

На правах рукописи

БАХАРЕВ ЕВГЕНИЙ ЮРЬЕВИЧ

**ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В
ПРОФИЛАКТИКЕ СОСУДИСТОГО СПАЗМА ПРИ
НЕТРАВМАТИЧЕСКОМ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ**

14.01.18 – Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2019

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Научный руководитель:

Академик РАН, профессор
доктор медицинских наук

Крылов Владимир Викторович

Научный консультант

Профессор, доктор медицинских наук

Титова Галина Павловна

Официальные оппоненты:

Буров Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, заместитель начальника Федерального государственного казенного учреждения «Центральный клинический военный госпиталь».

Шехтман Олег Дмитриевич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник 3 сосудистого отделения Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.

Защита диссертации состоится «_____» 2019г. на заседании диссертационного совета Д. 850.010.02 на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ по адресу: 129090, Москва, Б. Сухаревская пл, д 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ и на сайте www.sklif.mos.ru

Автореферат разослан _____ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д. 850.010.02
доктор медицинских наук, профессор

Гуляев А.А.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сосудистый спазм и вторичные ишемические изменения головного мозга при разрывах аневризм сосудов головного мозга являются одними из наиболее грозных осложнений нетравматического субарахноидального кровоизлияния (В. В. Крылов, 2011; А. Н. Коновалов и соавт., 2012; E. S. Connolly Jr. и соавт., 2012; T. Steiner и соавт., 2013). Основной причиной развития СС является кровь, попавшая в базальные цистерны вследствие разрыва церебральных артериальных аневризм, и продукты ее распада (Ю. А. Медведев и соавт. (1998), В. В. Крылов и соавт., 2001; В. В. Крылов, 2011; E. S. Connolly Jr. и соавт., 2012). Существует множество различных методик борьбы с СС (применение блокаторов кальциевых каналов, индуцированная гипертензия, химио-, и баллонная ангиопластика), однако ни один из предложенных способов не является эффективным (В. В. Крылов, 2011; А. Н. Коновалов и соавт., 2012; E. S. Connolly Jr. и соавт., 2012; T. Yoshimine, 2012; T. Steiner и соавт., 2013; W. S. Cho и соавт., 2018). Механизмы развития этого процесса, патофизиология СС во многом остаются не изученными и не имеют подробного описания. Вышеперечисленное диктует необходимость изучения СС в эксперименте (В. В. Крылов и соавт. (2001), M. S. Greenberg (2010), В. В. Крылов (2011)).

Создание экспериментальной модели для изучения СС и поиска способов его профилактики и лечения является серьезной проблемой, т.к. патофизиология этого процесса у различных животных и человека может значительно отличаться. Наиболее подходящими моделями могут являться крысы, так как, во-первых, при моделировании СС у крыс возможно получить характерные морфологические изменения, схожие с изменениями при спазме у человека (J. Y. Lee и соавт., 2008; E. Güresir и соавт., 2010; S. Marbacher и соавт., (2010), а, во-вторых, относительная простота содержания и разведения, невысокая стоимость животных делают их более доступными для экспериментов *in vivo* (J. F. Megyesi и соавт., 2000; S. Marbacher и соавт., 2010). Наиболее распространенной является модель двукратного введения аутокрови в затылочную цистерну крысы (H. Vatter, 2006; J. Y. Lee, 2008; E. Güresir и соавт., 2010; S. Marbacher и соавт., 2010).

Скорейшее удаление крови из базальных цистерн головного мозга является патогенетически обоснованным способом профилактики развития СС. Эффективность интраоперационного удаления сгустков крови может снижать выраженность СС, однако данная манипуляция в острейшем периоде кровоизлияния может увеличивать травматичность операции за счет повреждения мелких перфорирующих артерий (H. Ohta и соавт., 1982; M. Taneda, 1982). В ряде работ показана эффективность санации цереброспинальной жидкости (U.

Ito и соавт., 1986; T. Inagawa и соавт., 1991; P. Klimo Jr. и соавт., 2004; S. Park и соавт., 2015), в том числе с использованием фибринолитических препаратов (N. Kodama и соавт. (2000), T. Yamamoto и соавт. (2010)) для снижения выраженности СС и улучшения исходов лечения больных с разрывом артериальных аневризм. Поясничное дренирование входит в рекомендательный протокол по лечению пациентов с разрывом аневризм в Республике Корея, интратекальное применение тканевого активатора плазминогена и урокиназы рекомендовано выполнять у пациентов с разрывом аневризм в Японии (W. S. Cho и соавт., 2018; T. Yoshimine, 2012). Однако имеются данные и о неэффективности раннего удаления крови для профилактики СС (H. Kasuya и соавт., 1991; M. Findlay и соавт., 1995). Таким образом, в настоящий момент нет единого мнения о необходимости санации ЦСЖ в остром периоде кровоизлияния, конкретных рекомендаций о показаниях, противопоказаниях, способах санации ЦСЖ, необходимости использования фибринолитических препаратов и выборе конкретного фибринолитика.

В клинической практике используют большое количество различных фибринолитических средств, которые отличаются избирательным фибринолитическим и фибриногенолитическим эффектом. Наиболее безопасными и эффективными являются препараты III поколения (альтеплаза, тенектеплаза, фортеплазе), которые обладают высоким фибринолитическим эффектом (т.е. участвуют в лизисе фибрина в уже сформированном тромбе) и низким фибриногенолитическим эффектом (т.е. не разрушают фибриноген плазмы крови). По данным ряда исследований, рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа (фортеплазе) при сравнении с другими фибринолитиками, в том числе рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (альтеплаза, тенектеплаза), обладает наиболее селективным фибринолитическим эффектом (S. Vanderschueren и соавт., 1997; D. Collen, 1998).

Таким образом, создание экспериментальной модели СС для оценки эффективности интратекального использования фибринолитиков в эксперименте позволит оценить доклиническую эффективность методики интратекального фибринолиза. Дальнейшее применение фибринолитической терапии в клинической практике может снизить частоту развития сосудистого спазма и улучшить исход лечения пациентов с разрывом аневризм сосудов головного мозга.

Цель исследования

Оценить эффективность проведения интратекальной фибринолитической терапии с использованием фортеплазе для профилактики церебрального сосудистого спазма в эксперименте *in vivo* и возможность его интратекального применения в клинической практике.

Задачи исследования

1. Разработать модель нетравматического субарахноидального кровоизлияния у крыс в эксперименте.
2. Оценить морфологические изменения интракраниальных артерий и вещества головного мозга, возникающие при сосудистом спазме у крыс в ходе моделирования субарахноидального кровоизлияния.
3. Разработать методику оценки выраженности морфологических изменений при сосудистом спазме у крыс.
4. Оценить эффективность санации цереброспинальной жидкости для профилактики сосудистого спазма в эксперименте *in vivo* с использованием фортеплазе.
5. Оценить первый клинический опыт использования интратекальной фибринолитической терапии с применением фортеплазе у пациентов в остром периоде массивного базального субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва интракраниальных аневризм.

Научная новизна

1. Дана характеристика морфологических изменений интракраниальных артерий и вещества головного мозга у крыс при экспериментальном моделировании субарахноидального кровоизлияния.
2. Проведено доклиническое исследование эффективности интратекального использования фортеплазе для уменьшения выраженности сосудистого спазма при субарахноидальном кровоизлиянии в эксперименте у крыс.
3. Продемонстрирован первый клинический опыт применения интратекальной фибринолитической терапии с использованием фортеплазе у пациентов с выраженным САК вследствие разрыва АА.

Практическая значимость

1. Разработана экспериментальная модель сосудистого спазма у крыс, которая может быть использована для изучения морфологических особенностей сосудистого

спазма и вещества головного мозга при субарахноидальном кровоизлиянии, доклинической оценки эффективности способов профилактики и лечения СС.

2. Предложена шкала морфологической оценки выраженности сосудистого спазма у крысы, которая позволяет на основе анализа выраженности качественных морфологических признаков проводить количественную оценку выраженности сосудистого спазма. Данная шкала может быть использована в дальнейших исследованиях по изучению морфологии СС у крыс.

3. Разработана методика санации субарахноидального пространства у крыс с использованием фортеплазе, которая снижает выраженность СС в эксперименте.

4. Показана возможность интратекального применения фортеплазе у пациентов в остром периоде массивного САК вследствие разрыва АА.

Положения, выносимые на защиту

1. Двукратное введение аутокрови в затылочную цистерну крысы приводит к развитию морфологических признаков СС.

2. Венозная и артериальная аутокровь обладают одинаковым спазмогенным эффектом на модели двукратного введения крови в затылочную цистерну крысы.

3. Использование венозной аутокрови для моделирования СС в эксперименте является технически более простым и менее травматичным способом для лабораторных животных.

4. Интратекальное применение фортеплазе уменьшает выраженность СС и нарушений микроциркуляции на уровне капиллярного русла по данным морфологического анализа на модели нетравматического субарахноидального кровоизлияния у крыс.

