

Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Нейрометаболическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта: влияние на качество жизни и когнитивные функции

В первые 6–24 мес после ишемического инсульта (ИИ) почти всегда наблюдается некоторое восстановление нарушенных неврологических функций (восстановительный период инсульта). В статье обсуждаются механизмы, обуславливающие данный процесс (нейрогенез, нейропластичность, реадaptация) и возможные подходы к медикаментозной поддержке церебральных репаративных процессов. Представлены данные о частоте и этиологии постинсультных когнитивных нарушений (КН), которые являются одним из важных факторов, негативно влияющим на исход реабилитационных мероприятий. Приведены результаты недавнего исследования эффективности нейрометаболического препарата цитиколина в восстановительном периоде ИИ. Показано, что на фоне использования цитиколина отмечаются достоверный регресс КН и улучшение качества жизни пациентов, впервые перенесших ИИ.

Ключевые слова: инсульт; когнитивные нарушения; качество жизни; цитиколин.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО. Нейрометаболическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта: влияние на качество жизни и когнитивные функции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):87–93.

Neurometabolic therapy in the recovery period of ischemic stroke: impact on quality of life and cognitive functions

Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

Some recovery of impaired neurological functions (a stroke recovery period) is almost always observed within the first 6–24 months after ischemic stroke (IS). The paper discusses the mechanisms responsible for this process (neurogenesis, neuroplasticity, and readaptation) and possible approaches to the drug support of cerebral reparative processes. It presents data on the rate and etiology of poststroke cognitive impairments (CI) that are one of the important factors that negatively influence the outcome of rehabilitation measures. The results obtained from a recent study of the efficacy of the neurometabolic agent citicoline in the recovery period of IS are given. The use of citicoline is shown to cause a significant regression of CI and to improve quality of life in patients who have sustained IS for the first time.

Keywords: stroke; cognitive impairments; quality of life; citicoline.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO. Neurometabolic therapy in the recovery period of ischemic stroke: Impact on quality of life and cognitive functions. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(2):87–93.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-87-93>

Сосудистые заболевания головного мозга представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной клинической неврологии. За последнее десятилетие заболеваемость инсультом среди взрослого населения России несколько снизилась, однако продолжает оставаться одной из наиболее высоких в мире. По эпидемиологическим данным, в нашей стране ежегодно фиксируется 3,4 новых случая инсульта на 1000 населения в год, а острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) находятся на 2-м месте среди причин смертности, опережая онкологические заболевания и уступая лишь кардиальной патологии.

Для многих людей стойкая инвалидизация, бытовая беспомощность и зависимость от ухаживающих лиц представляются еще большей катастрофой, чем даже сама смерть. По статистике, инсульт лидирует в списке причин стойкой инвалидизации: 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить и лишь 8% способны вернуться к прежней работе [1, 2]. Очевидно, что утрата самостоятельности и необходимость в посторонней помощи приводят к существенному ухудшению качества жизни не только пациента, но и его родственников, ло-

Таблица 1. Международные исследования распространенности КН после инсульта

Страна, год, источник	Число наблюдений	Методы исследования	Результаты
Нидерланды, 2004 [4]	176	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 10,8%, недементные КН – 71,1%
Норвегия, 2011 [5]	206	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 19,6%, недементные КН – 37,5%
Франция, 2014 [3]	220	КШОПС, Монреальский когнитивный тест	Деменция – 7,7%, недементные КН – 40%
Австралия, 2004 [6, 7]	198	КШОПС, клинические критерии диагноза	Деменция – 12,5%, недементные КН – 37,5%
Австралия, 2006 [8]	272	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 21,3%, недементные КН – 37,5%
США, 2004 [9]	212	Клинические критерии диагноза	Деменция – 19,3%
США, 2014 [10]	415	КШОПС, шкалы повседневной деятельности	Деменция – 31%
Сингапур, 2002 [11]	252	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 4%, недементные КН – 40%
Индия, 2013 [12]	281	КШОПС, шкалы повседневной деятельности	Деменция – 13,9%, недементные КН – 6,1%
Россия [13]	100	КШОПС, нейропсихологические тесты	Деменция – 30%, КН – 53%

Примечание. КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса.

