

Ишемический инсульт у пациента молодого возраста на фоне нарушения реологических свойств крови

М.М. Танамян, Н.Г. Омельченко, О.В. Лагода, Д.Ю. Бархатов, Р.Н. Коновалов, А.О. Четкин, М.В. Костырева, А.А. Шабалина

Инсульт в молодом возрасте представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему [2]. Распространенность инсульта в молодом возрасте (до 45 лет) составляет от 2,5 до 10% всех случаев нарушений мозгового кровообращения и продолжает увеличиваться [4, 6].

У молодых пациентов обычно не обнаруживаются основные и наиболее известные факторы риска ишемических нарушений мозгового кровообращения, характерные для пожилого возраста, – артериальная гипертония, атеросклероз, ИБС, сахарный диабет и т.д. У таких больных важную роль в развитии ишемического инсульта мо-

гут играть относительно редкие для других возрастных групп причины, такие как пролапс митрального клапана, незаращение овального отверстия, антифосфолипидный синдром, фибромускулярная дисплазия, васкулиты, прием оральных контрацептивов. Важное значение в развитии ишемического инсульта у лиц молодого возраста имеют тромбофилические состояния, основу которых составляют генетически обусловленные или приобретенные нарушения в системе гемореологии и гемостаза [1].

Приводим собственное наблюдение гемореологического подтипа ишемического инсульта у пациента молодого возраста.

Больной К., 38 лет, поступил в Научный центр неврологии РАМН 10.09.2007 г.; при поступлении жалоб не предъявлял из-за выраженных речевых нарушений.

Анамнез собран со слов родственников пациента. С 2006 г. у пациента периодически возникали головные боли, купировавшиеся анальгетиками, а также кратковременные эпизоды “рассеянности”, “задумчивости”, во время которых он не сразу реагировал на словесное обращение. В апреле 2007 г. на фоне учащения указанных состояний впервые зарегистрировано повышение артериального давления до 145/110 мм рт. ст. В июле 2007 г. жена отметила эпизоды слабости и нарушения функции правой руки, трудности при одевании (не знал, как правильно надеть вещь, “забыл” порядок одевания); участились состояния “рассеян-

ности”; не сразу видел предметы, находившиеся слева. С 1 августа 2007 г. больной стал дезориентирован, отмечалось неадекватное поведение, нарушение понимания обращенной речи. 2 августа консультирован неврологом, который расценил слабость в правой руке как “неврит правого локтевого нерва”. 4 августа при повторном осмотре отмечено нарастание неврологической симптоматики: появилась легкая слабость в правой ноге, возросли трудности при выполнении команд.

В связи с ухудшением состояния больному 13 августа было проведено МРТ-исследование головного мозга, выявившее очаговые изменения в обоих полушариях различной степени давности и характера: инфаркты в сером и прилежащем белом веществе теменно-височной области и лобной доли левого полушария, постинфарктные изменения в задних отделах височной доли правого полушария. 14 августа был госпитализирован в ГКБ г. Жуковского, где при поступлении в неврологическом статусе выявлялись затороженность, не критичность к своему состоянию, симптом Кернига справа, легкий экзофтальм и гиперемия конъюнктивы слева, болезненность точек выхода первых ветвей тройничных нервов, сглаженность правой носогубной складки, девиация языка вправо, правосторонний гемипарез пирамидного типа. Учитывая наличие общемозговой и менингеальной симптоматики, проводился дифференциальный диагноз между герпетическим энцефалитом и опухолью головного мозга.

Научный центр неврологии РАМН.

Маринэ Мовсесовна Танамян – докт. мед. наук, ученый секретарь института, рук. 1-го сосудистого отделения.

Надежда Григорьевна Омельченко – врач-ординатор.

Ольга Викторовна Лагода – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., 1-е сосудистое отделение.

Дмитрий Юрьевич Бархатов – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., 1-е сосудистое отделение.

Родион Николаевич Коновалов – канд. мед. наук, рук. лаборатории компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Андрей Олегович Четкин – канд. мед. наук, рук. лаборатории ультразвуковой диагностики.

