

[https://doi.org/10.17116/jnevro201711781?>](https://doi.org/10.17116/jnevro201711781?)

Многоцентровая наблюдательная программа по оценке эффективности препарата рекогнан (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией

В.В. МАШИН*, Л.А. БЕЛОВА, И.Р. БАХТОГАРИМОВ, Т.М. БЕРГЕЛЬСОН, Р.Р. ШАРАФУТДИНОВА

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности препарата рекогнан (цитиколин) при лечении когнитивных и депрессивных расстройств при хронической цереброваскулярной патологии (дисциркуляторная энцефалопатия), развившейся на фоне артериальной гипертензии и/или атеросклероза. **Материал и методы.** Обследовали 736 больных с цереброваскулярной патологией, умеренным когнитивным дефицитом и легкой деменцией. Среди обследованных были 279 (37,9%) мужчин и 457 (62,1%) женщин в возрасте от 35 до 80 лет (средний — 64,5±8,7 года). Проводили лечение препаратом рекогнан («Герофарм», Россия) в дозе 1000 мг в сутки в течение 30 дней. Эффективность восстановления когнитивных функций оценивали по шкале MMSE, коррекцию зрительно-пространственной координации и памяти по тесту CDT, оценку выраженности депрессии — по шкале MGDS. **Результаты.** В процессе лечения было отмечено снижение уровня когнитивных нарушений, улучшение памяти и зрительно-пространственной координации, уменьшение выраженности депрессии. **Заключение.** Применение препарата рекогнан способствует снижению выраженности когнитивных дисфункций, нарушений зрительно-пространственной координации, а также положительно влияет на состояние эмоциональной сферы в виде снижения уровня депрессии.

Ключевые слова: рекогнан, цитиколин, когнитивные нарушения, зрительно-пространственная координация, депрессия, хроническая цереброваскулярная патология, дисциркуляторная энцефалопатия.

Multicenter observational program for evaluation of the effectiveness of the recognan (citicoline) in the correction of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular pathology

V.V. MASHIN, L.A. BELOVA, I.R. BAKHTOGARIMOV, T.M. BERGELSON, R.R. SHARAFUTDINOVA

The Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

Objective. To study the efficacy and safety of recognan (citicoline) in the treatment of cognitive and depressive disorders in chronic cerebrovascular pathology (chronic brain ischemia) developed in patients with arterial hypertension and/or atherosclerosis. **Material and methods.** Seven hundred and thirty-six patients with cerebrovascular pathology, cognitive impairment and mild dementia were examined. The sample included 279 (37.9%) men and 457 (62.1%) women aged from 35 to 80 years (mean age 64.5±8.7 years). The drug recognan («Gerofarm», Russia) was administered in the dose of 1000 mg daily during 30 days. Recovery of cognitive functions was assessed with MSSE, correction of visual/spatial coordination with CDT, depression severity with MGDS. **Results.** The improvement of cognitive function, memory and visual/spatial coordination, decrease in depression severity were observed during the treatment. Conclusion: Recognan reduced cognitive dysfunction and disturbances of visual/spatial coordination as well as had a positive effect on the emotional sphere decreasing the level of depression.

Keywords: recognan, citicoline, cognitive impairment, visual/spatial coordination, depression, chronic cerebrovascular pathology, chronic brain ischemia.

Цереброваскулярная патология (ЦВП) при артериальной гипертензии (АГ) и атеросклерозе является одним из самых распространенных неврологических заболеваний, которым принадлежит ведущая роль в формировании инвалидизации и социальной дезадаптации взрослого населения.

Поражение головного мозга при АГ и атеросклерозе приводит к хронической недостаточности мозгового кровоснабжения в виде дисциркуляторной энцефалопатии

[1–7]. Важность выявления ранних неврологических симптомов хронической цереброваскулярной патологии (ХЦВП), нарушения когнитивных функций и эмоциональных расстройств связана с тем, что именно на этих стадиях соответствующие лечебные мероприятия наиболее эффективны [2, 8, 9].

В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза острой и хронической ЦВП, подробно описаны этапы патологического ишемического ка-

скада. С учетом данных представлений разрабатываются методы защиты нейронов от основных патологических процессов, таких как ионный дисбаланс, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, нейровоспаление и апоптоз в условиях анаэробного гликолиза [10]. Клинической стратегией в этих случаях является применение средств, обладающих нейропротективными свойствами, а также стимулирующих процессы нейропластичности [11].

