

Науменко А.А., Вахнина Н.В.

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

## Болезнь Альцгеймера под маской инсульта

Когнитивные нарушения (КН) часто выявляются у пациентов после инсульта. Нередко в их основе лежит нейродегенеративный процесс, чаще всего — болезнь Альцгеймера (БА). Инсульт может способствовать манифестации клинически бессимптомной БА, усугубить имевшийся до инсульта когнитивный дефект либо просто проявить существовавшие до инсульта КН.

В статье обсуждаются эпидемиология, факторы риска, патогенез постинсультных КН, современные методы их диагностики, а также симптоматическое и патогенетическое лечение. Наиболее информативный метод диагностики КН после инсульта — нейропсихологическое обследование, которое необходимо проводить на ранних этапах постинсультного периода (при условии ясного сознания пациента). К самым распространенным скрининговым тестам относятся краткая шкала оценки психического статуса (наиболее чувствительна для оценки когнитивной дисфункции при деменциях альцгеймеровского типа) и монреальская когнитивная шкала. Для выявления БА на доклинических стадиях используются магнитно-резонансная томография головного мозга, позитронно-эмиссионная томография, исследование цереброспинальной жидкости, генетическое тестирование. Профилактические мероприятия включают в себя регулярную физическую активность, правильное питание, достаточный уровень умственной нагрузки. Важна также профилактика инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные группы препаратов для лечения БА и сосудистых КН — ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты N-метил-D-аспартат-рецепторов. Целесообразно более раннее назначение глутаматергической и ацетилхолинергической терапии пациентам с выраженными КН, не связанными с эмоциональными расстройствами и нарушением сознания. Препаратом, который можно расценивать не только как симптоматическое, но и как патогенетическое средство, является акатинол мемантин.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; постинсультные когнитивные нарушения; сосудистая деменция; глутаматергическая система; ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы; антагонисты NMDA-рецепторов; акатинол мемантин.

**Контакты:** Наталья Васильевна Вахнина; [nvakhnina71@mail.ru](mailto:nvakhnina71@mail.ru)

**Для ссылки:** Науменко АА, Вахнина НВ. Болезнь Альцгеймера под маской инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):100–106.

### *Alzheimer's disease under the mask of stroke*

*Naumenko A.A., Vakhnina N.V.*

*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*

Cognitive impairments (CIs) are common in poststroke patients. The basis for this condition is frequently a neurodegenerative process and most often Alzheimer's disease (AD). Stroke may promote the manifestation of clinically asymptomatic AD, worsen prestroke cognitive deficit or merely manifest prestroke CIs.

The paper discusses the epidemiology, risk factors, and pathogenesis of poststroke CIs, current methods for its diagnosis, as well as symptomatic and pathogenetic treatment. The most informative method for the diagnosis of poststroke CIs is neuropsychological examination that should be made in the early poststroke period (if the patient's consciousness is clear). The most common screening tests include mini-mental state examination (the most sensitive to evaluate cognitive dysfunction in Alzheimer type dementias) and the Montreal cognitive assessment. Magnetic resonance imaging of the brain, positron emission tomography, cerebrospinal fluid examination, and genetic testing are used to reveal AD at its preclinical stages. Preventive measures include regular physical activity, a balanced diet, and sufficient mental workload. The prevention of stroke and other cardiovascular diseases are also important.

The major groups of drugs used to treat AD and vascular CIs are acetylcholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. It is expedient to use glutamatergic and acetylcholinergic therapy earlier in patients with obvious CIs that are unassociated with emotional problems and disturbance of consciousness. Akatinol memantine is a drug that can be regarded not only as a symptomatic but also pathogenetic agent.

**Keywords:** Alzheimer disease; vascular cognitive impairments; poststroke cognitive impairments; vascular dementia; glutamatergic system; central acetylcholinesterase inhibitors; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; akatinol memantine.