Марина Владимировна Костырева – врач-лаборант, лаборатория гемореологии и гемостаза.

Алла Анатольевна Шабалина – науч. сотр., лаборатория гемореологии и гемостаза.

При обследовании обращало на себя внимание повышение лейкоцитов в общем анализе крови до 13400, появление ретикулоцитов (12%), плазматических клеток (1); в общем анализе мочи – появление белка (0,066‰). Проводилась антибактериальная (цефтриаксон, амоксицилин) и противовирусная терапия (ацикловир). В первые дни на фоне лечения отмечена некоторая положительная динамика – стала более живой речь, улучшилась память. Однако с 17 августа вновь отмечено ухудшение состояния: стали более выраженными нарушения речи, двигательных правых руки и ноги. При повторном проведении МРТ головного мозга 02.09.2007 г. отмечено увеличение очага ишемии в левом полушарии большого мозга, усиление объемного воздействия, появление новых очагов инфаркта в том же полушарии. Для дальнейшего обследования и лечения 10 сентября больной был госпитализирован в Научный центр неврологии РАМН.

Анамнез жизни. С молодого возраста курил до 20 и более сигарет в день, длительно злоупотреблял алкоголем. Работает кровельщиком, имел частые и длительные контакты с лакокрасочными материалами.

При поступлении: общее состояние средней тяжести. Тоны сердца приглушены, АД 110/90 мм рт. ст., пульс ритмичный, 70/мин, учащено мочеиспускание.

Неврологический статус. Сознание ясное. Менингеальных симптомов нет. Ограничены движения левого глаза наружу, отсутствует прямая реакция левого зрачка на свет, парез конвергенции. Парез нижнего отдела мимических мышц справа. Глотание свободное. Девиация языка вправо. Правосторонний спастический гемипарез с преимущественным грубым нарушением функции руки, легким – ноги. Повышены глубокие рефлексы на руках и ногах, анизорефлексия D > S. Брюшные рефлексы снижены, отсутствует подошвенный рефлекс с двух сторон, вызываются кистевые патологические рефлексы и рефлекс Оппенгейма справа, двусторонний ре-

флекс Бабинского, четче справа, ладонно-подбородочный с двух сторон и хватательный рефлекс справа. Нечеткая правосторонняя гемигипестезия. Грубая сенсомоторная афазия, аграфия, алексия, акалькулия. Не полностью контролирует мочеиспускание (периодическое недержание мочи).

Лабораторные методы исследования

В общем анализе крови на протяжении всего курса лечения наблюдался лейкоцитоз до 9100, повышение СОЭ в динамике до 20–24 мм/ч.

При проведении биохимического анализа крови выявлено повышение трансаминаз: АСТ – до 90 Ед/л и АЛТ – до 217 Ед/л (норма 0–35 Ед/л); нарушение показателей липидного обмена при повторных исследованиях в виде повышения уровня триглицеридов до 2,33–2,06 ммоль/л (норма 0,68–1,70 ммоль/л), снижение липопротеидов высокой плотности до 1,01–0,88 ммоль/л (норма 1,45–7,0 ммоль/л), повышение коэффициента атерогенности до 4,11–4,84 (норма 2–4). Отмечено умеренное повышение уровня гомоцистеина – до 18,0 ммоль/л (норма 3,3–9,9 ммоль/л), сохранившееся при повторном исследовании (17,0 ммоль/л).

При поступлении в стационар в системе гемостаза было выявлено увеличение гематокрита до 50%, незначительная активация фактора VIII свертывания крови – до 157% (норма 50–150%) и увеличение ингибитора плазмينا до 135% (норма 89–112%). Одновременно отмечена резкая активация фибринолитической и противосвертывающей систем: значительно повышена фибринолитическая активность – до 40% (норма 14–16%), увеличен индекс фибринолиза – до 2,2 (норма 0,8–1,2), увеличена активность антитромбина III – до 137% (норма 71–115%) и протеина С – до 159% (норма 69–115%), отмечено появление фибриногена Б (++) и повышение количества D-димеров – до 3,0 мкг/мл (при норме <0,5 мкг/мл). При исследовании агрегации тромбоцитов вы-

явлено ее снижение: под влиянием адреналина – до 16% (норма 37–43%), под влиянием АДФ – до 23% (норма 40–46%).