жаты тяжелым социально-экономическим бременем на общество в целом.

Одной из важных причин утраты или снижения профессиональной и социально-бытовой компетентности пациентов, перенесших инсульт, являются нарушения высших мозговых функций. По данным многочисленных эпидемиологических исследований, приблизительно у 4–31% пациентов, выживших после ОНМК, развивается деменция [3–13], еще у 6–53% выявляются когнитивные нарушения (КН), выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [3–8, 10–13] (табл. 1). При этом постинсультные КН гетерогенны по происхождению: они развиваются вследствие как локального поражения головного мозга, так и декомпенсации предшествующего сосудистого, нейродегенеративного или иного церебрального поражения. Поэтому выраженные КН могут наблюдаться и после относительно нетяжелого инсульта с небольшим объемом повреждения головного мозга. По данным Н.Н. Яхно и соавт., у 90% больных с постинсультной когнитивной дисфункцией ретроспективно можно было предполагать наличие патологических отклонений в познавательной сфере еще до ОНМК [14].

Основные стратегии ведения пациентов с инсультом

Целью ведения пациентов с инсультом является уменьшение смертности и инвалидизации. К настоящему времени абсолютно доказана эффективность внутривенного тромболитика, используемого в первые 4,5 ч после развития инсульта, в отношении функционального исхода. Активно разрабатываются, исследуются и внедряются в прак-

тику методы внутриартериального тромболитика и механической экстракции тромба в первые часы ишемического инсульта (ИИ). Теоретически указанные методы терапии могут иметь большую эффективность и большее терапевтическое окно. Однако они требуют значительно более сложного технического оснащения [1, 2].

В меньшей степени оправдали ожидания нейропротективные стратегии. До сегодняшнего дня нет ни одного препарата, который был бы безусловно рекомендован международным научным сообществом для нейропротекции в острейшем периоде ИИ. Однако весьма интересные данные получены в отношении цитиколина¹. Так, в исследовании ICTUS было показано, что цитиколин достоверно превосходил плацебо у пациентов с нетяжелым инсультом (балл по National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS <14), у лиц старше 70 лет и у пациентов, не получавших тромболитическую терапию [15]. Проведенный впоследствии метаанализ, включавший 4 крупных исследования цитиколина при ИИ, подтвердил его эффективность в отношении функционального восстановления при начале терапии в первые 24 ч после развития неврологической симптоматики (ОШ² 1,14; 95% ДИ³ 1,0–1,3) [15].

Целью ведения пациентов в постинсультном периоде – профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения и нейрореабилитация. К настоящему времени алгоритмы и рекомендации по вторичной профилактике детально разработаны на основании результатов крупных международных рандомизированных исследований (табл. 2). Тем не ме-

¹Цераксон®, ООО «Такеда Фармасьютикалс».

²ОШ – отношение шансов.

³ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Основные направления профилактики повторного ИИ

антигипертензивная терапия	Медикаментозная профилактика антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия	гиполипидемическая терапия
Целевое АД <140/90 мм рт. ст. (в отсутствие стенозов церебральных артерий), достигается постепенно (с учетом переносимости). Предпочтительны препараты с длительным периодом полувыведения	При некардиоэмболическом ИИ – АСК, комбинация АСК и дипиридамола, клопидогрел; при кардиоэмболическом ИИ – варфарин (целевое МНО – 2–3), при неклапанной фибрилляции предсердий – дабигатран, ривароксабан, апиксабан	Аторвастатин до 80 мг/сут, розувастатин до 40 мг/сут Целевые показатели: холестерин ЛПНП <1,8 ммоль/л, холестерин ЛПВП >1 ммоль/л
Немедикаментозная профилактика Отказ от курения, уменьшения употребления алкоголя, рациональное питание, физическая активность		

