Ишемический инсульт и возраст

Н. В. Пизова, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ЯГМУ

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России

В последние годы имеются значимые достижения в терапии острого инсульта с применением тромболизиса, эндоваскулярных методов лечения, что привело к значительному улучшению выживаемости и более благоприятному прогнозу. В то же время заболеваемость инсультом остается высокой. В последние годы отмечено «омоложение» инсульта. Сосудистая катастрофа может развиваться в детском и подростковом возрасте, а также у молодых взрослых (18–50 лет). Причины развития инсультов в различных возрастах отличаются. Исследования последних лет были направлены на ограничение поражения головного мозга, вызванное острой ишемией (нейропротекцией), на повышение пластичности нейронов и на нейрорегенеративные процессы. Медикаментозное лечение уже с ранних этапов должно быть дополнено реабилитационными мероприятиями, что позволит повысить вероятность выздоровления и уменьшить инвалидизацию. Цитиколин имеет терапевтический эффект на нескольких этапах ишемического каскада при остром ишемическом инсульте. Длительное лечение цитиколином является безопасным и эффективным. При лечении инсульта цитиколин может быть использован как парентерально, так и в пероральной форме.

Ключевые слова: ишемический инсульт, возрастные особенности, цитиколин, Нооактив.

In recent years, there have been significant advances in the treatment of acute stroke using thrombolysis, endovascular methods of treatment, which has led to a significant improvement in survival and a more favorable prognosis. At the same time, the incidence of stroke remains high. In recent years, rejuvenation of stroke has been noted. Vascular accident can develop in childhood and adolescence, as well as in young adults (18–50 years). The causes of stroke at different ages are different. Recent studies have been aimed at limiting brain damage caused by acute ischemia (neuroprotection), at increasing neuronal plasticity, and at neuroregenerative processes. Drug treatment from the early stages should be supplemented with rehabilitation measures, which will increase the likelihood of recovery and reduce disability. Citicoline has a therapeutic effect at several stages of the ischemic cascade in acute ischemic stroke. Long-term treatment with citicoline is safe and effective. In the treatment of stroke, citicoline can be used both parenterally and orally.

Keywords: ischemic stroke, age-related features, citicoline, Nooaktive.

Введение

Ишемический инсульт является одной из основных причин инвалидности во всем мире, и до сих пор недостаточно эффективных методов для улучшения функционального восстановления после церебрального инсульта [1]. Ишемический инсульт является наиболее распространенным подтипом и составляет около 65% всех случаев инсульта в мире и до 87% всех случаев инсульта в странах с высоким уровнем дохода [2–4]. На сегодняшний день 80% случаев инсульта происходит из-за тромбоэмболической окклюзии. Гибель нейронов и атрофия головного мозга после внезапного падения регионарного мозгового кровотока могут привести к необратимым неврологическим повреждениям [5, 6].

Ишемический инсульт в молодом и пожилом возрастах

Инсульт чаще всего встречается у пожилых людей. Тем не менее, определенный процент инсульта может возникнуть у молодых людей. Недавние исследования показали, что частота ишемического инсульта у молодых людей колеблется от 15% до 18% ишемических инсультов [25, 26]. Частота ишемического инсульта, поражающего молодых людей, колеблется от 7 до >100 на 100 000 человеко-лет в зависимости от страны [27]. Предполагается, что причины ИИ у молодых людей (18–50 лет) отличаются от таковых у лиц более старшего возраста. На сегодняшний день во многих исследованиях изучались клинические данные в популяции молодых взрослых с инсультом. Результаты различных исследований сильно различаются в отношении факторов риска, подтипов инсульта и причин ИИ у молодых людей [28–31].

Согласно литературным данным клинические особенности ИИ у молодых взрослых различаются (таблица 1) [32].