Одним из препаратов, широко применяющихся в последние годы в клинической практике, является цитиколин. Зарубежная и отечественная неврология насчитывает многолетний опыт его применения при ЦВП. Доказано влияние цитиколина на нормализацию энергетического баланса и стабилизацию клеточных мембран, что предотвращает последующее ишемическое и гипоксическое повреждение нейронов при локальной ишемии. Цитиколин является нормальным клеточным метаболитом и промежуточной субстанцией синтеза фосфатидилхолина, обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, нормализует энергетический облик митохондрий и влияет на восстановление функционирования К-Na-АТФ-азы. Являясь источником холина, он участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности препарата рекогнан (цитиколин) в терапии когнитивных и депрессивных расстройств при ХЦВП, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза.

В задачи исследования входило: 1) изучение влияния препарата рекогнан (цитиколин) на когнитивные функции у пациентов с ХЦВП, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза; 2) установление особенностей динамики показателей зрительно-пространственной координации в процессе применения препарата рекогнан (цитиколин) при ХЦВП; 3) оценка эффективности рекогнана в коррекции депрессии при ХЦВП.

Материал и методы

В работе представлен анализ результатов наблюдательной программы по оценке эффективности препарата рекогнан (цитиколин) в коррекции когнитивных нарушений у пациентов с ХЦВП (РЕГАТА), проведенной в 2016 г.

В открытое исследование были включены 736 больных с ДЭ, развившейся на фоне АГ и/или атеросклероза, и подтвержденным когнитивным дефицитом. Среди обследованных были 279 (37,9%) мужчин и 457 (62,1%) женщины в возрасте от 35 до 80 лет (средний — $64,5 \pm 8,7$ года). Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза, а также данных оценки неврологического статуса и когнитивных функций. Степень когнитивного дефицита устанавливалась по количеству баллов по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) (24 балла и менее).

Все пациенты получали лечение препаратом рекогнан («Герофарм», Россия) в дозе 1000 мг/сут в течении 30 дней.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: участие в каком-либо клиническом исследовании, наличие противопоказаний к приему препарата рекогнан, беременность и кормление грудью, наличие грубого двигательного или сенсорного дефекта и иных тяжелых заболеваний или состояний, которые, по мнению врача-исследователя, могут исказить результаты наблюдательной программы и ограничивать участие пациента в ис-

следовании, наличие у пациента в анамнезе клинически значимого активного заболевания печени или АЛТ/АСТ более 3 нормативных показателей, нарушение функции почек, наличие данных о любом онкологическом заболевании, психических, психологических или поведенческих нарушений, влияющих на адекватность реакций в рамках исследования, сопутствующая терапия любыми препаратами из группы нейропротекторов (ноотропные препараты, нейротрофические и вазоактивные средства или другие препараты, влияющие на мозговой метаболизм и мозговое кровообращение, сосудорасширяющие средства, препараты, угнетающие ЦНС, производные бензодиазепина, трициклические антидепрессанты), транзиторная ишемическая атака, ишемический и геморрагический инсульты в остром периоде, неконтролируемая АГ (САД выше 180 мм рт.ст., ДАД выше 110 мм рт.ст.) на момент включения.

Обследование больных проводилось во время их 3 визитов к врачу. *Исходный визит* — дата исходного обследования являлась датой включения пациента в наблюдательную программу, получения от него информированного согласия на включение в исследование; уточнения соответствия критериям включения/исключения, перенесенных и сопутствующих заболеваний, предшествующей терапии; сбора информации о заболеваниях в анамнезе; оценки неврологического статуса; проведения обследования с помощью оценочных шкал. *Визит 1.* Обследование проводилось на 15-й (± 3 дня) день лечения с помощью оценочных шкал, уточнялось наличие и выраженность нежелательных явлений, их связь с проводимой терапией. *Визит 2.* Обследование проводилось на 30-й (± 3 дня) день лечения с помощью оценочных шкал, уточнялось наличие и выраженность нежелательных явлений, их связь с проводимой терапией.

