

Д.В. СЕРГЕЕВ, к.м.н., М.А. ДОМАШЕНКО, к.м.н., М.А. ПИРАДОВ, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
 Научный центр неврологии, Москва

ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ

В обзоре, подготовленном по данным последних публикаций ведущих европейских специалистов в области постинсультных когнитивных нарушений, приведены краткие сведения о распространенности, механизмах развития и факторах риска этих состояний, которые представляют собой серьезную проблему в период восстановления после инсульта. Описаны общие подходы к профилактике постинсультной деменции и возможности нейропротективной терапии у этой категории пациентов.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения, деменция, нейропротекторы, цитиколин.

D.V. SERGEEV, PhD in Medicine, M.A. DOMASHENKO, PhD in Medicine, M.A. PIRADOV, MD, Prof., RAS associate
 Research Center of Neurology, Moscow
 POST-STROKE COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA

Post-stroke cognitive impairment and dementia are one of the major causes of the disability and quality of life deterioration following cerebrovascular accident. In this review we cover current views on the prevalence, mechanisms and risk factors of post-stroke cognitive deficit, according to recent publications of leading European opinion leaders in this area. We also focus on the approaches to the pharmacological treatment and the role of neuroprotective agents.

Keywords: post stroke cognitive impairment, dementia, neuroprotective agents, citicoline.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в борьбе с инсультом удалось добиться снижения заболеваемости и смертности, что связано как с уменьшением тяжести инсульта, так и с улучшением эффективности лечения [32, 50]. В то же время абсолютное количество пациентов, перенесших инсульт, из года в год увеличивается; вместе с ним увеличивается и суммарный показатель «бремени инсульта» – сумма потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности (DALY), причем в большей степени это касается стран с низким и средним уровнем дохода.

Одной из существенных проблем, возникающих у перенесших инсульт пациентов, является постинсультные когнитивные нарушения [5, 19, 44]. Под этим синдромом понимают нарушение когнитивных функций, которое развивается после инсульта, независимо от того, имеет оно сосудистую природу, нейродегенеративную или смешанную. Как правило, когнитивные нарушения развиваются в течение 3 мес. после инсульта, однако у многих пациентов эти изменения имеют отсроченный характер.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

По данным метаанализа, развитие деменции после инсульта отмечается у 1 из 10 пациентов, однако среди пациентов, перенесших повторный инсульт, риску ее развития подвергается каждый третий; при этом считается, что у 1 из 10 пациентов деменция имела место до инсульта [41, 42]. Частота деменции после инсульта, по разным оценкам, находится в диапазоне от 7 до 41% и линейно повышается от 1,7% (в популяционных исследованиях) до 3% (в иссле-

дованиях на базе стационаров, с участием пациентов с повторным инсультом и деменцией, которая имела место и до инсульта соответственно) [41]. Распространенность деменции у пациентов, перенесших инсульт, в 3,5–5,8 раз выше, чем в общей популяции [25]. Частоту развития нарушения когнитивных функций после инсульта определить сложнее в связи с тем, что для их оценки используются различные инструменты и подходы. В ряде исследований было показано, что в течение 3 мес. после инсульта не менее 25% пациентов страдает когнитивными нарушениями [33, 45, 46]. В недавнем исследовании также было выявлено, что до 83% пациентов, перенесших инсульт 3 мес. назад, демонстрируют ухудшение как минимум по одному домену когнитивных функций, а у половины ухудшение затрагивает не менее 3 доменов [13]. Нарушение когнитивных функций после перенесенного инсульта может быть одним из факторов инвалидизации, а также приводить к снижению качества жизни [8, 12, 39].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Считается, что около 75% пациентов с постинсультной деменцией соответствуют критериям сосудистой деменции [11, 21, 36, 49], в то время как оставшуюся часть составляют деменция альцгеймеровского типа, деменция с тельцами Леви и другие причины. В отношении сосудистого компонента превалирующим является поражение сосудов мелкого калибра, хотя определенную роль играет и наличие малых инфарктов коры [15, 21]. В целом границу между сосудистой и нейродегенеративной природой изменений провести сложно. Сочетание различных механизмов может отмечаться у 20% пациентов. Кроме того, определенную роль могут играть воспалительные процессы, приводящие к гибели нейронов [16], а также акти-