Недавно были опубликованы результаты обширного исследования [33]. Всего в исследование было включено 17 663 пациента (n = 10 564 мужчины; 61,2%) из 32 когорт в 29 странах. Общий средний возраст составил 40,8 (± 7,5) лет, при этом мужчины были старше женщин (41,5± 7,2 против 39,7 ± 7,9] лет ($p < 0,001$). Во всех возрастных слоях наблюдалось преобладание мужчин, которое увеличивалось с возрастом. Курение было наиболее распространенным фактором риска (49,2%), за ним следовали гипертония (36,6%) и дислипидемия (31,7%). Для 16 845 (95,4%) пациентов было рассчитано количество сопутствующих сосудистых факторов риска: 12 426 (73,8%) пациентов имели по крайней мере 1 сосудистый фактор риска, а 6 896 (40,9%) пациентов имели ≥2 фактора риска. Из пациентов ≤30 лет 49,6% имели хотя бы 1 сосудистый фактор риска. Традиционные сосудистые

Таблица. Данные литературы, посвященные клиническим особенностям инсульта у молодых людей

	Min-Max	Mediana (межквартильдьный диапазон)
Факторы риска		
Артериальная гипертензия (АГ)	19–64	37 (25–43)
Сахарный диабет (СД)	2–33	9 (8–15)
Дислипидемия	8–60	37 (17–47)
Фибриляция предсердий (ФП)	0,5–29	3 (1–4)
Курение	29–59	47 (41–50)
Подтип инсульта		
Кардиоэмболический	6–47	19 (14–24)
Атеротромботический	2–43	12 (8–17)
Лакунарный	3–42	13 (8–18)
Другой известной этиологии	6–35	24 (17–28)
Неуточненной этиологии	10–50	29 (24–36)
Источники эмболии		
Открытое овальное окно (ООО)	3–45	12 (4–17)
Дилятационная кардиомиопатия	0,3–5	2 (1–3)
Дефект межпредсердной перегородки	0,3–1	1 (1–1)
Миксома предсердий	0,1–1	0,4 (0,2–1)
Необычные причины		
Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции	0,2–7	1 (1–2)
Болезнь Мойя-мойя	0,2–7	2 (1–3)
Антифосфолипидный синдром	0,4–13	2 (1–3)
Церебральный венозный тромбоз	0,4–4	3 (1–4)
Артериальная диссекция	1–25	12 (7–14)
Дефицит протеина S	0,1–3	0,4 (0,3–1)
Гипергомоцистеинемия	0,2–35	4 (0,4–16)
Дефицит протеина C	0,1–1	0,4 (0,2–1)

Данные выражены в процентах по всем молодым взрослым пациентам с ИИ.

факторы риска (гипертония, диабет, дислипидемия и курение) чаще встречались у мужчин, чем у женщин, и с возрастом демонстрировали более высокую распространенность. Атеросклероз крупных сосудов был причиной инсульта в 16,6% случаев, заболевания мелких сосудов в 14,8%, кардиоэмболии в 19,0%, другая определенная этиология в 22,7% и неопределенной этиологии в 26,9%. Атеросклероз крупных сосудов и заболевания мелких сосудов достоверно чаще становились причиной инсульта у мужчин, чем у женщин (19,2% против 12,7%; p ≤ 0,001 и 17,0% против 11,4%; p ≤ 0,001 соответственно). Кардиоэмболия и другая определенная этиология преобладали у женщин. Доля атеросклероза крупных сосудов и заболевания мелких сосудов как причины инсульта достоверно увеличивалась с возрастом, тогда как доля кардиоэмболии и другой детерминированной этиологии достоверно снижалась с возрастом [33].

Распространенными сосудистыми факторами риска у молодых людей с ИИ являются АГ, СД, дислипидемия и курение. Оптимальное лечение и контроль традиционных факторов риска являются главными приоритетами, даже у молодых людей, для предотвращения развития инсульта. В дополнение к обычным сосудистым факторам риска, факторы риска, связанные с образом жизни, такие как курение, употребление алкоголя и ожирение, чаще встречаются у молодых людей [32, 34, 35], следует рекомендовать изменения образа жизни для снижения риска инсульта. У молодых пациентов чаще диагностируются врожденные и приобретенные заболевания сердца, болезни крови, васкулопатии, наследственные заболевания, прием наркотиков [36, 37]. С возрастом отмечается увеличение традиционных факторов риска. Тем не менее, влияние этих традиционных факторов риска неясно для большей части пациентов с неопределенной этиологией и другими определенными этиологиями, наблюдаемыми в более молодом возрасте.

Наиболее частой другой определяемой этиологией является краниоцервикальная артериальная диссекция [38]. Мигрень рассматривалась как важный фактор риска, в первую очередь у женщин. В большинстве исследований была обнаружена низкая частота мигренозного инфаркта на 0,2–2,8%, в то время как в других исследованиях была обнаружена несколько более высокая частота (3,3–4,8%) [38].