5. Интратекальное применение фортеплазе у пациентов с выраженным базальным кровоизлиянием из аневризм сосудов головного мозга (более 15 б. по шкале А. Hijdra) позволяет санировать базальные цистерны от крови. Трехкратное применение фортеплазе позволяет снизить частоту симптомного СС и улучшить исходы лечения. Применение фортеплазе не сопровождалось развитием внутричерепных инфекционных, геморрагических осложнений, гидроцефалии.

Внедрение результатов работы в практику и учебный процесс

Разработанная экспериментальная модель СС используется в научной работе на базе экспериментальной лаборатории отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Предложенная методика интратекального применения фортеплазе у пациентов с массивным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга

используется в клинической работе отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Данные экспериментальной и клинической части работы используются при обучении врачей, ординаторов и студентов в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Апробация материалов диссертации

Результаты работы доложены на 16 научно-практических конференциях: VII съезде нейрохирургов России, (Казань, 2–6 июня 2015г.); European Association of Neurological Societies, (Madrid, October 18–21 2015); XV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», (Санкт-Петербург, 13–15 апреля 2016г.); VI ежегодном образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия», (Нижний Новгород, 18–20 мая 2016 г.); III конференции «Хирургия нарушений мозгового кровообращения», (Горно-Алтайск, 23–26 июня 2016г.); European Association of Neurological Societies, (Athens, September 4–8 2016); XVI Всероссийской научно-практической конференция «Поленовские чтения», (Санкт-Петербург, 19–21 апреля 2017г.); VII ежегодном образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия», (Санкт-Петербург, 29–30 июня 2017 г.); European Association of Neurological Societies, (Venice, October 1–5 2017); International Conference of Cerebrovascular Surgery, (Nagoya, 27–29 October 2017); I Российско-Китайском нейрохирургическом Конгрессе, (Уфа, 18–20 октября 2017г.); Международном конгрессе Рунейно-Евразнейро, (Москва, 21–22 декабря 2017г.); на «Нейрошколе», (Ростов-на-Дону, 9 апреля 2018г.); Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», (Санкт-Петербург, 23–25 апреля 2018г.); VIII ежегодном образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия», (Москва, 31 мая –1 июня 2018г.); European Association of Neurological Societies, (Bruxelles, October 21–25 2018).

Публикации

По теме работы опубликовано 22 печатные работы в виде статей, тезисов, методических рекомендаций, в том числе 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК, получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, рекомендаций в практику, списка литературы, состоящего из 141 источника (13 отечественных и 128 зарубежных публикаций) и 6 приложений. Текст диссертации изложен на 130 страницах машинописного текста, включает 11 таблиц и 27 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая структура работы

Работа была проведена в 2013 – 2017 годах на базе экспериментальной лаборатории и клинических отделений отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и кафедры нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Тема данной работы была запланирована на ученом совете и одобрена комитетом по этике МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Работа включала в себя материал экспериментальной части исследования на лабораторных белых крысах и клинической части исследования у пациентов с разрывом артериальных аневризм.

Материалы и методы экспериментальной части исследования

Эксперимент проведен на 112 лабораторных белых крысах серии Sprague-Dawley массой 200-290 грамм в период с 2013 по 2016 гг. Все протоколы исследования были разработаны с соблюдением правовых норм при работе с лабораторными животными (Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений – РД-АПК 3.10.07.02-09, руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными – ГОСТ 33215-2014).

Для разработки модели СС (изучения морфологических особенностей, динамики СС, сравнения спазмогенного эффекта артериальной и венозной аутокрови) было использовано 31 животное:

Группа 1 (двукратное введение венозной аутокрови – 13 особей) - на 1-й и 2-ой день эксперимента (с интервалом 24 часа) животному вводили свежую венозную гепаринизированную аутокровь в затылочную цистерну через заранее установленный микрокатетер. Мозг для морфологического исследования забирали на 3, 4, 5, 6 и 7 день после первого введения крови (по две особи в каждые сутки эксперимента).

Группа 2 (двукратное введение артериальной аутокрови – 13 особей) - на 1-й и 2-ой день эксперимента (с интервалом 24 часа) животному вводили свежую артериальную гепаринизированную аутокровь в затылочную цистерну через заранее установленный микрокатетер. Мозг для морфологического исследования забирали на 3, 4, 5, 6 и 7 день после первого введения крови (по две особи в каждые сутки эксперимента).

Группа 3 (контрольная группа 1 – 2 особи) – мозг забирали у интактного животного.

Группа 4 (контрольная группа 2 – 2 особи) – мозг забирали у животного через трое суток после установки микрокатетера в затылочную цистерну.

Одно животное было использовано для верификации САК: через 30 минут после введения крови головной мозг был изъят для макроскопической оценки базальных цистерн.

Для оценки системного эффекта фортеплазе на фибринолитическую систему крыс использовали одно животное: внутривенно вводили фортеплазе в дозировке 1 мг. Наблюдение за животным осуществляли в течение семи суток.

Для сравнения спазмогенного эффекта венозной аутокрови и человеческой венозной крови использовали 9 животных. Была использована модель, предложенная и запатентованная ранее (В. В. Крылов и соавт., 2016)¹. Животные были разделены на следующие группы:

Группа 5 (5 особей) – выполняли двукратное введение крысиной гепаринизированной венозной аутокрови в затылочную цистерну с интервалом в 24 часа. Мозг животного забирали на 5-е сутки после первого введения.

Группа 6 (4 особи) – выполняли двукратное введение человеческой гепаринизированной венозной крови в затылочную цистерну с интервалом в 24 часа. Мозг животного забирали на 5-е сутки после первого введения.

В эксперименте использовали кровь здоровых добровольцев, полученную при пункции кубитальной вены. У всех животных из группы 6 перед введением человеческой крови проводили индивидуальную пробу на совместимость с венозной крысиной аутокровью.

Для оценки эффективности интратекального использования фортеплазе для профилактики СС в эксперименте использовали 71 животное. Животные были разделены на следующие группы.

Группа 7 (11 животных) – двукратное введение венозной крови с последующей санацией ликворных пространств при помощи установки микрокатетера в затылочную цистерну. Набор животных был досрочно прекращен в связи с неэффективной санацией ЦСЖ. Из основного морфологического анализа группа была исключена.

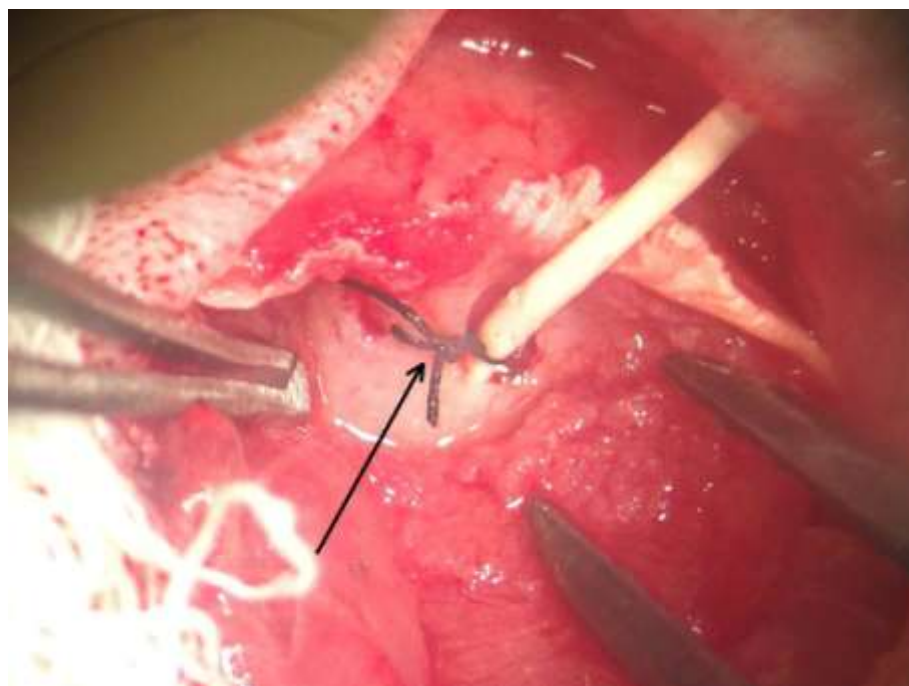
Группа 8 (30 животных) – двукратное введение человеческой крови, интратекальное введение фортеплазе (Фортелизин, ООО «Супраген», Россия), с последующей санацией ЦСЖ пункционно. Мозг животного забирали на 5-е сутки

Группа 9 (30 животных) – двукратное введение человеческой крови с последующей санацией ликворных пространств пункционно без использования фибринолитика. Мозг животного забирали на 5-е сутки.

