

# НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ, СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ОСТРОМ И РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДАХ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТА КОРТЕКСИН

*В.В. Машин, Л.А. Белова, А.Н. Прошин,  
А.Ю. Евстигнеева, В.В. Абрамова, Н.Р. Васицкий  
Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск*

## **Состояние вопроса**

Лечение инсульта — это не только комплекс мероприятий по терапии неврологических нарушений. Экстрацеребральные осложнения, в отличие от неврологических, определяют исходы тяжёлых инсультов, как правило, после 4–10 суток от их начала. Высшей формой проявления экстрацеребральной патологии, качественно новым её состоянием является синдром полиорганной недостаточности (СПОН), профилактике которого следует придавать особое значение [16].

СПОН впервые описан у больных с тяжёлой хирургической патологией более 30 лет назад [19, 21, 24]. В настоящее время под СПОН понимают недостаточность функций двух и более органов или функциональных систем, которые не способны поддерживать постоянство внутренней среды организма больного, находящегося в критическом состоянии [20, 22, 23].

В современной нейрореаниматологии СПОН придаётся исключительное значение в связи с тем, что он рассматривается как ведущая причина летальных исходов у подавляющего большинства больных, находящихся в критическом состоянии [9]. Известно, что острая патология органов дыхания встречается у 100% больных с тяжёлым инсультом, а развитие пневмонии обуславливает летальный исход у 5% больных, переживших период неврологических осложнений [10]. Патология сердечно-сосудистой системы развивается у двух третей больных, а острый инфаркт миокарда определяет исход инсульта в 4% случаев [6]. Острые изменения слизистой желудочно-кишечного тракта выявляются в 60% случаев при инфарктах и при кровоизлияниях в мозг [5]. Острая почечная недостаточность встречается у 46% пациентов и в 4% случаев определяет летальный исход больных инсультом [2]. Тромбоэмболия лёгочной артерии встречается в 43% случаев и обуславливает летальный исход у каждого пятого больного [1, 7].

При условии использования высокотехнологичного реанимационного оборудования возможно длительное поддержание адекватного функционирования большинства систем большого организма, но задача коррекции работы мозга до настоящего момента не решена, что обуславливает необходимость поиска новых методов эффективной нейропротекции при критических состояниях.

Основным направлением терапии ишемического инсульта (ИИ) является терапевтическая реперфузия [3]. Проведение современной реперфузионной терапии (тромболизис) возможно только после невровизуализационной оценки характера и патогенетического варианта инсульта при исключении геморрагического компонента повреждения. Тромболизис имеет ряд ограничений, связанных с временным фактором. По сравнению с реперфузией нейропротективная терапия не имеет подобных ограничений. Это позволяет применять нейропротекторы уже в первые минуты инсульта [7].

Одним из нейропротективных средств, широко применяющихся в последние годы в клинической практике, является препарат кортексин. Отечественная неврология насчитывает многолетний опыт применения кортексина в качестве низкодозированной нейропротекции при лечении неврологических заболеваний [8, 11, 12]. Отдельное место составили работы по многоплановой оценке эффективности кортексина при острых нарушениях мозгового кровообращения [11, 13, 14].

Было чётко выделено влияние кортексина на первичную и вторичную нейропротекцию. Первичная нейропротекция направлена на прерывание ранних процессов ишемического каскада, вторичная – на прерывание отсроченной гибели нейронов, деблокирования NMDA-рецепторов, удаление свободных радикалов, расширение терапевтического окна. Также выделен двухуровневый механизм действия кортексина – клеточный (воздействие на метаболизм нейронов) и центральный, регуляторный (воздействие на обмен нейромедиаторов – дофамина, серотонина, ГАМК) [4].

Указанные исследования позволяют принципиально говорить о возможности включения препарата в комплексную терапию больных инсультом и предполагать его роль в снижении вероятности развития таких фатальных осложнений инсульта, как СПОН.

**Целью исследования** явилось изучение влияния препарата кортексин на динамику неврологического дефицита и развитие СПОН в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

## **Материалы и методы**

В исследование включены пациенты в возрасте от 30 до 80 лет с установленным диагнозом ИИ в каротидной системе. При повторном инсульте, возникшем менее чем через 6 месяцев после первого, критерием включения являлось наличие данных, подтверждающих ишемический характер первого инсульта.

Ишемический характер инсульта устанавливался по данным анамнеза заболевания и подтверждался данными КТ исследования.

