

Мокина Т.В.^{1,3}, Зверева А.В.^{1,3}, Павлов Ю.И.², Сумкин Н.К.¹, Карпова Т.В.¹

¹БУ «Больница скорой медицинской помощи», Чебоксары, Чувашия; ²БУ «Республиканская клиническая больница», Чебоксары, Чувашия; ³Кафедра психиатрии, медицинской психологии и неврологии ГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Минздрава России, Чебоксары, Чувашия

¹428015, Чебоксары, Московский проспект, 47; ²428015, Чебоксары, Московский проспект, 9; ³428015, Чебоксары, Московский проспект, 15

Клиническое наблюдение пациента из Чувашии с вероятной церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ)

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – синдром ЦАДАСИЛ (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy – CADASIL) представляет собой врожденное заболевание сосудов малого калибра, протекающее с повторными лакунарными инсультами, приводящее к постепенно нарастающим подкорковым, псевдобульбарным, мозжечковым синдромам и деменции. При нейровизуализации выявляются множественные лакунарные инфаркты в базальных ганглиях, таламусе, варолиевом мосту и белом веществе полушарий мозга, а также атрофия головного мозга. Особенностью заболевания является поражение белого вещества вблизи височных рогов боковых желудочков и наружных капсул. В статье приводится описание больного с ЦАДАСИЛ-синдромом. Клиническая картина ЦАДАСИЛ имеет прогрессирующее течение и включает следующие неврологические расстройства: когнитивные, пирамидные, экстрапирамидные и аксиальные. Проведена дифференциальная диагностика данного клинического случая с рассеянным склерозом, в том числе с учетом данных нейровизуализации. ЦАДАСИЛ-синдром – редкое, потенциально опасное неврологическое состояние, которое наблюдается у пациентов молодого возраста и требует детального обследования с применением современных методов диагностики.

Ключевые слова: церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией; симптомы; диагностика.

Контакты: Татьяна Владимировна Мокина; mokina@mail.ru

Для ссылки: Мокина ТВ, Зверева АВ, Павлов ЮИ. и др. Клиническое наблюдение пациента из Чувашии с вероятной церебральной аутосомно-доминантной артериопатией с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):57–61.

A clinical case of a patient with probable cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) from Chuvashia

Mokina T.V.^{1,3}, Zvereva A.V.^{1,3}, Pavlov Yu.I.², Sumkin N.K.¹, Karpova T.V.¹

¹Emergency Care Hospital, Cheboksary, Chuvashia; ²Republical Clinical Hospital, Cheboksary, Chuvashia; ³Department of Psychiatry, Medical Psychology, and Neurology, I.N. Ulyanov Chuvash State University, Ministry of Health of Russia, Chuvashia

¹47, Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428015; ²9, Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428015; ³15, Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428015

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) syndrome is a congenital small-vessel disease running with recurrent lacunar infarcts and leading to gradually progressive subcortical, pseudobulbar, and cerebellar syndromes and dementia. Neuroimaging reveal multiple lacunar infarcts in the basal ganglia, thalamus, pons Varolii, and cerebral hemispheric white matter, as well as cerebral atrophy. The specific feature of the disease is white matter lesion adjacent to the temporal horns of the lateral ventricles and to the external capsules. The paper describes a patient with CADASIL syndrome. The latter runs a progressive course and includes the following neurological disorders: cognitive, pyramidal, extrapyramidal, and axial ones. This clinical case was differentially diagnosed with multiple sclerosis, including with consideration for neuroimaging findings. The CADASIL syndrome is a rare potentially menacing neurological condition that is observed in young patients and requires a detailed examination using current diagnostic techniques.

Keywords: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; syndromes; diagnosis.