вазия микроглии и накопление амилоида [30]. Возможно, инсульт становится триггерным фактором для патофизиологических процессов, способных запустить вторичную нейродегенерацию на фоне изменений, характерных для начальных стадий болезни Альцгеймера. В отличие от процессов, типичных для старения (снижение плотности синапсов и утрата аксонов и нейронов коры, в особенности – в лобной доле и в гиппокампе), при деменции эти изменения усугубляются с развитием региональной и/или глобальной атрофии и снижения метаболизма.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Наиболее существенными факторами риска развития сосудистых когнитивных нарушений и постинсультной деменции являются возраст, повторный инсульт и наличие нескольких очагов (табл.). Также, как фактор риска, указывается женский пол [41]. Факторы риска самого инсульта, такие как артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2-го типа и т. д., вероятно, также вносят свой вклад в развитие когнитивных нарушений. Сочетание нескольких сосудистых факторов риска увеличивает риск деменции в 4 раза [21]. Особая роль в развитии деменции приписывается также метаболическому синдрому – комбинации наиболее значимых сосудистых факторов риска, который может приводить к развитию т. н. «метаболическо-когнитивного синдрома» [9]. В то же время, изолированное влияние сосудистых факторов на развитие деменции до конца не подтверждено. Вероятно, наряду с собственно церебральным повреждением вследствие инсульта и наличием нейродегенеративных изменений, эти факторы делают мозг в большей степени подверженным деменции. Не до конца выяснена и роль генетических факторов: отчетливых доказательств связи определенных генетических вариантов с развитием когнитивных нарушений не установлено, однако на него могут влиять нуклеотидные последовательности, связанные с развитием различных подтипов ишемического инсульта и изменений белого вещества вследствие поражения сосудов мелкого калибра [14, 53]. Ряд биомаркеров, таких как маркеры воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок), В-секретаза, наличие аллелей DD АПФ и аполипротеина E4, изучаются в качестве возможных предикторов деменции и когнитивных нарушений [5].

Локализация и объем очага поражения могут влиять на характер когнитивных нарушений. Так, поражение доминантного полушария с локализацией очагов в префронтальной области, как правило, приводит к расстройству в первую очередь управляющих функций – снижается скорость выполнения заданий, увеличивается время реакции, страдает рабочая память [29, 34, 40]. К деменции могут привести инфаркты в т. н. «стратегических зонах» – например, поражение угловой извилины, медиальных отделов лобной доли, нижне-медиальной части височной доли, двусторонние инфаркты таламуса или гиппокампальной области.

Одним из предикторов постинсультных когнитивных нарушений являются изменения белого вещества в виде

очагов гиперинтенсивности на МРТ в режимах T2 или FLAIR [43, 51]. Частота деменции у пациентов с подобными изменениями на МРТ достигает 29,5% в сравнении с 7,7% без них [17]. Патофизиологические механизмы, связывающие эти изменения с развитием деменции, до конца не ясны. Морфологически они представляют собой снижение плотности миелина, сморщивание олигодендроцитов и изменения аксонов. Причиной изменений, вероятно, становятся сосудистая недостаточность и хроническое гипоксическое состояние [24, 26, 47]. Кроме того, показано, что еще одним патологическим процессом, связанным с появлением очагов гиперинтенсивности белого вещества, может быть нарушение глиоваскулярного взаимодействия и проницаемости гематоэнцефалического барьера, морфологически проявляющееся клазматодендрозом. Возможно, очаги гиперинтенсивности являются участками, предрасположенными к образованию в дальнейшем лакун [23].

Выявление у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями атрофии медиальных отделов височной доли может свидетельствовать о сопутствующем нейродегенеративном процессе, который протекал на доклинической стадии до развития инсульта. В целом наличие у пациентов снижения когнитивных функций до инсульта является важным фактором постинсультной деменции. В основе этого снижения могут быть одновременно как нейродегенеративные механизмы (атрофия

Таблица. Факторы риска развития постинсультной деменции (по 1, 6, 17–19, 42)

Фактор риска	Отношение шансов (p = 0,05–0,01)
Демографические факторы	
Возраст	6,6 для пациентов старше 65 лет 1,05–1,2 в год
Генетическая предрасположенность	>1,5
Низкий уровень образования	2,5
Особенности инсульта	
Предшествующие ТИА	1,83
Повторный инсульт	2,3
Множественные инфаркты	2,5
Степень тяжести инсульта	2,5
Поражение «стратегических зон»	нет данных
Нейровизуализационные особенности	
«Немые» инфаркты	1,8
Поражение белого вещества	2,5
Атрофия медиальной части височной доли до инсульта	2,69–5,2
Церебральная атрофия	2,6
Церебральные микрокровоизлияния	нет данных

