

Парфенов В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Когнитивные нарушения после инсульта

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из ведущих причин инвалидности после перенесенного инсульта, они отмечаются более чем у половины больных и у каждого третьего—пятого достигают выраженной степени (деменции). У больных, перенесших инсульт, КН часто вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных поражений. Лечение и профилактика прогрессирования КН основаны на профилактике инсульта, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций. Нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии является наиболее эффективным направлением предупреждения прогрессирования КН у больных, перенесших инсульт. Обсуждается применение Актовегина у больных с КН после перенесенного инсульта. Представлены результаты собственного 5-летнего наблюдения 350 больных, перенесших инсульт.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения; профилактика повторного инсульта; Актовегин.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов В.А. Когнитивные нарушения после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):22–27.

Poststroke cognitive impairment

Parfenov V.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Cognitive impairment (CI) is one of the leading causes of disability after stroke; CI is observed in more than half of patients and reaches a pronounced degree (of dementia) in every three to five patients. CI in poststroke patients is often caused not only by focal vascular lesions of the brain, but also by the presence of concomitant vascular and neurodegenerative diseases. The treatment and prevention of progressive CI are based on stroke prevention, non-drug and drug methods to improve cognitive functions. Blood pressure normalization during antihypertensive therapy is most effective in preventing the progression of CI in stroke patients. The use of Actovegin in patients with CI after stroke is discussed. The results of the author's own 5-year follow-up of 350 patients with stroke are presented.

Keywords: post-stroke cognitive impairment; prevention of recurrent stroke; Actovegin.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov V.A. Poststroke cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(4):22–27.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4-22-27

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой одну из ведущих причин инвалидности после перенесенного инсульта; ранняя диагностика, лечение и профилактика постинсультных КН (ПИКН) относятся к актуальнейшим проблемам современной неврологии [1, 2]. Наличие КН является одним из основных факторов риска летального исхода в течение 5 лет после ишемического инсульта [3].

Инсульт как фактор риска когнитивных нарушений

Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, расценивается как основной фактор риска развития КН [4].

КН обнаруживаются более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, и у 6–32% пациентов ПИКН достигают степени деменции [4]. Частота ПИКН существенно

различается по данным разных исследований, что может быть связано как с разницей в возрасте и в сочетанных заболеваниях пациентов, включенных в исследования, так и с применением различных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов [5]. В проведенном в 12 странах исследовании 30% больных имели менее 27 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), что расценено как наличие КН [6]. Проведенные в Швеции и Великобритании исследования показали, что ПИКН по данным КШОПС обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при использовании развернутого нейропсихологического обследования они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 мес с момента инсульта [7, 8]. Во Франции у пациентов, перенесших первый в жизни инсульт и не имевших признаков деменции до его развития, КН были выявлены в 47% случаев через 3 мес с момента инсульта [9]. В Финляндии спустя 3 мес после инсульта нарушение хотя бы одной когнитивной функции обнаружено у боль-

шинства (83%) пациентов, при этом у половины из них ПИКН носили полифункциональный характер [10].

Выделено несколько механизмов, по которым инсульт вызывает выраженные КН [11]:

1) одиночный инфаркт «стратегических зон», непосредственно участвующих в регуляции и поддержании когнитивных процессов (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина);

2) множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», выявляемых при рентгеновской КТ или МРТ;

3) сопутствующее инфаркту головного мозга поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия) различного генеза (сосудистого, токсического, дисметаболического);

4) декомпенсация (актуализация) существовавшей до развития инсульта нейродегенеративной патологии, преимущественно болезни Альцгеймера.

Ведущее значение в развитии ПИКН имеет не объем инфаркта или кровоизлияния, а поражение стратегических для когнитивных функций областей головного мозга. Развитие лакунарного инфаркта в области зрительного бугра ассоциируется со снижением когнитивных функций, оцениваемых по КШОПС, а лакунарного инфаркта в области скорлупы/бледного шара – со снижением памяти [12].