**Contact:** Natalia Vasilyeva Vakhnina; [nvakhnina71@mail.ru](mailto:nvakhnina71@mail.ru)

**For reference:** Naumenko AA, Vakhnina NV. Alzheimer's disease under the mask of stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2016;8(2):100–106.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-100-106>

Инсульт входит в первую тройку основных причин смертности населения (его распространенность составляет 460–560 случаев на 100 тыс. в год) и приводит к инвалидизации у значительной части пациентов. По некоторым данным, только 20% пациентов, выживших после инсульта, возвращаются к работе [1]. Одной из причин инвалидизации после инсульта являются когнитивные нарушения (КН), при этом риск развития умеренных КН (УКН) составляет 37–71% [1–9], тяжелых КН (деменции) – 4–40% [2, 10–14].

Часто причиной КН у больных после инсульта является сопутствующая болезнь Альцгеймера (БА). Это генетически детерминированное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит гибель нейронов больших полушарий головного мозга, проявляющаяся снижением памяти и других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, интеллект) [15]. Патогенез заболевания сводится к формированию патологического нерастворимого амилоидного белка альфа-бета-42, который откладывается в веществе головного мозга и образует сенильные бляшки. В последующем такой амилоидоз способствует формированию нейрофибриллярных сплетений, вызывая гибель нейронов [16].

БА – самая частая причина нарушений памяти в пожилом возрасте. Ее распространенность достаточно высока, по прогнозам ВОЗ, к 2050 г. заболеваемость БА существенно возрастет – этим заболеванием будут страдать примерно 100 млн человек. Интересно, что есть страны с низким уровнем распространенности БА, например Индия и Нигерия [17, 18]. Причина такого явления неизвестна, но высказывается предположение о более низкой степени отложения амилоида в веществе головного мозга у жителей этих стран. Данных о наличии невосприимчивости к БА в разных популяциях к настоящему времени нет.

### Факторы риска

К факторам риска отложения амилоида относятся:

- генетическая предрасположенность: ген, кодирующий АПП (21-я хромосома), пресенилин 1 (14-я хромосома), пресенилин 2 (1-я хромосома), *АПОЕ 4*;
- возраст;
- сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия (АГ); сахарный диабет (СД); гиперхолестеринемия; инсульт;
- гипергомоцистеинемия;
- черепно-мозговая травма;
- низкий уровень образования;
- выраженные тревожно-депрессивные расстройства в течение жизни.

Некоторые исследователи отмечают общность факторов риска БА и сосудистых КН, при этом факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут усугублять процесс амилоидоза, влияя на скорость развития и течение БА [19–22]. Кроме того, сама БА из-за наличия церебральной амилоидной ангиопатии способствует повышению риска возникновения инсульта [23]. К факторам риска сосудистых КН относятся: возраст, низкая физическая активность, низкий уровень образования, нарушение сердечного ритма, АГ, патология свертываемости крови, абдоминальное ожирение, гиперлипидемия, СД, изменения сосудистой стенки иной этиологии (например, васкулиты), наличие в анамнезе инфаркта миокарда и инсульта.

В целом сосудистые КН формируются после инсульта с поражением стратегически важных зон (базальных ганглиев, таламуса, гиппокампа, ствола головного мозга и лобных долей); мультиинфарктного поражения белого вещества и подкорковых структур головного мозга; большого объема поражения вследствие инсульта; диффузного поражения белого вещества (лейкоареоз).

КН, совпадающие по времени дебюта с развитием инсульта и сохраняющиеся спустя 3 мес, получили название «постинсультные КН». Однако инсульт может не только способствовать формированию КН, но и являться пусковым фактором клинической манифестации или усугубления КН другого генеза, наиболее часто – БА. И в этом случае речь идет уже не о постинсультных КН, а о формировании клинически выраженной стадии БА [23].

