СМЕШАННАЯ ДЕМЕНЦИЯ У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ИНСУЛЬТ

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-236-242

УДК: 616-831

Чердак М.А.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра болезней старения
ФДПО, Москва, Россия

Резюме

Развитие инсульта сопряжено с высоким риском последующих когнитивных расстройств. Длительное наблюдение за больными, перенесшими инсульт, свидетельствует о том, что в значительной части случаев в развитии постинсультных когнитивных нарушений играют роль нейродегенеративные изменения, характерные для болезни Альцгеймера. Взаимосвязь между сосудистым и нейродегенеративным компонентами сложна, а прижизненная диагностика болезни Альцгеймера у лиц, перенесших инсульт, сопряжена с выраженными сложностями. Учитывая аддитивные и синергические эффекты сосудистого и нейродегенеративного компонентов, способствующие более злокачественному течению заболевания, различную эффективность и переносимость базисных противодementных средств, дифференциальная диагностика «чистой» сосудистой и смешанной деменции может иметь принципиальное значение. Приведен клинический случай, наглядно демонстрирующий проблемы, связанные с дифференциальной диагностикой и ведением пациента с КР после перенесенного инсульта. Описаны современные возможности лабораторной и инструментальной диагностики, повышающей точность прижизненного выявления сопутствующего нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа. Показана корреляция параклинических данных с особенностями нейропсихологического статуса, позволяющими заподозрить сопутствующую болезнь Альцгеймера. Продемонстрирована тесная взаимосвязь когнитивных и других нервно-психических расстройств у пациента, перенесшего инсульт.

Ключевые слова: инсульт; когнитивные нарушения; нервно-психические расстройства; болезнь Альцгеймера; маркеры нейродегенерации; смешанная деменция

Для цитирования: Чердак М.А. СМЕШАННАЯ ДЕМЕНЦИЯ У ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО ИНСУЛЬТ. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020; 3: 236–242.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-236-242

MIXED DEMENTIA IN STROKE PATIENT

Cherdak M.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Faculty of Additional Professional Education, Department of Aging Diseases, Moscow, Russia

Abstract

The stroke is linked to the high risk of the subsequent cognitive impairment. At the same time results of longitudinal studies suggest that in many patients main factor of post-stroke cognitive impairment is neurodegenerative changes, typical for Alzheimer's disease. Relationship of vascular and neurodegenerative components of post-stroke dementia is very complex and diagnostic of co-occurring Alzheimer's disease in stroke survivors is associated with severe difficulties. Differentiation of pure vascular and mixed dementia after stroke may be critical due to the additive and synergistic effects of vascular and neurodegenerative components associated with poorer prognosis and possible differences in effectiveness and tolerability of basic

anti-dementia drugs. Presented clinical case illustrates modern methods of laboratory and instrumental diagnostics that facilitates the identification of concomitant Alzheimer's disease. Correlation of non-clinic data with specific neuropsychological pattern of possible concomitant Alzheimer's disease is shown. A close relationship of cognitive and other neuropsychiatric disorders in a patient who had a stroke is noted.

Key words: stroke; neuropsychiatric disorders; cognitive impairment; Alzheimer's disease; neurodegeneration biomarkers; mixed dementia

For citation: Cherdak M.A. MIXED DEMENTIA IN STROKE PATIENT. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; 3: 236–242.

