

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СТАВРОПОЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БЕЛОКОНЬ  
ОЛЕГ СЕРГЕЕВИЧ

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА КАК  
ОСЛОЖНЕНИЯ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО  
ИНСУЛЬТА

14.01.18 – Нейрохирургия

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук

Можейко Ростислав Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Карпов Сергей Михайлович

Ставрополь

2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	4
1.1 Современные представления об аневризматической болезни головного мозга и геморрагическом инсульте .....	4
1.2 Эпидемиология геморрагического инсульта в Ставропольском крае.....	4
1.3 Церебральный вазоспазм как осложнение аневризматического геморрагического инсульта.....	4
1.5 Методы профилактики и лечения церебрального вазоспазма .....	4
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	4
2.1 Общие сведения об исследовании.....	4
2.2 Характеристика исходного состояния пациентов .....	4
2.3 Лучевые методы диагностики.....	4
2.3.1 Мультиспиральная компьютерная томография.....	4
2.3.2 Субтракционная цифровая церебральная ангиография и мультиспиральная компьютерная ангиография головного мозга .....	4
2.3.3 Магнито-резонансная томография головного мозга .....	4
2.3.4 Транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга ...	4
2.3.5 Анализ результатов лучевых исследований.....	4
2.4 Рентгенохирургическое лечение церебрального ангиоспазма.....	4
2.6 Характеристика препаратов, использованных для химиоангиопластики .....	4
2.7 Оценка исходов лечения пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием .....	4
2.8 Статистический анализ.....	4
ГЛАВА 3. РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ .....	4
3.1 Общая характеристика пациентов.....	4

3.2 Исходы лечения пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.....	4
3.2.1 Анализ исходов лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом в зависимости от применения химической ангиопластики .....	4
3.2.2 Влияние химической ангиопластики на риск возникновения ишемических осложнений аневризматического геморрагического инсульта. Характеристика трехлетней выживаемости.....	4
<b>ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ И РЕНТГЕНОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА .....</b>	<b>4</b>
4.1 Результаты клиникоренгенологической оценки церебрального вазоспазма в динамике .....	4
4.2 Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом в зависимости от спазмолитического препарата, применяемого для химической ангиопластики интракраниальных артерий .....	4
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>4</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>4</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>4</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – артериальная аневризма

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ГИ – геморрагический инсульт

ЛСК – линейная скорость кровотока

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

САК – аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние

ТКДС – транскраниальное дуплексное сканирование

ХА – химиоангиопластика

ЦВ – церебральный вазоспазм

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

GCS – Glasgow Coma Scale (шкала комы Глазго)

GOSE – Glasgow Outcome Scale Extended (расширенная шкала исходов Глазго)

mRS – Modified Rankin scale (модифицированная шкала Рэнкина)

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Острые нарушения мозгового кровообращения являются важнейшей медицинской и социальной проблемой, что подтверждается высокими показателями смертности, достигающими 60% (Крылов В. В. и соавт., 2013; Иванов А.Ю. и соавт., 2020; Duman E. et al., 2017). Патогенетические механизмы, приводящие к формированию церебральных артериальных аневризм (АА) и возникновению аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК), несмотря на значительное количество проводимых исследований, остаются недостаточно изученными (Горощенко С. А. и соавт., 2018; Findlay J. M. et al., 2016; Ehrlich G. et al., 2019).

Динамичное развитие нейровизуализационных методов исследования, позволяющих визуализировать с высокой точностью структуры головного мозга и патологические процессы в них, а также внедрение рентгенэндоваскулярных методик, способствующих быстрому выключению артериальных аневризм из кровотока, способствовало снижению риска повторных разрывов аневризмы, частота которых достигает максимальных значений в первые 24 часа (до 4%) и остается достаточно высокой в первый месяц после аневризматического ГИ (Микеладзе К. Г. и соавт., 2018; Adami D. et al., 2018; Ehrlich G. et al., 2019).

