

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДОЛА В КОМПЛЕКСНОМ КОНСЕРВАТИВНОМ И АНГИОХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

КАНДЫБА Д.В., ЖУЛЁВ Н.М., СОКУРЕНКО Г.Ю.,
МАРКОВА О.С., НИКОЛАЕВА О.Ю., ЗУЕВА О.Н.

*Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования*

Резюме. На основании комплексного клинического и лучевого исследования 272 больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения при патологии экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий выделены основные патогенетические факторы в четырех группах. Исследованы показатели антиоксидантной системы в эритроцитах крови. На основании динамического нейрофизиологического обследования и сравнения с контрольными группами изучена и определена эффективность мексидола в лечении и профилактике ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, экстракраниальные артерии, мексидол.

Abstract. Proceeding from complex and radial study of 272 patients with ischemic disorders of cerebral circulation, in presence of pathological changes of the carotid and vertebral arteries' extracranial segments, the main pathogenetic factors were distinguished in four groups. Parameters antioxidativ systems in erythrocyte blood are investigated. On the basis of dynamic neurophysiology inspections and comparisons with control groups efficiency mexidol in treatment and preventive maintenance of ischemic infringements of brain blood circulation is investigated and determined.

Key words: ischemic stroke, extracranial arteries, mexidol.

Адрес для корреспонденции: 193015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41, кафедра невропатологии, р.тел. 275-76-86 добавочный 402, моб.тел. (812) 937-75-74. e-mail: kandiba_d@mail.ru. - Кандыба Д.В.

Введение. Ежегодно в Санкт-Петербурге заболевает инсультом около 20 тысяч человек. Соотношение ишемических и геморрагических инсультов составляет 5:1. Летальность при острых нарушениях мозгового кровообращения составляет в Санкт-Петербурге 24% при лечении в стационаре и при лечении в домашних условиях 43%. К концу года с момента заболевания летальность достигает 55%, а в течение 4-5 лет из числа выживших в остром периоде умирает половина. [2,3,4]. Распространенность окклюзирующих заболеваний ветвей ду-

ги аорты составляет 3-5% среди населения 40-60 – летнего возраста [3,5]. Изучение патогенетической роли патологии экстракраниальных артерий в развитии ишемических нарушений мозгового кровообращения, в частности ишемического инсульта, является актуальным и приоритетным направлением современной ангионеврологии [6]. Несмотря на увеличение гемодинамических показателей на фоне вазоактивной и нейропротективной терапии у больных с церебральной ишемией, обусловленной патологией экстракраниальных артерий, не редко отмечается отсутствие значимого клинического улучшения. Данный факт заставляет проводить активный поиск новых дополнительных механизмов антигипоксической защиты головного мозга. Головной мозг весьма чувствителен к гиперпродукции свободных радикалов и «окислительному стрессу», которые ведут к: деструкции мембран, длительному спазму сосудов, срыву цереброваскулярной ауторегуляции, прогрессированию постишемического отека и усугублению дезинтеграции нейронов при хронической церебральной ишемии [7,8]. Ишемия мозга – процесс, вырастающий из локальных нарушений кровообращения как комбинация гипоксии (понижения уровня снабжения клеток кислородом), гипогликемии (снижения притока глюкозы к клеткам) и ацидоза (за кислнения от накопления в клетках продуктов гликолиза, которые не могут быть унесены с током крови). Для устранения данных изменений следует восстановить нормальное кровоснабжение головного мозга [1]. Однако на фоне мощной реперфузии, наблюдаемой после операций на экстракраниальных артериях, восстановление снабжения тканей кислородом чревато активацией процессов перекисного окисления липидов и оксидантного стресса, что обуславливает необходимость дополнительно использовать мощный и эффективный антиоксидант.