Исследование атромбогенной активности сосудистой стенки при помощи функциональной манжеточной пробы выявило достаточно сохранную функцию сосудистого эндотелия. При исследовании реологических свойств крови были выявлены следующие изменения:

- тенденция к повышению агрегации эритроцитов (амплитуда агрегации – конечный размер агрегатов – 10,8 усл. ед. при норме >10 усл. ед.);
- укорочение времени образования эритроцитарных агрегатов (1,6 с при норме >2,25 с) и трехмерных агрегатов (13,8 с при норме >15 с), увеличение индекса агрегации – до 67,8% (норма <50%) и резкое (в 7 раз) увеличение прочности этих агрегатов.

В показателях остальных лабораторных тестов – без отклонений от нормы.

Инструментальные методы исследования

ЭКГ: без особенностей.

ЭхоКГ: фиброзные изменения аорты; митральная регургитация 1-й степени без признаков изменения створок клапанов.

МРТ головного мозга с контрастированием (рис. 1): в режиме T₁ (после введения контрастного вещества – 20 мл омнискана) определялись ишемические очаги в обоих полушариях головного мозга разной степени давности в проекции серого и прилежащих отделов белого вещества височной, теменной, частично – лобной долей слева с накоплением контрастного вещества в корково-субкортикальных отделах, а также в проекции глубоких отделов белого вещества на уровне нижней трети прецентральной извилины слева и субкортикальных отделов теменной доли справа.

МР-ангиография сосудов головного мозга: отмечается выраженное снижение кровотока по левой внутренней сонной артерии (ВСА), косвенные признаки ретроградного кро-

вотока по ее дистальным отделам; не визуализируется кровоток по задним соединительным артериям. При проведении повторной МР-ангиографии от 03.10.2007 г. по сравнению с исследованием от 10.09.2007 г. отмечена положительная динамика в виде улучшения кровотока по левой ВСА.

При проведении дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий в момент поступления выявлены следующие изменения (рис. 2а): в дистальном отделе левой общей сонной артерии комплекс интима-медиа неравномерно уплотнен и утолщен до 1,2 мм, в бифуркации общих сонных артерий – до 1,2 мм справа и до 1,5 мм слева, в устьях обеих ВСА – до 1,1 мм (ультразвуковые признаки начальных проявлений атеросклеротического процесса). В луковице левой ВСА на протяжении 1,8 см определяется гипохогенное образование концентрической формы (преимущественно по передней стенке) с ровной поверхностью (вероятнее всего, тромб), приводящее к стенозу 50–55% и не вызывающее локального повышения скорости кровотока. Дистальнее стеноза регистрируется низкий кровоток без признаков турбуленции. Определяется компенсаторное повышение линейной скорости кровотока по правой ВСА до верхней границы нормы. Структурных изменений в позвоночных артериях на экстракраниальном уровне не выявлено.

При транскраниальном дуплексном сканировании по левой средней мозговой артерии (СМА) регистрируется сниженный кровоток коллатерального типа, преимущественно из контрлатеральной ВСА через переднюю соединительную артерию; определяется компенсаторное усиление скорости кровотока по правой СМА. Пробы с сублингвальным приемом 0,25 мг нитроглицерина и задержкой дыхания показали адекватную реакцию кровотока по обеим СМА, что указывало на сохранный цереброваскулярный резерв.

При ТКД-мониторировании с режимом эмболдетекции в течение 30 мин (рис. 3) зарегистрировано 3 микроэмболических сигнала по левой СМА.

