

Пизова Н.В.

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ярославль, Россия  
150000 Россия, Ярославль, ул. Революционная, 5

## Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста

Показана актуальность проблемы диагностики и лечения инсульта у пациентов молодого возраста (15–45 лет). Рассмотрены кардиальные причины развития острых нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте, в том числе у беременных. Подробно описаны такие заболевания, как открытое овальное окно, пролапс митрального клапана, инфекционный эндокардит и послеродовая кардиомиопатия. Представлены основные принципы диагностики и терапии ишемического инсульта в молодом возрасте. Указано, что основой терапии острого ишемического инсульта являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; молодой возраст; кардиальная патология.

**Контакты:** Наталья Вячеславовна Пизова; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Пизова Н.В. Заболевания сердца и инсульты у лиц молодого возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(2):62–69.

### *Heart diseases and strokes in young people*

*Pizova N.V.*

*Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia  
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia*

*The paper shows the relevance of the problem associated with the diagnosis and treatment of stroke in young patients aged 15–45 years. It considers the major causes of acute cerebrovascular accidents in young people, including pregnant women. Diseases, such as patent foramen ovale, mitral valve prolapse, infective endocarditis, and postpartum cardiomyopathy, are described in detail. The basic principles of the diagnosis and therapy of ischemic stroke at a young age are given. The mainstay of therapy for acute ischemic stroke is stated to include two procedures: reperfusion and neuronal protection.*

**Key words:** ischemic stroke; young age; cardiac pathology.

**Contact:** Natalia V. Pizova; [pizova@yandex.ru](mailto:pizova@yandex.ru)

**Reference:** Pizova N.V. Heart diseases and strokes in young people. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2):62–69.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2-62-69>

Актуальность и сложность проблемы ишемического инсульта (ИИ) у пациентов молодого возраста обусловлены недостаточной изученностью данного вопроса, сложностью медицинских и диагностических аспектов, отличием причин инсульта от таковых в старших возрастных группах, а также социально-экономическими факторами, обусловленными работоспособным возрастом пациентов [1]. Частота развития инсульта у лиц молодого возраста, по разным данным, варьирует от 3 до 23 на 100 тыс. и увеличивается в последние годы [2, 3]. Средняя ежегодная заболеваемость инсультом у лиц 15–49 лет составляет 11,4 на 100 тыс., а в возрасте 15–44 лет – 6,9 на 100 тыс. Отмечен широкий диапазон причин, вызывающих инсульт в молодом возрасте, которые различаются в разных странах и в разных центрах. Одно из крупнейших исследований недавнего времени проведено J. Putaala и соавт. [4] в Финляндии и включало 1008 пациентов молодого возраста с инсультом: представлена частота основных этиологических причин, согласно критериям TOAST. Так, атеротромботический подтип инсульта наблюдался в 7,5% случаев, кардиоэмболический подтип – в 19,6%, инсульт при заболеваниях мелких сосудов – в 13,8%, инсульт при других уточненных причинах – в 26,0%, множественные этиологические причины – в 2,1% случаев. Невыясненная причина при полном обследовании

отмечалась у 22,4% больных и невыясненная причина при неполном обследовании – у 8,5%. По данным других исследователей [5, 6], частота кардиоэмболического инсульта составляет около 20–30% среди ишемических нарушений мозгового кровообращения, а у больных молодого возраста может достигать 40%, что подчеркивает важное значение идентификации конкретной причины развития мозговой катастрофы для вторичной профилактики.

Показано, что практически все заболевания сердца могут способствовать развитию церебральной эмболии (табл. 1). Патологические изменения клапанов и врожденные пороки развития – две группы наиболее распространенных причин кардиоэмболического инсульта после нарушений сердечного ритма у молодых взрослых пациентов.

ООО выявляется примерно у 27% взрослых пациентов [7]. Хорошо известна связь между криптогенным инсультом у молодых и ООО, которое имеется у половины этих пациентов [8, 9]. Парадоксальные эмболии развиваются при наличии правого шунта, когда венозный эмбол попадает в артериальное русло. Тромб вследствие застоя кровообращения может формироваться и без ООО и быть чувствительным к аритмиям, которые являются потенциальными механизмами кардиоэмболий [10]. Пациенты с криптогенным

инсультом, обусловленным ООО, имеют риск его повторения, несмотря на лечение [11–13].

Прямая артериальная эмболия тромба из межпредсердной перегородки – еще один потенциальный механизм развития инсульта. В соответствии с концепцией «сосудистое ложе конкретного гемостаза», предложенной R.D. Rosenberg и W.C. Aird [14], J.P. Kistler и K.L. Furie [15] предположили, что скорость кардиоэмболического инсульта может быть результатом комбинации анатомических дефектов и дефектов гемостаза.

Описаны инсульты у беременных на фоне ООО [16, 17]. Беременность ассоциируется с гиперкоагуляционными нарушениями и повышением риска венозных тромбозов. Теоретически наличие ООО в течение беременности является дополнительным фактором риска ИИ, потому что возможна парадоксальная эмболия. Застой, связанный с родоразрешением, может инвертировать градиент давления в сердце, облегчающий эмболию при праволевом шунте. Во время гестационного и послеродового периода ИИ чаще всего обусловлен парадоксальной эмболией из вен таза, ног, правого предсердия [18]. При этом развивается острая окклюзия средней мозговой или другой крупной церебральной артерии с соответствующей неврологической симптоматикой. Перемещение эмболов из правой половины сердца в левую может быть вызвано незаращением овального отверстия, проведением трансэзофагеальной эхокардиографии (ЭхоКГ), дефектом межжелудочковой перегородки.

