

**ПРИРОДОВ АЛЕКСАНДР ВЛАДИСЛАВОВИЧ**

**Хирургическая профилактика сосудистого спазма и ишемии головного  
мозга у больных с разрывом церебральных аневризм в остром периоде  
субарахноидального кровоизлияния**

14.01.18 – Нейрохирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

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

**Научные консультанты:**

Академик РАН, профессор

доктор медицинских наук

Профессор, доктор медицинских наук

**Крылов Владимир Викторович**

**Титова Галина Павловна**

**Официальные оппоненты:**

**Элиава Шалва Шалвович** - Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, заведующий 3 клиническим отделением ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им.акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ

**Иванов Алексей Юрьевич** - доктор медицинских наук, Руководитель отделения хирургии сосудов головного мозга «Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова» филиала ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»

**Антонов Геннадий Иванович** - доктор медицинских наук, начальник нейрохирургического центра ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны РФ

**Ведущая организация** ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» » Минздрава РФ.

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» 2019г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д. 850.010.02 на базе ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы по адресу: 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной медицинской библиотеке ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н. В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы и на сайте [www.sklif.mos.ru](http://www.sklif.mos.ru)

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д. 850.010.02

доктор медицинских наук, профессор

Гуляев Андрей Андреевич

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Профилактика и лечение церебрального сосудистого спазма (СС) при разрывах аневризм сосудов головного мозга в остром периоде кровоизлияния является одной из наиболее актуальных проблем современной сосудистой нейрохирургии во всем мире. До настоящего времени нет ни одной эффективной методики борьбы с этим грозным осложнением. Частота субарахноидального кровоизлияния (САК) вследствие разрыва артериальных аневризм (АА) по данным различных авторов составляет от 1 до 22,5 случаев на 100 000 в год в зависимости от различных регионов мира (Элиава Ш.Ш. (2016), Коновалов А.Н. (2012), Крылов В.В. (2011), Steiner Т. (2013)). В России частота САК вследствие разрыва аневризм составляет 10-15 на 100 000 в год, что является достаточно высоким показателем (Крылов В.В. (2011), Коновалов А.Н. (2013)). На догоспитальном этапе до поступления в стационар умирают от 12% до 20% пациентов с кровоизлиянием из аневризмы (Коновалов А.Н. (2012), Крылов В.В. (2011), Steiner Т. (2013)). Внутрибольничная летальность у пациентов после САК может составлять от 27% до 67% (Крылов В.В. (2011), Крылов В.В. (2016), Steiner Т. (2013)). Основными причинами неблагоприятного исхода лечения пациентов с САК вследствие разрыва АА, являются повторное кровоизлияние и развитие отсроченной ишемии мозга вследствие сосудистого спазма. Риск повторного кровоизлияния из аневризмы составляет в первые сутки от кровоизлияния около 4%, во 2-14 сутки – около 2% в день, и в первые 6 месяцев от момента кровоизлияния -около 50% (Крылов В.В. (2011), Элиава Ш.Ш. (2016), Greenberg М. S. (2010), Steiner Т. (2013)). Летальность при повторном кровоизлиянии составляет 70-90% и более, что определяет необходимость своевременного выключения аневризмы из кровотока (Коновалов А.Н. (2013), Крылов В.В. (2011), Greenberg М. (2010), Steiner Т. (2013)).

Основной проблемой лечения пациентов в остром периоде кровоизлияния является сосудистый спазм (СС) и вторичная ишемия мозга. СС является специфическим осложнением САК, возникающим под воздействием излившейся в субарахноидальное пространство крови и продуктов ее распада (Крылов В.В. (2011), Greenberg М. S. (2010)). СС является причиной ухудшения состояния или летальности в 33,5% случаев, а у пациентов с наиболее тяжелыми формами кровоизлияния СС развивается почти в 100% случаев (Крылов В.В. (2011), Greenberg М. S. (2010), Steiner Т. (2013)). Однако, несмотря на прицельное изучение СС, пока не существует достоверно эффективных способов его профилактики и лечения.

Крайне важным для понимания механизмов развития СС, и поиска методов эффективной профилактики и лечения является возможность воспроизведения его в эксперименте. Для того,

чтобы лучше изучить механизм развития ангиоспазма, а также апробировать различные способы его профилактики и лечения, часто используют живую экспериментальную модель.

Наиболее распространенными животными для моделирования СС являются обезьяны, собаки и крысы. По данным ряда авторов наибольшим преимуществом обладают «небольшие» животные, в частности крысы (Marbacher S. (2010), Природов А.В. (2014)). Это связано с рядом причин. Во-первых, характер наблюдаемых изменений у крыс при современных методах оценки в целом схож с таковыми у человека. Во-вторых, широкая доступность и неприхотливость в содержании этих животных позволяют проводить исследования на больших по количеству группам с меньшими экономическими затратами. Модель введения крови в затылочную цистерну крысы является одной из оптимальных для изучения СС при нетравматическом САК.

При сравнении патологических изменений в сосудах головного мозга при СС у крыс и человека выявляется много общего (в первую очередь – наличие гиперконтрактурных и дистрофических изменений ГМК, сморщивание и утолщение ВЭМ, изменения эндотелия).

Ключевым фактором, приводящим к развитию СС, является кровь и продукты ее распада, попавшие в субарахноидальное пространство после разрыва артериальной аневризмы (АА) (Kassell N. F. (1985), Rickels E (1992), Крылов В.В. (2001), Крылов В.В. (2011)). Достоверно известно о зависимости между выраженностью субарахноидального кровоизлияния и частотой развития симптомного ангиоспазма. Таким образом, идея удаления попавшей в субарахноидальное пространство крови и продуктов ее распада до развития СС (в первые 48-72 часа) в качестве профилактики его развития является обоснованной с точки зрения патофизиологии.

Методика интраоперационного механического удаления сгустков показала свою эффективность в качестве меры по профилактике СС (Mizukami M. (1982), Kawakami Y. (1987), Sakaki S. (1987)). Однако такая санация базальных цистерн в остром периоде субарахноидального кровоизлияния является крайне сложной технически и сопряжена с дополнительной травматизацией интракраниальных сосудов, и в особенности мелких перфорирующих артерий (Mizukami M., Kawase T. (1982), Sakaki S. (1987)). Кроме того, невозможно механически удалить сгустки крови из всех цистерн мозга при массивном кровоизлиянии (III-IV тип по классификации Fisher). Ввиду этого, перспективными являются методы непрямой санации базальных цистерн, в частности – применение фибринолитических препаратов в сочетании с ранним хирургическим лечением (в первые 24-72 ч). Методика санации субарахноидального пространства с использованием современных фибринолитических препаратов является одной из наиболее перспективных и инновационных в лечении пациентов с разрывом интракраниальных аневризм.

### **Цель исследования**

Разработать тактику хирургического лечения и профилактики сосудистого спазма и ишемии головного мозга у больных с разрывом аневризм артериального круга большого мозга в остром периоде кровоизлияния.

### **Задачи исследования**

1. Определить роль сосудистого спазма и церебральной ишемии в структуре факторов, влияющих на исход хирургического лечения у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва интракраниальных аневризм.

2. Разработать компьютерную модель церебрального сосудистого спазма у пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием для определения его влияния на гемодинамику в артериальной аневризме на виртуальных и анатомических моделях с использованием математического моделирования

3. Разработать анатомическую модель сосудистого спазма в эксперименте у животных для оценки доклинической эффективности профилактики СС современными фибринспецифичными фибринолитическими препаратами.

4. Определить эффективность санации цереброспинальной жидкости для профилактики сосудистого спазма в эксперименте у лабораторных животных (крыс) с использованием современных фибринолитиков

5. Определить эффективность различных методов дренирования цереброспинальной жидкости у пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва АА для профилактики сосудистого спазма

6. Определить эффективность интратекальной фибринолитической терапии у пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва АА для профилактики сосудистого спазма.

7. Разработать методику интраоперационного введения фибринолитика в цистерны головного мозга больным с разрывом аневризм сосудов головного мозга в первые трое суток от момента кровоизлияния для профилактики сосудистого спазма и ишемии мозга.

### **Научная новизна**

На основании проведенного исследования лечения 1113 больных, оперированных в отделении нейрохирургии НИИСП им. Н.В. Склифосовского определено влияние сосудистого спазма как предиктора неблагоприятного исхода у пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва интракраниальных аневризм в остром периоде. При наличии выраженного и

критического сосудистого спазма неблагоприятный исход развивается в 25,7 и 31,6% соответственно.

Впервые методом математического моделирования изучены основные гемодинамические параметры движения крови по артериям головного мозга и в интракраниальной аневризме при сосудистом спазме, что позволило выявить факторы, влияющие на повторный разрыв АА: уровень артериального давления, ширина кровотока в полости аневризмы, площадь давления кровотока на стенку аневризматического мешка в сочетании с локальным увеличением напряжения пристеночного сдвига, наличие тандемного спазма приводящей артерии.

Определено, что сужение просвета приводящего сосуда, возникающее при ангиоспазме, усиливает воздействие патогенетических гемодинамических факторов на стенку аневризмы.

Впервые экспериментально показана возможность моделирования ангиоспазма *in vivo* на лабораторных животных с использованием человеческой крови.

Доказано, что применение фибринолитиков при их интратекальном введении для профилактики сосудистого спазма при субарахноидальных кровоизлияниях в эксперименте на лабораторных белых крысах уменьшает выраженность ангиоспазма

Доказано, что поясничное дренирование у пациентов с выраженным САК не улучшает исходы лечения пациентов. Наиболее эффективным методом санации цереброспинальной жидкости для профилактики сосудистого спазма у больных в остром периоде нетравматического САК вследствие разрыва АА является комбинированное поясничное и цистернальное дренирование с введением фибринолитика.

### **Практическая значимость**

1. Определен один из основных факторов неблагоприятного исхода лечения больных с разрывом АА - выраженный и критический СС. Разработана шкала оценки неблагоприятного исхода хирургического лечения у пациентов с острым кровоизлиянием вследствие разрыва интракраниальных аневризм которая позволит улучшить функциональные исходы лечения этой группы пациентов путем выбора оптимальных сроков хирургического лечения.

2. Разработанная математическая модель гемодинамики в интракраниальных артериях и АА при СС позволила выявить клинические и инструментальные предикторы повторного разрыва АА, что улучшит исходы хирургического лечения.

3. Разработанная модель СС у крыс модифицирована для оценки доклинической эффективности интратекального введения современных фибринспецифичных фибринолитических препаратов, что позволило доказать эффективность их использования для уменьшения выраженности сосудистого спазма при субарахноидальном кровоизлиянии. Данная

модель может быть так же использована в дальнейших экспериментальных исследования с данной группой препаратов

4. Внедренная в клиническую практику методика профилактики сосудистого спазма и вторичной ишемии мозга у пациентов с выраженным САК вследствие разрыва церебральных аневризм позволила уменьшить частоту симптомного СС с 60% до 9% и снизить частоту неблагоприятных исходов с 76% до 9% в группе пациентов с комбинированным поясничным и цистернальным дренированием с 3-х кратным введением фортелизина.

5. Интратекальное введение фортелизина позволяет снизить риск развития дизрезорбтивной гидроцефалии у больных с разрывом АА АКБМ.

### **Методология и методы исследования**

Работа базируется на анализе проспективной и ретроспективной клинической серии пациентов, объединенной общей нозологией (диагнозом), оперированных в одной клинике (отделение нейрохирургии НИИСП им. Н.В. Склифосовского). Основным методом исследования – клинический, вспомогательные – рентгенологический, статистический. Уровень доказательности: III (доказательства получены в результате хорошо спланированного, нерандомизированного исследования, проспективного рандомизированного исследования, не прямые сравнительные, корреляционные исследования и исследования клинических случаев), степень для рекомендаций – В.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Исход хирургического лечения пациентов с разрывами аневризм сосудов головного мозга зависит от ряда факторов среди которых наиболее значимыми являются выраженность субарахноидального кровоизлияния и ангиоспазм, тяжесть состояния перед операцией по классификации Н-Н, возраст пациента, наличие дислокации срединных структур головного мозга, степень выраженности ВЖК, сроков выполнения хирургического вмешательства.

