

Н.В. Пизова

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

## Особенности когнитивных расстройств после инсульта: диагностика и терапевтические подходы

Инсульт является ведущей причиной инвалидности не только вследствие влияния на двигательные или чувствительные функции, но и в силу постинсультных когнитивных расстройств (КР). В течение первого года после инсульта частота КР может достигать 80–90%, а у 7–23% пациентов развивается деменция. Среди факторов риска развития КР самым важным являются инфаркты: их величина, локализация и количество. С повышенным риском КР ассоциируются старший возраст, низкий образовательный уровень, тяжелые предшествующие патологические изменения в паренхиме мозга, сахарный диабет, фибрилляция предсердий и особенно повторные инсульты. Пациентам, перенесшим инсульт, показано исследование когнитивных функций, наблюдение за эволюцией когнитивного дефицита и проведение постинсультной реабилитации. Основными направлениями лечения пациентов с КР являются вторичная профилактика инсульта, включая модификацию образа жизни, и симптоматическая терапия. Одним из перспективных средств для профилактики и лечения КР у этих пациентов является сермион.

**Ключевые слова:** инсульт, когнитивные расстройства, диагностика, терапия.

**Контакты:** Наталья Вячеславовна Пизова [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Пизова НВ. Особенности когнитивных расстройств после инсульта: диагностика и терапевтические подходы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(спецвыпуск 2):56–61.

**Post-stroke cognitive impairments: diagnosis and therapeutic approaches**

N. V. Pizova

Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Stroke is a leading cause of disability not only due to its impact on motor or sensory functions, but also to post-stroke cognitive impairments (CI). Within the first year after stroke, the rate of CI may be as high as 80–90% and 7–23% of patients develop dementia. The most important risk factors for CI are strokes, their extent, site, and number. Old age, low education level, severe previous pathological changes in the brain parenchyma, diabetes mellitus, atrial fibrillations, and recurrent strokes in particular, are associated with an increased risk of CI. Examining cognitive functions, monitoring the evolution of cognitive deficit, and post-stroke rehabilitation are indicated in patients who have had stroke. The main treatments in patients with CI are secondary stroke prevention, including lifestyle modification and symptomatic therapy. Sermion is one of the promising agents for the prevention and treatment of CI in these patients.

**Key words:** stroke, cognitive impairments, diagnosis, therapy.

**Contact:** Natalia Vyacheslavovna Pizova: [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**For references:** [Pizova NV. Post-stroke cognitive impairments: diagnosis and therapeutic approaches. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;(S2):56–61.]

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2310-1342-2013-2360>

Ежегодно в России отмечается более 400 тыс. инсультов. Инсульт нередко вызывает тяжелые последствия в виде двигательных, речевых и иных нарушений, что способствует значительной инвалидизации больных. Одним из частых последствий инсульта являются когнитивные расстройства (КР), проявляющиеся снижением памяти, внимания, умственной работоспособности и интеллекта [1]. КР во многом определяют исход реабилитационных мероприятий и качество жизни пациента. Частота постинсультных КР может достигать 82% [2]. Данные о частоте постинсультной деменции различаются в зависимости от сроков проведения исследования, локализации и размера инфаркта, методики определения деменции и других методологических особенностей. Также у пациентов, перенесших инсульт, существуют методические сложности при проведении нейропсихо-

логического исследования, которые могут быть связаны с нарушениями сознания, снижением уровня бодрствования или сильным эмоциональным стрессом.

Клинические проявления сосудистых КР могут варьировать от легкой дисфункции до деменции. По данным W. Tham и соавт. [3], в первые 6 мес после инсульта с минимальным неврологическим дефицитом или транзиторной ишемической атаки деменция регистрируется у 4% больных, а недементные КР – у 40%. Похожие данные представили S. Madureira и соавт. [4], которые отмечали впервые возникшую постинсультную деменцию у 6%, а недементные КР – у 49% больных через 3 мес после инсульта. Проспективные исследования продемонстрировали, что инсульт увеличивает риск развития деменции приблизительно в 10 раз, а ее распространенность у больных после инсульта состав-