Послеродовая кардиомиопатия (ПКМ) также может быть фактором риска кардиоэмболического инсульта [19]. Заболевание развивается в послеродовой период, характеризуется симптомами сердечной недостаточности вследствие систолической дисфункции левого желудочка у женщин без уточненных заболеваний сердца [20]. Частота ПКМ неизвестна и широко варьирует в разных регионах, хотя предполагается 1 случай ПКМ на каждые 3000–4000 живорожденных [21]. Тромбы в левом желудочке часто определяется при ПКМ [22], возможна также периферическая эмболизация, приводящая к церебральным инфарктам [23, 24].

В крупном исследовании в США [25] среди 1 408 015 беременных зарегистрировано 183 случая инсульта и 170 случаев внутричерепных венозных тромбозов. Основные факторы риска представлены в табл. 2.

ПКМ как единственная детектируемая причина ИИ выявляется у 2–5% [26–29]. В возрасте до 40 лет ПКМ как причина инсульта чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:4) [30]. В более старшей возрастной группе это соотношение выравнивается. Риск развития инсульта при ПКМ с миксоматозным изменением створок определяется как умеренный (3–5% в год), при неизмененных створках клапанов наблюдается низкий риск (<1% в год). Выделяют три основных механизма развития ишемии мозга при ПКМ [26, 31, 32]:

1. Различные нарушения сердечного ритма (суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия, дисфункция синусового узла, атриовентрикулярные и внутрисердечные блокады).

2. Тромбоэмболии на фоне присоединившегося бактериального эндокардита, частота которого при ПКМ составляет 3%, а риск развития в 5 раз выше, чем в популяции. Бактериальный эндокардит у больных с ПКМ протекает тяжело, вегетации локализуются на предсердной поверхности

Таблица 1. *Заболевания сердца, которые могут вызвать церебральный инфаркт*

Заболевания, вызывающие церебральный инфаркт
Патологические изменения клапанов сердца: ревматические протезные ПМК ИЭ небактериальный тромботический марантический эндокардит эндокардит Либмана – Сакса кальцификация клапанов сердца врожденные пороки клапанов сердца аневризма синуса Вальсальвы
Другие врожденные пороки сердца: транспозиция основных сосудов дефект межжелудочковой перегородки дефект межпредсердной перегородки стеноз легочной артерии тетрада Фалло комплекс Эйзенменгера открытый артериальный проток дефект эндокардиального выроста гипоплазия левого желудочка аномалия Эпштейна атрезия легочной артерии коарктация аорты
Кардиальные нарушения ритма сердца: мерцательная аритмия синдром слабости синусового узла
Другие кардиальные болезни: кардиомиопатия ИМ аневризма левого желудочка
Внутрисердечные опухоли: предсердная миксома рабдомиома кардиальная папиллярная фиброэластома
Парадоксальный эмболизм: ООО дефект предсердной перегородки септальная аневризма предсердной перегородки
Операции и другие вмешательства на сердце, в том числе трансплантация сердца
<b>Примечание.</b> ПМК – пролапс митрального клапана; ИЭ – инфекционный эндокардит; ИМ – инфаркт миокарда; ООО – открытое овальное окно.

створок, а также на головках папиллярных мышц, хордах.

3. «Неинфекционные» тромбоэмболии, которые могут быть обусловлены повышенным тромбообразованием на измененном клапане. При ПКМ может образоваться своеобразный карман (cul-de-sac) между стенкой предсердия и выступающей створкой клапана, что способствует стазу крови и образованию тромба. Фибрино-тромбоцитарные тромбы обычно выявляются на предсердной поверхности задней створки митрального клапана.

Развитие церебральных тромбоэмболических осложнений при ПКМ, помимо миксоматозной дегенерации, связано со свойственным данной категории больных усилением агрегационной функции тромбоцитов [26]. Ишемия мозга на фоне ПКМ в основном является преходящей, чаще

Таблица 2. Клиническая характеристика 183 случаев инсульта и 170 случаев внутрисердечных венозных тромбозов у 1 408 015 беременных [25]

Факторы риска	Инсульт	Интракраниальный венозный тромбоз	Всего
Возраст, годы:			
15–24	59 (11,4)	43 (7,9)	102 (19,3)
25–34	85 (10,7)	85 (11,2)	170 (22,9)
35–44	39 (24,4)	42 (24,9)	81 (49,3)
Ревматизм и клапанные пороки сердца:			
нет	173 (12,4)	168 (11,6)	341 (24,0)
да	10 (98,3)	2 (12,7)	12 (111,0)
Кардиомиопатия:			
нет	217 (13,0)	170 (11,6)	352 (24,6)
да	1 (378,7)	0	1 (378,7)
Сердечная недостаточность:			
нет	180 (12,9)	170 (11,6)	280 (24,5)
да	3 (916,7)	0	3 (916,7)

Примечание. В скобках – процент больных.

встречается в вертебробазиллярном бассейне. Тромбоэмболические осложнения могут также приводить к частичной или полной утрате зрения в связи с эмболией артерий сетчатки [33]. Течение заболевания, как правило, благоприятное. Более 2/3 больных, перенесших инсульт, связанный с ПМК, возвращаются к активной трудовой деятельности.

