

Головной мозг как орган-мишень при артериальной гипертензии

С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, С.Г. Мазур, Л.А. Шевченко
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В статье обсуждаются современные представления о патогенетических механизмах влияния артериальной гипертензии (АГ) на сосуды головного мозга и возрастные особенности действия АГ на мозговое кровообращение. Рассматриваются основные принципы медикаментозной коррекции хронического нарушения кровообращения головного мозга при АГ. Особое влияние отводится терапии когнитивных нарушений при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, церебральная гемодинамика, Тивомакс, Цитимакс.

Артериальная гипертензия является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия — медленно прогрессирующее нарушение кровоснабжения мозга, ведущее к постепенно нарастающим диффузным изменениям его паренхимы с расстройством мозговых функций и появлением различных клинических синдромов, включающих когнитивные нарушения [1].

Многочисленными клинико-эпидемиологическими исследованиями установлено, что АГ является весомым фактором риска инсульта. Субклинические поражения головного мозга отмечаются у 44% больных АГ, что в два раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней АГ [2]. В Украине зарегистрировано более 11 млн лиц с АГ, что составляет около 30% взрослого населения [3].

Распространенность АГ: в возрастной группе старше 60 лет АГ регистрируется в 2 раза чаще, чем в 49-50 лет. После 65 лет в большинстве стран гипертензия наблюдается более чем у 2/3 населения. В старости 77% больных имеют АГ [4]. По прогнозам европейских экспертов, к 2025 году у 29,0% мужчин и 29,5% женщин будет констатирована АГ [5].

© С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, С.Г. Мазур, Л.А. Шевченко

Патогенетические механизмы артериальной гипертензии, приводящие к мозговым изменениям, многообразны. У 94-98% при АГ формируются патологические изменения сосудов головного мозга по типу деструктивных процессов: плазмо- и микрогеморагии, некроза интрацеребральных артерий диаметром 70-50 мкм (артерии базальных ядер, вендролатеральных отделов таламуса, моста мозга и мозжечка). При АГ возникает гипертрофия мышечной оболочки в экстрацеребральных сосудах с развитием стенозов и последующей облитерацией просвета, что является одним из патогенетических механизмов ишемии мозга. При АГ нарушаются структурно-функциональные свойства эритроцитов, тромбоцитов, микроциркуляция [6]. АГ способствует значительному ускорению сроков развития и темпа прогрессирования атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и крупных интракраниальных артерий. В свою очередь, напряженная гемодинамическая ситуация в условиях повышения АД приводит к тому, что формирование атеросклеротических бляшек может осложниться ее дестабилизацией. Дестабилизированная атеросклеротическая бляшка может стать причиной инсульта по механизму артерио-артериальной эмболии либо нарастающей окклюзии [7].

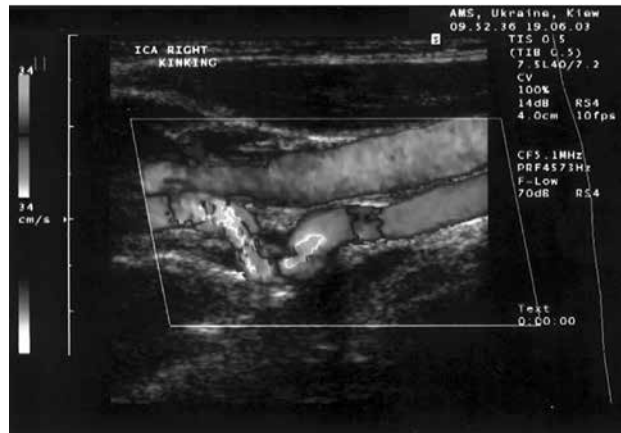
Повышение АД вызывает некроз моноцитов сосудистой стенки, плазморрагию и фибриноидную дегенерацию, что ведет к формированию милиарных аневризм, которые в дальнейшем реализуются кровоизлиянием в мозг. АГ сопровождается дисбалансом медиаторов, активизацией симпато-адреналовой системы, нарушением реологических свойств крови, эндотелиальной дисфункцией, что служит патогенетической основой для развития ишемического инсульта.