Патогенетический вариант развития инсульта определялся в соответствии с критериями TOAST на основании данных анамнеза, особенностей клинической картины заболевания и данных УЗДГ с ДС МАГ. Всем больным проводили исследование соматического и неврологического статуса по общепринятым методикам на 1 сутки заболевания и 28 суток от начала инсульта. Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовалась шкала тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Степень функционального восстановления определялась по модифицированной шкале Rankin, индексу Barthel, индексу мобильности Rivermead. Причём, на момент поступления, критерием исключения из исследования были оценка по шкале NIHSS более 25 баллов, по шкале Rankin – более 4 баллов.

СПОН оценивался по количеству вовлечённых функциональных систем организма. Патология органов дыхания выявлялась при частоте дыхательных движений меньше 5 или больше 40 в минуту, гиперкапнии ( $\text{PaCO}_2 > 32$  мм рт.ст.), гипоксемии ( $\text{PaO}_2 < 50$  мм рт.ст.) и необходимости проведения искусственной вентиляции лёгких в течение суток и более; патология сердечно-сосудистой системы – при развитии острого инфаркта миокарда, среднем артериальном давлении меньше 50 мм рт.ст., частоте сердечных сокращений меньше 40 или больше 100 ударов в минуту; патология желудочно-кишечного тракта – при острых изменениях слизистой желудка и кишечника, желудочно-кишечном кровотечении, застое желудочного содержимого и динамической кишечной непроходимости; острая почечная недостаточность – при уровне креатинина больше 150 мкмоль/л или при диурезе меньше 500 мл/сутки; острая печёночная недостаточность – при уровне общего билирубина больше 4,4 мг/% и при повышении уровней АЛТ и АСТ в 2 раза выше нормы.

При поступлении у всех больных регистрировалась ЭКГ для исключения острой сердечной патологии.

Из исследования исключались больные в возрасте до 30 лет, с транзиторной ишемической атакой (ТИА), наличием признаков кровоизлияния по данным КТ, ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярном бассейне, при условии прохождения более 24 часов с момента развития квалифицируемого события, при наличии у пациента в анамнезе клинически значимого активного заболевания печени, почек, наличии данных за любое онкологическое заболевание, больных с черепно-мозговой травмой, острым инфарктом миокарда давностью менее 30 дней, наличием неконтролируемой артериальной гипертензии, а также пациенты, имевшие психические, психологические, поведенческие нарушения.

На момент госпитализации производилась оценка контролируемых факторов риска развития инсульта: атеросклероз (классификация Grey-Weale); артериальная гипертензия (АГ) (ВОЗ/МОАГ, 1999); ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ВКНЦ АМН СССР, 1984); курение, употребление алкоголя, гиподинамия, стресс (данные анамнеза); избыточный вес (индекс массы тела  $> 25$ ); гиперхолестеринемия (клас-

сификация Фридериксона, 1970); предшествующие ТИА, ИИ (данные анамнеза); сахарный диабет (СД) (ВОЗ, 1999).

Методом простой рандомизации все пациенты разделены на 2 группы. Пациенты первой группы (60 чел., средний возраст  $60\pm 5$  лет) получали базисную терапию и препарат кортексин внутримышечно в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днём) в течение 10 дней, с повторным аналогичным курсом через 10 дней после первого. Пациентам второй группы (40 чел., средний возраст  $57\pm 6$  лет) проводили только базисную терапию.

Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию в соответствии с рекомендациями Европейской инициативной группы по проблеме инсульта (EUSI, 2003), направленную на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики.

Исследуемые группы сопоставимы по возрасту, полу, тяжести состояния на момент включения, фоновым заболеваниями и патогенетическому типу инсульта.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ StatSoft Statistica 8.0.550 Portable (2007/Eng). При парном сравнении групп пациентов применялся непараметрический критерий Mann-Whitney U-test. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M\pm\sigma$ ). Для оценки факторов риска инсульта, их вклада в формирование СПОН использовался пошаговый дискриминантный анализ с включением и каноническая корреляция. Для создания математической модели прогнозирования развития СПОН у больных инсультом применялся дискриминантный анализ с проведением классификации. За статистически значимые значения принимались различия при  $p<0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

### *Влияние кортексина на неврологический дефицит и функциональное состояние больных ИИ.*

В процессе ретроспективного анализа клинических данных на 28 день лечения, установлено, что в группе больных, лечение которых составляла только базисная терапия без применения препарата кортексин, СПОН развился у 15 человек из 40 обследованных (38%).