ИЭ – заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде (реже – на эндотелии аорты и крупных артерий), протекающее с возможной генерализацией септического процесса и развитием иммунопатологических проявлений. ИЭ регистрируется во всех странах мира и в различных климато-географических зонах. По данным разных авторов, заболеваемость составляет от 1,7 до 11,6 случаев на 100 тыс. населения в год. Среди госпитализированных пациенты с ИЭ составляют 0,17–0,26%. Мужчины заболевают в 1,5–3 раза чаще женщин, а в возрастной группе старше 60 лет это соотношение достигает 8:1. Средний возраст заболевших – 40–50 лет.

ИИ возникает примерно у 20% больных с ИЭ и более чем у трети пациентов с небактериальным тромботическим эндокардитом [34–37]. Инсульт зачастую является одним из симптомов эндокардита и может быть его единственным проявлением. Инсульт как осложнение ИЭ – результат эмболизации эндокардиальных вегетаций с последовательной окклюзией внутримозговых артерий. Распространение эмболии в церебральных или оболочечных сосудах может привести к менингиту или формированию внутримозгового абсцесса [38, 39]. Спектр неврологических событий включает ишемический инфаркт с кровотечением или без него, транзиторные ишемические атаки (ТИА), менингит, энцефалопатию, мозговой абсцесс, периферическую невропатию, апоплексический удар и редкие грибковые аневризмы. Так, W. Lunardi и соавт. [40] включили в исследование 63 больных ИЭ с естественными клапанами и 24 пациентов с протезированными клапанами, средний возраст – 42 года, 45 (71,4%) – мужчины. Были сформированы две группы: группа А – 41 пациент без неврологических симптомов и группа В – 22 пациента, у которых было 28 неврологических осложнений до или во время госпитализации: ИИ – у 20, геморрагический инсульт – у 2, менингеальное кровоизлияние – у 2, абсцесс

головного мозга – у 1 и судороги – у 1. У 57 пациентов выполнена компьютерная томография (КТ) и у 28 – ангиография, у 32 исследован ликвор. Частота неврологических осложнений составила 34,92%. Смертность оказалась в 2,32 раза выше в группе В (22,73 и 9,76% соответственно) и не была связана со стафилококковой инфекцией. Неврологические осложнения не зависели от пола, возраста, наличия протезированных клапанов и чаще ( $p=0,047$ ) имелись у пациентов с одновременным инфицированием 2 клапанов (митрального и аортального) и также ( $p=0,00884$ ) у тех пациентов с ИЭ, у которых протезирование было проведено менее 3 мес назад. Церебральные эмболические события, связанные с ИЭ, более чем в 50% случаев носят рецидивирующий характер [41]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов с ИЭ обнаруживают множественные ишемические или геморрагические инсульты, абсцессы мозга, а также грибковые аневризмы [42, 43]. У пациентов с ИЭ МРТ головного мозга проводится неоднократно, чтобы оценить развитие микотических аневризм, появление новых инсультов и геморрагических изменений, а также эффективность лечения антибиотиками [43]. Прогноз при ИЭ благоприятный. Это объясняется тем, что, во-первых, инсульт развился вне связи с атеросклерозом сосудов. Во-вторых, пациенты с ИЭ гораздо моложе, чем пациенты с инсультом, возникшим вследствие других причин [44]. До сих пор лишь в исследовании Z. Zisbrod и соавт. [45], включавшем небольшое число больных, наблюдалось полное неврологическое восстановление в 57% случаев среди 13 выживших пациентов с ИЭ.

Развитие инсульта в молодом возрасте требует тщательного выяснения семейного анамнеза, проведения полного обследования пациентов с целью определения всех факторов риска и их коррекции. Ключевым методом выявления потенциального источника кардиогенной эмболии является ЭхоКГ. Она широко используется при эмболическом инсульте для обнаружения скрытых кардиальных источников эмболии у пациентов без явного заболевания сердца и для анатомической верификации источников эмболии у лиц с известным заболеванием сердца. Трансэзофагеальная ЭхоКГ является более чувствительной. Многие пациенты с аритмиями нуждаются также в проведении холтеровского ЭКГ-монито-

рирования. Раннее выявление причины инсульта у молодых пациентов позволяет выбрать тактику первичной и вторичной профилактики, что значительно улучшает прогноз.

Два основных направления терапии ИИ — реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти нефункционирующих, но еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага инфаркта (зона «ишемической полутени»). Ведущий метод реперфузии — тромболизис. Основные методы нейрореперфузии включают восстановление и поддержание гомеостаза; медикаментозную защиту мозга и такие немедикаментозные методы, как гипербарическая оксигенация, церебральная гипотермия.

Антитромботическая терапия, включающая антикоагулянты и антитромбоцитарные средства, обязательна для всех пациентов, перенесших ИИ или ТИА [46]. В настоящее время ацетилсалициловая кислота (АСК) является «золотым стандартом» профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы после некардиоэмболического ИИ и ТИА [47]. АСК — самое широко используемое, и возможно, наиболее полно изученное лекарственное средство в мире. Основной механизм действия АСК связан с необратимой блокадой циклооксигеназы 1.

Одним из важнейших остается вопрос о дозе АСК. Так, по данным метаанализа Antithrombotic Trialists Collaboration, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения АСК в высоких дозах (500–1500 мг) составило 19%, в средних дозах (160–325 мг) — 26%, а в низких дозах (75–150 мг) — 32%. При этом низкие дозы более предпочтительны для длительной терапии из-за меньшего риска желудочно-кишечных осложнений. Поэтому в настоящее время рекомендуемая ежедневная доза АСК — от 75 до 150 мг.