АГ вызывает формирование ишемического инсульта по гемодинамическому типу. Истощение гемодинамического резерва сужает диапазон ауторегуляции мозгового кровотока.

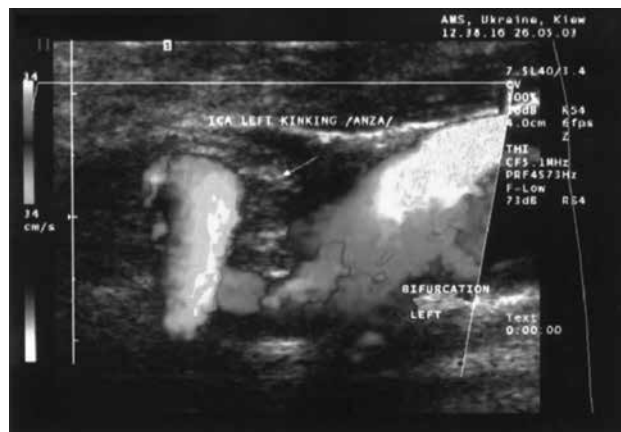
Морфофункциональные поражения артерий и вен головного мозга при АГ проявляются извитостью и стенозами сонных артерий, утолщением комплекса интима-медиа, изменением цереброваскулярной реактивности [8] (рис. 1).

АГ сопровождается нарушением венозного кровообращения головного мозга. При АГ происходит активное сокращение вен и повышение тонуса их стенки — возникает гипертензия в венозной системе, что приводит к нарушению в венозных синусах твердой мозговой оболочки. АГ ведет к замедлению венозного оттока и повышению внутричерепного давления. Развивается венозная энцефалопатия, для которой характерна картина рассеянного мелкоочагового поражения мозга. Для поддержания постоянного центрального венозного давления включается пассивный механизм изменения кровенаполнения вен, затем происходит изменение объема крови, поступающей под действием активного сокращения гладких миоцитов венозной стенки. При артериальной гипертензии происходит недостаточность системного кровообращения и изменение давления в правом предсердии, что повышает риск формирования фибрилляции предсердий. АГ сопровождается активацией нервных констрикторных волокон вен, и происходит это при участии барорецепторов синокаротидной зоны, а также рефлексогенных зон сердца и легких. Вены более чувствительны, чем артерии, к раздражению симпатических нервов, что ведет к развитию венозного застоя. Зстой — частая форма расстройства венозного мозгового кровообращения при АГ [9, 10].

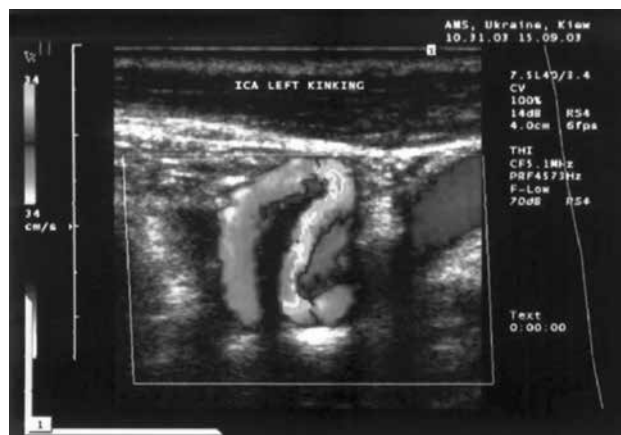
При АГ на МРТ выявляются мелкие ишемические очаги, которые локализуются в базальных ядрах, глубоких отделах белого вещества полушарий. Выявляются признаки атрофии коры больших полушарий и лейкоареоза в перивентрикулярных областях белого вещества, окружающего все отделы боковых желудочков. Отмечаются признаки расширения ликвор-



Изгиб ВСА под острым углом



Деформация ВСА с признаками петлеобразования



S-образный изгиб ВСА

Рисунок 1 Ультразвуковое изображение вариантов деформаций и патологической извитости сосудов при АГ

ных пространств желудочков и борозд полушарий большого мозга [11].

Таким образом, патогенетические механизмы церебральных осложнений и, в частности, инсульта весьма разнообразны (рис. 2).