DOI: 10.37586/2686-8636-3-2020-236-242

ВВЕДЕНИЕ

В структуре различных когнитивных расстройств (КР) смешанная деменция занимает особое место. Данный термин подразумевает одновременное наличие у пациента нескольких заболеваний головного мозга, каждое из которых само по себе может являться причиной КР. В то же время в клинической практике чаще всего под смешанной деменцией подразумевается сочетание болезни Альцгеймера (БА) и цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ). БА считается самым распространенным нейродегенеративным заболеванием, приводящим к формированию синдрома деменции у пожилых. Тем не менее результаты патоморфологических исследований показывают, что изолированные гистологические изменения, типичные для БА, относительно редко являются самостоятельной причиной деменции [1, 2]. В большинстве случаев им сопутствуют те или иные признаки сосудистой патологии, такие как лейкоареоз, микроангиопатия, «немые» лакунарные инфаркты, а также микрокровоизлияния [3]. Кроме того, данные недавнего мета-анализа лонгитудинальных исследований с оценкой взаимосвязи между посмертной выраженностью патоморфологических изменений, характерных для БА, и прижизненным клиническим фенотипом и выраженностью КР показали, что у значительного числа лиц пожилого возраста с наличием умеренной или даже выраженной альцгеймеровской патологии головного мозга деменция не развивается [4]. В зависимости от преобладания того или иного компонента в клинической картине КР смешанного генеза могут быть выражены типичные признаки БА, которым сопутствуют те или иные симптомы и диагностические находки, указывающие на сопутствующее ЦВЗ; либо фенотипически на первый план могут выходить сосудистые когнитивные нарушения, которые сочетаются с различными признаками текущего нейродегенеративного процесса, зачастую ускользающего из поля зрения клиницистов. Совершенствование как клинических, так и параклинических методов прижизненной диагностики БА позволило достоверно выявлять пациентов с сопутствующей патологией альцгеймеровского типа. Наиболее актуальным

это становится при ведении больных с постинсультными КР.

Инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации. Из 15–20 миллионов новых случаев инсультов в год четверть заканчиваются стойкой инвалидизацией, которая, помимо физического дефекта, может быть связана с формированием КР [5]. Показатели распространенности КР у лиц, перенесших инсульт, существенно варьируют в зависимости от используемых критериев диагностики и по различным оценкам составляют от 19 до 96% [6]. Развитие инсульта в 50 раз повышает риск формирования деменции в течение следующего года по сравнению с общей популяцией [7].

При этом у части больных с когнитивными нарушениями, наблюдающихся в постинсультном периоде, несомненный вклад в формирование таких нарушений вносит БА. Длительное динамическое наблюдение за больными, перенесшими инсульт, показывает, что о возможном смешанном характере постинсультной деменции можно думать у 30–60% больных [8, 9]. Точный прижизненный нозологический диагноз у пациентов с постинсультной деменцией нередко вызывает сложности [10]. В то же время комплексный подход к диагностике с использованием как клинических, так и параклинических методов, позволяет с высокой достоверностью выявлять пациентов с сопутствующим нейродегенеративным процессом. Клиническая диагностика базируется на тщательном анализе нейропсихологического статуса и анамнестических сведений, отражающих динамику развития КР, а параклиническая — на оценке биомаркеров нейродегенерации, включая структурные и функциональные методы нейровизуализации, а также иммунохимические и генетические исследования. Показано, что комбинирование различных методов диагностики позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять сопутствующий нейродегенеративный процесс альцгеймеровского типа, в том числе после перенесенного инсульта [11].

Взвешенный подход с оценкой роли различных компонентов, имеющих значение в развитии постинсультных КР, представляется крайне важным