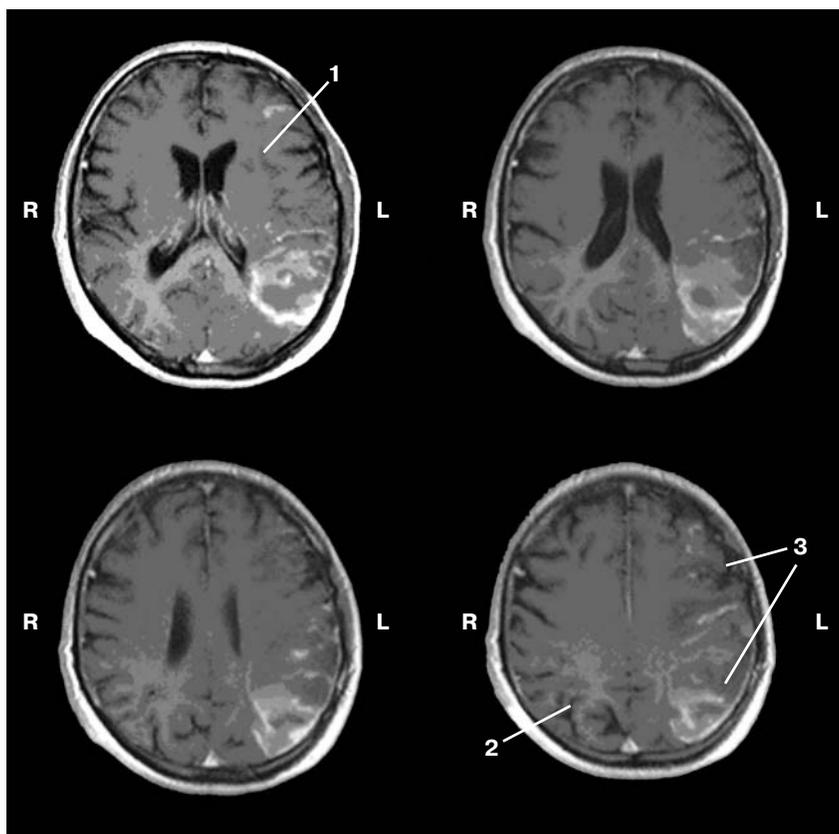


Рис. 1. МРТ головного мозга в режиме T₁. Инфаркт с геморрагическим пропитыванием в сером и прилежащих отделах белого вещества височной, теменной, лобной (частично) долей левого полушария (3); постинфарктные изменения корково-подкорковых отделов теменной доли правого полушария (2); постинфарктные изменения в передних отделах лентикулярного ядра левого полушария большого мозга (1).

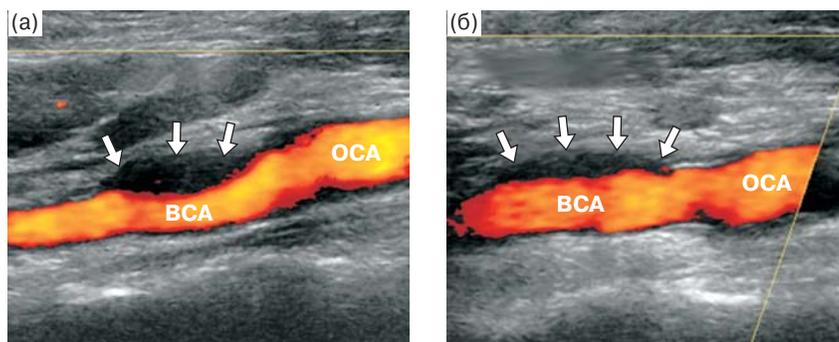


Рис. 2. Динамика тромбоза левой ВСА. а – первое исследование; стеноз 50–55% (стрелки). б – повторное исследование через 3 нед; стеноз 35–40% (стрелки).

Манжеточная проба на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии показала сохранный функцию эндотелия – диаметр плечевой артерии после 5-минутной компрессии увеличился на 11% (при норме 10% и более).