Артериальная гипертония, наряду с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом, относится к важнейшим модифицируемым факторам риска инсульта, т.е. к факторам, на которые в определенной степени можно воздействовать. S. MacMahon и соавт. [12] опубликовали данные метаанализа 7 проспективных эпидемиологических исследований. В них участвовали пациенты с разным уровнем диастолического артериального давления (АД), не получавшие антигипертензивной терапии. Больных было 405 500. По мере повышения АД относительный риск инсульта заметно увеличивался. Следует заметить, что эта зависимость распространяется не только на лиц с высоким диастолическим АД, но и на нормотоников. Было рассчитано, что при возрастании диастолического АД на 5 мм рт. ст. риск инсульта повышается на 1/3 [13]. Снижение диастолического АД на 5-6 мм рт. ст., согласно результатам 17 рандомизированных исследований по изучению антигипертензивной терапии, приводит к уменьшению риска инсульта на 38% [14].

Следует подчеркнуть возрастные особенности влияния АГ на мозговое кровообращение. В результате сравнительного анализа

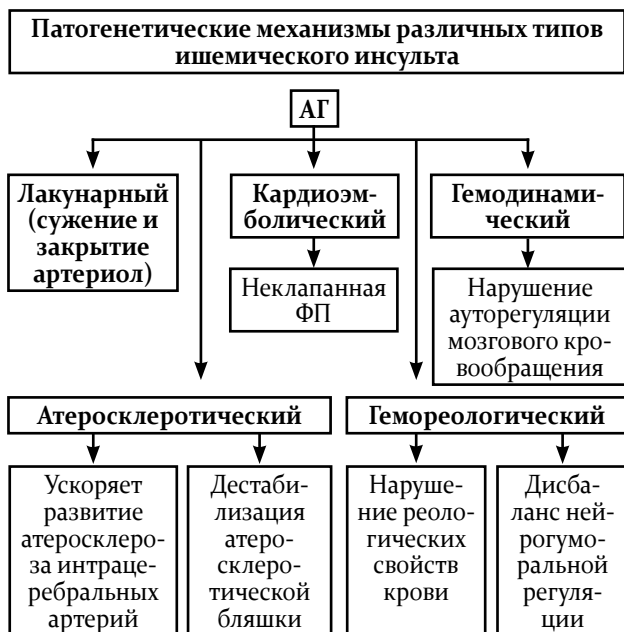


Рисунок 2 Патогенетические механизмы различных типов ишемического инсульта

линейной скорости кровотока и периферического сопротивления в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов у больных АГ среднего и пожилого возраста с остаточными явлениями ишемического инсульта нами было установлена более выраженная гипоперфузия у больных среднего возраста (табл. 1, 2).

Так, у больных среднего возраста снижена ЛССК по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста в 11 сосудах и повышено периферическое сопротивление в 8 сосудах; у больных пожилого возраста соответственно в 5 и 4 сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов (рис. 3, 4).

Таким образом, у больных среднего возраста более выражено агрессивное влияние АГ на мозговое кровообращение. Эти возрастные особенности взаимосвязей АГ и мозгового кровообращения необходимо учитывать при назначении гипотензивной

Таблица 1 Показатели ЛССК в экстра- и интракраниальных отделах магистральных артерий головы и шеи у больных артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста с остаточными явлениями ишемического инсульта

Сосуды	Полушарие	Контроль (пр./лев.)		Больные с ОНМК и АГ	
		Средний возраст (n=25)	Пожилой возраст (n=25)	Средний возраст (n=49)	Пожилой возраст (n=76)
ЗСА	Пораж.	69,7±3,3	56,38±3,89	49,2±2,1*	44,1±4,76
	Итактн.	67,08±3,82	56,26±2,99	48,51±1,86*	41,88±1,73
ВСА	Пораж.	78,08±3,92	64,6±3,38	47,89±3,14*	48,81±3,20*
	Итактн.	81,0±2,99	62,3±3,31	52,4±2,53*	50,99±2,23*
ХА	Пораж.	35,71±2,50	37,96±2,66	31,48±1,49	30,87±1,29*
	Итактн.	44,9±1,78	35,61±2,42	31,17±1,93*	30,94±1,52
СМА	Пораж.	134,44±7,05	123,38±4,94	94,53±4,59*	101,55±8,06
	Итактн.	44,9±1,78	35,61±2,42	31,17±1,93*	107,73±5,23
ПМА	Пораж.	100,89±3,61	94,73±4,68	76,19±3,60*	79,56±4,07*
	Итактн.	112,0±11,67	94,48±4,77	81,84±3,14*	83,12±3,09*
ЗМА	Пораж.	67,2±3,09	69,83±2,86	62,71±4,42	64,44±2,58
	Итактн.	69,0±3,54	68,19±2,53	65,821±3,54	66,46±3,41*
БА		76,4±9,04	69,41±19,56	52,42±4,02*	58,69±4,11