Животным в группах 1, 2, 4, 5, 6, 7 моделирование сосудистого спазма выполняли при помощи установки микрокатетера в затылочную цистерну с последующим двукратным введением крови с интервалом 24 часа. Установку микрокатетера выполняли за трое суток до

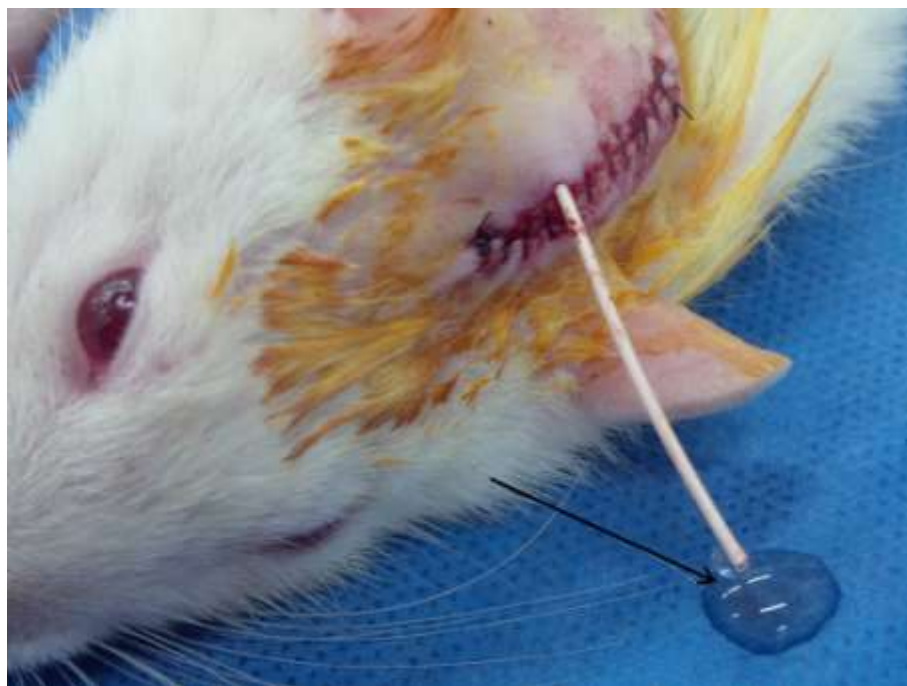
¹ Крылов В. В., Природов А. В., Титова Г. П., Бахарев Е. Ю. Способ моделирования церебрального сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии *in vivo*. Пат. 2572482 Российская Федерация, МПК⁵¹ G09B 23/28(2016.01) - № 2014148296/14; заявл. 12.02.2014; опубл. 10.01.2016. - Бюл. 1.

введения крови (для исключения влияния манипуляции на развитие СС). Животным под комбинированной анестезией отсекали задние мышцы шеи в месте их прикрепления к черепу отсекали, скелетировали чешую затылочной кости, атлантоокципитальную мембрану и дугу I шейного позвонка. Электрическим бором выполняли трепанацию затылочной кости на 2-3 мм кнаружи от средней линии. Через трепанационное окно в затылочную цистерну устанавливали микрокатетер, который фиксировали к кости узловым швом. Последовательность манипуляции представлена на рисунках 1 и 2.



Операция установки катетера в затылочную цистерну крысы. Вид раны после установки катетера. Мышцы разведены, микрокатер фиксирован к кости узловым швом (черная стрелка) через дополнительное фрезевое отверстие (увеличение 8х)

Рисунок 1 – *Интраоперационная фотография*

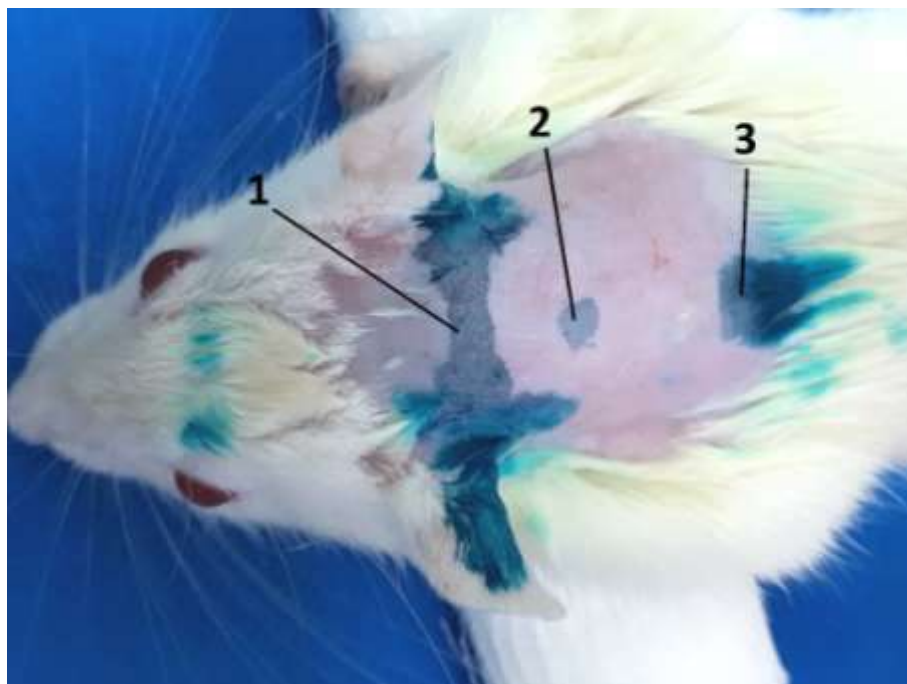


Операция установки катетера в затылочную цистерну крысы. Вид раны после ушивания. Отмечается пассивное истечение ЦСЖ (черная стрелка)

Рисунок 2 – *Интраоперационная фотография*

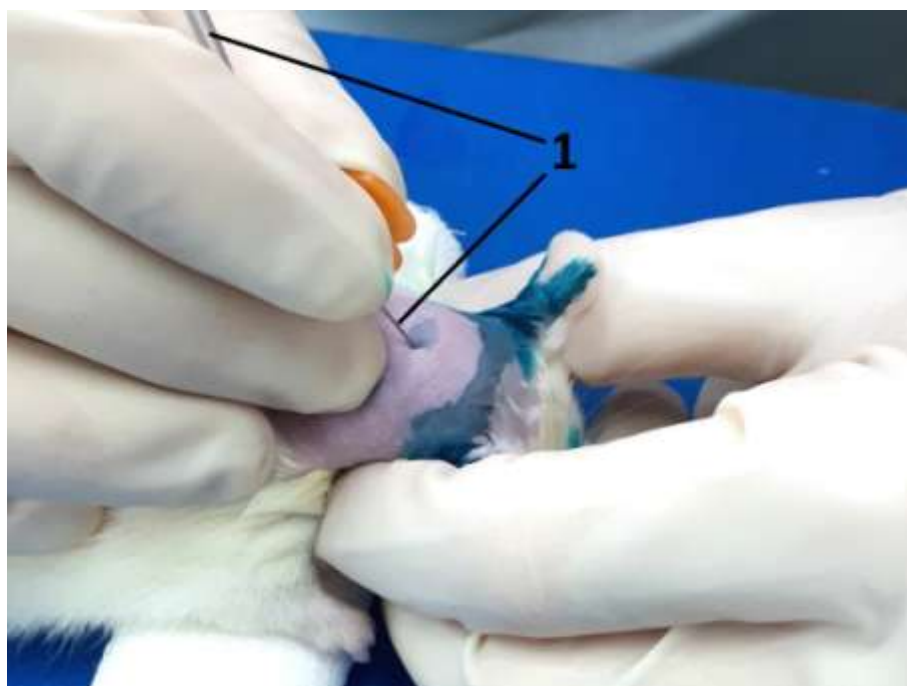
В ходе работы по санации ЦСЖ у животных из группы 7 после двукратного введения крови в затылочную цистерну крысы пассивная санация ЦСЖ по микрокатетеру оказалась затруднена в связи с частыми тромбозами катетера. В связи с этим, от дальнейшего использования методики дренирования затылочной цистерны с применением микрокатетера пришлось отказаться. В группа 8 и 9 модель СС была модифицирована: осуществляли двукратное пункционное введение крови в затылочную цистерну с последующим формированием дефекта в затылочной цистерне и пункционным дренированием ЦСЖ через кожу.

На 1-е сутки эксперимента в группах 8 и 9 выполняли перкутанную пункцию затылочной цистерны. Последовательность манипуляции представлена на рисунках 3-5.