медиальных отделов височной доли и коры в целом), так и сосудистое повреждение (поражение белого вещества) [35], и особенно часто такое перекрытие двух основных патофизиологических механизмов наблюдается у пожилых пациентов с выраженной фоновой патологией [47]. Таким образом, в развитии постинсультной деменции, как правило, играет роль сочетание множества факторов, и взаимодействие патологических механизмов делает возможным преодоление «порога», после которого когнитивные нарушения становятся клинически значимыми.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Ключевым моментом в предотвращении постинсультных когнитивных нарушений и деменции является адекватное лечение пациента в острый период инсульта, направленное на минимизацию повреждения ткани мозга [5]. Любые меры по изменению образа жизни, направленные на снижение риска сердечно-сосудистых событий, включая адекватную вторичную профилактику инсульта, могут оказывать благоприятный эффект в отношении постинсультных когнитивных нарушений [52]. Непосредственно на уменьшение выраженности когнитивного дефицита может оказывать влияние снижение повышенного артериального давления [4, 48]. В настоящее время проводится ряд крупных исследований, в которых оценивается эффект от комплексной модификации сосудистых факторов риска и образа жизни на развитие деменции и когнитивных нарушений [5, 38].

Возможности направленного фармакологического лечения постинсультной деменции ограничены. Убедительных доказательств того, что тот или иной препарат способен восстановить нарушенные когнитивные функции или эффективно замедлить их прогрессирующее снижение, на данный момент нет. Можно лишь выделить несколько групп препаратов, в отношении которых существуют обоснованные предположения об эффективности. Так, благоприятный эффект могут оказывать ингибиторы холинэстеразы и мемантин, что, возможно, связано с их воздействием на нейродегенеративный компонент патологического процесса [37]. С другой стороны, влияние на ишемический компонент, лежащий в основе ухудшения когнитивных функций, могут оказывать нейропротекторные препараты. Среди них можно выделить цитиколин – предшественник фосфолипидов клеточных мембран [20]. Действие препарата основано на предотвращении распада мембранных фосфолипидов при ишемическом воздействии. В соответствии с этим цитиколин может использоваться при острой церебральной ишемии и травме мозга [1, 7, 54]. Вместе с тем был продемонстрирован эффект цитиколина на когнитивные функции (в частности, внимание и скорость выполнения заданий) у здоровых добровольцев [27, 28]. Имеются многочисленные данные применения препарата у пациентов с когнитивными нарушениями различного генеза. Так, по данным Кокрановского обзора исследований, у лиц с субъективными нарушениями памяти, с легкими/умеренными когнитивными нарушениями и у пациентов с когни-

тивными нарушениями вследствие сосудистых поражений головного мозга (в общей сложности более 800 пациентов) в 9 из 14 исследований был продемонстрирован статистически значимый положительный эффект цитиколина в отношении когнитивных функций [10]. Наконец, цитиколин способствует снижению выраженности когнитивных нарушений после ишемического инсульта, что было показано в открытом исследовании с участием 347 пациентов, 6 нед. назад перенесших инсульт [2]. Через 1 год лечения цитиколином в дозе 1 г/сут внутрь у значимо большей доли пациентов отмечалось улучшение таких аспектов, как поддержание внимания и ориентация во времени. В дальнейшем 163 пациента продолжили терапию цитиколином в дозе 1 г/сут внутрь в течение еще одного года. По окончании 2-летнего курса терапии, наряду с когнитивными функциями, оценивалось и изменение качества жизни после инсульта у пациентов, рандомизированных в группу лечения и не получавших терапии [3]. Было показано, что ухудшение когнитивных функций после инсульта, которое отмечалось через 2 года после начала заболевания у 28% пациентов в группе цитиколина и у 39% лиц, не получавших препарат, связано с ухудшением качества жизни.

