

Вопросы ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями

Локшина А.Б., Гришина Д.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Инсульт представляет собой вторую-третью по частоте причину смертности среди населения и ведущую причину инвалидности. Ежегодно в мире регистрируется более 12 млн инсультов. Существенный вклад в инвалидизацию пациентов после инсульта вносят когнитивные нарушения (КН), которые ограничивают повседневную активность не меньше, чем двигательные расстройства. В статье приведены данные о широкой распространенности постинсультных КН (ПИКН), рассматриваются вопросы эпидемиологии, факторы риска, основные клинико-патогенетические данные расстройств, особенности их диагностики и лечения. Обсуждаются вопросы применения дипиридамола для профилактики инсульта и у пациентов с ПИКН.

Ключевые слова: инсульт; постинсультные когнитивные нарушения; постинсультная деменция; дипиридамола.

Контакты: Анастасия Борисовна Локшина; aloksh@mail.ru

Для ссылки: Локшина АБ, Гришина ДА. Вопросы ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):114–120. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-114-120

Issues of management of patients with post-stroke cognitive impairment

Lokshina A.B., Grishina D.A.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Stroke is second to third most common cause of death in the population and the leading cause of disability. More than 12 million strokes are registered annually in the world. Cognitive impairments (CI) significantly contribute to the disability of patients after a stroke, which limit daily activities no less than movement disorders. The article presents data on the prevalence of post-stroke CI (PSCI), examines the issues of epidemiology, risk factors, the main clinical and pathogenetic data of disorders, the peculiarities of their diagnosis and treatment. The issues of the dipyrindamole use for the prevention of stroke and in patients with PSCI are discussed.

Keywords: stroke; post-stroke cognitive impairment; post-stroke dementia; dipyrindamole.

Contact: Anastasia Borisovna Lokshina; aloksh@mail.ru

For reference: Lokshina AB, Grishina DA. Issues of management of patients with post-stroke cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):114–120. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-114-120

Инсульт представляет собой вторую-третью по частоте причину смертности среди населения и ведущую причину инвалидности. Ежегодно в мире регистрируется более 12 млн инсультов [1, 2]. Риск повторного инсульта составляет 26% в течение последующих пяти лет и 39% в течение десяти лет. По данным Национального регистра, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в постоянном уходе, а к труду возвращаются только 20%, что указывает на актуальность проблемы ведения больных после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) [3–5].

Постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) называют снижение одной или нескольких когнитивных функций (КФ) по сравнению с преморбидным уровнем, которое впервые было диагностировано в течение первых 3–6 мес после сосудистой катастрофы [6–14]. В отличие от болезни Альцгеймера (БА), ПИКН могут иметь обратимый характер, поэтому раннее их выявление и коррек-

ция лечения могут на длительное время стабилизировать процесс [15, 16].

Эпидемиология и факторы риска ПИКН

Распространенность ПИКН в разных странах варьирует от 20 до 80%, что связано с различиями в методах и критериях диагностики, сроках проведения исследования КФ, а также в популяциях больных [11, 14, 17, 18]. По данным Национального института неврологических расстройств и инсульта Канады, у половины пациентов, перенесших инсульт, выявляются когнитивные нарушения (КН), которые в 10% случаев достигают степени деменции, а у 40% больных соответствуют критериям умеренных КН [19, 20]. На основании метаанализа популяционных исследований, в течение первого года после инсульта КН, не достигающие стадии деменции, выявляются у 4 из 10 пациентов [21]. По данным шведских исследователей,

при использовании чувствительных методик частота обнаружения ПИКН составила 96%. Частота выявления КН у пациентов после инсульта при обследовании с помощью простых скрининговых шкал, например Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), составляет до 39% случаев [22].

Отечественные исследования показывают, что у пациентов, перенесших инсульт без тяжелых двигательных, сенсорных расстройств и афазии, КН той или иной степени выраженности выявлялись в 68% случаев [14]. При наблюдении пациентов, перенесших инсульт, в течение 5 лет было отмечено нарастание КН, снижение оценки по КШОПС примерно на 2 балла [23].