2. Выраженность ангиоспазма зависит от степени выраженности субарахноидального и внутрижелудочкового кровоизлияния.

3. Сосудистый спазм является фактором риска повторного разрыва аневризм увеличивая согласно данным компьютерного моделирования напряжение сдвига в сосуде с 2.5 до 18Па. Тандемный ангиоспазм увеличивает степень напряжения сдвига в стенке аневризмы и является фактором риска ее повторного разрыва.

4. Ангиоспазм и ишемия головного мозга являются значимыми предикторами неблагоприятного исхода хирургического лечения пациентов с нетравматическим САК

вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга, увеличивающими послеоперационную летальность до 42%.

5. Шкала оценки открытого хирургического лечения разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга позволяет прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода лечения.

6. При интратекальном введении аутокрови лабораторным крысам развиваются клинические и морфологические признаки ангиоспазма.

7. Человеческая кровь при интратекальном введении лабораторным крысам вызывает СС, идентичный как при введении аутокрови животного.

8. Интратекальное введение современных фибринолитиков лабораторным животным (крысам) достоверно уменьшает выраженность сосудистого спазма.

9. Отечественный фибринолитик «Фортелизин» при интратекальном введении лабораторным животным (крысам) снижает выраженность сосудистого спазма на 50%.

10. При интратекальном применении «Фортелизина» в сочетании с комбинированным поясничным и цистернальным дренированием у пациентов с выраженным кровоизлиянием вследствие разрыва интракраниальных аневризм (Fisher 3 степени и более, и Нijdra 15 баллов и более) уменьшается выраженность СС, что снижает послеоперационную летальность и улучшает функциональный исход лечения

11. При интратекальном введении современных фибринолитиков у пациентов с САК при разрыве АА снижается риск развития дизрезорбтивной гидроцефалии.

### **Внедрение результатов работы в практику и учебный процесс**

Результаты исследования внедрены в работу нейрохирургического отделения НИИСП им. Н.В. Склифосовского и нейрохирургических отделений ДЗ города Москвы. На основе полученных данных предложены мероприятия по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с разрывом аневризм АКБМ в остром периоде САК в городе Москве. Результаты исследования используются при обучении студентов на кафедре нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ им. Н. Е. Евдокимова, ординаторов и курсантов, обучающихся в НИИСП им. Н. В. Склифосовского.

### **Оценка достоверности результатов исследования**

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Достоверность полученных результатов подтверждена современными методами обработки информации статистического анализа.

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: 12<sup>th</sup> International Conference on Neurovascular Events after Subarachnoid Hemorrhage «Vasospasm 2013», (Lucerne Switzerland, 10-12 July 2013); Международном конгрессе «Рунейро», (г. Москва, 28-29 ноября 2013г.); European Congress of Radiology, (Vena, 25 March, 2014); Международном конгрессе «Рунейро», (г. Санкт-Петербург, 11-13 декабря 2014г.); VII съезде нейрохирургов России, (г. Казань, 02-06 июня 2015г.); European Association of Neurological Societies, (Madrid, October 18-21, 2015); XV Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», (г. Санкт-Петербург, 13 - 15 апреля 2016г.); VI ежегодном образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия», (г. Нижний Новгород, 18-20 мая 2016 г.); III конференции «Хирургия нарушений мозгового кровообращения» (г. Горно – Алтайск, 23-26 июня 2016г.); European Association of Neurological Societies, (Athens, September 4-8, 2016); Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», (г. Санкт-Петербург, 19 - 21 апреля 2017г.); VII ежегодном образовательном цикле "Сосудистая нейрохирургия", (г. Санкт-Петербург, 29-30 июня 2017г.); European Association of Neurological Societies, (Venice, October 1-5, 2017); 13<sup>th</sup> International Conference on Cerebrovascular Surgery (Nagoya, Japan, 27-29 октября 2017); I Российско-Китайском нейрохирургическом конгрессе, (г. Уфа, 18-20 октября 2017г.); Международном конгрессе Рунейро – Евразнейро, (г. Москва, 21-22 декабря 2017г.); на Нейрошколе, (г. Ростов-на-Дону 9 апреля 2018г.); Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», (г. Санкт-Петербург, 23 - 2 апреля 2018г.); VIII ежегодном образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия», (г. Москва, 31мая-1июня 2018г.); The 18<sup>th</sup> European Congress of Neurosurgery (EANS2018), (Brussels, 21-25 october 2018); Международном конгрессе «Рунейро», (г. Москва, 18-19 декабря 2018г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 77 печатных работ в статьях, журналах, методических рекомендациях, тезисах в сборниках работ съездов, симпозиумов и конференций, из них 16 – в центральной печати, рекомендованных ВАК для докторских диссертаций. Получено 2 патента на изобретения.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, восьми глав, заключения, выводов, рекомендаций в практику, списка литературы, состоящего из 18 отечественных и 199 зарубежных источников, и 8 приложений. Текст диссертации изложен на 260 страницах машинописного текста, включает 26 таблиц и 72 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Общая характеристика больных и методов лечения**

Работа была проведена в 2013 – 2017 годах на базе отделения неотложной нейрохирургии НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского с одобрения этического комитета и учёного совета НИИ СП им. Н. В. Склифосовского.

Дизайн исследования включал:

1. Ретроспективное исследование текущей практики для определения факторов риска развития неблагоприятного исхода хирургического лечения у пациентов с нетравматическим САК вследствие разрыва АА
2. Математическое моделирование особенностей кровотока в аневризме в норме и при ангиоспазме.
3. Экспериментальное исследование на лабораторных животных с целью отработки модели ангиоспазма и определения эффективности действия фибринолитиков.
4. Проспективное рандомизированное исследование, направленное на определение наиболее эффективных методов хирургической профилактики ангиоспазма у пациентов с нетравматическим САК в остром периоде кровоизлияния.
5. Анализ результатов исследования.

### **Материалы работы:**

- Для ретроспективного анализа - данные обследования и лечения 1311 пациентов с САК вследствие разрыва АА, которым проводили лечение в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского с 01.01.2007 г по 31.12.2017 г. У 1112 пациентов провели хирургическое лечение, 199 больных получали консервативную терапию.

- Для экспериментальной части исследования - 113 лабораторных белых крыс

- Для проспективного исследования данные обследования и лечения 87 пациентов в остром периоде САК вследствие разрыва АА, проходившие лечение в НИИ СП с 01.01.2012 по 31.12.2017.

Полученные данные заносили в специально разработанную электронную базу. Каждого пациента описывали 167 первичными и производными признаками, отражающими общие сведения о больном, данные анамнеза заболевания, критерии клинического состояния пациентов, клинические симптомы при поступлении и в динамике, данные инструментальных и лабораторных исследований при поступлении и в динамике, результаты основных инструментальных методов исследования, данные клинических анализов, препараты, примененные при лечении пациентов, характеристики операции, осложнения раннего

послеоперационного периода, исходы лечения, оценку показателя жизненной активности при выписке из стационара.

### **Ретроспективное исследование**

Из 1311 находившихся на лечении микрохирургическое клипирование аневризмы было проведено 1112 больным. 199 пациентов не были оперированы вследствие различных обстоятельств (отказ от операции, тяжесть общего состояния, сопутствующая соматическая патология).

Из 1311 пациентов мужчин было 590 (45%), женщин 721 (55%). Средний возраст пациентов составил 48 лет. Из 1112 оперированных пациентов 289 (26 %) были в возрасте до 41 года, 578 (52%) - от 42 до 57 лет, 248 (22%) были старше 58 лет. Распределение по возрасту типично для данного заболевания - большинство больных находилось в возрасте от 30 до 60 лет, с преобладанием больных в возрасте 40 - 60 лет.

### **Клиническая оценка состояния пациентов**

Все больные при поступлении были осмотрены нейрохирургом, терапевтом и анестезиологом-реаниматологом. При поступлении всем пациентам выполняли: рентгенологическое исследование лёгких, ЭКГ, общеклиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма. Уровень бодрствования больных при поступлении и перед операцией оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ), тяжесть состояния – по классификации W. Hunt и R. Hess (H-H).

### **Инструментальное обследование**

#### Компьютерно-томографическое исследование

КТ головного мозга проводили всем больным при поступлении. Динамические исследования проводили в первые сутки после операции, при осложненном течении заболевания (ангиоспазме, ишемии) - по мере необходимости вплоть до ежедневных исследований. Степень выраженности кровоизлияний классифицировали в соответствии с шкалой Fisher С. В исследование вошли только пациенты с выраженным САК (3-4 ст. по Fisher). У всех пациентов проводили оценку выраженности кровоизлияния по классификации А. Hijdra (1990). Для количественной оценки внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) применяли методику бальной оценки по D. A. Graeb с соавт. (1988).

#### Церебральная ангиография

Церебральную ангиографию выполнили 990 пациентам. Выполнялось нативное и субтракционное исследование экстра- и интракраниальных отделов всех брахицефальных

артерий. При выявлении патологии дополнительно выполняли ротационное исследование пораженного сосудистого бассейна. По данным ангиографии определяли расположение, размеры и особенности индивидуальной анатомии имеющихся у пациента аневризм и несущих артерий.

#### Транскраниальная доплерография

Транскраниальную доплерографию перед операцией выполнили 498 пациентам. В послеоперационном периоде ТКДГ выполнялась всем пациентам. При проведении ТКДГ скорость кровотока измеряли в 4-х сосудах: отрезках М1 СМА и отрезках А1 ПМА с обеих сторон. При необходимости исследование дополняли измерением скорости кровотока в сифоне ВСА и ОА. Метод использовали для многократных обследований в динамике. ТКДГ в послеоперационном периоде не провели у 69 больным в связи с отсутствием доплеровского «окна».

#### Оценка ангиоспазма

Оценку выраженности сосудистого спазма и его динамику осуществляли по данным церебральной ангиографии и транскраниальной доплерографии (ТКДГ). При линейной скорости кровотока (ЛСК) по М1- сегменту средней мозговой артерии (СМА) от 120 до 200 см/с ангиоспазм оценивали как умеренный, при ЛСК от 201 до 300 см/с – как выраженный; при ЛСК более 301 см/с – как критический (R. Aaslid и соавт. (1984)).

#### Электроэнцефалография

Электроэнцефалографию провели у 548 пациентам из 1112 оперированных. Выраженность нарушений электрической активности мозга оценивали по классификации В. В. Лебедева и соавт (1996). Оценку исходов лечения проводили по шкале исходов Глазго (ШИГ).

### **Математическое моделирование сосудистого спазма**

В работе использовали методику компьютерного моделирования для определения изменений параметров гемодинамики аневризм, возникающих вследствие спазма подводящих артерий. Для моделирования гидродинамических процессов использован программный пакет ANSYS.CFX. Все варианты моделирования потоков крови проводили в двух группах моделей, согласно двух заданий геометрии сосудистого русла:

- 1) на моделях сосудов, построенных с помощью компьютерного проектирования с целью изучения движения крови в наиболее простой по форме анатомической модели сосуда;
- 2) на моделях сосудов 2 реальных пациентов.

Анатомические 3D модели сосудов и аневризм были построены на основе компьютерной обработки изображений, полученных при компьютерно-томографической ангиографии. Моделирование ангиоспазма, подводящих к аневризме кровью сосудов, выполнено путем компьютерного моделирования уменьшения их просветов.

### Профиль скорости потока крови в сосуде

Для проведения математического моделирования движения потока крови по сосудам определяли характер его течения – ламинарный (характеризуемый упорядоченным течением жидкости, при котором жидкость перемещается слоями, параллельными направлению течения) или турбулентный (имеющий завихрения). Для характеристики поведения потока использовали число Рейнольдса, которое характеризует течение вязкой жидкости и равно отношению сил инерции к силам вязкости, то есть силам внутреннего трения в потоке жидкости. Для описания геометрических моделей сосудов и аневризм использовали около 240000 объемных конечных элементов, на которые проводили разделение.