Вместе с тем даже лакунарный инфаркт, протекающий с классическим «чисто двигательным» или «чисто чувствительным» синдромом, ассоциируется с возрастанием риска развития КН [13]. Почти половина пациентов, перенесших лакунарный субкортикальный инфаркт, имели КН в период от 2 нед до 6 мес с момента заболевания [14].

Роль сочетанных заболеваний

Важно отметить, что КН у больного, перенесшего инсульт, могут быть вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных или других поражений, которые могут усилиться (декомпенсироваться) после развития инсульта [2, 4, 11]. У многих пациентов КН после инсульта вызваны сочетанием сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга, преимущественно болезни Альцгеймера, которая сама по себе повышает риск развития инсульта за счет церебральной амилоидной ангиопатии, характерной для этого заболевания [2, 4, 11]. Точный прижизненный нозологический диагноз у пациентов с синдромом деменции нередко вызывает значительные трудности. Так, по данным клинко-морфологических сопоставлений лакунарные инфаркты и лейкоареоз при аутопсии выявляются у 16–48% больных с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера», а у 77% больных с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» обнаруживаются морфологические признаки болезни Альцгеймера (сенильные бляшки и нейрофибриллярные сплетения) [15].

Выраженные ПИКН (деменция) диагностируются у 10–30% пациентов через 3 мес после перенесенного инсульта, при этом 10% пациентов уже имели деменцию до инсульта, а у пациентов, перенесших повторный инсульт, деменция обнаруживается почти в 30% случаев [16]. В проспективном наблюдении пациентов, перенесших инсульт, че-

рез 4 года деменция имела место у 21,5%, причем более чем в трети случаев (37%) наблюдалась типичная клиническая картина болезни Альцгеймера [17].

Как показывают клинко-патологоанатомические сопоставления, у больных с выраженными после инсульта КН (деменцией) отмечается достоверное уменьшение размеров гиппокампа в сравнении с возрастной нормой [18]. Не ясно, связано ли это с перенесенным инсультом, хроническим цереброваскулярным заболеванием или сочетанной болезнью Альцгеймера.

Вероятность возникновения КН после инсульта повышается при увеличении возраста и других факторов риска КН: чем старше пациент, тем выше риск возникновения постинсультной деменции. После инсульта риск развития сосудистых и дегенеративных (альцгеймеровских) КН повышен у курильщиков и пациентов, имеющих артериальную гипертензию (АГ), гиперлипидемию, сахарный диабет, мерцательную аритмию [5, 19–21]. Повторный инсульт, наличие повреждения головного мозга в анамнезе повышают вероятность развития КН; развитие деменции после первого инсульта, в свою очередь, повышает риск повторного инсульта [22].

Результаты аутопсии головного мозга пациентов с постинсультной деменцией свидетельствуют о сочетании в половине случаев цереброваскулярного заболевания и болезни Альцгеймера [23].

Проявления и диагностика

После перенесенного инсульта возможно сочетание нескольких неврологических и нейропсихологических синдромов у одного больного; локализация и выраженность повреждения головного мозга играют ведущую роль в развитии этих синдромов [1, 2].

Сосудистые КН, связанные с инсультом, характеризуются острым началом. В дальнейшем возможны как их стабилизация, обратное развитие, так и прогрессирование, особенно при повторных инсультах. В клинической картине у таких пациентов характерно сочетание КН с «очаговой» неврологической симптоматикой, вызванной инсультом. «Локальные» КН зависят от локализации очагового сосудистого поражения головного мозга. КН, связанные с «диффузным» поражением головного мозга, проявляются брадифренией (замедленность темпа когнитивных процессов), трудностью концентрации внимания, отвлекаемостью, повышенной утомляемостью при умственной работе; трудностью переключения внимания и смены парадигмы деятельности, инертностью, персеверациями; недостаточностью когнитивного контроля, импульсивностью при принятии решения, снижением критики; нарушением памяти по типу недостаточности воспроизведения.