Выделяют четыре группы факторов риска развития КН после инсульта:

- демографические (пожилой возраст, женский пол, низкий уровень образования);
- коморбидные заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия, кардиальная патология);
- характеристики инсульта (наличие повторных инсультов в анамнезе, левополушарный инсульт);
- изменения при нейровизуализации (предшествующее инсульту сосудистое и атрофическое поражение головного мозга — лейкоареоз, лакунарные инфаркты, общая атрофия мозга, атрофия медиальных отделов височной доли) [17, 18, 24–30].

Распространенность КН после инсульта возрастает экспоненциально с увеличением возраста после 65 лет [25]. У пациентов 60–69 лет постинсультная деменция развивается в 15% случаев, 70–79 лет — в 26%, а у лиц старше 80 лет — в 36% [26]. Влияние пожилого возраста на увеличение частоты развития ПИКН может быть обусловлено истощением когнитивного резерва головного мозга на фоне возрастных изменений нейрональных структур [31]. При повторном инсульте риск постинсультной деменции достигает 30% [18].

Риск когнитивного снижения значимо выше при локализации инсульта в области левой нижней лобной извилины, левой верхней височной извилины, левого таламуса, левой угловой извилины и других структур левого полушария [17, 29].

Доказанным предиктором развития ПИКН является предшествующее инсульту атрофическое поражение головного мозга, что может свидетельствовать о вероятной патогенетической роли сопутствующего нейродегенеративного процесса у части пациентов с КН после инсульта [24, 28, 30]. Не менее важным предиктором развития ПИКН является доинсультное сосудистое поражение головного мозга — выраженный лейкоареоз [27, 28, 30]. Кроме того, было показано, что исходно более выраженное поражение белого вещества повышает не только риск развития ПИКН, но и риск повторного инсульта и смерти [27].

Несмотря на улучшение когнитивного статуса пациентов в течение 6 мес после инсульта, КН различной степени выраженности являются весьма распространенными (51,9%) [16]. Через год наблюдения у пациентов, перенесших инсульт без деменции, выраженные КН выявляются в 18% случаев. Нейропсихологическими предикторами прогрессирования ПИКН являлись исходно более низкие баллы по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA-тест) и тесту рисования часов [32].

До развития инсульта у 40–50% пациентов имелись КН, а у 16–30% можно было предположить наличие деменции [11, 12, 33–36].

Летальность у пациентов с доинсультными КН выше, чем у пациентов без КН до инсульта [35]. У пациентов с предшествующими инсульту КН выявляется большая тяжесть ИИ, оцениваемого по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), по сравнению с пациентами без КН до инсульта [35].

Клинико-патогенетические варианты ПИКН

Для ПИКН, возникших как результат поражения «стратегических» для КФ отделов головного мозга, характерны острое начало и регрессирующее или стационарное течение; этот тип ПИКН наблюдается примерно в 5% случаев ИИ [8–13]. При инсульте с локализацией в префронтальных отделах лобных долей головного мозга отмечается снижение активности и инициативы, мотивации и побуждений к какой-либо деятельности (апатико-абулический синдром). Наблюдается склонность к незавершению этапов программы, нарушению последовательности, импульсивным решениям. Инсульт с поражением зоны стыка затылочной, теменной и височных долей головного мозга левого полушария может приводить к полифункциональным КН. Характерно нарушение восприятия пространственных отношений (зрительно-пространственная агнозия), недорисованных, наложенных и зашумленных изображений (симультанная агнозия), процессов конструирования и рисования (конструктивная апраксия), счета (акалькулия), понимания логико-грамматических речевых конструкций (семантическая афазия). Двустороннее поражение гиппокампа приводит к модально-неспецифическим нарушениям памяти, которые по степени выраженности соответствуют корсаковскому синдрому. При этом память на текущие события и недавнее прошлое страдает в большей степени, чем отдаленные воспоминания.

ПИКН как результат декомпенсации ранее существовавшего сосудистого поражения головного мозга является наиболее распространенным патогенетическим вариантом. Отличительной особенностью КН, связанных с диффузным сосудистым поражением головного мозга, является нарушение «управляющих функций» в виде трудностей смены парадигмы деятельности (инертность) и снижения скорости психических процессов. Нарушения памяти при данном варианте ПИКН связаны с недостаточностью воспроизведения при сохранности запоминания и хранения информации [13, 15, 37, 38]. КН вследствие смешанного (сосудисто-дегенеративного) поражения головного мозга могут быть причиной 10–30% случаев ПИКН. Прогрессирование цереброваскулярного поражения головного мозга и дегенеративного процесса, долгое время способного оставаться бессимптомным, уменьшает церебральные компенсаторные возможности, что приводит к более ранней клинической манифестации деменции. Многочисленные клинические и лабораторные исследования показали, что структуры гиппокампального круга очень чувствительны к ишемии и могут поражаться при хронической обструктивной болезни легких, синдроме обструктивного апноэ, сердечной недостаточности и, несомненно, вследствие церебральной гипоперфузии лю-

