

И.В. Дамулин

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Постинсультные расстройства: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты

В статье рассматриваются клинические особенности и механизмы восстановления двигательных и когнитивных функций после инсульта. Подчеркивается, что максимально более ранняя терапия инсульта в немалой степени определяет успех проводимых в последующем реабилитационных мероприятий. Наиболее значительное восстановление возможно в первые 3 мес после инсульта, после 6 мес, как правило, наблюдается только незначительное улучшение. Однако у ряда больных процесс восстановления может занимать и более продолжительное время. Приводятся данные о применении препарата ницерголин (сермион) у данной категории больных.

Ключевые слова: постинсультные нарушения, восстановление после инсульта, лечение, ницерголин.

Контакты: Игорь Владимирович Дамулин igor_damulin@mtu-net.ru

Post-stroke disorders: pathogenetic, clinical, and therapeutic aspects

I.V. Damulin

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers the clinical features and mechanisms of recovery of motor and cognitive functions after stroke. It is emphasized that the earliest therapy of stroke appreciably determines the success of further rehabilitation measures. There may be the most significant recovery in the first 3 months after stroke and generally only an insignificant improvement following 6 months. However, the process of recovery can last longer in a number of patients. Data are given on the use of nicergoline (sermion) in this category of patients.

Key words: poststroke disorders, recovery after stroke, treatment, nicergoline.

Contact: Igor Vladimirovich Damulin igor_damulin@mtu-net.ru

В большинстве развитых стран инсульт занимает первое место в ряду причин стойкой утраты трудоспособности [1–3]. Только в России имеется свыше 1 млн пациентов, перенесших инсульт [3]. Показано, что снижение продолжительности жизни в России в 40% случаев у женщин и в 34% у мужчин обусловлено повышением летальности от сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Причинами этого являются как высокая частота острых сердечно-сосудистых расстройств (и впервые возникших, и повторных), так и высокий уровень летальности при этих нарушениях.

По данным исследования MONICA [4], летальность от сердечно-сосудистых заболеваний является одной из самых значительных во всех 37 изучаемых регионах (для сравнения: 271–410 случаев на 100 тыс. населения в России и 163 случая на 100 тыс. — в США). Важно заметить, что классические сосудистые факторы риска — возраст, гиперхолестеринемия, повышенное систолическое АД, курение — в России встречаются не чаще (а по некоторым данным, даже реже), чем в Норвегии, Великобритании или Нидерландах. Поэтому в условиях России особое значение придается дополнительным факторам риска — злоупотреблению алкоголем и несбалансированной диете (низкому потреблению фруктов, особенно цитрусовых) [4].

Частая причина инвалидизации больных, перенесших инсульт, — двигательные и когнитивные расстройства. В частности, гемипарез выявляется у 80–90% больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. При этом лишь около 30% из них могут самостоятельно передвигаться в первые недели после инсульта. Почти 3/4 больных с инсультом в анамнезе — это лица 65 лет и старше.

Постинсультные когнитивные расстройства

С увеличением возраста больные хуже реагируют на лечение, у них нередко медленно восстанавливается повседневная активность. Особого внимания заслуживают постинсультные когнитивные нарушения, в тяжелых случаях достигающие степени деменции. Частота когнитивных постинсультных нарушений колеблется от 12 до 57% [5, 6].

Проблема постинсультной деменции особенно активно изучается в последние 20–30 лет. Считается, что перенесенный инсульт в 4–12 раз увеличивает риск возникновения деменции. При этом деменция чаще развивается у мужчин и у пациентов в возрасте до 80 лет, а также при левополушарной локализации инсульта. У больных старше 60 лет риск возникновения деменции в первые 3 мес после инсульта в 9 раз выше, чем в контрольной группе лиц без инсульта [7]. Указание в анамнезе на транзиторные ишемические атаки (ТИА) не имеет сколь-либо значимого прогностического значения для последующего возникновения постинсультной деменции.

Инсульт может рассматриваться как непосредственная причина деменции лишь у 50% больных с постинсультной деменцией [7]. У остальных пациентов характер когнитивного дефекта и его последующее прогрессирующее течение заставляют предполагать первично-дегенеративную (чаще альцгеймеровскую) природу деменции либо сочетание сосудистых и альцгеймеровских изменений [8, 9]. Такие случаи более правильно рассматривать как смешанную деменцию.

Факторы риска возникновения постинсультной деменции ([8] с изм.).