В работе применялись следующие методы обследования: уже упоминавшаяся выше шкала MMSE — для оценки эффективности восстановления когнитивных функций; тест CDT (Clock Drawing Test) — для оценки динамики коррекции зрительно-пространственной координации; шкала MGDS (Mini Geriatric Depression Scale) — для оценки коррекции выраженности депрессии.

Нежелательные, происходившие с пациентами от начала и до окончания лечения, явления оценивали при каждом визите.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 10 («StatSoft Inc.», США) с вычислением уровня значимости (p). Для данного распределения использовался непараметрический анализ (для сравнения групп по порядковым и количественным признакам применялся Wilcoxon Matched Pairs Test). Результаты представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей, Me [25%; 75%]. Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки первого рода меньше 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Терапия препаратом рекогнан способствовала существенному уменьшению выраженности характерной для ХЦВП симптоматики.

Тестирование по шкале MMSE показало, что до начала лечения у обследуемых пациентов имелись мягкие когнитивные нарушения, что соответствовало 21 [16; 24] баллу (рис. 1). В ходе лечения у обследованных больных произошли положительные изменения показателей ког-

нитивной продуктивности, о чем свидетельствовали данные визита 1 — 24 [20; 27] балла ($p < 0,05$). В целом эти изменения состояли в значительном уменьшении числа пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и столь же значительном увеличении числа пациентов, у которых когнитивная продуктивность либо полностью восстановилась, либо выраженность когнитивных расстройств сохранилась на уровне «легкие когнитивные нарушения», достигнув 27 [24; 29] баллов к визиту 2 ($p < 0,05$). Отмечалось улучшение запоминания, концентрации внимания, обучаемости. Обследуемые обращали внимание на то, что они стали значительно меньше утомляться при умственной работе, могут сосредоточиться на обдумывании фактов и принятии решения.

Для включенных в исследование пациентов было характерно также нарушение памяти и зрительно-пространственной координации. При исходном обследовании отмечалось выраженное нарушение памяти до 7 [5; 9] баллов. В процессе терапии рекогнаном нарушения памяти и зрительно-пространственной координации корректировались, о чем свидетельствовали данные обследования в период визита 1 — 8 [6; 9] баллов ($p < 0,05$); при визите 2 была констатирована норма — 9 [7; 10] баллов ($p < 0,05$). Исследование проводилось с помощью теста CDT, результаты которого отражены на **рис. 2**.

У больных ДЭ помимо когнитивного дефицита имела также депрессия. Степень ее по шкале MGDS соответствовала 8 [6; 11] баллам, что свидетельствовало о наличии у пациентов умеренной депрессии. Уже при визите 1 было отмечено уменьшение уровня депрессии до легкой степени — 7 [5; 9] баллов ($p < 0,05$). Пациенты отмечали снижение плаксивости, чувства тоски, не испытывали подавленности, недружелюбия со стороны окружающих, старались сконцентрироваться на выполнении повседневной работы. Достигнутые изменения были достаточно стойкими: при визите 2 они характеризовались 5 [3; 7] баллами ($p < 0,05$) (**рис. 3**).

В ходе исследования препарата рекогнан была отмечена его высокая безопасность: за весь период наблюдения у больных, получавших препарат, не зафиксировано его непереносимости, побочных явлений, нежелательных взаимодействий с препаратами базисной терапии, ухудшения лабораторных и электрофизиологических показателей.

Обсуждение

Общепризнанно, что ранняя диагностика сосудистой патологии головного мозга имеет большое значение для эффективного проведения лечебно-профилактических мероприятий [1—3].

Важность выявления ранних признаков нарушения когнитивных функций связана с тем, что именно на этих стадиях соответствующие лечебные мероприятия наиболее эффективны [2, 6, 9]. Перспективным в этом отношении является психологическое исследование, поскольку этот метод считается высокочувствительным к выявлению гипоксии в различных областях мозга [2, 8].

