

УДК 616.1-06-089:616.89-008.45/.48

И.А. Грибачева

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ КОРРЕКЦИИ

Новосибирская государственная медицинская академия

Хроническая церебральная ишемия рассматривается как патологический процесс, характеризующийся общими этиологическими факторами и патофизиологическими механизмами, которые объединяют клинические формы хронической цереброваскулярной недостаточности [4, 5, 6].

Хронические цереброваскулярные заболевания, к которым относятся начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга и дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ), с одной стороны, являются факторами риска развития инсульта, а с другой – причиной постепенного нарастания неврологических и психических расстройств. В последнее десятилетие отмечается «омолаживание» цереброваскулярных поражений. Таким образом, проблема хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга выдвигается на одно из ведущих мест в современной ангионеврологии. Актуальность этой проблемы определяется и ее социальной значимостью: неврологические и психические расстройства при ДЭ могут быть причиной тяжелой инвалидизации больных [5, 6, 8].

Исключительно широкое распространение имеют хронические расстройства мозгового кровообращения. Больные с данными расстройствами составляют значительную часть контингента как неврологического стационара, так и амбулаторного приема. В отечественной классификации такие состояния описываются как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) или хроническая церебральная ишемия (ХЦИ). ДЭ – прогрессирующее многоочаговое расстройство функций головного мозга, обусловленное недостаточностью его кровообращения. ДЭ может быть вызвана повторными эпизодами дисциркуляции (острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК) и/или устойчивой длительной недостаточностью мозгового кровообращения. Клинически проявляется неврологическими, эмоциональными, когнитивными, психическими нарушениями, имеющими в большинстве случаев прогрессирующий характер.

МКБ-10 термин «ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия» отсутствует, однако и по сей день он является в нашей стране наиболее часто используемым и, возможно, более точно отражающим сущность заболевания – органическое поражение головного

мозга вследствие нарушения церебрального кровообращения [1, 6, 14, 15, 18].

Впервые термин «хроническая ишемия головного мозга» предложен Н.К. Боголеповым (1962) для объединения разнообразных ишемических нарушений мозгового кровообращения, в основе которых лежит несоответствие мозгового кровотока метаболическим потребностям мозговой ткани. Сегодня хроническая церебральная ишемия рассматривается как патологический процесс, характеризующийся общими этиологическими факторами и патофизиологическими механизмами, которые объединяют клинические формы хронической цереброваскулярной недостаточности [16]. В зарубежной литературе хроническая церебральная ишемия не рассматривается как самостоятельная нозологическая форма, а обозначаются как сосудистый Паркинсонизм, болезнь Бинсвангера, лакунарная деменция, мультиинфарктная деменция [28]. Сегодня каждая из стадий данной патологии подразумевает разную глубину когнитивного снижения вплоть до тяжелой деменции.

Одновременно выявлено, что, несмотря на наличие универсальных закономерностей, процесс церебральной ишемии во многом индивидуален, и особенности его течения определяются тяжестью предшествовавшей хронической ишемии мозга (ХИМ, ДЭ), фоновым состоянием метаболизма мозга, статусом и реaktivностью нейроиммунноэндокринной системы [15, 19, 22, 25]. В результате проведенных исследований сформулировано положение о динамическом характере и потенциальной обратимости церебральной ишемии и необходимости проведения неотложных мероприятий по сочетанному восстановлению мозгового кровотока и защите мозга от ишемического поражения.

Наряду с очаговой неврологической симптоматикой клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространностью. Расстройства в познавательной сфере представляют одну из важнейших проблем современной неврологии, имеющих как медицинское, так и социальное значение. Предложены специальные термины: «сосудистые когнитивные нарушения» (vascular cognitive impairment) и «сосудистые умеренные когнитивные нарушения» [7, 9, 10, 12, 14].