Ключевыми предикторами, определяющими исход заболевания при аневризматическом геморрагическом инсульте (ГИ) являются тяжесть сопутствующей патологии пациента при госпитализации, его возраст, объем кровоизлияния, наличие внутрижелудочкового (ВЖК) и/или внутримозгового кровоизлияний (ВМК), а также гидроцефалии. Часть из указанных предикторов неблагоприятного исхода (ВМК и ВЖК, окклюзионная или дизрезорбтивная гидроцефалия) поддаются хирургической коррекции (удаление внутримозговой гематомы, установка вентрикулоперитонеальных шунтов и наложение наружных вентрикулярных дренажей, декомпрессивная гемикраниэктомия и др.). На другую

же часть неблагоприятных факторов исхода, таких как церебральный вазоспазм и отсроченная (вторичная) ишемия головного мозга, однозначных эффективных методик по профилактике и лечению не предложено (Зубков Ю. Н. и соавт., 1999; Панунцев В. С. и соавт., 2003; Иванов А. Ю. и соавт., 2020; Adami D. et al., 2018)

Субарахноидальное кровоизлияние всегда ассоциировано с высокой смертностью и инвалидизацией (Гусев Е. И. и соавт., 2015; Рожченко Л. В. И соавт., 2016; Фурсова Л. А. и соавт., 2018; Steiner T. et al., 2013; Al-Mufti F. et al., 2018). От 10% до 15% пациентов с разрывом АА погибает на догоспитальном этапе (Крылов В. В. и соавт., 2011; Meng L. et al., 2016). В течение первого месяца при консервативном лечении умирает до 50-60% больных, летальность от повторного разрыва АА достигает 70% (Горощенко С. А. и соавт., 2018). Риск повторного кровоизлияния достигает 3-4% в первые 24 часа после сосудистой катастрофы и 1-2% в сутки в течение первого месяца, а через 3 месяца после первичной геморрагии он составляет 3% в год (Hatiboglu M. A. et al., 2008). Главными факторами, наиболее вероятно определяющими исход заболевания при аневризматическом САК, являются тяжесть общего состояния больного и уровень неврологического дефицита при госпитализации, возраст и объем крови, излившейся в субарахноидальное пространство. На дальнейший прогноз влияет ряд осложнений САК, таких как церебральный вазоспазм (ЦВ), вторичная (отсроченная) ишемия мозга, гидроцефалия, образование гематом и т.д. (Олейник А. А. и соавт., 2020; Наматчиоглу М. С. et al., 2008; Steiner T. et al., 2013).

Высокие показатели летальности и инвалидизации обусловлены одним из наиболее тяжелых и частых осложнений САК, которым является церебральный вазоспазм, в свою очередь приводящий в 30-70% случаев к образованию очагов инфаркта (ишемического инсульта) головного мозга (Крылов В. В. и соавт., 2013; Macdonald R. L. et al., 2015).

## Степень разработанности темы исследования

В настоящее время опубликовано множество данных о способах профилактики и лечения церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии (Крылов В. В. и соавт., 2013; Микеладзе К. Г. и соавт., 2018; Олейник А. А. и соавт., 2020; Al-Mufti F. et al., 2018; Ehrlich G. et al., 2019), однако в литературе не в полной мере освещены приемы хирургического лечения церебрального вазоспазма, зачастую не говорится о конкретных способах и режимах введения препаратов, не отражены показания для применения отдельных хирургических методик, не показан результат данных манипуляций. Ввиду вышеизложенного, в настоящее время для врачей существует огромная проблема выбора адекватной лечебной тактики и ее своевременного начала при возникновении ЦВ.

В последнее время все больше внимания привлекает метод селективного введения в церебральные артерии различных спазмолитических препаратов для профилактики и лечения спазма артерий головного мозга как осложнения острого аневризматического ГИ, что значительно улучшает прогноз и восстановление пациентов. Изучаются возможные препараты и способы их доставки до целевой зоны, обсуждается эффективность и безопасность предложенных различных методик. Однако на сегодняшний день нет единого алгоритма действий и одной, наиболее эффективной и безопасной методики профилактики и лечения церебрального вазоспазма.

Учитывая высокую медицинскую и социальную значимость развития церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии, целесообразным является разработка и клиническое обоснование применения метода химической ангиопластики (ХА), установление его эффективности и безопасности, а также создание алгоритма назначения и применения данной методики.

Несмотря на то, что методика введения спазмолитических препаратов внутриартериально имеет достаточно длинную историю применения, начи-

нающуюся с папаверина и нитроглицерина (Зубков, Ю. Н. и соавт., 1999; Kodama N. et al., 2008; Koliass A. G. et al., 2009), клиническая эффективность которых была невысока ввиду их быстрого разрушения, заканчивая высокодозными ХА нимодипином и верапамилом (Микеладзе К. Г. соавт., 2018; Иванов А. Ю. и соавт., 2020; Adami D. et al., 2018), до сегодняшнего дня нет единого представления о дозах, режимах и выборе препаратов для внутриартериального введения, тем самым подтверждается отсутствие решения проблемы церебрального вазоспазма и формирующихся на его фоне отсроченных (вторичных) ишемических изменений головного мозга.

### Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом путем внедрения в клиническую практику рентгенэндоваскулярной методики, основанной на селективном введении в церебральные артерии спазмолитических препаратов.

### Задачи исследования

1. Оценить эпидемиологические особенности острого нарушения мозгового кровообращения и аневризматического субарахноидального кровоизлияния в Ставропольском крае.
2. Дать клинико-рентгеноанатомическую оценку тяжести пациентов с разорвавшимися церебральными аневризмами в остром периоде геморрагического инсульта.
3. Дать рентгенологическую (ангиографическую) оценку церебрального вазоспазма у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом на фоне химической ангиопластики.
4. Оценить эффективность химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом в остром периоде.



5. Провести анализ отдаленных результатов лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом на фоне химической ангиопластики.

#### Научная новизна исследования

Определены технические особенности, безопасность и эффективность химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.

Дано клиническое обоснование применению химической ангиопластики у пациентов с церебральным вазоспазмом на фоне аневризматического геморрагического инсульта.

Впервые изучена рентгенологическая картина изменения просветов базальных сегментов интракраниальных артерий в динамике на фоне церебрального ангиоспазма.

В отличие от работ Микеладзе К. Г., Adami D., Ehrlich G. изучена эффективность различных спазмолитических препаратов, применяемых для химической ангиопластики.

Впервые разработан и обоснован алгоритм выполнения химической ангиопластики в зависимости от выраженности церебрального вазоспазма и тяжести сопутствующей патологии.

#### Теоретическая и практическая значимость

Разработаны и изучены новые алгоритмы клинического использования химической ангиопластики церебральных сосудов для снижения риска развития осложнений аневризматического геморрагического инсульта в результате церебрального вазоспазма, что значительно улучшает восстановление пациентов и позволяет повысить эффективность помощи населению, расширяет возможности практического врача в лечении аневризматического геморраги-

ческого инсульта, что в конечном итоге приводит к существенному положительному экономическому эффекту.

Разработаны практические рекомендации, в которых изложены оптимальные варианты ведения пациентов с осложненным аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Обоснован дифференцированный подход к определению показаний и выбору режима проведения химической ангиопластики для лечения церебрального вазоспазма в зависимости от клинической ситуации.

### Методология и методы исследования

Дизайн исследования основан преимущественно на проспективном анализе результатов лечения 236 пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, находившихся на лечении в условиях Ставропольской краевой клинической больницы. Методология направлена на изучение влияния на исход лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом методики химической ангиопластики, основанной на внутриартериальном введении спазмолитических препаратов.

### Положения, выносимые на защиту

1. Применение химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом способствует снижению риска развития вторичных ишемических осложнений и, как следствие, уменьшению инвалидизации и летальных исходов.

2. У пациентов с выраженным церебральным вазоспазмом химическая ангиопластика является методом выбора, позволяющим улучшить как ближайшие, так и отдаленные исходы лечения.

3. Выбор режима введения спазмолитического препарата должен основываться на степени сужения просвета церебральных артерий, тяжести сопутствующей патологии и значениях системной гемодинамики.

#### Степень достоверности

Достоверность исследования определяется достаточной выборкой пациентов (236 пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием), корректным формированием групп, информативностью современных методов диагностики и лечения, адекватностью примененных статистических методов обработки данных. Статистический анализ произведен с использованием комплекса Statistica (Stat Soft, США). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Личный вклад автора

Автором лично проведено проспективное исследование – отбор пациентов с аневризматическим ГИ, поступивших в стационар для оказания экстренной хирургической помощи, направленной на выключение из кровотока церебральной аневризмы; предложена оригинальная методика химической ангиопластики, основанная на внутриартериальном введении высоких доз спазмолитических препаратов; выполнены тестирования для оценки динамики уровня сознания пациентов, неврологического дефицита; интерпретация результатов дополнительных клинических и инструментальных исследований. Проведен анализ литературных данных, сбор и статистическая обработка материала, написание статей, диссертации и автореферата.

#### Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертацион-

ных исследований.