для успешного ведения подобных пациентов, что хорошо иллюстрирует следующий клинический случай деменции после перенесенного ишемического инсульта.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Ф., 80 лет, имеет высшее техническое образование, на пенсии в течение 15 лет. В неврологический стационар была доставлена в связи с остро развившимися речевыми нарушениями по типу моторной афазии и общей слабостью. Речевые нарушения в стационаре сохранялись около 2 суток, а затем регрессировали. Сбор анамнеза при первичном нейропсихологическом обследовании был затруднен преимущественно из-за выраженных мнестических нарушений. Со слов сына, до развития инсульта проживала одна, нуждалась в минимальной посторонней помощи, связанной с общим физическим состоянием. В анамнезе у пациентки уже отмечался эпизод острого нарушения мозгового кровообращения с хорошим восстановлением, однако медицинская документация о проведенном стационарном обследовании и лечении была утрачена, в поликлинике по месту жительства после перенесенного инсульта регулярно не наблюдалась. Со слов сына, после выписки из больницы окружающие впервые стали замечать появление у больной нарушений памяти, преимущественно на недавние события, сопровождавшихся изменениями поведения, связанными с формированием бредовых идей по типу «малого ущерба» — больная стала прятать вещи, забывая о том, куда именно их убрала, и обвинять соседей в том, что это «они приходят по ночам и воруют». За специализированной помощью родственники не обращались, считая имеющиеся симптомы проявлениями, «нормальными для старения». Из сопутствующих заболеваний у пациентки Ф. отмечались гипертоническая болезнь с эпизодическим повышением АД до 180/100 мм рт.ст., ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, гиперлипидемия, распространенный атеросклероз, пароксизмальная мерцательная аритмия. Приверженность медикаментозной терапии до текущей госпитализации оценить невозможно, постороннего контроля за приемом лекарственных препаратов не было. При осмотре на третьей неделе от развития последнего эпизода нарушения мозгового кровообращения объективно в неврологическом статусе отмечались: псевдобульбарный синдром в виде легкой дизартрофонии, рефлексов орального автоматизма, элементов насильственного плача; пирамидный синдром в виде гиперрефлексии с акцентом в правых конечностях и симптома Бабинского справа, легкая дисбазия, представленная ходьбой мелкими шагами на расширенной базе. При проведении нейропсихологического обследования пациентка была

в сознании, однако не полностью ориентирована в месте и времени (путала год, число, день недели, не могла запомнить номер палаты и этаж, на котором находится). На первое место при осмотре выходил дисмнестический синдром, отличительными чертами которого были недостаточная активность и избирательность воспроизведения, сочетающиеся с признаками нарушения формирования следа памяти, что подтверждалось в тесте с контролируемым заучиванием и отсроченным воспроизведением списка из 12 слов (непосредственное воспроизведение: 5 слов самостоятельно + 5 по подсказке, отсроченное воспроизведение: 3 слова самостоятельно + 3 слова по подсказке). Помимо этого, нейропсихологическая картина дополнялась зрительно-пространственными расстройствами в виде нарушений зрительного предметного гнозиса и конструктивного праксиса, а также речевыми нарушениями в виде низкой речевой активности с преобладанием дефекта семантической речевой активности в пробе с литеральными и категориальными ассоциациями (за 1 минуту больная назвала 7 слов на букву «с» при норме >12 и только 2 слова, обозначающих животных, при норме >15) и недостаточности номинативной функции речи в Бостонском тесте называния при отсутствии признаков моторной афазии, доминировавшей в клинической картине на момент госпитализации. Кроме того, на результаты тестирования оказывали влияние умеренно выраженные дисрегуляторные и нейродинамические нарушения в виде дефекта планирования и контроля произвольной деятельности с формированием признаков лобной импульсивности, тенденции к двигательным персеверациям, что подтверждалось результатами выполнения батареи тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД, англ. Frontal Assessment Battery), общий балл которой составил 12 из 18. По Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС, англ. Mini mental state examination) пациентка набрала 15 из 30 баллов, что могло соответствовать деменции умеренной степени тяжести. Оценка сопутствующих некогнитивных невропсихических нарушений при помощи опросника NPI (англ. Neuropsychiatric Inventory) указывала на клинически значимые сопутствующие эмоциональную лабильность (4 б.), тревогу (4 б.), импульсивность (6 б.), бредовую симптоматику (6 б.) и нарушения сна (8 б.). По данным МРТ головного мозга выявлялись выраженный лейкоареоз (рис. 1) с расширением периваскулярных пространств; последствия повторных лакунарных инфарктов в виде кист в мозолистом теле, мосту, лобных долях головного мозга; атрофия вещества головного мозга с расширением корковых борозд, максимально выраженная в височных долях — атрофия гиппокампов 3-4 ст. по шкале Шелтенса (рис. 2). Помимо стандартного лабораторного и инструментального обследования в рамках перенесенного

ишемического инсульта, пациентке Ф. было выполнено иммунохимическое исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с оценкой концентрации β -амилоида-42 (А β 42) (479 пг/мл при N>683 пг/мл) и фосфорилированного по серину-181 τ -протеина (Ф-тау) (79 пг/мл при N<68 пг/мл) с последующим расчетом индекса Фтау/А β 42, который составил 165 (N<86,7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай служит хорошей иллюстрацией различных проблем, связанных с диагностикой и ведением пациентов с постинсультными КР и смешанной деменцией в частности.