Результаты проспективного наблюдения около 40 тыс. больных ИИ показали, что раннее (в первые 2 сут с момента развития инсульта) применение АСК предупреждает 9 повторных инсультов или смертельных исходов у 1000 больных в течение 1 мес лечения [48, 49].

Эффективность варфарина доказана при длительной первичной и вторичной профилактике тромбоэмболий у больных мерцательной аритмией. Метаанализ 5 исследований эффективности варфарина у пациентов с мерцательной аритмией, перенесших кардиоэмболический инсульт или ТИА, показал, что при регулярном приеме варфарина риск повторного ИИ снижается на 68% [50].

Во время беременности в связи с неблагоприятным влиянием на плод применение варфарина считается противопоказанным. У беременных рекомендуется заменять антагонисты витамина К нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином (уровень доказательности 1А), за исключением женщин с механическими протезами клапанов, у которых в связи с высоким риском тромбоза клапана при переходе на менее эффективную антикоагулянтную терапию и возникающей угрозой жизни современные международные руководства допускают продолжение лечения варфарином в течение II и III триместров беременности, до 36-й нед [51–53]. В I триместре беременности лечение варфарином особенно опасно для плода, но допустимо у больных с механическими протезами клапанов в дозе

≤5 мг/сут при полной информированности пациентки [52, 53]. При выборе антикоагулянтной терапии у беременных с механическими протезами следует учитывать дополнительные факторы риска тромбоза, в том числе тип протеза, его положение и перенесенные тромбоэмболии в анамнезе [51]. В зависимости от степени риска и желания больной, информированной о возможных последствиях, может быть выбрана терапия увеличенной дозой низкомолекулярного гепарина 2 раза в день на протяжении всей беременности (уровень 1С), увеличенной дозой нефракционированного гепарина (уровень 1С) или один из этих режимов до 13-й недели беременности с последующей заменой на варфарин вплоть до отмены перед родами с переводом на низкомолекулярный гепарин или нефракционированный гепарин (уровень 1С). Если у женщины с механическим протезом клапана очень высокий риск тромбоэмболий и есть сомнения в эффективности указанных доз гепарина, рекомендуется вести всю беременность на антагонистах витамина К с переходом на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин непосредственно перед родами, после тщательного анализа пользы и вреда такого подхода (уровень 2С) [51].

Нейрореперфузивная терапия направлена на прерывание или замедление повреждающих биохимических и молекулярных процессов, способных вызвать необратимое ишемическое повреждение головного мозга [54]. Являясь эндогенным мононуклеотидом, цитиколин участвует в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран, восстанавливая их функцию в условиях ишемии. Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) в норме присутствует во всех клетках человеческого организма. Он состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком, и является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, основного мозгового фосфолипида, в пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди). Цитиколин при приеме внутрь хорошо всасывается, его содержание в плазме крови после перорального приема имеет два пика: один через 1 ч после приема, а второй — через 24 ч. После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, которые проходят через гематоэнцефалический барьер и служат основой для образования цитиколина в веществе головного мозга. Цитиколин выделяется из организма с мочой и при дыхании вместе с углекислым газом [55]. Кроме того, цитиколин задействован в реакциях синтеза ацетилхолина, оказывает модулирующее влияние на глутаматергическую и дофаминергическую системы. Цитиколин — единственный нейрореперфузив, который упоминается в рекомендациях Европейской организации по ишемическому инсульту: «Метаанализ результатов исследований выявил эффективность цитиколина, клинические исследования этого препарата продолжаются». Метаанализ 4 исследований, проведенных в США и включавших 1652 пациентов, показал, что цитиколин превосходил плацебо в достижении практически полного восстановления повседневной активности (индекс Бартел ≥95) и степени функционального восстановления (показатель модифицированной шкалы Рэнкина ≤1 балла);  $p=0,01$ . При этом препарат продемонстрировал более высокую эффективность у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями: оценка по шкале тяжести инсульта Института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) ≥8. В клинических исследованиях показана эффективность цитиколина в дозе 750–1000 мг/сут внутривенно на

протяжении 10–14 дней у пациентов с ИИ [56]. Метаанализ, проведенный Кохрановской группой, включал данные 7 исследований, объединивших 1963 пациентов, которые получали цитиколин в дозе от 500 до 2000 мг/сут [57]. Суммарный показатель смертности и инвалидизации в группе цитиколина был ниже, чем в группе плацебо (54,6 и 66,4% соответственно,  $p < 0,00001$ ). Недавно завершилось международное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование «Цитиколин в остром периоде ишемического инсульта» (International citicoline trial on acute stroke – ICTUS) [58], в котором приняли участие 2298 пациентов с острым ИИ из Испании, Португалии и Германии (1148 пациентов получали цитиколин и 1150 – плацебо). Особенности исследования были: пожилой возраст пациентов (в среднем 73 года), тяжесть состояния (15 баллов по NIHSS), высокая частота тромболизиса (46,3%). В ходе исследования оценивали безопасность и эффективность цитиколина в дозе 2 г/сут внутривенно с последующим приемом внутрь в течение 6 нед у пациентов, которым лечение было начато в течение первых 24 ч после развития заболевания. Анализ по подгруппам показал, что цитиколин эффективен у пациентов старше 70 лет ( $p = 0,001$ ), при инсульте умеренной степени тяжести (NIHSS  $< 14$  баллов,  $p = 0,021$ ), у пациентов, которым не проводился тромболизис ( $p = 0,041$ ). Исследование ICTUS продемонстрировало эффективность и безопасность цитиколина, который не увеличивает частоту нежелательных явлений при одновременном назначении с тромболизисом, при лечении острого ИИ.