Диагноз «сосудистая деменция», согласно критериям Национального института неврологических заболеваний и инсульта и Международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [24], основывается на наличии: 1) деменции; 2) клинических, анamnестических или нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания (перенесенных инсультов или субклинических эпизодов локальной церебральной ишемии); 3) временной и причинно-следственной связи

между сосудистым поражением головного мозга и КН. Характерны развитие деменции в первые 3 мес после инсульта, внезапное начало КН или ступенчатое прогрессирование когнитивного дефекта.

Диагностика легких или умеренных ПИКН основывается на: 1) жалобах пациента и/или близких ему людей на нарушения памяти и другие КН; 2) наличии легких или умеренных КН по данным нейропсихологических методов исследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) отсутствии выраженных нарушений повседневной активности и деменции; 5) наличии клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания; 6) отсутствии данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [4].

Возможные причины сосудистых КН представлены в таблице.

Лечение

Лечение пациентов с ПИКН направлено на профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии, улучшение когнитивных функций.

Профилактика инсульта основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении АГ, сахарного диабета, а в случае ишемического инсульта – на антитромботической терапии, приеме статинов [1, 2]. Регулярная физическая активность после перенесенного ин-

сульта снижает как риск повторного инсульта, так и вероятность развития и прогрессирования ПИКН [25].

Нормализация артериального давления (АД) – одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта [26–28]. У больных, перенесших инсульт, снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития ПИКН и тенденцией к уменьшению числа случаев деменции [26].

Для вторичной профилактики ишемического инсульта требуется проведение антитромботической терапии, в большинстве случаев – использование статинов и у части пациентов (при наличии значительного стеноза внутренней сонной артерии) – проведение каротидной эндартерэктомии [29, 30]. После перенесенных некардиоэмболических ишемических инсультов используют антитромбоцитарные средства: ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе 75–325 мг/сут, клопидогрел (плавикс) по 75 мг/сут или комбинацию 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения (агренокс) 2 раза в сутки. После перенесенных кардиоэмболических инсультов в большинстве случаев применяют варфарин в суточной дозе от 2,5 до 10 мг под контролем международного нормализующего коэффициента или – при неклапанной фибрилляции предсердий – новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривараксабан).

При выраженных ПИКН (деменции) для улучшения когнитивных функций можно использовать ингибиторы ацетилхолинэстеразы, уменьшающие холинергический дефицит, и/или блокатор глутаматных рецепторов акатинол

Патологическая основа сосудистого КН (по [13], с изменениями)

Сосудистое поражение головного мозга

1. Поражение крупных сосудов или атеротромботическое заболевание:
 - а) множественные инфаркты;
 - б) инфаркт в стратегической для когнитивных функций области головного мозга
2. Поражение мелких сосудов:
 - а) множественные лакунарные инфаркты в белом веществе и/или подкорковых ядрах;
 - б) ишемические изменения белого вещества головного мозга;
 - в) расширение периваскулярных пространств;
 - г) корковые микроинфаркты и микрокровоизлияния
3. Кровоизлияние:
 - а) внутримозговое кровоизлияние;
 - б) корковые и подкорковые микрокровоизлияния;
 - в) субарахноидальное кровоизлияние
4. Гипоперфузия:
 - а) гиппокампальный склероз;
 - б) ламинарный корковый склероз

Типы сосудистого поражения:

- 1) атеросклероз;
- 2) сердечные, атеросклеротические и системные эмболии;
- 3) артериолосклероз;
- 4) липогигалиноз;
- 5) амилоидная ангиопатия;
- 6) инфекционные и неинфекционные васкулиты;
- 7) венозные коллагенозы;
- 8) дуральная или паренхиматозная артериовенозная фистула;
- 9) наследственные ангиопатии – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальной аутосомно-рецессивной лейкоэнцефалопатией (CARASIL);
- 10) гигантоклеточный артериит;
- 11) мешотчатые аневризмы;
- 12) фибромускулярная дисплазия, болезнь Мойя-Мойя;
- 13) системные микроангиопатии без воспалительной клеточной инфильтрации;
- 14) церебральный венозный тромбоз