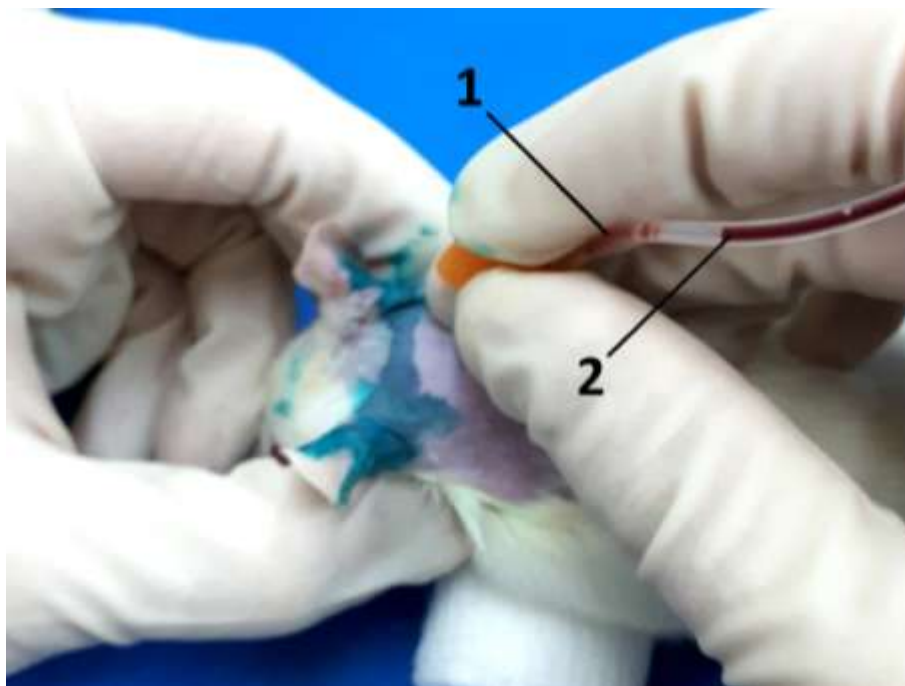
Положение животного на операционном столе. 1 – выйная линия, 2 – точка пункции затылочной цистерны, 3 – остистый отросток нижнешейного позвонка, выйная линия

Рисунок 3 – *Интраоперационная фотография*



Пункция затылочной цистерны. 1 – игла микрокатетера установлена в затылочную цистерну. Получена бесцветная прозрачная ЦСЖ

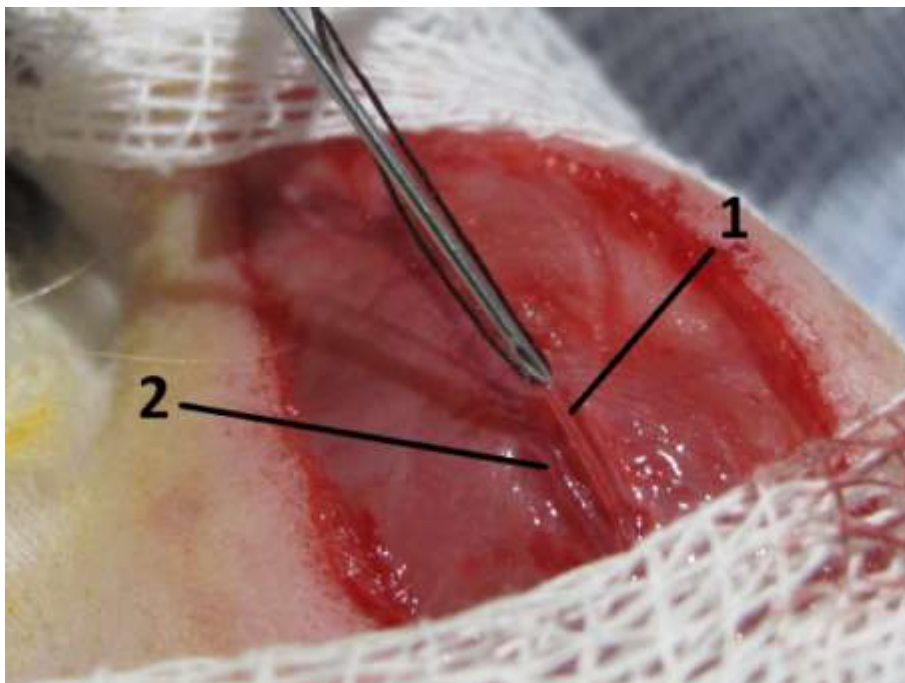
Рисунок 4 – *Интраоперационная фотография*



Введение аутокрови в затылочную цистерну. 1 – цереброспинальная жидкость, 2 – аутокровь

Рисунок 5 – *Интраоперационная фотография*

Для забора артериальной аутокрови использовали методику микрохирургического выделения бедренной артерии и ее пункцию (рисунок 6).

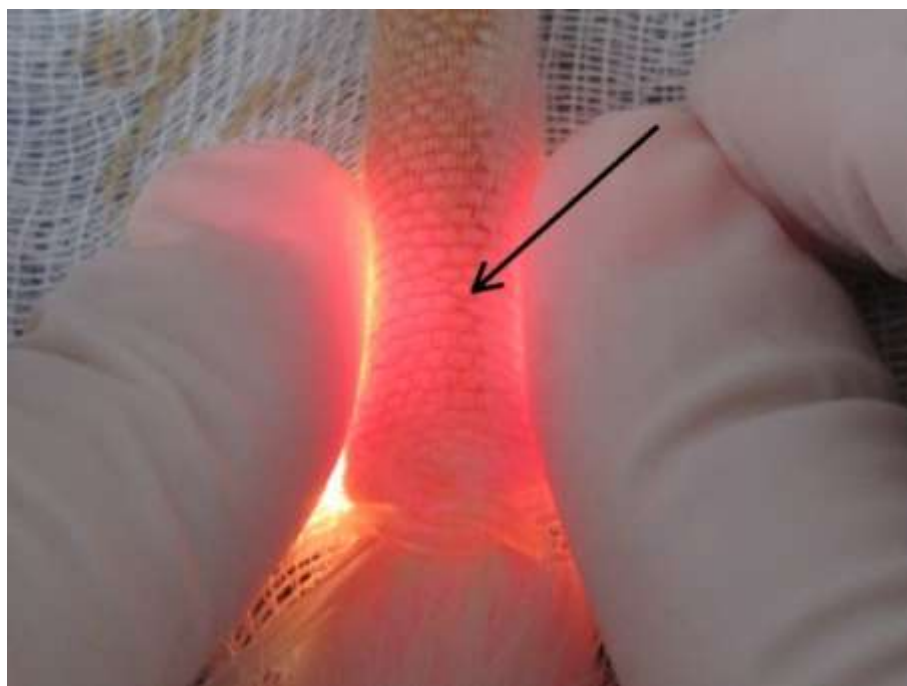


Операция забора крови из бедренной артерии крысы. Этап пункции бедренной артерии. Исходное положение иглы. Сосуд фиксирован при помощи проведенного ранее турникета. 1 – бедренная артерия, 2 – бедренная вена

Рисунок 6 – *Интраоперационная фотография*

У одного животного из группы 2 через 4 часа после повторной пункции бедренной артерии наблюдали образование обширной подкожной гематомы.

Для забора венозной аутокрови была предложена оригинальная методика пункции хвостовой вены с применением диафаноскопии. После наложения венозного жгута на основание хвоста животного определяли расположение хвостовой вены с использованием точечного источника света, что значительно упрощало и сокращало время, необходимое на выполнение манипуляции. Упоминаний в литературе о данной методике мы не встретили. Манипуляция представлена на рисунке 7.



Операция забора крови из хвостовой вены крысы. Определение места пункции. Ассистент фиксирует хвост животного. Под контролем диафаноскопии под кожей визуализирована хвостовая вена (черная стрелка)

Рисунок 7 – *Интраоперационная фотография*

При пункции хвостовой вены осложнений не наблюдали ни в одном случае.

Гистологическое исследование выполняли на базе лаборатории электронной микроскопии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (руководитель – проф. Галанкина И.Е.) с применением специализированных гистохимических окрасок (по Грамм-Вейгерту, Lie) на 3-7 сутки после экспериментального кровоизлияния.

Для проведения световой микроскопии использовали микроскоп Leica DM 1000, микрофотосъемку выполняли на цифровой камере Leica EC 3. Оценку препаратов приводили при увеличении 400-1000 кратном увеличении.

Материалы и методы экспериментальной части исследования

В исследование вошли 8 пациентов, оперированных открытым способом в отделении неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2016-2017 гг по поводу разрыва АА в первые 72 часа от начала заболевания, которым проводили интратекальное введение фибринолитика. Учитывая отсутствие в мировой практике данных об интратекальном использовании фортеплазе у пациентов с разрывом АА был осуществлен эмпирический подбор дозировки и кратности введения фортеплазе: двум пациентам осуществляли интраоперационное введение фортеплазе в дозировке 1 мг, двум пациентам фортеплазе вводили двукратно в дозировке 2 мг интраоперационно и 1 мг через 6 часов после операции, четырем пациентам фортеплазе вводили трехкратно в дозировке 2 мг интраоперационно и 1 мг через 6 и 12 часов после операции.

Критериями включения в исследование были:

1. Наличие АА, подтвержденной ангиографически;
2. Срок оперативного вмешательства не позднее 72 часов от момента кровоизлияния;
3. Тяжесть состояния при поступлении по классификации Н-Н I-IV ст., уровень бодрствования по ШКГ 12 баллов и выше;
4. Массивное базальное субарахноидальное кровоизлияние по классификации С.М. Fisher 3-4 тип, по классификации А. Нijdra > 15 баллов;
5. Отсутствие признаков СС до операции по данным КТ-ангиографии, ЦАГ, ТКДГ;
6. Возраст пациентов 18-70 лет;
7. Письменное согласие пациента на участие в исследовании

Всем пациентам осуществляли клинико-неврологическое обследование, инструментальное-лабораторное обследование (в объеме: электрокардиограмма, рентгенография легких, клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма). КТ головного мозга и КТ-ангиографию интракраниальных артерий выполняли сотрудники отделения компьютерной и магнито-резонансной томографии на аппаратах Aquilion Prime фирмы «Toshiba» и CereTom фирмы NeuroLogica (руководитель – д.м.н., проф. чл.-корр. РАН Коков Л.С.). Транскраниальное доплерографическое исследование выполняли сотрудники отделения ультразвуковых методов исследования на аппарате MyLab 70 фирмы Esaote (руководитель – к.м.н. Хамидова Л.Т.).