Contact: Tatiana Vladimirovna Mokina; mokina@mail.ru

For reference: Mokina TV, Zvereva AV, Pavlov YuI, et al. A clinical case of a patient with probable cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) from Chuvashia. Neurology, Neurosychiatriy, Psikhosomatiks. 2015; 7(3):57–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-57-61>

Этиология, патогенез, клинические проявления и диагностика

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией — синдром ЦАДАСИЛ (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy — CADASIL) характеризуется повторными ишемическими инсультами подкорковой локализации, мигренью с аурой, субкортикальной деменцией, аффективными нарушениями в виде депрессии и тревожности. Синдром ЦАДАСИЛ — распространенное заболевание, выявленное к настоящему времени в сотнях семей по всему миру. Распространенность ЦАДАСИЛ в различных популяциях составляет не менее 2 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. Тип наследования ЦАДАСИЛ — аутосомно-доминантный. Оба пола поражаются в одинаковой степени. Заболевание обусловлено мутацией гена *Notch3*, расположенного на хромосоме 19q12. Идентифицировано свыше 150 мутаций различного типа в гене *Notch3*. Известно, что ген *Notch3* играет роль регулятора дифференцировки и созревания гладкомышечных клеток стенки мелких артерий головного мозга, мышц, кожи и внутренних органов. Указанная мутация приводит к дегенерации и утолщению гладкомышечной оболочки сосудистой стенки, что вызывает сужение просвета сосуда, повышение тонуса и снижение способности к вазодилатации и как результат — развитие хронической ишемии, в основном в области подкорковых структур и белого вещества полушарий головного мозга [3, 4].

Клинически синдром ЦАДАСИЛ проявляется обычно на 3-м—7-м десятилетии жизни повторными ишемическими инсультами или транзиторными ишемическими атаками. Инсульты носят лакунарный характер и возникают обычно в отсутствие артериальной гипертензии (АГ) и иных сосудистых факторов риска. Нередкими предвестниками лакунарных инсультов и наиболее ранними клиническими симптомами болезни являются мигренозные приступы (мигрень с аурой). Спустя несколько лет течение болезни может меняться: на смену острым сосудистым эпизодам приходят постепенно прогрессирующая деменция подкоркового типа, нарастающий псевдобульбарный и мозжечковый синдромы, а также аффективные расстройства (чаще по типу депрессии, либо биполярных расстройств). В редких случаях деменция может быть единственным проявлением синдрома ЦАДАСИЛ [1, 4].

Весьма характерными ранними признаками ЦАДАСИЛ являются изменения головного мозга, обнаруживаемые при рентгеновской компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга: определяется комбинация небольших лакунарных инфарктов в белом веществе больших полушарий, базальных ганглиях, таламусе и мосту с диффузными изменениями белого вещества по типу лейкоареоза. Специфичным МРТ-признаком ЦАДАСИЛ считается вовлечение переднего полюса височной доли. Большое значение придается также нарастающей по мере прогрессирования болезни атрофии головного мозга: ежегодно его объем при ЦАДАСИЛ уменьшается вдвое быстрее, чем у здоровых лиц соответствующего возраста. Изменения в белом веществе головного мозга у носителей мутации могут иметь место уже на 2-м десятилетии жизни при полном отсутствии каких-либо клинических проявлений болезни, поэтому нейровизуализационные исследования считаются важнейшим элементом диагностического алгоритма при об-

следовании семей,отягощенных ЦАДАСИЛ. В отличие от болезни Бинсвангера, имеющей сходную МРТ-картину, у больных отсутствуют АГ, сахарный диабет [5].

Наиболее простым и доступным методом прижизненной диагностики синдрома ЦАДАСИЛ является биопсия кожи. При электронной микроскопии обнаруживают специфические гранулярные осмиофильные включения среди дегенерировавших гладкомышечных клеток стенки артериол дермы. Наличие гранулярных включений отличает данное заболевание от васкулопатии при АГ и болезни Бинсвангера.

Идентификация мутации гена *Notch3* возможна при прямом ДНК тестировании у лиц с подозрением на ЦАДАСИЛ.

Критерии диагностики ЦАДАСИЛ:

- возраст в дебюте заболевания моложе 50 лет;
- наличие хотя бы 2 из следующих клинических симптомов: инсульт, мигрень, нарушения настроения, субкортикальная деменция;
- отсутствие сосудистых факторов риска, этиологически связанных с неврологическими проявлениями;
- очевидность наследственной аутосомно-доминантной передачи;
- поражение белого вещества полушарий головного мозга и отсутствие кортикальных инфарктов при МРТ.