Для оценки неврологического дефицита и его динамики, было выделено 3 группы больных: первая группа (60 чел.) – больные, получавшие базисную терапию и терапию препаратом кортексин; вторая группа (25 чел.) – больные, получавшие базисную терапию без применения препарата кортексин, течение заболевания которых не осложнилось развитием СПОН; третья группа (15 чел.) – больные, получавшие базисную терапию без применения препарата кортексин, течение заболевания у которых осложнилось развитием СПОН (табл. 1).

Степень неврологического дефицита на момент поступления была сопоставимой у всех обследованных, так как статистически значимых различий по шкале NIHSS не выявлено ( $p>0,05$ ). Функциональное состояние на момент поступления по индексу мобильности Rivermead,

шкале Rankin и по индексу Barthel также не обнаружило статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) между пациентами групп сравнения.

На 28 день неврологический дефицит и функциональная зависимость были более выраженными по всем шкалам во второй и третьей группах пациентов, не получавших кортексин ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Произведена оценка динамики неврологического дефицита и функциональной зависимости в процессе лечения в трёх группах больных и установлена отрицательная динамика неврологического дефицита и функционального состояния у больных в группе с развившимся СПОН по всем шкалам ( $p < 0,05$ ).

Выявлена положительная динамика неврологического дефицита и функционального состояния у групп без экстрацеребральных осложнений с максимальным регрессом неврологической симптоматики и функциональной зависимости у больных, получавших базисную терапию в сочетании с препаратом кортексин ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика неврологического дефицита и функционального состояния

Группа	Rankin		NIHSS		Индекс Barthel		Индекс Rivermead	
	1 день	28 день	1 день	28 день	1 день	28 день	1 день	28 день
1-я (кортексин)	3,1±0,9	1,9±0,9*#	6,9±3,5	3,5±2,6*#	52,7±29,7	85,7±21,9*#	5,3±3,8	11,6±3,6*#
2-я (без СПОН)	3,2±0,8	2,2±0,9*#	6,9±3,5	4,7±2,5*#	53,0±13,4	73,4±23,5*#	5,3±4,3	9,6±3,4*#
3-я (СПОН)	3,2±0,9	3,9±1,5*#	7,0±3,5	8,6±2,7*#	51,5±24,7	46,7±20,6*#	5,2±3,4	4,2±2,2*#

Примечание.\* –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия показателя до и после лечения; # – статистически значимые различия показателя между группами.

### Влияние кортексина на формирование СПОН.

Проведён анализ факторов риска развития инсульта и их влияния на формирование и развитие СПОН. Для оценки вклада факторов риска в формирование СПОН и определения возможности прогнозирования развития СПОН у больных инсультом на основании данных факторов риска, проведён дискриминантный анализ групп пациентов, получавших только базисную терапию.

Были отобраны наиболее информативные факторы риска с использованием статистики Уилкса. В результате наиболее значимыми оказались АГ, атеросклероз, предшествующие ТИА и ИИ, ИБС (табл. 2).

Таблица 2

Наиболее значимые факторы риска развития инсульта

Фактор риска	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove – (2,29)	P-level	Toler.
АГ*	0,768032	0,114763	111,8476	0,000000	0,912185
АС*	0,104284	0,845203	2,6556	0,047284	0,914225
Предш. ОНМК	0,099430	0,886464	1,8571	0,174214	0,887983
ИБС	0,096195	0,916274	1,3250	0,281429	0,899808

Примечание.\* –  $p < 0,05$  – статистически значимые факторы риска.

При проведении канонического анализа статистически значимыми оказались АГ и атеросклероз (табл. 3).

Таблица 3

Статистическая значимость факторов риска развития инсульта

Факторы риска	Eigen-value	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	Df	P-level
АГ*	2,132721	0,825099	0,188232	88,51420	28	0,000000
АС*	0,260513	0,361524	0,389679	34,99340	18	0,042156
Предш. ОНМК	0,089769	0,287009	0,861234	7,91763	10	0,636882
ИБС	0,065478	0,247900	0,938546	3,36146	4	0,499254

Примечание.\* –  $p < 0,05$  – статистически значимые факторы риска.

При вычислении стандартизованных переменных для сравнения значимости факторов риска, оказалось, что АГ определяет примерно 94% изменчивости, атеросклероз – 78%, что свидетельствует о наибольшем вкладе данных факторов риска в формирование СПОН (табл. 4).