ляет 20–25% [1, 5, 6]. По данным А. Jaillard и соавт. [7], уже через 2 нед после инсульта та или иная степень КР наблюдалась у 91% больных. У жителей Рочестера (США) заболеваемость деменцией возрастала с 7% в первый год до 48% на протяжении 25 лет после инсульта [8]. S. T. Pendlebury и P. M. Rothwell [9] на основании метаанализа показали, что на протяжении первого года после инсульта деменция развивается у 7–23% пациентов. Результаты проспективных популяционных исследований свидетельствовали о меньшем, но все-таки значительном (примерно двукратном) увеличении риска развития деменции после инсульта [10–12]. В России в целом получены результаты, близкие к таковым международных эпидемиологических исследований. Так, по данным А. Н. Бойко и соавт. [13], частота когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, достигает 68%. Аналогичные результаты представили Л. В. Климов и В. А. Парфенов [14], которые исследовали распространенность постинсультных КР у перенесших инсульт стационарных пациентов без тяжелых двигательных, сенсорных расстройств и афазии. В 68% случаев у них выявлялись КР, выходящие за рамки возрастной нормы. По данным И. В. Дамулина [15], КР наблюдаются у 40–70% больных, перенесших инсульт. Частота деменций у больных после инсульта составляет 26%, причем с возрастом она имеет тенденцию к увеличению [16]. Данные ряда исследований показали, что деменция после инсульта развивается постепенно, спустя несколько месяцев и даже лет, что указывает на предрасположенность к дальнейшим сосудистым и нейродегенеративным событиям [17]. Так, Т. К. Tatemichi и соавт. [18] при исследовании 154 пациентов без первоначальной постинсультной деменции пришли к выводу, что развитие у них в последующем деменции наблюдалось значительно чаще, чем в контрольной группе: 10% в течение 1 года, 15% в течение 2 лет и 22% на протяжении 3 лет. Более половины случаев развития деменции у участников данного исследования было связано с повторными инсультами или сопутствующими заболеваниями, которые могли вызвать гипоксию мозга (эпилептические приступы, сердечная недостаточность, пневмония). У больных старше 60 лет, перенесших инсульт, риск возникновения деменции в первые 3 мес в 9 раз выше, чем у лиц без инсульта [19]. Постинсультные КР ухудшают прогноз, повышают смертность [20] и риск повторного инсульта в 3 раза, а также увеличивают выраженность функциональных нарушений после инсульта, значительно затрудняют реабилитацию. У больных, страдающих сосудистой деменцией, наблюдается высокая смертность, продолжительность их жизни на 20–30% меньше, чем у лиц со слабоумием альцгеймеровского типа [21].

Инфаркты головного мозга различаются по размеру, количеству и локализации, могут иметь клинические проявления или не иметь их и развиваться как на фоне предшествующих КР, так и без них [22–26]. В клинко-патологических исследованиях было показано, что увеличение количества и объема макроскопических инфарктов ассоциируется с повышенным риском деменции [23–26]. В то же время множественные микроскопические инфаркты, которые встречаются намного чаще макроскопических, могут свидетельствовать о гипоксии, воспалении, оксидативном стрессе или повреждении гематоэнцефалического барьера и играют более важную роль в развитии деменции, чем крупные инфаркты [25, 26].

#### **Выделяют три клинко-патогенетических варианта постинсультных КР:**

- 1) последствие инфаркта «стратегической» для когнитивных функций локализации;
- 2) сосудистые постинсультные КР, связанные с повторными инфарктами и/или лейкоареозом;
- 3) смешанные (сосудисто-дегенеративные) КР, обусловленные декомпенсацией латентного дегенеративного процесса.