Согласно данным эпидемиологического исследования инсульта средний возраст развития инсульта — 66,7 лет (63,7 года у мужчин и 69,4 года у женщин). Абсолютное число инсультов у пациентов в возрасте до 67 лет выше у мужчин, а в более старшем возрасте выше у женщин [39]. В этой возрастной группе частота встречаемости атеротромботического ИИ составляет 16%, кардиоэмболического ИИ — 29%, лакунарного ИИ — 16%, инсульта вследствие более редких причин — 3%, инсульта неизвестной этиологии — 36% случаев [40]. У пожилых пациентов более распространены артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и гиперхолестеринемия, хотя, эти факторы риска также присутствуют и в молодом возрасте [36, 37].

Таким образом, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний встречались реже у молодых лиц с ИИ, чем у немолодых людей, тогда как частота АГ, СД и дислипидемии увеличивается с возрастом. Факторы риска, связанные с образом жизни, такие как курение, употребление алкоголя и ожирение, чаще встречались у молодых людей, чем у более пожилых. Кардиоэмболический и атеротромботический подтип ИИ в молодом возрасте встречались реже,

чем в более пожилом, в то время как ИИ другой определенной этиологии и ИИ неопределенной этиология встречались чаще у молодых, чем у пожилых. У молодых пациентов с ИИ среди других причин встречались артериальная диссекция, мигрень, гематологические заболевания, васкулопатии.

Терапевтические подходы

Пациентам с ИИ проводится базисная терапия, направленная на стабилизацию состояния и коррекцию тех нарушений, которые могут осложнить восстановление неврологических функций.

В настоящее время тромболитическая терапия является наиболее широко применяемым методом лечения ишемического инсульта [41]. Основной принцип тромболизиса заключается в реканализации и реперфузии церебральных артерий с использованием тромболитических препаратов и механических устройств для тромбэктомии, что в конечном итоге приводит к частичному восстановлению тканей мозга и нервных функций [42]. Однако имеются некоторые ограничения применения, включая узкое терапевтическое временное окно, строгие критерии отбора и риск кровоизлияния [43, 44].

Пациентам любого возраста с верифицированным диагнозом ИИ показана антитромбоцитарная терапия с целью ранней профилактики повторного ОНМК по ишемическому типу и снижения риска летальности. Для профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения пациенты с высоким риском эмболии сердечного происхождения должны получать антикоагулянтную терапию [45].

В Клинических рекомендациях по ведению пациентов с ИИ и ТИА особое внимание уделяется нейропротекции [45]. Основные направления фармакологической нейропротекции связаны с восстановлением клеток ишемической полутени и стимуляцией репаративных процессов. Нейропротекторные стратегии дают наибольшую надежду выжившим после инсульта, в то время как нейрональная защита и регенерация являются основным направлением для эффективного спасения функционального дефицита мозга [46]. Согласно Клиническим рекомендациям пациентам любых возрастных групп рекомендуется назначение цитиколина с целью улучшения функционального исхода [45].

Цитиколин является аббревиатурой цитидин-5'-дифосфохолина (CDP-холин). Это эндогенное химическое соединение. Цитиколин доступен во многих странах в качестве лекарственного средства. В организме человека цитиколин разлагается до цитидина и холина при гидролизе и дефосфорилировании. Впоследствии цитидин и холин являются субстратами для синтеза фосфатидилхолина и CDP-холина в нейронах. Однако детальный механизм функционирования цитиколина недостаточно изучен [47, 48]. Цитиколин обладает минимальной токсичностью и быстро метаболизируется. Продукты метаболизма выводятся в виде углекислого газа. Безопасность цитиколина неоднократно была доказана в исследованиях на животных [49].

Цитиколин обладает комплексными нейропротекторными свойствами [50]. Одним из таких механизмов является повышение уровня сиртуина-1, который регулирует метаболический гомеостаз и старение нейронов [51]. Другой механизм связан с влиянием на уровни нейротрансмиттеров в синапсах. Цитиколин повышает уровень дофамина и норадреналина в центральной нервной системе, что способствует нейропротекции при гипоксии [52]. Холин, один из продуктов распада цитиколина, служит субстратом для синтеза ацетилхолина. Этот нейротрансмиттер также обладает нейропротекторным действием [53, 54]. Цитиколин повышает уровень серотонина, который, как предполагается, также способствует нейропротекторному эффекту [55]. Цитиколин снижает уровень глутамата [56]. Цитиколин является посредником для синтеза фосфатидилхолина. Таким образом, он обладает нейропротекторными свойствами, поскольку большая доступность фосфатидилхолина может стимулировать репарацию и регенерацию поврежденных клеточных мембран нейронов [55, 57, 58]. Другим вероятным механизмом действия является блокирование воспаления (вызванного, например, ишемией) путем ингибирования фосфолипазы А2. Блокируя фосфолипазу А2, цитиколин может способствовать уменьшению воспаления, образования активных форм кислорода (АФК) и повреждения нейронов [59]. Цитиколин также может проявлять антиапоптотические эффекты [60].