Анализ психологической симптоматики у больных с ХЦВП показал, что ранее всего у них развиваются астенические проявления [1, 6, 8]. Впоследствии синдром церебрастении видоизменяется с прогрессированием когнитивных расстройств в виде нарушений фиксационной

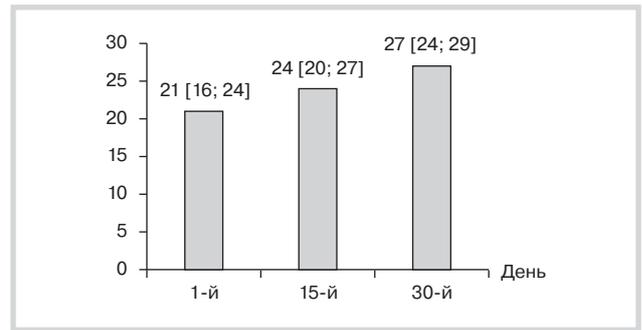


Рис 1. Динамика состояния когнитивных функций по шкале MMSE (баллы) у пациентов с ХЦВП в процессе терапии — на 1-й, 15-й и 30-й дни лечения.

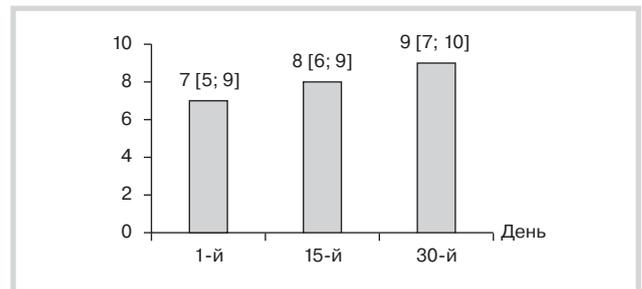


Рис 2. Динамика состояния зрительно-пространственной координации по тесту CDT (баллы) у пациентов с ХЦВП в процессе терапии в разные дни лечения (1-й, 15-й и 30-й).

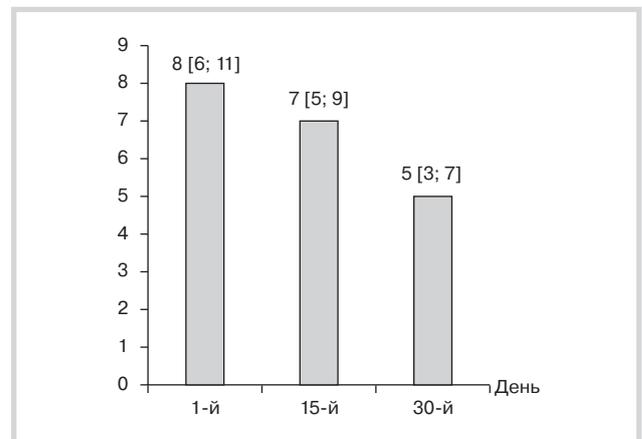


Рис 3. Динамика коррекции уровня депрессии по шкале MGDS (баллы) у пациентов с ХЦВП в процессе терапии — на 10-й, 15-й и 30-й дни.

функции памяти, узости восприятия, истощаемости внимания, нарушений ассоциативно-логического мышления. На ранних стадиях ХЦВП выявляются также тревожно-ипохондрические реакции, депрессивные расстройства, а изменение корковой нейродинамики сводится к умеренному снижению концентрации внимания [3, 6, 12—14].

Адекватное лечение ХЦВП может в одних случаях замедлить, в других приостановить прогрессирование заболевания [15].

Как известно, неврологическая и психологическая симптоматика при ХЦВП возникает как результат «синдрома разобщения» при поражении белого вещества головного мозга. Вполне логичным является предположение, что клеточная нейропротекция препаратом рекогнан, обладающим плейотропным и мультимодальным фармакологическим действием и являющимся аналогом цитиколина со сходными эндогенным молекулам структурой и функциями, патогенетически обоснованы при ХЦВП.

Все клинические и фармакологические эффекты рекогнана (цитиколин) обусловлены восстановлением поврежденных мембран клеток [16]. Данный препарат ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза [17].

Рекогнан эффективен в лечении когнитивных, чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии. При ХЦВП он эффективен в лечении таких расстройств, как ухудшение памяти, безынициативность, затруднение выполнения повседневных действий в самообслуживании.

Нами были проанализированы результаты лечения на примере самых распространенных неврологических синдромов. Результаты исследования показали существенное ослабление под влиянием рекогнана выраженности объективной и субъективной симптоматики ЦВП.