Был проведен ряд отечественных исследований эффективности нейропротективной терапии цитиколином у больных ИИ [59]. В открытом контролируемом проспективном исследовании принял участие 141 пациент с первичным ИИ, развившимся не позднее чем за 12 ч до включения в исследование. В схему лечения пациентов основной группы ( $n = 89$ ) был включен цераксон внутривенно и внутрь. У пациентов исследовали динамику неврологических симптомов с использованием Скандинавской шкалы инсульта и функциональный исход заболевания по индексу Бартел и модифицированной шкале Рэнкина. К моменту выписки из стационара (21–24-е сутки заболевания) достоверно более полное восстановление отмечено в основной группе ( $p < 0,05$ ). Эффективность цитиколина была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше у пациентов моложе 70 лет, а также при назначении препарата в первые часы заболевания.

В другом исследовании у 24 больных ИИ (13 мужчин, 11 женщин, средний возраст  $68,2 \pm 9,3$  года) изучали эффективность и безопасность цераксона 2000 мг/сут внутривенно в течение 10 сут, затем внутрь в течение 35 сут с оценкой его влияния на когнитивные функции. За время лечения никто из больных не умер, не развилось повторного инсульта, ИМ или других сосудистых событий. У большинства (18 из 24) больных наблюдались постепенный регресс неврологических нарушений, уменьшение степени инвалидности. Отмечено положительное влияние цитиколина на когнитивные функции, их улучшение к 45-му дню с момента развития заболевания [60].

М.А. Пирадов и соавт. [61] провели клиническое исследование с оценкой перфузии с помощью КТ для определения эффективности терапии цераксоном в остром периоде полушарного ИИ. В исследовании приняли участие 50 пациентов (средний возраст 60,9 года) с полушарным ИИ в первые 24 ч.

Пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по клиническим характеристикам, степени тяжести инсульта. В 1-й группе ( $n = 25$ ) пациентам была назначена стандартная терапия. Во 2-й группе ( $n = 25$ ), помимо базисной терапии, пациенты получали цитиколин 1 г 2 раза в сутки. Применение цитиколина в течение первых 10 сут ИИ сопровождалось значимым уменьшением выраженности неврологического дефицита. В ходе исследования было установлено, что лечение цитиколином, начатое в первые 24 ч от начала заболевания, способствует восстановлению мозгового кровотока в зоне обратимых ишемических изменений (пенумбре) и его нормализации по сравнению с интактным полушарием. Было получено инструментальное количественное подтверждение нейропротекторного эффекта цитиколина в отношении потенциально жизнеспособной ткани головного мозга в условиях ишемии, а также его благоприятного влияния на перфузию в условиях ишемии. Это свидетельствует о том, что препарат способствует эффективной и безопасной спонтанной реперфузии за пределами «терапевтического окна» и улучшению клинического исхода заболевания.

Для коррекции гипоксии и ишемии уже длительное время используется актовегин, обладающий комплексным влиянием на многие виды нарушений тканевого метаболизма. Актовегин – высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Физиологические субстанции, входящие в актовегин, составляют основу плазмы крови. Помимо неорганических электролитов и других микроэлементов, он на треть состоит из органических веществ, таких как низкомолекулярные пептиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, липиды, олигосахариды. Магний, входящий в состав актовегина, является каталитическим центром ряда ферментов. Под действием актовегина улучшаются окислительно-восстановительные процессы, увеличивается образование макрофагов, прежде всего АТФ, с одновременным снижением уровня менее энергоемкого АДФ, активируются ферменты окислительного фосфорилирования, такие как сукцинатдегидрогеназа, цитохром С-оксидаза, ускоряется процесс распада продуктов анаэробного гликолиза, прежде всего лактата и гидроксибутирата [62–66]. Инозитолфосфат-олигосахарид, выделенный из актовегина, оказывает инсулиноподобный эффект, активирует транспорт глюкозы внутрь клетки, не затрагивая рецепторы инсулина. Улучшение транспорта глюкозы сохраняется и в условиях инсулинорезистентности [67], при этом влияния актовегина на уровень глюкозы в крови не отмечено [65]. Показано, что препарат обладает и значимой супероксиддисмутазной активностью [64], т. е. является антиоксидантом. Весьма важно для процессов восстановления то, что актовегин относится к фармакотерапевтической группе стимуляторов регенерации тканей.

Целесообразность использования актовегина при острых нарушениях мозгового кровообращения связана с его способностью улучшать в условиях ишемии соотношение глутамата  $Ca^{2+}$  и аденозина с оптимизацией режима кровотока и устранением ишемии и постперфузионных синдромов, а также поддерживать нейрогуморальную регуляцию, обеспечиваемую сохранением соотношения микроциркуляторной вазодилатации и вазоконстрикции. Под влиянием актовегина происходят более быстрая активизация сознания, уменьшение выраженности общемозговых и менингеальных

синдромов, двигательных и вегетативных расстройств, а также снижение летальности в среднем на 7% [68]. В экспериментальных исследованиях показано, что актовегин не только помогает нейронам пережить период критический ишемии, но и уменьшает отрицательное действие постишемической рециркуляции, способствуя ликвидации отсроченного энергетического дефицита в церебральной коре и гиппокампе взрослых крыс [69]. Это делает обоснованным его применение в раннем восстановительном периоде.