### **Экспериментальное исследование на лабораторных животных**

#### Моделирование СС у крыс с использованием аутокрови

Эксперимент был проведен на 19 лабораторных белых крысах, рода Sprague-Dawley, вес которых составлял от 240 до 350 грамм. Эксперимент проводили в виварии НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. При моделировании сосудистой спазма у крыс использовали методику введения крови в затылочную цистерну животных. Венозную аутокровь получали путем пункции хвостовой вены.

Все животные были разделены на следующие группы:

1-я группа (контроль – 3 особи) – мозг забирали у интактного животного.

2-я группа (4 особи) – мозг забирали на пятые сутки после однократного введения аутокрови крысе в затылочную цистерну.

3-я группа (двукратное введение венозной аутокрови – 12 особей) – на 1-й и 2-ой день эксперимента (с интервалом 24 часа) вводили 0,2 мл свежей венозной гепаринизированной аутокрови в затылочную цистерну с обязательным ушиванием атланта-окципитальной мембраны. Мозг для морфологического исследования забирали на 3 сутки после повторного введения аутокрови.

#### Оценка неврологического статуса

Оценку неврологического статуса животных проводили 1 раз в сутки по четырех-бальной шкале:

0 баллов – отсутствие неврологических нарушений

1 балл – крыса малоподвижна, но активно реагирует на прикосновение. Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует.

2 балла – крыса малоподвижна, вяло реагирует на прикосновение, могут быть очаговые неврологические симптомы (парезы в конечностях, неловкость при передвижении по клетке)

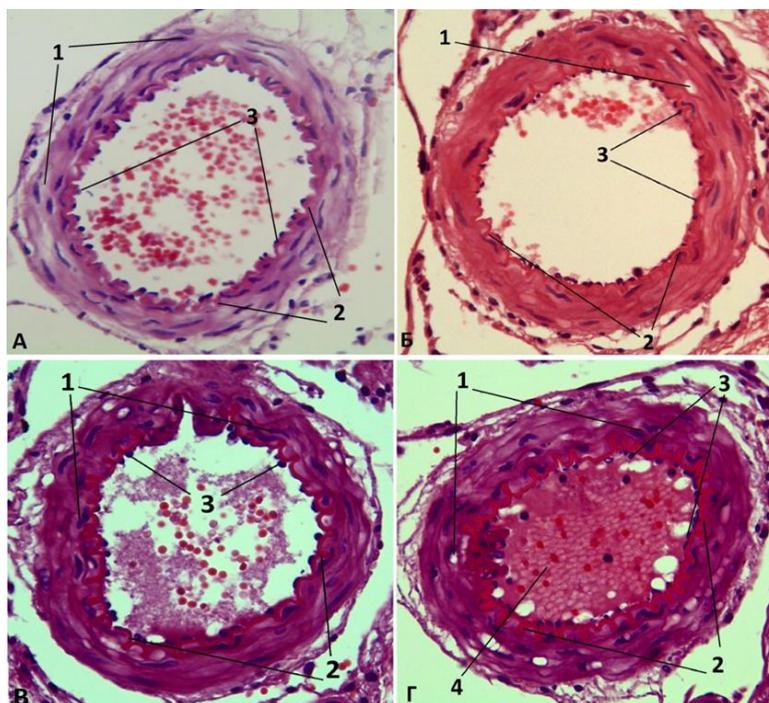
3 балла – крыса не может передвигаться по клетке из-за угнетения бодрствования или очагового неврологического дефицита, реакция на болевой раздражитель сохранена.

4 балла – спонтанная двигательная активности отсутствует, реакции на болевой раздражитель нет.

#### Морфологическая оценка выраженности сосудистого спазма

Для оценки выраженности СС была использована следующая морфологическая шкала оценки степени выраженности церебрального ангиоспазма у крыс:

- 1) Отсутствие спазма (рисунок 1а).
- 2) Слабый спазм – ядра эндотелиоцитов практически не выступают в просвет сосуда, складчатость внутренней эластической мембраны слабо выражена, отмечаются минимальные изменения гладкомышечных клеток, отсутствует сужение просвета сосуда, но имеется некоторое утолщение его стенки (рисунок 1б).
- 3) Умеренный – часть ЯЭ выступают в просвет сосуда, выражена складчатость ВЭМ, присутствуют гиперконтрактурные изменения ГМК (гидропическая дистрофия, гипертрофия), утолщение стенки сосуда и сужение его просвета (рисунок 1в).
- 4) Выраженный – большая часть ЯЭ выступает в просвет сосуда, резко выражены складчатость ВЭМ, сужение просвета сосуда с утолщением стенки, гиперконтрактурные изменения ГМК (рисунок 1г).



А – интактный сосуд, Б – слабовыраженный спазм, В – умеренный спазм, Г – выраженный спазм. 1 – слой ГМК, 2 – ВЭМ, 3 – ядра эндотелиоцитов, 4 – явления эритростаза. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400

Рисунок 1 - Моделирование сосудистого спазма с использованием аутокрови, микрофотографии. Морфологические изменения артерий крысы при СС

### Моделирование сосудистого спазма с использованием человеческой крови и определение безопасности применения фибринолитических препаратов у лабораторных крыс в эксперименте

Эксперимент был проведен на 15 лабораторных белых крысах, разделенных на 3 группы:

1-я группа (6 особей) – на 1-е и 2-е сутки эксперимента выполняли введение крысиной гепаринизированной венозной крови в затылочную цистерну с обязательным ушиванием атланта-окципитальной мембраны. Мозг животного забирали на 5-е сутки

2-я группа (7 особей) – на 1-е и 2-е сутки эксперимента выполняли введение человеческой гепаринизированной венозной крови в затылочную цистерну с обязательным ушиванием атланта-окципитальной мембраны. Мозг животного забирали на 5-е сутки.

3-я группа (2 особи) – на 1-е сутки эксперимента животному внутривенно вводили 1 мг препарата рекомбинантной стафилокиназы (фортеплазе). Наблюдение за животным осуществляли в течение 7-и дней.

### Профилактика сосудистого спазма у крыс с использованием фибринолитических препаратов

Эксперимент был проведен на 70 лабораторных белых крысах, разделенных на 3 группы:

I группа (25 животных) - двукратное интратекальное введение человеческой крови, интратекальное введение фортеплазе (рекомбинантная стафилокиназа) (Фортелизин, ООО «Супраген», Россия), с последующей санацией спинномозговой жидкости.

II группа (15 животных) - двукратное интратекальное введение человеческой крови, интратекальное введение альтеплазы (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена - РТПА) (Актилизе, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия), с последующей санацией ликворных пространств.

III группа, контроль (30 животных) - двукратное интратекальное введение человеческой крови с последующей санацией ликворных пространств без использования фибринолитика.

### Морфологическое исследование

Морфологическое исследование проводили в отделе патологической анатомии НИИ СП им. Н. В. Склифосовского. Препарат помещали на 24 ч в 5% р-р формалина и заливали в парафин. Для морфологического исследования использовали срезы на уровне верхней трети базилярной артерии.

### **Определение эффективности методов хирургической профилактики сосудистого спазма у пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием в остром периоде кровоизлияния (проспективное исследование)**

В исследование вошли данные обследования и лечения 87 пациентов, которым провели микрохирургическое клипирование аневризм сосудов головного мозга в отделении неотложной

нейрохирургии НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в первые 72 часа от начала заболевания. Исследование было проспективным рандомизированным контролируемым. Выделены 2 группы больных с кровоизлиянием из аневризм сосудов головного мозга: которым проводили хирургическое лечение сосудистого спазма и без хирургического лечения СС. Группы больных были сформированы с учетом выявленных в результате ретроспективного исследования при однофакторном и многофакторном статистическом анализе факторов риска развития ангиоспазма. Критериями включения в исследование были:

1. Наличие АА, подтвержденной при ангиографическом исследовании;
2. Срок не позднее 72 часов от момента кровоизлияния;
3. Тяжесть состояния при поступлении по классификации Н-Н I-IV ст.;
4. Базальное субарахноидальное кровоизлияние по классификации Fisher III-IV тип, по классификации A. Hijdra > 15 баллов;
5. Отсутствие признаков СС до операции по данным КТ-ангиографии, ЦАГ, ТКДГ;
6. Письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Для оценки эффективности различных хирургических методов лечения были выделены 4 группы пациентов:

Группа 1 - поясничное дренирование (12 больных)

Группа 2 - комбинированное цистернальное и поясничное дренирование (25 больных)

Группа 3 - комбинированное цистернальное и поясничное дренирование с интратекальным введением рекомбинантной стафилокиназы (Фортелизин, Россия) (25 пациентов). Разрешение на проведение исследование было получено в локальном этическом комитете ГБУЗ НИИСП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ

Группа 4 - контрольная (25 пациентов)

Исключение пациентов из исследования

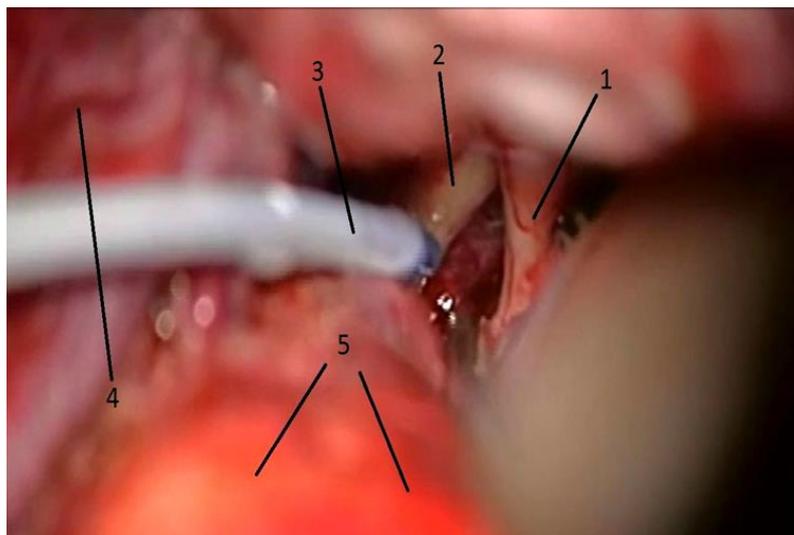
6 пациентов из группы 2 были исключены в связи с развитием фульминантного отек мозга в раннем послеоперационном периоде, с дисфункцией или дислокацией дренажей с развитием пневмоторакса на вторые сутки после операции).

Один пациент из группы 3 был исключен в связи с развитием отека мозга в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, в основной анализ были включены 80 больных.

Техника операций

После введения пациента в наркоз устанавливали поясничный дренаж, 3-5 мл ЦСЖ отправляли на клинический анализ. Выполняли трепанацию черепа, клипирование аневризмы. После основного этапа клипирования аневризмы выполняли вентрикулоцистерностомию по Стуккею, перфорацию мембраны Лилиеквиста, вскрытие цистерны латеральной щели со стороны доступа. Пациентам из групп 2 и 3 в межжировую цистерну устанавливали

микрокатетер (диаметр 2,11 мм) (рисунок 2), который выводили через контрапертуру в лобную или теменную область и фиксировали к коже.



1-левый зрительный нерв, 2-левая ВСА, 3- микрокатетер подводится к межножковой цистерне, 4-левая латеральная щель, 5-височная доля

Рисунок 2 - *Интраоперационная фотография. Установка катетера в межножковую цистерну.*

Пациентам из группы 3 выполняли орошение базальных цистерн фибринолитиком, после чего в течении 10 минут осуществляли наблюдение за операционной раной (для исключения развития локальной кровоточивости). После ушивания операционной раны дренажи перекрывали, подключали к закрытой стерильной системе и пациента транспортировали в реанимационное отделение, где открывали дренаж и начинали постоянное дренирование ликвора на уровне отверстия Монро (рисунок 3).