Примечание к табл. 1, 2: * — разница достоверна относительно контроля (p<0,05).

Таблиця 2 Показатели PI в в экстра- и интракраниальных отделах магистральных артерий головы и шеи у больных артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста с остаточными явлениями ишемического инсульта

Сосуды	Полушарие	Контроль (пр./лев.)		Больные с ОНМК и АГ	
		Средний возраст (n=25)	Пожилой возраст (n=25)	Средний возраст (n=49)	Пожилой возраст (n=76)
ЗСА	Пораж.	1,72±0,08	1,95±0,1	2,05±0,08*	2,1±0,06*
	Итактн.	1,61±0,09	1,84±0,12	1,98±0,09*	1,95±0,05
ВСА	Пораж.	1,09±0,07	1,4±0,08	1,48±0,10*	1,6±0,09
	Итактн.	1,03±0,07	1,35±0,11	1,46±0,09*	1,47±0,07
ХА	Пораж.	1,52±0,16	1,55±0,11	1,48±0,06	1,64±0,05
	Итактн.	1,37±0,08	1,68±0,19	1,41±0,06	1,59±0,08
СМА	Пораж.	0,85±0,07	0,99±0,05	1,04±0,07	1,20±0,07*
	Итактн.	0,82±0,06	0,99±0,05	1,0±0,05*	1,18±0,05*
ПМА	Пораж.	0,87±0,07	1,29±0,25	1,09±0,05*	1,20±0,06
	Итактн.	0,98±0,21	1,31±0,28	1,05±0,08	1,50±0,14
ЗМА	Пораж.	1,12±0,17	1,22±0,13	1,20±0,08	1,22±0,06
	Итактн.	0,81±0,08	1,01±0,1	1,09±0,05*	1,19±0,08
БА		0,99±0,06	1,45±0,16	1,16±0,06	1,12±0,04*

терапии у больных с сочетанной цереброваскулярной патологией.

При АГ развивается хроническая ишемия мозга. В основе ХИМ лежит медленно прогрессирующее нарушение кровообращения мозга (вследствие артериальной гипертензии), ведущее к постепенно диффузным изменениям его паренхимы с расстройством мозговых функций и появлением различных клинических синдромов и когнитивных нарушений.

Основные принципы медикаментозной коррекции хронического нарушения кровообращения головного мозга при АГ:

- адекватная коррекция АД;
- коррекция дисфункции эндотелия;
- улучшение кровообращения мозга;
- нормализация венозного оттока;
- улучшение метаболизма мозга;
- активация энергетического и нейромедиаторного обмена.

Необходимо подчеркнуть, что терапия ХНМК при АГ направлена на коррекцию ло-

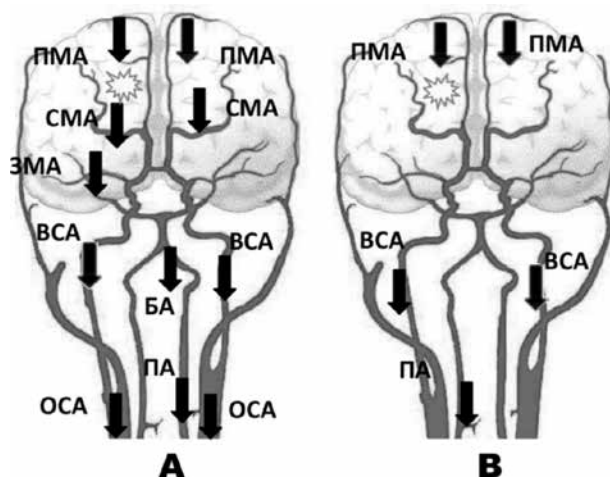


Рисунок 3 Снижение ЛССК в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов у больных с АГ среднего (А) и пожилого (В) возраста с остаточными явлениями ишемического инсульта