Возможности направленного фармакологического лечения постинсультной деменции ограничены. Убедительных доказательств того, что тот или иной препарат способен восстановить нарушенные когнитивные функции или эффективно замедлить их прогрессирующее снижение, на данный момент нет

В группе терапии цитиколином на протяжении 2-летнего периода наблюдения также отмечалось значимое улучшение когнитивных функций, а при оценке различий по качеству жизни лечение цитиколином было одним из факторов, способствующих достижению более высокого качества жизни. Вероятно, длительная терапия цитиколином способна стимулировать процессы восстановления, которые, как показано, могут продолжаться в течение длительного времени (более 12 мес.) после эпизода острой ишемии [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие когнитивных нарушений и деменции представляет собой серьезную проблему у пациентов, перенесших инсульт. В большинстве случаев изменения представляют собой сосудистую деменцию, однако важную роль играют и нейродегенеративные процессы. В основе профилактики когнитивных нарушений лежит воздействие на основные факторы риска инсульта. Определенную роль в предотвращении прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений может играть длительная фармакотерапия, направленная на различные патофизиологические механизмы и включающая в себя как ингибиторы холинэстеразы и мемантин, так и нейропротекторы, в частности цитиколин как препарат с наиболее изученным профилем эффективности и безопасности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Сергеев Д.В., Максимов М.Ю. Нейропротекция при цереброваскулярных заболеваниях: поиск жизни на марсе или перспективное направление лечения? Часть 1. Острые нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2015, 9(1): 41-50.
2. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C et al: Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *CerebrovascDis*, 2013, 35: 146-54.
3. Alvarez-Sabin J, Santamarina E, Maisterra O et al. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 390.
4. Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, Hogg C, Bath PMW. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2010, 299: 168-174.
5. Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PM, Teuschl J, Richard E, Guekht A, Quinn T; Post Stroke Cognition Study Group. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2): 229-38, e13-6.
6. D. Leys, H. Henon, M.A. Mackowiak-Cordoliani, F. Pasquier, Poststroke dementia. *Lancet Neurol*, 2005, 4: 752-759.
7. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J et al., International Citicoline Trial on Acute Stroke (ICTUS) trial investigators: Citicoline in the treatment of acute ischemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebocontrolled study (ICTUS trial). *Lancet*, 2012, 380: 349-5.
8. Dhamoon MS, Moon YP, Paik MC, Boden Albalá B, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Quality of life declines after first ischemic stroke. The Northern Manhattan Study. *Neurology*, 2010, 75: 328-334.
9. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G, Maggi S, Santamato A, Seripa D, Pilotto A. Current epidemiological approaches to the metabolic-cognitive syndrome. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(Suppl. 2): S31-S75.
10. Fioravanti M, Yanagi M: Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioral disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 2: CD000269.
11. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Report of the NINDS-AIREN International Workshop, Neurology*, 1993, 43: 250-260.
12. Gaugler JE, Kane RL, Kane RA, Clay T, Newcomer R. Caregiving and institutionalization of cognitively impaired older people: Utilizing dynamic predictors of change. *Gerontologist*, 2003, 43: 219-229.
13. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, Hietanen M. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *European Journal of Neurology*, 2015, 22: 1288-1294.
14. Markus HS, Bevan S. Mechanisms and treatment of ischaemic stroke-insights from genetic associations. *Nat. Rev. Neurol.*, 2014, 10: 723-730.
15. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, Chui HC. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2000, 59: 931-945.
16. Hughes JL, Beech JS, Jones PS, Wang D, Menon DK, Baron JC. Mapping selective neuronal loss and microglial activation in the salvaged neocortical penumbra in the rat. *NeuroImage*, 2010, 49: 19-31.
17. Yang J, Wong A, Wang Z, Liu W, Au L, Xiong Y, Chu WW, Leung EY, Chen S, Lau C, Chan AY, Lau AY, Fan F, Ip V, Soo Y, Leung T, Ho CL, Wong LK, Mok VC. Risk factors for incident dementia after stroke and transient ischemic attack. *Alzheimers Dement.*, 2014.
18. Jacquin A, Aboa-Eboule C, Rouaud O et al. Prior transient ischemic attack and dementia after subsequent ischemic stroke. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 2012, 26: 307-313.
19. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 915-25.
20. Kennedy EP: Sailing to Byzantium. *Annu Rev Biochem*, 1992, 61: 1-28.
21. Allan LM, Rowan EN, Fibrank MJ, Thomas AJ, Parry SW, Polvikoski TM, O'Brien JT, Kalaria RN. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors. *Brain J. Neurol.*, 2012, 134: 3716-3727.