Эффективность цитиколина показана как на экспериментальных моделях инсульта [56, 59, 61–63], так и в клинической практике [64–67]. Несколько исследований показали, что цитиколин эффективен для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), включая острую и хроническую ишемию головного мозга, внутримозговое кровоизлияние, глобальную гипоксию головного мозга и нейродегенеративные заболевания (Martynov MY, Gusev EJ. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. Journal of Experimental Pharmacology 2015;7:17–28.). В этих исследованиях утверждается, что лечение цитиколином уменьшает размер инфаркта, снижает концентрацию свободных жирных кислот, уменьшает неврологический дефицит, уменьшает глутамат-опосредованное повреждение, сохраняет уровень фосфатидилхолина и улучшает выживаемость нейронов (Clark WM. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2009;10 (5):839–46. [PMID: 19351232]).

Das S. K. с соавт. в течение 3-месячного наблюдали пациентов с инсультом, которые были разделены на группу цитиколина и контрольную группу. Пациенты, получавшие цитиколин, достигли достоверно более высоких показателей по индексу Бартеля как к 1-му, так и к 3-му месяцу [68]. В другом исследовании изучалось влияние цитиколина на риск смерти через 90 дней после инсульта. Было показано, что лечение цитиколином было независимо связано с более низким риском смертности в течение 30 и 90 дней [69]. В исследовании Alvarez-Sabín с соавт. [70] ученые изучили влияние цитиколина на качество жизни людей

после ишемического инсульта. Пациенты, получавшие цитиколин, имели достоверно лучшее качество жизни по сравнению с контрольной группой (p = 0,041).

Во второй половине девяностых годов в США началось изучение цитиколина для перорального лечения острого ИИ. Первым клиническим исследованием было рандомизированное исследование доза-реакция [66]. В этом двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании три дозы цитиколина (500, 1000 и 2000 мг перорально) сравнивали с плацебо для подтверждения безопасности препарата, определения оптимальной дозы и получения данных об эффективности цитиколина при лечении острого ишемического инсульта. Следующее исследование [71], также многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое и рандомизированное, включало 394 пациента с острым ИИ в бассейне СМА. Пациентам назначали пероральный прием плацебо (n = 127) или 500 мг/сут цитиколина (n = 267). Лечение продолжалось в течение 6 недель и последующее наблюдение еще 6 недель. Анализ post hoc показал, что у пациентов с умеренной и тяжелой степенью инсульта, определяемой исходным уровнем NIHSS (≥ 8), применение цитиколин давало больше шансов на полное выздоровление через 12 недель (21%, плацебо; 33%, цитиколин; p = 0,05), в то время как у пациентов с инсультом легкой интенсивности различий не было обнаружено. В исследование ECCO 2000 [72] были включены 899 пациентов с острым ИИ умеренной и тяжелой интенсивности (исходный уровень NIHSS ≥8). Пациенты были рандомизированы для получения 2000 мг / день цитиколина (n = 453) или плацебо (n = 446) перорально в течение шести недель с последующим наблюдением в течение шести недель. При использовании метода обобщенных оценочных уравнений, определенного Тилли и др. [73], цитиколин значительно превосходил плацебо и полное выздоровление отмечалось в 19% случаев в группе цитиколина по сравнению с 14% в группе плацебо.

Исследователи Южной Кореи проанализировали результаты лечения 4191 больного ишемическим инсультом с использованием пероральной формы цитиколина в суточной дозе от 500 до 2000 мг начиная с первых 24 ч от момента начала заболевания (3736 больных) или позднее (455 больных) и на протяжении не менее 6 нед. В результате терапии отмечено уменьшение неврологического дефицита и степени инвалидности, оцениваемой по индексу Бартел и шкале Ренкина, в конце 6-й недели с момента развития инсульта. В группе из 125 больных, принимавших цитиколин в течение 12 нед, установлено достоверное улучшение показателей неврологических функций по сравнению с группой больных, которые использовали цитиколин в течение 6 нед. Отмечены хорошая переносимость лечения цитиколином, отсутствие серьезных побочных эффектов [74].