Известно, что среди лиц, перенесших инсульт, у каждого десятого деменция предшествует развитию инсульта, еще у одного из 10 деменция развивается уже после первого инсульта, а у каждого третьего — при повторных эпизодах острого нарушения мозгового кровообращения [12]. Инсульт является одним из основных предикторов прогрессирования КР у пожилых пациентов с умеренными когнитивными расстройствами, с двукратным увеличением риска формирования деменции при развитии инсульта [13]. При этом риск КР сопряжен не только с клинически значимыми эпизодами нарушения мозгового кровообращения, но и с «немыми» инфарктами, которые, по данным популяционных исследований, встречаются у 5–62% пациентов пожилого возраста [14]. Таким образом, у пациентов, перенесших инсульт, проведение мероприятий по его вторичной профилактике также имеет кардинальное значение с позиции предотвращения прогрессирования КР. В приведенном случае первый эпизод острого нарушения мозгового кровообращения послужил триггером для манифестации нервно-психических расстройств, как когнитивных, так и некогнитивных. Несмотря на то, что больная продолжала проживать независимо, можно предполагать, что уже до текущей госпитализации выраженность КР у нее достигала степени легкой деменции. На это указывает формирование достаточно грубых нарушений памяти, сопровождавшихся возникновением поведенческих и психических нарушений в виде бреда «малого ущерба», а также неспособность больной самостоятельно контролировать прием медикаментозной терапии, что во многом могло стать причиной рецидива инсульта.

В представленном клиническом случае дебют КР и усугубление его тяжести имели очевидную связь с повторными эпизодами нарушения мозгового кровообращения, однако, несмотря на это, тщательный анализ совокупности клинических и параклинических данных позволил говорить о наличии у пациентки Ф. деменции смешанного генеза в виде сочетания вероятной болезни Альцгеймера и цереброваскулярного заболевания

с формированием микро- и макроангиопатии на фоне артериальной гипертензии, церебрального атеросклероза, мерцательной аритмии. Примечательно, что при проведении МРТ головного мозга были диагностированы множественные «асимптомные» лакунарные инфаркты головного мозга, хотя клинически значимых эпизодов нарушения мозгового кровообращения было только два. Ранее было показано, что лакунарные инфаркты являются независимыми предикторами когнитивного снижения [15]. «Стратегическими» для развития когнитивных и некогнитивных нервно-психических расстройств зонами являются префронтальная кора, цингулярная извилина, медиальные отделы височных долей, таламус, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина [16]. Сосудистый компонент КР в виде умеренно выраженных дизрегуляторно-нейродинамических нарушений при нейропсихологическом обследовании дополнялся характерными данными общеневрологического осмотра в виде пирамидного и псевдобульбарного синдрома, признаков лобной дисбазии, что указывает на длительное течение ЦВЗ у обсуждаемой пациентки.

Наличие сопутствующей БА было подтверждено комплексным клиническим, а также лабораторно-инструментальным обследованием, что стало возможным с учетом разработанной в последние десятилетия концепции различных биологических маркеров БА, оценка которых, особенно в комбинации, позволяет диагностировать наличие типичного нейродегенеративного процесса уже на стадии недементных КР [17]. Клиническими признаками БА у пациентки Ф. являлись постепенное нарастание мнестического дефекта в период между двумя госпитализациями в связи с повторными инсультами, а также характерные нейропсихологические изменения, особое значение среди которых имеют типичный «гиппокампальный» характер мнестического дефицита в виде дефекта отсроченного воспроизведения заученного материала и низкой эффективности стратегий запоминания и подсказок, а также нарушение номинативной функции и семантической активности речи (в отсутствие признаков очагового сосудистого поражения левой височной доли по данным нейровизуализационного обследования). Дополнительными клиническими симптомами, свидетельствующими в пользу БА, являются отмечавшиеся уже после первого инсульта нейропсихиатрические нарушения в виде бреда «малого ущерба». Анализ клинической картины и динамики прогрессирования КР у пациентки Ф. указывали на то, что именно БА, при несомненно значительной выраженности ЦВЗ, играла ведущую роль в формировании нервно-психических, в том числе когнитивных, нарушений у обсуждаемой больной. Окончательно диагноз БА подтверждают результаты иммунохимического исследования