Материал и методы

В рамках данного исследования нами было обследовано 272 пациента с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения экстракраниального генеза, которые были разделены на 4 группы: I группа - 46 больных с вертебрально-базилярной недостаточностью (ВБН), обусловленной патологией экстракраниальных отделов позвоночных артерий (ПА) (женщин 34, мужчин 12); II группа - 32 больных с поражением экстракраниальных отделов сонных артерий (женщин 13, мужчин 19); III группа - 74 больных пожилого и старческого возраста с вертебрально-базилярной недостаточностью экстракраниального генеза (возраст от 61 до 91 года, обследованы в СПб ГУЗ Госпиталь для ветеранов войн); IV группа - 120 больных, которым выполнены операции на экстракраниальных отделах сонных и/или позвоночных артерий. Пациентам IV группы выполнялись операции на артериях каротидного или вертебрально-базилярного бассейнов (нередко несколько операций у одного больного): на позвоночной артерии прооперировано 34 больных (подгруппа 1), на сонной артерии – 86 больных (подгруппа 2). Наиболее распространенные виды оперативных вмешательств у обследованных больных: эндартерэктомия внутренней сонной артерии (ВСА), эндартерэктомия позвоночной артерии (ПА), резекция и транспозиция сонных или позвоночных артерий по поводу патологической извитости, операция Пауэрса на ПА. Возраст большинства больных I, II, IV групп был от

40 до 60 лет. Пациенты III группы (пожилого и старческого возраста с ВБН) на основании комплексного неврологического и лучевого обследования распределены на 3 клинко-патогенетических варианта (подгруппы) развития ВБН: 1-я подгруппа - 27 больных с вертеброгенной ВБН; 2-я подгруппа - 24 больных с ВБН, обусловленной поражением экстракраниальных отделов позвоночных артерий; 3-я подгруппа - 23 больных с ВБН при патологии экстракраниальных отделов сонных артерий.

Использовались следующие методы диагностики: клинко-неврологическое обследование с дополнительными функциональными пробами (для объективизации динамики клинических синдромов разработана 5 бальная шкала); рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональными пробами (**рис.1**); магнитно-резонансная томография головного мозга (**рис.2**) и шейного отдела позвоночника; ультразвуковая доплерография (**рис.3**), в том числе с определением индекса фотореактивности и поворотами головы; дуплексное сканирование сосудов шеи (**рис.4**); магнитно-резонансная ангиография сосудов шеи и головного мозга; у оперированных больных рентгенконтрастная ангиография; слуховые стволовые вызванные потенциалы с дополнительными пробами (патент №2005111690); когнитивные вызванные потенциалы головного мозга Р-300, нейропсихологическое тестирование (тест Спилбергера, опросник качества жизни SF 36, шкала оценки когнитивных качеств MMSE); стабиллография с дополнительными нагрузочными пробами. Большинство диагностических методик, за исключением рентгенографии, томографии, ангиографии, проводились до/после и через шесть месяцев после лечения.



Рис. 1. Рентгенограмма краниовертебральной области. Аномалия Киммерле.



Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга. Ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии.

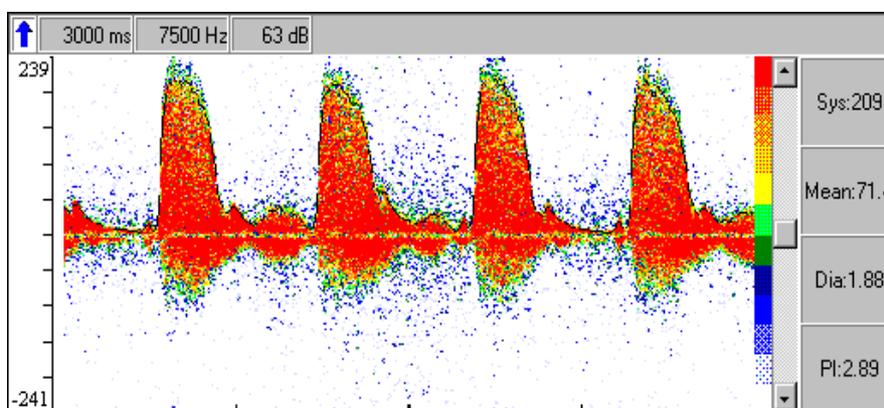


Рис. 3. Допплерография. Выраженный стеноз внутренней сонной артерии.