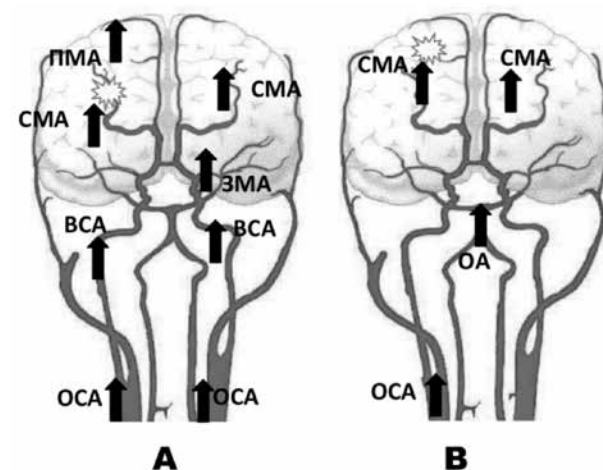


Рисунок 4 Повышение периферического сопротивления в сосудах каротидного и вертебробазиллярного бассейнов у больных с АГ среднего (А) и пожилого возраста (В) с остаточными явлениями ишемического инсульта

кальных и системных патофизиологических механизмов — нарушения тонуса мозговых артерий и вен, метаболических процессов в мозге, гемореологии и микроциркуляции [15].

Клиническая характеристика хронической недостаточности мозгового кровообращения при АГ проявляется когнитивными нарушениями, цефалгическим, гипертензионным (псевдотуморозным), психопатологическим (депрессивным) и астено-вегетативным синдромами.

Динамика когнитивных нарушений при АГ характеризуется следующими этапами:

1. Клинически бессимптомное сосудистое поражение головного мозга.

2. Легкие сосудистые когнитивные нарушения.
3. Умеренные сосудистые когнитивные нарушения.
4. Деменция [16].

У больных АГ характерны различные степени выраженности нарушения мнестических функций. У 60% больных АГ отмечаются легкие мнестические нарушения, умеренные — у 27% и у 13% — деменция [17].

Факторы риска развития когнитивных нарушений и деменции у больных с АГ:

- возраст более 60 лет;
- мужской пол;
- низкий уровень образования;
- алкоголизм;
- артериальная гипертензия;
- ИБС;
- курение;
- сахарный диабет;
- мерцательная аритмия;
- наличие инсульта в анамнезе.

Диагностика и коррекция когнитивных нарушений является актуальной в проблеме АГ. Рациональная антигипертензивная терапия способствует замедлению прогрессирования мнестических расстройств у больных с АГ [18]. На протяжении 5 лет среди пациентов, получающих антигипертензивную терапию, не зарегистрировано прогрессирование мнестических расстройств [19]. В последнее время для профилактики и коррекции мнестических нарушений при АГ предложено большое количество ноотропных препаратов. При АГ нарушаются механизмы синаптической передачи. В мозге увеличивается внеклеточная концентрация гамма-аминомасляной кислоты и глутамата, уменьшается синтез дофамина и норадреналина и возрастает высвобождение серотонина [20]. Улучшение когнитивных функций отмечается при применении средств, регулирующих активность холинергических, норадренергических, серотинергических и ГАМК-систем [21]. Каждая нейрохимическая система воздействует на определенный спектр когнитивных функций, но конкретная когнитивная функция зависит от взаимодействия нескольких систем, что следует учитывать при выборе лекарственных средств [22]. В связи с этим является актуальным применение препарата с мультимодальным действием. Одним из таких препаратов является цитиколин — природный эндогенный мононуклеотид, участвующий в синтезе фосфолипидов мембран клетки.

Основными механизмами плейотропного действия цитиколина являются:

- гармонизация нейромедиаторных систем;
- мембраностабилизирующее действие;
- регуляция энергетического процесса метаболизма мозга;
- антиоксидантное действие;
- усиление механизмов пластичности мозга;
- антиапоптозное действие;
- антиагрегантное действие.

