

Опыт лечения пациентов с нарушениями когнитивных функций под контролем биомаркеров ишемии мозга

А.А. Скоромец, Д.Г. Смолко, Г.В. Пономарев, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец, М.В. Шумили
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Резюме. В статье представлены результаты рандомизированного выборочного исследования 180 пациентов с хроническими нарушениями церебральной гемодинамики. Выявленная эффективность в восстановлении нарушений когнитивных функций у пациентов с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью исследованных нами препаратов Кортексин, Цитофлавин и L-лизина эсцинат при монотерапии на протяжении 10 дней демонстрирует терапевтическую эффективность от 71,7% до 66,7 и 61,7%. Это позволяет предлагать дальнейшие исследования терапевтической эффективности при последовательном введении этих препаратов с интервалами в 3-4 месяца.

Ключевые слова: нарушения церебральной гемодинамики, когнитивные функции, терапевтическая эффективность.

При хроническом нарушении мозгового кровообращения наиболее ранними клиническими признаками являются расстройства когнитивных функций (памяти, внимания, инициативности, сообразительности, логичности мыслительных процессов и действий и т.п.). Выработка патогенетически обоснованных вариантов лечения является актуальной задачей.

Материалы и методы

Нами проведено рандомизированное выборочное исследование 180 пациентов с хроническими нарушениями церебральной гемодинамики, что было подтверждено данными нейровизуализационных исследований, транскраниальной доплерографии и дуплексного сканирования, ЭЭГ. Возраст пациентов составил от 40 до 70 лет, женщин — 97, мужчин — 83.

Детальное исследование неврологического статуса позволило выявить следующие синдромы: в вертебрально-базиллярном бассейне — кохлео-вестибулярный,ocerebellarный, зрительных расстройств, гипоталамические

пароксизмы; а в каротидном бассейне — астенический, амиостатический, лобно-атактический синдромы. У всех были оценены когнитивные функции с помощью разработанного нами скринингового теста с запоминанием и воспроизведением нескольких фраз типа:

- 1) один особенный оригинал;
- 2) два добрых диких дикобраза;
- 3) три толстых тихих тарантула;
- 4) четыре черепахи чесали череп чудаку;
- 5) пять перепелочек пели, плотно пообедав и др.

- Интерпретация ответов была простой:
- неспособность воспроизвести первую фразу расценивали как «преддеменцию» — «тяжелые» нарушения когнитивных функций (5-я степень нарушения когнитивных функций);
 - нарушения в воспроизведении (пропуски слов, их замена) при второй фразе оценивали как «выраженное» нарушение когнитивных функций (4-я степень);
 - расстройства в воспроизведении третьей фразы — «умеренное» нарушение когнитивных функций (3-я степень);
 - расстройства в воспроизведении четвертой фразы — «легкое» нарушение когнитивных функций (2-я степень);

© А.А. Скоромец, Д.Г. Смолко, Г.В. Пономарев, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец, М.В. Шумили

- ошибки в воспроизведении пятой фразы — оценивали как «норма» (1-я степень состояния когнитивных функций).

Валидность данного теста оценки когнитивных функций нами была изучена в 2000 году при коррелятивном исследовании ряда известных в литературе шкал оценки этих функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций; Госпитальная шкала тревоги и депрессии; Краткая шкала оценки психического статуса — MMSE; батарея лобных тестов и др.).

Объективная нейровизуализация проводилась компьютерной и магнитно-резонансной томографией, включая диффузионно-взвешенный и перфузионный режимы МРТ, режим Flair и др., позволяющие оценить объем и степень поражения головного мозга при различных видах сосудистой патологии, в частности и в ранние сроки. Благодаря таким методикам удается объективно оценивать терапевтическую эффективность лекарственных препаратов, а также определять причины их недостаточной эффективности, например, при грубых морфологических поражениях нервной ткани.

Исследовали следующие нейромаркеры поражения головного мозга: аутоантитела к NMDA-рецепторам и аутоантитела к GluR1-рецепторам.