1. Демографические:
 - возраст;
 - расовые/этнические характеристики (в частности, постинсультная деменция чаще отмечается у афроамериканцев);
 - мужской пол;
 - низкий уровень образования.
2. Атерогенные:
 - артериальная гипертензия (АГ);
 - инфаркт миокарда в анамнезе;
 - сахарный диабет (СД);
 - гиперхолестеринемия;
 - кардиальная патология, курение, ожирение и др. (значение этих факторов требует дальнейших исследований).
3. Генетические:
 - аутосомно-доминантная наследственная церебральная геморрагия с амилоидозом (исландский тип, датский тип);
 - семейные сосудистые энцефалопатии — «наследственная мультиинфарктная деменция», церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией;
 - наличие аполипопротеина E₄.
4. Связанные с инсультом факторы:
 - количество, локализация и объем очагов;
 - наличие выраженной церебральной атрофии;
 - наличие диффузных изменений белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз).

Клинические особенности постинсультной деменции определяются локализацией очага (или очагов). В значительной мере страдают такие когнитивные сферы, как речь и ориентация, в существенно меньшей степени — внимание и зрительно-пространственные функции. Примерно у 2/3 больных имеются различной степени выраженности речевые расстройства, что существенно затрудняет оценку их когнитивного состояния. При этом степень когнитивного дефекта не всегда соответствует выраженности иной (в частности, двигательной) очаговой неврологической симптоматики.

Помимо когнитивных нарушений, для этих больных характерно наличие гемипареза (70% случаев), нарушений ходьбы (80%) и недержания мочи (примерно у 1/3). Следует заметить, что при инсульте вследствие поражения крупных сосудов или при кардиальной причине церебральной ишемии когнитивные нарушения нередко остаются «в тени» клинически более яркого очагового, чаще двигательного, неврологического дефекта. У пациентов с кортикальными инфарктами отмечаются афазия, апраксия, зрительно-пространственные расстройства, у пациентов с субкортикальными очагами — психомоторные нарушения, нарушения внимания, инертность. Кроме того, при субкортикальной деменции в неврологическом статусе часто имеются двигательные расстройства, замедленность и пошатывание при ходьбе, согбенная поза, гипомимия, псевдобульбарные расстройства (насильственный плач, смех). Большая часть этих нарушений при кортикальной деменции отсутствует. В практической деятельности нередко встречаются случаи комбинации кортикальных и субкортикальных расстройств.

Для инфарктов в стратегических зонах характерны доминирование в неврологическом статусе когнитивных и по-

веденческих расстройств, двигательная симптоматика, как правило, минимальна и быстро регрессирует. При локализации инсульта в области угловой извилины симптоматика (аграфия, акалькулия, пальцевая агнозия и др.) напоминает таковую при болезни Альцгеймера.

С дефицитом памяти и преимущественно внимания связывают появление феномена игнорирования (англ. neglect), значительно затрудняющего восстановление постуральных нарушений [10—13]. Механизм возникновения синдрома игнорирования до конца не ясен. Некоторые авторы [12, 13] придерживаются точки зрения, что игнорирование обусловлено нарушениями межполушарных связей. Преимущественное возникновение унилатерального правостороннего игнорирования предположительно связывают с неравнозначным обеспечением внимания правой и левой гемисферами [13]. Предполагается, что правая гемисфера обеспечивает прямым вниманием правое и левое пространство, а левая — только правое. Соответственно, поражение правого полушария головного мозга не может компенсироваться за счет левого. Также высказывается мнение, что процесс обработки информации происходит быстрее в доминантном (левом у правшей) полушарии [13]. Унилатеральное пространственное игнорирование объясняют поражением нижней затылочной доли недоминантной гемисферы, хотя этот синдром описан также при поражении лобной доли, таламуса правого (недоминантного) полушария, а также левого полушария [11, 13]. Сопровождая гемипарез, он включает гипокинезию вследствие снижения внимания, неловкость при выполнении движений, нарушения топографических представлений и ухудшение внимания [11]. Предполагается, что различные типы синдрома игнорирования обусловлены локализацией поражения (задний регион теменной доли, угловая извилина, лобные доли, а также ретикулярная формация) [11]. Учитывая, насколько по-разному пациенты выполняют тесты для выявления игнорирования, а также роль зрения, условно игнорирование разделяют на сенсорный и моторный компоненты [11]. Считается, что поражение лобных долей, ответственных за формирование двигательных программ, приводит к развитию двигательного игнорирования, связанного с трудностями выполнения двигательных заданий (англ. exploratory-motor neglect). Некоторые авторы [14] отводят ведущую роль в возникновении двигательного игнорирования первичной моторной коре и ее связям. Кортикальные и субкортикальные повреждения (в поражение могут быть вовлечены таламус, премоторная кора, теменная кора, базальные ганглии), которые прямо или опосредованно связаны с первичной моторной корой, могут привести к деафферентации, а результатом этого будет усиление процессов торможения между нейронами в двигательной коре, включая пирамидный тракт. Двигательное игнорирование может быть клинически замаскировано при тяжелом поражении моторной коры и пирамидного тракта.