Примечание. АД – артериальное давление; АСК – ацетилсалициловая кислота; МНО – международное нормализованное отношение; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

нее, оценить эффективность реабилитационных мероприятий, направленных на уменьшение уже имеющегося функционального дефекта, методологически значительно труднее. Это связано с понятными трудностями создания «плацебо-контроля» и применения слепого метода при исследовании немедикаментозных способов реабилитации, необходимостью индивидуального подхода, этическими проблемами. Поэтому современные рекомендации по нейрореабилитации большей частью базируются на данных открытых ретроспективных наблюдений, построенных по принципу «случай-контроль» [16]. Подобные наблюдения с позиций доказательной медицины уступают проспективным рандомизированным исследованиям. Вместе с тем необходимость и целесообразность реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт, не вызывают сомнений. Наиболее важно проведение реабилитационных мероприятий в восстановительном периоде инсульта, который, по общепринятым представлениям, составляет первые 24 мес. При этом темпы регресса неврологических расстройств максимальны в самые ранние сроки после развития инсульта – в первые 6 мес (ранний восстановительный период) и несколько снижаются через 7–24 мес (поздний восстановительный период). Некоторый регресс неврологической симптоматики, в том числе проявлений дисфагии, возможен и в более отдаленные сроки.

Механизмы восстановления неврологических функций в постинсультном периоде

Понимание конкретных нейрофизиологических механизмов, обуславливающих регресс неврологических расстройств после инсульта, имеет большое значение для выработки научно обоснованного подхода к нейрореабилитации и медикаментозной терапии в восстановительном периоде.

В настоящее время обсуждаются следующие *основные механизмы восстановления неврологических функций* [17, 18]:

- уменьшение выраженности локального отека, снятие диашиза (функционального паралича жизнеспособных нейронов), восстановление нормальной активации коры головного мозга со стороны стволово-подкорковых структур; данные процессы отвечают за регресс симптоматики главным образом в первые дни после инсульта;

- активация репаративных процессов головного мозга; как известно, нервная ткань является изменяемой; структурно-функциональные свойства нейронов значительно

меняются в течение жизни соответственно изменениям внешней или внутренней среды; способность нервной ткани, в том числе головного мозга, к изменениям принято обозначать как *нейропластичность*; данное свойство имеет первостепенное значение для обучения, приобретения новых знаний и навыков, а также для репарации после повреждения головного мозга, в том числе в результате ОНМК; физиологические процессы, обуславливающие нейропластичность, в наибольшей степени отвечают за положительные изменения в неврологическом статусе пациента в восстановительном периоде после острого церебрального повреждения (6–24 мес);

- реадаптация, приспособление к имеющемуся дефекту; например, пациент может активнее использовать здоровую конечность, которая начинает выполнять часть функций паретичной; при этом уменьшение степени функционального дефекта не зависит от выраженности неврологической симптоматики; реадаптация не ограничена какими-либо временными рамками, поэтому обучение пациентов, помощь в приспособлении к имеющемуся дефекту актуальны в любое время после инсульта.

Как уже было отмечено, регресс неврологической симптоматики в восстановительном периоде инсульта обусловлен пластичностью нервной ткани. Данное фундаментальное свойство нервной системы связано, во-первых, со способностью к образованию новых нейронов (нейрогенез) и, во-вторых, с изменениями микроструктурных и функциональных свойств существующих нейронов. По экспериментальным данным, церебральная ишемия и гипоксия сама по себе сопровождается компенсаторной активацией нейрогенеза [19–21]. Другим активирующим фактором, как следует из экспериментальных наблюдений, является так называемая обогащенная внешняя среда. В экспериментах на животных она создается путем полимодальной сенсорной стимуляции (зрительной, слуховой, тактильной), повышенной двигательной активностью, в том числе игровой, достаточным питанием [22, 23]. Можно обоснованно предположить, что и у человека проведение реабилитационных мероприятий, мотивирование к активному участию в них, положительное эмоциональное подкрепление также моделируют «обогащенную» среду и способствует усилению процессов нейрогенеза в восстановительном периоде ИИ.