Таблица 4

Стандартизированные коэффициенты факторов риска

Факторы риска	АГ	АС
АГ	0,602115	-0,360851
АС	0,334154	0,913061
Предшествующие ОНМК	0,463687	0,302291
ИБС	0,427072	-0,447293
Eigenval	2,132721	0,460513
Cum.Prop	0,943515	0,775963

Также видна выраженная дискриминация по оси «Артериальная гипертензия» между группой больных без экстрацеребральных осложнений и группой больных, течение заболевания которых осложнилось развитием СПОН, что говорит об определяющей роли АГ в формировании экстрацеребральных осложнений (рис. 1).

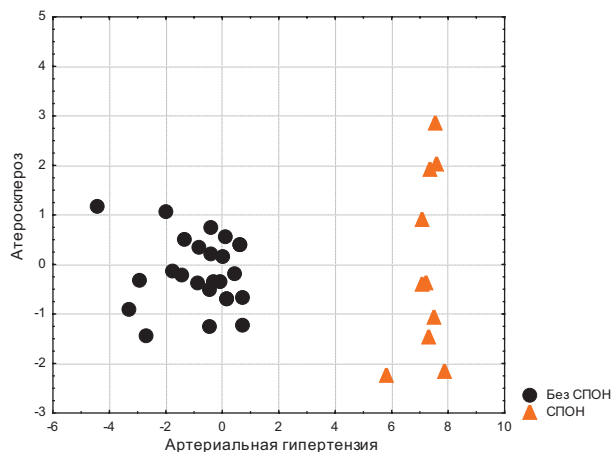


Рис.1. Вклад АГ и атеросклероза в формирование СПОН

В группе больных, получавших базисную терапию и терапию препаратом кортексин, выявлены те же факторы риска развития инсульта, что и у больных, течение заболевания которых осложнилось развитием СПОН (табл. 5).

Таким образом, выявлена ассоциация между назначением препарата кортексин и отсутствием СПОН.

**Таблица 5**

Процентное соотношение факторов риска развития инсульта

	Кортексин®	Базисная терапия
Атеросклероз	100%	100%
АГ	100%	100%
ИБС	43%	40%
Курение	12%	10%
Употребление алкоголя	10%	8%
Гиподинамия	90%	90%
Стресс	92%	94%
Избыточный вес	50%	46%
Гиперхолестеринемия	95%	90%
Предшествующие ОНМК	10%	10%
СД	10%	10%

С целью проверки данной гипотезы проведён дискриминантный анализ с классификацией и расчётом вероятности развития СПОН у больных, получавших кортексин.

На первом этапе создания математической модели рассчитаны функции классификации, которые могут непосредственно применяться для распределения объектов исследования на совокупности. В соответствии с полученными результатами, группа больных, получавших только базисную терапию, разделена на 3 подгруппы: пациенты у которых СПОН не развился (25 чел.), пациенты с двухкомпонентным (13 чел.) и трехкомпонентным (2 чел.) СПОН. Функции классификации вычислены для каждой группы больных. Пациенты отнесены в ту группу, для которой вычислен наибольший классификационный вес (табл. 6).

**Таблица 6**

Функции классификации

	Без СПОН P=,71429	2 комп. СПОН P=,22857	3 комп СПОН P=,05714
Атеросклероз	74,567	115,860	114,693
АГ	7,083	11,160	11,706
ИБС	2,162	1,236	3,071

продолжение табл. 6

	Без СПОН P=,71429	2 комп. СПОН P=,22857	3 комп СПОН P=,05714
Курение	9,202	16,444	14,327
Употребление алкоголя	2,162	3,071	1,236
Гиподинамия	9,202	14,327	16,444
Стресс	9,060	-8,214	9,058
Избыточный вес	-7,434	-11,723	-6,687
Гиперхолестеринемия	0,060	0,058	-0,214
Предшествующие ОНМК	5,746	7,860	9,497
СД	-7,434	-6,687	-11,723
Constant	-154,896	-368,692	-378,567

На втором этапе исследования вычислено расстояние Махалано-биса, которое позволяет определить является ли данное наблюдение нетипичным по отношению к остальным значениям независимых переменных. Неправильно распределённые пациенты, отмеченные программой, исключены из дальнейшего исследования.