Пациентов разделили на три примерно равнозначные группы по 60 человек, у которых нарушения когнитивных функций соответствовали 3-4-й степени выраженности.

Пациентам каждой из трех групп проводили курсы монотерапии Кортексином, Цитофлавином или L-лизиним эсцинат. Затем повторно исследовали когнитивные функции вышеприведенным скрининговым тестом и определяли концентрацию биомаркеров ишемии головного мозга.

Результаты и их обсуждение

Среди исследованных нами больных преобладали пациенты с 3-4-й степенью выраженности нарушений когнитивных функций (табл. 1).

Известно, что на стадии сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью успешно применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, ипидакрин) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин [Kumar V., 2000; Lovenstone S., 2001; Erkinjuntti T., 2004]. Отсутствуют однозначные рекомендации относительно терапии сосудистых недементных (лег-

Таблица 1 Исходное соотношение степени выраженности нарушений когнитивных функций и концентрации биомаркеров ишемии головного мозга у пациентов до получения курса монотерапии Кортексином (n=60), Цитофлавином (n=60) и L-лизиним эсцинат (n=60)

Степени выраженности	Количество больных (n=180)	Подгруппы		
		Кортексин	Цитофлавин	L-лизина эсцинат
1-я	0	0	0	0
2-я	3	1	1	1
3-я	43	16	14	13
4-я	100	32	36	32
5-я	34	11	9	14
Итого:	180	60	60	60

ких и умеренных) нарушений когнитивных функций (ЛНКФ и УНКФ). Предлагаются разные терапевтические подходы. С нашей точки зрения, обоснованным является предложение использовать лекарственные препараты, исходя из нейрхимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых нарушений когнитивных функций.

Одним из наиболее важных медиаторов для когнитивных процессов является ацетилхолин. Ранее было показано, что ацетилхолинэргическая недостаточность в значительной степени коррелирует с общей выраженностью нарушений когнитивных функций. Роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания, которое необходимо для запоминания новой информации. Таким образом, дефицит ацетилхолина, основным источником которого являются медиобазальные отделы лобных долей (их структуры проецируются в зону гиппокампа и теменно-височные области головного мозга), приводит к повышенной отвлекаемости и плохому запоминанию новой информации. Медиатор дофамин (вырабатывается в вентральной части покрывки ствола мозга, структуры которого проецируются в лимбическую систему и префронтальную кору лобных долей) играет важную роль в обеспечении скорости когнитивных процессов, переключаемости внимания, реализации исполнительных функций. Его дефицит приводит, прежде всего, к нейродинамическим нарушениям и расстройствам исполнительных функций. Оба этих механизма развития нарушений познавательных функций реализуются при сосудистых нарушениях когнитивных функций. По данным литературы, исследован механизм мультимодального действия препарата Цераксон, оказывающего нейропротективное и нейрорепаративное действие. Он блокирует токсическое действие

глутамата, тормозит активность фосфолипаз, предотвращает формирование свободных жирных кислот и свободных радикалов, тормозит процессы апоптоза. Одним из уникальных его механизмов действия является то, что Цераксон (рекогнан) улучшает дофамин- и холинергическую передачу, что оправдывает его широкое применение для лечения сосудистых нарушений когнитивных функций.

Недавно опубликованы результаты изучения *in vitro* антиоксидантных и антирадикальных свойств препаратов Цитофлавин, Винпоцетин и Мексидола (С.А. Трофимова с соавт., 2016). Авторы пришли к выводу, что антирадикальной активностью обладает только Цитофлавин.