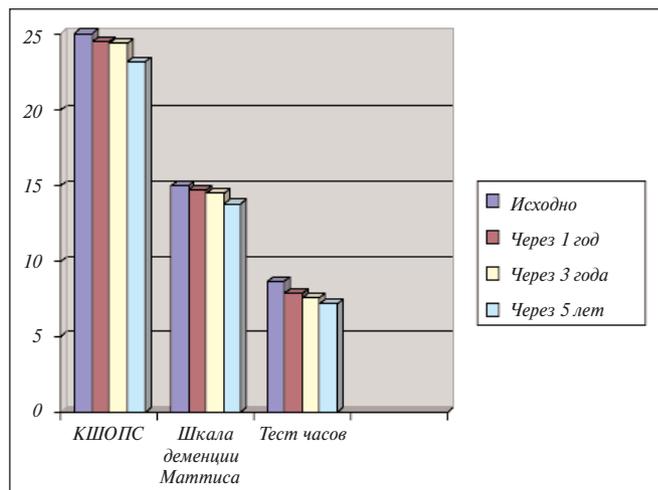


Рис. 1. Ухудшение показателей когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования (КШОПС, шкала деменции Маттиса и тест часов, баллы) в течение 5 лет наблюдения

мемантин [2, 4]. Для улучшения когнитивных функций пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуются различные виды деятельности, стимулирующие умственную активность (когнитивное стимулирование), регулярная физическая активность [2, 4].

Результаты собственных исследований

Наблюдались 350 пациентов (49% мужчин, средний возраст – $65 \pm 17,7$ года), перенесших инсульт (93% – ишемический, 7% – геморрагический) в сроки от 3 мес до 7 лет (в среднем – 4 года и 5 мес), с целью профилактики повторного инсульта и КН в поликлинике № 151 Москвы в период с 2005 по 2013 г. [31]. Пациенты исходно имели относительно небольшую степень неврологического дефицита (1–3 балла по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США) и степени инвалидности (60–100 баллов по индексу Бартел). Когнитивные функции оценивались по КШОПС, шкале деменции Маттиса, тесту рисования часов, запоминанию 12 слов. Повторные исследования через 1 год проведены у 337 пациентов, через 3 года – у 305 пациентов, через 5 лет – у 270 пациентов.

За период наблюдения развилось 89 повторных инсультов (75 ишемических, 5 геморрагических и 9 неустановленного характера), 45 (12,8%) больных умерли от повторного инсульта. Всего умер 61 (17,4%) из 350 больных.

При первом обследовании у 59 (17%) больных не выявлено КН, у 218 (62%) – установлены умеренные КН, у 73 (21%) – выраженные КН, соответствующие деменции легкой или умеренной степени. В наблюдаемой нами группе пациентов, имеющих небольшую степень неврологического дефицита, наличие КН служило одной из основных причин инвалидности пациентов по индексу Бартел.

В течение 5 лет наблюдалось ухудшение когнитивных функций по различным тестам (рис. 1) и нарастание тяжести КН (рис. 2).

Снижение когнитивных функций было максимальным у больных, перенесших повторный инсульт, но оно имело место и у больных, которые не переносили повторного инсульта за весь период наблюдения. Полученные

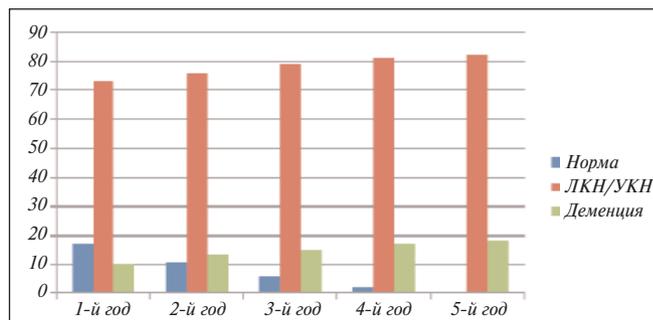


Рис. 2. Увеличение частоты умеренных и выраженных КН в течение 5 лет наблюдения. ЛКН/УКН – легкие/умеренные когнитивные нарушения

данные согласуются с рядом других исследований, в которых также отмечалось ухудшение когнитивных функций после перенесенного инсульта. Наблюдение пациентов, перенесших инсульт, в Новой Зеландии [32] через 2 года с момента инсульта показало снижение когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивных функций на 2,8 балла по сравнению с результатами в начале исследования, а через 4 года у 84% пациентов определялись КН.