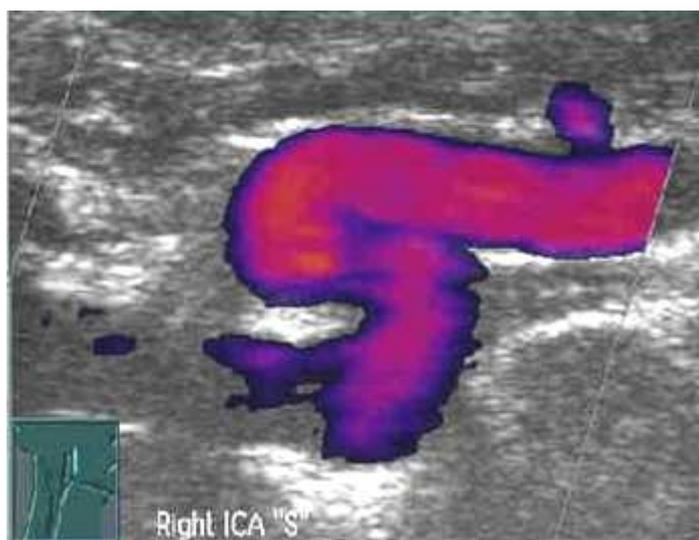


Рис. 4. Дуплексное сканирование. S – образная извитость внутренней сонной артерии.

Дополнительно проводилось исследование состояния антиоксидантной системы (АОС) и интенсивности процессов перекисного окисления липидов

(ПОЛ) в трех группах. Для оценки состояния АОС и ПОЛ кровь забирали из локтевой вены. Исследованию подвергались эритроциты после отмывания по стандартной методике. В эритроцитах пациентов определяли ряд показателей свободнорадикальных процессов и системы глутатиона: концентрация восстановленного глутатиона (ВГ) по методике G.L.Ellman (1959) в модификации С.И.Глушкова (1998), сульфгидрильных групп белков (СГ) по методике G.Bellomo (1990), малонового диальдегида (МДА) по методике M.Uchiyama (1978), активности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ) по методике A.Kornberg et al (1955), глутатион-редуктазы (ГР) по методике I.Carlberg, B.Mannervik (1985), глутатион-пероксидазы (ГП) по методике А.Н.Гавриловой (1986), каталазы по методике М.А.Королюк (1988). Исследование АОС проводилось после лечения, в сравнении с группами контроля (в лечении которых не использовался мексидол).

Мексидол в основных исследуемых группах применялся в комплексе с реперфузионной и нейропротективной терапией, в дозе 4 мл в/в струйно на 10 мл физ.раствора, № 10 на курс лечения. Наиболее важными положительными эффектами при применении мексидола являются – антигипоксический и антиоксидантный, церебропротективный с дополнительным улучшением реологических свойств крови, анксиолитический и стресспротективный. Такое сочетание позволяет достаточно эффективно, в комплексе с базовой терапией, достигать уменьшения церебральной ишемии особенно у пациентов пожилого и старческого возраста с ВБН и пациентам, которым показано оперативное лечение патологии экстракраниальных артерий. У пациентов пожилого и старческого возраста с ВБН вместе с мексидолом применялось внутривенное лазерное облучение крови (гелий-неоновый лазерный терапевтический аппарат АЛТ - 101П с мощностью 1,5 мВт и длиной волны 632,8 нм; игла с проведенным через нее стерильным одноразовым световодом, присоединенным к аппарату, вводилась в кубитальную вену; продолжительность сеанса составляла 20 минут; курс состоял из 7 процедур, проводившихся через день).

Результаты и их обсуждение

Особенности клинико-неврологической симптоматики в различных группах обследованных больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения, обусловленными патологией экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические проявления ишемических нарушений мозгового кровообращения экстракраниального генеза

Синдромы	Группа I (n=46)	Группа II (n=32)	Группа III (n=74)		
			Подгруппа 1 (n=27)	Подгруппа 2 (n=24)	Подгруппа 3 (n=23)
Вестибулярный	46 (100%)	8 (25%)	27 (100%)	24 (100%)	7 (30,4%)