Сосудистые умеренные когнитивные расстройства (УКР) рассматриваются как преддементная форма при хронической цереброваскулярной недостаточности. Однако их выраженность при сосудистом поражении головного мозга определяется целым рядом до конца не изученных факторов, включая возраст больных и происхождение [6, 7, 12, 18, 20, 21].

Пациенты с УКР более уязвимы при любых стрессах, с трудом переключаются на новые объекты внимания и виды деятельности, испытывают трудности при сохранении и извлечении информации. В

некоторых случаях когнитивные нарушения выходят за пределы возрастной нормы, вызывая определенные затруднения при осуществлении сложных повседневных действий, но не приводя к бытовой и профессиональной дезадаптации [2]. Значительный интерес исследователей и практических врачей к проблеме умеренных когнитивных нарушений в последние годы связан, в первую очередь, с большими терапевтическими перспективами при этой форме по сравнению с деменцией [3]. На синдромальном уровне выделяют два основных вида нарушения памяти: первичное нарушение долговременного запоминания – «инструментальные» нарушения и недостаточность самостоятельного воспроизведения информации – «динамические» нарушения. В основе первого типа мnestических расстройств лежит патология гиппокампа. Отличительными особенностями данного типа нарушений являются значительная разница непосредственного и отсроченного от предъявления материала воспроизведения, неэффективность подсказок при воспроизведении или смысловой организации материала. «Динамические» нарушения памяти развиваются при патологии подкорковых церебральных структур, их связей с лобными долями головного мозга, иногда – при нормальном старении или эмоциональных расстройствах. Главная характеристика данного вида нарушений – трудность самостоятельного извлечения из информации при сохранности следа в долговременной памяти. При этом сохранность следов обнаруживает себя при облегчении условий воспроизведения: при введении внешних подсказок или исследовании воспроизведения в форме узнавания [26, 27].

Значительный прогресс в изучении молекулярных и патохимических механизмов когнитивных расстройств, появляющихся при нормальном старении мозга и нейродегенерациях, был достигнут благодаря открытию роли префронтальной коры головного мозга в организации этих функций. Оказалось, что префронтальная кора имеет двусторонние связи с дофаминергическими и норадреналинергическими структурами ствола мозга (черная субстанция, голубоватое пятно), формируя основы поведения, внимания, рабочей памяти и воспроизведения информации. К числу наиболее значимых нейротрансмиттеров префронтальной коры относятся катехоламины дофамин и норадреналин, недостаточность которых лежит в основе дезинтеграции префронтальных связей. Деление дофаминовых рецепторов на два крупных класса D1 и D2 обусловлено способностью стимулировать (D2) или ингибиовать (D1) клеточную аденилаткиназу, их взаимодействием с ГТФ-связывающими белками, локализацией на пре- и постсинаптических терминалях, а также характером афферентных и эfferентных связей [24].

В настоящее время считается общепринятым, что глутамат является ключевым быстро возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе.

Он активирует основные типы ионотропных рецепторов. В некоторой степени глутамат участвует практически во всех функциях ЦНС от первичного восприятия до познавательной способности. Гиппокамп представляет собой структуру, с которой связывают формирование памяти. Все быстро возбуждающие пути в гиппокампе используют глутамат в качестве трансмиттера [23]. Хотя глутамат является ключевым медиатором физиологической коммуникации между нейрональными клетками, при определенных условиях активация глутаматных рецепторов приводит к гибели нейронов – эксайтотоксичности. Предполагается, что эксайтотоксичность связана со сверхнагрузкой Ca^{2+} [4, 5, 6, 11]. Нарушения глутаматного гомеостаза, вероятно, играют решающую роль в нейропатологии, индуцированными другими факторами, как, например, дефицитами энергии, образованием свободных радикалов и т.д., что способствует усилению нейротоксического потенциала эндогенного глутамата.

