582. doi: 10.3389/fnhum.2015.00582. eCollection 2015.
36. Harada K, Matsuo K, Nakashima M, et al. Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression. *J Affect Disord*. 2016 Nov 1;204:112-9. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.031
37. Taylor WD, Deng Y, Boyd BD, et al. Medial temporal lobe volumes in late-life depression: effects of age and vascular risk factors. *Brain Imaging Behav*. 2018 Sep 24. doi: 10.1007/s11682-018-9969-y [Epub ahead of print].
38. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*. 2004 Nov 1;56(9):640-50. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.022
39. Jeon SW, Kim YK. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. *J Inflamm Res*. 2018 May 8;11:179-92. doi: 10.2147/JIR.S141033. eCollection 2018.
40. Mishra D, Sardesai U, Razdan R. C-reactive protein level in late-onset depression: A case-control study. *Indian J Psychiatry*. 2018 Oct-Dec;60(4):467-71. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_127_17
41. Турушева А, Фролова Е. Взаимосвязь депрессии и когнитивных нарушений в российской популяции лиц старше 65 лет: результаты исследования «Хрусталь». *Врач*. 2018;29(9):26-30 [Turusheva A, Frolova E. The relationship of depression and cognitive impairment in the Russian population of people over 65 years: the results of the study «Crystal». *Vrach*. 2018;29(9):26-30 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-09-06
42. Hashem AH, Gomaa MA, Khalaf OO. Late versus Early Onset Depression in Elderly Patients: Vascular Risk and Cognitive Impairment. *Curr Aging Sci*. 2017;10(3):211-6. doi: 10.2174/1874609810666170404105634
43. Levada OA, Troyan AS, Cherednichenko NV. Specific Cognitive-Psychopathological Phenotypes in Patients With Early Stages of Subcortical Vascular Neurocognitive Disorders: A Hospital-Based Case-Control Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2018 Sep;31(5):256-64. doi: 10.1177/0891988718790418
44. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013 May;202(5):329-35. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307
45. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, et al. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Aug;31(8):905-11. doi: 10.1002/gps.4406
46. Lin WC, Hu LY, Tsai SJ, et al. Depression and the risk of vascular dementia: a population-based retrospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 May;32(5):556-63. doi: 10.1002/gps.4493
47. Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, et al. Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: the 3C Study. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):27-38. doi: 10.3233/JAD-2011-101614
48. Gallagher D, Kiss A, Lancot KL, Herrmann N. Toward prevention of mild cognitive impairment in older adults with depression: An observational study of potentially modifiable risk factors. *J Clin Psychiatry*. 2018 Nov 27;80(1). doi: 10.4088/JCP.18m12331
49. Mewton L, Reppermund S, Crawford J, et al. Cross-sectional and prospective inter-relationships between depressive symptoms, vascular disease and cognition in older adults. *Psychol Med*. 2018 Oct 29;1-9. doi: 10.1017/S0033291718002994
50. Kim Y, Jang H, Kim SJ, et al. Vascular Effects on Depressive Symptoms in Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(2):597-605. doi: 10.3233/JAD-180394
51. Ford E, Greenslade N, Paudyal P, et al. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Mar 29;13(3):e0194735. doi: 10.1371/journal.pone.0194735. eCollection 2018.
52. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. Depression is linked to dementia in older adults. *Practitioner*. 2017 Jan;261(1800):11-5.
53. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;5:e008853. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008853
54. Hays CC, Zlatar ZZ, Wierenga CE. The utility of cerebral blood flow as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36:167-79. doi: 10.1007/s10571-015-0261-z
55. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80:844-66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
56. Puglisi V, Bramanti A, Lanza G, et al. Impaired Cerebral Haemodynamics in Vascular Depression: Insights From Transcranial Doppler Ultrasonography. *Front Psychiatry*. 2018;9:316. doi: 10.3389/fpsy.2018.00316
57. Wei W, Karim HT, Lin C, et al. Trajectories in Cerebral Blood Flow Following Antidepressant Treatment in Late-Life Depression: Support for the Vascular Depression Hypothesis. *J Clin Psychiatry*. 2018 Oct 23;79(6). doi: 10.4088/JCP.18m12106
58. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p. (In Russ.)].
59. Van Melle JP, de Jonge P. Beta-blocker use and the development of depression. *Am J Cardiol*. 2009;103:1331-2. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.02.033
60. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1588-601. doi: 10.1176/appi.ajp.162.9.1588

Поступила 20.03.2019

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.