Хорошим примером может служить проведенное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование препарата **Кортексин** в острой фазе мозгового инсульта и при хронической недостаточности мозгового кровообращения с нарушением когнитивных функций. Дизайн исследования был стандартный как в нашей клинике неврологии, так и в клинике Научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва), директор — член-кор. РАМН, профессор В.И. Скворцова, а также в нейро-реанимационном отделении Свердловской областной больницы № 1 (руководитель регионального сосудистого центра — профессор, д.м.н. А.А. Белкин). В результате обследовано более 100 больных с ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне в возрасте от 45 до 60 лет, которым вводили Кортексин внутримышечно 20 мг (10 + 10 мг, утром и днем) на протяжении 10 дней. В качестве контрольной группы сопоставления с плацебо исследовано 30 больных сходного возраста и с похожей клинической картиной заболевания. Анализ динамики клинических шкал и данных нейровизуализационных исследований показал достоверное ускорение регресса очаговых синдромов. Причем сопоставление случаев ишемического поражения корково-подкорковых зон (первая подгруппа больных) и ишемии глубинных отделов больших полушарий (вторая подгруппа) достоверно показало в 1,5-2 раза более быстрый регресс неврологического дефицита у пациентов первой подгруппы по сравнению со второй подгруппой. Объем зоны ишемии значительно уменьшался со вторых суток от начала введения Кортексина. Достоверно быстрее в постинсультном периоде улучшались функциональное восстановление

и навыки самообслуживания. На основании динамики по шкалам Тинетти и Маттиса под влиянием лечения Кортексином достоверно улучшались когнитивные функции. Достигнутый терапевтический эффект под влиянием курса лечения Кортексином (10 дней) сохранялся и через 3 мес. диспансерного наблюдения с исследованием оценочных шкал.

По дизайну настоящего исследования все 60 пациентов первой подгруппы получали по 10 мг Кортексина внутримышечно в первую половину дня на протяжении 10 дней. Улучшились и показатели выраженности расстройств когнитивных функций на 1-2 степени.

Эффективность низкодозированной нейротропности подтверждена в 2012 г. в ходе рандомизированных мультицентровых плацебо-контролируемых исследований применения Кортексина в остром и раннем восстановительном периодах при терапии полушарного ишемического инсульта, проводившихся в семи специализированных сосудистых центрах страны под руководством специалистов Научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В исследовании участвовало 272 пациента с полушарным ишемическим инсультом; больным (136 чел.) назначали Кортексин в дозе 20 мг (10 + 10 мг, утром и днем) внутримышечно двумя десятидневными курсами, с перерывом 10 дней, либо Кортексин в течение первого курса и плацебо во втором (72 чел.), либо плацебо внутримышечно в вышеуказанных дозировках по такому же графику времени введения и курсами (64 чел.). Установлены безопасность и эффективность повторного курса Кортексина, обеспечивающие максимальное восстановление повседневной активности (шкалы Rankin, Barthel, NIH, Ривермид) и полное восстановление когнитивных функций (шкала MMSE), что подтверждает высокий реабилитационный потенциал препарата.

Влияние отечественного низкодозированного препарата Кортексин на метаболизм головного мозга у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения с использованием новой методики функциональной МРТ в Научном центре неврологии РАМН в Москве (директор — академик РАМН З.А. Суслина) изучено в 2011 г. Исследование проводили по методике предъявления определенных психологических заданий как до лечения Кортексином, так и после курса его введения по 20 мг (10 + 10 мг, утром и днем) в сутки

в течение 10 дней. На функциональной МРТ четко регистрировались зоны метаболической активности в нейронах различных отделов коры головного мозга. Установлено, что после лечения Кортексином аналогичное задание больными выполнялось быстрее, с минимальным количеством ошибок и с задействованием максимального количества функциональных зон нейрональной активности. Эти данные позволили достоверно сформулировать вывод об энергосберегающем эффекте Кортиксина при его использовании в терапии хронической ишемии головного мозга. Авторы (М.М. Танащян и др., 2011) пришли к следующим выводам, которые соответствуют результатам проведенных ранее исследований Кортиксина:

1. Кортексин в комплексной терапии больных с дисциркуляторной энцефалопатией обеспечивает положительный результат лечения и улучшает качество жизни у 97% больных, при этом в 90% случаев отмечается уменьшение выраженности субъективных симптомов: эмоциональной лабильности, утомляемости, головной боли, головокружения.
2. Впервые в клинических условиях достоверно доказан факт энергетически сберегающего действия Кортиксина. Препарат оказывает модулирующее действие на когнитивную деятельность путем уменьшения энергетических затрат мозга, необходимых для выполнения когнитивных функций.
3. Подтверждено, что Кортексин обладает универсальными нейропротективными свойствами — улучшает внимание, когнитивные и мнестические функции.
4. Кортексин может быть рекомендован как нейропротектор не только при васкулярно-церебральных заболеваниях, но и при различных патологических состояниях, сопровождающихся ухудшением когнитивных функций мозга.
5. На фоне лечения Кортиксином отмечается положительная динамика в неврологическом статусе с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и вегетативных расстройств. Эффект лечения сохраняется и после отмены препарата (контрольные тесты — через 6 мес.).

Представленные выше результаты эффективности низкодозированной нейропротекции позволили Минздраву Российской Федерации на основании заключения экспертов принять решение о внесении в «Инструкцию по медицинскому применению препарата Кортексин» следующую редакцию: «При по-

лушарном ишемическом инсульте в остром и раннем восстановительном периодах взрослым в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днем) в течение 10 дней, с повторным курсом через 10 дней».

В целом Кортексин оказывает нейропротекторное, ноотропное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие на головной мозг и периферическую нервную систему. Препарат снижает интенсивность цитотоксического отека паренхимы мозга, нормализует репаративные процессы в головном мозге и ремиелинизацию структур периферической нервной системы. Также препарат улучшает процессы обучения и памяти, ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах и клетках глии, активирует метаболизм нейронов центральной и периферической нервной системы.

Препарат вводят внутримышечно. Взрослым препарат назначают в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней; детям с массой тела менее 20 кг — в дозе 0,5 мг/кг массы тела, с массой тела более 20 кг — в дозе 10 мг/сут в течение 10 дней. При необходимости курс лечения можно повторить через 3-6 месяцев.

После первого курса лечения Кортиксином наблюдали улучшение у 82,0% пациентов 5-й степени выраженности нарушений когнитивных функций (из 11 больных не было улучшения только у 2-18,0%). В целом из 60 пациентов после курса лечения Кортиксином улучшение когнитивных функций наступило у 71,7%.

Во второй подгруппе рандомизированных пациентов (60 чел.) с нарушением когнитивных функций при хронической сосудисто-мозговой недостаточности применяли препарат Цитофлавин.

Препарат известен как метаболический антигипоксант, проявляющий свойства фармакологического антагониста ишемии и гипоксии. Активирует анаэробный и аэробный гликолиз, утилизирует лактат, стимулирует реакции цикла Кребса. Начало действия наступает через 20-30 мин после в/в введения, длительность действия зависит от скорости введения (чем меньше скорость, тем больше эффект). В экспериментах на животных внутрибрюшинные введения Цитофлавина в дозе 1,75 мл/кг массы тела уменьшали проявления тревожности у крыс с дислипидемией. Уровень тревожности оценивался по результатам теста «Приподнятый крестообразный лабиринт», анксиолитический эффект оценивался по увеличению числа заходов в открытые «рукава» лабиринта и времени нахождения в них без увеличения общей двигательной активности.

В связи с этим целесообразно рассматривать вопрос применения препарата с мультимодальным действием, влияющего на различные звенья патогенеза ишемических повреждений и на психоэмоциональную сферу. Нами применялся режим дозирования Цитофлавина — 20 мл в/в капельно на 400 мл 5% раствора глюкозы. Начальная скорость введения составляет 80-90 кап./мин (5 мин), после чего ее снижают до 30 кап./мин. Курс лечения — 10 дней. Препарат влияет на различные звенья патогенеза ишемических повреждений, оказывает антигипоксическое и антиоксидантное действие, благоприятно влияет на психоэмоциональную сферу, социальную адаптацию.