Рисунок 3 - *Цистернальное дренирование закрытой системой. Отделяемое по цистернальному дренажу через 3 часа после операции*

### Послеоперационное ведение

Группа 1. КТ проводили на первые и 5 сутки после операции. Уровень сброса ЦСЖ устанавливали на уровне межжелудочкового отверстия (отверстие Монро). Клинический анализ ЦСЖ проводили через 2 и 6 часов после операции и затем ежедневно на протяжении периода дренирования.

Группа 2. КТ проводили на первые и 5 сутки после операции. Уровень сброса ЦСЖ устанавливали на уровне межжелудочкового отверстия. Клинический анализ ЦСЖ проводили через 2 и 6 часов после операции. Дренирование ликвора по поясничному катетеру проводили фракционно по 20 мл каждые 6 часов после операции.

Через сутки после операции выполняли фракционное дренирование ЦСЖ по поясничному дренажу 4 р в сутки по 10 мл. После удаления цистернального дренажа проводили фракционное дренирование ЦСЖ по поясничному дренажу по 15-20 мл 4-5 р в сутки в течение двух дней. ТКДГ.

Группа 3. В реанимационном отделении устанавливали цистернальный дренаж на уровне межжелудочкового отверстия. Дренаж открывали после часовой экспозиции после интраоперационного введения фибринолитика. КТ головного мозга выполняли через 6 часов. Проводили забор 3 мл ЦСЖ для проведения клинического анализа после чего проводили повторное введение фибринолитика. Цистернальный дренаж перекрывали на 1 час, после чего открывали на постоянный отток. Через 6 часов после повторного введения фибринолитика выполняли КТ головного мозга. При отсутствии противопоказаний, выполняли фракционное дренирование ЦСЖ по поясничному дренажу 4 раза в сутки по 10 мл начиная со вторых суток после операции. После удаления цистернального дренажа проводили фракционное дренирование ЦСЖ по поясничному дренажу по 15-20 мл 4-5 р в сутки в течение двух дней. Контрольное КТ головного мозга выполняли через пять суток после операции. Ежедневно в течение всего периода дренирования во всех группах выполняли клинический анализ ЦСЖ, клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму, ТКДГ. Критерием прекращения дренирования было уменьшение количества эритроцитов в клиническом анализе ЦСЖ до 10000 клеток в 1 мкл и менее. С целью предупреждения гипердренирования в течение суток дренировали не более 250 мл ЦСЖ.

### Оценка результатов лечения

Основными параметрами оценки результатов лечения являлись функциональный исход и наличие СС. Для оценки исходов лечения использовали ШИГ через 3 месяца после лечения. В случае если СС приводил к клиническим проявлениям (возникновению очаговой неврологической симптоматики, угнетению уровня бодрствования, развитию очагов ишемии по данным КТ головного мозга), его считали симптомным.

### Статистические методы обработки результатов исследования

Статистический анализ и обработку материала производили на персональном компьютере в среде «Windows» с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (version 10.0) фирмы StatSoft@ Inc., USA и SPSS 17.0 for Windows. Для оценки значимости различий частоты проявления признаков в различных группах исследования применяли непараметрический критерий  $\chi^2$ -Пирсона. Для оценки вероятности наступления события рассчитывали отношение шансов. Для изучения взаимосвязи между признаками в сравниваемых выборках использовали метод ранговой корреляции по Спирмену, где значения коэффициента корреляции R учитывали как: слабая корреляция (ассоциация) –  $R \leq 0,25$ , умеренная корреляция (ассоциация) –  $0,25 < R < 0,75$ , сильная корреляция (ассоциация) –  $R \geq 0,75$ . Если между парой признаков выявлялась сильная корреляционная связь ( $r > 0,7$ ), то один из таких признаков из дальнейших расчетов по формированию многофакторных математических моделей исключали. Приоритет отдавали признаку, который имел наиболее сильную взаимосвязь с признаком - откликом, был простым в определении и не требовал применения сложных методов диагностики. Для создания многофакторных математических моделей при анализе особенностей клинической картины и прогнозировании исходов лечения применяли метод логистической регрессии.

### **Роль влияния сосудистого спазма и церебральной ишемии на исход хирургического лечения у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва интракраниальных аневризм**

При сравнении групп пациентов, которым проводили хирургическое лечение и которым, по каким-либо причинам не проводили хирургическое вмешательство было установлено, что количество неблагоприятных исходов (ШИГ 4-5) в группе оперированных пациентов с разрывом АА сосудов головного мозга ниже, чем в группе не оперированных (18,7% и 68,3% соответственно). Нами не было выявлено достоверной разницы в исходах хирургического лечения в зависимости от локализации АА в переднем отделе АКБМ. Отмечена четкая корреляция между тяжестью состояния больного, определенного по классификации Hunt-Hess перед операцией и вероятностью неблагоприятного исхода. При тяжести состояния I степени по Hunt-Hess неблагоприятный исход был в 3,5% при II степени – в 17,5%, при III – в 21,9% при IV – в 66,7% при V степени умерли все оперированные больные. Таким образом при V крайней степени тяжести состояния хирургическое лечение проводить нецелесообразно. Исключением являются случаи, когда тяжесть состояния больного обусловлена наличием ВМГ с формированием выраженного дислокационного синдрома. У пациентов I-III степени тяжести мы считаем оправданной хирургию в остром периоде кровоизлияния. У пациентов IV степени тяжести необходим дифференцированный подход к лечению: в случае, если тяжесть состояния

обусловлена ВЧГ, ВЖК, дислокационным синдромом, то вопрос о хирургическом лечении может рассматриваться. Во всех остальных случаях мы считаем нужным отложить операцию. Наличие ВМГ является одним из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов хирургического лечения больных с разрывом АА. В проведенном исследовании при отсутствии ВМГ переход в вегетативное состояние и смерть больных наблюдали в 18,3%, а при ВМГ объемом более 35 см<sup>3</sup> - в 39,1%. Дислокация срединных структур развилась у 14,6% пациентов, что увеличило количество неблагоприятных исходов почти вдвое. Наличие ВЖК отягощало течение заболевания у 26,7% больных. По результатам проведенного исследования, вероятность неблагоприятных исходов при массивном ВЖК (более 4 баллов по шкале Graeb) составляла 33,3%. В группе не оперированных больных при наличии ВЖК в 86,3% развивались неблагоприятные исходы. Было выявлено влияние возраста пациента на исход хирургического лечения. Фактором риска развития неблагоприятного исхода хирургического лечения является возраст больного 58 лет и старше. Полученные данные анализа результатов лечения 1112 оперированных и 199 не оперированных больных показали, что повторный разрыв АА значительно ухудшает исходы хирургического лечения и является основной причиной неблагоприятных исходов у не оперированных пациентов (летальность при повторном разрыве более 90%).

В ходе проведенного анализа хирургического лечения 1112 больных с разрывом АА была установлена значимая корреляционная зависимость между риском неблагоприятного исхода и сроками оперативного вмешательства, причем, чем раньше выполнена операция, тем хуже исход, что, по нашему мнению, было связано с наиболее тяжелым и нестабильным состоянием пациентов в острейшем периоде САК. В связи с этим, были сопоставлены исходы хирургического лечения больных в остром периоде кровоизлияния (1-14 сутки) с исходами лечения пациентов с разрывом АА, которые не были прооперированы в первые 14 суток (были оперированы после 2-ой недели или не были оперированы). Количество неблагоприятных исходов в группе пациентов, оперированных в остром периоде, составило – 24,1%, а в группе не оперированных в остром периоде – 32%. Это наглядно демонстрирует эффективность операций в первые 14 суток от разрыва АА.

В проведенном анализе была использована оценка билатеральной генерализованной активности головного, которая является косвенным маркером ишемии ГМ. Ввиду этого ЭЭГ может являться своеобразным предиктором развития этих состояний. По результатам выполненного исследования в группе оперированных больных количество неблагоприятных исходов увеличилось почти в 4 раза при наличии выраженных изменений электрической активности головного мозга перед операцией.

Ангиоспазм выявили у 58,8% пациентов, которым провели ТКДГ. Из них у (41,7%) диагностировали умеренный ангиоспазм, у 66 (13,2%) – выраженный, у 19 (3,9%) – критический. Наличие сосудистого спазма значительно ухудшало исходы хирургического лечения пациентов с разрывом аневризм. Исходы хирургического лечения были достоверно хуже в группах пациентов с выраженным и критическим спазмом по сравнению с пациентами без сосудистого спазма (ОШ 2,4 95 % ДИ 1,01-4,13 n=498) (рисунок 4).

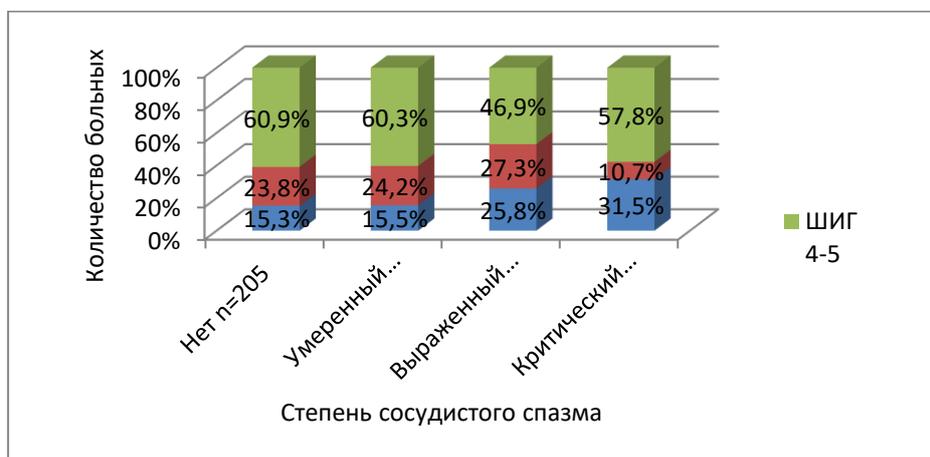


Рисунок 4 - Исходы хирургического лечения больных с разрывом АА при наличии сосудистого спазма в группе оперированных больных n=498

При отсутствии сосудистого спазма послеоперационная летальность и тяжелая инвалидизация составила 15%, при выраженном и критическом ангиоспазме послеоперационная летальность составила 25,8-31,5%. У не оперированных больных выраженный и критический спазм ухудшает исходы лечения с вероятностью неблагоприятного исхода 85-95%. В ходе проведенного исследования показано, что исходы заболевания среди больных с выраженным и критическим СС достоверно лучше в группе оперированных больных, чем среди не оперированных пациентов. В проведенной работе было отмечено, что у оперированных пациентов выраженный и критический вазоспазм встречался несколько реже, чем в группе не оперированных (17% и 22,9% соответственно). На основании анализа хирургического лечения 1112 пациентов были выявлены факторы, значимо влияющие на исход лечения пациентов с кровоизлиянием из аневризм мозга: сосудистый спазм, степень выраженности САК по Fisher III-IV, возраст пациента 58 лет и более, тяжесть состояния больного по Н-Н III-V, тяжесть ВЖК по Graeb 4 балла и более, 4 тип нарушения электрической активности головного мозга, наличие дислокации структур головного мозга, срок оперативного вмешательства (0-14 сутки). Выраженный и критический СС является фактором, значимо ухудшающим исход хирургического лечения. Проведенный многофакторный анализ позволил

определить ведущее его значение, наряду с рядом других факторов неблагоприятного исхода хирургического лечения (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты процедуры многофакторного регрессионного анализа определения факторов, определяющих неблагоприятный исход лечения пациентов с разрывами АА

Факторы	B	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Тяжесть состояния (I-III/IV-V)	3,168	2,236	1	0,039	2,751
Церебральный сосудистый спазм (умеренный /выраженный)	1,324	7,234	1	0,000	1,696
Степень выраженности ВЖК, баллы (0-3/>4)	0,146	2,586	1	0,000	2,336
Тип изменений биопотенциалов по данным ЭЭГ, тип (I-III/IV)	0,187	9,422	1	0,000	1,729
Срок хирургического вмешательства, сутки (0-3/4-14)	0,127	3,520	1	0,005	1,176
Constant	0,597	2,630	1	0,105	1,735

На основании многофакторного регрессионного анализа была создана шкала для оценки вероятности неблагоприятного исхода после открытого хирургического лечения разорвавшихся аневризм АКБМ (таблицы 2, 3).