Зачастую инсульт усугубляет КН, имевшиеся до его развития. Так, R. Varba и соавт. [24] установлено, что КН часто предшествуют инсульту. В исследовании участвовали 324 пациента, перенесших инсульт; у 15% из них деменция манифестировала до развития инсульта. Пациенты с тяжелыми КН были достоверно более старшего возраста, в основном женского пола, чаще имели низкий уровень образования, длительный анамнез сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска, более выраженную церебральную атрофию (преимущественно в височных отделах) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Также у пациентов с деменцией при использовании методов нейровизуализации выявлена большая распространенность лейкоареоза. Следовательно, значительная часть деменций обусловлена не исключительно сосудистым поражением головного мозга, а его сочетанием с нейродегенеративным процессом. Пациенты с деменцией имели худший прогноз, более высокую смертность, что вполне объяснимо, если рассматривать деменцию как декомпенсацию когнитивных функций, вызванную поражением большого объема мозгового вещества.

По данным ретроспективного анализа выраженности КН, у 26% пациентов, перенесших инсульт, КН имелись до его развития, после перенесенного инсульта выраженность КН существенно нарастала; у 60% КН появились через 3 мес после инсульта [25, 26]. Подробный анализ качественных характеристик КН продемонстрировал их соответствие критериям БА в 32% случаев в постинсультном периоде. Можно сделать вывод, что в трети случаев КН, наблюдаемые после инсульта, – это не следствие инсульта, а клиническая манифестация текущего нейродегенеративного процесса.

На частое сочетание сосудистого и дегенеративного процессов указывают и данные морфологических исследований. Так, при клинико-морфологическом сопоставлении были выявлены сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубочки у 77% пациентов с прижизненным диагнозом сосудистой деменции, в то время как лакунарные инфаркты и лейкоареоз наблюдались у 16–48% пациентов с прижизненным диагнозом БА [23, 27–30].

М.А. Чердак и Н.Н. Яхно [19] оценивали роль сосудистых и нейродегенеративных факторов в развитии постинсультных КН у 120 пациентов (64 женщины и 56 мужчин в возрасте 55–85 лет), перенесших ишемический инсульт. Выявлено, что КН после инсульта часто сопровождались изменениями в эмоциональной сфере, такими как депрессия и апатия, а также нарушениями поведения. Эти КН

имели тенденцию к спонтанному уменьшению в случае их сосудистого генеза, чего нельзя сказать о КН альцгеймеровского типа. Так, лучше всего восстанавливались нейродинамические и управляющие функции, в то время как первичные нарушения памяти оставались неизменными или нарастали. Типичным симптомом, характерным для пациентов как с сосудистым, так и с амнестическим вариантом УКН, является ухудшение памяти [31–34]. Гиппокамп – структура, отвечающая за переход информации из кратковременной в долговременную память. Анатомически и функционально гиппокамп состоит из раздельных структур. Влияют ли изменения определенных зон гиппокампа на развитие подкорковых КН и, если да, то имеется ли разница в этих изменениях между амнестическими и сосудистыми КН, остается неясным. В исследовании Х. Ли и соавт. [33] участвовали 26 пациентов с подкорковыми сосудистыми УКН (псУКН), 26 пациентов с амнестическим вариантом УКН (аУКН) и 26 испытуемых соответствующей по полу, возрасту и уровню образования группы контроля. Автоматизированным методом сегментации гиппокампа оценивали объем нескольких гиппокампальных зон, включая аммонов рог (СА:1–4), зубчатую извилину гиппокампа (DG), опорную структуру гиппокампа (*subiculum*) и зону около нее (*presubiculum*). У пациентов с псУКН выявлена меньшая атрофия гиппокампа в отличие от пациентов с аУКН, несмотря на отсутствие значительных различий в баллах по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) между этими группами.

#### Диагностика

К наиболее информативным методам диагностики КН после инсульта относится нейропсихологическое обследование, обязательным условием проведения которого является ясное сознание пациента.

КН сосудистого и нейродегенеративного генеза различаются по характеру и преобладающим симптомам. Для сосудистых КН наиболее характерными являются брадифрения, снижение концентрации внимания, расстройства управляющих лобных функций, связанные с нарушением лобно-подкорковых связей. Для БА типичны нарушения памяти по гиппокампальному типу.