Взаимодействие с препаратами других групп: растворы глюкозы усиливают антигипоксическое действие Цитофлавина, потому его предпочтительно вводить в растворах глюкозы. Тиамин, пиридоксин, липоевая и аскорбиновая кислоты, убихинон композитум, креатинфосфат, цитохром С, панангин, холина альфосцерат усиливают противогипоксическое действие Цитофлавина. Условия для оптимальной работы препарата включают: назначение коферментов пируватдегидрогеназы (V_1 , V_2), стимуляторов гликолиза (калий, рибоксин — дополнительные количества, помимо того, что входит в состав Цитофлавина), поддержание парциального давления кислорода в артериальной крови на уровне гипероксии (минут на 10-15) и парциального давления углекислого газа артериальной крови не ниже 35 мм рт. ст. Для получения противовоспалительного действия Цитофлавина перед его введением нужно назначить больному Циклоферон — за 4 ч (4 мл в/в) или 8 ч (2 мл в/в).

Улучшение когнитивных функций отмечено у 66,7%.

Третья подгруппа из 60 рандомизированных пациентов получала курс лечения L-лизинем эсцинат.

По данным литературы (Е.И. Чуканова с соавт., 2016) и аннотации препарата L-лизина

эсцинат, известно, что он предназначен для оказания медицинской помощи в случаях выраженных нарушений венозного кровообращения в головном и спинном мозге. Веским обоснованием его использования является то, что он улучшает эластичность вен, повышает тонус венозных сосудов, нормализует реологию крови, стимулирует антитромботическую активность сыворотки, улучшает микроциркуляцию, дозозависимо уменьшает сосудисто-тканевую проницаемость и прохождение плазмо-лимфатического барьера, активность лизосомальных ферментов и препятствует возникновению эксудативной реакции на простагландины, обладает умеренным диуретическим эффектом, благоприятно влияет на трофику тканей.

Применение препарата вызывает и иммунокорректирующий эффект, ликвидирует стрессовую гипергликемию, нормализуется уровень углеводов крови, предотвращая тем самым развитие или устранение явлений ацидоза мозговой ткани. Мембраностабилизирующий эффект препарата связан с сосудотонизирующим действием и способствует повышению онкотического давления внутри капилляров, что ведет к привлечению жидкости из межклеточного сектора и устранению гиповолемии. Венотонизирующий эффект имеет существенное значение в улучшении венозного кровообращения и предупреждении венозного рефлюкса.

В целом позитивное фармакологическое воздействие L-лизина эсцината заключается в следующих эффектах: противоотечном, нормализации микроциркуляции и лимфооттока, иммунокоррекции. Известно, что при ишемии мозга происходит целый каскад изменений, на который может оказывать положительное действие этот препарат. Например, в нейронах ишемизированных участков головного мозга снижается содержание K^+ , повышается содержание Na^+ . Увеличение содержания внутриклеточного Ca^{2+} способствует активизации липазы и протеазы, в связи с чем повышается концентрация свободных жирных кислот, активизируются циклооксигеназа и липооксигеназа, что, в свою очередь, ведет к образованию медиаторов клеточного повреждения — простагландинов и лейкотриенов.

Нашим пациентам с нарушениями когнитивных функций сосудистого генеза препарат вводили в дозе 10 мл + 200,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней.

Динамика выраженности расстройств когнитивных функций и концентрации анти-

Таблица 2 Соотношение степени выраженности нарушений когнитивных функций после курса монотерапии

Степени выраженности	Количество больных (n=180)	Подгруппы		
		Кортексин	Цитофлавин	L-лизина эсцинат
1-я	0	0	0	0
2-я	0	0	0	0
3-я	104	3	4	8
4-я	68	12	14	11
5-я	8	2	2	4
Итого:	180	17	20	23

Таблиця 3 Концентрація антител к NMDA-рецепторам по підгрупам пацієнтів и степені вираженості порушень когнитивних функцій

Степени вы- раженности	Количество больных (n=180)	Подгруппы	
		До лечения	После лечения
1-я	0		
2-я	0		
3-я	104	0,969±0,153	0,279±0,075
4-я	68	1,019±0,071	0,037±0,021
5-я	8	1,173±0,345	0,987±0,155
Итого:	180		

тел к NMDA-рецепторам и GluR1-рецепторам в этой группе пролеченных L-лизином эсцинат представлена в табл. 3. В целом улучшение отмечено у 61,7%.