В нашем исследовании в регрессионной модели Кокса в качестве показателей статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на развитие ПИКН после ишемического инсульта, были определены степень инвалидности по Бартел ($p=0,049$), достижение оптимальных цифр АД ($p=0,015$), наличие в анамнезе артериальной гипертензии ($p=0,002$), наличие и степень депрессии ($p=0,0001$).

Полученные данные показали, что снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития ПИКН, что согласуется с данными других авторов [26]. Достижение нормальных значений АД у пациентов с АГ, цереброваскулярным заболеванием рассматривается как ведущее направление профилактики развития и прогрессирования КН [27, 33]. В метаанализе, включившем 19 рандомизированных (18 515 пациентов) и 11 обычных исследований (831 674 пациента), отмечено, что снижение АД на фоне антигипертензивной терапии позволяет снизить частоту всех случаев деменции на 9% [34]. В наблюдаемой нами группе у многих пациентов можно было предположить наличие сочетанной болезни Альцгеймера, при которой также возможен небольшой эффект от нормализации АД; АГ в настоящее время рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к болезни Альцгеймера: около 8% случаев болезни Альцгеймера ассоциируются с АГ, возникшей в среднем возрасте [27].

Применение Актовегина, исследование ARTEMIDA

Среди лекарственных средств, применяемых при сосудистых КН (ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы, мемантин, цитиколин и др.), определенный интерес представляет биологический препарат Актовегин, обладающий плейотропным действием, реализующимся за счет антигипоксанта, нейропротективного и ангиопротективного эффектов [35].

Влияние Актовегина на когнитивные функции изучалось в ряде исследований у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием (мультиинфарктной деменцией) и болезнью Альцгеймера [36, 37]. Результаты показали, что после лечения пациенты, получавшие Актовегин, достоверно превосходили пациентов, получавших плацебо (ПЛ), по степени улучшения когнитивных функций, поведенческих и эмоциональных показателей в повседневной жизни, а также по результатам общих клинических шкал.

Эффективность препарата в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с ишемическим инсультом была изучена в крупном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании ARTEMIDA, в которое было включено 503 пациента из 35 центров в Беларуси, Казахстане и России [38]. Пациенты, имевшие КН, на 5–7-й день от начала развития инсульта методом рандомизации получали Актовегин или ПЛ по 2000 мг внутривенно ежедневно (≤ 20 инфузий) с последующим переходом на пероральный прием в дозе 1200 мг/сут (две таблетки по 200 мг 3 раза в день) в течение 6 мес. Затем лечение Актовегином и ПЛ прекращалось, и пациентов наблюдали в течение последующих 6 мес. Через 6 мес терапии препарат Актовегин убедительно доказал свое превосходство над ПЛ по первичной конечной точке: изменению по шкале ADAS-Cog+ относительно ПЛ. Стойкий терапевтический эффект сохранялся еще на протяжении 6 мес после завершения терапии. Кроме того, отмечалась также тенденция к уменьшению числа пациентов с диагнозом «деменция» через 6 и 12 мес в группе больных, принимавших Актовегин, по сравнению с группой ПЛ, в которой наличие клинически верифицированной деменции выявлялось на 30% чаще. Стоит также отметить, что Актовегин показал удовлетворительную безопасность — количество нежелательных явлений в исследовании было сопоставимо в обеих группах.

Таким образом, после перенесенного инсульта КН отмечаются более чем у половины больных и у каждого третьего—пятого достигают выраженной степени (деменции). КН часто вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных поражений. Лечение и профилактика прогрессирования ПИКН основаны на профилактике инсульта, коррекции сосудистых факторов риска, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций.