В других метаанализах, недавно опубликованных [75, 76], которые объединили двойные слепые исследования, проведенные с цитиколином при острой цереброваскулярной патологии, положительный эффект препарата снова предполагается. Таким образом, цитиколин является одним из самых «доказанных» с прагматической точки зрения доказательной медицины препаратов из группы нейропротекторов и может быть рекомендован к применению у пациентов с первых суток ИИ.

В настоящее время на Российском рынке зарегистрирован отечественный цитиколин (нооактив), который производится на заводе АО «Фармасинтез» и делает терапию более доступной для широкого круга пациентов. Препарат Нооактив (цитиколин) выпускается в стеклянных флаконах по 10 и 30 мл для приема внутрь. Показания к применению Нооактива включают острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии); восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. В остром периоде инсульта уменьшает объем поврежденной ткани, улучшает холинергическую передачу. При приеме внутрь рекомендуемый прием — 1000 мг (10 мл) каждые 12 ч. [77]. Длительность лечения не менее 6 недель.

Наряду с медикаментозной терапией показано, что ранняя мобилизация имеет большое значение для максимального функционального восстановления и независимости после ИИ. Животные модели показали, что нейропластичность и корковая реорганизация, способствующие функциональному улучшению, достигают пика через 7–14 дней после инсульта и длятся около 1 месяца [78]. Считается, что ранняя реабилитация еще больше усиливает эту динамическую постинсультную фазу и помогает пациентам усилить компенсаторные механизмы для уменьшения степени инвалидизации. Данные показывают, что даже у пациентов отделения интенсивной терапии ранняя реабилитация и интенсивность реабилитационных сеансов были связаны с лучшим функциональным исходом [79].

Литература

1. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. Lancet (2020) 396:129–42. doi: 10.1016/s0140–6736 (20) 31179-x.
2. Riksstrokes årsrapport för 2019 års data Accessed April 15, 2022. Available from: https://www.riksstroke.org/wp-content/uploads/2020/09/Riksstroke_Årsrapport-2019_slutversionWEB-1.pdf.
3. Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. Neuroepidemiology. 2020;54 ((2)):171–179.
4. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a Report From the American Heart Association. Circulation. 2021 Feb 23;143 ((8)): e254–e743.
5. Benjamin E. J., Virani S. S., Callaway C. W., et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American heart association. Circulation. 2018;137 doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.