По данным литературы, актовегин с успехом применяется на разных этапах оказания помощи больным с церебральным инсультом [62, 68, 70, 71]. Так, струйное внутривенное введение 10 мл раствора актовегина (400 мг вещества) бригадой «скорой помощи» на догоспитальном этапе с последующим 14-дневным курсом инфузионного введения 10% раствора препарата в 250 мл хлорида натрия (1000 мг вещества) 1 раз в сутки в условиях стационара способствовало значительному улучшению восстановления неврологических функций к концу 2-й недели заболевания [64]. У 45% больных, получавших актовегин, отмечено полное восстановление, достоверно опережавшее таковое в группе сравнения (25%;  $p < 0,05$ ). В указанном исследовании представлен высокий процент ТИА и малых инсультов (как в основной, так и контрольной группе), что требует дополнительного анализа и уточнения. Эффективность применения актовегина в дозе 1000–2000 мг/сут в остром периоде инсульта, в том числе у пациентов с тяжелым течением заболевания, показана и в других исследованиях [62–65, 68, 71]. Причем более раннее начало лечения (до 6 ч с момента появления первых симптомов) позволяло в 2 раза снизить ле-

тальность по сравнению с отсроченным началом терапии (более 1 сут с момента развития инсульта).

Перспективным при ишемии мозга является комплексное назначение препаратов, оказывающих как энергокорректирующее, противогипоксическое, антиоксидантное, так и центральное холиномиметическое, т. е. нейротрансмиттерное, действие. Примером подобной комплексной терапии является одновременное назначение цитиколина и актовегина. Безопасность и эффективность такой комбинированной терапии в остром периоде ИИ подтверждены в отечественном исследовании [72]. К 10-м суткам с момента развития инсульта было выявлено достоверно более выраженное восстановление неврологических функций по шкале тяжести инсульта NIHSS ( $p < 0,05$ ) в группе пациентов, получавших актовегин и цитиколин. Подобные различия сохранялись и на 30-е сутки заболевания. В этой же группе было выявлено наибольшее число пациентов с полной функциональной независимостью ( $p = 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Средний балл по индексу Бартел на 30-е сутки был наиболее высоким в группе комбинированного лечения ( $94,6 \pm 6,2$ ;  $p = 0,007$ ) по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию, также наблюдалась тенденция к более значимому уменьшению объема ишемического повреждения головного мозга в динамике на 5-е сутки.

Таким образом, применение препаратов, влияющих на такие важные патологические звенья инсульта, как гипоксия, оксидантный стресс, энергетический дефицит, является патогенетически оправданным и клинически доказанным на разных этапах лечения этого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пизова НВ. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(4):34–8. [Pizova NV. Subtypes of ischemic cerebral circulation disorders at young age: diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(4):34–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-418>.
2. Naaraniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke*. 1997;28(1):26–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.1.26>.
3. Kittner SJ, McCarter RJ, Sherwin RW, et al. Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke*. 1993;24(12 Suppl):I13–5.
4. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, et al. Analysis of 1008 Consecutive Patients Aged 15 to 49 With First-Ever Ischemic Stroke. The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40(4):1195–203. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529883. Epub 2009 Feb 26.
5. Фоякин АВ, Суслина ЗА, Гераскина ЛА. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. Санкт-Петербург: ИНКАРТ; 2005. 224 с. [Fonyakin AV, Suslina ZA, Geraskina LA. *Kardiologicheskaya diagnostika pri ishemicheskom insul'te* [Cardiological diagnostics at an ischemic stroke]. St-Petersburg: INKART; 2005. 224 p.]
6. Cujec B, Manira R, Johnson DH. Prevention of recurrent cerebral ischemic events in patients with patent foramen ovale and cryptogenic strokes or transient ischemic attacks. *Can J Cardiol*. 1999;15(1):57–64.
7. Hagan PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(1):17–20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60336-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60336-X).
8. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55(8):1172–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.8.1172>.
9. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1148–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198805053181802>.
10. Berthet K, Lavergne T, Cohen A, et al. Significant association of atrial vulnerability with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause. *Stroke*. 2000;31(2):398–403. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.2.398>.
11. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Stroke*. 2002;105(22):2625–31.
12. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group. *Neurology*. 1996;46(5):1301–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.5.1301>.
13. Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(3):347–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.72.3.347>.
14. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*. 1999;340(20):1555–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199905203402007>.
15. Kistler JP, Furie KL. Patent foramen ovale diameter and embolic stroke: a part of the puzzle? *Am J Med*. 2000;109(6):506–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00599-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00599-4).
16. Giberti L, Bino G, Tanganelli P. Pregnancy, patent foramen ovale and stroke: a case of pseudoperipheral facial palsy. *Neurol Sci*. 2005;26(1):43–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00599-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00599-4).