Также одним из ключевых звеньев являются нейротрансмиттерные нарушения в холинергической системе. Глутаматергическая и холинергическая гипотезы никоим образом не являются взаимоисключающими. Напротив, их комбинирование, вероятнее всего, даст более полную картину патологических изменений внутри нейротрансмиттерных систем в головном мозге. Глутамат может быть исполнителем нейродегенеративных процессов, а холинергические нейроны – одной из жертв.

Когнитивные нарушения в рамках синдрома СКР являются потенциально обратимыми. Существенны в этом плане лечение и профилактика сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сердечно-сосудистые расстройства, эндокринопатии, коагулопатии.

Лечение умеренных когнитивных нарушений при ХЦИ – крайне сложная и ответственная задача как для врача-специалиста, так и для врача общего профиля. Очень часто пациенты трактуют когнитивные нарушения (особенно в дебюте заболевания) как потенциально опасное для качества жизни заболевание. Это приводит к частым посещениям врача, консультациям у специалистов различного профиля, многочисленным диагностическим исследованиям, что, в свою очередь, может привести к представлению у пациента о трудности диагностики и медикаментозной коррекции его заболевания. Неверные представления пациента о сути заболевания ведут к формированию ипохондрических идей, способствуют ухудшению течения болезни. Например, оценочная установка первого эпизода когнитивного дефекта является важным компонентом в развитии депрессии. У пациентов с трактовкой первого эпизода как катастрофического события быстрее развивается депрессия по сравнению с теми, кто правильно понимает сущность развивающегося инволюционного процесса. Поэтому лечение УКР должно наряду со

специфической фармако- или психотерапией обязательно включать элементы неспецифической, рациональной терапии. Метаболические, ноотропные и вазоактивные препараты традиционно назначают больным с когнитивными нарушениями. В целом их применение представляется оправданным, если учесть возможное действие на микроциркуляцию. Патогенетические механизмы УКР разнообразны, что влечет за собой применение лекарственных средств, различных по механизму действия [13].

Особое значение имеет нейространсмиттерная терапия. Антагонисты MNDА-рецепторов являются препаратами, уменьшающими выраженность нарушений памяти, внимания, нейродинамических расстройств и любой дисфункции. Эффективность препаратов этой фармакотерапевтической группы основана на прямой блокаде MNDА-рецепторов, уменьшении выраженности феномена эксайтотоксичности и, соответственно, замедлении процесса апоптоза или программированной клеточной смерти. Исследования показали эффективность мемантина при дегенеративной и сосудистой деменции [3]. Если исходить из механизма действия данного препарата, его эффект в отношении когнитивных расстройств при синдроме УКР представляется возможным. В то же время данных клинических исследований относительно эффективности мемантина при синдроме УКР пока нет.

Представляется также интересным возможное влияние дофаминергических препаратов на когнитивные нарушения в рамках синдрома УКР. К настоящему времени доказано влияние данных препаратов на проявления возрастной когнитивной дисфункции. Морфологическим и патохимическим субстратом для возрастных когнитивных нарушений является снижение уровня дофамина в подкорковых образованиях и передних отделах головного мозга. Соответственно, назначение дофаминергических препаратов, в частности агонистов дофамина, может способствовать уменьшению выраженности когнитивных нарушений, являющихся проявлением возрастной когнитивной дисфункции.

Одним из ключевых звеньев являются нейротрансмиттерные нарушения в холинергической системе. В связи с дефицитом холинергической передачи многие авторы указывают на целесообразность использования при данной патологии ингибиторов АХЭ.