Комплексный анализ действия препарата цитиколин (Цитимакс фирмы «Дарница») на функциональное состояние мозга пациентов пожилого возраста с АГ свидетельствует об улучшении мнестических функций и гармонизации структуры сна (рис. 5, 6). В общей структуре ЭЭГ в отдельных областях мозга растет мощность и частота альфа-ритма, что свидетельствует о повышении функциональной активности кортико-таламических структур мозга.

В настоящее время представлен большой объем данных, свидетельствующих о ключевой роли сосудистого эндотелия в инициации гипертонического поражения сосудов. Дисфункция эндотелия — патологическое состояние, возникающее в результате нарушения регионального кровообращения и микроциркуляции, приводящее к увеличению тромбообразования и усилению адгезии лейкоцитов [23]. При АГ происходит снижение синтеза оксида азота, повышение образования свободных радикалов с последующим развитием окислительного стресса. Окислительный стресс играет роль пускового механизма, оказывая негативное влияние на функционирование эндотелия [24, 25].

Механизмы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции предусматривают:

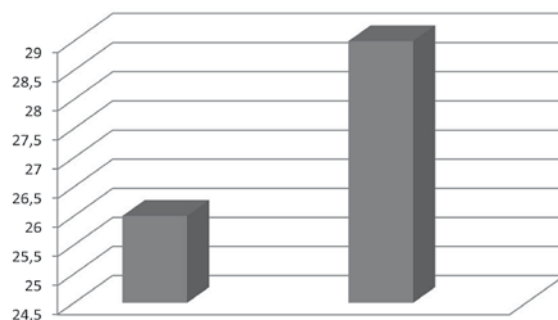


Рисунок 5 Динамика показателей шкалы MMSE у пациентов с АГ под влияние Цитимакса (1000 мг в/в 14 дней)

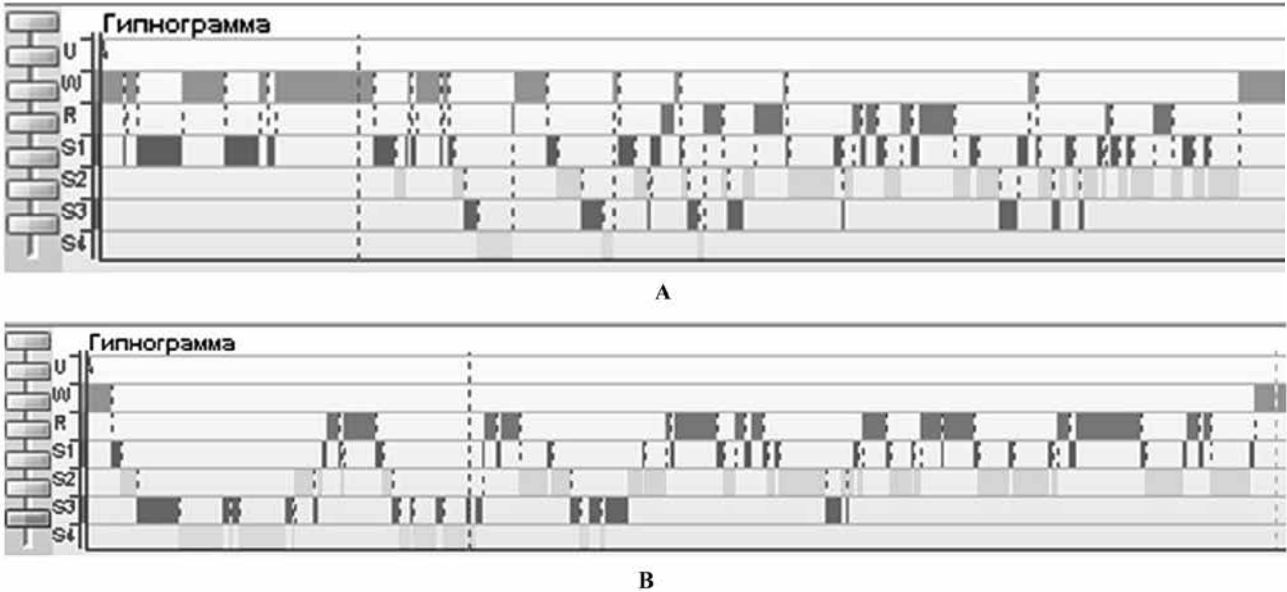


Рисунок 6 Полисомнограмма пациента Д. до лечения (А) и после лечения (В)