При повторном ультразвуковом исследовании сосудов головного мозга (рис. 2б), проведенном через

3 нед после первого обследования, выявлена положительная динамика в виде частичного лизиса тромба в луковице левой ВСА, что привело к уменьшению стеноза сосуда с 50–55 до 40% и повышению линейной скорости кровотока по левой ВСА в 2 раза; отмечено также повышение линейной скорости кровотока по левой

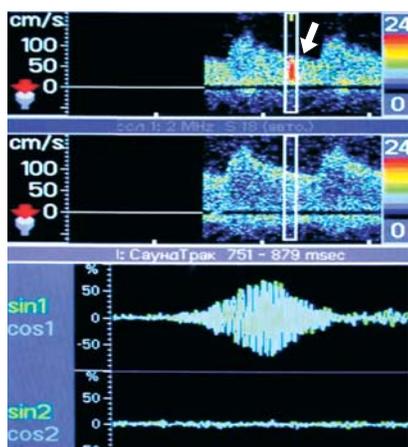


Рис. 3. Регистрация микроэмболического сигнала (стрелка) в левой СМА при ТКД-мониторировании с режимом эмболодетекции.

СМА, кровь в которую поступает из гомолатеральной ВСА.

Полученные изменения скорости и характера кровотока по левой ВСА и артериям основания головного мозга указывают на снижение степени стеноза как в экстра-, так и в интракраниальном отделах левой ВСА и восстановление физиологических путей кровообращения.

Учитывая анамнестические данные о хронической алкогольной интоксикации и измененные параметры ферментной системы печени, больному была проведена *КТ брюшной полости и забрюшинного пространства*: печень в размерах увеличена (правая доля – 17,5 см), однородной структуры, показатели плотности в пределах нормы (60–62 Ед.), что соответствует умеренной гепатомегалии.

При *суточном мониторинге артериального давления* у пациента отмечена недостаточная степень снижения систолического артериального давления в ночные часы.

Осмотр *нейроофтальмолога* при поступлении (рис. 4а, 4б): из-за речевых нарушений полностью объективизировать параметры остроты зрения не представляется возможным. На глазном дне: OD – без патологии, OS слева – диск зрительного нерва бледный, четче височная граница, перипапиллярно и по ходу сосудистых пучков бледная сетчатка (отечная), особенно в макулярной области, контрастирует ямка макулы (симптом “вишневой косточки”). Сосуды сужены, артерии запустевшие, виден контур сосудов; ход некоторых артерий прерывистый, внутри сосудов – красные включения (кровь). Периферия сетчатки без особенностей. При биомикроскопии конъюнктивы отмечаются сосуды с “монетными столбиками” эритроцитов. **Заключение:** атрофия зрительного нерва слева сосудистого генеза на фоне окклюзии центральной артерии сетчатки.

Повторный осмотр через 2,5 нед (рис. 4в): на диске левого зрительного нерва отмечен процесс неоваскуляризации, вероятнее всего постишемического характера, уменьшилось побледнение сетчатки перипапиллярно, по ходу сосудистых пучков и в макулярной области. Увеличилась степень сужения сосудов: вен почти не видно,

определяются только контуры запустевших артерий.

Консультация терапевта: Артериальная гипертония. Атеросклероз. Хронический гепатит токсического генеза, в стадии стихающего обострения. Хронический гастрит. Гастродуоденит.

Консультация отоневролога: очаговой отоневрологической симптоматики не определяется.

Консультация логопеда. Больной контактен, но общение с ним затруднено ввиду выраженных речевых нарушений. Обращенную речь понимает не в полном объеме, простые инструкции выполняет с затруднениями. Выявляется оральная апраксия. Доступен счет от 1 до 10. Спонтанная речь практически отсутствует, отмечается эмоционально насыщенный эмбол “тяп”. Письмо и чтение грубо нарушены. Работа со зрительными стимулами затруднена из-за нарушения зрительных функций. Таким образом, определяется выраженная сенсомоторная афазия. При обследовании в динамике отмечено улучшение понимания обращенной речи, стало доступно выполнение простых инструкций (“возьмите карандаш”, “посмотрите на меня”). Экспрессивная речь представлена отдельными словами-эмболами (“не знаю”). Возможно повторение некоторых звуков и простых слов. При выполнении зрительных проб отмечается ограничение левого поля зрения. Доступно прочтение некоторых букв (изученных), простых слов. Письмо недоступно.