Таблица 2 - Факторы, влияющие на исход хирургического лечения больных с разрывом АА сосудов головного мозга

Показатель	Значение	Балл
Возраст (p <0,005)	0-57 лет	0
	≥58 лет	1
Тяжесть состояния по НН (p <0,005)	I-II	0
	III	1
	IV-V	2
Тяжесть САК по Fisher (p <0,005)	I-II	0

	III-IV	1
Дислокация (p <0,05)	Нет	0
	Есть	0,5
Тяжесть ВЖК по Graeb (p <0,05)	0-3 балла	0
	≥ 4 балла	0,5
Тип изменений биопотенциалов по данным ЭЭГ (p <0,005)	Тип I-III	0
	Тип IV	1
Сроки операции (p <0,005)	> 14 сутки	0
	4-14 сутки	1
	0-3 сутки	2

Таблица 3 - Шкала оценки вероятности неблагоприятного исхода в группе оперированных больных с разрывом АА

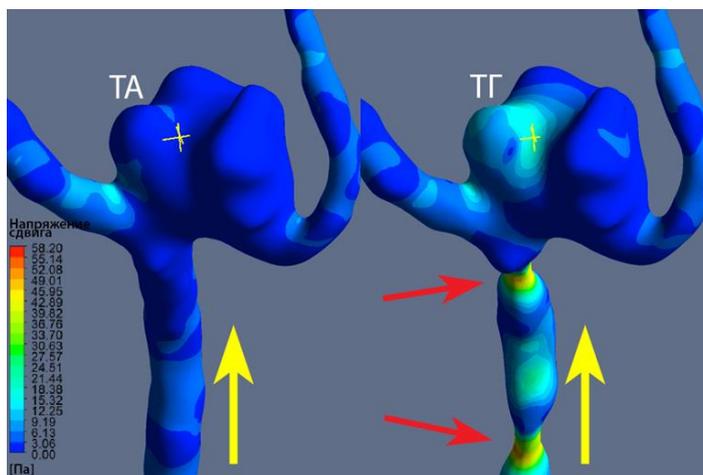
Балл	Частота неблагоприятных исходов (n=1112), %
0-1	8,8
1,5-2,5	16,23
3-3,5	23,47
4-4,5	59,46
5	65,22
≥5,5	100

Предложенная шкала может быть использована в повседневной клинической практике при определении показаний к срокам оперативного лечения больных с нетравматическим САК.

### **ИЗУЧЕНИЕ СОСУДИСТОГО СПАЗМА НА ВИРТУАЛЬНЫХ И АНАТОМИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

Установлено, что особенности церебральной гемодинамики играют определенную роль в формировании аневризм головного мозга и могут являться одной из непосредственных причин их разрыва. Сужение просвета приводящего сосуда, возникающее при ангиоспазме, усиливает воздействие патогенетических гемодинамических факторов на стенку аневризмы. При использовании математического моделирования в работе было показано, что гемодинамика в

аневризме на фоне СС значительно изменяется, особенно при наличии последовательных участков спазма: при сужении приводящего сосуда возникает узкая и сильная струя потока крови. В спазмированном сосуде наблюдается не только значительное увеличение скорости потока крови, но и изменение его профиля и направления, что в конечном итоге приводит к увеличению силы удара потока о стенку аневризмы, вызывает высокое значение напряжения сдвига и высокие значения временного и пространственного градиентов напряжения сдвига. Отмечено, что наиболее сильный удар потока крови в купол аневризмы наблюдается при наличии двух участков сегментарного спазма в приводящем сосуде (тандемный спазм) (рисунок 5).



Красными стрелками указаны места спазма (тандемный спазм). Желтыми стрелками указаны направления движения крови. Цвет поверхностей соответствует значениям возникающих напряжений сдвига в момент максимума пульсовой волны. Шкала соответствия цвета величинам напряжений сдвига показана на рисунке слева.

Рисунок 5 - Изменения значений напряжений сдвига в контрольных точках при прохождении пульсовой волны.

На стенки аневризмы действуют периодические силы, вызывающие колебания напряжения сдвига для сосуда без спазма- 2.5 Па, для сосуда с двумя участками спазмирования- 18 Па, что является значимым фактором риска ее повторного разрыва.

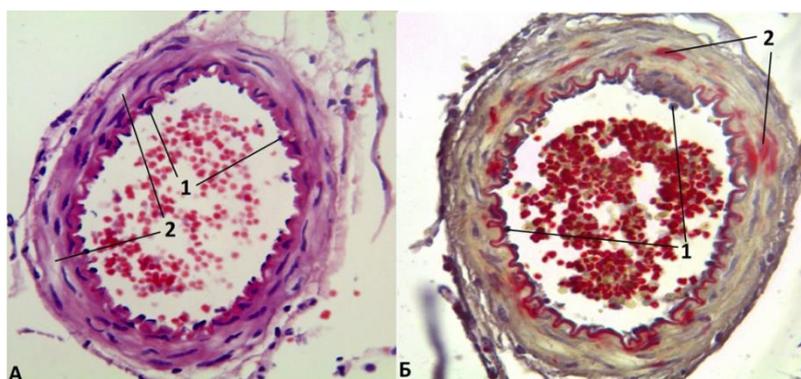
Локальное увеличение давления в области удара потока о стенку является следствием преобразования кинетической энергии жидкости в давление на стенку. Как следствие, напряжение сдвига и его пространственный градиент в стенке сосуда в области удара потока высокие, что вносит вклад в патогенез роста и развития церебральной аневризмы через дегенеративные изменения эндотелия. Безусловно, особенности церебральной гемодинамики строго индивидуальны (т.к. в первую очередь определяются особенностями анатомии сосудов головного мозга). Но на основании вышеперечисленного можно заключить, что на фоне

возникшего церебрального ангиоспазма могут сформироваться гемодинамические изменения, которые увеличат вероятность кровотечения из аневризмы.

Таким образом, математическое моделирование дает возможность количественно оценить, понять и визуально представить процессы, происходящие при прохождении крови по сосудам и в аневризме, а также возникающие изменения, которые происходят в системе сосудов при различных анатомических изменениях, например, при СС. Удастся вычислить целый ряд гемодинамических параметров – таких как распределение и перераспределение давлений, скоростей потоков крови, напряжений сдвига на стенках сосудов и аневризм, областей удара потока о стенку, которые практически невозможно не инвазивно измерить при обследованиях пациента.

### МОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДИСТОГО СПАЗМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

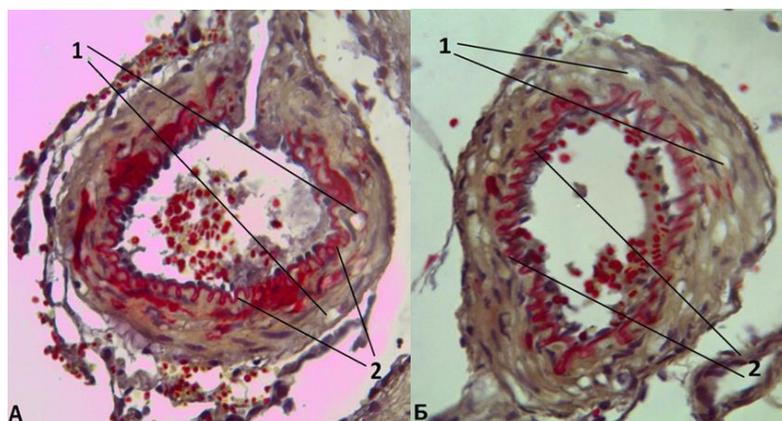
В проведенной работе была использована методика двукратного введения крови в затылочную цистерну крысы. В проведенном исследовании основное внимание уделено качественной оценке сосудистого спазма, а не количественным характеристикам, т.к. при морфологическом исследовании количественный подсчет таких параметров, как площадь просвета артерии, толщина сосудистой стенки имеют крайне высокую погрешность. Полученные в работе прямые качественные признаки сосудистого спазма у крыс схожи с изменениями, наблюдаемыми при СС у человека (рисунок 6).



А. Верхняя треть основной артерии. 5-е сутки после двукратного введения крови, микрофотограмма. А - окраска гематоксилином и эозином, Б - окраска по Lie. 1 – ядра эндотелиоцитов, 2 – слой ГМК. Отмечается значительное утолщение стенки артерии, отмечается утолщение ядер эндотелиоцитов выступающих на вершинах складок ВЭМ, вакуолизация цитоплазмы ГМК (при окраске г/э), фуксинофилия цитоплазмы ГМК (при окраске по Lie). Увеличение x400.

Рисунок 6 - *Моделирование сосудистого спазма с использованием аутокрови, микрофотографии*

Учитывая видовую специфичность препаратов рекомбинантной стафилокиназы, в качестве спазмогенного агента была использована венозная человеческая кровь, т.к. именно плазмин, находящийся на тромбе, определяет избирательную активность стафилокиназы у человека. В работе был продемонстрирован спазмогенный эффект человеческой крови у крыс сопоставимый с введением аутокрови (рисунок 7).



Морфологические изменения артерий крысы при СС. А. Верхняя треть базилярной артерии, 5 сутки после двухкратного введения крысиной крови. Б. Верхняя треть базилярной артерии, 5 сутки после двухкратного введения человеческой крови. 1 – вакуолизация цитоплазмы ГМК, 2 – выраженная складчатость ВЭМ. Отмечается сужение просвета сосуда, значительное утолщение стенки артерии, сближение ядер эндотелиоцитов. ВЭМ имеет выраженно извитые контуры. Увеличение  $\times 400$ .

Рисунок 7 - Моделирование сосудистого спазма с использованием человеческой крови и аутокрови крысы, микрофотографии

Проведена оценка эффективности применения альтеплазы (РТПА) и фортеплазы (рекомбинантная стафилокиназа) для уменьшения выраженности сосудистого спазма у крыс. В ходе морфологического анализа выявлено, что СС различной степени выраженности встречался у всех животных после двукратного введения крови в субарахноидальное пространство. На основании полученных данных выявлено, что у крыс при двукратном введении крови в затылочную цистерну формируется СС с преимущественным формированием умеренного (50%) и выраженного (33%) сосудистого спазма. При использовании интратекальной фибринолитической терапии был получен положительный эффект в виде увеличения доли препаратов со слабовыраженным спазмом до 30-50% и отсутствия выраженного спазма. Таким образом, можно говорить об эффективности фибринолитической терапии как меры профилактики сосудистого спазма при САК. При изучении вещества головного мозга у крыс была выявлена зависимость между степенью нарушений микроциркуляции и выраженностью спазма основной артерии. Помимо этого, при сравнении препаратов контрольной группы и препаратов лечебных групп было отмечено уменьшение выраженности периваскулярного и в

особенности перипеллюлярного отека вещества головного мозга после проведения интратекального фибринолиза.

Таким образом, спазмогенный эффект человеческой крови при интрацистернальном введении у крысы сопоставим со спазмогенным эффектом крысиной аутокрови (независимо от группы человеческой крови по системе АВО), а выявленное снижение степени выраженности СС у крыс при интратекальном применении альтеплазы и фортеплазы свидетельствует о потенциальной эффективности фибринолитической терапии для профилактики сосудистого спазма при нетравматических субарахноидальных кровоизлияниях.