Для постановки достоверного диагноза необходимы соответствие критериям диагностики ЦАДАСИЛ и выявление генетической мутации или артериопатии с характерными гранулярными осмиофильными включениями при биопсии кожи/мышцы [6, 7].

Лечение

В настоящее время лечение больных ЦАДАСИЛ не разработано. Большинство специалистов рекомендуют постоянный прием аспирина в малых дозах или других антиагрегантов, статинов, вазоактивных препаратов, которые участвуют в регуляции функций эндотелия и микроциркуляции. Прием антикоагулянтов противопоказан из-за возможного развития геморрагического инсульта. Лечение мигрени и других состояний при ЦАДАСИЛ проводится по общепринятым схемам. Поскольку одним из клинических проявлений заболеваний являются когнитивные нарушения (КН) различной степени выраженности, вплоть до развития сосудистой деменции, целесообразно применение нейрометаболических препаратов, способных улучшать когнитивные функции и предотвращать прогрессирование патологического процесса. Одним из потенциальных препаратов является актовегин — высокоочищенный, лишенный белковой части ультрафильтрат крови телят, содержащий более 200 биологически активных компонентов. В многочисленных экспериментальных работах продемонстрировано, что актовегин обладает плейотропным эффектом, связанным с нейропротективными и метаболическими свойствами, реализующимися за счет инсулиноподобной, антигипоксантажной, антиоксидантной активности, а также способности улучшать микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий сосудов [8, 9]. В ряде зарубежных и отечественных исследований получены положительные свидетельства эффективности актовегина при сосудистых и нейродегенеративных КН различной степени выраженности. Препарат улучшал не только показатели памяти и внимания, но и психоэмоциональный статус паци-

ентов и общее самочувствие [10]. Эффективность препарата у пациентов с постинсультными КН была изучена в недавно завершившемся крупном международном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании АРТЕМИДА [11]. В исследовании получена статистически достоверная разница по первичной конечной точке — изменению по шкале ADAS-Cog+ через 6 мес лечения в группе актовегина по сравнению с плацебо, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на когнитивные функции у пациентов, перенесших инсульт.

В качестве примера приводим собственное наблюдение пациента с синдромом ЦАДАСИЛ.

Больной С., 38 лет, впервые поступил в клинику по направлению участкового терапевта в связи с ухудшением состояния. При активном расспросе отмечал головную боль, периодически выраженную, головокружение, усиливающуюся в положении сидя, с последующим возникновением тошноты, страха падения, тревожность, дрожание левой руки, усиливающееся при движении и уменьшающееся в покое.

Ввиду наличия у пациента КН анамнез заболевания собран со слов его матери. В течение 5 лет у пациента отмечаются нарушение походки, ухудшение памяти, появление раздражительности, вспыльчивости, эгоцентричности. Последние 2,5 года не ходит, прикован к постели. Насильственные движения левой верхней конечности появились около полугода назад.

Из анамнеза известно, что пациент и его родители уроженцы Чувашской Республики. Родился от 2-й беременности. Беременность и роды протекали без осложнений. Не женат. Из перенесенных заболеваний: черепно-мозговую травму, инфекции с поражением нервной системы отрицает. Операция: аппендэктомия. Вредные привычки — курение, алкоголь, наркотики — отрицает. Старший сын живет в пределах Чувашии, со слов матери, не болеет. Непереносимость медицинских препаратов не наблюдалась.

Объективные данные: общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы бледноваты, пролежни в крестцовой области. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 140/90–120/80 мм рт. ст, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 88 в минуту. Пульс на периферических артериях удовлетворительный.