Однако нейрогенез – не единственный и не главный репаративный механизм. Число образующихся в результате

этого процесса нейронов очень мало в сравнении с общей массой головного мозга. Поэтому существенно большее значение для восстановления нарушенных неврологических функций после инсульта имеет микроструктурная и функциональная перестройка зрелых и давно сформированных нейронов. Хорошо известно, что в процессе жизнедеятельности клетки головного мозга могут изменять число дендритов, шипиков, образовывать новые синапсы [17, 24]. Исследования свидетельствуют, что структурно-функциональная перестройка на клеточном уровне весьма активно происходит в противоположном полушарии головного мозга, в отделах симметричных очагу поражения [17, 25–30]. Цель этих процессов – формирование новых нейрональных сетей, выполняющих необходимую для индивида функцию.

На микроструктурном и нейрофизиологическом уровнях в основе нейрореабилитации после инсульта лежат те же изменения, которые обуславливают когнитивный процесс, т. е. приобретение новых знаний и навыков в течение жизни. Это позволяет уподобить восстановительный период инсульта активному обучению индивида, который заново учится управлять своим телом. Возможно, именно поэтому существует определенная связь между уровнем когнитивных способностей и прогнозом восстановительного периода в отношении функционального исхода [17, 31–33]. Кроме того, наличие когнитивного снижения может существенно затруднять коммуникацию с пациентом, часто сопровождается снижением мотивации, что также отрицательно влияет на эффективность нейрореабилитационных мероприятий. Таким образом, в восстановительном периоде инсульта исключительно важно поддержать когнитивные функции пациентов.

Медикаментозная терапия и нейрореабилитация

В силу методологических трудностей до настоящего времени не выработано единых рекомендаций по медикаментозной нейрореабилитации в восстановительном периоде инсульта. Патогенетически обоснованы и широко используются в нашей стране лекарственные средства, которые позитивно влияют на клеточные механизмы нейрореабилитации и улучшают когнитивные функции. Так, весьма перспективным для использования в восстановительном периоде инсульта является цитиколин, который прошел ряд серьезных клинических исследований и имеет многолетний позитивный опыт практического применения у пациентов, перенесших инсульт.

Таблица 3. *Предикторы качества жизни у пациентов, перенесших ИИ [41]*

Предиктор	Качество жизни (EuroQol-5D, %)	p
Пол: мужчины женщины	67±27 58±29	0,03
Возраст Уровень образования	R* = -0,156 R* = 0,081	0,046 0,3
Курение: нет да	62±27 64±31	0,7
Дислипидемия: нет да	63±26 62±31	0,8
Употребление алкоголя: нет да	64±29 58±27	0,3
Сахарный диабет: нет да	64±28 59±29	0,3
АГ: нет да	67±26 59±29	0,08
Фибрилляция предсердий: нет да	64±27 53±35	0,2
ИБС: нет да	62±27 64±31	0,5
Заболевание периферических артерий: нет да	64±28 43±30	0,047
Тяжесть неврологических расстройств	R*=-0,188	0,016

*R – коэффициент корреляции.

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является аналогом эндогенного вещества, которое служит источником для синтеза фосфолипидов клеточных, в том числе нейрональных, мембран: фосфатидилхолина, сфингомиелина, а также основного структурного фосфолипида внутренней мембраны митохондрий кардиолипина. Препарат обладает двумя основными механизмами действия. Во-первых, будучи источником фосфолипидов для синтеза нейрональных мембран, он способствует активации клеточных процессов, обуславливающих функциональную перестройку нервной ткани (нейрональную пластичность). Во-вторых, цитиколин является предшественником ацетилхолина. Как известно, активация ацетилхолинергической системы играет исключительно важную роль в процессах устойчивости и концентрации внимания, а также запоминания новой информации. Поэтому усиление синтеза ацетилхолина на фоне поступления экзогенного цитиколина способствует улучшению памяти и внимания. Кроме того, в эксперименте показано, что под влиянием цитиколина активируются также другие нейротрансмиттерные сис-