- заместительную терапию (донатора NO и субстрата NO-синтетазы): нитраты, NO-протеин С, мельдоний, L-аргинин, антагонисты кальция дигидроперидинового ряда;
- увеличение синтеза эндотелиальных факторов: Вessel Дуэ Ф, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, L-аргинин, антагонисты эндотелина, эстрогены, антагонисты кальциевых каналов, мельдоний;
- уменьшение связывания эндотелия с прокоагулянтами: гепарин, низкомолекулярные гепарины, Вessel Дуэ Ф;
- повышение экспрессии молекул адгезии: L-аргинин, бета-адреноблокаторы;
- уменьшение действия свободнорадикального повреждения эндотелиоцитов: Вessel Дуэ Ф, антиоксиданты, низкомолекулярные гепарины, статины, кверцетин, глутатион, N-ацетилцистеин, витамин С;

- воздействие на апоптоз эндотелиоцитов: статины, антиоксиданты, Вessel Дуэ Ф;
- повышение биодоступности NO: ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II. Наиболее эффективная коррекция эндотелиальной дисфункции у больных АГ отмечается под влиянием аргинина, который характеризуется мультимодальным действием. Аргинин является субстратом для NO-синтетазы и активирует регуляцию эндотелиальной функции.

В Украине L-аргинин представлен препаратом Тивомакс фирмы «Дарница».

У больных АГ под влиянием курсовой терапии (14 дней) препаратом Тивомакс (42 мг/мл в 100 мл) происходит улучшение нейропсихологической деятельности и происходит положительная реорганизация биоэлектрической активности головного мозга (рис. 7).

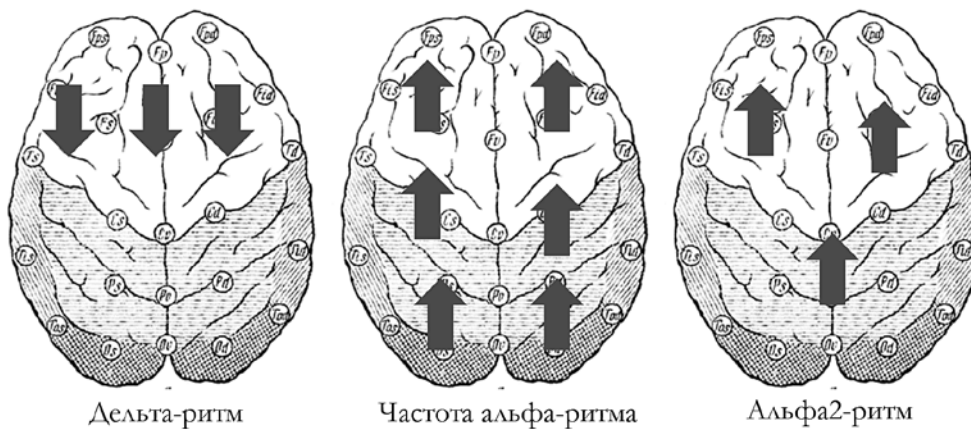


Рисунок 7 Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга у больных пожилого возраста с АГ под влиянием Тивомакса

У больных АГ под влиянием Тивомакса увеличивалась мощность альфа-ритма на фоне снижения мощности в диапазоне медленных ритмов (дельта), что свидетельствует об активизации функционального состояния коры головного мозга.

Следует подчеркнуть, что АГ является патогенетическим фактором в хроническом и остром нарушении мозгового кровообращения. Механизмы повреждающего действия АГ формируются на всех уровнях сосудистого русла, включая артериальную и венозную системы. Детальный анализ патогенеза поражения сосудистого русла, нейронов головного мозга, позволяет в определенной степени прогнозировать течение АГ и разрабатывать адекватную комплексную терапию [26].