Зрительное игнорирование нейроанатомически чаще связывают с поражением затылочной доли и рассматривают в рамках сенсорного дефекта [11].

Некоторые авторы [14, 15] описывают двигательное игнорирование как стереотипный симптом, носящий при инсульте в значительном проценте случаев преимущественно транзиторный характер. Однако имеется некоторая категория больных, у которых он сохраняется и спустя годы после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения [16]. Регресс данного симптома предположительно связан с изменениями ГАМК-рецепторов и интракортикальным

спраутингом [15]. Существует гипотеза, согласно которой ипсилатеральное пространственное игнорирование может являться этапом восстановления мозговой ткани в подострой фазе инсульта и не обнаруживаться в острой фазе [10].

Постуральные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии

Инсульт, как правило, развивается на фоне хронической цереброваскулярной недостаточности (по отечественной классификации — дисциркуляторная энцефалопатия, ДЭ). При этом ДЭ, протекающая на фоне гипертонической болезни, атеросклероза или их сочетания, является одной из основных причин нарушения двигательных и когнитивных функций. Прогрессирование ДЭ сопровождается нарастанием постуральных расстройств, которые наряду с когнитивными нарушениями приводят к инвалидизации больных. В начальных стадиях ДЭ отмечаются компенсаторное изменение параметров ходьбы и увеличение произвольного внимания, а негрубые двигательные ошибки связаны с недостаточностью программного контроля. По мере прогрессирования заболевания возникает структурный распад (дезинтеграция) функциональной статолокомоторной системы в результате грубых изменений программного контроля, что проявляется расстройством проактивного динамического контроля (праксиса позы) и нарушением локомоции. Последнее реализуется в виде расстройства одной из базовых характеристик центрального генератора шага — ритма локомоции. Клинически это проявляется нарушениями инициации ходьбы («запуск» программы локомоции), застываниями во время ходьбы (фрагментарность исполнения программы) и патологической асимметрией шага.

Нередко эти нарушения обозначают общим термином «апраксия ходьбы». Под апраксией ходьбы понимают нарушение способности правильно использовать нижние конечности в акте ходьбы, которое не может быть объяснено сенсорными расстройствами или парезом. Однако при апраксии ходьбы двигательный дефект носит более диффузный характер и не ограничивается только нижними конечностями.

В рамках апраксии ходьбы выраженность отдельных симптомов весьма вариабельна и в значительной мере индивидуальна. В генезе этого синдрома (или синдромов, учитывая гетерогенный характер патогенетических механизмов, лежащих в основе клинических проявлений) ведущую роль играют дисфункция лобных долей и нарушение фронтально-субкортикальных связей. Связи лобных долей с субталамическим локомоторным центром, мезэнцефальным локомоторным центром, базальными ганглиями и мозжечком (через ядра вентролатеральных отделов таламуса, ядра моста, оливы) обеспечивают целенаправленное начало движения и его изменение, а также способность приспособлять движения к меняющимся внешним условиям (изменение двигательных программ). Кроме того, через связи с мозжечком лобные доли способны влиять на координацию и ритмичность движений.

Клинико-анатомические исследования свидетельствуют об определенной синдромальной обособленности апраксии ходьбы, в основе возникновения которой лежит двустороннее поражение дополнительной моторной коры в зоне васкуляризации передних мозговых артерий.

Апраксия ходьбы часто возникает у больных с субкортикальным типом сосудистой деменции. Развитие этого варианта сосудистой деменции связано с гемодинамическими

расстройствами, в большинстве случаев обусловленными АГ, повреждениями сосудистой стенки и нарушением гематоэнцефалического барьера. У пожилых пациентов к факторам риска этого типа сосудистой деменции, помимо АГ, относят метаболические нарушения — ожирение, СД и гиперхолестеринемии, а также курение и низкий уровень образования.