Представленные данные тестирования по шкале MMSE свидетельствуют, что до начала лечения у обследуемых пациентов имелись когнитивные расстройства в форме легких когнитивных нарушений. В ходе лечения произошли положительные изменения показателей когнитивных функций. В целом эти изменения состояли в значительном уменьшении числа пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и столь же значительном увеличении числа пациентов, у которых когнитивные функции либо полностью восстановились, либо выраженность когнитивных расстройств сохранилась на прежнем уровне.

Одновременная оценка когнитивных расстройств по шкале MMSE и зрительно-пространственной координа-

ции при помощи теста CDT занимает немного времени, доступна для скрининга в амбулаторных условиях. Кроме того, тестирование дает возможность диагностировать когнитивные расстройства на ранних стадиях и своевременно начать терапию, направленную на замедление прогрессирования нарушений познавательных функций и сохранение независимости больного от окружающих в течение более длительного времени.

Известно, что наиболее чувствительным к гипоксии участком мозга является лимбико-ретикулярный комплекс, являющийся зоной смежного кровообращения, с развитием различных форм нарушений в эмоциональной сфере, в том числе депрессии [6, 7, 18, 19]. Уровень депрессии у обследованных больных характеризовался как умеренный (8 баллов). Уже при первом обследовании после проведенной терапии было отмечено уменьшение уровня депрессии до легкой степени (7 баллов). Обращает на себя внимание то, что в процессе дальнейшей терапии полученный результат сохранялся и к концу исследования средний балл по данному тесту составил 5. Таким образом, проведенное исследование показало положительное влияние терапии рекогнаном (цитиколин) на когнитивные функции и эмоциональную сферу обследованных пациентов.

Таким образом, можно констатировать: 1) в ходе лечения препаратом рекогнан (цитиколин) произошли положительные изменения показателей состояния когнитивных функций у обследованных больных, которые либо полностью восстановились, либо сохранялись на уровне легких; 2) динамика показателей зрительно-пространственной координации в процессе лечения рекогнаном при ХЦВП показала повышение способности к исполнению заданий; 3) в процессе лечения рекогнаном нормализовалось эмоциональное состояние больных с ХЦВП, уменьшился уровень депрессии; 4) полученные в настоящем исследовании результаты позволяют рекомендовать лечение рекогнаном в составе комплексной терапии пациентов с ХЦВП на фоне АГ и/или атеросклероза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Л.А., Машин В.В., Никитин Ю.М., Белов В.Г. *Гипертоническая энцефалопатия: клинико-патогенетические подтипы, классификация, диагностика*. Монография. Ульяновск: УлГУ; 2010. [Belova LA, Mashin VV, Nikitin YuM, Belov VG. *Gipertonicheskaya entsefalopatiya: kliniko-patogeneticheskie podtipy, klassifikatsiya, diagnostika*. Monografiya. Ul'yanovsk: UIGU; 2010. (In Russ.)].
2. Белова Л.А., Гаврилюк О.В., Машин В.В., Белова Н.В., Биктимирова К.Т., Пинкова Е.А. Влияние антигипертензивной терапии на клинико-психологические характеристики больных гипертонической энцефалопатией. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011;7:4:866-870. [Belova LA, Gavrilyuk OV, Mashin VV, Belova NV, Biktimirova KT, Pinkova EA. Antihypertensive therapy influence on clinical and psychological characteristics of patients with hypertensive encephalopathy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7:4:866-870. (In Russ.)].
3. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum*. 2006;12:106-110. [Levin OS, Golubeva LV. Geterogenost' umerenogo kognitivnogo rasstroistva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. *Consilium Medicum*. 2006;12:106-110. (In Russ.)].
4. Суслина З.А., Пирадов М.А., Варакин Ю.Я., Калдыков А.С., Танащян М.М., Гераскина Л.А., Шахпаронова Н.В. *Инсульт: диагностика, лечение, профилактика*. М.: МЕДпресс-информ; 2009. [Suslina ZA, Piradov MA, Varakin YuYa, Kadykov AS, Tanashyan MM, Geraskina LA, Shakhparonova NV. *Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika*. M.: MEDpress-inform; 2009. (In Russ.)].
5. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Машин В.В., Трунова Е.С., Машин В.В., Глебов М.В. *Практическая кардионеврология*. Под ред. Суслиной З.А., Фоякина А.В. М.: ИМА-ПРЕСС; 2010. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, Mashin VB, Trunova ES, Mashin VV, Glebov MV. *Prakticheskaya kardionevrologiya*. Pod red. Suslinoi Z.A., Fonyakina A.V. M.: IMA-PRESS; 2010. (In Russ.)].
6. Машин В.В., Калдыков А.С. *Гипертоническая энцефалопатия*. Клиника и патогенез (монография). Научное издание. Ульяновск. 2002;139. [Mashin VV, Kadykov AS. *Gipertonicheskaya entsefalopatiya*. Klinika i patogenez (monografiya). Nauchnoe izdanie. Ul'yanovsk. 2002;139. (In Russ.)].
7. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke Dementia: Clinical Features and Risk Factors. *Stroke*. 2000;31:1494-1501. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.7.1494>
8. Гаврилюк О.В., Белова Л.А., Белова Н.В., Машин В.В. Динамика качества жизни и приверженность к антигипертензивной терапии у больных гипертонической энцефалопатией. *Паллиативная медицина и реабилитология*. 2011;1:28-30. [Gavrilyuk OV, Mashin VV, Belova LA, Gorbunov VI, Ruzov VI, Nazina LV. Effect of antihypertensive therapy on the life quality of patients with hypertensive encephalopathy. *Rehabilitation And Palliative Medicine*. 2011;1:28-30. (In Russ.)].