Клиническая картина КР, связанных с инсультом, характеризуется значительным разнообразием и зависит от локализации инфаркта или кровоизлияния. Во всех случаях имеются указания в анамнезе на острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), связь по времени между ОНМК и возникновением или увеличением выраженности КР, сочетание КР с очаговыми неврологическими нарушениями и другими нервно-психическими расстройствами. Выделяют КР, обусловленные так называемыми стратегическими инфарктами, т. е. единичными инфарктами в определенных зонах головного мозга, которые вызывают КР и другие психоэмоциональные расстройства [17], и КР, развивающиеся на фоне множественных инфарктов. Традиционно к участкам мозга, в которых могут возникать стратегические инфаркты, относят угловую извилину и коллено внутренней капсулы слева, нижнемедиальные отделы височных долей, медиальные отделы лобных долей, передние и дорзомедиальные зоны таламусов и хвостатое ядро (см. таблицу) [27]. При подкорковом инсульте нарушения памяти в основном ограничены ее кратковременным блоком. Память на основные события жизни остается в целом сохранной. Нарушения памяти вызваны недостаточностью активного воспроизведения при отсутствии расстройств запоминания и хранения информации. Больные испытывают затруднения при извлечении из памяти нужной информации, однако сохранность следа памяти проявляется впоследствии спонтанным воспоминанием или при облегчении условий воспроизведения (например, с помощью подсказки или при возможности выбора из нескольких альтернатив) [28]. Было отмечено, что картина, напоминающая поражение стратегических зон, может наблюдаться при лакунарных инфарктах в базальных ганглиях, таламусе, гиппокампе или медиальных отделах лобных долей [29]. При этом когнитивные и другие нервно-психические нарушения появляются внезапно, а затем сохраняются, частично или полностью регрессируют, как это бывает с другими очаговыми неврологическими расстройствами при инсультах.

Другими разновидностями инсульта, ассоциирующимися с когнитивной дисфункцией, являются множественные (клинически явные или бессимптомные) инфаркты, оказывающие суммарное влияние на психические функции. Результаты многомерного анализа с поправками на все прочие факторы риска деменции свидетельствуют о том, что общий объем инфарктов в левом и правом полушарии (в частности, в лимбической и ассоциативной коре) является предиктором развития постинсультной деменции [30, 31]. Однако установить количество или объем инфарктов, являющиеся пороговыми для развития деменции, пока не удалось. Так, С. G. Ballard и соавт. [32] при исследовании 125 пациентов с инсультом отметили, что частота выявления невроизуализационных признаков сосудистой деменции (двустороннее поражение таламусов, медиальных отделов височных

## Когнитивные и эмоциональные расстройства в зависимости от локализации инсульта [17, 28]

Структуры головного мозга	Вид КР и эмоциональные нарушения
Межуточный и средний мозг (мезенцефалоталамический синдром)	Преходящие эпизоды спутанности сознания, которые могут сочетаться с иллюзорно-галлюцинаторными расстройствами. Затем формируются выраженная апатия, ограничение повседневной активности. Нарушения памяти на текущие события; при поражении доминантного полушария присоединяется таламическая афазия
Двустороннее поражение гиппокампа	Память на текущие события и события недавнего прошлого страдает в значительно большей степени, чем отдаленные воспоминания
Префронтальные отделы лобных долей	Уменьшение активности и инициативы, снижение мотивации и побуждений к какой-либо деятельности (апатико-абулический синдром). Снижается критика, характерны персеверации, эхололия и эхопраксия
Зона стыка затылочной, теменной и височных долей головного мозга левого полушария	Нарушение восприятия пространственных отношений (зрительно-пространственная агнозия), недорисованных, наложенных и зашумленных изображений (симультанная агнозия), а также конструирования и рисования (конструктивная апраксия), счета (акалькулия), понимания логико-грамматических речевых конструкций (семантическая афазия)
Парамедианные области таламусов	Расстройства памяти, восприятия пространства и речи (при поражении доминантного полушария)
Нижнемедиальные корковые области височных долей	Нарушение вербальной памяти и зрительно-вербальные расстройства (алексия, цветовая аномия)
Височно-теменная ассоциативная кора	Расстройства внимания и поведения
Лобная кора	Расстройства памяти, апатия
Мозолистое тело	Нарушения «управляющих» функций в сочетании с диспраксией и расстройством реципрокной координации

долей или базальных ганглиев) у пациентов с деменцией и без нее существенно не различалась. Эти результаты указывают на то, что важную роль в развитии постинсультной деменции, помимо самого инсульта, могут играть другие факторы (например, предшествующее состояние мозга) [17].