### **ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА СОСУДИСТОГО СПАЗМА У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО САК**

Согласно данным проведенного исследования поясничное дренирование неэффективно у пациентов с массивным кровоизлиянием (более 15 б. по Hijdra). Одной из основных проблем при проведении поясничного дренирования у подобных пациентов, по нашему мнению, является высокая частота аксиальной дислокации, что является абсолютным противопоказанием к применению методики. Цистернальное дренирование, по сравнению с поясничным, может обладать рядом преимуществ, а именно - санация крови непосредственно из области максимальной выраженности кровоизлияния, а также супратенториальный характер расположения дренажа, что позволяет проводить санацию в условиях аксиальной дислокации. На основании полученных данных, санация ЦСЖ в объеме 200-220 мл ежедневно является эффективной мерой снижения частоты неблагоприятного исхода у пациентов с массивным САК. По данным проведенного исследования санация ЦСЖ происходит к 4 суткам по цистернальному дренажу, и к 6-7 суткам по поясничному дренажу. Учитывая это, мы считаем, что стояние цистернального дренажа для санации базальных цистерн более 4-х суток, а поясничного более 6 суток нецелесообразным, т.к. это может приводить к увеличению частоты воспалительных осложнений. В проведенной работе у 2 из 43 пациентов (4,6%), которым проводили установку цистернального дренажа, наблюдали внутричерепные воспалительные осложнения, которые привели к неблагоприятному исходу. Интратекальное введение фибринолитических препаратов дополняет методику дренирования субарахноидального пространства для максимально полной и быстрой санации крови. Необходимость введения тромболитических препаратов возникает у пациентов с массивными формами кровоизлияния, когда даже максимально возможное радикальное механическое удаление сгустков в сочетании с дренированием не позволяет своевременно удалить кровь и предотвратить развитие СС. На основании полученных результатов, интратекальное применение рекомбинантной стафилокиназы в дозировке 2 мг интраоперационно и 1 мг двукратно с интервалом в 6 часов после операции в сочетании с

комбинированным дренированием достоверно уменьшало частоту симптомного спазма с 60% до 9,1% (таблица 4), а также неблагоприятного исхода с 76% до 9,1% в этой группе пациентов (таблица 5).

Таблица 4 - Частота встречаемости симптомного СС в различных группах

Группа	нет симптомного СС	есть симптомный СС	кол-во пациентов
1	2 (17%)	10 (83%)	12
2	10 (52,6%)	9 (47,4%)	19
3 (3-х кратное введение фибринолитика)	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11
4	10 (40%)	15 (60%)	25
всего	32 (47%)	35 (53%)	67

Таблица 5 - Исходы лечения в исследуемых группах (по ШИГ)

Группа	кол-во пациентов	ШИГ				
		1	2	3	4	5
1	12	10(83,3%)	-	-	-	2 (16,7%)
2	19	7 (36,8%)	-	1(5,3%)	1(5,3%)	10 (52,6%)
3	фортеплазе 0,75-1 мг однократно	5 (100%)	-	-	-	-
	фортеплазе 2-1 мг двухкратно	6	2 (33,3%)	-	1(16,7%)	3 (50%)
	фортеплазе 2,5-2 мг двухкратно	2	2 (100%)	-	-	-
	фортеплазе 2-1-1 мг трехкратно	11	1 (9,1%)	-	1(9,1%)	9 (81,8%)
	Всего для группы 3	24	10(41,7%)	-	2(8,3%)	-
4	25	18(76%)	-	-	3 (12%)	3 (12%)

Было отмечено 2 геморрагических осложнения, которые могут быть связаны с интратекальным введением фибринолитических препаратов. Два из них, вероятно, связаны с превышением максимально допустимой дозировки рекомбинантной стафилокиназы. Надо отметить, что системных нарушений в системе гемостаза отмечено не было. В проведенном исследовании интратекальное использование фибринолитиков продемонстрировало значительное снижение частоты дизрезорбтивной гидроцефалии в отсроченном периоде кровоизлияния. Данное наблюдение, по нашему мнению, является патогенетически обоснованным, т.к. способствует более быстрому выведению крови по дренажам и препятствует развитию асептического воспаления и склероза пахионосовых грануляций и снижает риск развития дизрезорбтивной гидроцефалии. Таким образом, санация ЦСЖ с применением комбинированного цистернального и поясничного дренажей у пациентов с разрывом аневризм сосудов головного мозга уменьшала частоту неблагоприятного исхода лечения в исследуемых группах с 76% до 36,8%, а также частоту симптомного СС с 60% до 47,4%. Методика интратекального применения рекомбинантной стафилокиназы трехкратно в дозировке 2-1-1 мг в сочетании с комбинированным дренированием ЦСЖ у пациентов с разрывом аневризм сосудов головного мозга в остром периоде САК значительно уменьшала частоту симптомного СС с 60% до 9,1%, неблагоприятного исхода лечения с 76% до 9,1% в исследуемой группе больных.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами, влияющими на исход хирургического лечения являются тяжесть состояния больного (III-IV степени по Н-Н), выраженность САК (III-IV степень по Fisher), выраженный и критический ангиоспазм, объем ишемии мозга более 35 см<sup>3</sup>. Сосудистый спазм развивается у 58,8% больных с нетравматическим САК. Ишемия мозга возникает у 37% пациентов (у 9,6% в дооперационном и у 27,4% - в послеоперационном периоде). Объем ишемии зависит от степени выраженности СС. При объеме ишемии до 15 см<sup>3</sup> у 67% был умеренный СС и у 33%-выраженный, при объеме свыше 36 см<sup>3</sup> у 72% встречается выраженный СС и у 9%- критический СС. Неблагоприятные исходы лечения у пациентов с объемом ишемии более 35 см<sup>3</sup> составляют 86%.

2. По данным компьютерного моделирования при развитии ангиоспазма скорость кровотока в приводящем к аневризме сосуде увеличивается в 8 раз. Скорость кровотока в области купола аневризмы при тандемном сосудистом спазме увеличивается в 2,9 раза, Кинетическая энергия потока крови увеличивается в 7,9 раза, что приводит к нарастанию напряжения сдвига в стенке аневризмы с ~ 2.5Па при отсутствии ангиоспазма до 16,2 Па при локальном ангиоспазме и до ~ 19Па при тандемном ангиоспазме и увеличении площади с высоким значением

напряжения сдвига на поверхности аневризмы более чем в 9 раз, что увеличивает риск ее разрыва.

3. Двукратное интратекальное введение аутокрови или человеческой крови лабораторным крысам вызывает идентичные клинические и морфологические признаки ангиоспазма. Слабовыраженный ангиоспазм развивается у 17%, животных, умеренный- у 50%, выраженный - у 33% животных.

4. Прямыми качественными морфологическими признаками церебрального сосудистого спазма у крыс являются пролиферация гладкомышечных клеток с вакуолизацией и фуксинофилией цитоплазмы, складчатость внутренней эластической мембраны, спадение просвета капилляров в веществе головного мозга с формированием периваскулярного отека. Наибольшие морфологические изменения сосудов развиваются на 5 –е сутки после интратекального введения крови.

5. Интратекальное введение Фортеплазе при индуцированном ангиоспазме у лабораторных животных уменьшает степень выраженности ангиоспазма: умеренный ангиоспазм был у 66% крыс, у 34%- слабовыраженный, выраженного ангиоспазма не было. При интратекальном введении альтеплазы выраженного спазма у животных также не отмечено, умеренный ангиоспазм был у 50% животных, слабовыраженный- у 50%. При цистернальном дренировании без введения фибринолитика степень ангиоспазма не изменяется: выраженный сосудистый спазм был у 33% животных, умеренный- у 50%, слабовыраженный- у 17%.

6. Послеоперационная летальность при поясничном дренировании составила 83%, при комбинированном пояснично – цистернальном дренировании - 37%. При интратекальном 3-х кратном введении Фортелизина в сочетании с комбинированным поясничным и цистернальным дренированием критический ангиоспазм развился у 18% больных по сравнению с остальными группами, где критический спазм встречался от 26-41%, выраженный – у 27%, в остальных группах от 29-48%, а умеренный - у 54%, в остальных группах от 17-27%.

7. При 3х-кратном интратекальном введении фортеплазе в дозировке 2-1-1 мг частота симптомного сосудистого спазма снижается с 60% до 9%, доля неблагоприятных исходов уменьшается с 76% до 9,1%. В группе с интратекальным введением фортеплазе дизрезорбтивная гидроцефалия не развивалась. В контрольной группе дизрезорбтивная гидроцефалия развивалась в 21%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При поступлении больным с разрывом АА необходимо выполнять КТ головного мозга и ангиографию для определения локализации АА и степени выраженности кровоизлияния по классификациям С.М. Fisher и Hijdra А. Пациентам с высоким риском развития СС (Fisher 3 ст.

и более, и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 15 баллов и более) хирургическое лечение-выключение аневризмы из кровотока необходимо проводить сразу после верификации АА до его развития в связи с тем, что СС является предиктором повторного разрыва АА.

2. Интратекальное введение Фортелизина с последующим комбинированным цистернальным и поясничным дренированием с целью профилактики СС показано пациентам в первые 72 час после САК вследствие разрыва АА, при отсутствии клинических и инструментальных проявлений СС и ишемии головного мозга.

3. После выполнения краниотомии и клипирования АА необходимо выполнить последовательную диссекцию базальных цистерн. Необходимо проводить трехкратное введение фортелизина в цистерны головного мозга. Дозировка «фортелизина» при интратекальном введении должна составлять 2мг при первом введении во время операции и по 1 мг при последующих. Интервал между введениями составляет 6 часов

4. Максимальное время проведения комбинированного дренирования не должно превышать 96 часов, учитывая риск гнойно-септических осложнений и снижение активности фибринолитиков.

5. При интратекальном введении «фортелизина» в сочетании с комбинированным дренированием у больных с нетравматическим САК необходимо контролировать объем ЦСЖ удаляемый за сутки который не должен превышать 200-220 мл и ее клеточный состав для контроля развития менингита.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Монографии, главы из монографий

1. Микрохирургия аневризм головного мозга / под ред. В. В. Крылова [В. В. Крылов, А. Г. Винокуров, П. Г. Генов, И. М. Годков, В. Г. Дашьян, А. Ю. Дмитриев, Г. Ф. Добровольский, Е. Е. Завалишин, А. Б. Климов, В. А. Лукьянчиков, Н. А. Полунина, А. В. Природов, И. В. Сенько, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной]. - М.: Новое время, 2011. - 536с.: ил.

2. Хирургическая тактика в остром периоде разрыва аневризм / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. Г. Винокуров, Н. А. Полунина, П. Г. Генов, А. В. Природов, В. А. Лукьянчиков, И. М. Годков, Е. Е. Завалишин, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, А. Ю. Дмитриев, И. В. Сенько // Микрохирургия аневризм головного мозга / под ред. В. В. Крылова. - М.: Новое время, 2011. - Гл. 10. - С. 511-535.

3. Хирургическая тактика в остром периоде разрыва аневризм / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. Г. Винокуров, Н. А. Полунина, П. Г. Генов, А. В. Природов, В. А. Лукьянчиков, И. М. Годков, Е. Е. Завалишин, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, А. Ю. Дмитриев, И. В. Сенько // Хирургия аневризм головного мозга: руководство в 3-х т. / под ред. В. В. Крылова. - М.: Изд-во Т. А. Алексева, 2011. - Т. I. - Гл. 10. - С. 312-326.

4. Хирургия аневризм средней мозговой артерии / В. В. Крылов, А. В. Природов, А. Г. Винокуров, Г. Ф. Добровольский // Хирургия аневризм головного мозга: руководство в 3-х т. / под ред. В. В. Крылова. - М.: Изд-во Т. А. Алексеева, 2011. - Т. II. - Гл. 4. - С. 218-264.

#### **Статьи в журналах**

5. Крылов, В. В. Топографо-анатомические особенности строения средней мозговой артерии / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. Ф. Добровольский // Нейрохирургия. - 2005. - № 4. - С. 27-31.

6. Природов, А. В. Аневризмы сосудов мозга / В. В. Крылов, А. В. Природов // Болезни сердца и сосудов. - 2008. - № 1. - С. 45-51.

7. Крылов, В. В. Аневризмы сосудов мозга / В. В. Крылов, А. В. Природов // Consilium medicum. - Прил.: Неврология. - 2008. - № 1. - С. 3-8.

8. Крылов, В. В. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние / В. В. Крылов, А. В. Природов, С. С. Петриков // Справочник поликлинического врача. - 2008. - № 4. - С. 70-73.