бой другой природы [9, 11, 13, 15]. В таких условиях даже небольшой по объему инфаркт головного мозга у пациента с бессимптомной БА может сопровождаться развитием выраженных КН. Наличие сочетанного нейродегенеративного процесса можно предположить на основании нейропсихологических особенностей КН. Для БА характерны так называемые первичные, или гиппокампаальные, нарушения памяти, в основе которых лежит недостаточность запоминания новой информации. Они характеризуются значительным уменьшением количества заученных слов при отсроченном от запоминания воспроизведении, неэффективностью подсказок при воспроизведении, нарушением не только активного припоминания, но и узнавания информации (при выборе из нескольких альтернатив) [11, 12, 37]. Нарушения памяти такого рода не типичны для сосудистого поражения головного мозга. При выявлении их у пациента, перенесшего инсульт, следует предположить два возможных варианта их патогенеза. В первом случае первичные нарушения памяти являются результатом непосредственного структурного поражения гиппокампа вследствие инсульта. Во втором случае инсульт способствует прогрессированию БА, и тогда нарушения памяти являются ее клиническими проявлениями. Установить, поражен ли гиппокамп в результате инсульта, можно с помощью нейровизуализации. Признаки атрофии височных долей и уменьшения объема гиппокампа на МРТ могут также свидетельствовать о сопутствующей БА. К дополнительным дифференциально-диагностическим признакам относится динамика КН в раннем и позднем восстановительном периоде. КН, связанные непосредственно с инсультом, отличаются стационарным или регрессирующим течением, в то время как КН, являющиеся следствием БА, непрерывно прогрессируют [11, 12, 14, 39].

Диагностика ПИКН

Диагностика ПИКН основана на выявлении характерных особенностей КН по результатам нейропсихологических методов и данных нейровизуализации. Следует отметить, что КШОПС недостаточно чувствительны к выявлению нарушений управляющих функций и внимания, что нередко наблюдается при сосудистых КН, а также у пациентов с легкими или умеренными (недементными) КН [40–43]. Недавний систематический обзор, включавший 4575 участников, показал, что наиболее точным и надежным методом диагностики сосудистых КН является МоСА-тест [41].

ПИКН часто сопровождаются изменениями в эмоциональной и поведенческой сфере, которые иногда выходят на передний план в клинической картине. Наиболее характерным нервно-психическим расстройством является депрессия, которая развивается почти у трети пациентов, перенесших инсульт [44, 45]. Эмоциональные нарушения могут сопровождать КН, а в некоторых случаях могут имитировать КН, формируя картину «псевдодеменции». Другими значимыми нервно-психическими расстройствами, ассоциированными с инсультом, являются апатия, расторможенность, тревога и нарушения сна. Для оценки данных нарушений рекомендуют использовать нейропсихиатрический опросник и гериатрическую шкалу депрессии [13].

Лечение ПИКН

Своевременная диагностика и лечение ПИКН на ранних стадиях позволяют снизить темп прогрессирования КН. Важно отметить, что выбор основной стратегии терапии ПИКН зависит от выраженности нарушений. На этапе постинсультной деменции используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и/или мемантин. Однако первостепенное значение имеет вторичная профилактика повторного ИИ. Именно медикаментозные и немедикаментозные методы, направленные на профилактику инсульта, предупреждают развитие ПИКН. Важно отметить, что комбинация нескольких средств для вторичной профилактики инсульта позволяет существенно (примерно на 80%) снизить риск развития повторного инсульта и вероятность прогрессирования КН [9, 42, 46–48].