Нимодипин (Нимотоп) – производное дигидропиридина, селективный блокатор кальциевых каналов II класса, избирательно взаимодействует с кальциевыми каналами типа L и блокирует трансмембранные поступление ионов кальция. Нимотоп – высокоселективный блокатор кальциевых каналов, проникает через ГЭБ и обладает комплексным воздействием на нейроны и сосуды головного мозга, улучшает самочувствие и когнитивные функции пациента, а также снижает вероятность развития острых нарушений мозгового кровообращения в будущем. По

химической структуре препарат относится к производным дигидропиридина, а по механизму действия – к блокаторам потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа. Проникая через гематоэнцефалический барьер, избирательно связывается со специфическими дигидропиридиновыми рецепторами, являющимися составной частью кальциевых каналов L-типа. Результатом этого является существенное ограничение поступления ионов кальция внутрь нейронов и, соответственно, снижение внутриклеточной концентрации кальция. Эти рецепторы локализуются в ЦНС как на нейрональных и глиальных мембранах, так и в сосудистой стенке, что определяет наличие у Нимотопа двойного эффекта – нейротропного и вазотропного действия.

Механизмы нейропротекторного действия Нимотопа:

- снижение активации перекисного окисления липидов и образования свободных радикалов;
- уменьшение нейротоксического действия лактата;
- ослабление проявлений феномена эксайтотоксичности, возникающего в результате активации глутаматных рецепторов при гипоксии и стрессе;
- благотворное влияние на нарушенные когнитивные и поведенческие расстройства, различные типы памяти и др.

Раннее применение Нимотопа на донозологическом этапе до момента манифестиации развернутой клинической картины той или иной формы цереброваскулярной патологии способно эффективно замедлить прогрессирование заболевания и, соответственно, существенно отдалить клиническую стадию болезни. Ранняя терапия когнитивных нарушений – залог продолжительной активной жизни. Нарушения памяти – это первые предвестники возможных серьезных нарушений работы мозга.

Еще одним препаратом, успешно зарекомендовавшим себя в лечении ХЦИ, является Цитофлавин. Янтарная кислота является универсальным промежуточным метаболитом, образующимся при взаимодействии углеводов, белков и жиров в растительных и животных клетках. В физиологических условиях янтарная кислота диссоциирована. Поэтому название ее аниона – сукцинат – часто применяют как синоним термина «янтарная кислота». Превращение янтарной кислоты в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. При возрастании нагрузки на любую из систем организма поддержание ее работы обеспечивается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную кислоту, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. Именно это и обеспечивает широкий диапазон неспецифического лечебного действия янтарной кислоты и ее солей.

При применении физиологических доз янтарной кислоты выявлены две ведущие группы эффектов:

прямое действие янтарной кислоты на клеточный метаболизм; влияние янтарной кислоты на транспорт свободного кислорода в тканях.

Для пополнения пула всех органических кислот цикла Кребса у человека оказалось достаточным экзогенное введение лишь одного сукцината, который является стимулятором синтеза восстановительных эквивалентов в клетке. Биологическое значение данного явления заключается в быстром ресинтезе АТФ в клетках и повышении их антиоксидантной резистентности.

Преимущества сукцината перед другими субстратами клеточного дыхания наиболее выражены в условиях гипоксии, когда возрастает продукция эндогенного сукцината и скорость его окисления.

В основе лечебно-профилактического действия янтарной кислоты и ее соединений лежит модифицирующее влияние на процессы тканевого метаболизма: клеточное дыхание, ионный транспорт, синтез белков. Такие свойства позволяют отнести янтарную кислоту к лечебно-профилактическим препаратам нового поколения.

Препарат Цитофлавин является усовершенствованной лекарственной формой янтарной кислоты, разработанной с учетом метаболических путей утилизации энергетических субстратов в клетке, и представляет собой сбалансированный комплекс из двух метаболических антигипоксантов (янтарная кислота + рибоксин) и двух витаминов: рибофлавина-мононуклеатида (витамин B₂) и никотинамида (витамин PP), оказывающих синергидное действие на тканевое дыхание.

Цитофлавин улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в центральной нервной системе, восстанавливает сознание, рефлекторные нарушения, расстройства чувствительности и интеллектуально-мнестические функции мозга. Обладает быстрым пробуждающим действием при посленаркозном угнетении сознания. Цитофлавин применяют для лечения дисциркуляторной (сосудистой) энцефалопатии I-II стадий и последствий нарушения мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга), а также при токсической и гипоксической энцефалопатии, при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, посленаркозного угнетения сознания.