Синдромы	Группа I (n=46)	Группа II (n=32)	Группа III (n=74)		
			Подгруппа 1 (n=27)	Подгруппа 2 (n=24)	Подгруппа 3 (n=23)
Мозжечковый	34 (73,9%)	5 (15,6%)	20 (74%)	24 (100%)	23 (100%)
Головная боль	27 (58,6%)	14 (43,7%)	11 (40,7%)	3 (12,5%)	13 (56,5%)
Кохлеарный	46 (100%)	11 (34,7%)	14 (51,8%)	21 (87,5%)	17 (73,9%)
Вертеброгенная боль	26 (56,5%)	8 (25%)	24 (88,8%)	9 (37,5%)	5 (21,7%)
Обмороки и падения	28 (60,8%)	6 (18,7%)	8 (29,6%)	14 (58,3%)	15 (65,2%)
Зрительные расстройства	32 (69,5%)	19 (59,3%)	6 (22,2%)	8 (33,3%)	19 (82,6%)
Проводниковая очаговая симптоматика	18 (39,1%)	23 (71,8%)	4 (14,8%)	5 (20,8%)	15 (65,2%)
Транзиторные ишемические атаки	36 (78,2%)	17 (53,1%)	5 (18,5)	17 (70,8%)	6 (26%)
Ишемический инсульт в анамнезе	11 (23,9%)	9 (28,1%)	4 (14,8%)	5 (20,8%)	8 (34,7%)

В клинической картине цереброваскулярной болезни у больных, подвергшихся оперативному лечению патологии экстракраниальных артерий (IV группа), малосимптомное течение хронического нарушения мозгового кровообращения было у 19 (15,8%) больных, транзиторные ишемические атаки отмечались у 73 (60,8%) больных, последствия ишемического инсульта – у 28 (23,3%) больных. На основании тщательного клинико-неврологического и лучевого обследования выявлены наиболее значимые патогенетические факторы церебральной ишемии при различной патологии магистральных артерий головного мозга.

В I-й группе (n=46): стеноз (доминирующее большинство в устье артерии) ПА был выявлен у 31 (67,5%) больного, патологическая извитость ПА – у 8 (17,4%) больных (рис.5), экстра-интракраниальные стенозы в сосудах вертебрально-базилярного бассейна – у 5 (10,8%) больных, экстравазальное сдавление позвоночных артерий – у 2 (4,5%) больных.

Во II-й группе (n=32): атеросклеротическая стенозирующая, гемодинамически значимая бляшка в устье внутренней сонной артерии (ВСА) была выявлена у 17 (53,1%) больных, патологическая извитость ВСА (рис. 6), часто в со-

четании с атеросклеротическим поражением – у 11 (34,3%) больных, тандем стенозы в каротидном бассейне – у 4 (12,5%) больных.

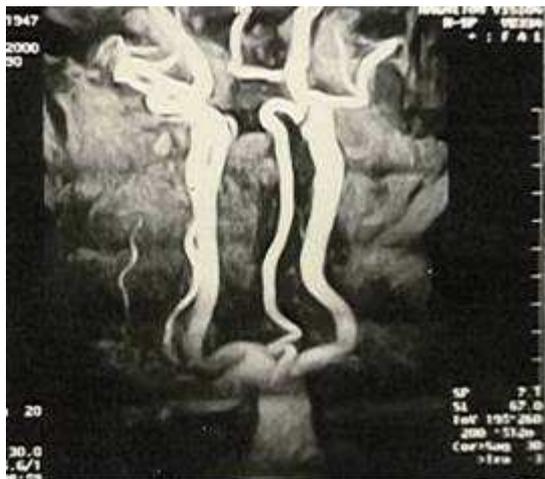


Рис. 5. Магнитно-резонансная ангиограмма. Патологическая извитость левой позвоночной артерии.



Рис. 6. Рентгенконтрастная ангиограмма. Патологическая извитость левой общей сонной артерии и левой внутренней сонной артерии.

В III-й группе: - подгруппа 1 (n=27): деформирующий унковертебральный артроз – у 10 (37%) больных; патология кранио-вертебральной области (аномалии, обызвествление атланта-окципитальной связки) – у 7 (25,9%) больных; нестабильность дегенеративно измененных позвоночных сегментов – у 6 (22,2%) больных; атеросклеротическое поражение ПА (чаще в устье) – у 4 (14,8%) больных.

- подгруппа 2 (n=24): атеросклеротическое поражение ПА – у 14 (58,3%) больных; извитость ПА – 5 (20,8%) больных; экстра-интракраниальные стенозы в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ) – у 3 (12,5%) больных; экстравазальное воздействие на ПА – у 2 (8,3%) больных.