**Нейропсихологические характеристики нарушений памяти по гиппокампальному типу [35]:**

- значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением;
- неэффективность подсказок при запоминании и воспроизведении;
- нарушения припоминания информации в заданиях с множественным выбором;
- посторонние «вплетения» при воспроизведении.

К самым распространенным скрининговым тестам относятся КШОПС (наиболее чувствительна для оценки когнитивной дисфункции при деменциях альцгеймеровского типа) и монреальская когнитивная шкала. Последняя более информативна по сравнению с КШОПС у пациентов после инсульта, так как лучше выявляет когнитивные симптомы лобной дисфункции. Однако данные шкалы могут не определить достоверных нарушений когнитивных функций у пациентов с высоким уровнем образования [36]. Такое заключение логически обосновывается теорией когнитивного резерва. Некоторые авторы разграничивают понятия церебрального и когнитивного резерва. Анатомические особен-

ности вместимости черепа, размер головного мозга, плотность нейронов и синапсов между ними относятся к церебральному резерву. Под термином «когнитивный резерв» понимают возможность увеличения объема и эффективности существующих и формирования новых нейрональных путей, которые раньше не вовлекались в решение поставленной задачи. Отсюда понятно, что у людей с высоким когнитивным резервом отмечаются большее число нейрональных связей, большая гибкость когнитивных процессов и, вероятно, относительно поздняя клиническая манифестация, в том числе подтвержденная результатами тестирования по шкалам [37]. Нельзя не упомянуть, что с момента формирования амилоидоза до появления развернутой клинической картины БА проходит не менее 10–15 лет [15].

С возрастом в связи с уничтожением неактивных нейронов путем апоптоза компенсаторные возможности головного мозга снижаются [10, 38]. Формирование 1–2 лакунарных инфарктов при наличии у пациента бессимптомной стадии БА ведет к более ранней клинической манифестации тяжелых КН [10, 39–41].

Оценить этиологию КН помогает также ретроспективный анализ с помощью «Опросника родственника о когнитивном снижении у пожилого человека» (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly, IQCODE) [42]. Н. Ненон и соавт. [43] при использовании этого опросника у пациентов с постинсультной деменцией констатировали наличие доинсультных КН у каждого 3-го обследованного. По данным отечественных авторов, в России этот показатель составлял 90%, причем у каждого 4-го пациента выявлялись выраженные КН, достигавшие степени деменции [44, 45].

Остается решить вопрос об оптимальном времени проведения нейропсихологического тестирования при появлении КН после инсульта. Данные скринингового определения когнитивных функций в первые дни после развития инсульта были сопоставимы с результатами более подробного обследования, проведенного через несколько недель [12, 46]. Можно сделать вывод о необходимости нейропсихологического тестирования на более ранних этапах постинсультного периода (при условии ясного сознания пациента).

Для выявления БА на доклинических стадиях используются и другие методы диагностики:

- МРТ головного мозга, с помощью которой можно обнаружить атрофию медиальных отделов височной доли [47], миндалины, гиппокампа [48–51], задней части поясной извилины [52];
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), которая позволяет выявить снижение метаболизма глюкозы в указанных отделах;
- ПЭТ с питтсбургской субстанцией В, которая дает возможность объективизировать отложение амилоида в головном мозге [53];
- исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), которое помогает определить маркеры заболевания на додементных стадиях (увеличение концентрации тау-протеина, уменьшение концентрации фрагмента амилоидного белка альфа-бета-42);
- генетическое обследование [54].

Последние два метода особенно актуальны у пациентов с наследственной предрасположенностью к БА [15].