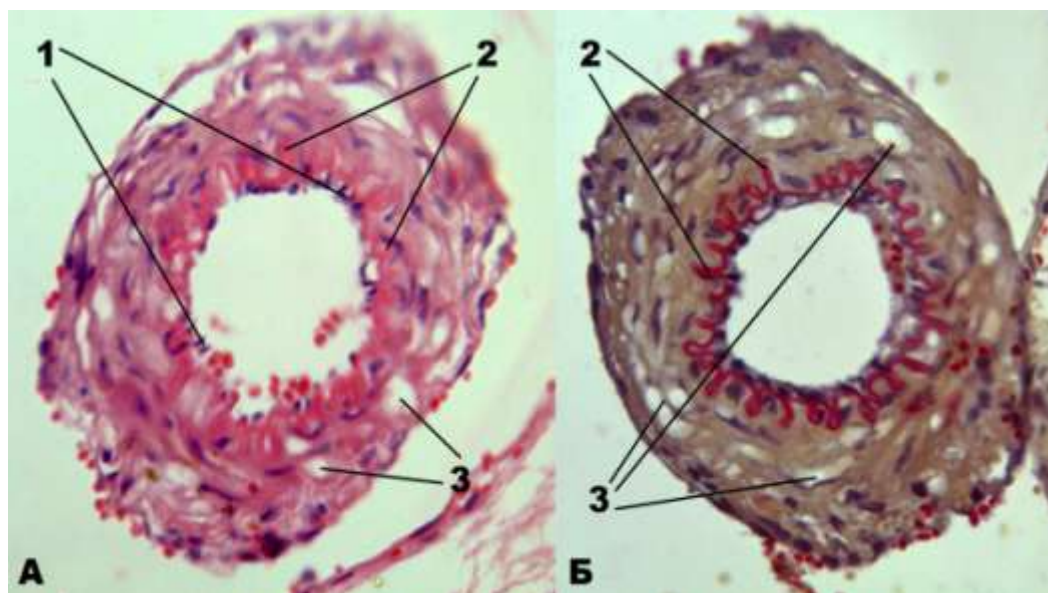
Оценка результатов лечения и статистический анализ полученных данных

Основными параметрами оценки результатов лечения являлись исход и наличие СС. Для оценки исходов лечения использовали шкалу исходов Глазго. СС оценивали по частоте встречаемости симптомного СС и выраженности СС по данным ТКДГ.

При анализе результатов использовали методы описательной статистики (вычисление среднего арифметического, среднего стандартного отклонения, медианы распределения). Достоверность различий между группами оценивали при помощи построения таблиц сопряженности с анализом по критерию χ^2 (для качественных или порядковых параметров), по U-критерию Манна-Уитни, H-критерию Краскела-Уоллиса (для количественных переменных). Обработку статистических данных выполняли в программе Statistica 10,0 (Statsoft, USA).

Моделирование СС в эксперименте

В результате проведенной работы была разработана модель субарахноидального кровоизлияния у крыс при помощи двукратного введения крови в затылочную цистерну крысы с интервалом 24 часа. При морфологическом исследовании базилярной артерии крысы после двукратного введения крови были выявлены качественные гистологические признаки сосудистого спазма, схожие с наблюдаемыми у человека при субарахноидальном кровоизлиянии. Максимальную выраженность морфологических изменений наблюдали на 5-е сутки. Отмечали утолщение стенки сосуда, извитость эластической мембраны с углублением ее складок, сужением межскладочных промежутков, сближением эндотелиоцитов с выступающими в просвет ядрами, ориентированными по верхушкам складок ВЭМ. При гистохимической реакции (окраска по Lie) в цитоплазме ГМК появлялись признаки дистрофических изменений от очаговой до распространенной гидропической дистрофии цитоплазмы, перинуклеарной и внутриклеточной вакуолизации, внутриклеточной фуксинофилии цитоплазмы, указывающие на гиперконтрактурные изменения сократительных миофибрилл (рисунок 8).



А - окраска гематоксилином и эозином, Б - окраска по Lie. 1 – ядра эндотелиоцитов, 2 - ВЭМ, 3 - вакуолизация цитоплазмы ГМК. Отмечается резкое сужение просвета сосуда, значительное утолщение стенки артерии, сближение ядер эндотелиоцитов. ВЭМ имеет выражено извитые контуры, в цитоплазме ГМК – распространенная гидропическая дистрофия. Увеличение x400

Рисунок 8 - *Верхняя треть базилярной артерии, 5-е сутки после введения аутокрови, микрофотографии*

При введении артериальной и венозной крысиной аутокрови были получены идентичные морфологические признаки сосудистого спазма, что позволяет утверждать об эквивалентном спазмогенном эффекте венозной и артериальной аутокрови у крыс.

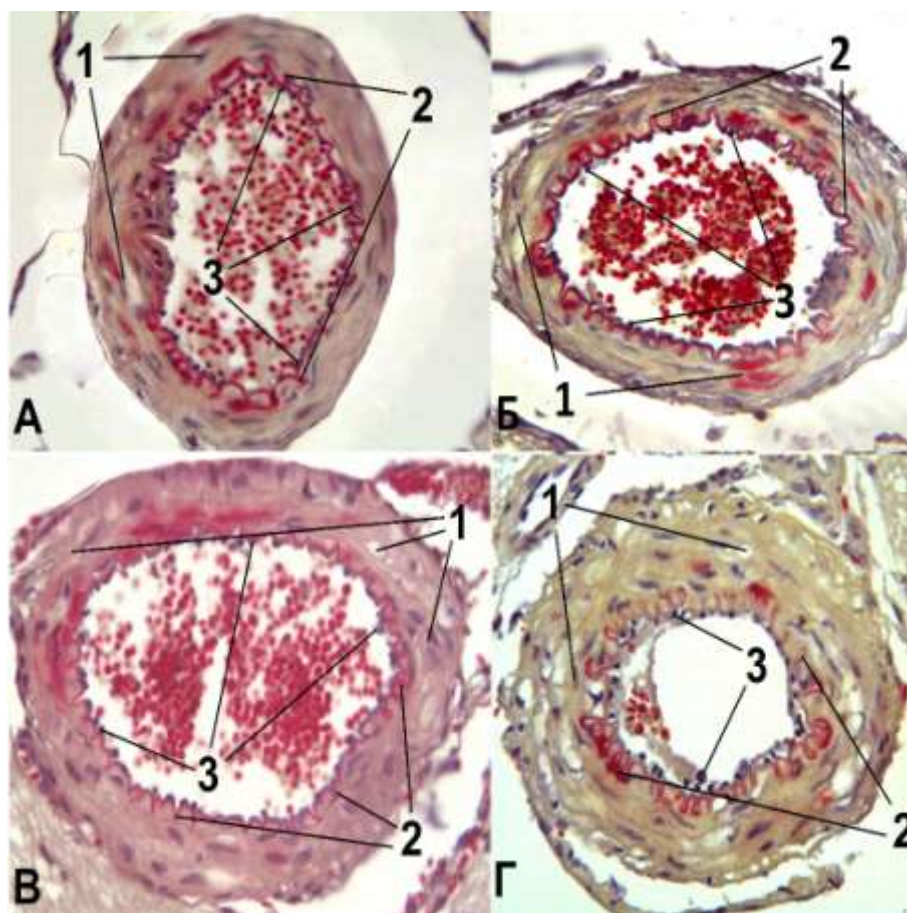
При заборе венозной аутокрови был отмечен ряд преимуществ, а именно: меньшая травматичность процедуры, относительная техническая простота и быстрота манипуляции по сравнению с пункцией бедренной артерии. В ходе пункции хвостовой вены была предложена оригинальная методика диафаноскопии, которая значительно упростила нахождение хвостовой вены. Вышеперечисленные преимущества в сочетании с возможным формированием гематомы при пункции артерии делают моделирование СС у крыс с применением венозной крови более предпочтительным.

На основании проведенного морфологического анализа была разработана морфологическая шкала оценки степени выраженности сосудистого спазма на основании качественных изменений морфологии у крыс:

- Невыраженный – ядра эндотелиоцитов не выступают в просвет сосуда, складчатость ВЭМ слабо выражена, наблюдаются минимальные изменения структуры ГМК, просвет сосуда не сужен, наблюдается минимальное утолщение стенки артерии (рисунок 9 Б).

- Умеренно выраженный – часть ядер эндотелиоцитов (менее 50%) выступает в просвет сосуда, ВЭМ имеет выраженную складчатость, присутствуют гиперконтрактурные изменения ГМК, утолщение стенки сосуда и сужение его просвета (рисунок 9 В).