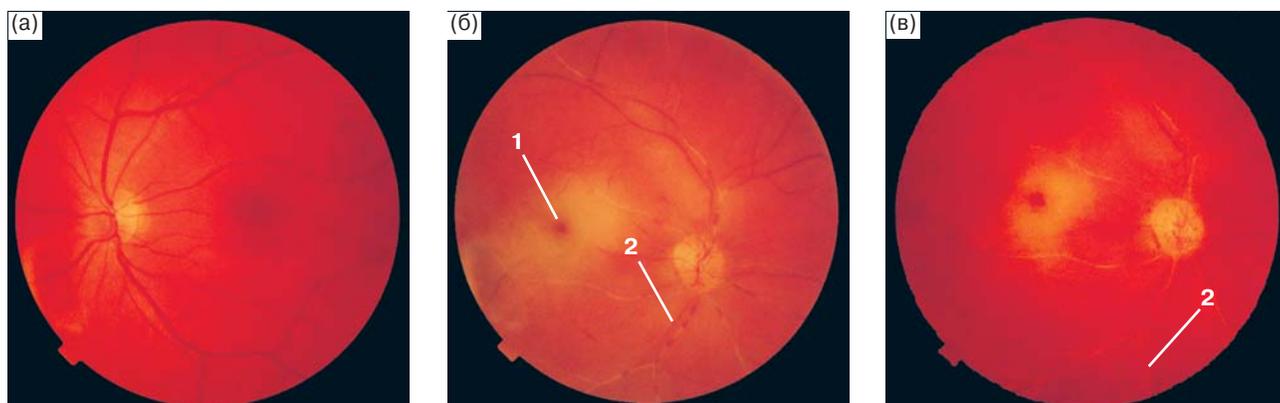


Рис. 4. Картина глазного дна пациента (объяснения в тексте). а – правый глаз; б – левый глаз – первый осмотр; в – левый глаз – повторный осмотр. 1 – симптом “вишневой косточки”, 2 – запустевшие сосуды с фрагментами крови.

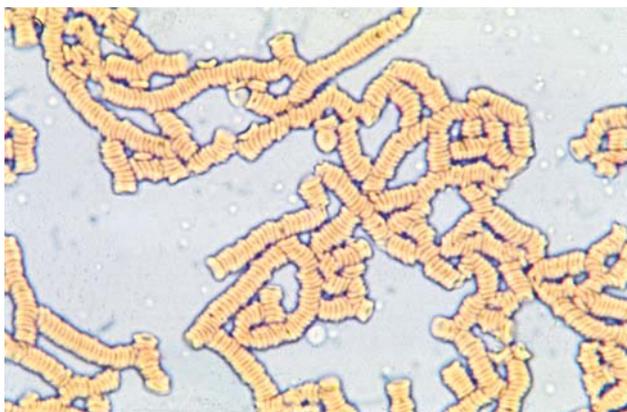


Рис. 5. Образование эритроцитарных агрегатов.

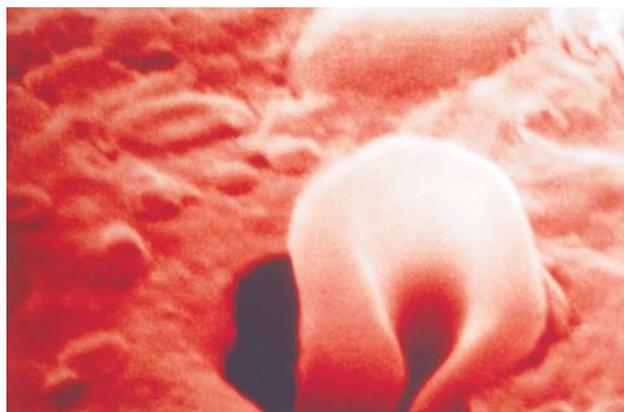


Рис. 6. Деформационная способность эритроцита.

Клинический диагноз. Повторные нарушения мозгового кровообращения с образованием инфаркта в левом полушарии головного мозга. Правосторонний спастический гемипарез с преимущественным нарушением функции руки. Выраженная сенсомоторная афазия, аграфия, алексия, акалькулия. Неполный тромбоз левой внутренней сонной артерии. Оклюзия центральной артерии сетчатки. Атеросклероз. Мягкая артериальная гипертония. Коагулопатия. Хронический гепатит в стадии стихающего обострения. Хронический гастродуоденит.