Неврологический статус: сознание ясное. Беспокоен, тревожен, легко возбудим, раздражителен. Гипокритичен, безынициативен. Ориентирован в месте, ориентировка во времени затруднена: дату не называет. Простые команды выполняет после нескольких повторений. На вопросы отвечает односложно. Память на текущие события резко снижена. Речь дизартрична. Менингеальные симптомы отрицательные. Зрение снижено на оба глаза. Поля зрения сохранены. Глазные щели равные. Взгляд фиксирует. Двоения нет. Поворот глазных яблок и головы синергичен. Движение глазных яблок в полном объеме. Нистагм — горизонтальный, вертикальный среднеразмашистый. Зрачки равные, 3 мм. Фотореакции живые. Корнеальные рефлексы сохранены. Носогубные складки асимметричны, носогубная складка справа сглажена. Слух сохранен, голос звучный, глоточный рефлекс повышен. Мягкое небо фонировано. Глотание не нарушено. Язык по средней линии. Сила в верхних конечностях: слева — 4 балла, справа — 4 балла, сила в нижних конечностях: слева — 2 балла, справа — 2 балла. Мышечный тонус повышен по спастическому типу, больше справа; повышен тонус аксиальных мышц. Феномен противодействия в ко-

нечностях. Сухожильные рефлексы с рук: повышены $D>S$, с ног повышены $D>S$. Брюшные рефлексы отсутствуют. Патологические знаки стопные: двусторонний симптом Бабинского. Симптомы орального автоматизма — симптом Маринеску—Радовичи. Координаторные пробы: пальценосовую пробу справа выполняет с легкой дисметрией, слева из-за выраженного акционного тремора выполнить не может; коленно-пяточная проба проводится с выраженной дисметрией с двух сторон. Выраженный акционный тремор левой верхней конечности. Пациент самостоятельно не поворачивается, не сидит. Ввиду выраженных КН тазовые функции полностью не контролирует.

Таким образом, у больного имеется поражение пирамидной, экстрапирамидной и мозжечковой систем, выявляется субкортикальная когнитивная дисфункция.

Лабораторные исследования: в общем, биохимическом анализе крови и коагулограмме отклонений от нормы не выявлено. Реакция на волчаночный антикоагулянт отрицательная.

Обзорная рентгенография органов грудной полости: в прямой проекции легочной рисунок усилен, деформирован, больше справа, мелкоузловая деформация. Корни легких структурны, несколько уплотнены. Купола диафрагмы ровные, четкие с обеих сторон. Синусы свободные. Сердечно-сосудистая тень без особенностей.

ЭКГ: синусовый ритм. ЧСС — 88 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Синдром ранней реполяризации желудочков.

МРТ головного мозга (см. рисунок): в базальных ядрах справа — небольшой очаг (4 мм) повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2 и пониженной интенсивности в режимах T1 и FLAIR. В мосту, мозговом теле мозжечка, нижних, средних ножках мозжечка, среднем мозге, перивентрикулярном белом веществе, субкортикальном белом веществе лобных, затылочных, теменных долей средней степени выраженности диффузно-очаговые изменения МР-сигнала — повышенной интенсивности в режимах T2 и FLAIR, слабо пониженной в режиме T1. Несколько расширены все отделы желудочковой системы, силвиевы щели, обводящая, четверохолмная цистерны, конвексимальные борозды полушарий большого мозга. Периваскулярные пространства Вирхова—Робена незначительно расширены.

Заключение: МРТ-признаки лакунарной кисты в базальных ядрах справа. Диффузно-очаговые изменения в стволе, белом веществе мозжечка, полушарий большого мозга по типу дисциркуляторной энцефалопатии. Смешанная атрофическая гидроцефалия.