Луцитам – препарат, улучшающий метаболические процессы в головном мозге, преимущества которого заключаются в том, что он не оказывает нежелательное действие на АД и частоту сердечных сокращений. Основной механизм действия луцитама связан с изменением метаболических, биоэнергетических процессов в нервной клетке, повышением скорости оборота информационных макромолекул и активацией синтеза белка. Влияние луцитама на утилизацию кислорода и обмен глюкозы зависит от условий, в которых протекает этот процесс, – аэробных или анаэробных. В аэробных условиях луцитам

увеличивает поглощение кислорода и гликолиз приблизительно на 30%.

В литературе последних лет появился термин «умное лекарство» (smart-drug), которое обладает минимальными побочными и нежелательными действиями и низкой токсичностью. К такой группе лекарств отнесен и пирацетам (луцитам) при лечении когнитивных расстройств [17].

В условиях гипоксии луцитам усиливает гликолиз за счет активации пентозофосфатного цикла с образованием НАДФ-Н – важнейшего источника энергии для мозгового обмена веществ, увеличивает синтез аденоинтрифосфата (АТФ), кругооборота АТФ – цАМФ в нейроне. Этот процесс происходит не за счет анаэробного окисления, так как уровень лактата при этом не повышается. Такое увеличение синтеза АТФ без повышения лактата может быть результатом включения пока еще не изученных путей метаболизма кислорода.

Известно, что ацетилхолин и глутамат – два наиболее значимых центральных «активирующих» нейротрансмиттера, которые обеспечивают ацетилхолин-глутаматные эффекты нервной системы на настороженность, сосредоточенность, внимание, память и обучение. Действие луцитама на ацетилхолин-глутаматную нейротрансмиссию играет преимущественную роль в улучшении умственных способностей и памяти за счет потенцирования калий-вызываемого выделения глутамата из гиппокампальных нервов. Луцитам не рассматривается как значимый агонист (прямой активатор) или ингибитор синаптического действия большинства нейротрансмиттеров. По мнению большинства авторов, дериваты пирролидина имеют небольшое или совсем не имеют сродства к рецепторам ЦНС для допамина, глутамата, серотонина, GABA и бензодиазепина. Отмечается, что луцитам повышает нейрональную возбудимость (электрическую активность) внутри специфических нейрональных путей. Закономерный конечный путь при многих состояниях, связанных с окислительным стрессом, объясняется митохондриальной дисфункцией, включающей снижение митохондриального мембранных потенциала и уменьшение образования АТФ. Лечение луцитамом улучшало потенциал митохондриальной мембранны и образование АТФ клетками. Стабилизация и защита митохондрий может быть важным механизмом для объяснения многих улучшающих эффектов луцитама у пожилых. В ряде работ показано положительное влияние луцитама на реологические свойства крови: он увеличивает деформируемость эритроцитов и уменьшает их адгезию в эндотелии сосудов, нормализует повышенную агрегацию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию крови. Специфическое взаимодействие между молекулами луцитама и молекулами фосфатов индуцирует новую организацию комплексов пирацетам-фосфолипид, способствующую пластичности эритроцитов [17].