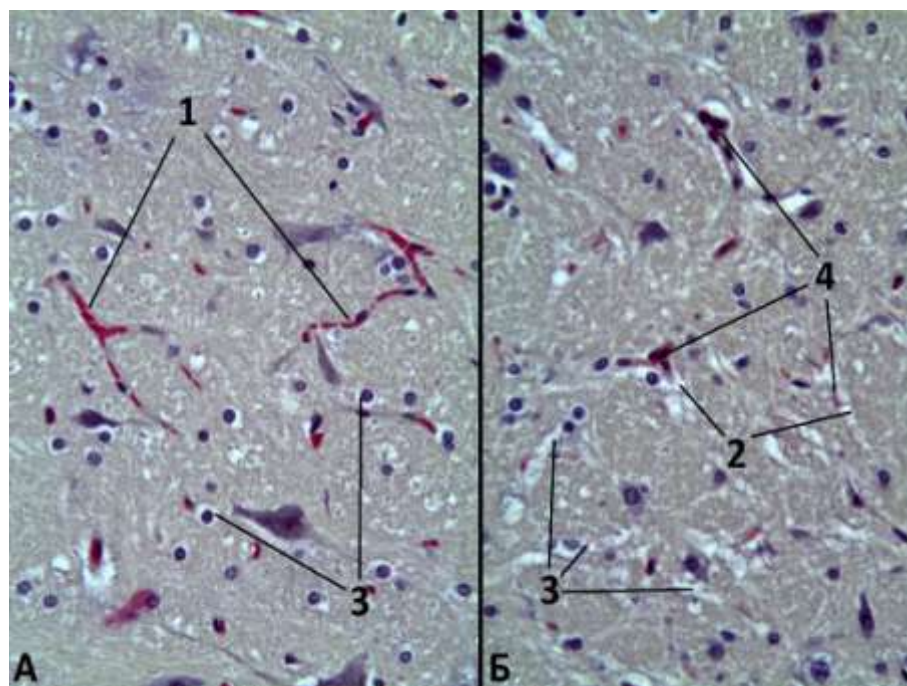
- Выраженный – большая часть ядер эндотелиоцитов (более 50%) выступает в просвет сосуда, складчатость ВЭМ резко выражена, стенка артерии резко утолщена, гиперконтрактурные изменения ГМК ярко выражены (рисунок 9 Г).



Верхняя треть базилярной артерии, 5-е сутки после экспериментального кровоизлияния: А – интактный сосуд, Б – невыраженный спазм, В – умеренно выраженный спазм, Г – выраженный спазм. 1 – слой ГМК, 2 – ВЭМ, 3 – ядра эндотелиоцитов. Окраска по Lie, увеличение x400

Рисунок 9 – Шкала выраженности сосудистого спазма у крыс, микрофотографии

При анализе изменений в веществе головного мозга были выявлены нарушения микроциркуляции, признаки перичеселлюлярного и перинуклеарного отека с гидропической дистрофией цитоплазмы в отдельных нейронах (рисунок 10).



А. Участок головного мозга с минимально выраженными микроциркуляторными изменениями. Б. Участок мозга с ярко выраженными микроциркуляторными изменениями. 1 – функционирующие капилляры, 2 – периваскулярный отек, 3 – перичеселлюлярный отек, 4 – нефункционирующие капилляры. Окраска по Lie, увеличение x1000

Рисунок 10 - Микроциркуляторные нарушения при СС на уровне моста головного мозга, микрофотографии

При оценке взаимосвязи между выраженностью спазма базилярной артерии и степенью микроциркуляторных нарушений была отмечена четкая зависимость. Микроциркуляторные нарушения были минимальными при слабо выраженном СС, в то время как при умеренно выраженном спазме нефункционирующие капилляры составляли менее 50% от общего числа капилляров в срезе, а при выраженном спазме количество нефункционирующих капилляров составляло более половины.

Санация ЦСЖ для профилактики СС в эксперименте у крыс

При анализе выраженности СС в группах санации ЦСЖ (группы 8 и 9) с применением ранее предложенной морфологической шкалы в основной морфологический анализ были включены 23 животных. Причинами исключения являлись летальность особей на различных этапах эксперимента, отсутствие крови в затылочной цистерне к моменту начала санации, воспалительные осложнения.

Инtrateкальное применение фибринолитика в группе 8 позволило уменьшить выраженность СС согласно предложенной морфологической шкале (рисунок 11-12).

Группа 8

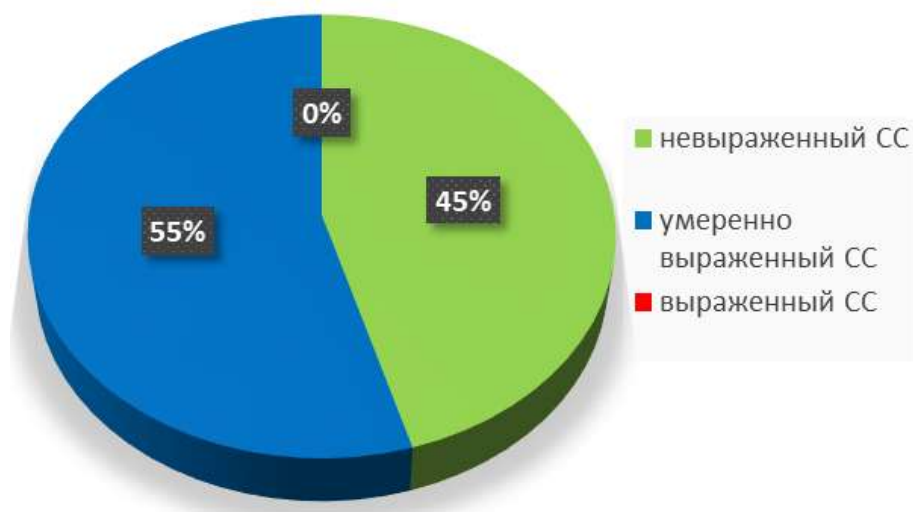


Рисунок 11 - Распределение выраженности СС у животных из группы 8 (n – 11)

Группа 9

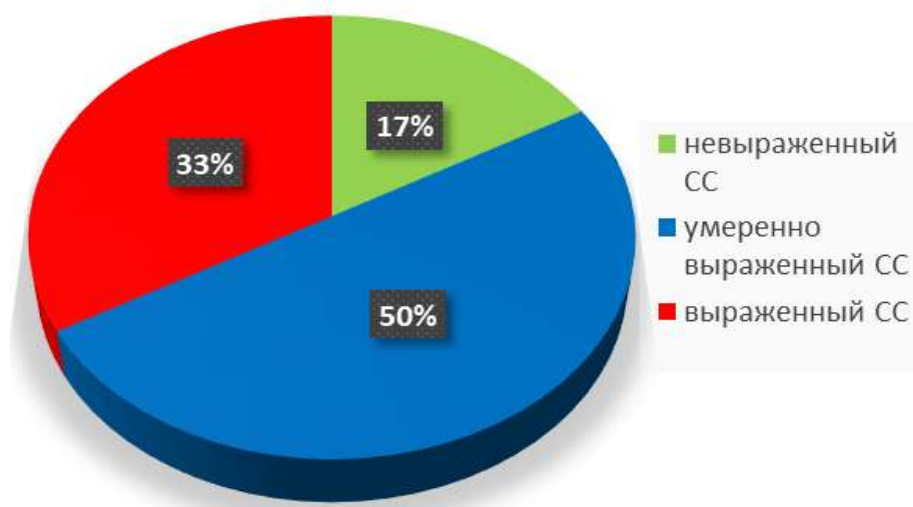


Рисунок 12 - Распределение выраженности СС у животных из группы 9 (n - 12)

При анализе микроциркуляторных нарушений на уровне ствола мозга в группе 8 у одного животного (9,1%) прослеживались грубые микроциркуляторные нарушения с наличием более 50% нефункционирующих капилляров, у двоих животных (18,2%) со слабо выраженным спазмом микроциркуляторные нарушения отсутствовали, у остальных восьми животных (72,7%) микроциркуляторные нарушения были умеренно выражены.

У всех животных из группы 9 наблюдали микроциркуляторные нарушения на уровне ствола головного мозга. У всех животных с выраженным СС и трех животных с умеренно выраженным СС наблюдали грубые микроциркуляторные нарушения (58,3%), с наличием более 50% нефункционирующих капилляров, а также явлениями отека головного мозга и его начальными ишемическими повреждениями (таблица 1). При статистическом анализе выраженности микроциркуляторных нарушений с построением таблиц сопряженности была выявлена статистически достоверная разница между группами 8 и 9 ($p = 0,028$).