22. Lin JH, Lin RT, Tai CT et al. Prediction of post-stroke dementia. *Neurology*, 2003, 61: 343-348.
23. Duering M, Csanadi E, Gesierich B, Jouvent E, Herve D, Seiler S, Belaroussi B, Ropele S, Schmidt R, Chabriat H, Dichgans M. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain J. Neurol.*, 2013, 136: 2717-2726.
24. Ihara M, Polvikoski TM, Hall R, Slade JY, Perry RH, Oakley AE, Englund E, O'Brien JT, Ince PG, Kalaria RN. Quantification of myelin loss in frontal lobe white matter in vascular dementia, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.*, 2010, 119: 579-589.
25. Prencipe M, Ferretti C, Casini AR, Santini M, Giubilei F, Culasso F. Stroke, disability, and dementia: results of a population survey. *Stroke*, 1997, 28: 531-536.
26. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, Kalaria RN, Forster G, Esteves F, Wharton SB, Shaw PJ, O'Brien JT, Ince PG. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006, 37: 1391-1398.
27. McGlade E, Agoston AM, DiMuzio J, Kizaki M, Nakazaki E, Kamiya T, Yurgelun-Todd D. The Effect of Citicoline Supplementation on Motor Speed and Attention in Adolescent Males. *J Atten Disord.*, 2015.
28. McGlade E et al. Improved attentional performance following citicoline administration in healthy adult women. *Food and Nutrition Sciences*, 2012, 3: 769-773.
29. Kandiah N, Wiryasaputra L, Narasimhalu K, Karandikar A, Marmin M, Chua EV, Sitoh YY. Frontal subcortical ischemia is crucial for post stroke cognitive impairment. *J. Neurol. Sci.*, 2011, 309: 92-95.
30. Okello A, Edison P, Archer HA, et al. Microglial activation and amyloid deposition in mild cognitive impairment: a PET study. *Neurology*, 2009, 72: 56-62.
31. Osman AM, Porrill MJ, Nilsson M, Kuhn HG. Long-term stimulation of neural progenitor cell migration after cortical ischemia in mice. *Stroke*, 2011, 42: 3559-3565.
32. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet*, 2004, 363: 1925-1933.
33. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivanco J, Del Ser T. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*, 2000, 31: 1494-1501.
34. Vataja R, Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Leppavuori A, Leskela M, Kalska H, Hietanen M, Aronen HJ, Salonen O, Kaste M, Erkinjuntti T. MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.*, 2003, 10: 625-631.
35. Kalaria RN, Ihara M. Dementia: vascular and neurodegenerative pathways-will they meet? *Nat. Rev. Neurol.*, 2013, 9: 487-488.
36. Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T. Towards defining the neuro-pathological substrates of vascular dementia. *J. Neurol. Sci.*, 2004, 226: 75-80.
37. Akinyemi RO, Mukaetova-Ladinska EB, Attems J, Ihara M, Kalaria RN. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr. Alzheimer Res.*, 2013, 10: 642-653.
38. Richard E, Andrieu S, Solomon A, et al. Methodological challenges in designing dementia prevention trials - the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J Neurol Sci*, 2012, 322: 64-70.
39. Royall DR, Lauterbach EC, Kaufer D, Malloy P, Coburn KL, Black KJ. The cognitive correlates of functional status: A review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci*, 2007, 19: 249-265.
40. Stephens S, Kenny RA, Rowan E, Allan L, Kalaria RN, Bradbury M, Ballard CG. Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2004, 19: 1053-1057.
41. S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell, Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 8 (2009) 1006-1018.
42. Pendlebury ST. Stroke-related dementia: rates, risk factors and implications for future research. *Maturitas*, 2009, 64: 165-171.
43. Schmidt R, Ropele S, Ferro J, et al. Diffusion-weighted imaging and cognition in the leukoariosis and disability in the elderly study. *Stroke*, 2010, 41: e402-e408.
44. Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.*, 2014, 2(8): 80.
45. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke*, 1998, 29: 75-81.
46. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, Remien RH, Williams JB, Mohr JP, Hauser WA et al., Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*, 1992, 42: 1185-1193.
47. Polvikoski TM, van Straaten EC, Barkhof F, Sulkava R, Aronen HJ, Niinisto L, Oinas M, Scheltens P, Erkinjuntti T, Kalaria RN. Frontal lobe white matter hyperintensities and neurofibrillary pathology in the oldest old. *Neurology*, 2010, 75: 2071-2078.
48. Zourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1069-1075.
49. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Dichgans M, Marler J, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 2006, 37: 2220-2241.
50. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-369.
51. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 822-838.
52. Teuschl Y, Matz K, Brainin M. Prevention of post-stroke cognitive decline: a review focusing on lifestyle interventions. *Eur. J. Neurol.*, 2013, 20: 35-49.
53. Yamamoto Y, Craggs L, Baumann M, Kalimo H, Kalaria RN. Review: molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*, 2011, 37: 94-113.
54. Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA*, 2012, 308: 1993-2000.54.