Факторы риска постинсультной деменции многообразны. Среди демографических факторов с повышенным риском постинсультной деменции ассоциируются старший возраст и низкий образовательный уровень, а также, возможно, мужской пол и принадлежность к неевропейской расе [30, 33]. Риск постинсультной деменции увеличивается в случае сахарного диабета, фибрилляции предсердий и особенно повторного инсульта [34]. В то же время данные о роли таких патологических состояний, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия и пролапс митрального клапана, противоречивы. Нейровизуализационными предикторами постинсультной деменции являются наличие церебральной атрофии и изменений белого вещества. Весьма вероятно, что нейровизуализационным признаком постинсультной деменции является также локальная атрофия гиппокампа, что, однако, нуждается в дальнейшем изучении [35–40]. Одним из ключевых факторов, определяющих выраженность постинсультных КР, могут быть предшествующие нейродегенеративные изменения в головном мозге. Убедительно продемонстрирована связь между наличием КР перед инсультом и степенью постинсультного когнитивного дефицита [41].

В диагностике постинсультных КР используют нейropsychологические методы, среди которых наиболее популярны краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) и монреальская шкала когнитивной оценки (так называемый мокастет).

Лечение постинсультных КР не сводится к каким-либо специфическим рекомендациям, а базируется на общих подходах к ведению пациентов с инсультом и КР в целом, т. е. проводят вторичную профилактику инсульта, назначают сосудистую, нейрометаболическую и заместительную нейротрансмиттерную терапию. Основным является коррекция имеющихся сосудистых факторов риска. Назначение антигипертензивных средств, антиагрегантов, контроль гиперлипидемии, снижение индекса массы тела и разумные физические нагрузки имеют профилактическое значение в отношении нарастания постинсультных КР. На этапе постинсультной деменции применяют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепизил) и/или акатинол мемантин. В лечении легких и умеренных КР в нашей стране используют препараты с вазоактивными (ингибиторы фосфодиэстеразы – пентоксифиллин, гинкго билоба; блокаторы кальциевых каналов – циннаризин, нимодипин; альфа-адреноблокаторы – нитерголин, пирибедил) и нейрометаболическими (производные ГАМК – пирацетам, фенибут, ноопепт, фенотропил и др.; пептидергические препараты – актовегин, церебролизин, кортексин; предшественники нейротрансмиттеров и мембраностабилизирующие препараты – холина альфосцерат, цитиколин) эффектами. С целью нейропсихологической реабилитации применяют приемы, направленные на упражнение или «шунтирование» дефектной функции. Большое значение имеет коррекция аффективных и поведенческих нарушений, особенно депрессии, сопутствующих кардиоваскулярных и иных заболеваний (в первую очередь сердечной недостаточности). Важно помнить о необходимости отмены или минимизации доз препаратов, потенциально ухудшающих когнитивные функ-

ции, прежде всего оказывающих холинолитическое или выраженное седативное действие [42].

Одним из вазоактивных препаратов является сермион (ницерголин), который благодаря воздействию на основные патофизиологические механизмы обладает высоким терапевтическим потенциалом в лечении цереброваскулярной патологии. Сермион – производное алкалоида спорыньи, проявляет  $\alpha_1$ -адреноблокирующее действие. Кроме эрголинового ядра, ницерголин содержит бром-замещенный остаток никотиновой кислоты, с чем связаны его периферические вазодилатирующие эффекты. Сермион обладает широким спектром действия: 1) в качестве антагониста  $\alpha$ -адренорецепторов индуцирует расширение кровеносных сосудов и ускоряет артериальный кровоток; 2) улучшает функции холинергических и катехоламиновых нейротрансмиттеров; 3) ингибирует агрегацию тромбоцитов; 4) повышает метаболическую активность, что в свою очередь увеличивает утилизацию кислорода и глюкозы; 5) улучшает трофику нервной ткани, проявляет антиоксидантные свойства [43]. Возникающее в результате действия ницерголина улучшение метаболических процессов в паренхиме головного мозга было подтверждено данными спектроскопии [44]. При этом в литературе подчеркивается, что этот препарат положительно влияет на базовые, фундаментальные молекулярные процессы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования деменции [44, 45].