Таким образом, изучение методов лечения когнитивных нарушений различной глубины при хронической сосудистой патологии головного мозга до настоящего времени остается актуальным и имеет перспективу дальнейшего развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: Руководство для врачей и научных работников. – М., 2004. – 432 с.
2. Бугреева С.Г. Проблема диагностики и лечения сосудистых когнитивных нарушений (точка зрения практического врача-невролога) //Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16. – №5. – С. 270-273.
3. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции //Неврол. журн. – 2008. – №4. – С. 45-48.
4. Гусев Е.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова //Инсульт: Прил. к журн. «Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова». – 2002. – Вып. 5. – С. 3-6.
5. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта В России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаковская //Инсульт: Прил. к журн. «Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова». – 2003. – Вып. 8. – С. 4-9.
6. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия / И.В. Дамулин, В.В. Захаров // Методические рекомендации (под ред. Н.Н. Яхно). – М.: ММА, 2001. – 32 с.
7. Емелин А.Ю. Мемантин в лечении больных с сосудистой деменцией / А.Ю. Емелин, И.В. Литвиненко, А.В. Кашин, И.В. Малоземов // Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения: Тезисы докладов Российской конференции с международным участием. – М., 2005. – С. 52-54.
8. Енютина Ю.В., Ласков В.Б., Плотников В.В. Некоторые нейровизуализационные, нейросоматические и когнитивные особенности различных стадий дисциркуляторной энцефалопатии / Ю.В. Енютина, В.Б. Ласков, В.В. Плотников // Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения: Тезисы докладов Российской конференции с международным участием. – М., 2005. – С. 54-55.
9. Захаров В.В. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение / В.В. Захаров // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – №10. – С. 573-576.
10. Захаров В.В. Когнитивная шкала клиники нервных болезней / В.В. Захаров // IX Всероссийский съезд неврологов. – Ярославль. – 2006. – С. 63.
11. Захаров В.В. Нарушения памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2005. – 111 с.
12. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М., 2005. – 71 с.
13. Камчатнов П.Р., Рабыш Б.Б., Глушков К.С. Хронические цереброваскулярные расстройства – современные подходы к лечению //Русский медицинский журнал – 2008. – Т. 16. – №6. – С. 358-361.
14. Локшина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / А.Б. Локшина, В.В. Захаров, Н.Н. Яхно //IX Всероссийский съезд неврологов. – Ярославль, 2006. – С. 69.
15. Постнов В.Г. Клинико-нейропсихологические аспекты острой и хронической ишемии мозга / В.Г. Постнов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Новосибирск, 2004. – 42 с.
16. Шмырев В.И., Мартынов А.И., Гулевская Т.С. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость //Неврол. журн. – 2008. – №3. – С. 33-37.
17. Федин А.И. Нервные болезни. – М, 2000. – 234 с.
18. Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина //Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – Т. 105. – №2. – С. 13-17.
19. DiCarlo A. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging / A.DiCarlo, M.Baldereschi, L.Amaducci et al.// J. Am. Ger. Soc. – 2000. – Vol. 48. – P. 775-782.
20. Dubois B. Issues in diagnosis, therapeutic strategies and management of MCI disease in 2003: Results of international survey MCI. / B.Dubois, P.Verstichel // Forum. – 2003. – Vol. 2. – P. 1-11.
21. Dubois B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B.Dubois, A.Slachevsky, I.Litvan, B.Pillon // Neurology. – 2000. – Vol. 55. – P. 1621-1626.
22. Emre M. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease /M.Emre, D.Aarsland, A.Albanese et al.// New Eng. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2509-2518.
23. Kavirajan H. et al., Schneder L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials //Lancet Neurol. – 2007. – Vol. 6. – P. 782-792.
24. Nagaraja D., Jyashree S. Randomized study of the dopamine agonist piribedil in the treatment of mid cognitive impairment //Am. J.Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 1517-1519.
25. Petersen R.S. Mild cognitive impairment-update 2002 / R.S.Petersen, D.S.Knopman, B.F.Boeve et al. //Alzheimer's disease and related disorders: research advances. - Bucharest., 2003. – P. 111-120.
26. Ritchie K. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population based validation study / K.Ritchie, S.Artero, J.Touchon // Neurology. – 2001. – Vol. 56. – P. 37-42.
27. Sidon L., Fenelon G., Quinn N. P., Tison F. Vascular parkinsonism //J. Neurol. – 2004. – Vol. 251. – P. 513-524.
28. Warach S., Baron J. Neuroimaging //Stroke. – 2004. – Vol. 35, №2. – P. 351-353.