За период пребывания в Центре проводилось следующее лечение: внутривенно капельно реополиглюкин, пентоксифиллин, цитофлавин, мексидол, внутривенно струйно пирacetам, внутримышечно витамины В₆, В₁₂, внутрь аминалон, агапурин, тромбо АСС, престариум, эссенциале, фолиевая кислота. Проводилось соответствующее физиотерапевтическое лечение, массаж, ЛФК, логопедические занятия. На фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности правостороннего гемипареза с увеличением силы в правых руке и ноге, улучшения речи, появления возможности прочтения отдельных слов. Улучшение клинической симптоматики коррелировало с данными дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий: отмечен частичный лизис тромба в луковице левой ВСА, что привело к уменьшению стеноза сосуда с 55 до 40% с улучшением скоростных

показателей кровотока как на экстра-, так и на интракраниальном уровне.

Обсуждение

Особенностью данного клинического случая является нехарактерный для классического течения инсульта так называемый *псевдотуморозный* вариант нарушения мозгового кровообращения – медленное нарастание очаговой неврологической симптоматики в течение нескольких месяцев. У пациента имели место оптико-пирамидный синдром (грубая правосторонняя пирамидная симптоматика и тромбоз центральной артерии сетчатки на контрлатеральной стороне), выраженная сенсомоторная афазия, аграфия, алексия, акалькулия. Такое сочетание клинических симптомов позволяет предположить наличие обширной зоны поражения в левом полушарии головного мозга, что и было подтверждено при МРТ-исследовании.

Оптико-пирамидный синдром является классическим неврологическим симптомом окклюзирующего поражения ВСА, чаще встречающаяся при ее закупорке [2]. С помощью метода дуплексного сканирования у представленного пациента был выявлен пристеночный тромб в левой ВСА. Возникновение тромбоза и развитие ишемического инсульта у больного молодого возраста без распространенного атеросклеротического процесса в сосудах, отсутствие выраженной сердечной патологии, а также грубых изменений гемодинамики позволило в качестве ведущей причины развития

нарушения мозгового кровообращения предположить наличие гемореологических и гемостазиологических нарушений [3, 5, 7, 10]. Это предположение полностью подтвердилось при лабораторных исследованиях (изменения в системе гемореологии и гемостаза, повышение уровня гомоцистеина, грубые нарушения агрегации эритроцитов). Особое внимание следует обратить на результаты, полученные при изучении параметров микрореологии. Известно, что в норме особенности строения эритроцита позволяют ему претерпевать значительную деформацию и проходить через капилляры с просветом в 2–3 мкм при его собственном диаметре 8 мкм. Такая способность к деформации обеспечивается за счет взаимодействия между белками мембраны и цитоплазмы эритроцита, дефекты которых ведут к морфологическим и функциональным нарушениям эритроцитов (рис. 5, 6).

Концепция патогенетической гетерогенности ишемического инсульта предусматривает значительное разнообразие причин и механизмов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения, причем в реализации ишемических цереброваскулярных катастроф наряду с сосудистыми и кардиогенными факторами признается существенная, а в ряде случаев – ведущая роль изменений системы гемореологии и гемостаза [5, 7–9, 11]. При этом тромбофилические состояния крови, предрасполагающие к возникновению тромбоза (в том числе

мозговых сосудов), могут быть как врожденными, так и приобретенными.

Как известно, печень является основным местом синтеза факторов свертывания крови. Соответственно, нарушение ее функций может приводить к гемореологическим и гемостазиологическим изменениям, развитию различного рода коагулопатий, которые, в свою очередь, являются самостоятельным фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте. Выявленные у больного измененные параметры ферментной системы печени, данные КТ брюшной полости, а также анамнестические данные о хронической алкогольной интоксикации позволили сделать вывод о наличии патологии печени, следствием которой явилась выраженная коагулопатия; она привела к неполному тромбозу левой ВСА, дистальной эмболии и произошедшей сосудистой катастрофе.