Постинсультные двигательные расстройства

Острое нарушение мозгового кровообращения еще в большей степени способствует усилению двигательного дефекта при ДЭ, что лежит в основе ограничения повседневной активности и дезадаптации больных. Внезапно возникший вследствие инсульта гемипарез приводит к нарушениям ходьбы, которые часто тяжело переносятся больными. Причины этого вполне очевидны — зависимость от помощи окружающих при попытке выполнения даже минимальных действий, связанных с ходьбой. Неустойчивость в вертикальном положении может спровоцировать падение больного, а в дальнейшем — появление страха перед самостоятельной ходьбой. При этом у больных, перенесших инсульт, очень высок риск возникновения переломов при падении, что связано с наличием остеопороза и дефицитом витамина D. При этом переломы чаще возникают в течение первого года после инсульта и локализованы в большинстве случаев на стороне гемипареза.

Риск падений возрастает в 3—8 раз при парезах нижних конечностей, в 4—5 раз — при нарушениях равновесия и в 2—3 раза — при нарушениях ходьбы различного генеза. При инсульте (наиболее частой причине двигательных — пирамидных, атактических — расстройств у пожилых) в остром периоде падения отмечаются у 14% больных, в периоде реабилитации — у 39% и в течение 6 мес после выписки из стационара — у 73%. Наличие деменции в 2 раза увеличивает риск возникновения падений. Вероятность падений возрастает с увеличением числа факторов риска (нарушения равновесия, гемипарез и др.). Так, у лиц без факторов риска падения встречаются в 8% случаев, а у имеющих 4 фактора риска и более — в 78%. Лишь в небольшом проценте случаев падения возникают под влиянием 1 фактора, у большинства пожилых больных имеется несколько predisposing факторов, в комплексе усиливающих неблагоприятное влияние каждого из них. Следует подчеркнуть, что риск падений существенно возрастает при остром развитии или обострении хронических соматических и неврологических заболеваний.

Пациенты, перенесшие инсульт, часто не могут вернуться к той повседневной двигательной активности, которую они вели до острого нарушения мозгового кровообращения, либо им требуются значительное количество времени для восстановления и помощь окружающих. Все это может привести к выраженному снижению качества жизни.

Наиболее частым симптомом полушарного инсульта является гемипарез, однако у значительной части пациентов имеется сложный двигательный дефект различного характера и степени выраженности. Полиморфизм двигательных нарушений у больных после инсульта обусловлен поражением сложно организованных систем, ответственных за реализацию произвольных движений. Перенесенный инсульт может существенно нарушать систему постурального контроля. При этом постуральный дефект способен развиваться первично вследствие самого инфаркта либо вторично при нарушении связей, задействованных в моторных кругах.

Показано, что больные с поражением париетальной коры (зрительно-пространственный дефицит) имеют более выраженный двигательный дефект и худший прогноз для восстановления. При наличии конструктивной апраксии и зрительно-пространственного дефекта восстановление идет быстрее у пациентов без поражения лобной доли.

К неблагоприятным факторам восстановления двигательных функций после инсульта относят, помимо тяжести инсульта и выраженности пареза, пожилой возраст, наличие сопутствующих соматических заболеваний (инфаркт миокарда, СД), когнитивные расстройства, тазовые и сенсорные нарушения, а также недостаточно раннее начало реабилитационных мероприятий. При этом инфаркт миокарда является наиболее частой причиной летального исхода у больных, перенесших инсульт или ТИА. Однако ни тяжесть поражения головного мозга, ни пожилой возраст не являются признаками, полностью исключающими возможность восстановления двигательных функций.

Было показано, что плохим прогностическим признаком для восстановления двигательного дефекта является кортикальное поражение с вовлечением первичной моторной коры. Сведения о влиянии стороны поражения противоречивы: по одним данным, худший прогноз для восстановления имеют больные с правосторонним поражением, по другим — с поражением левой гемисферы. В некоторых работах не отмечается связи характера восстановления со стороной поражения, хотя не исключается влияние поражения задних отделов теменной коры на тяжесть двигательного дефекта. Стабилографические исследования колебаний тела у больных с гемипарезом показали, что увеличение колебания тела не зависело от стороны поражения.

Восстановление после инсульта

Основные механизмы восстановления после инсульта [17, 18]:

- восстановление в области очага повреждения (уменьшение отека, вторично возникающих воспалительных реакций, микро- и макрогеморрагий) — острая стадия инсульта (первые дни после начала заболевания);
- поведенческая компенсация дефекта (двигательного, речевого, сенсорного), в основном связанная с обучением, а не с изменениями в инфарктной и перинфарктной зонах, — недели и месяцы после начала заболевания;
- нейропластичность, в основе которой лежат глобальные структурные и физиологические изменения церебральных связей, — между завершением острейшей стадии инсульта и поведенческой компенсацией дефекта.