6. Wu S., Wu B., Liu M., et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management. The Lancet Neurology. 2019;18:394–405. doi: 10.1016/S1474–4422 (18) 30500–3.
7. Lehman LL, Khoury JC, Taylor JM, Yeramaneni S, Sucharew H, Alwell K, Moomaw CJ, Pearlso K, Flaherty M, Khatri P, Broderick JP, Kissela BM, Kleindorfer DO. Pediatric stroke rates over 17 years: report from a population-based study.J Child Neurol. 2018; 33:463–467. doi: 10.1177/0883073818767039.
8. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, Billinghurst L, Daniels SR, DeBaun MR, et al; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019 Mar;50 (3): e51-e96. doi: 10.1161/STR.0000000000000183.
9. Gerstl L, Weinberger R, von Kries R, et al. Risk factors in childhood arterial ischaemic stroke: findings from a population-based study in Germany. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22 (3):380–386.
10. Mastrangelo M, Giordo L, Ricciardi G, De Michele M, Toni D, Leuzzi V. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review. Eur J Pediatr. 2022 Jan;181 (1):45–58. doi: 10.1007/s00431–021–04212-x.
11. Sinclair AJ, Fox CK, Ichord RN, Almond CS, Bernard TJ, Beslow LA, et al. Stroke in children with cardiac disease: report from the International Pediatric Stroke Study Group Symposium.Pediatr Neurol. 2015; 52:5–15. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.016.
12. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study.Heart. 2005; 91:795–800. doi: 10.1136/hrt.2004.043323.
13. Venkatesan C, Wainwright MS. Pediatric endocarditis and stroke: a single-center retrospective review of seven cases. Pediatr Neurol. 2008; 38:243–247. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.12.009.
14. Chen K, Williams S, Chan AK, Mondal TK. Thrombosis and embolism in pediatric cardiomyopathy. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013; 24:221–230. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835bfd85.
15. Fox CK, Sidney S, Fullerton HJ. Community-based case-control study of childhood stroke risk associated with congenital heart disease.Stroke. 2015; 46:336–340. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007218.
16. McCrea N, Saunders D, Bagkeris E, Chitre M, Ganesan V. Diagnosis of vertebral artery dissection in childhood posterior circulation arterial ischaemic stroke.Dev Med Child Neurol. 2016; 58:63–69. doi: 10.1111/dmcn.12945.
17. Brandt T, Orberk E, Weber R, Werner I, Busse O, Müller BT, Wigger F, Grau A, Grond-Ginsbach C, Hausser I. Pathogenesis of cervical artery dissections: association with connective tissue abnormalities. Neurology. 2001; 57:24–30.
18. Rafay MF, Armstrong D, Deveber G, Domi T, Chan A, MacGregor DL. Craniocervical arterial dissection in children: clinical and radiographic presentation and outcome.J Child Neurol. 2006; 21:8–16. doi: 10.1177/08830738060210010101.
19. Wintermark M, Hills NK, deVeber GA, Barkovich AJ, Elkind MS, Sear K, Zhu G, Leiva-Salinas C, Hou Q, Dowling MM, Bernard TJ, Friedman NR, Ichord RN, Fullerton HJ; VIPS Investigators. Arteriopathy diagnosis in childhood arterial ischemic stroke: results of the Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke Study.Stroke. 2014; 45:3597–3605. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007404.
20. Rodrigues RM, Farhat SCL, Lucato LT, Sakano TMS, Plaggert PSG, Casella EB, Paz JAD, Schvartsman C. Post-varicella arterial ischemic stroke in children and neurocognitive performance: a 4-year follow-up study. Einstein (Sao Paulo). 2022 May 6;20: eAO6360. doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO6360.
21. Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome.N Engl J Med. 2009; 360:1226–1237. doi: 10.1056/NEJMra0804622.
22. Adil MM, Qureshi AI, Beslow LA, Jordan LC. Transient ischemic attack requiring hospitalization of children in the United States: kids' inpatient database 2003 to 2009.Stroke. 2014; 45:887–888. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004526.
23. Kenet G, Lütkhoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2010; 121:1838–1847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.91367.
24. Felling RJ, Sun LR, Maxwell EC, Goldenberg N, Bernard T. Pediatric arterial ischemic stroke: epidemiology, risk factors, and management.Blood Cells Mol Dis. 2017; 67:23–33. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.03.003.
25. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. Neurology. 2012;79 (17):1781–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318270401d.
26. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, et al. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. Neurology. 2013;81 (12):1089–97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451.
27. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. Lancet Neurol. 2018;17 (9):790–801. doi: 10.1016/S1474–4422 (18) 30233–3.
28. Пизов Н. А., Пизова Н. В. Острые нарушения мозгового кровообращения и пол. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117 (1–2):70–74. Pizov NA, Pizova NV. Sex differences in acute disturbances of cerebral blood circulation. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova. 2017;117 (1–2):70–74.
29. Пизов Н. А., Скачкова О. А., Пизова Н. В., Баранова Н. С. Традиционные и редкие причины ишемического инсульта у лиц 18–50 лет. Consilium Medicum. 2021. Т. 23. № 2. С. 122–126. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20171171270–74.
30. Kono Y, Terasawa Y, Sakai K, Iguchi Y, Nishiyama Y, Nito C, et al. Risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults: a Japanese multicenter prospective study. J Neurol Sci. 2020;417:117068. doi: 10.1016/j.jns.2020.117068.
31. Shaban A, Molian V, Garg A, Limaye K, Leira EC, Adams HP Jr., Secular trends for etiologies of acute ischemic stroke in young adults. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29 (12):105270. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105270.
32. Ohya Y, Matsuo R, Sato N, Irie F, Nakamura K, Wakisaka Y, et al; Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. PLoS One. 2022 Jul 13;17 (7): e0268481. doi: 10.1371/journal.pone.0268481.
33. Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, Cai M, Aarnio K, Arauz A, et al. Global Differences in Risk Factors, Etiology, and Outcome of Ischemic Stroke in Young Adults-A Worldwide Meta-analysis: The GOAL Initiative. Neurology. 2022 Feb 8;98 (6): e573-e588. doi: 10.1212/WNL.0000000000013195.
34. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. Stroke. 2017;48 (7):1744–51. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016599.
35. Kivioja R, Pietila A, Martinez-Majander N, Gordin D, Havulinna AS, Salomaa V, et al. Risk factors for early-onset ischemic stroke: a case-control study. J Am Heart Assoc. 2018;7 (21): e009774. doi: 10.1161/JAHA.118.009774/
36. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, Godefroy O Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. Neurology. 2002;59 (1):26.

37. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. JAMA Neurol. 2013 Jan;70 (1):51–7.
38. Vargas-Murcia JD, Isaza-Jaramillo SP, Vallejo-Mesa DM, Carvajal-Muñoz D. Ischemic stroke in young patients in Medellín, Colombia. BMC Neurol. 2022 Sep 22;22 (1):363. doi: 10.1186/s12883–022–02895–9.
39. Стаховская Л. В., Клочихина О. А., Богатырева М. Д., Чугунова С. А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг.). Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 8–11.
40. Petty G. W., Brown R. D. et al. Ischemic Stroke Subtypes A Population-Based Study of Functional Outcome, Survival, and Recurrence. Stroke. 2000;31:1062.
41. Block HS, Biller J. Commonly asked questions: Thrombolytic therapy in the management of acute stroke. Expert Rev Neurother. 2013;13:157–165. doi: 10.1586/ern.12.163.
42. Murray V, Norrving B, Sandercock PA, Terént A, Wardlaw JM, Wester P. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. J Intern Med. 2010;267:191–208. doi: 10.1111/j.1365–2796.2009.02205.x.
43. Derraz I. The end of tissue-type plasminogen activator's reign? Stroke. 2022;53:2683–2694. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.039287.
44. Leslie-Mazwi T., Chandra R. V., Fraser J. F., et al. AHA/ASA 2018 AIS guidelines: impact and opportunity for endovascular stroke care. Journal of Neurointerventional Surgery. 2018;10:813–817. doi: 10.1136/neurintsurg-2018–013911.
45. Акжигитов Р. Г., Алекян Б. Г., Алферова В. В., Белкин А. А., Беляева И. А., Бойцов С. А., и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2021.
46. Zhao Y., Zhang X., Chen X., Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (Review) International Journal of Molecular Medicine. 2022;49 doi: 10.3892/ijmm.2021.5070.
47. Iulia C., Ruxandra T., Costin L. — B., Liliana-Mary V., Chitu I., Tudosescu R., Leasu-Branet C., Voinea L. — M. Citicoline — A neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. Romanian J. Ophthalmol. 2017;61:152–158.
48. Roohi-Azizi M., Arabzadeh S., Amidfar M., Salimi S., Zarindast M. R., Talaei A., Akhondzadeh S. Citicoline Combination Therapy for Major Depressive Disorder. Clin. Neuropharmacol. 2017;40:1–5. doi: 10.1097/WNF.0000000000000185.
49. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: Facts, doubts and unresolved issues. Cns Drugs. 2014;28:185–193. doi: 10.1007/s40263–014–0144–8.
50. Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. Nutrients. 2020 Oct 12;12 (10):3113. doi: 10.3390/nu12103113.
51. Herskovits A. Z., Guarente L. P. SIRT1 in Neurodevelopment and Brain Senescence. Neuron. 2014;81:471–483. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.028.
52. Secades J. J. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2016 update. Rev. De Neurol. 2016;63: S1–S73.
53. Synoradzki K., Grieb P. Citicoline: A Superior Form of Choline? Nutrients. 2019;11:1569. doi: 10.3390/nu11071569.
54. Blusztajn J. K., Slack B. E., Mellott T. J. Neuroprotective Actions of Dietary Choline. Nutrients. 2017;9:815. doi: 10.3390/nu9080815.
55. Roohi-Azizi M., Torkaman-Boutorabi A., Akhondzadeh S., Nejatisafa A. — A., Sadat-Shirazi M. — S., Zarrindast M. — R. Influence of citicoline on citalopram-induced antidepressant activity in depressive-like symptoms in male mice. Physiol. Behav. 2018;195:151–157. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.08.002.
56. Hurtado O., Moro M. A., Cárdenas A., Sanchez V., Fernández-Tomé P., Leza J. C., et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. Neurobiol. Dis. 2005;18:336–345. doi: 10.1016/j.nbd.2004.10.006.
57. D'Orlando K.J., Sandage B. W. Citicoline (CDP-Choline): Mechanisms of action and effects in ischemic brain injury. Neurol. Res. 1995;17:281–284. doi: 10.1080/01616412.1995.11740327.