9. Машин В.В., Пинкова Е.А., Винокуров Л.Н., Белова Л.А., Гаврилов В.М. Факторы риска при гипертонической энцефалопатии и возможные пути их фармакологической коррекции. *Медицинский альманах*. 2011;1(14):88-90. [Mashin VV, Pinkova EA, Vinokurov LN, Belova LA, Gavrilov VM. Faktory riska pri gipertonicheskoj entsefalopatii i vozmozhnye puti ikh farmakologicheskoi korrekcii. *Meditsinskii al'manakh*. 2011;1(14):88-90. (In Russ.)].
10. Reis C, Akyol O, Ho WM, Araujo C, Huang L, Applegate RII, Zhang JH. Phase I and Phase II Therapies for Acute Ischemic Stroke: An Update on Currently Studied Drugs in Clinical Research. *Biomed Res Int*. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4863079>
11. Michael S. Ritsner. Brain Protection in Schizophrenia, Mood and Cognitive Disorders. *Springer*. 2010;663. <https://doi.org/10.1007/978-90-481-8553-5>
12. Hebert R, Lindsay J, Verreault R. Vascular Dementia. Incidence and Risk Factors in the Canadian Study of Health and Aging. *Stroke*. 2000;5:1487-1493. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.7.1487>
13. Neary D. Clasification of the dementias. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2000;1:61-67. [Neary D. Clasification of the dementias. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*. 2000;1:61-67. <https://doi.org/10.1017/s0959259800003725>
14. Roohi-Azizi M, Arabzadeh S, Amidfar M, Salimi S, Zarindast MR, Taleai A, Akhondzadeh S. Citicoline Combination Therapy for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Neuropharmacol*. 2017;40(1):1-5. <https://doi.org/10.1097/wnf.0000000000000185>
15. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2016 update. *Rev Neurol*. 2016;63(03):1-73.
16. Karsy M, Brock A, Guan J, Taussky P. Neuroprotective strategies and the underlying molecular basis of cerebrovascular stroke. *Neurosurg Focus*. 2017;42(4):3. <https://doi.org/10.3171/2017.1.focus16522>
17. Yuliani S, Widayari S, Mustofa, Partadiredja G. Turmeric extract inhibits apoptosis of hippocampal neurons of trimethyltin-exposed rats. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(3):142-148. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_028
18. Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Martínez-Vila E, Ríos J, Oudovenko N. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(8):1984-1996. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>
19. Белова Л.А., Машин В.В. *Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии*. Монография. Ульяновск: УлГУ; 2015. [Belova LA, Mashin VV. *Venoznaja discirkuljacija pri hronicheskikh formah cerbrovaskuljarnoj patologii*. UIGU; 2015. (In Russ.)].