9. Крылов, В. В. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение / В. В. Крылов, А. В. Природов, С. С. Петриков // Болезни сердца и сосудов. - 2008. - № 1. - С. 52-56.

10. Крылов, В. В. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение / В. В. Крылов, А. В. Природов, С. С. Петриков // Consilium medicum. - Прил.: Неврология. - 2008. - № 1. - С. 14-18.

11. Крылов, В. В. Аневризмы сосудов головного мозга / В. В. Крылов, А. В. Природов // Справочник поликлинического врача. - 2009. - № 6. - С. 8.

12. Крылов, В. В. Факторы риска хирургического лечения аневризм средней мозговой артерии в остром периоде кровоизлияния / В. В. Крылов, А. В. Природов // Нейрохирургия. - 2011. - №1. - С. 31-41.

13. Моделирование гемодинамических изменений в артериях и артериальных аневризмах головного мозга при сосудистом спазме / В. В. Крылов, А. В. Природов, И. В. Архипов, А. В. Гаврилов, Е. В. Григорьева, Г. В. Ганин, А. М. Ятченко // Нейрохирургия. - 2013. - №4. - С.16-25.

14. Новые технологии в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, О. В. Левченко, А. В. Природов, И. М. Годков, А. Ю. Дмитриев, О. Ю. Нахабин, В. А. Лукьянчиков, А. С. Токарев, И. В. Сенько, Н. В. Хуторной, Н. А. Полунина, А. Б. Климов, В. Е. Рябухин, А. Н. Коршикова, Е. В. Григорьева, Н. С. Куксова, Л. Т. Хамидова // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». - 2013. - №3. - С. 48-54.

15. Григорьева, Е. В. Церебральная или КТ-ангиография при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии: за и против / Е. В. Григорьева, А. В. Природов // Нейрохирургия. - 2014. - №2. - С. 60-65.

16. Крылов, В. В. Хирургические методы профилактики и лечения сосудистого спазма у больных после разрыва аневризм сосудов головного мозга / В. В. Крылов, А. В. Природов, Т. К. Кузнецова // Нейрохирургия. - 2014. - №1. - С. 104-115.

17. 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.

18. Факторы риска хирургического лечения больных с разрывом аневризм переднего отдела артериального круга большого мозга / В. В. Крылов, А. В. Природов, В. Г. Дашьян, О. О. Кочеткова, Е. Ю. Бахарев // Российский нейрохирургический журнал им. А. Л. Поленова. - 2014. - №2. - С. 5-14.

19. The modeling of hemodynamic changes in cerebral arteries and cerebral aneurysms under condition of cerebral angiospasm [электронный ресурс] / E. Grigorieva, V. Krylov, A. Prirodov, A. Gavrilov // Insights into Imaging. - 2014. - Vol. 5, Is.1. - Suppl.: [ECR 2014 Book of Abstracts]. - Part. C. Electronic Posters. - P. 0528 [p.1-11].

20. 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.

21. 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.

22. 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.

#### **Материалы тезисов научно-практических конференций, статьи в сборниках**

23. Природов, А. В. Особенности хирургической анатомии проксимальных отделов средней мозговой артерии / А. В. Природов, Г. Ф. Добровольский // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр., посвящ. 80-летию юбилею проф. В. В. Мартиросяна. - Ростов – на – Дону, 2005. - С. 52.

24. Наш опыт хирургического лечения пациентов с церебральными аневризмами / В. Крылов, В. Ткачев, В. Дашьян, С. Васильев, Р. Карамышев, А. Природов, А. Дмитриев, И. Годков,

В. Лукьянчиков, А. Токарев // Материалы IV съезда нейрохирургов России, (г. Москва, 18-22 июня 2006 г.). - М., 2006. - С. 268.

25. Природов, А. Морфометрическая характеристика проксимальных отделов средней мозговой артерии в хирургии аневризм / А. Природов, Г. Добровольский // Материалы IV съезда нейрохирургов России, (г. Москва, 18-22 июня 2006 г.). - М., 2006. - С. 284.

26. Природов, А. В. Хирургическая анатомия проксимальных отделов средней мозговой артерии / А. В. Природов, Г. Ф. Добровольский // Поленовские чтения: материалы юбилейн. Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 11-14 апреля 2006 г.). - СПб., 2006. - С. 150-151.

27. Результаты хирургического лечения больных с разрывами аневризм средней мозговой артерии (СМА) / А. Природов, В.Ткачев, В. Дашьян, Р. Карамышев, В. Крылов // Материалы IV съезда нейрохирургов России, (г. Москва, 18-22 июня 2006 г.). - М., 2006. - С. 285.

28. Определение риска повторного кровоизлияния у больных с разрывами аневризм мозговой артерии с целью оптимизации сроков хирургического вмешательства / А. В. Природов, В. Г. Дашьян, Р. А. Карамышев, В. В. Ткачев, В. В. Крылов // Неотложная и специализированная хирургическая помощь: тез. докл. II конгр. Моск. хирургов, (г. Москва, 17-18 мая 2007 г.). - М., 2007. - С. 64.

29. Природов, А. В. Выбор оптимальных сроков хирургического вмешательства у больных с высоким риском повторного разрыва аневризм средней мозговой артерии / А. В. Природов // Поленовские чтения: материалы Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию со дня рождения В. М. Бехтерева, (г. Санкт-Петербург, 24-27 апреля 2007 г.). - СПб., 2007. - С. 167.

30. Природов, А. В. Выбор оптимальных сроков хирургического вмешательства у больных с разрывом аневризм средней мозговой артерии / А. В. Природов // Журнал неврологии и психиатрии. - Прил. Инсульт. - 2007. - Спец. вып.: Цереброваскулярная патология и инсульт: тезисы докл. II Рос. междунар. конгр., (г. Санкт-Петербург, 17-20 сент. 2007 г.). - С. 303.

31. Пятнадцатилетний опыт хирургического лечения церебральных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. В. Природов, В. А. Лукьянчиков, А. Ю. Аверин, И. М. Годков, Е. Е. Завалишин, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, П. Г. Генов, Р. А. Карамышев, А. Ю. Дмитриев // Современные методы лечения больных с артериальными аневризмами и артериовенозными мальформациями: материалы гор. науч.-практ. конф. - М.: НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, 2007. - (Труды ин-та, Т.200). - С. 3-6.

32. Микрохирургическое лечение аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, Р. А. Карамышев, П. Г. Генов, А. В. Природов, В. А. Лукьянчиков, И. М. Годков, Е. Е. Завалишин, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, А. Ю. Дмитриев.

Н. А. Полунина, А. Ю. Аверин // Здоровье столицы-2008: прогр., тез. докл., каталог участников выставки VII Моск. ассамблеи, (г. Москва, 18-19 дек. 2008 г.). - М.: ГЕОС, 2008. - С. 161-162.

33. Природов, А. В. Хирургическое лечение больных по поводу разрыва аневризм средней мозговой артерии / А. В. Природов // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии: сборник науч. трудов, посвященный 80-летнему юбилею Эдуарда Серафимовича Темирова. - Ростов-на-Дону, 2008. - С. 162-163.

34. Природов, А. В. Факторы риска неблагоприятных исходов хирургического лечения больных с разрывами артериальных аневризм средней мозговой артерии / А. В. Природов // Материалы V съезда нейрохирургов России, (г. Уфа, 22-25 июня 2009 г.). - Уфа, 2009. - С. 223.

35. Природов, А. В. Хирургическое лечение больных с разрывами аневризм средней мозговой артерии / А. В. Природов // Поленовские чтения: тез. докл. VIII Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 22-24 апреля 2009 г.). - СПб., 2009. - С. 230-231.

36. Хирургия внутричерепных аневризм в остром периоде кровоизлияния / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, Р. А. Карамышев, П. Г. Генов, С. В. Ефременко, А. В. Природов, В. А. Лукьянчиков, И. М. Годков, Е. Е. Завалишин, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, Е. А. Мельникова, А. Ю. Дмитриев, Н. А. Полунина, И. В. Сенько // Материалы V съезда нейрохирургов России, (г. Уфа, 22-25 июня 2009 г.). - Уфа, 2009. - С. 211.

37. Experience with intracranial aneurysm surgery during acute period of SAH / I. M. Godkov, V. V. Krylov, V. G. Dashyzn, A. G. Vinikurov, A. V. Prirodov, V. A. Lukjanchikov, P. G. Genov, E. E. Zvalishin, N. V. Hutornoy, A. S. Tokarev, A. Yu. Dmitriev, N. A. Polunina, I. V. Senko // Abstracts Second Japanese-Russian Neurosurgical Symposium, (Japan, Tokyo, 9-11 may, 2010.). - Tokyo, 2010.-P. 47.

38. Хирургическая тактика при разрыве аневризм головного мозга (результаты операций 1992-2009 гг.) / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. В. Природов, С. С. Петриков, А. Г. Винокуров, И. М. Годков, В. А. Лукьянчиков, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, И. В. Сенько, Н. А. Полунина, Е. Е. Завалишин, А. Ю. Дмитриев, П. Г. Генов // Сосудистая нейрохирургия. Микрохирургия аневризм головного мозга: сб. презентаций образоват. цикла для специалистов регионал. сосуд. центров субъектов РФ, (г. Тюмень, 26-28 мая 2011г.). - Тюмень, 2011. - 1-й день. - С. 93-122. - Материалы напечатаны в виде слайдов.

39. Хирургическое лечение аневризм головного мозга / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, О. В. Левченко, А. Г. Винокуров, А. В. Природов, И. М. Годков, А. Ю. Дмитриев, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, Н. А. Полунина, И. В. Сенько, В. А. Лукьянчиков // Сосудистая нейрохирургия: материалы Росс. нейрохир. форума, (г. Екатеринбург, 26-28 октября 2011г.). - Екатеринбург, 2011. - С. 32.

40. Хирургическая тактика при разрыве аневризм головного мозга (результаты операций 1992-2009гг.) / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. В. Природов, С. С. Петриков, А. Г. Винокуров, И. М. Годков, В. А. Лукьянчиков, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, И. В. Сенько, Н. А. Полунина, Е. Е. Завалишин, А. Ю. Дмитриев, П. Г. Генев // Интенсивная терапия больных с острым нарушением мозгового кровообращения: материалы конф., (г. Казань, 28-29 марта 2011 г.). - Казань, 2011. - Б.С. - Материалы напечатаны в виде слайдов.

41. Хирургическая тактика при разрыве аневризм головного мозга (результаты операций 1992-2009гг.) / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. В. Природов, С. С. Петриков, А. Г. Винокуров, И. М. Годков, В. А. Лукьянчиков, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, И. В. Сенько, Н. А. Полунина, Е. Е. Завалишин, А. Ю. Дмитриев, П. Г. Генев // Интенсивная терапия больных с внутримозговыми кровоизлияниями: материалы мастер-класса и программа нейрошколы, (г. Москва, 15-16 февр. 2011 г.) [Электронный ресурс].- М.: НИИ СП им. Н. В. Склифосовского; Нейро. Н. Н. «Нейрошкола объединения нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», 2011. - Лекция №15.

42. Prirodov, A. Risk factors of unfavorable surgical treatment outcomes at patients with ruptured middle cerebral artery (MCA) aneurysms [Электронный ресурс] / A. Prirodov // EANS 2011. 14<sup>th</sup> European Congress of neurosurgery, (Rome, October 9-14, 2011). - Italy, Rome, 2011. - [№ 498].

43. Винокуров, А. Г. Морфометрические характеристики клиновидного сегмента средней мозговой артерии и ее ветвей / А. Г. Винокуров, А. В. Природов // Сибирский международный нейрохирургический форум: сб. науч. материалов, (г. Новосибирск, 18-21 июня 2012г.) / под ред. А. Л. Кривошапкина. - Новосибирск: Дизайн науки, 2012. - С. 74.