Немедикаментозные методы лечения основаны на модификации образа жизни: отказ от курения и злоупотребления алкоголем, нормализация массы тела, диета с ограничением потребления продуктов с повышенным содержанием холестерина, достаточная физическая активность, когнитивный тренинг. В систематическом обзоре, включающем 11 исследований, было показано, что аэробные упражнения средней интенсивности улучшают КФ у пациентов, перенесших инсульт [49]. Среди немедикаментозных методов лечения и профилактики ПИКН особое место занимает интеллектуальная активность, например в виде специальных программ для тренировки памяти и внимания (когнитивный тренинг). Во многих исследованиях было продемонстрировано, что проведение когнитивного тренинга приводит к значимому улучшению КФ и повседневной активности у пациентов с ПИКН [50, 51].

Важнейшим направлением ведения пациентов с ПИКН является коррекция имеющихся сосудистых факторов риска, достижение нормального артериального давления на фоне антигипертензивной терапии и применение статинов при наличии показаний [3–5, 10, 12, 15].

Для профилактики повторного кардиоэмболического инсульта показаны антикоагулянты (варфарин, дабигатран и др.), для предупреждения некардиоэмболического инсульта назначают антитромбоцитарные средства [3–5, 10, 12, 15]. В настоящее время пациенту, перенесшему некардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, может быть назначен один из следующих режимов антитромбоцитарной терапии: ацетилсалициловая кислота (АСК), ее комбинация с дипиридамолом пролонгированного высвобождения, клопидогрел, а также комбинация АСК с клопидогрелом или тикагрелором [52–55].

В лечении и профилактике ПИКН целесообразно использовать препараты с комплексным механизмом действия, которые могут воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза цереброваскулярных заболеваний. С этой точки зрения может быть рассмотрен препарат дипиридамола (Курантил). Препарат обладает полимодальной активностью, оказывая антиагрегантное, антиоксидантное, вазодилатирующее и противовоспалительное действие [55–60]. Важно, что препарат отличается от классического аспирина меньшей способностью к индуцированию кровотечения, а также отсутствием гастротоксичности и возможностью управлять антитромботическим эффектом путем коррекции дозы. Основное показание для назначения дипиридамола — первичная и вторичная профилактика ише-

мических событий, в том числе инсульта. Дипиридамо́л также показан при непереносимости АСК, сопутствующем лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Кроме того, он является важным компонентом двойной антиагрегантной терапии (одновременное применение низких доз АСК и дипиридамо́ла). Антиагрегантный эффект дипиридамо́ла реализуется за счет увеличения внеклеточного содержания аденозина вследствие ингибирования его захвата эритроцитами, что приводит к активации аденилатциклазы тромбоцитов и повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и подавлению активации тромбоцитов [59–61]. Данный эффект усиливается обратимым ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов и эритроцитов. Одним из наиболее крупных международных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований по изучению эффективности дипиридамо́ла является ESPS 2 (European Stroke Prevention Study 2). На 6602 пациентах, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку, был показан практически сходный процент снижения риска повторного ИИ под действием пролонгированной формы дипиридамо́ла (400 мг/сут) и АСК (50 мг/сут) – 16 и 18% соответственно, что оказалось значимо выше по сравнению с плацебо. В других крупных рандомизированных международных исследованиях (ESPS-1, ESPRIT и PROFESS) была показана эффективность и безопасность двойной антиагрегантной терапии в составе АСК и дипиридамо́ла медленного высвобождения в профилактике ИИ и других тромботических событий. При этом эффективность данной терапии была выше, чем монотерапии аспирином, и сравнима по эффективности с терапией клопидогрелом [53, 57, 62]. Показано, что инги-

бирование дипиридамо́лом фосфодиэстеразы гладкомышечных клеток сосудистой стенки приводит к увеличению содержания в них циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и, соответственно, вазодилатации, что приводит к восстановлению баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими реакциями малых церебральных сосудов, который при цереброваскулярных заболеваниях смещается в сторону вазоконстрикции [55, 57, 59, 61]. Также вазодилатирующий эффект дипиридамо́ла усиливается опосредованным влиянием на продукцию простаглицина [55, 57]. Дипиридамо́л проявляет антиоксидантные свойства за счет молекулярной структуры, позволяющей связывать свободные радикалы в тромбоцитах, эритроцитах и клетках эндотелия. Так как оксидативный стресс является одним из ключевых механизмов развития эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии и атеросклерозе, возможность его подавления в сочетании с вазодилатирующим эффектом в системе малых церебральных сосудов объясняет нейротективные свойства дипиридамо́ла [55, 57, 63, 64]. В экспериментальных работах были показаны противовоспалительные свойства дипиридамо́ла: препарат редуцирует экспрессию межклеточных молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ в эндотелиальных клетках мозга, а также ингибирует действие фактора некроза опухоли. При этом блокирование интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли усиливается при использовании комбинации дипиридамо́ла с аспирином [57, 63, 64].