58. Babb S., Wald L., Cohen B., Villafuerte R., Yurgelun-Todd D., Renshaw P. Chronic citicoline increases phosphodiesters in the brains of healthy older subjects: An in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. Psychopharmacol. 2002;161:248–254.
59. Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. J. Neurosci. Res. 2003;73:308–315. doi: 10.1002/jnr.10672.
60. Gandolfi S. A., Marchini G., Caporossi A., Scuderi G., Tomasso L., Brunoro A. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. Nutrients. 2020;12:793. doi: 10.3390/nu12030793.
61. Boismare F, Le Poncin M, Lefrançois J, Lecordier JC. Action of cytidine diphosphocholine on functional and hemodynamic effects of cerebral ischemia in cats. Pharmacology 1978; 17: 15–20.
62. Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: Possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection. J Neurochem 2000; 75: 2528–35.
63. Hurtado O, Cardenas A, Pradillo JM, Morales JR, Ortego F, Sobrino T, et al. A chronic treatment with CDP-choline improves functional recovery and increases neuronal plasticity after experimental stroke. Neurobiol Dis 2007; 26: 105–11.
64. Bruhwyler J, Van Dorpe J, Géczy J. Multicentric open-label study of the efficacy and tolerability of citicoline in the treatment of acute cerebral infarction. Curr Ther Res 1997; 58: 309–16.
65. Cho H. — J., Kim Y. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: Drug surveillance study in 4,191 cases. Methods Find. Exp. Clin. Pharm. 2009;31:171. doi: 10.1358/mf.2009.31.3.1364241.
66. Clark W. M., Warach S. J., Pettigrew L. C., Gammans R. E., Sabounjian L. A. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology. 1997;49:671–678. doi: 10.1212/WNL.49.3.671.
67. Seifaddini R., Hamze M. A., Iranmanesh F., Arvan H., Naghibzadeh-Tahami A. The Effects of Citicoline on Cerebrovascular Hemodynamic Status in Ischemic Stroke Patients. J. Kerman Univ. Med. Sci. 2017;24:480–486.
68. Das S. K., Ghosh S., Nath T., Ghosh K. C., Bhattacharyya R., Mondal G. P. The effect of citicoline on stroke: A comparative study from the Eastern part of India. Neurol. India. 2015;63:697–701. doi: 10.4103/0028–3886.166538.
69. Leon-Jimenez C., Chiquete E., Cantu C., Miramontes-Saldana M.J., A Andrade-Ramos M., Ruiz-Sandoval J. L. Citicoline for acute ischemic stroke in Mexican hospitals: A retrospective postmarketing analysis. Methods Find. Exp. Clin. Pharm. 2010;32:325–330.
70. Álvarez-Sabín J., Santamarina E., Maisterra O., Jacas C., Molina C., Quintana M. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. Int. J. Mol. Sci. 2016;17:390. doi: 10.3390/ijms17030390.
71. Clark W, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LA, Gammans RE. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. Stroke 1999; 30: 2592–7.

72. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski UE. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. Neurology 2001; 57: 1595–602.
73. Tilley BC, Marler J, Geller NL, Lu, M, Legler J, Brott T, et al. Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Trial. Stroke 1996; 27: 2136–42.
74. Cho H. J., Kim Y. J. Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2009;31:171–6.
75. Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. Rev Neurol Dis 2008; 5: 167–77.
76. Lee M, Towfighi A, Saver JL. Choline precursors in acute and subacute ischemic and hemorrhagic stroke: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2010; 41: e263.
77. https://www.vidal.ru/drugs/nooactiv?ysclid=lgv0xr3au4466552952.
78. Krakauer JW, Carmichael ST, Corbett D, et al. Getting neurorehabilitation right: What can be learned from animal models?. Neurorehabil Neural Repair. 2012; 26:923–931.
79. Hu MH, Hsu SS, Yip PK, et al. Early and intensive rehabilitation predicts good functional outcomes in patients admitted to the stroke intensive care unit. Disabil Rehabil. 2010; 32:1251–1259.