ЦСЖ, показавшего наличие типичных изменений в виде снижения концентрации А 42 и повышения уровня Ф-тау с увеличением индекса А 42/Ф-тау (использование различных коэффициентов в виде отношения отдельных показателей амилоидогенеза и нейродегенерации позволяет лимитировать ограничения, связанные, например, с эффектом самого инсульта, на уровень биомаркеров в ЦСЖ). Также высоко патогномичным признаком БА по данным МРТ головного мозга является выраженная избирательная атрофия гиппокампов, несвязанная с локальными ишемическими изменениями вещества медиальных отделов височных долей [18].

Вообще, связь сосудистого и нейродегенеративного компонентов у пациентов со смешанной деменцией крайне сложна. Установленная общность факторов риска БА и сосудистых когнитивных нарушений, таких как артериальная гипертензия, нарушения липидного и сахарного обмена, мерцательная аритмия, генотип АПОЕ, гипергомоцистемия и сердечная недостаточность, может свидетельствовать об общих патогенетических звеньях двух патологических процессов [19, 20]. Известно, что для БА характерно развитие амилоидной микроангиопатии, что само по себе может стать причиной цереброваскулярных расстройств. Развитие инсульта более чем в 2 раза ускоряет прогрессирование БА, что подчеркивает аддитивные и синергические эффекты БА и ЦВЗ [21].

Клиническая оценка КР после перенесенного инсульта сопряжена с рядом сложностей. Как правило, в период госпитализации внимание медицинского персонала акцентируется на общем состоянии и выраженности очаговых неврологических симптомов, что может способствовать недооценке тяжести сопутствующих когнитивных нарушений. Кроме того, на оценку выраженности КР могут оказывать влияние и другие некогнитивные, в частности эмоционально-аффективные и поведенческие, нервно-психические, расстройства, которые могут отражать психологическую реакцию на болезнь, быть проявлением базовых личностных особенностей пациента или сопутствующих психических нарушений, в том числе вследствие сосудистого поражения головного мозга. Наиболее часто у пациентов, перенесших инсульт, выявляются сопутствующие депрессия (30–40% случаев), апатия (20–25%), тревога (20–25%) и нарушения сна (30–70%) [22–24]. В их формировании участвуют как сосудистый, так и нейродегенеративный патогенетический компоненты. При ЦВЗ в основе эмоциональных и поведенческих нарушений лежит разобщение подкорковых образований и коры лобных долей, отражающее диффузное поражение белого вещества головного мозга, что на ранних стадиях проявляется в виде эмоциональной лабильности, недержания аффекта и по мере прогрессирования приводит к ослаблению влечений, апатии.

Дополнительно причиной острых расстройств в виде апатико-абулического синдрома, агрессии, депрессии, бредовых проявлений, делирия может быть развитие «стратегических» инфарктов головного мозга в области таламуса и других подкорковых ядер [24–28]. Для БА также весьма характерно сочетание когнитивных и других психических нарушений. В популяционных исследованиях большая депрессия имела место у четверти больных БА, бредовые расстройства выявлялись у 16%, галлюцинации — у 17%, мания — у 3,5%, агрессия — у 20%, буждение — у 19%, апатия — у 41% больных [29]. Таким образом, у обсуждаемой больной некогнитивные нервно-психические расстройства отражали как длительно существующее ЦВЗ (эмоциональная лабильность, импульсивность), так и БА (бредовые нарушения). Нарушения сна и тревога, вероятнее всего, являлись полиэтиологичными и, в том числе, имели ситуационный характер.