Структурной составляющей восстановления после инсульта является пластичность головного мозга, приводящая к компенсации структурных и функциональных расстройств. При этом головной мозг взрослого человека сохраняет потенциал пластичности — функциональное значение тех или иных церебральных зон не является потенциально неизменяемым, а кортикальные связи могут ремоделироваться. Анатомической основой пластичности в постинсультном периоде служат реорганизация кортикальных отделов, увеличение эффективности функционирования сохранившихся структур и активное использование альтернативных нисходящих путей. При этом процессы нейропластичности затрагивают как нейрональную, так и глиальную ткань.

В раннем постинсультном периоде происходит реорганизация на корковом и субкортикальном уровнях (включая таламус и ствол мозга), которая заключается в изменении баланса процессов возбуждения и торможения. Реализация этих процессов связана с глутаматергической системой, а также с другими нейротрансмиттерами: норадреналином, ацетилхолином, допамином и серотонином. Важно, что воздействие на эти нейротрансмиттерные системы может модифицировать процессы пластичности. Выраженность развивающихся нарушений в немалой степени связана с изменениями возбудимости клеточных мембран, причем как в месте повреждения, так и в прилегающих корковых и субкортикальных областях. В результате резко повышается активность ранее находившихся под тормозным влиянием зон, и они воздействуют на другие отделы головного мозга, а в процессах восстановления значительную роль начинают играть церебральные структуры, расположенные ипсилатерально к пораженной стороне тела.

Развивающиеся в дальнейшем структурные анатомические изменения в виде коллатерального спраунтинга и формирования новых синапсов (синаптогенез) лежат в основе синаптической пластичности, реализующейся в усилении кортикальных (горизонтальных) связей. При этом основой восстановления утраченных двигательных функций является стойкая реорганизация моторной коры на стороне поражения.

При ведении данной категории больных широко используются сосудистые препараты, ноотропные средства. Сам по себе период восстановления может занимать различное время — от нескольких месяцев до нескольких лет. Проведение реабилитационных мероприятий способствует лучшему восстановлению двигательного дефекта, что обусловлено более короткими сроками, необходимыми для осуществления церебральной реорганизации. Однако при отсутствии реабилитации или ее неправильном проведении (в частности, при мероприятиях, направленных на компенсацию двигательного дефекта, но в то же время снижающих участие пораженной конечности в осуществлении двигательных функций) происходят угнетение коркового представительства паретичной конечности и дальнейшее уменьшение ее использования. Следует учитывать и то, что ряд препаратов может замедлить процесс восстановления. Среди них — некоторые гипотензивные препараты (клонидин), нейролептики, бензодиазепиновые производные и антиконвульсанты (фенобарбитал, фенитоин).

Одним из препаратов, используемых у данной категории больных, является ницерголин (Сермион®, Pfizer) — гидратированное полусинтетическое производное эрголина (содержит эрголиновое ядро и бром-замещенный остаток никотиновой кислоты). Фармакотерапевтическая эффективность этого препарата определяется двумя основными фармакологическими свойствами: альфа-адреноблокирующим действием, что приводит к улучшению кровотока, и прямым влиянием на церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Ницерголин используется для лечения цереброваскулярной недостаточности, когнитивных нарушений у пожилых, включая различные формы деменции, а также ряда других нарушений, преимущественно сосудистого характера [19—25].

Ницерголин рассматривается как эффективный препарат для лечения различных типов сосудистой деменции,

включая мультиинфарктную деменцию. Эффективность терапии возрастает при увеличении продолжительности курса терапии (с 6 до 12 мес) [23]. Помимо этого, на фоне терапии ницерголином замедляется прогрессирование когнитивных расстройств [24], а различия между группами больных, получающих ницерголин и плацебо, прогрессивно нарастает с увеличением срока исследования [26]. В связи с этим весьма показательны результаты оценки эффективности ницерголина при длительной (24 мес) терапии у пациентов с лейкоареозом на фоне АГ, но без деменции: у больных, получавших препарат, замедлялось прогрессирование когнитивных расстройств, а по некоторым нейропсихологическим параметрам (память, внимание) отмечалось их улучшение [27].