**Профилактика**

Профилактические мероприятия включают в себя:

– регулярную физическую нагрузку. Точные механизмы воздействия двигательной активности на когнитивные функции неизвестны, однако обсуждаются такие положительные ее стороны, как профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, позитивное влияние на ткани мозга путем оксигенации церебральных нейронов, изменение чувствительности инсулиновых рецепторов и толерантности нервных клеток к глюкозе [23, 55];

– правильное питание. Показана средиземноморская диета, богатая овощами, фруктами и рыбой, с меньшим потреблением мяса и животных жиров. Влияние диеты на течение клинически выраженной БА не установлено. В исследовании, в котором в течение 6 лет наблюдали 3700 пожилых людей, было установлено, что употребление большого количества овощей сочетается с меньшим риском развития КН [56]. В то же время у пациентов с БА питание, богатое антиоксидантами, значимо не повлияло на скорость прогрессирования и выраженность КН [57]. Изучались также биомаркеры КН в ЦСЖ при изменении питания. В исследование было включено 49 человек: 20 здоровых взрослых, средний возраст –  $69,3 \pm 7,4$  года и 29 пациентов с УКН, средний возраст –  $67,6 \pm 6,8$  года. Наблюдение проводилось в течение 4 нед. Диета с низким содержанием жиров способствовала увеличению концентрации бета-амилоида в ЦСЖ, у здоровых испытуемых отмечен обратный эффект. Концентрация аполипопротеина Е в ЦСЖ, наоборот, увеличивалась при потреблении продуктов с низким содержанием жиров, но уменьшалась при диете с высоким содержанием жиров в обеих группах. Уровень инсулина в ЦСЖ у пациентов с УКН увеличивался при соблюдении диеты с низким содержанием жиров, в то время как в группе здоровых людей он снижался при высоком содержании жиров в рационе [58].

– достаточный уровень умственной нагрузки;

– профилактика инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний: коррекция АГ, СД, гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии, нарушений сердечного ритма [59].

**Лечение**

Основные группы препаратов для лечения БА и сосудистых КН – ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. Дискуссионным остается вопрос о сроках назначения этих препаратов. По мнению ряда авторов, поскольку КН после инсульта зачастую вызваны не самим инсультом, а его сочетанием с нейродегенеративным процессом, целесообразно более раннее назначение глутаматергической и ацетилхолинэстеразы терапии пациентам с выраженными КН, не связанными с эмоциональными расстройствами и нарушением сознания [10, 12, 44, 45, 60].

*Ингибиторы ацетилхолинэстеразы.* Их эффективность при легкой и умеренной деменции при БА показана во многих клинических исследованиях [61], эти препараты рекомендованы ВОЗ в качестве препаратов первой линии для лечения данного заболевания.

При деменции смешанного и сосудистого генеза результаты терапии препаратами данной группы были несколько хуже. Наибольший эффект в плане улучшения когнитивных функций получен при сосудистой деменции подкоркового типа, при сочетании с нейродегенеративным

заболеванием и в более старшей возрастной группе. При этом уменьшение КН не всегда сочеталось с улучшением общего клинического состояния [62].

Терапию препаратами этой группы следует проводить длительно. При этом показателем эффективности является не только улучшение когнитивных функций, но и отсутствие прогрессирования заболевания в течение не менее 3 мес. Если эффект не достигнут, препарат следует заменить на другой ингибитор ацетилхолинэстеразы; с учетом дозозависимого эффекта следует стремиться к использованию максимально переносимых доз препаратов. Для профилактики нежелательных явлений терапии, возникающих, как правило, на пике концентрации препарата [63], разработаны пролонгированные формы (трансдермальная, пероральная) ингибиторов ацетилхолинэстеразы [23].

*Антагонисты NMDA-рецепторов.* Познавательная деятельность обеспечивается благодаря созданию новых нейронных систем, изменению числа дендритов, шипиков и образованию новых синапсов [64–66]. При различных патологических процессах в глутаматергических синапсах происходит нарушение формирования нормальной синаптической передачи. Нейродегенеративные заболевания и цереброваскулярная патология вызывают повышение активности церебральной глутаматергической системы [67–69], при цереброваскулярной патологии и БА это приводит к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, затрудняя процессы обучения, а также к истощению энергетических ресурсов клетки, повреждению и гибели нейронов [67–69]. Дозированное уменьшение активности глутаматергической системы может способствовать улучшению когнитивных функций [66].