Составлена классификация наблюдений (пациентов), получавших только базисную терапию, на основании факторов риска развития инсульта, после чего в программу введены показатели больных, которым проводилась терапия кортексином. При этом, 29 из 60 чел. группы больных, получавших кортексин, отнесены программой в группу пациентов с двухкомпонентным СПОН.

Следовательно, получены данные, свидетельствующие о том, что в группе пациентов, получавших кортексин, СПОН должен был развиться у 29 человек, что составляет 48% больных первой группы. Однако данный синдром не развился ни у одного пациента первой группы!

Опираясь на полученные данные, можно сделать вывод о том, что применение препарата кортексин уменьшает вероятность развития СПОН.

Таблица 7

Классификационная матрица

	Percent – Correct	Без СПОН	2 комп.СПОН	3 комп. СПОН
Без СПОН	100	25	0	0
3 комп.СПОН	100	0	0	2
2 комп.СПОН	87,5	0	13	0
<b>Total</b>	<b>97,1429</b>	<b>25</b>	<b>13</b>	<b>2</b>

На основании классификационной матрицы, был определён процент пациентов, верно отнесённых в ту или иную группу и, следовательно, была установлена точность прогноза развития СПОН у больных ИИ. В целом, точность прогноза оказалась равной 97% (табл. 7).

## Заключение

Проведённое исследование показало, что курсовая терапия препаратом кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, с повторным аналогичным курсом через 10 дней после первого, в остром и восстановительном периоде ИИ приводит к уменьшению выраженности неврологического дефицита и улучшению функционального состояния пациентов с ИИ.

Положительная динамика неврологического дефицита и функционального состояния у пациентов, получавших кортексин, была более выраженной, чем у пациентов, получавших только базисную терапию. Полученные данные соответствуют результатам многоцентрового рандомизированного проспективного двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования безопасности и эффективности препарата кортексин «Эскорт» на момент второго визита (21–28 день), которое показало, что применение препарата кортексин двумя курсами по 10 дней каждый, уже на 28 день лечения способствует как восстановлению повседневной активности, так и более полному восстановлению когнитивных функций пациента, что подтверждает высокий реабилитационный потенциал препарата [15].

Учитывая результаты дискриминантного анализа, в группе больных, получавших кортексин, имелаась вероятность развития СПОН у 48% пациентов, но этого не произошло. Следовательно, применение препарата кортексин снижает риск формирования СПОН при ИИ и, таким образом, улучшает прогноз заболевания у данной группы пациентов.

Данное утверждение определяет необходимость дальнейшего изучения механизмов влияния препарата кортексин на состояние нервной системы и микроциркуляторного русла у больных ИИ, осложняющимися в процессе лечения СПОН. Это научное направление представляется перспективным, так как по данным литературы кортексин повышает эффективность энергетического метаболизма нейронов, улучшает внутриклеточный синтез белков, регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки, стабилизирует мозговой кровоток, препятствует образованию избыточного количества свободных радикалов и ослабляет нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот [17, 18].

В ходе настоящих исследований препарат кортексин продемонстрировал высокую безопасность применения: 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. Следует отметить тот факт, что на фоне выраженного антиастенического действия препарата кортексин не отмечено побочных эффектов от его применения в виде усиления раздражительности, эпизодов психомоторного возбуждения, нарушений сна.

Комплаентность к проводимой терапии у вошедших в исследование пациентов составила 100%.

## Выводы

Экстрацеребральные осложнения в виде синдрома полиорганной недостаточности, определяют исходы тяжёлых инсультов, как правило, после 4–10 суток от их начала, профилактике которого следует придавать особое значение.

В раннем восстановительном периоде выявлена отрицательная динамика неврологического дефицита и функционального состояния у больных с развившимся синдромом полиорганной недостаточности. Положительная динамика неврологического дефицита и улучшение функционального состояния у пациентов, получавших низкодозированную нейропротекцию препаратом кортексин, достоверно была более выраженной, чем у пациентов, которым проводилась только базисная терапия, снизился риск формирования синдрома полиорганной недостаточности.

Полученные результаты позволяют рекомендовать низкодозированную нейропротекцию препаратом кортексин в составе комплексной терапии пациентов с ишемическим инсультом, в том числе для профилактики развития синдрома полиорганной недостаточности.