- http://dx.doi.org/10.1007/s10072-005-0381-1.  
17. Daehnert I, Ewert P, Berger F, Lange PE. Echocardiographically guided closure of patent foramen ovale during pregnancy after recurrent strokes. *J Interv Cardiol.* 2001;14(2):191–2. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8183.2001.tb00733.x.
18. Lui CY, Marcus FI, Sobonya RE. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia masquerading as peripartum cardiomyopathy with atrial flutter, advanced atrioventricular block and embolic stroke. *Cardiology.* 2002;97(1):49–50. DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000047419.
19. Crawford TC, Smith WT 4<sup>th</sup>, Velazquez EJ, et al. Prognostic usefulness of left ventricular thrombus by echocardiography in dilated cardiomyopathy in predicting stroke, transient ischaemic attack, and death. *Am J Cardiol.* 2004;93(4):500–3. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.10.056.
20. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 1971;44(6):1053–61. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.44.6.1053.
21. Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001;3(6):469–80. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s11936-001-0021-x.
22. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):701–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00624-5.
23. Sharshar T, Lamy C, Mas JL. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. Stroke in Pregnancy Study Group. *Stroke.* 1995;26(6):930–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.26.6.930.
24. Dyken ME, Biller J. Peripartum cardiomyopathy and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1994;4:325–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000108502.
25. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk Factors for Peripartum and Postpartum Stroke and Intracranial Venous Thrombosis. *Stroke.* 2000;31(6):1274–82. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.6.1274.
26. Лунев ДК, Глазунова ТИ. О роли пролапса митрального клапана в патогенезе инфаркта мозга. Клиническая медицина. 1985;(9):1292–6. [Lunev DK, Glazunova TI. About a role of a prolapse of the mitral valve in pathogenesis a brain heart attack. *Klinicheskaya meditsina.* 1985;(9):1292–6. (In Russ.)].
27. Adams HP, Butler MJ, Biller J, Toffol GJ. Nonhemorrhagic cerebral infarction in young adults. *Arch Neurol.* 1986;43(8):793–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1986.00520080041017.
28. Banet GA. Stroke in young adults: a retrospective analysis. *J Vasc Nurs.* 1994;12(4):101–5.
29. Barletta GA, Gagliardi R, Benvenuti L, Fantini F. Cerebral ischemic attacks as a complication of aortic and mitral valve prolapse. *Stroke.* 1985;16(2):219–23. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.16.2.219.
30. Ковальчук ВВ, Скоромец АА. Этиология и патогенез, диагностика и лечение инсультов у женщин. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(Приложение Инсульт):10–7. [Koval'chuk VV, Skoromets AA. Etiology and pathogenesis, diagnostics and treatment of strokes at women. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2006;106(Suppl Stroke):10–7. (In Russ.)].
31. Шевченко ЮЛ, Одинак ММ, Кузнецов АН и др. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт. Москва; 2006. С. 130–1. [Shevchenko YuL, Odinak MM, Kuznetsov AN, et al. *Kardiogennyi i angiogennyi tserebralnyi embolicheskii insult'* [Cardiogenic and angiogenic cerebral embolicheskyy stroke]. Moscow; 2006. P. 130–1.]
32. Gerhard L, Schmitz-Bauer G. Hinbasiarterienveränderungen bei Marfan-syndrom und idiopathischer media-nekrose. *Acta Neuropathol (Berl).* 1973;26(2):179–84. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/BF00697753.
33. Строжаков ГИ, Верещагина ГС, Малышева НВ. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. Журнал сердечная недостаточность. 2001;2(6):3–11. [Strozhakov GI, Vereshchagina GS, Malysheva NV. Stratification of risk and choice of clinical tactics at patients with a prolapse of the mitral valve. *Zhurnal serdechnaya nedostatochnost'.* 2001;2(6):3–11. (In Russ.)].
34. Jones HR Jr, Siekert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med.* 1969;71(1):21–8. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-71-1-21.
35. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, Duncan GW. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine.* 1978;57(4):329–43. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197807000-00004.
36. Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J.* 1987;113(3):773–84. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(87)90719-8.
37. Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC. Stroke in infective endocarditis. *Stroke.* 1990;21(5):695–700. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.21.5.695.
38. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2781–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.18.2781.
39. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology.* 1991;41(7):1015–20. DOI: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.7.1015.
40. Lunardi W, Grinberg M, Scaff M, et al. Neurological events in infective endocarditis. *Arq Bras Cardiol.* 1993;61(6):349–55.
41. Horstkotte D, Piper C, Wiemer M, et al. Emergency heart valve replacement after acute cerebral embolism during florid endocarditis. *Med Klin (Munich).* 1998;93(5):284–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/BF03044863.
42. Kim SJ, Lee JY, Kim TH, et al. Imaging of the neurological complications of infective endocarditis. *Neuroradiology.* 1998;40(2):109–13. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s002340050549.
43. Bakshi R, Wright PD, Kinkel PR, et al. Cranial magnetic resonance imaging findings in bacterial endocarditis: the neuroimaging spectrum of septic brain embolization demonstrated in twelve patients. *J Neuroimaging.* 1999;9(2):78–84.
44. Lai SM, Perera S, Duncan PW, Bode R. Physical and social functioning after stroke: comparison of the stroke impact scale and short form-36. *Stroke.* 2003;34(2):488–93. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000054162.94998.C0.
45. Zisbrod Z, Jacobowitz IJ, Kramer M, et al. Results of open heart surgery in patients with recent cardiogenic embolic stroke and central nervous system dysfunction. *Circulation.* 1987;76(5 Pt 2):109–12.
46. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
47. Суслина ЗА, Танащян ММ. Анти тромботическая терапия в ангионеврологии. Москва: Медицинская книга; 2004. [Suslina ZA, Tanashyan MM. *Antitromboticheskaya terapiya v angionevrologii* [Antitromboticheskyy therapy in an angionevrologiya]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2004.]
48. Alberts MJ. Secondary prevention of stroke and the expanding role of the neurologist. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13 Suppl 1:12–6. DOI: http://dx.doi.org/10.1159/000047784.
49. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7330):71–86. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71.
50. Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I–III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke.* 1999;30(6):1223–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.6.1223.
51. Salem DN, OXGara PT, Madias C, et al. Valvular and structural heart disease: American