Безусловно, у всех пациентов, перенесших инсульт, вне зависимости от наличия сопутствующего нейродегенеративного процесса, требуется проведение адекватной вторичной профилактики инсульта с коррекцией артериальной гипертензии, назначением статинов, дезагрегантов или, при наличии мерцательной аритмии (как и в обсуждаемом случае), антикоагулянтов. В обсервационном исследовании [30] было показано, что полноценная вторичная профилактика ишемического инсульта ассоциирована с более низкой частотой КР. Однако необходимо понимать, что адекватная профилактика инсульта невозможна без своевременной диагностики и полноценной коррекции сопутствующих нервно-психических нарушений, включая не только когнитивные, но и эмоциональные и поведенческие расстройства, поскольку это повышает приверженность терапии, а также улучшает качество жизни как самого пациента, так и лиц, ухаживающих за ним. Стоит учитывать, что самостоятельный прием лекарственных препаратов у пациентов с деменцией невозможен и требует обязательного постороннего контроля, что указывает на необходимость организации тщательного ухода за такими больными в постинсультном периоде. С практической точки зрения определение подтипа КР после инсульта является важным для выбора оптимальной терапии и прогноза дальнейшего течения заболевания, поскольку смешанная деменция, как правило, имеет более злокачественный характер по сравнению с «чистыми» постинсультной деменцией и болезнью Альцгеймера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для постинсультных когнитивных расстройств характерна высокая клиническая и патогенетическая гетерогенность. Клинические проявления у конкретного пациента могут существенно варьировать в зависимости от морфологической основы КР, включая сочетания очагового или диффузного

Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Ф., режим FLAIR, аксиальный срез, черной стрелкой обозначена зона одного из лакунарных инфарктов, белые треугольники соответствуют зонам лейкоареоза

Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Ф., T1-взвешенное изображение, коронарный срез через область гиппокампов (обозначены белыми стрелками)

сосудистого поражения головного мозга, а также возможных атрофических изменений нейродегенеративного характера с формированием смешанной деменции. В остром периоде инсульта тяжесть КР может недооцениваться, что может приводить к тяжелым последствиям с развитием рецидивов нарушения мозгового кровообращения и усугубления тяжести КР и других нервно-психических нарушений. Приведенный клинический случай также отражает и важный социальный аспект проблемы КР у пожилых, когда развитие подобных нарушений после инсульта игнорируется не только пациентами и их родными, но также и медицинским персоналом, что приводит к более позднему их выявлению и началу терапии. Своевременная диагностика и коррекция нервно-психических нарушений после инсульта, включая лекарственные и нелекарственные меры, позволяет оптимизировать ведение подобных пациентов и улучшить общий прогноз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mok V., Leung E., Chu W. et al. Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia. *J Neurol Sci.* 2010; 290(1–2): 135–137. DOI: 10.1016/j.jns.2009.12.014.
2. Cai Z., Wang C., He W., et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging.* 2015; 10: 1695–1704. DOI: 10.2147/CIA.S90871.
3. Attems J., Jellinger K.A. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease — lessons from pathology. *BMC Med.* 2014; 12: 206. DOI: 10.1186/s12916-014-0206-2.
4. Azarpazhooh M.R., Avan A., Cipriano L.E., et al. A third of community-dwelling elderly with intermediate and high level of Alzheimer's neuropathologic changes are not demented: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2020; 58: 101002. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101002.
5. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135(10): e146-e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
6. Sun J.H., Tan L., Yu J.T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014; 2(8): 80. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
7. Pendlebury S.T., Rothwell P.M.; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 248–258. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30442-3.
8. Barba R., Castro M.D., del Mar Morín M., et al. Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 11(3): 21–224. DOI: 10.1159/000047642.
9. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol.* 2007; 6(9): 782–792. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70195-3.
10. McAleese K.E., Alafuzoff I., Charidimou A., et al. Post-mortem assessment in vascular dementia: advances and aspirations. *BMC Med.* 2016; 14(1): 129. DOI: 10.1186/s12916-016-0676-5.
11. Reitz C. Toward precision medicine in Alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine.* 2016; 4(6): 107. DOI: 10.21037/atm.2016.03.05.
12. Brainin M., Tuomilehto J., Heiss W.D., et al. Post-stroke cognitive decline: an update and

- perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*. 2015; 22(2): 229–e16. DOI: 10.1111/ene.12626.
13. Savva G.M., Stephan B.C.; Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke*. 2010; 41(1): e41–e46. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.559880.
14. Fanning J.P., Wong A.A., Fraser J.F. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Medicine*. 2014; 12: 119. DOI: 10.1186/s12916-014-0119-0.
15. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010; 9(7): 689–701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
16. Дамулина А.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Постинсультные когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2015; 20(4): 12–19. [Damulina A.I., Konovalov R.N., Kadykov A.S. Poststroke cognitive impairments. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2015; 20(4): 12–19. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-4-12-19.
17. Jack C.R. Jr, Albert M.S., Knopman D.S., et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 257–262. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.004.
18. Csukly G., Sirály E., Fodor Z., et al. The Differentiation of Amnesic Type MCI from the Non-Amnesic Types by Structural MRI. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8: 52. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00052.
19. Matsui T., Nemoto M., Maruyama M., et al. Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2005; 2(6): 299–304. DOI: 10.1159/000092316.
20. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврологический журнал. 2006; 11(4): 31–36. [Mkhitaryan E.A., Preobrazhenskaya I.S. Alzheimer's disease and cerebrovascular disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006; 11(4): 31–36. (In Russ.)].
21. Kimberly W.T., Gilson A., Rost N.S., et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2009; 72(14): 1230–1235. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345666.83318.03.
22. Концевой В.А., Скворцова В.И., Петрова У.А., Савина М.А. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009; 109(8): 4–10. [Kontsevoi V.A., Skvortsova V.I., Petrova E.A., Savina M.A. Depression and Paradepressive Disorders in Cerebral Stroke: Epidemiology, Pathogenesis and Risk Factors. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2009; 109(8): 4–10. (In Russ.)].
23. Скворцова В.И., Концевой В.А., Савина М.А., Петрова Е.А., Серпуховитина И.А., Шанина Т.В. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: эпидемиология, диагностика, клиническая типология. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2010; 110(9): 4–7. [Skvortsova V.I., Kontsevoi V.A., Savina M.A., Petrova E.A., Serpukhovitina I.A., Shanina T.V. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2010; 110(9): 4–7. (In Russ.)].
24. Jorge R.E., Starkstein S.E., Robinson R.G. Apathy following stroke. *Can J Psychiatry*. 2010; 55(6): 350–354. DOI: 10.1177/070674371005500603.
25. Kalashnikova L.A., Gulevskaya T.S., Kashina E.M. Disorders of higher mental function due to single infarctions in the thalamus and in the area of the thalamofrontal tracts. *Neurosci Behav Physiol*. 1999; 29(4): 397–403. DOI: 10.1007/BF02461075.
26. Kumral E., Eyyapan D., Balkir K. Acute caudate vascular lesions. *Stroke*. 1999; 30(1): 100–108. DOI: 10.1161/01.str.30.1.100.
27. Rahme R., Moussa R., Awada A., et al. Acute Korsakoff-like amnesic syndrome resulting from left thalamic infarction following a right hippocampal hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28(4): 759–760.
28. Кутлубаев М.А., Менделевич В.Д., Ахмадеева Л.Р. Проблема агрессивного поведения после инсульта. Неврологический журнал. 2017; 22(3): 142–147. [Kutlubaev M.A., Mendelevich V.D., Akhmadeeva L.R. The problem of aggressive behavior after stroke. *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2017; 22(3): 142–147. (In Russ.)].
29. Burns A. Neuropsychiatric phenomena in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 71(6): 715. DOI: 10.1136/jnnp.71.6.715.
30. Douiri A., McKevitt C., Emmett E.S., Rudd A.G., Wolfe C.D. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation*. 2013; 128(12): 341–348. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002236.