## Список литературы

1. *Гнедовская Е.В., Гулевская Т.С., Пирадов М.А.* Тромбоэмболия лёгочной артерии и её ветвей у больных с тяжёлыми супратенториальными инфарктами, находящихся на искусственной вентиляции лёгких. / Тез. докл. Всеросс. научно–практ. конфер. «Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии». – СПб. – 2003. – С.14.
2. *Гулевская Т.С.* Изменения почек при инсульте в условиях дыхательной реанимации (морфологическое исследование). / Дисс. канд. мед. наук. – М. – 1979. – 245 с
3. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. / М: Медицина. 2001. – 327 с.
4. *Дьяконов М.М., Шабанов П.Д.* К вопросу о нейропротекторном действии пептидных препаратов. / Вестн. Росс. Воен.-мед. академ. – 2011. – №1 (33). – С. 255–258.
5. *Кузнецова И.М., Пирадов М.А., Умарова Р.М.* Острые изменения слизистой желудочно–кишечного тракта в острый период инсульта. / Инсульт. Приложение к журн. Неврология и психиатрия им. С.С.Корсакова. – 2003. – №9. – С. 167.
6. *Лебедева Е.В., Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Чайковская Р.П., Пирадов М.А.* Патология сердечно–сосудистой системы у больных с тяжёлым геморрагическим инсультом в условиях нейрореанимации. / В сб. материалов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» под ред. А.Г.Чучалина. – М. – 2006. – С. 636.

7. *Лебедева Е.В., Гулевская Т.С., Пирадов М.А.* и др. Тромбоэмболия системы лёгочного ствола при супратенториальных кровоизлияниях в мозге в условиях интенсивной терапии и ИВЛ. // В кн.: Неврология длиной в жизнь. Сб. научных работ к 80-летию В.А.Карлова. Под ред. И.Д. Стулина– 2006. – С.84–86.
8. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконов. - СПб.: Наука, 2007. – 200 с.
9. *Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В.* и др. Синдром полиорганной недостаточности при тяжёлых формах инсульта (клинико-морфологическое исследование). // Неврологический журн. – 2006. – № 5. – С. 9–13.
10. *Рябинкина Ю.В., Гулевская Т.С., Пирадов М.А.* Патология органов дыхания при тяжёлых формах геморрагического инсульта в условиях нейрореанимации. / В сб. материалов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М. – 2004. – С.623.
11. Кортиксин – пятилетний опыт отечественной неврологии. / Под ред. А. А.Скоромца, М.М.Дьяконова.- СПб.: Наука, 2005. – 224 с.
12. *Скоромец А.А., Дьяконов М.М./ И.П.Павлов,* мозг и кортиксин. // Вестн. Росс. Воен.-мед. академ. – 2004. – №2 (12). – С. 29–30.
13. *Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А.* Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. / Инсульт. – 2008. – №22. – С. 32–38.
14. *Скорыходов А.П., Кобанцев Ю.А.* Метаболическая терапия ишемического инсульта кортиксином и ноотропилем. / Неврологический вестник. – Казань: Медицина. 2001. – С. 59–60.
15. *Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н.* и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. / Вестн. Росс. Воен.-мед. академии. – 2012. – №1(37). – С. 238–244.
16. *Суслина З.А., Пирадов М.А., Варакин Ю.Я.* и др. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. / М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 288 с.
17. *Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Дробленков А.В.* Поведенческие эффекты пептидных препаратов кортексина и ноопепта при модуляции систем стресса-антистресса в раннем онтогенезе. / СПб.: Наука, 2009. – 256 с.
18. *Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А.* Зоосоциальное поведение млекопитающих. / СПб.: Элби-СПб, 2006. – 160 с.
19. *Ваие А.Е.* Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s // Arch. Surg. – 1975. – Vol. 110. – PP. 779–781.

20. *Borzotta A.P., Polk H.C.* Multiple system organ failure. // *Surg. Clin. N. Am.* – 1983. – Vol. 63. – PP. 315–336.
21. *Eismann B., Beart R., Norton L.* Multiple system organ failure. // *Surg. Gynecol. Obstetr.* – 1977. – Vol. 144. – PP. 323–332.
22. *Gullo A., Berlot G.* Ingredients of organ dysfunction failure. // *Wld J. Surg.* – 1996. – Vol. 20, N 4. – PP. 430–436.
23. *Marshall J.C.* Measuring organ dysfunction in the intensive care unit: why and how? // *Can. J. Anesthesiol.* – 2005. – Vol. 52, N 3. – PP. 224–230.
24. *Tilney N.L., Bailey G.L., Morgan A.P.* Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care // *Ann. Surg.* – 1973. – Vol. 178. – PP. 117–122.