- подгруппа 3 (n=23): стеноз в области бифуркации общей сонной артерии и в устье внутренней сонной артерии, «тандем-стенозы» экстра-интракраниальных отделов ВСА – у 11 (47,8%) больных; снижение кровотока

по ПА и сосудам ВББ – у 8 (34,7%) больных; патологическая извитость внутренних сонных артерий (часто с двух сторон) – у 4 (17,3%) больных.

В IV-й группе: - подгруппа 1 (n=34): атеростенотическое поражение ПА – у 14 (41,1%) больных (**рис.7**); сочетание атеростеноза и патологической извитости ПА – у 8 (23,3%) больных; сочетание патологической извитости и экстравазального сдавления ПА – у 11 (32,3%) больных; сочетание экстравазального воздействия и аномалий строения ПА – у 3 (8,8%) больных.

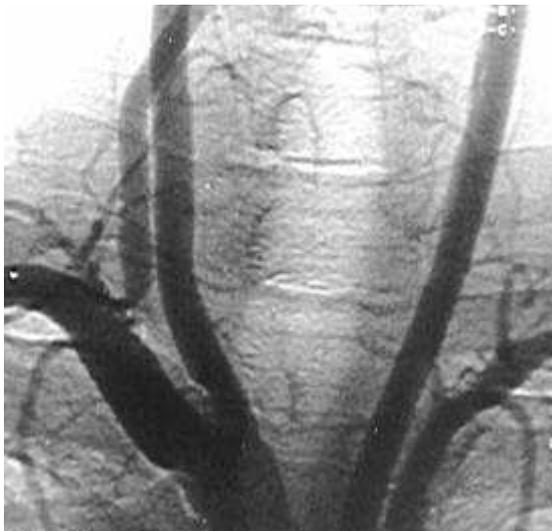


Рис. 7. Рентгенконтрастная ангиограмма. Стеноз в устье правой позвоночной артерии.

- подгруппа 2 (n=86): атеростенозирующее (или окклюзирующее (**рис.8**)) поражение общей сонной артерии и/или внутренней сонной артерии, и/или наружной сонной артерии – у 51 (59,3%) больного; патологическая извитость ВСА – у 24 (27,9%) больных; сочетание атеростеноза и патологической извитости ВСА – у 11 (12,7%) больных.



Рис. 8. Рентгенконтрастная ангиограмма. Окклюзия левой общей сонной артерии.

В исследование состояния и динамики показателей антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в эритроцитах были включены пациенты пожилого и старческого возраста с вертебрально-базиллярной недостаточностью (группа III) и две подгруппы пациентов, оперированных на позвоночных (подгруппа 1) или сонных (подгруппа 2) артериях. Контрольные группы пациентов получали базисную консервативную и хирургическую терапию, а пациентам основной группы к лечению добавлен мексидол внутривенно по 4 мл с последующим таблетированным приемом в течение двух месяцев.

Таблица 2

Динамика показателей АОС и ПОЛ у обследованных пациентов

Показатель	Группа пациентов	Пациенты из III группы (n = 26)	Пациенты из IV группы (подгруппа 1) (n = 22)	Пациенты из IV группы (подгруппа 2) (n = 49)
ВГ (мкмоль/г. гемоглобина)	основная	3,65 ± 0,54*	5,21 ± 0,29	6,46 ± 0,37*
	контрольная	3,12 ± 0,42	5,14 ± 0,31	4,34 ± 0,22
СГ (мкмоль/г. гемоглобина)	основная	3,01 ± 0,56	4,51 ± 0,61	6,66 ± 0,74*
	контрольная	3,08 ± 0,38	4,35 ± 0,56	4,67 ± 0,46
МДА (нмоль/г. гемоглобина)	основная	6,67 ± 0,35*	9,62 ± 1,21	7,83 ± 0,78
	контрольная	8,21 ± 0,23	9,87 ± 0,92	8,07 ± 0,94
Г-6-Ф-ДГ (мкмоль/мин.г. гемоглобина)	основная	7,35 ± 0,54*	3,67 ± 0,53	3,86 ± 0,35*
	контрольная	5,23 ± 0,45	3,14 ± 0,41	3,02 ± 0,45
ГР (мкмоль/мин.г. гемоглобина)	основная	342,3 ± 34,0*	179,7 ± 42,5*	226,0 ± 24,1
	контрольная	209,0 ± 23,8	182,3 ± 21,5	226,4 ± 17,8
ГП (мкмоль/мин.г. гемоглобина)	основная	0,276 ± 0,028	0,369 ± 0,030	0,345 ± 0,017*
	контрольная	0,234 ± 0,023	0,362 ± 0,021	0,247 ± 0,039
Каталаза (мкмоль/мин.г. гемоглобина)	основная	17,70 ± 1,21*	17,26 ± 1,39	17,32 ± 0,98*
	контрольная	16,70 ± 1,09	16,89 ± 1,18	16,29 ± 1,27