44. Морфометрические характеристики перфорирующих ветвей артерий виллизиева круга / А. В. Природов, А. Г. Винокуров, В. В. Крылов, А. С. Токарев, И. В. Сенько, Е. Е. Завалишин, Г. Ф. Добровольский // Российский нейрохирургический журнал. - 2012. - Т.IV, спец. вып.: Поленовские чтения: материалы XI Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 17-19 апреля 2012 г.). - С. 226.

45. Результаты хирургического лечения больных с аневризмами головного мозга в 2007-2011 годах / В. В. Крылов, А. Г. Винокуров, В. Г. Дашьян, О. В. Левченко, А. В. Природов, А. С. Токарев, Н. А. Полунина, Н. В. Хуторной, И. В. Сенько, А. Ю. Дмитриев, В. А. Лукьянчиков, И. М. Годков, О. Ю. Нахабин // Сибирский международный нейрохирургический форум: сборник науч. материалов, (г. Новосибирск, 18-21 июня 2012 г.) / под ред. А. Л. Кривошапкина. - Новосибирск: Дизайн науки, 2012. - С. 81.

46. Хирургическая тактика у больных с разрывами аневризм внутренней сонной артерии в остром периоде кровоизлияния / А. С. Токарев, В. В. Крылов, А. Г. Винокуров, О. В. Левченко, А. В. Природов // Сибирский международный нейрохирургический форум: сборник

науч. материалов, (г. Новосибирск, 18-21 июня 2012 г.) / под ред. А. Л. Кривошапкина. - Новосибирск: Дизайн науки, 2012. - С.94.

47. Хирургическое лечение пациентов с аневризмами передней мозговой и передней соединительной артерий в остром периоде кровоизлияния / И. В. Сенько, В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. В. Природов, О. В. Левченко // Сибирский международный нейрохирургический форум: сборник науч. материалов, (г. Новосибирск, 18-21 июня 2012 г.) / под ред. А. Л. Кривошапкина. - Новосибирск: Дизайн науки, 2012. - С. 55.

48. Хирургия аневризм головного мозга / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. В. Природов, С. С. Петриков, А. Г. Винокуров, И. М. Годков, В. А. Лукьянчиков, А. С. Токарев, Н. В. Хуторной, И. В. Сенько, Н. А. Полунина, А. Ю. Дмитриев, О. Ю. Нахабин, Л. Т. Хамидова // РУНЕЙРО-2012: избранные лекции. - М.: НИИ СП им. Н. В. Склифосовского; Нейр. О.Н.Н. «Нейрошкола объединения нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», 2012. - С. 92-115. - Материалы напечатаны в виде слайдов.

49. Диагностика ангиоспазма после разрыва церебральных аневризм по данным транскраниальной доплерографии / В. В. Крылов, Л. Т. Хамидова, С. С. Петриков, А. В. Природов // Высокие медицинские технологии XXI века: материалы XII междунар. конф., (Испания, Бенидром, 19-26 октября 2013г.). - Бенидром, 2013. - С.11-12. = The transcranial doppler sonography diagnostic of vasospasm after cerebral anevrysm rupture / V. V. Krylov, L. T. Khamidova, S. S. Petrikov, A. V. Prirodov // High medical technologies in XXI century, (Spain, Benidrom, October 19-26 2013). - Benidrom, 2013. - P. 31.

50. Открытое хирургическое лечение больных с разрывами аневризм, осложненными массивным субарахноидальным и паренхиматозно- вентрикулярным кровоизлиянием / Т. А. Шатохин, В. Г. Дашьян, В. В. Крылов, А. В. Природов, О. В. Левченко, А. Г. Винокуров, А. С. Токарев // Российский нейрохирургический журнал. - 2013. - Т.V, спец. вып.: Поленовские чтения: материалы XII Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 24-27 апреля 2013г.). - С. 162.

51. Krylov, V. V. Frequency of development and degree of cerebral angiospasm according to transcranial Doppler sonography data at patients with subarachnoid hemorrhage / V. V. Krylov, L. T. Khamidova, A. V. Prirodov // Vasospasm 2013: 12<sup>th</sup> international conference on Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage, (Lucerne, Switzerland, 10-12 July). - Lucerne, Switzerland, 2013. - P. 166. - Ab. PS2-088.

52. The transcranial doppler sonography diagnostic of vasospasm after cerebral anevrysm rupture/ V. V. Krylov, L. T. Khamidova, S. S. Petrikov, A. V. Prirodov // High medical technologies in XXI century, (Spain, Benidrom, October 19-26 2013). - Benidrom, 2013. - P. 31.

53. Выбор сроков открытого хирургического лечения больных с разрывом церебральных аневризм, осложненных массивным базальным субарахноидальным кровоизлиянием / Т. А. Шатохин, В. Г. Дашьян, В. А. Шарифуллин, Л. Т. Хамидова, А. В. Природов, О. В. Левченко, А. С. Токарев, А. А. Айрапетян, А. А. Калинин, В. В. Крылов // Российский нейрохирургический журнал. - 2014. - Т. VI, спец. вып.: Поленовские чтения: материалы XIII Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 15-18 апреля 2014 г.). - С. 131.

54. Динамика концентрации оксида азота, кальция и магния в плазме крови у больных с субараноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / В. В. Крылов, А. А. Калинин, С. С. Петриков, Е. В. Клычникова, Е. В. Тазина, А. А. Солодов, А. В. Природов, О. В. Левченко, Л. Т. Хамидова, Д. В. Ховрин, В. А. Лукьянчиков, А. С. Токарев // Российский нейрохирургический журнал. - 2014. - Т. VI, спец. вып.: Поленовские чтения: материалы XIII Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 15-18 апреля 2014 г.). - С. 108-109.

55. Динамика концентрации оксида азота, кальция и магния в плазме крови у больных с субараноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга при терапии нимодипином / В. В. Крылов, А. А. Калинин, С. С. Петриков, Е. В. Клычникова, Е. В. Тазина, А. А. Солодов, А. В. Природов, О. В. Левченко, Л. Т. Хамидова, Т. А. Шатохин, А. А. Айрапетян, И. В. Сенько // Российский нейрохирургический журнал. - 2014. - Т. VI, спец. вып.: Поленовские чтения: материалы XIII Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 15-18 апреля 2014 г.). - С. 109.

56. Изучение гемодинамики интракраниальных аневризм при математическом моделировании ангиоспазма / А. В. Природов, А. В. Гаврилов, Е. В. Григорьева, В. В. Крылов // Российский нейрохирургический журнал. - 2014. - Т. VI, спец. вып.: Поленовские чтения: материалы XIII Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 15-18 апреля 2014 г.). - С. 119-120.

57. Крылов, В. В. Интраоперационная доплерография при клипировании аневризм головного мозга / В. В. Крылов, Л. Т. Хамидова, А. В. Природов // Функциональная диагностика - 2014: сб. материалов VI Всерос. конф., (г. Москва, 28-30 мая 2014 г.). - М.: Реал Тайм, 2014. - С. 203-204.

58. Частота развития и степень ангиоспазма по данным транскраниальной доплерографии у больных с разрывами артериальных аневризм головного мозга / Л. Т. Хамидова, В. В. Крылов, С. С. Петриков, А. В. Природов // Функциональная диагностика - 2014: сб. материалов VI Всерос. конф., (г. Москва, 28-30 мая 2014 г.). - М.: Реал Тайм, 2014. - С. 228-229.

59. 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.

60. Прогноз исхода открытого хирургического вмешательства при аневризмах, сопровождающихся массивным базальным субарахноидальным кровоизлиянием / В. Г. Дашьян, Т. А. Шатохин, А. А. Айрапетян, В. А. Шарифуллин, О. В. Левченко, А. В. Природов, Л. Т. Хамидова, А. С. Токарев, А. А. Калинин, В. В. Крылов // Поленовские чтения: сб. тез. XIV Всерос. науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 15-17 апреля 2015г.). - СПб., 2015. - С. 87.

61. Факторы риска хирургического лечения больных с массивным базальным субарахноидальным кровоизлиянием (Fisher III) вследствие разрыва церебральных аневризм / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, Т. А. Шатохин, А. А. Айрапетян, В. А. Шарифуллин, О. В. Левченко, А. В. Природов, Л. Т. Хамидова, А. С. Токарев, А. А. Калинин // Сб. тезисов VII Всерос. съезда нейрохирургов, (г. Казань, 02-06 июня 2015 г.). - Казань, 2015. - С. 205-206.

62. 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.

63. 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.

64. Лечение и профилактика церебрального ангиоспазма. Есть ли что - то новое? / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова, В. Г. Дашьян, В. А. Лукьянчиков, Е. А. Бахарев, А. А. Солодов, А. В. Сытник, О. О. Кочеткова // Сосудистая нейрохирургия: сб. презентаций VI ежегод. образоват. цикла, (г. Нижний Новгород, 18-20 мая 2016 г.). - Т.1. - С. 93-113. - Материал представлен в виде слайдов.

65. Мониторирование внутричерепного давления у пациентов с массивным базальным аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (FISHER 3) / Т. А. Шатохин, В. Г. Дашьян, А. А. Айрапетян, В. А. Шарифуллин, О. В. Левченко, А. В. Природов, А. А. Солодов, А. А. Калинин, В. В. Крылов // Поленовские чтения: сб. тезисов XV науч.-практ. конф., (г. Санкт-Петербург, 13-15 апреля 2016г.). - СПб., 2016. – С. 115.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. Бахарев, Е. Ю. Профилактика сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии с использованием Фортеплазе / Е. Ю. Бахарев, А. В. Природов // Сборник материалов XXXIX Итог. науч. конф. молодых ученых МГМСУ им. А. И. Евдокимова / под общ. ред. Е. А. Вольской, А. Г. Малявина. – М.: МГМСУ, 2017. – С. 242-244.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. Нарушения перфузии в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с интракраниальными аневризмами / Е. В. Григорьева, Р. Ш. Муслимов, В. А. Лукьянчиков, А. С. Токарев, Н. А. Полунина, А. В. Природов, В. В. Крылов // VIII Всерос. съезд нейрохирургов, (г. Санкт-Петербург, 18-22 сентября 2018г.): сб. тезисов [Электронный ресурс] /под ред. В. Е.Парфенова, И. В. Яковенко. – СПб., 2018. – С. 69-70. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). - Загл. с этикетки диска.

76. 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.

77. Randomized, open-label, phase 1/2a trial to determine effectiveness and safety of intrathecal fibrinolytic therapy with forteplase 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.

### **Патенты**

78. Пат. 2572482 Российская Федерация, МПК <sup>51</sup> G09B23/28 - в медицине (2006.01). Способ моделирования церебрального сосудистого спазма при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии *in vivo* / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова, Е. Ю. Бахарев (RU); заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU). - № 2014148296/14; заявл.02.12.2014; опубл. 10.01.2016. - Бюл. №1.- 11с.

79. Пат. 2632622 Российская Федерация, МПК <sup>51</sup> A61B 17/00 (2006.01) A61K 38/49 (2006.01) A61P 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

АКБМ - артериальный круг большого мозга

АГ – дигитальная субтракционная ангиография

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВМГ – внутримозговая гематома

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВЧД – внутричерепное давление

ВЭМ – внутренняя эластическая мембрана

ГМК – гладкомышечные клетки

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДИ – доверительный интервал

ЗМА – задняя мозговая артерия

КТ – компьютерная томография

КТА – компьютерно-томографическая ангиография

ЛСК – линейная скорость кровотока

МНО – международно нормализованное соотношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

Н-Н – классификация Hunt-Hess

ПМА – передняя мозговая артерия

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОА – основная артерия

ОШ – отношение шансов

ПСА – передняя соединительная артерия

РТПА – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СМА – средняя мозговая артерия

СС – сосудистый спазм

СТ - степень

ТКДГ – транскраниальная доплерография

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЯЭ – ядра эндотелиоцитов

ХА – химиоангиопластика

ЦАГ – дигитальная субтракционная ангиография

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЦПД – церебральное перфузионное давление

ШИГ – шкала исходов Глазго

ШКГ – шкала комы Глазго

ЭИКМА – экстра-интракраниальный микроанастомоз