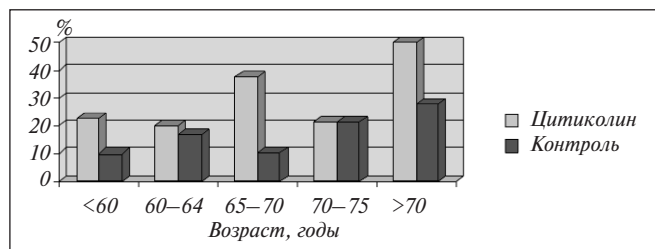


Рис. 1. Влияние цитиколина на качество жизни пациентов после ИИ [41]

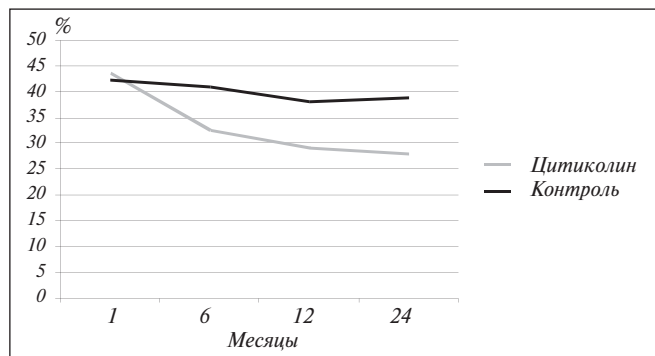


Рис. 2. Влияние цитиколина на когнитивные функции пациентов после ИИ [41]

темы: дофаминергическая, серотонинергическая и др. Это способствует положительным изменениям в других когнитивных, а также в эмоционально-аффективной и поведенческой сферах. Таким образом, цитиколин удовлетворяет основным требованиям к лекарственным средствам, используемым в восстановительном периоде острого церебрального повреждения: он активизирует клеточные механизмы нейропластичности и благоприятно действует на когнитивные функции [34–40].

Высокая эффективность цитиколина в отношении когнитивных функций и качества жизни пациентов, перенесших инсульт, недавно убедительно продемонстрирована в исследовании J. Alvarez-Sabin и соавт. [41]. Данная работа является продолжением крупного контролируемого исследования, в котором участвовали 347 пациентов, впервые перенесшие ИИ и получавшие цитиколин в течение 12 мес. Далее изучалось состояние 163 пациентов, завершивших программу двухлетнего наблюдения. Средний возраст пациентов составил $67,5 \pm 10,7$ года, 83 (50,9%) из них были женского пола; 60,1% имели артериальную гипертензию (АГ), 40,5% – гиперлипидемию, 30,9% – сахарный диабет, 29,4% были курильщиками, 12,3% страдали фибрилляцией предсердий. Тяжесть перенесенного ОНМК по NIHSS варьировала от 10 до 16 баллов (в среднем – 13 баллов). У 86 (52,8%) пациентов в восстановительном периоде инсульта проводилась терапия цераксоном по 1000 мг/сут перорально (терапевтическая группа), 77 (47,2%) пациентов не получали нейрометаболической терапии (контрольная группа). Терапевтическая и контрольная группы не различались достоверно по возрасту, половому составу, распространенности тех или иных сосудистых факторов риска, тяжести перенесенного инсульта. В обеих группах по индивидуальным показаниям проводились профилактика повторных наруше-

ний мозгового кровообращения и немедикаментозные нейрореабилитационные мероприятия.

Наблюдение носило открытый ретроспективный характер («случай-контроль»). В качестве критериев эффективности нейрометаболической терапии фигурировали шкала качества жизни (EuroQoL-5D) и интегральная шкала оценки когнитивных функций (global cognitive impairment scale). Последний показатель рассчитывался как средний процент от максимального балла по стандартным когнитивным тестам, используемым в том или ином центре.