Таким образом, ранняя диагностика и эффективное лечение ПИКН представляют собой важное направление оптимизации ведения больного после перенесенного инсульта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. Epub 2021 Sep 3.
- Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171–9. doi: 10.1159/000506396. Epub 2020 Feb 20.
- Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. М.: МИА, 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskiy insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p. (In Russ.)].
- Скворцова ВИ, Губский ЛВ, Стаховская ЛВ и др. Ишемический инсульт. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АИ, Скворцова ВИ, редакторы. Неврология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 592–615. [Skvortsova VI, Gubsky LV, Stakhovskaya LV, et al. Ischemic stroke. In: Gusev EI, Kononov AI, Skvortsova VI, editors. *Neurologiya. Natsional'noye rukovodstvo* [Neurology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 592–615 (In Russ.)].
- Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 [Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2 (In Russ.)].
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250–60. doi: 10.1212/wnl.43.2.250
- Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. Доступно по ссылке: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841> [Parfenov VA. *Disttsirkulyatornaya entshefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p. Available from: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/841> (In Russ.)].
- Гришина ДА, Захаров ВВ. Инсульт и когнитивные нарушения. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(19):18–25. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-16-23 [Grishina DA, Zakharov VV. Stroke and cognitive impairment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;15(19):18–25. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-19-16-23 (In Russ.)].
- Локшина АБ, Гришина ДА, Захаров ВВ. Сосудистые когнитивные нарушения: вопросы диагностики и лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):106–13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 [Lokshina AB, Grishina DA, Zakharov VV. Vascular cognitive impairment: issues of diagnosis and treatment. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):106–13. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-106-113 (In Russ.)].