* - Достоверность различия между группами P<0,05

Во всех трех группах обследованных больных отмечалось снижение содержания восстановленного глутатиона и сульфгидрильных групп, что свидетельствует о значимой нагрузке на антиоксидантную систему. Однако отмечается статистически значимая разница между основной и контрольной группой у пациентов, прооперированных на сонных артериях. Анализ показателей АОС и ПОЛ у пациентов с патологией экстракраниальных артерий свидетельствует о прямой зависимости между степенью и тяжестью хронической церебральной ишемии и снижением уровня восстановленного глутатиона и сульфгидрильных

групп белков. Увеличение среднего содержания восстановленного глутатиона (ВГ) у пациентов 2-й подгруппы можно объяснить восстановлением кислородозависимого дыхания, накоплением НАДФ.Н и макроэргических соединений, необходимых для синтеза ВГ в тканях печени и головного мозга и его дальнейшим переносом в эритроциты крови. Уровень малонового диальдегида (МДА), как показателя активности перекисного окисления липидов, был повышен у пациентов после операции на экстракраниальных артериях, особенно в подгруппе 1 (операция на позвоночной артерии). По сравнению с контрольными группами МДА был ниже у всех трех основных групп больных, получающих мексидол. У пациентов пожилого и старческого возраста с ВБН (III группы) выявлено статистически более значимое увеличение среднего содержания глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ) и глутатион-редуктазы (ГР) по сравнению с больными из группы IV и контрольной группы. Данные ферментные системы являются показателями уровня компенсации. На основании этого можно оценить пациентов III группы как находящихся в адаптивной фазе, а пациентов 1-й и 2-й подгруппы, как находящихся в фазе субкомпенсации. Подводя итог оценке изменениям количественных средних значений маркеров АОС и ПОЛ можно отметить статистически значимые различия показателей в различных группах больных и на фоне лечения мексидолом, в сравнении с контрольными группами. Наличие умеренной разницы показателей АОС у больных с преимущественным поражением каротидного или вертебрально-базилярного бассейнов требует дальнейших и более углубленных исследований.

Изучение показателей качества жизни пациентов оперированных на сонных или позвоночных артериях позволило выявить следующие закономерности. Наибольшая положительная динамика отмечалась у пациентов с поражением каротидного бассейна и не имеющих в анамнезе инсульта. Достоверное улучшение качества жизни наблюдалось по следующим показателям: «физическая активность», «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности», «общее здоровье», «психическое здоровье». У пациентов пожилого и старческого возраста III группы на фоне лечения мексидолом в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови улучшились показатели: «социальная активность», «психическое здоровье», «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности». Данный эффект мексидола свидетельствует об его анксиолитическом, редуцирующем и антистрессовом воздействии на пациентов с хронической вертебрально-базилярной недостаточностью. Это очень важно, поскольку из-за частого головокружения, обмороков, нарушения функции ходьбы эти больные становятся социально и физически ограничены. Хроническое пароксизмальное течение вертебрально-базилярной недостаточности при патологии экстракраниальных отделов позвоночных артерий приводит к повышению уровня ситуационной и реактивной тревожности у обследованных больных по данным теста Спилбергера. Уменьшение признаков астенизации, депрессии и тревожности отмечалось после комплексного лечения с применением мексидола. Для коррекции данных расстройств особенно эффективным было сочетание курсов внутримышечного введения мексидола с длительным (2-3 месяца) таблетированным приемом.