Независимо от проводимой терапии у женщин, впервые перенесших ИИ, оценка качества жизни оказалась достоверно ниже, чем у мужчин. С более низким качеством жизни был также ассоциирован более пожилой возраст пациентов: увеличение возраста на 10 лет в среднем было ассоциировано с ухудшением качества жизни на 5% по 100% шкале. Негативно влияли на оценку качества жизни также выраженная неврологическая симптоматика (по NIHSS) и наличие заболеваний периферических артерий. В то же время уровень образования, наличие или отсутствие сосудистых факторов риска (курение, употребление алкоголя, дислипидемия, сахарный диабет, АГ, фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца – ИБС) не оказывали достоверного влияния на оценку качества жизни (табл. 3).

После окончания 2-летнего наблюдения применение цитиколина в восстановительном периоде инсульта оказалось достоверным и независимым предиктором более высокого качества жизни во всех возрастных группах, за исключением пациентов 70–75 лет (рис. 1).

Результаты исследования свидетельствовали также о благоприятном воздействии цитиколина на когнитивные функции. В начале наблюдения когнитивные показатели в терапевтической и контрольных группах были приблизительно одинаковыми. В дальнейшем, на фоне терапии цитиколином, отмечено достоверное улучшение когнитивных функций, в то время как в контрольной группе изменение по интегральной когнитивной шкале было несущественным и статистически недостоверным. Обращает на себя внимание, что улучшение когнитивных функций продолжалось в течение не только первого, но и второго года после перенесенного ОНМК, когда самостоятельное улучшение данного показателя едва ли ожидаемо (рис. 2).

За 2 года наблюдения у 13 (8%) из 163 пациентов развился повторный инсульт. Число случаев повторного инсульта не было связано с проводимой нейрометаболической терапией. В терапевтической группе число случаев повторного инсульта составило 7 (8,1%), а в контрольной – 6 (7,8%).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности использования цераксона в восстановительном периоде инсульта. На фоне указанной нейрометаболической терапии отмечается улучшение качества жизни и когнитивного статуса. Последнее имеет исключительно большое значение для нейрореабилитации, так как повышает обучаемость и мотивацию пациентов, облегчает возможности их эффективной коммуникации с персоналом. Вероятно, в основе положительного действия цитиколина на качество жизни и когнитивные функции пациентов, перенесших инсульт, лежат активация церебральных репаративных процессов и увеличение церебральной ацетилхолинергической нейротрансмиссии. Препарат показал хороший профиль безопасности и переносимости у пациен-

тов, перенесших инсульт, в том числе старших возрастных групп с различными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АГ, ИБС, фибрилляция предсердий, заболевания периферических артерий и др.).

Клиническая эффективность цитиколина при сосудистых КН продемонстрирована ранее в ряде других исследований, в том числе с использованием двойного слепого метода. Показано, что на фоне назначения цераксона 600–1000 мг/сут в течение нескольких месяцев постоянно или повторными прерывистыми курсами продолжительностью не менее 3 нед отмечаются статистически достоверное и клинически значимое улучшение памяти, других когнитивных функций и положительная динамика в эмоционально-поведенческой сфере. При этом частота возникновения нежелательных явлений не отличалась существенно от таковой при использовании плацебо [42–45].

Исходя из механизма действия, положительный эффект цитиколина в отношении когнитивных функций не является специфичным только для сосудистой патологии головного мозга. Действительно, к настоящему времени накоплен положительный опыт использования препарата при

болезни Альцгеймера, которая, как известно, характеризуется ацетилхолинергической недостаточностью. Показано, что при болезни Альцгеймера с синдромом легкой или умеренной деменции цераксон в дозе 1000 мг/сут в течение 1–3 мес способствует улучшению ориентировки пациентов во времени и пространстве и положительной динамике когнитивных функций в целом [46–48]. Эти данные имеют большое значение, так как в части случаев постинсультных КН весьма существен вклад сопутствующего нейродегенеративного процесса [49].