Механизм действия сермиона при лечении деменции пока неизвестен, однако уникальное сочетание нескольких фармакологических свойств препарата объясняет патогенетически обоснованное применение его у пациентов с сосудистой деменцией. Одним из таких свойств является усиление церебрального кровотока, возможно, благодаря активизации расширения кровеносных сосудов и последующее уменьшение сопротивления сосудов. Результаты рандомизированного клинического исследования с участием 60 пациентов с церебральным инфарктом, получавших сермион (10 мг 3 раза в день) в течение 3 мес, продемонстрировали улучшение когнитивных функций и увеличение скорости кровотока в средней и передней артериях головного мозга. Увеличение скорости мозгового кровотока в сосудах мозга также наблюдалось после внутривенного введения 2 мг сермиона, при этом у пациентов не отмечено эпизодов повышения артериального давления или парциального давления углекислого газа в артериальной крови [46]. Результаты другого исследования продемонстрировали увеличение скорости мозгового кровотока в правой затылочной доле у паци-

ентов с сосудистой деменцией, которые получали сермион (5 мг 3 раза в день) [47].

Ноотропные свойства сермиона, который назначали дозе 60 мг/сут в течение 6 мес, были изучены в ходе двойного слепого рандомизированного клинического исследования у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения [48]. Анализ эффективности сермиона у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения показал его положительное влияние на восстановление когнитивных, функциональных и двигательных функций в раннем и отдаленном периоде. Ницерголин улучшал восстановление моторных функций: количество пациентов с нарушением функции конечностей средней – тяжелой степени уменьшилось, в то же время увеличилось количество пациентов с нарушениями средней степени. Эти результаты, особенно касающиеся моторных функций, были подтверждены в двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании, проводившемся на протяжении 12 нед, в ходе которого оценивалось применение ницерголина 60 мг/сут у 48 пациентов с односторонним параличом [49]. Сермион может быть рекомендован в качестве препарата сопутствующей терапии в реабилитационном периоде, для ускорения физического и психического восстановления пациентов после развития острой недостаточности мозгового кровообращения и двигательных нарушений [50, 51]. Сермион может использоваться в качестве дополнительной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [52, 53]. Долгосрочная эффективность препарата была оценена в двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени тяжести [54]. На фоне применения сермиона отмечалось улучшение когнитивных и неврологических функций уже на раннем этапе терапии (через 4 нед), достигнутое улучшение сохранялось в отдаленные сроки наблюдения. К моменту окончания курса терапии сермионом у 53% пациентов состояние оценивалось как значительное улучшение, у 35% – как стабильное, а у большинства пациентов (около 90%), принимавших плацебо, оно оставалось стабильным либо ухудшалось.

Таким образом, эффективность сермиона в сочетании с благоприятным профилем безопасности и переносимости обуславливает целесообразность его применения для лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, сосудистой деменцией, что способствует восстановлению неврологических и когнитивных функций, улучшению качества жизни и поддержанию социальной независимости.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):895–905. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70164-2.
- Rasquin SM, Lodder J, Ponds RW et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(2):138–44. Epub 2004 Jun 18. DOI: 10.1159%2F000079193.
- Tham W, Auchus AP, Thong M et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci*. 2002;203–4:49–52.
- Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol*. 2001;8(6):621–7. DOI: 10.1046%2Fj.1468-1331.2001.00332.x.
- Bejot Y, Aboa-Eboule C, Durier Jerome et al. Prevalence of early dementia after first-ever stroke: a 24-year population-based study. *Stroke*. 2011;42(3):607–12. DOI: 10.1161%2FSTROKEAHA.110.595553. Epub 2011 Jan 13.
- Ukrainitseva S, Sloan F, Arbeev K, Yashin A. Increasing rates of dementia at time of declining mortality from stroke. *Stroke*. 2006;37(5):1155–9. DOI: 10.1161%2F01.STR.0000217971.88034.e9. Epub 2006 Apr 6.
- Jaillard A, Naegle B, Trabucco-Miguel S et al. Hidden dysfunctioning in subacute stroke. *Stroke*. 2009;40(7):2473–9. DOI:10.1161%2FSTROKEAHA.108.541144.