Применение антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина способствует нормализации синаптической передачи, дозированно повышая порог чувствительности постсинаптической мембраны [68–70]. Препарат характеризуется минимальным количеством побочных эффектов и ограниченным спектром противопоказаний, что является преимуществом при терапии пациентов с соматической патологией.

По данным ряда исследований, антагонисты NMDA-рецепторов оказывают также опосредованное влияние на синтез ацетилхолина. Доказана эффективность акатинола у пациентов с умеренной и выраженной деменцией; при его использовании в стадии легкой деменции отмечено улучшение сразу нескольких показателей. Эффект такой терапии проявляется в воздействии не только на когнитивные, но и на поведенческие расстройства [15].

При назначении акатинола мемантина в восстановительном периоде инсульта, по данным некоторых исследователей, отмечалось уменьшение выраженности КН и инвалидизации пациентов [45, 71]. Имеются также экспериментальные данные об использовании акатинола мемантина в остром периоде церебральной ишемии: наблюдался регресс нарушений познавательных и других неврологических функций [72]. Акатинол оказывает положительный эффект при синдроме УКН, особенно в отношении управляющих лобных функций [73–74].

Таким образом, определение причины развития постинсультных КН – сложный процесс, требующий учета возможной роли не только самого инсульта, но и сопутствующего нейродегенеративного заболевания. Наиболее целе-



сообразно более раннее (в доинсультном периоде) выявление нарушений познавательных функций, Однако даже при выявлении КН после развития инсульта врач имеет возможность назначить препараты, характеризующиеся хорошей эффективностью и переносимостью при КН как сосудистой, так и нейродегенеративной этиологии. Одним из та-

ких препаратов, который можно расценивать не только как симптоматическое, но и как патогенетическое средство, является акатинол. Существенного уменьшения риска развития нарушений познавательных функций позволяет добиться и профилактика КН, инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 298 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 298 p.]
2. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тараповская АА. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта. Медицинский совет. 2015;(10):14-21. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, Tarapovskaya AA. Diagnosis and treatment of cognitive impairment after stroke. *Meditsinskii sovet*. 2015;(10):14-21. (In Russ.).]
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Инсульт и когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(2):8-16. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Stroke and cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):8-16. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-141>
11. Вахнина НВ. Профилактика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. Эффективная фармакотерапия. 2014;42(4):32-9. [Vakhnina NV. Prevention and treatment of post-stroke cognitive impairment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;42(4):32-9. (In Russ.).]
12. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Особенности ведения пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. Атмосфера. Нервные болезни. 2011;(3):14-20. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Management of patients with post-stroke cognitive impairment. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2011;(3):14-20. (In Russ.).]
13. 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 Nov;8(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4. Epub 2009 Sep 24.
14. 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.
15. Преображенская ИС, Науменко АА. Патогенез, диагностика и терапия болезни Альцгеймера. Медицинский совет. Неврология. 2015;(5):46-54. [Preobrazhenskaya IS, Naumenko AA. Pathogenesis, diagnosis and therapy of Alzheimer's disease. *Meditsinskii sovet. Nevrologiya*. 2015;(5):46-54. (In Russ.).]
16. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции, руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. С. 53-75. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii, rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia, a guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 53-75.]
17. Chandra V, Ganguli M, Pandav R, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India: the Indo-US study. *Neurology*. 1998 Oct;51(4):1000-8.
18. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities. Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):739-47.
19. Чердак МА, Яхно НН. Постинсультные когнитивные расстройства. Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. 2013;(1):31-7. [Cherdak MA, Yakhno NN. Post-stroke cognitive disorders. *Zhurnal nevrologii im. B.M. Man'kovskogo*. 2013;(1):31-7. (In Russ.).]
20. Мхитарян ЭА, Преображенская ИС. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврологический журнал. 2006;11(1):31-6. [Mkhitarian EA, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease and cerebrovascular disorders. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(1):31-6. (In Russ.).]
21. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 Mar-Apr;21(2):321-30.
22. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008 Feb 26;178(5):548-56. doi: 10.1503/cmaj.070796.
23. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. С. 1-106. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: *Remedium*; 2014. P. 1-106.]
24. Barba R, Castro MD, del Mar Morin M, et al. Prestroke dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(3):216-24.
25. Преображенская ИС. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение. Фарматека. 2013;(9):49-53. [Preobrazhenskaya IS. Postinsul'tnye kognitivnye rasstroistva: prichiny, klinicheskie proyavleniya, lechenie. *Farmateka*. 2013;(9):49-53. (In Russ.).]
26. Чердак МА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор. Неврологический журнал. 2011;16(6):37-44. [Cherdak MA, Parfenov VA. Cognitive dysfunction in patients with ischemic stroke: a review. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(6):37-44. (In Russ.).]
27. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002 Oct-Dec;16(4):203-12.
28. Fu C, Chute DJ, Farag ES, et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Jan;128(1):32-8.
29. Hulette CM. Brain banking in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Jul;62(7):715-22.
30. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol*. 2003 Apr;60(4):569-75.
31. Левин ОС. Когнитивные нарушения в практике невролога. Москва: МедПресс-информ; 2006. [Levin OS. *Kognitivnye narusheniya v praktike nevrologa* [Cognitive impairments in the practice of neurologist].