В заключение следует отметить, что восстановительный период инсульта, особенно ранняя его фаза, имеет исключительно большое значение для качества жизни пациента в дальнейшем. Именно в это время наиболее велик риск повторных ишемических событий и наиболее активно протекают церебральные репаративные процессы. Поэтому восстановительный период инсульта — очень ответственный как для пациента, так и для врача период, когда необходимо активно проводить мероприятия по вторичной профилактике, нейрореабилитацию и лечение, направленное на улучшение в когнитивной и эмоционально-аффективной сферах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
2. Стаховская ЛВ, Котова СВ. Инсульт. Руководство для врачей. Москва: МИА; 2014. 400 с. [Stakhovskaya LV, Kotova SV. *Insult. Rukovodstvo dlya vrachei* [Stroke. A guide for physicians]. Moscow: MIA; 2014. 400 p.]
3. 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(4):1029–38. doi: 10.3233/JAD-131580.
4. Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ, et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Nov;75(11):1562–7.
5. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB, et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;32(6):401–7. doi: 10.1159/000335361. Epub 2012 Feb 3.
6. Srikanth VK, Anderson JF, Donnan GA, et al. Progressive dementia after first-ever stroke: a community-based follow-up study. *Neurology.* 2004 Sep 14;63(5):785–92.
7. Srikanth VK, Thrift AG, Saling MM, et al. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first-ever stroke: a Community-Based Prospective Study of Nonaphasic English-Speaking Survivors. *Stroke.* 2003 May;34(5):1136–43. Epub 2003 Apr 17.
8. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(5–6):275–83. Epub 2006 Feb 10.
9. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 2004 Jun;35(6):1264–8. Epub 2004 Apr 29.
10. Lisabeth LD, Sanchez BN, Baek J, et al. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans. *Stroke.* 2014 Apr;45(4):1096–101. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003912. Epub 2014 Mar 13.
11. Tham W, Auchus AP, Thong M, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci.* 2002 Nov 15;203–204:49–52.
12. Das S, Paul N, Hazra A, et al. Cognitive dysfunction in stroke survivors: a community-based prospective study from Kolkata, India. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Nov;22(8):1233–42. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.008. Epub 2012 Jun 19.
13. Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. Неврологический журнал. 2008;13(4):45–7. [Verbitskaya SV, Parfenov VA. Clinical experience of the use of memantine in post-stroke dementia. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2008;13(4):45–7. (In Russ.)].
14. Парфенов ВА, Вахнина НВ, Никитина ЛЮ. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином. Клиническая геронтология. 2005;11(8):49–52. [Parfenov VA, Vakhnina NV, Nikitina LYu. Cognitive impairment after stroke and their treatment with memantine. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2005;11(8):49–52. (In Russ.)].
15. Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline trial on acute stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicenter, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):349–57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7. Epub 2012 Jun 11.
16. The management of stroke rehabilitation group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation in the primary care setting. West Virginia medical institute incorporation; 2003. 56 p.
17. Дамулин ИВ. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109(4):4–8. [Damulin IV. The basic mechanisms of neuroplasticity and their clinical significance. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;109(4):4–8. (In Russ.)].
18. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 325 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 325 p.]
19. Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci.* 1998 Oct 1;18(19):7768–78.
20. Sharp FR, Liu J, Bernabeu R. Neurogenesis following brain ischemia. *Brain Res Dev Brain Res.* 2002 Mar 31;134(1–2):23–30.
21. Sun X, Zhang QW, Xu M, et al. New striatal neurons form projections to substantia nigra in adult rat brain after stroke. *Neurobiol Dis.* 2012 Jan;45(1):601–9. doi: 10.1016/j.nbd.2011.09.018. Epub 2011 Oct 8.
22. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature.* 1997 Apr 3;386(6624):493–5.