Самостоятельным фактором риска повышения тромбогенного потенциала является повышение уровня гомоцистеина в крови [8]. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, не содержащаяся в продуктах питания и являющаяся промежуточным продуктом метаболизма метионина. Во многих исследованиях показано прямое и опосредованное повреждающее действие гомоцистеина на сосудистый эндотелий с развитием нарушений процессов вазодилатации, снижением способности эндотелиального тромбомодулина связывать и инактивировать тромбин и стимулировать тем самым антикоагулянтную и тромболитическую протеин С-зависимую систему. Повреждение эндотелиальных клеток гомоцистеином проявляется и повышенной продукцией в этих клетках тканевого тромбопластина, а также усилением активации V фактора свертывания крови. Всё это ведет к существенным сдвигам в разных звеньях системы гемостаза в сторону тромбо-

филии и, как следствие, к ускорению атерогенеза.

Таким образом, учитывая имеющиеся у пациента выраженные изменения в показателях системы гемореологии и гемостаза – коагулопатию с повышением тромбогенного потенциала крови, основным в генезе данного нарушения мозгового кровообращения следует считать гемореологический аспект.

Ключевым вопросом в данном случае является выбор адекватной тактики лечения, в том числе медикаментозной профилактики повторного инсульта. Краеугольным камнем профилактики тромботических осложнений является применение антиагрегантов не только в качестве лечебного средства, но и как средства вторичной профилактики. При необходимости длительного регулярного приема антиагрегантов важна не столько скорость наступления эффекта, сколько снижение частоты и выраженности желудочно-кишечных побочных явлений, что обеспечивается, в частности, применением препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке – Тромбо АСС. Тромбо АСС является препаратом выбора при длительном назначении с целью получения стабильного антиагрегантного эффекта. Достоинством Тромбо АСС является сравнительно невысокая стоимость, т.е. доступность для абсолютного большинства нуждающихся в антиагрегантной терапии пациентов.

Важнейшими элементами профилактики являются также:

- комплексное лечение гипергомоцистеинемии путем приема курсами фолиевой кислоты и витаминов группы В;
- медикаментозное влияние на функцию печени – прием гепатопротекторов, полное прекращение токсических воздействий (алкоголь, курение);
- периодическое проведение курсов сосудистой и нейрометаболической

терапии с применением, в частности, такого препарата, как трентал, – единственного эритроцитарного антиагреганта.

Отметим, что в условиях имеющихся у пациента грубых нарушений в системе агрегации эритроцитов препаратом выбора может считаться пентоксифиллин (вазонит, трентал, агапурин), так как именно сочетанный тромбо- и эритроцитарный антиагрегантный механизм действия должен в данном случае лежать в основе целенаправленной, адресной патогенетической терапии.

При строгом соблюдении перечисленных условий, с учетом молодого возраста больного и значительной положительной динамики на фоне проводимого лечения, есть основания рассчитывать на положительный прогноз и дальнейшее восстановление нарушенных функций у данного пациента.

Список литературы

1. Зорилова И.В. Молекулярно-генетические факторы риска тромбофилических состояний при ишемическом инсульте у пациентов молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
2. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Верещагина Н.В. и др. М., 2002.
3. Ионова В.Г., Суслина З.А. // Неврол. журн. 2002. № 3. С. 4.
4. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. // Рус. мед. журн. 2006. № 4. С. 254.
5. Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти-тромботическая терапия. М., 2005.
6. Суслина З.А. и др. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М., 2006.
7. Танашян М.М. // Анналы клин. эксперим. неврол. 2007. № 2. С. 29.
8. Engam M. // J. Insur. Med. 1998. V. 30. P. 231.
9. Ernst E. // J. Intern. Angiology. 1996. V. 15. Suppl. 1. P. 36.
10. Handin R.I., Loacalzo J. // Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / Ed. by Braunwald E. Philadelphia, 1992. P. 1767.
11. Kraaijenhagen R.A. et al. // Thromb. Haemost. 2000. V. 83. P. 5. ●