10. Локшина АБ. Дифференциальная диагностика постинсультных когнитивных нарушений. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;39:20-6. Доступно по ссылке: <https://umedp.ru/upload/iblock/899/lokshina.pdf> [Lokshina AB. Differential diagnosis of post-stroke cognitive impairment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;39:20-6. Available from: <https://umedp.ru/upload/iblock/899/lokshina.pdf> (In Russ.)].
11. Парфенов ВА, Чердак МА, Вахнина НВ и др. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2S):17-22. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2504 [Parfenov VA, Cherdak MA, Vakhnina NV, et al. Cognitive impairments in patients with prior ischemic stroke. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S):17-22. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2504 (In Russ.)].
12. Vakhnina NV, Nikitina LYu, Parfenov VA, Yakhno NN. Post-stroke cognitive impairments. *Neurosci Behav Physiol*. 2009 Oct;39(8):719-24. doi: 10.1007/s11055-009-9198-3
13. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011. С. 17-28. Доступно по ссылке: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (дата обращения 01.03.2023). [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachev* [Dementia. Guidance for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 17-28. Available from: https://www.03book.ru/upload/iblock/987/415_Demencija_Jahno.pdf (accessed 01.03.2022) (In Russ.)].
14. Климов ЛВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврологический журнал*. 2006;11(Прил. 1):53-6. [Klimov LV, Parfenov VA. Cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2006;11(Suppl. 1):53-6 (In Russ.)].
15. Гришина ДА, Локшина АБ. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2021;(2):45-54. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-45-54 [Grishina DA, Lokshina AB. Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(2):45-54. doi: 10.21518/2079-701X-2021-2-45-54 (In Russ.)].
16. Nijse B, Visser-Meily JM, van Mierlo ML, et al. Temporal Evolution of Poststroke Cognitive Impairment Using the Montreal Cognitive Assessment. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):98-104. doi: 10.1161/STROKEA-HA.116.014168. Epub 2016 Nov 29.
17. Weaver NA, Kuijff HJ, Aben HP, et al. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *Lancet Neurol*. 2021 Jun; 20(6):448-59. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00060-0.
18. 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(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
19. Barbay M, Diouf M, Roussel M, Godefroy O. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(5-6):322-34. doi: 10.1159/000492920
20. Barbay M, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, et al; GRECOG-VASC Study Group. Prevalence of Poststroke Neurocognitive Disorders Using National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, VASCOG Criteria (Vascular Behavioral and Cognitive Disorders), and Optimized Criteria of Cognitive Deficit. *Stroke*. 2018 May;49(5):1141-7. doi: 10.1161/STROKEA-HA.117.018889
21. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J*. 2019 Jun;4(2):160-71. doi: 10.1177/2396987318825484
22. Gutierrez Perez C, Sälvborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(6):622-9. doi: 10.1002/gps.2573
23. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37-42. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42 (In Russ.)].
24. Casolla B, Caparros F, Cordonnier C, et al. Biological and imaging predictors of cognitive impairment after stroke: a systematic review. *J Neurol*. 2019 Nov; 266(11):2593-604. doi: 10.1007/s00415-018-9089-z
25. 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
26. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752-9. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70221-0
27. Georgakis MK, Duering M, Wardlaw JM, Dichgans M. WMH and long-term outcomes in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019 Mar 19;92(12):e1298-e1308. doi: 10.1212/WNL.0000000000007142
28. Wang F, Hua S, Zhang Y, et al. Association Between Small Vessel Disease Markers, Medial Temporal Lobe Atrophy and Cognitive Impairment After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Jan; 30(1):105460. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105460
29. Munsch F, Sagnier S, Asselineau J, et al. Stroke Location Is an Independent Predictor of Cognitive Outcome. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):66-73. doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.011242
30. Ball EL, Shah M, Ross E, et al. Predictors of post-stroke cognitive impairment using acute structural MRI neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2022 Sep 12:17474930221120349. doi: 10.1177/17474930221120349
31. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Neurologicheskiy zhurnal*. 2018;23(6):309-15. doi: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315 (In Russ.)].
32. Cova I, Mele F, Zerini F, et al. The Clock Drawing Test as a predictor of cognitive decline in non-demented stroke patients. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):342-9. doi: 10.1007/s00415-021-10637-z
33. Jorm AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr*. 2004;16(3):275-93. doi: 10.1017/s1041610204000390
34. Serrano S, Domingo J, Rodriguez-Garcia E, et al. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. *Stroke*. 2007;38(1):105-10. doi: 10.1161/01.STR.0000251804.13102.c0
35. Graber M, Garnier L, Mohr S, et al. Influence of Pre-Existing Mild Cognitive Impairment and Dementia on Post-Stroke Mortality. The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2020;54(6):490-7. doi: 10.1159/000497614
36. Bejot Y, Duloquin G, Crespy V, et al. Influence of Preexisting Cognitive Impairment on Clinical Severity of Ischemic Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1667-73. doi: 10.1161/STROKEA-HA.119.028845

37. Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
38. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al; LADIS group. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease – the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(4):384-91. doi: 10.1159/000207442
39. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*. 2007 Jan;3(1):40-53. doi: 10.1016/j.jalz.2006.09.002
40. Dong Y, Sharma VK, Chan BP, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299(1-2):15-8. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.051
41. Ghafar MZAA, Miptah HN, O’Caoimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Aug; 34(8):1114-27. doi: 10.1002/gps.5136
42. Гришина ДА, Локшина АБ. Вопросы диагностики и лечения умеренных когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2022;(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 [Grishina DA, Lokshina AB. Issues of diagnosis and treatment of mild cognitive impairment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(21):46-53. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-21-46-53 (In Russ.)].
43. Локшина АБ, Гришина ДА, Обухова АВ. Болезнь Альцгеймера с ранним началом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 [Lokshina AB, Grishina DA, Obukhova AV. Early-onset Alzheimer’s disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):110-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-110-116 (In Russ.)].
44. Петелин ДС, Байрамова СП, Сорокина ОЮ и др. Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102 [Petelin DS, Bairamova SP, Sorokina OYu, et al. Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102 (In Russ.)].
45. Локшина АБ, Гришина ДА. Терапия некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 [Lokshina AB, Grishina DA. Treatment of noncognitive neuropsychiatric disorders in Alzheimer’s disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):132-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-6-132-138 (In Russ.)].
46. Новикова МС, Захаров ВВ. Лечение недементных сосудистых когнитивных расстройств. *Медицинский совет*. 2021;(19):57-65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-57-65 [Novikova MS, Zakharov VV. Treatment of non-demented vascular cognitive disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(19):57-65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-19-57-65 (In Russ.)].
47. Гоголева АГ, Захаров ВВ. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 [Gogoleva AG, Zakharov VV. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):84-91. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-84-91 (In Russ.)].
48. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 [Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):119-24. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 (In Russ.)].
49. Li X, Geng D, Wang S, Sun G. Aerobic exercises and cognitive function in post-stroke patients: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 14;101(41):e31121. doi: 10.1097/MD.00000000000031121
50. Nie P, Liu F, Lin S, et al. The effects of computer-assisted cognitive rehabilitation on cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2022 May;31(9-10):1136-48. doi: 10.1111/jocn.16030
51. Новикова МС, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Эффективность комбинации нелекарственных методов у пациентов с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):57-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-57-64 [Novikova MS, Zakharov VV, Vakhnina NV. Efficacy of a combination of non-drug therapies in patients with non-dementia vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):57-64. doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-57-64 (In Russ.)].
52. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AYU, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
53. Кулеш АА. Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11 [Kulesh AA. Management tactics in patients with chronic cerebral ischemia during COVID-19 pandemic. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):4-11. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-4-11 (In Russ.)].
54. Максимова МЮ, Айрапетова АС. Возможности антитромбоцитарной терапии при некардиоэмболическом ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):81-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-81-86 [Maksimova MYu, Airapetova AS. Possibilities of antiplatelet therapy in non-cardioembolic ischemic stroke. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):81-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-3-81-86 (In Russ.)].
55. Старчина ЮА, Косивцова ОВ, Соколов ЕА. Ведение пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(2):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97 [Starchina YuA, Kosivtsova OV, Sokolov EA. Management of patients with chronic cerebrovascular disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(2):91-7. doi: 10.14412/2074-2711-2023-2-91-97 (In Russ.)].

56. Танашян ММ, Кузнецова ПИ, Раскуражев АА. Расширение возможностей антитромботической терапии cerebrovascularной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):123-8. doi: 10.17116/jnevro2020120041123 [Tanashyan MM, Kuznetsova PI, Raskurazhev AA. Expanding the possibilities of antithrombotic therapy of cerebrovascular pathology. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):123-8. doi: 10.17116/jnevro2020120041123 (In Russ.)].
57. Воробьева ОВ. Плейотропные эффекты дипиридамола: клинические перспективы. *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. 2016;3(25):15-8. Доступно по ссылке: https://umedp.ru/articles/pleiotropnye_effekty_dipiridamola_klinicheskie_perspektivy.html [Vorob'yeva OV. Pleiotropic effects of dipyridamole: clinical perspectives. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2016;3(25):15-8. Available from: https://umedp.ru/articles/pleiotropnye_effekty_dipiridamola_klinicheskie_perspektivy.html (In Russ.)].
58. Wang C, Lin W, Playa H, et al. Dipyridamole analogs as pharmacological inhibitors of equilibrative nucleoside transporters. Identification of novel potent and selective inhibitors of the adenosine transporter function of human equilibrative nucleoside transporter 4 (hENT4). *Biochem Pharmacol*. 2013 Dec 1;86(11):1531-40. doi: 10.1016/j.bcp.2013.08.063. Epub 2013 Sep 7.
59. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res*. 2014 Sep;87:144-50. doi: 10.1016/j.phrs.2014.05.008. Epub 2014 May 24.
60. Chakrabarti S, Vitseva O, Iyu D, et al. The effect of dipyridamole on vascular cell derived reactive oxygen species. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Nov;315(2):494-500. doi: 10.1124/jpet.105.089987. Epub 2005 Jul 26.
61. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol*. 2012;47:78-86. doi: 10.1159/000338053. Epub 2012 Aug 9.
62. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Cardiovascular Prevention 2017. National Guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (In Russ.)].
63. Chakrabarti S, Blair P, Wu C. Redox state of dipyridamole is a critical determinant for its beneficial antioxidant and anti-inflammatory effects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Oct;50(4):449-57. doi: 10.1097/FJC.0b013e31813542db
64. Ciacciarelli M, Zerbinati C, Violi F. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):822-9. doi: 10.2174/1568026615666150220111942

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.03.2023/16.05.2023/18.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>