Таблица 1 - *Выраженность микроциркуляторных нарушений у животных, которым проводили санацию ЦСЖ*

Группа	Выраженность микроциркуляторных нарушений			Кол-во животных
	Отсутствовали	Умеренно-выраженные	Грубые	
8	2 (18,2%)	8 (72,7%)	1 (9,1%)	11
9	-	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12
Всего	2 (8,7%)	15 (65,2%)	6 (26,1%)	23

Таким образом, интратекальная санация ЦСЖ у крыс с использованием фортеплазе позволяет уменьшить выраженность СС базилярной артерии, а также снизить частоту развития грубых микроциркуляторных нарушений (с 58,3% до 9,1%).

Интратекальное применения фортеплазе в клинической практике

Интратекальное введение фортеплазе осуществляли 8 пациентам с выраженным субарахноидальным кровоизлиянием (более 15 баллов по шкале Нijdra). В послеоперационном периоде при контрольных КТ головного мозга через 24 часа после операции отмечали значительное уменьшение выраженности базального кровоизлияния по шкале Нijdra: выраженность САК перед операцией составила 23,4+/-3,7 балла, через 24 часа после операции – 4,3+/-2,6 балла. Распределение частоты симптомного СС и исхода лечения представлено в таблице 2.

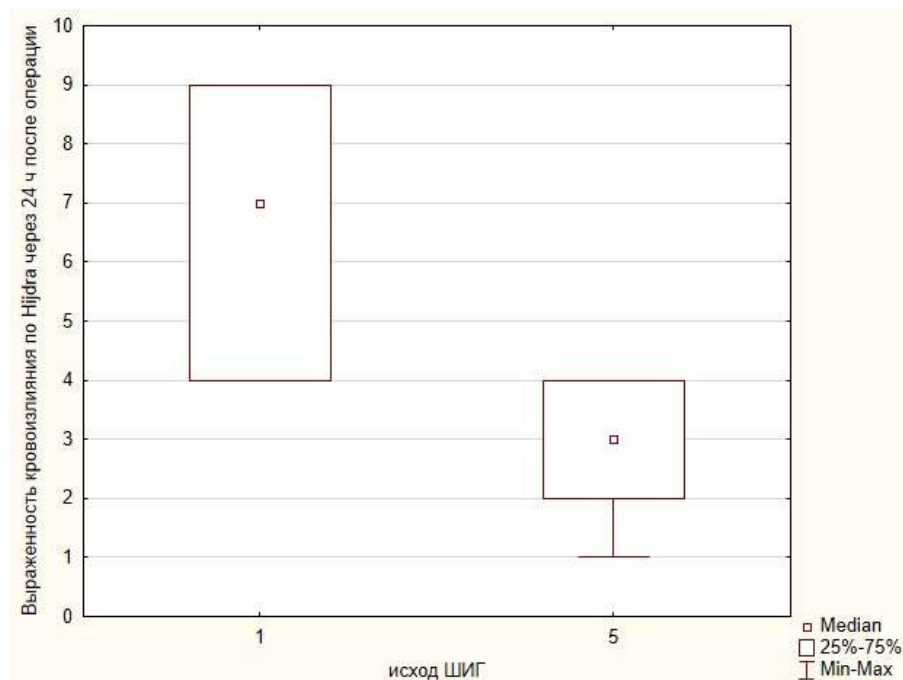
Таблица 2 - Результаты лечения пациентов, которым проводили интратекальное введение фибринолитиков

Пациенты п/п	Исходные параметры				Кратность введения фортеплазе	Анализируемые параметры		
	Возраст	Пол	Тяжесть состояния по Н-Н	Выраженность кровоизлияния по Hijdra		Выраженность кровоизлияния по Hijdra через 24 ч после операции	Симптомный спазм	Исход по ШИГ
Б.	59	м	2	20	1	7	да	1
Ш.	61	ж	3	27	1	9	да	1
М.	65	ж	3	26	2	1	нет	5
Н.	54	м	3	18	2	4	да	1
Ч.	42	ж	4	28	3	4	нет	5
К.	58	ж	3	20	3	4	нет	5
Р.	51	ж	3	25	3	2	да*	5
Я.	45	ж	3	23	3	3	нет	5

Примечание: Н-Н – классификация Hunt-Hess, ШИГ – шкала исходов Глазго

* - симптомный СС регрессировал на фоне индуцированной гипертензии

При анализе влияния выраженности остаточного базального кровоизлияния на исход лечения наблюдали следующее распределение: у пациентов с благоприятным исходом лечения средний показатель по А. Нijdra через 24 часа после операции составил $2,8 \pm 1,3$ балла, а у пациентов с неблагоприятным исходом – $6,7 \pm 2,52$ балла (рисунок 13).



По оси абсцисс – исход по ШИГ, По оси ординат – диаграмма размаха выраженности кровоизлияния по А. Нijdra.

Рисунок 13 – *Распределение выраженности кровоизлияния по А. Нijdra через 24 часа от оперативного лечения у пациентов с различными исходами лечения по ШИГ*

В ходе всего периода санации системных или местных геморрагических осложнений, внутричерепных воспалительных осложнений не наблюдали.

Таким образом, можно заключить, что трехкратное интратекальное введение фортеплазе позволяет санировать базальные цистерны от крови. Отмечается тенденция к снижению частоты развития симптомного СС и улучшению исхода лечения у пациентов, которым проводили трехкратное введение фортеплазе по сравнению с двукратным и однократным введением.

ВЫВОДЫ

1. Разработана модель субарахноидального кровоизлияния у крыс, которая позволяет воспроизвести церебральный сосудистый спазм вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга в эксперименте путем двукратного введения аутокрови в затылочную цистерну животного.

2. Выявлены морфологические изменения стенки базилярной артерии крысы (утолщение всех слоев стенки артерии, гиперконтрактурные изменения гладкомышечных клеток, утолщение внутренней эластической мембраны, сморщивание и отслойка эндотелия), микроциркуляторного русла (эритростаз на уровне артериол и капилляров, периваскулярный отек) и вещества мозга (перинуклеарный отек) у крыс, характерные для сосудистого спазма при субарахноидальном кровоизлиянии. Морфологические признаки сосудистого спазма начинают выявляться после трех суток с момента введения крови в затылочную цистерну, достигают максимума на пятые сутки и регрессируют к седьмым суткам.

3. Разработана методика оценки выраженности спазма базилярной артерии у крыс в зависимости от выраженности морфологических изменений церебральных артерий (количество ядер эндотелиоцитов, толщина ВЭМ, степень сужения просвета артерии, характер гиперконтрактурных изменений ГМК). При невыраженном спазме микроциркуляторные нарушения в веществе мозга не развивались. При умеренно выраженном спазме не функционируют менее 50% капилляров. При выраженном сосудистом спазме наблюдали грубые нарушения микроциркуляции в веществе головного мозга, когда не функционируют более 50% капилляров.

4. Крысиная артериальная и венозная аутокровь имеют сопоставимый спазмогенный эффект.

5. Интратекальное использование фортеплазе на модифицированной модели СС у крыс снижает частоту выраженного спазма с 33,3% до 0% и грубых микроциркуляторных нарушений в веществе мозга (более 50% нефункционирующих капилляров) с 58,3% до 9,1 %.

6. Методика трехкратного интратекального введения фортеплазе в дозировке 2 мг интраоперационно и 1 мг двукратно через 6 и 12 часов после операции у пациентов в остром периоде массивного базального САК вследствие разрыва АА (более 15 баллов по шкале A. Hijdra) позволяет санировать субарахноидальное пространство от крови. Частота симптомного СС и неблагоприятного исхода по ШИГ при трехкратном применении фортеплазе составила 25% и 0% соответственно, при двукратном — 50%, при однократном — 100%. Предложенная методика применения фортеплазе не сопровождалась геморрагическими, гнойно-септическими осложнениями, развитием гидроцефалии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложенная модель субарахноидального кровоизлияния у крыс может быть использована для фундаментального изучения морфологии и патофизиологии церебрального

СС, изучения влияния различных препаратов на развитие спазма, доклинической оценки эффективности различных способов профилактики и лечения СС.

2. Разработанную шкалу качественной морфологической оценки выраженности СС следует использовать в экспериментальных исследованиях для количественной оценки СС в эксперименте и статистической обработки полученных результатов.

3. Разработанная методика санации субарахноидального пространства у крыс может быть использована для интратекального применения различных препаратов на доклиническом этапе.

4. Санация базальных цистерн в сочетании с трехкратным интратекальным введением фортеплазе в дозировке 2-1-1 мг у пациентов с массивным базальным кровоизлиянием (более 15 баллов по А. Hijdra, Fisher III-IV ст.) вследствие разрыва АА может использоваться для скорейшей санации базальных цистерн от крови при массивном САК вследствие разрыва АА.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи в журналах**

1. Природов, А. В. Экспериментальные модели изучения сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии *in vivo* / А. В. Природов, Е. Ю. Бахарев // Нейрохирургия. - 2014. - №3. - С. 65-70.

2. Моделирование церебрального сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии у крыс / А. В. Природов, Г. П. Титова, С. С. Дыдыкин, Е. Ю. Бахарев, О. О. Кочеткова, И. А. Усов, В. В. Крылов // Нейрохирургия. - 2015. - №1. - С. 46-54.