23. Rizzi S, Bianchi P, Guidi S, et al. Impact of environmental enrichment on neurogenesis in the dentate gyrus during the early postnatal period. *Brain Res*. 2011 Sep 30;1415:23-33. doi: 10.1016/j.brainres.2011.08.007. Epub 2011 Aug 9.
24. Ярыгин КН, Ярыгин ВН. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(1):4-13. [Yarygin KN, Yarygin VN. Neurogenesis in the Central nervous system and prospects of regenerative neurology. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(1):4-13. (In Russ.)].
25. Tillerson JL, Miller GW. Forced limb-use and recovery following brain injury. *Neuroscientist*. 2002 Dec;8(6):574-85.
26. Nieto-Sampedro M, Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005 Jan;112(1):3-27. Epub 2004 Jun 18.
27. World Health Organization. Neuroplasticity and repair in the central nervous system. *Implications for Health Care*. Geneva: WHO; 1983. P. 56.
28. Gage FH. Structural plasticity of the adult brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004 Jun;6(2):135-41.
29. Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist*. 2004 Apr;10(2):163-73.
30. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*. 2001 Jun;124(Pt 6):1171-81.
31. Васильев АС, Бабенков НВ, Носенко ЕМ и др. Реабилитация и ведение больных с полшарным инсультом в свете новой концепции патогенеза постинсультного двигательного дефицита. Клинический вестник. 2001;(2):34-7. [Vasil'ev AS, Babenkov NV, Nosenko EM, et al. Rehabilitation and management of patients with hemispheric stroke in the light of the new concept of the pathogenesis of post-stroke motor deficit. *Klinicheskii vestnik*. 2001;(2):34-7. (In Russ.)].
32. Дамулин ИВ, Кононенко ЕВ. Статолокомоторные нарушения у больных с полшарным инсультом. Клиническая геронтология. 2007;13(8):42-9. [Damulin IV, Kononenko EV. Statolocomotor disorders in patients with hemispheric stroke. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007;13(8):42-9. (In Russ.)].
33. Кадыков АС, Шахпаронова НВ. Реабилитация после инсульта. Русский медицинский журнал. 2003;11(25):1390-4. [Kadykov AS, Shakhparonova NV. Rehabilitation after a stroke. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;11(25):1390-4. (In Russ.)].
34. Gutierrez-Fernandez M, Rodriguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012 Feb;60(3):310-7. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015. Epub 2011 Dec 30.
35. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011 Mar 14;52 Suppl 2:S1-S62.
36. Arenth PM, Russell KC, Ricker JH, Zafonte RD. CDP-choline as a biological supplement during neurorecovery: a focused review. *PM R*. 2011 Jun;3(6 Suppl 1):S123-31. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.03.012.
37. Akasaki K, Uchida K, Fujikawa R, et al. Neuroprotective effects of citidine-5'-diphosphocholine on impaired spatial memory in a rat model of cerebrovascular dementia. *J Pharmacol Sci*. 2011;116(2):232-7. Epub 2011 May 25.
38. Secades J, Frontera G. CDP-choline: Pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1995 Oct;17 Suppl B:1-54.
39. Hurtado O, Lizasoain I, Moro MA. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke*. 2011 Jan;42(1 Suppl):S33-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597435. Epub 2010 Dec 16.
40. Weiss GB. Metabolism and actions of CDP-choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci*. 1995;56(9):637-60.
41. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts quality of life after first ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 16;17(3). pii: E390. doi: 10.3390/ijms17030390..
42. Agnoli A, Bruno G, Fioravanti M. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline. In: Wurtman RJ, Corkin S, Growden JH, editors. *Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging*. Boston, MA: Birkhauser;1989. P. 649-54.
43. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269.
44. Abad-Santos F, Novalbos-Reina J, Gallego-Sandin S, Garcia AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina. *Rev Neurol*. 2002 Oct 1-15;35(7):675-82.
45. Caamargo J, Gomez MJ, Franco A, Cacabelos R. Effects of CDP-choline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Apr;16(3):211-8.
46. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Doubleblind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1999 Nov;21(9):633-44.
47. Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ, Cacabelos R. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 Oct;16(8):597-607.
48. Fernandez-Novoa L, Alvarez XA, Franco-Maside A, et al. CDP-choline-induced blood histamine changes in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1994 May;16(4):279-84.
49. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.]

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