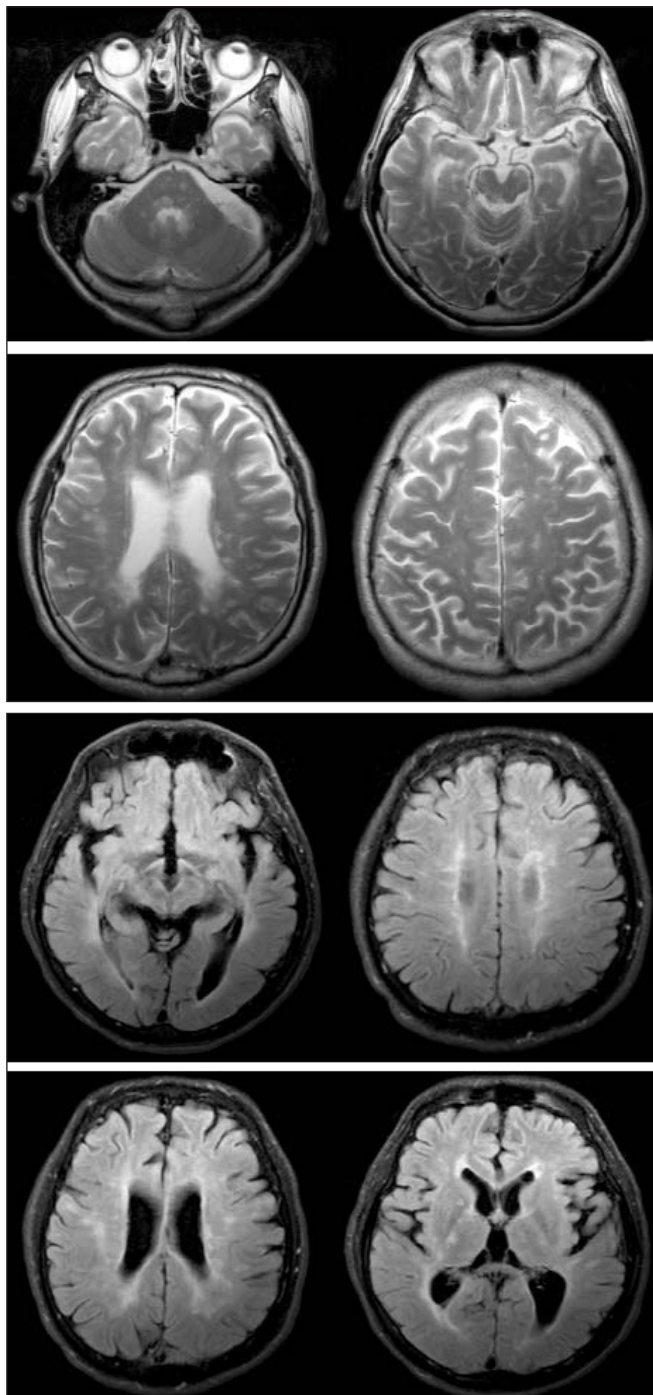
Консультация хирурга: пролежни крестцовой области.

Консультация уролога: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.

Консультация оториноларинголога: двусторонняя сенсоневральная тугоухость I-й степени.

Консультация окулиста: ОУ-ангиопатия сетчатки.

Учитывая молодой возраст пациента, дифференциальную диагностику проводили с первично-прогрессирующим вариантом течения рассеянного склероза. Клинико-лабораторные данные не соответствовали критериям диагностики рассеянного склероза. Первично-прогрессирующая форма рассеянного склероза дебютирует чаще после 40 лет (у нашего пациента заболевание началось в 33 года). В клинической картине при первично-прогрессирующем варианте течения рассеянного



МРТ головного мозга пациента С., 38 лет. Диффузно-очаговые изменения вещества головного мозга

склероза превалирует спинальная симптоматика, однако в данном наблюдении имелись церебральные проявления. Деменция при рассеянном склерозе обычно развивается лишь при длительном тяжелом течении заболевания, в то время как для САДАСИЛ характерно появление КН на начальном этапе заболевания. При МРТ головного мозга при данной форме рассеянного склероза определяются незначительные изменения без очагов демиелинизации, что обусловлено в большей степени аксональным, чем воспалительным, повреждением. Кроме того, патогномичным признаком рассеянного склероза являет-

ся наличие очагов демиелинизации в мозолистом теле и спинном мозге, чего не наблюдалось у нашего пациента.

Лечение проводилось антиагрегантами, вазоактивными и ноотропными препаратами.

Принимая во внимание жалобы пациента, анамнез заболевания и жизни, данные объективного осмотра (поражение пирамидной, экстрапирамидной, мозжечковой систем, ствола головного мозга, субкортикальная когнитивная дисфункция) и нейровизуализации (лакунарная киста в базальных ганглиях справа, диффузно-очаговые изменения в стволе, белом веществе мозжечка, полушариях большого мозга и конвекситальное субарахноидальное пространство), а также молодой возраст, отсутствие АГ и сахарного диабета, антифосфолипидного синдрома, системного васкулита, констатировано, что больше данных в пользу синдрома САДАСИЛ. И хотя клинические и лабораторно-инструментальные данные указывали на САДАСИЛ, однако, из-за отсутствия результатов генетического исследования и биопсии кожи, установлен вероятный диагноз САДАСИЛ: субкортикальная когнитивная дисфункция, псевдобульбарный синдром, тетрапарез (легкий парапарез верхних конечностей и спастический парапарез нижних конечностей), выраженный акционный тремор левой верхней конечности.