Наибольшие нарушения в показателях когнитивных функций были выявлены у пациентов с сочетанными выраженными поражениями каротидного (атеростеноз обеих внутренних сонных артерий, превышающий 70% по площади сечения) и вертебрально-базилярного бассейнов. Дополнительным неблагоприятным фактором служили невысокие цифры системного артериального давления и сопутствующая кардиальная патология. Когнитивные нарушения оценивались по шкале «Мини-исследование умственного состояния» (MMSE), где в баллах отмечается наличие и степень выраженности следующих показателей: ориентация, восприятие, внимание и счет, память, речь, чтение, письмо. Также у пациентов IV группы проводилось исследование когнитивных вызванных потенциалов Р-300. При оценке когнитивного обследования было отмечено отсутствие значимых изменений сразу после лечения. Через 6 месяцев после операции и курса лечения мексидолом положительный эффект с увеличением когнитивных показателей и уменьшением латентности Р-300 более чем на 30 мс отмечался у большинства пациентов оперированных на позвоночных артериях. Отмечается пропорциональная зависимость между повышением латентности Р-300 на 60-80 мс и уменьшением баллов по тестированию MMSE на 3-8 баллов у пациентов с патологией экстракраниальных артерий, перенесших ишемический инсульт.

Выводы

1. Комплексная клиничко-лучевая диагностика пациентов с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения, которые обусловлены патологией экстракраниальных артерий, позволяет выявить наиболее значимые патогенетические факторы, учитывая которые возможно подойти к проблеме профилактики ишемического инсульта более целенаправленно и эффективно.

2. Исследование показателей антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов в эритроцитах позволяет уточнить степень устойчивости головного мозга к хронической ишемии и определить показания к обязательному дополнительному назначению антиоксидантов (в частности мексидола).

3. Применение мексидола у пациентов пожилого и старческого возраста с вертебрально-базилярной недостаточностью экстракраниального генеза позволило улучшить показатели: клиничко-неврологического статуса, качества жизни, маркеров состояния АОС и ПОЛ, компьютерной стабیلлографии, когнитивных функций.

4. Использование препарата мексидол в до- и послеоперационном лечении больных с гемодинамически значимой патологией экстракраниальных артерий позволяет повысить безопасность хирургического вмешательства и уменьшить выраженность постоперационного гиперперфузионного синдрома. При этом улучшаются адаптационно-компенсаторные возможности организма и устойчивость головного мозга к хронической ишемии, и резким изменениям объемного мозгового кровотока.

Литература

1. Болдырев, А.А. Окислительный стресс и мозг / А.А. Болдырев // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – №4. – С. 21-28.
2. Вавилов, В.Н. Диагностика и лечение поражений прецеребральных артерий: учебное пособие / В.Н. Вавилов, К.К. Токаревич, В.М. Лапина. – СПб., 1998. – С. 4-17.
3. Предупреждение ишемического инсульта: неврологические и ангиохирургические аспекты / Верещагин Н.В.[и др.] // Клин. мед. – 1992. – № 11-12. – С. 5-9.
4. Верещагин, Н.В. Нейронаука и клиническая ангионеврология: проблемы гетерогенности ишемических поражений головного мозга / Н.В. Верещагин // Вестник РАМН. – 1993. – № 7. – С. 40-42.
5. Актуальные вопросы клинической ангионеврологии / Б.С. Виленский [и др.]. // Материалы и тезисы научно-практической конференции врачей-неврологов Северо-Западного региона России. – СПб, 1997. – С. 12-14.
6. Инсульт экстракраниального генеза: руководство для врачей./ Н.М. Жулёв. – СПб: МАПО, 2004г. – 587с.
7. Максимова, М.Ю. Перекисное окисление липидов и гемостатическая активация при ишемическом инсульте: автореф. ... дис. канд. мед. наук / М.Ю. Максимова. – Москва,. 1996. – С.3-5.
8. Румянцева, С.А. Комплексная антиоксидантная терапия реамберином у больных с критическими состояниями неврологического генеза / С.А. Румянцева // «Реамберин: реальность и перспективы»: сборник научных статей. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 74-98.