Таким образом, после перенесенного инсульта КН отмечаются более чем у половины больных и у каждого третьего—пятого достигают выраженной степени (деменции). КН часто вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных поражений. Лечение и профилактика прогрессирования ПИКН основаны на профилактике инсульта, коррекции сосудистых факторов риска, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 180 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 180 p. (In Russ.).]
2. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p. (In Russ.).]
3. Gaynor E, Rohde D, Large M, et al. Cognitive Impairment, Vulnerability, and Mortality Post Ischemic Stroke: A Five-Year Follow-Up of the Action on Secondary Prevention Interventions and Rehabilitation in Stroke (ASPIRE-S) Cohort. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Sep;27(9):2466–73. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.002
4. 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;42:2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
5. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014;2(8):80–96.
6. Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke*. 2013;44:1790–5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.680728
7. Gutierrez Perez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:622–9. doi:10.1002/gps.2573
8. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*. 2013;44:138–45. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670844
9. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis*. 2014;40:1029–38. doi: 10.3233/JAD-131580
10. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015; 22(9):1288–94. doi: 10.1111/ene.12743
11. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al, eds. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2nd ed. London; N.Y.: Martin Dunitz; 2004.
12. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80: 478–83. doi: 10.1136/jnnp.2008.160440
13. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206–18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034
14. Jacova C, Pearce LA, Costello R, et al. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol*. 2012;72:351–62. doi: 10.1002/ana.23733
15. Barker WW, Luis CA, Kashuba A. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(4): 203–12. doi: 10.1097/00002093-200210000-00001
16. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8: 1006–18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
17. Altieri M, Di Piero V, Pasquini M, et al. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2193–7. doi: 10.1212/01.WNL.0000130501.79012.1A
18. Gemmell E, Tam E, Allan L, et al. Neuron volumes in hippocampal subfields in delayed poststroke and aging-related dementias. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73:305–11. doi: 10.1097/NEN.0000000000000054
19. Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke*. 2012;7:61–73. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00731.x
20. Mohd Zulkifly MF, Ghazali SE, Che Din N, et al. The influence of demographic, clinical, psychological and functional determinants on post-stroke cognitive impairment at day care stroke center, Malaysia. *Malays J Med Sci*. 2016;23(2):53–64.
21. Arba F, Quinn T, Hankey GJ, et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(6):603–7. doi: 10.1111/ane.12637
22. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:722–6. doi: 10.1136/jnnp-2012-304084
23. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*. 2007;3:40–53. doi: 10.1016/j.jalz.2006.09.002

24. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60. doi: 10.1212/WNL.43.2.250
25. Oberlin LE., Waiwood AM, Cumming TB, et al. Effects of physical activity on post-stroke cognitive function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):3093-100. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017319
26. Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):168-74. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.052
27. Gorelick PB. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014;71:1211-3. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2014
28. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, et al. Blood pressure control to prevent decline in cognition after stroke. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:311-6. doi: 10.2147/VHRM.S82839
29. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507. doi: 10.1159/000131083
30. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158
31. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные расстройства (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2018;10(1):37-42 [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
32. Mahon S, Parmar P, Barker-Collo S, et al. Determinants, prevalence, and trajectory of long-term post-stroke cognitive impairment. Results from a 4-year follow-up of the ARCOS-IV study. *Neuroepidemiology*. 2017;49(3-4):129-34. doi: 10.1159/000484606
33. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*. 2014;275(3):229-50. doi: 10.1111/joim.12178
34. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
35. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012;322(1):222-7. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069
36. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Zeitschrift für Geriatrie*. 1992;5:46-55.
37. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, Schweizer A, Kuntz C. Confirmed Clinical Efficacy of Actoveginmin Elderly Patients with Organic Brain Syndrome. *Pharmacopsychiat*. 1995;28:125-33. doi: 10.1055/s-2007-979604
38. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, Zakharov V, Korczyn A. ARTEMIDA trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017;48:1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321

Поступила 5.03.2019

Публикация статьи поддержана ООО «Такета Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.