При постинсультных нарушениях, помимо улучшения когнитивных функций, что подтверждается данными нейропсихологического обследования и оценки когнитивного вызванного потенциала Р300, отмечено и уменьшение выраженности постинсультного двигательного дефекта [25]. Наиболее значительный результат наблюдался у больных с меньшей степенью гемипареза. Таким образом, использование ницерголина у пациентов, перенесших инсульт, улучшает течение реабилитационного пери-

ода, ускоряет восстановление как когнитивных, так и двигательных функций, что в итоге положительно сказывается на качестве их жизни.

Реабилитационные аспекты постинсультных расстройств

Реабилитация больных, перенесших инсульт, заключается в комбинированном и координированном использовании медико-социальных мероприятий, направленных на восстановление физической, психологической и профессиональной активности. В настоящее время не вызывает сомнений то, что реабилитация больных после инсульта потенциально эффективна, причем ни возраст, ни наличие сопутствующих неврологических и соматических заболеваний, ни значительная выраженность постинсультного дефекта не исключают эффективности реабилитационных мероприятий. Максимально более ранняя терапия инсульта в немалой степени определяет успех последующих реабилитационных мероприятий. Наиболее значительное восстановление возможно в первые 3 мес после начала инсульта, после 6 мес, как правило, наблюдается только незначительное улучшение. Однако у ряда больных процесс восстановления может продолжаться и более длительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В. Постинсультные двигательные нарушения. *Cons med* 2002;5(2):64—70.
2. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В. Реабилитация после инсульта. *PMЖ* 2003;11(25):1390—4.
3. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. *PMЖ* 2006;14(9):689—93.
4. Koek H.L., Bots M.L., Grobbee D.E. Are Russians different than other Europeans in their relation of risk factors to cardiovascular disease risk. *Eur J Epidemiol* 2003;18:843—4.
5. Patel M.D., Coshall C., Rudd A.G. et al. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its association with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:700—6.
6. Tang W.K., Chan S.S., Chiu H.F. et al. Frequency and clinical determinants of post-stroke cognitive impairment in nondemented stroke patients. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 2006;19:65—71.
7. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol* 1997;244:135—42.
8. Gorelick P.B. Status of risk factors for dementia associated with stroke. *Stroke* 1997;28:459—63.
9. Leys D., Henon H., Pasquier F. The role of cerebral infarcts in vascular dementia. In: *Research and practice in Alzheimer's disease*. V. 5. B.Véllas et al. (eds). Paris: Serdi Publisher, 2001;123—8.
10. Binder J., Marshall R., Lazar R. et al. Distinct syndromes of hemineglect. *Arch Neurol* 1994;49:1187—94.
11. Maeshima S., Truman G., Smith D.S. et al. Is unilateral spatial neglect a single phenomenon? *J Neurol* 1997;244:412—7.
12. Rode G., Revol P., Rossetti Y. et al. Looking while imagining. The influence of visual input on representational neglect. *J Neurol* 2007;68:432—7.
13. Smania N., Martini M.C., Gambina G. et al. The spatial distribution of visual attention in hemineglect and extinction patients. *Brain* 1998;121:1759—70.
14. Classen J., Schnitzler A., Binkofski F. et al. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic stroke. *Brain* 1997;120:605—19.
15. Kollen B., van de Port I., Lindeman E. et al. Preicting improvement in gait after stroke. *Stroke* 2005;36:2676—80.
16. Haggard P., Cockburn J., Cock J. et al. Interference between gait and cognitive tasks in a rehabilitating neurological population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:479—86.
17. Carmichael S.T. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist* 2003;9:64—75.
18. Stroemer R.P., Kent T.A., Hulsebosch C.E. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke* 1995;26:2135—44.
19. Виндиш М. Лекарства, усиливающие когнитивные функции (ноотропы). М.: ЭБЕБЕ, 2001;23 с.
20. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушения когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. СПб.: Изд-во ВМедА, 2006;158 с.
21. Руденко Г.М., Музыченко А.П. Результаты клинического изучения препарата сермион (анализ данных Фармакологического комитета). М., 1987;31 с.
22. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция: Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010;272 с.
23. Crook T.H. Nicergoline: Parallel evolution of clinical trial methodology and drug development in dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis* 1997;8(Suppl. 1):22—6.
24. Winblad B., Carfagna N., Bonura L. et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs* 2000;14:267—87.
25. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Invest* 2008;28:533—52.
26. Nappi G., Bono G., Merlo G. 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;13:308—16.
27. Bes A., Orgogozo J.-M., Poncet M. et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol* 1999;6:313—22.