3. Модель церебрального сосудистого спазма у крыс с использованием крови человека / А. В. Природов, Г. П. Титова, С. С. Дыдыкин, С. С. Маркин, Е. Ю. Бахарев, О. О. Кочеткова, И. А. Усов // Нейрохирургия. - 2015. - №4. - С. 52-57.

4. Профилактика церебрального сосудистого спазма при субарахноидальных кровоизлияниях в эксперименте у крыс с использованием фибринолитических препаратов / А. В. Природов, Г. П. Титова, С. С. Дыдыкин, С. С. Маркин, Е. Ю. Бахарев, О. О. Кочеткова, И. А. Усов, В. В. Крылов // Нейрохирургия. - 2016. - №4. - С. 63-72.

5. Методы профилактики сосудистого спазма и отсроченной ишемии головного мозга у пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова, Е. В. Клычникова, А. А. Солодов, Е. Ю. Бахарев, Г. К. Гусеинова, А. В. Сытник, Т. А. Шатохин, С. С. Маркин // Нейрохирургия. - 2019. - Т.21, №1. - С. 12-26.

Статьи в сборниках, материалы тезисов научно-практических конференций

6. Моделирование церебрального сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии с использованием человеческой крови у крыс / А. В. Природов, Г. П. Титова, Е. Ю. Бахарев, О. О. Кочеткова // Сб. тезисов VII Всерос. съезда нейрохирургов, (г. Казань, 02-06 июня 2015г.). - Казань, 2015. - С. 220-221.

7. The experimental rat model of cerebral vasospasm after non-traumatic subarachnoid hemorrhage / A. Prirodov, G. Titova, V. Krylov, E. Bakharev, O. Kochetkova // Annual Meeting EANS 2015, (Madrid, Spain, 18-21 oct. 2015). - P. 109059. - Post. 187.

8. Профилактика сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии у крыс с использованием фибринолитических препаратов / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова, С. С. Дыдыкин, С. С. Маркин, Е. Ю. Бахарев, О. О. Кочеткова, И. А.

Усов // Поленовские чтения: сб. тезисов XV науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 13-15 апреля 2016г.). - СПб., 2016. – С. 95.

9. Крылов, В. В. Случай успешного использования отечественного фибринолитика III поколения для профилактики развития сосудистого спазма у больного с массивным субарахноидальным кровоизлиянием при разрыве аневризмы ПСА / В. В. Крылов, А. В. Природов, Е. Ю. Бахарев // 4 стихии (сосудистая нейрохирургия, нейроонкология, нейротравматология, спинальная нейрохирургия): материалы Рос. нейрохирург. фестиваля, (г. Екатеринбург, 19-21 октября 2016 г.). – Екатеринбург, 2016. - С.37-38.

10. New model of cerebral angiospasm in rat using human blood for evaluating the effectiveness of fibrinolytics with species specificity / V. Krylov, A. Prirodov, G. P. Titova, E. Y. Bakharev // Neurosurgery: from the classics to the future: abstr. Congr. EANS 2016, (Athens, Greece, 4-8 Sept. 2016). - Athens, 2016. – S. 155. – ePoster 376.

11. Prevention of cerebral angiospasm after non-traumatic subarachnoid hemorrhage using intrathecal fibrinolytic therapy in rat double-hemorrhage experimental model / V. Krylov, A. Prirodov, G. P. Titova, E. Y. Bakharev // Neurosurgery: from the classics to the future: abstr. Congr. EANS 2016, (Athens, Greece, 4-8 Sept. 2016). - Athens, 2016. – S. 163. – ePoster 449.

12. Дренирование цереброспинальной жидкости для профилактики сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии / А. В. Природов, В. В. Крылов, Г. П. Титова, Е. В. Клычникова, И. В. Сенько, А. В. Сытник, Е. Ю. Бахарев, О. О. Кочеткова // Поленовские чтения: сб. материалов XVI Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 19-21 апреля 2017 г.). – СПб., 2017. - С. 207-208.

13. Использование интратекальной фибринолитической терапии для профилактики сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова, Е. В. Клычникова, С. С. Маркин, Е. Ю. Бахарев, А. В. Сытник // Сосудистая нейрохирургия: сб. презентаций VII ежегод. образоват. цикла, (г. Санкт-Петербург, 29-30 мая 2017 г.): в 2-х т. - М., 2017. - Т. I. – С. 133-141. - Материал представлен в виде слайдов.

14. Профилактика сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии с использованием фортеплазе / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова, Е. В. Клычникова, С. С. Маркин, Е. Ю. Бахарев // Поленовские чтения: сб. материалов XVI Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 19-21 апреля 2017 г.). – СПб., 2017. - С. 132.

15. Intrathecal fibrinolytic therapy with forteplase in patients with massive aneurismal subarachnoid hemorrhage / V. Krylov, A. Prirodov, G. Titova, E. Klychnikova, S. Markin, E. Bakharev // Controversies and Solutions in Neurosurgery: abstr. Congr. EANS 2017, (Venice, Italy, 1-5 October 2017). - Venice, 2017. - S.102. - ePoster EP023.

16. Бахарев, Е. Ю. Профилактика сосудистого спазма и вторичной ишемии мозга у больных с выраженным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва церебральных аневризм с интратекальным использованием фибринолитических препаратов / Е. Ю. Бахарев, В. В. Крылов, А. В. Природов // Сборник науч. трудов XXXX Юбил. итог. науч. конф. молодых ученых МГМСУ им. А. И. Евдокимова. – М.: МГМСУ, 2018. – С. 221-222.

17. Профилактики сосудистого спазма и вторичной ишемии мозга у пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва церебральных аневризм с интратекальным использованием рекомбинантной стафилокиназы / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова, Е. В. Клычникова, Е. Ю. Бахарев // Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. – 2018. – Спец. выпуск: Поленовские чтения: сб. материалов XVII Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 23-25 апреля 2018 г.). – С. 139-140.

18. Randomized, open-label, phase 1/2a trial to determine effectiveness and safety of intrathecal fibrinolytic therapy with alteplase in patients with massive aneurysmal subarachnoid hemorrhage / V. Krylov, A. Prirodov, E. Bakharev, G. Titova, E. Klychnikova, S. Markin, A. Semenov // Neurosurgery – Facts, Fiction and Future: abstr. Congr. EANS 2018, (Brussels, 21-25 oct. 2018). - Brussels, 2018. - ePoster EP258.

19. Влияние интратекального применения фибринолитиков на механизмы сосудистой регуляции у пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / В. В. Крылов, Е. В. Клычникова, А. В. Природов, Е. В. Тазина, Е. Ю. Бахарев, А. С. Богданова // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2019. – Т.Х, Спец. выпуск: Поленовские чтения: сб. материалов XVIII Всерос. науч.-практ. конф., (Санкт-Петербург, 15-17 апреля 2019 г.). – С. 283.

20. Интратекальная фибринолитическая терапия в профилактике сосудистого спазма при массивном базальном субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм / В. В. Крылов, А. В. Природов, Е. Ю. Бахарев, Г. П. Титова, С. С. Маркин, А. М. Семенов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2019. –Т.Х, Спец. выпуск: Поленовские чтения: сб. материалов XVIII Всерос. науч.-практ. конф., (Санкт-Петербург, 15-17 апреля 2019 г.). – С. 216.

21. Бахарев, Е. Ю. Интратекальное применение фибринолитиков для профилактики сосудистого спазма при массивном базальном субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм / Е. Ю. Бахарев // Актуальные вопросы неотложной медицины: материалы 2-й науч.-практ. конф. молодых специалистов мед. организаций ДЗ г. Москвы, (Москва, 26 апреля 2019 г.).– М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2019. – (Труды института, Т. 242). – С. 32.

Патенты

22. Пат. 2632622 Российская Федерация, МПК⁵¹ А61В 17/00 (2006.01) А61К 38/49 (2006.01) А61Р 7/02 (2006.01) Способ профилактики церебрального сосудистого спазма при нетравматических субарахноидальных кровоизлияниях вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / В. В. Крылов, А. В. Природов, Е. Ю. Бахарев, С. С. Маркин, А. М. Семенов; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU). - № 2016148922; заявл. 13.12.2016; опубл.06.10.2017, Бюл. № 28. - 13 с.

Список сокращений

АА – артериальная аневризма
 ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
 ВМГ – внутримозговая гематома
 ВСА – внутренняя сонная артерия
 ВЧД – внутричерепное давление
 ВЭМ – внутренняя эластическая мембрана
 ГМК – гладкомышечные клетки
 КТ – компьютерная томография
 КТ-АГ – КТ-ангиография интракраниальных сосудов
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 Н-Н – классификация Hunt-Hess
 НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
 ПМА – передняя мозговая артерия
 ПСА – передняя соединительная артерия
 РТПА – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
 САК – нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние
 СМА – средняя мозговая артерия
 СС – церебральный сосудистый спазм
 ТКДГ – транскраниальная доплерография
 ЦАГ – дигитальная субтракционная ангиография
 ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
 ЦПД – церебральное перфузионное давление
 ШИГ – шкала исходов Глазго
 ШКГ – шкала комы Глазго