- Epub 2009 May 21.
8. Kokmen E, Whisnant JP, OXFallon WM et al. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960–1984). *Neurology*. 1996;46(1):154–9. DOI: 10.1212%2FWNL.46.1.154.
  9. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006–18. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4. Epub 2009 Sep 24.
  10. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004;35(6):1264–8. Epub 2004 Apr 29. DOI: 10.1161%2F01.STR.0000127810.92616.78.
  11. Sava GM, Stephan BC. 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):e41–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.559880. Epub 2009 Nov 12.
  12. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1215–22. DOI: 10.1056%2FNEJMoa022066.
  13. Бойко АН, Батышева ТТ, Багирь ЛВ и др. Опыт амбулаторного применения препарата церебро при ишемическом инсульте в раннем восстановительном периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(10):34–40. [Boiko AN, Batysheva TT, Bagir LV et al. The experience of the use of cerebro in the treatment of outpatients in the early period of rehabilitation of is ischemic stroke. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2007;107(10):34–40.]
  14. Климов ЛВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврологический журнал*. 2006;11(S1):53–7. [Klimov LV, Parfenov VA. Cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2006;11(S1):53–7.]
  15. Дамулин ИВ. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты. *Трудный пациент*. 2006;4(7):53–8. [Damulin IV. Kognitivnye narusheniya sosudistogo geneza: klinicheskie i terapevticheskie aspekty. *Trudnyy patsient*. 2006;4(7):53–8.]
  16. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992;42(6):1185–93. DOI: 10.1212%2FWNL.42.6.1185.
  17. Greenberg SM. Memory, executive function, and dementia. *Stroke recovery and rehabilitation*. Stein J, Harvey RL, Macko RF et al., editors. New York, USA: Demos Medical Publishing; 2009. P. 213–220.
  18. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E et al. Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke*. 1994;25(10):1915–9. DOI: 10.1161%2F01.STR.25.10.1915.
  19. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J. Neurol*. 1997;244(3):135–42. DOI:10.1007%2Fs004150050064.
  20. Виленский БС, Семенова ГМ. Причины смерти вследствие инсульта и возможные меры для снижения летальности. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2000;5(4):10–3. [Vilenskiy BS, Semenova GM. Prichiny smerti vsledstvie insul'ta i vmoznozhnye mery dlya snizheniya letal'nosti. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2000;5(4):10–3.]
  21. Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology*. 1985;35(6):834–40. DOI: 10.1212%2FWNL.35.6.834.
  22. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of 3vascular dementiaИ: a critical update. *J Neurol Sci*. 2008;270(1–2):1–12. DOI: 10.1016/j.jns.2008.03.006. Epub 2008 May 2.
  23. Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L et al. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):691–701. DOI: 10.3233/JAD-2009-1227.
  24. Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ et al. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology*. 2003;60(7):1082–8. DOI: 10.1212%2F01.WNL.0000055863.87435.B2.
  25. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol*. 2007;62(4):406–13. DOI: 10.1002%2Fana.21208.
  26. White L, Small BJ, Petrovitch H et al. Recent clinicalpathologic research on the causes of dementia in late life: update from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;18(4):224–7.
  27. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
  28. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011; 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB i dr. Dementsii: rukovodstvo dlya vrachev. Moscow: MEDpress-inform; 2011; 272 p.]
  29. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59(11):931–45.
  30. Desmond DW, Moroney JT, Paik MC et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology*. 2000;54(5):1124–31. DOI: 10.1212%2FWNL.54.5.1124.
  31. Pohjasvaara T, Mantyla R, Salonen O et al. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol*. 2000;57(9):1295–300. DOI: 10.1001%2Farchneur.57.9.1295.
  32. Ballard CG, Burton EJ, Barber R et al. NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology*. 2004;63(6):983–8. DOI: 10.1212%2F01.WNL.0000138435.19761.93.
  33. Van Kooten F, Bots ML, Breteler MM et al. The Dutch Vascular Factors in Dementia Study: rationale and design. *J Neurol*. 1998;245(1):32–9. DOI: 10.1007%2Fs004150050171.
  34. Srikanth VK, Quinn SJ, Donnan GA et al. Long-term cognitive transitions, rates of cognitive change, and predictors of incident dementia in a populationbased first-ever stroke cohort. *Stroke*. 2006;37(10):2479–83. Epub 2006 Aug 31.
  35. Henon H, Durieu I, Lebert F et al. Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. *J Neurol*. 2003;250(1):10–6.
  36. Van Kooten F, Koudstaal PJ. Epidemiology of post-stroke dementia. *Haemostasis*. 1998;28(3–4):124–33.
  37. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela M et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5–6):275–83. Epub 2006 Feb 10.
  38. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006–18. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4. Epub 2009 Sep 24.
  39. Pasquier F, Henon H, Leys D. Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia. *Rev Neurol (Paris)*. 1999;155(9):749–53.
  40. Firbank M, Burton EJ, Barbur R et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predicts cognitive decline in stroke survivors. *Neurobiol Aging*. 2007;28(11):1664–9. DOI: 10.1016%2Fj.neurobiolaging.2006.07.009. Epub 2006 Aug 24.

41. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31(7):1494–501. DOI: 10.1161%2F01.STR.31.7.1494.
42. Левин ОС, Усольцева НИ, Юнищенко НА. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. *Трудный пациент*. 2007;5(8):26–9. [Levin OS, Usoltseva NI, Yunishchenko NA. Postinsul'tnye kognitivnye narusheniya: mekhanizmu razvitiya i podkhody k lecheniyu. *Trudnyu patsient*. 2007;5(8):26–9.]
43. Fariello RG. Treatment of impaired cognition with nootropic drugs: nicergoline versus the state of the art. *Funct Neurol*. 1997;12(3–4):221–5.
44. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Invest*. 2008;28(9):533–52. DOI: 10.2165%2F00044011-200828090-00001.
45. Winblad B, Carfagna N, Bonura L et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2000;14(4):267–87. DOI: 10.2165%2F00023210-200014040-00003.
46. Iliff LD, Du Boulay GH, Marshall J et al. Effect of nicergoline on cerebral blood flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40(8):746–7. DOI: 10.1136%2Fjnnp.40.8.746.
47. Kurosu S, Mori Y, Kobayashi N et al. Relationship of ERP to intellectual function and cerebral blood flow following Sermion (nicergoline) treatment in patients with cerebrovascular dementia. *Pharma Medica*. 2002;20(9):231–6.
48. Elwan O, Helmy AA, Tamawy ME et al. Ergoloids and ischaemic strokes; efficacy and mechanism of action. *J Int Med Res*. 1995;23(3):154–66.
49. Zylberman MR, Fontana M, Dolce G. Effects of nicergoline on learning, mood and behaviour in hemiplegic patients undergoing rehabilitation. In: Kugler J, Agnoli A, editors. *Ergot alkaloids and aging brain: an update on nicergoline*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1988:57–63.
50. Novellini R, Battaglia A, Pamparana F. Rehabilitation training and drug treatment in after stroke patients: a comparison nicergoline and piracetam [abstract]. XIV World Congress of Neurology; 1989. P. 7–22.
51. Kohashi N, Sakatani T, Kumon Y et al. Quality of Life (QoL) elderly cerebrovascular disorder patients treated with a combination of rehabilitation training and nicergoline. *J Hyogo Med Assoc*. 1997;39(3):136.
52. Kamizaki Y. Sermion (nicergoline) therapy for sleeplessness associated with cerebrovascular disease. *Pharma Medica*. 2004;22(3):169–75.
53. Katsumata T, Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism. *Nihon Rinsho*. 2006; 64 Suppl 8:81–4.
54. Nappi G, Bono G, Merlo P et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest*. 1997;13(6):308–16. DOI: 10.2165%2F00044011-199713060-00003.