- College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):593S–629S. DOI: 10.1378/chest.08-0724.
52. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):e1–148.
53. Vahanian AI, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart J*. 2007;28(2):230–68. Epub 2007 Jan 26.
54. Парфенов ВА. Цитиколин при ишемическом инсульте: исследование ICTUS. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(4):71–6. [Parfenov VA. Citicoline for ischemic stroke: ICTUS trial. *Nevrologiya, neipsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(4):71–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-426>.
55. Парфенов ВА. Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(3–4):69–74. [Parfenov VA. Citicoline in the treatment of stroke and vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neipsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(3–4):69–74. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-59>.
56. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 1988;19(2):211–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.19.2.211>.
57. Saver JL, Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2002;(33):353.
58. Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–57. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60813-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60813-7).
59. Мартынов МЮ, Бойко АН, Камчатнов ПР и др. Нейропротективная терапия цитиколином (Цераксон) у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(3–2):21–6. [Martynov MIu, Boiko AN, Kamchatnov PR, et al. Neuroprotective treatment with citicoline (ceraxon) in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3–2):21–6. (In Russ.)]
60. Парфенов ВА, Фатеева ТГ, Косивцова ОВ. Клинический опыт применения Цераксона при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(3):67–70. [Parfenov VA, Fateyeva TG, Kosivtsova OV. Clinical experience with ceraxon used in ischemic stroke. *Nevrologiya, neipsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(3):67–70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-104>.
61. Пирадов МА, Сергеев ДВ, Кротенкова МВ. Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(3):31–7. [Piradov MA, Sergeev DV, Krotenkova MV. Ceraxon's application in the sharp period of a polusharny ischemic stroke: clinical and CT-perfuzionnaya assessment. *Annaly klinicheskoi i eksperimentalnoi neurologii*. 2012;6(3):31–7. (In Russ.)]
62. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Платонова ИА. Терапия ишемического инсульта. Consilium medicum. Спец. выпуск. 2003;18–25. [Gusev EI, Skvortsova VI, Platonova IA. Therapy of an ischemic stroke. *Consilium medicum*. Special Issue. 2003;18–25. (In Russ.)]
63. Федин АИ, Румянцева СА. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Методические указания. Москва: Интермедика; 2002. 256 с. [Fedin AI, Rumyantseva SA. Chosen questions of basic intensive therapy of violations of brain blood circulation. *Metodicheskie ukazaniya* [Methodical instructions]. Moscow: Intermedica; 2002. 256 p.]
64. Любшина ОВ, Талибов ОБ, Верткин АЛ. Алгоритм диагностики инсульта на догоспитальном этапе. Consilium medicum. 2004;6(8):606–9. [Lyubshina OV, Talibov OB, Vertkin AL. Algorithm of stroke diagnostics at a pre-hospital stage. *Consilium medicum*. 2004;6(8):606–9. (In Russ.)]
65. Чуканова ЕИ. Актотегин в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Фарматека. 2005;(17):71–6. [Chukanova EI. Aktovegin in treatment of patients with distsirkulyatorny encephalopathy. *Farmateka*. 2005;(17):71–6. (In Russ.)]
66. Kuninaka T, Senga Y, Senga H, Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract. *J Cell Physiol*. 1991;146(1):148–55.
67. Obermaier-Kusser B, Muhlbacher Ch, Mushack J, et al. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. Inositol phosphate-oligosaccharides regulate glucose-carrier activity. *Biochem J*. 1989;261:699–705.
68. Румянцева СА. Актотегин в комплексной терапии критических состояний неврологического генеза. Неотложные состояния в неврологии. Орел; 2002. С. 376–83. [Rumyantseva SA. Aktovegin in complex therapy of critical conditions of neurologic genesis. *Neotlozhnye sostoyaniya v neurologii* [Medical emergencies in neurology]. Orel; 2002. P. 376–83.]
69. Hoyer S, Betz K. Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, depro-teinized blood extract (Actovegin). *Arch Gerontol Geriatr*. 1989;9(2):181–92.
70. Стаховская ЛВ, Квасова ОВ, Гудкова ВВ и др. Применение Актотегина на разных этапах лечения больных с ишемическим инсультом. Consilium medicum. 2007;9(8):22–5. [Stakhovskaya LV, Kvasova OV, Gudkova VV, et al. Aktovegin's application at different stages of treatment of patients with an ischemic stroke. *Consilium medicum*. 2007;9(8):22–5. (In Russ.)].
71. Федин АИ, Румянцева СА. Принципы антигипоксической терапии у больных с инсультом. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей. Москва; 2004. С. 251–60. [Fedin AI, Rumyantseva SA. The principles of anti-hypoxic therapy at patients with a stroke. *Rukovodstvo dlya vrachei* [Guide for doctors. Moscow; 2004. P. 251–60.]
72. Стаховская ЛВ, Ефремова НМ, Шамалов НА и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и актотегинем больных в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; Приложение Инсульт:13–7. [Stakhovskaya LV, Efremova NM, Shamalov NA, et al. Research of safety and efficiency of the combined therapy tsitikoliny and aktoveginy patients in the sharp period of an ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; Issue Stroke:13–7. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.