Moscow: MedPress-inform; 2006.]

32. Парфенов ВА. Артериальная гипертензия и инсульт. Неврологический журнал. 2001;(6):4–7. [Parfenov VA. Hypertension and stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;(6):4–7. (In Russ.)].
33. Li X, Li D, Li Q, et al. Hippocampal subfield volumetry in patients with subcortical mild cognitive impairment. *Sci Rep*. 2016 Feb 15;6:20873. doi: 10.1038/srep20873.
34. Kim GH, Lee JH, Seo SW, et al. Hippocampal volume and shape in pure subcortical vascular dementia. *Neurobiol Aging*. 2015 Jan;36(1):485–91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.009. Epub 2014 Sep 28.
35. Захаров ВВ. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии. Нервные болезни. 2015;(2):2–8. [Zakharov VV. Cognitive impairment after stroke: medical and social significance and approaches to therapy. *Nervnye bolezni*. 2015;(2):2–8. (In Russ.)].
36. Wu Y, Wang M, Ren M, et al. The effects of educational background on Montreal Cognitive Assessment screening for vascular cognitive impairment, no dementia, caused by ischemic stroke. *J Clin Neurosci*. 2013 Oct;20(10):1406–10. doi: 10.1016/j.jocn.2012.11.019. Epub 2013 Jul 24.
37. Brickman AM, Siedlecki KL, Stern Y. Cognitive and Brain reserve. In: Depp CA, Jeste DV, editors. *Successful Cognitive and Emotional Aging*. Arlington, USA: American Psychiatric Publishing, Inc; 2010. P. 157–172.
38. Яхно НН, Лавров АЮ. Изменения центральной нервной системы при старении. В кн.: Завалишин ИА, Яхно НН, Гаврилова СИ, редакторы. *Нейродегенеративные болезни и старение (Руководство для врачей)*. Москва; 2001. С. 242 – 61. [Yakhno NN, Lavrov AYu. Changes of the Central nervous system during aging. In: Zavalishin IA, Yakhno NN, Gavrilova SI, editors. *Neirodegenerativnyye bolezni i starenie (Rukovodstvo dlya vrachei)* [Neurodegenerative diseases and aging (Manual for doctors)]. Moscow; 2001. P. 242 – 61.]
39. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813–7.
40. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, et al. Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann Neurol*. 2011 Aug;70(2):296–304. doi: 10.1002/ana.22391. Epub 2011 May 11.
41. Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, et al. Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the victoria longitudinal study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Nov;17(6):1039–46. doi: 10.1017/S155617711001044. Epub 2011 Sep 19.
42. Jorm A. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr*. 2004 Sep;16(3):275–93.
43. Henon H, Durieu I, Lebert F, et al. Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. *J Neurol*. 2003 Jan;250(1):10–6.
44. Вахнина НВ, Никитина ЛЮ, Парфенов ВА. Постинсультные когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. 2008;(22):16–21. [Vakhnina NV, Nikitina LYu. Post-stroke cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Suppl. Stroke*. 2008;(22):16–21. (In Russ.)].
45. 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.)].
46. 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 acute period of ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;(11 Suppl. 1):53–6. (In Russ.)].
47. Scallil RI, Schott JM, Stevens JM, et al. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of rapid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Apr 2;99(7):4703–7.
48. Lehericy S, Baulac M, Chiras J, et al. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 May;15(5):929–37.
49. Chan D, Fox NC, Scallil RI, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001 Apr;49(4):433–42.
50. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001 Sep-Oct; 22(5):747–54.
51. Killiany JL, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1188–96.
52. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–59.
53. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr;2(4):a006213. doi: 10.1101/cshperspect.a006213.
54. Whitwell JL. Longitudinal imaging: change and causality. *Curr Opin Neurol*. 2008 Aug;21(4): 410–6. doi: 10.1097/WCO.0b013e32830719d4.
55. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(3):8–13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(3):8–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-159>
56. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1370–6.
57. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull*. 2006 Mar 15;69(1):1–19. Epub 2005 Nov 21.
58. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2011 Jun;68(6):743–52. doi: 10.1001/archneurol.2011.125.
59. Парфенов ВА, Науменко АА, Преображенская ИС. Лекарственные и нелекарственные методы лечения болезни Альцгеймера. Фарматека. 2015;(7):72–9. [Parfenov VA, Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Lekarstvennyye i nelekarstvennyye metody lecheniya bolezni Al'tsgeimera. *Farmateka*. 2015;(7):72–9. (In Russ.)].
60. Вахнина НВ, Захаров ВВ. Опыт применения ривастигмина (экселона) в лечении постинсультных когнитивных нарушений. Неврологический журнал. 2009;14(4):42–6. [Vakhnina NV, Zakharov VV. Experience of use of rivastigmine (Exelon) in the treatment of post-stroke cognitive impairment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2009;14(4):42–6. (In Russ.)].
61. Преображенская ИС, Громова ДО. Некоторые аспекты терапии нейродегенеративных деменций. Медицинский совет. 2014;(10):36–42. [Preobrazhenskaya IS, Gromova DO. Some aspects of the therapy of neurodegenerative dementia. *Meditsinskii sovet*. 2014;(10):36–42. (In Russ.)].
62. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment and perspectives. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):327–35.
63. Oertel W, Ross JS, Eggert K, et al. Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S4–9.
64. Дамулин ИВ, Кононенко ЕВ. Статолокомоторные нарушения у больных с полужарным 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.)].
65. 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.)].
66. Захаров ВВ. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014;(4):6–14. [Zakharov VV. Glutamatergic therapy in the rehabilitative period after ischemic stroke. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2014;(4):6–14. (In Russ.)].
67. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 320 с.

- [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeimera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Pul's; 2003. 320 p.]
68. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Москва; 2002. 85 с. [Damulin IV. *Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Moscow; 2002. 85 p.]
69. 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.]
70. Areosa SA, Sheriff F, McShane R. Memantine for dementia. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003154.
71. Petrilli S, Durufle A, Nicolas B, et al. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002 Nov-Dec;11(6):330-5.
72. Kleiser B, Diepers M, Geiger S, et al. Combined therapy with flunarizine and memantine of experimental intracerebral hematoma in rats. *Neurol Psych*. 1995;(3):219-224.
73. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarian EA. The efficacy of memantine in patients with non-demental cognitive disorders. Results of a multicenter clinical observations. *Neurologicheskii zhurnal*. 2010;15(2):52-8. (In Russ.)].
74. Левин ОС, Юнищенко НА, Дударова МА. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова*. 2009;(7):36-42. [Levin OS, Yunishchenko NA, Dudarova MA. The effectiveness of akatinol memantine in patients with moderate cognitive disorder. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im S.S. Korsakova*. 2009;(7):36-42. (In Russ.)].

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.