Рассматривая патогенетические механизмы формирования и течения АГ, следует отметить, что в комплексной терапии АГ, наряду с гипотензивными препаратами, необходимо включение венотоников, т.е. препаратов, улучшающих эндотелиальную функцию сосудов, и ноотропных препаратов с мультимодальным действием на нейромедиаторные системы.

Список использованной литературы

1. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. — 2006. — Т. 11. — Приложение № 1. — С. 4-12.
2. Hershey L.A. Pathogenesis of vascular disease and mixed dementia. In J.L. Izzo Jr., H.R. Black, eds. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure. 2nd ed. — Dallas, Texas: American Heart Association, 1999. — P. 188-89.
3. Свіщенко Є.П. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2011). Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свіщенко, А.Е. Багрий, Л.М. Єна і співавт. — К.: ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2011. — 5-те вид., випр. і доп. — 55 с.
4. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei, et al. // Journal of Hypertension. — 2009. — Vol. 27. — P. 2121-58.
5. Roman G.S. Stroke, cognitive decline and vascular dementia the silent epidemic of 21st century // Neuroepidemiol. — 2003. — Vol. 22. — P. 161-164.
6. Белова Л.А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение // Неврологический вестник. — 2010. — XLII:2. — С. 62-67.
7. Сулина З.А. Кардионеврологические аспекты профилактики инсульта при артериальной гипертонии // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. — 2014. — Т. 2, № 3. — С. 6-12.

8. Путилина М.В., Ермошкина Н.Ю. Хронические нарушения венозного кровообращения (венозная энцефалопатия). Возможности ранней диагностики и терапии // Журн. неврол. и психиат. — 2013. — № 12. — С. 86-93.
9. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: возможности профилактики // Справочник поликлинического врача. — 2003. — № 3. — С. 1-4.
10. Манвелов Л.С., Кадыков А.В. Венозная недостаточность мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни. — 2007. — № 2. — С. 18-21.
11. Семенов С.Е., Абалмасов В.Г. Диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения с применением магнитно-резонансной венографии // Журн. неврол. и психиат. — 2000. — № 10. — С. 44-50.
12. MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // Lancet. — 1990, Mar. 31. — Vol. 335 (8692). — С. 765-74.
13. Чазова Е.И. Лечение артериальной гипертонии как профилактика инсульта. — 2001. — С. 3-10.
14. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. SCOPE Study Group. The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 875-86.
15. Федина А.И., Путилина М.В., Федотова А.В., Миронова О.П. Гипертоническая энцефалопатия. — М: РГМУ, 2010. — С. 52.
16. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. — М: МЕДпресс-информ, 2013. — 176 с.
17. Gradman A.H. Optimal blood pressure targets in older adults. How low is low enough? // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — Vol. 64. — P. 794-796.
18. Bangalore S., Gong Y., Cooper-DeHoff R.M. et al. 2014 Eighth Joint National Committee Panel recommendations for blood pressure targets revisited: Results from the INVEST study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — Vol. 64. — P. 784-793.
19. Coffey C.E., Cummings J.L. Textbook of Geriatric Neuropsychiatry 2nd ed. — Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 2000. — P. 125-133.
20. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. — 1999. — Vol. 56. — P. 303-308.
21. Chrysant S.G. Possible pathophysiologic mechanism supporting the superior stroke protection of angiotensin receptor blockers compared to angiotensin-converting enzyme inhibitors: clinical and experimental evidence // J. of Human Hypertension. — 2005. — Vol. 19. — P. 923-931.
22. Gorelik Ph.B., Black S. Vascular Contributions to cognitive impairment and dementia. A statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. — 2011. — Vol. 42. — P. 2672-2713.
23. Coffey C.E., Cummings J.L. Textbook of Geriatric Neuropsychiatry 2nd ed. — Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 2000. — P. 165-171.
24. Michael T., Gewaltig M., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanism and therapeutic potential // Cardiovascular research. — 2002. — Vol. 55. — P. 205-260.
25. Завгородняя А.Н., Малахов В.А. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис. — 2006. — № 2 (52). — P. 32-39.
26. Rashid R., Leonardi-Bee J., Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review // Stroke. — 2003. — Vol. 34. — P. 2741-2749.

Надійшла до редакції 27.03.2019