Цереброваскулярные заболевания на протяжении многих лет остаются одной из наиболее значимых проблем современной неврологии и здравоохранения в целом, что обусловлено ростом уровня заболеваемости, высокой смертностью и тяжестью медицинских, экономических и социальных последствий.

САДАСИЛ – потенциально опасный синдром в отношении возникновения инсульта и деменции у лиц трудоспособного возраста. Сложность диагностики САДАСИЛ и других артериопатий связана с их субклиническим течением, патогенетической гетерогенностью и отсутствием возможности комплексного обследования пациентов на амбулаторно-поликлиническом уровне для выявления генетических заболеваний в целом.

По данным литературы, синдром САДАСИЛ и другие артериопатии встречаются часто. Однако в Чувашии многие случаи заболевания все еще не диагностируются ввиду отсутствия достаточных знаний не только у терапевтов и неврологов, но даже и у ангионеврологов. Поэтому у большой группы пациентов болезнь протекает под маской «дисциркуляторной энцефалопатии».

Современные методы диагностики позволяют проводить первичную верификацию морфологических изменений при САДАСИЛ. В связи с этим возникает необходимость в оснащении медицинских учреждений Чувашской республики диагностическим оборудованием (электронными микроскопами, реактивами для проведения ДНК-тестирования и др.).

Среди пациентов с сосудистой патологией головного мозга особое внимание следует уделять лицам молодого возраста с целью выявления всех возможных причин артериопатий с последующим проведением комплекса лечебных и профилактических мероприятий для предотвращения сосудистых катастроф и деменции. Это даст возможность снизить показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kalimo H, Ruchoux MM, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarct and dementia. *Brain Pathol.* 2002 Jul;12(3):371-84.
2. Мозолевский ЮВ, Янакаева ТА, Мельникова ЕА и др. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией. *Неврологический журнал.* 2005;(2):34-40. [Mozolevskii YuV, Yanakaeva TA, Mel'nikova EA, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2005;(2):34-40. (In Russ.)].
3. Иллариошкин СН, Сломинский АА. Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ): первое описание российской семьи с идентифицированной мутацией в гене *Notch3*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2008;2(2):45-50. [Illarioshkin SN, Slominskii AA. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL): the first description of the Russian family with an identified mutation in the gene *Notch3*. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii.* 2008;2(2):45-50. (In Russ.)].
4. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. *Notch3* mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996 Oct 24;383(6602):707-10.
5. Мельников АА, Дьяченко ВВ, Фрайтер ЕВ. Случай диагностики церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ синдром) по данным МРТ. *Трудный пациент.* 2015;13(5-6):37-8. [Mel'nikov AA, D'yachenko VV, Frajter EV. Case of diagnosis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL syndrome) using MRI data. *Trudnyy pacient.* 2015;13(5-6):37-8. (In Russ.)].
6. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol.* 1998 May;5(3):219-233.
7. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Meiki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet.* 1993 Mar;3(3):256-9.
8. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci.* 2012 Nov 15;322(1-2):222-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069. Epub 2012 Aug 19.
9. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res.* 2012 Jul;84(1):86-93. doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011. Epub 2012 Apr 4.
10. Михайлова НМ, Селезнева НД, Калын ЯБ и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;(7):69-76. [Mikhailova NM, Selezneva ND, Kalyn YaB, et al. The efficacy of Actovegin in elderly patients with the syndrome of mild cognitive decline of vascular origin. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;(7):69-76. (In Russ.)].
11. Guekht A, Skoog I, Korczin AD, et al. A randomized double blind placebo controlled trial of actovegin in patients with post stroke cognitive impairment ARTEMIDA study design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013 Dec 14;3(1):459-67. doi: 10.1159/000357122. eCollection 2013.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.