Средний балл по шкале тревоги Гамильтона после курса лечения регрессировал с 34,4±5,7 до 15,3±3,2. Полученные результаты статистически достоверны. По шкале двигательной активности Тинетти также отмечено улучшение на 78,9%.

Выводы

Выявленная эффективность в восстановлении нарушений когнитивных функций у пациентов с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью исследованных нами препаратов Кортексин, Цитофлавин и L-лизина эсцинат при монотерапии на протяжении 10 дней демонстрирует терапевтическую эффективность от 71,7% до 66,7 и 61,7%. Это позволяет предлагать дальнейшие исследования терапевтической эффективности при последовательном введении этих препаратов с интервалами в 3-4 месяца.

Список использованной литературы

1. Гусев В.И. Ишемия головного мозга / В.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
2. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза // Метод. пособие. — М., 2006. — 39 с.
3. Захаров В.В., Локшина А.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 20. — С. 1325-1329.
4. Краснов В.С. Когнитивные функции и мозговой кровоток у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.11, 14.01.05. — Санкт-Петербург, 2012. — 152 с.
5. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Коваленко П.А. и др. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога // Воен. — мед. журн. — 2009. — т. 330, № 4. — С. 32-40.
6. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журнал. — 2007. — Т. 12, № 5. — С. 45-50.

7. Скоромец А.А., Алиев К.Т., Лалаян Т.В., Пугачёва Е.Л., Смолко Д.Г. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113, № 4. — С. 18-24.
8. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Руководство для врачей. — Санкт-Петербург, 2014.
9. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А., Шеховцова К.В., Мешкова К.С., Буреничев Д.В., Гаврилова О.В., Скворцова В.И. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта — СПб.: Наука, 2007. — С. 7-16.
10. Танащян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А. и др. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими церебральными заболеваниями // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2011. — № 3 (35). — С. 181-187.
11. Трофимова С.А., Дубинина Е.Е., Балунов О.А., Леонова Н.В. Изучение в эксперименте *in vitro* антиоксидантных и антирадикальных свойств препаратов цитофлавин, винпоцетин, актовегин и этилметилгидроксипиридина сукцинат у доноров и больных, перешших ишемический инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т. 116, вып. 7. — С. 46-49. doi: 10.17116/jnevro20161167146-49/
12. Черный В.И., Кардаш А.М., Страфун С.С. и др. Применение препарата L-лизина эсцинат в нейрохирургии, неврологии, травматологии и ортопедии: Методические рекомендации. — К., 2004. — 40 с.
13. Черный В.И., Колесников А.Н., Черный Е.В. и др. L-лизина эсцинат в комплексе интенсивной терапии полиэтиологического поражения головного мозга // Международный неврологический журнал. — 2006. — № 3 (7). — С. 91-97.
14. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 12-13. — С. 539-542.
15. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105. — № 2. — С. 13-17.
16. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. Treatment of vascular dementia-evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors // J. Neurol. Sci. — 2004. — Vol. 226. — P. 63-66.
17. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician // J. Psych. Res. — 1975. — Vol. 12. — P. 189-198.
18. Kumar V., Messina J., Hartman R., Cicin-Sain A. Presence of vascular risk factors in AD patients predicts greater response to cholinesterase inhibition. // Neurobiol. Aging. — 2000. — Vol. 21. — № 1S. — P. S218.
19. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. — London: Martin Dunitz, 2001.
20. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev. Neurol. — 2011. — 52 (Suppl. 2). — S1-S62.
21. Zuccala G., Pedone C., Cesari M. et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure // Am. J. Med. — 2003. — № 115. — P. 97-103.

Надійшла до редакції 30.11.2016 р.