Основные положения диссертационной работы и результаты исследования представлены на научно-практической конференции нейрохирургов Украины при участии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН "Проблемы реконструктивной и восстановительной нейрохирургии" (Крым, Партенит, 2010 г.); XVII Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2018 г.); Втором Сибирском нейрохирургическом конгрессе (Новосибирск, 2018 г.); 16-ом Азиатско-Тихоокеанского конгрессе неврологов (Южная Корея, Сеул, 2018г.); XVIII Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.); XXIV Всемирном конгрессе неврологов (Дубай, 2019 г.); второй Конференция нейрохирургов Северо-Кавказского Федерального округа (Грозный, 2020 г.), XIX Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения. Часть 1. Конференция молодых ученых» (Санкт-Петербург, 2020 г.).

Апробация диссертационного исследования была проведена на расширенном заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики при Ставропольском государственном медицинском университете, протокол №17 от 12 февраля 2021.

#### Практическое использование полученных результатов

Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены и используются в клинической практике регионального сосудистого центра ГБУЗ СК «СККБ» г. Ставрополя и неврологического отделения ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя и могут быть рекомендованы к применению в специализированных стационарах.

## Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 154 листах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Во второй главе представлена характеристика методов исследования, применяемых в работе; в третьей – результаты выполненного исследования. Список литературы содержит 222 источника, в том числе 83 отечественных и 139 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 35 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Современные представления об аневризматической болезни головного мозга и геморрагическом инсульте

На сегодняшний день механизмы формирования артериальных аневризм изучены недостаточно. Среди причин возникновения аневризм интракраниальных артерий рассматривают артериальную гипертензию, атеросклероз, особенности строения артериального круга большого мозга, генетическую предрасположенность, микотические поражения и другие (Крылов В. В. и соавт., 2011; Иванов А.Ю. и соавт., 2020; Наматсиоглу М. С. et al., 2008). Рассматривают так называемые «родственные» аневризмы, которые встречаются у родственников пациентов с АА 1, 2 и 3 степени родства в 7 – 20% случаев. Существуют данные, что риск разрыва «родственных» аневризм в 2-4 раза выше и САК случается в более раннем возрасте (Наматсиоглу М. С. et al., 2008). Некоторые наследственные заболевания ассоциируются с большей частотой (5-40%) выявления АА, в том числе множественного характера, среди них синдром Марфана, нейрофиброматоз I типа, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (Крылов В. В. и соавт., 2011).

Чаще всего аневризмы возникают в зонах бифуркаций артерий основания мозга, преимущественно (90%) в проксимальном отделе Виллизиева круга, реже (9-10%) – в вертебрально-базилярном бассейне (ВББ). Размещение АА в зонах турбулентного кровотока позволяет считать, что к их формированию приводит совокупность гемодинамических нарушений и особенностей строения сосудистой стенки (Крылов В. В. и соавт., 2011). Изучаются механизмы, приводящие к уменьшению количества клеток гладкой мускулатуры в стенке сосуда, нарушению синтеза коллагена и эластичных волокон, среди которых указывают на процессы неспецифического воспаления, индукцию процессов апоптоза, повышение активности матричных металлопротеиназ, а также экспрессию

нитроксидсинтазы. Исследуются внутрисосудистые гемодинамические эффекты, способствующие развитию и разрыву аневризмы (Rinkel G. J. E. et al., 2010).

Факторами риска ГИ аневризматической этиологии, по данным многих исследований, являются возраст 40-60 лет, пол (соотношение частоты АА у мужчин и женщин 1,6:1-1,7:1), артериальная гипертензия, курение, злоупотребление алкоголем и некоторыми лекарственными препаратами. Наиболее частыми провоцирующими факторами разрыва АА является повышение артериального давления и физическая нагрузка (Крылов В. В. и соавт., 2011; Natiboglu M. A. et al., 2008).

## 1.2 Эпидемиология геморрагического инсульта в Ставропольском крае

С 2015 по 2019 годы в Ставропольском крае зарегистрировано 45850 случаев острых нарушений мозгового кровообращения: из них у 38722 (84,4%) пациентов диагностирован ишемический инсульт, а у 5866 (12,8%) пациентов – геморрагический инсульт, в 1262 (2,8%) случаев верифицировано субарахноидальное кровоизлияние. При этом доля САК в общей структуре геморрагических инсультов составила 17,7%.

До 2018 года отмечался прирост заболеваемости геморрагическим инсультом, составивший с 2015 года 7,49 ‰.

Заболеваемость САК на 100000 населения в 2015 году составила 8,25; в 2016 – 9,45; 2017 – 8,16; 2018 – 10,28; 2019 – 8,19 случаев. Средняя заболеваемость за 5 лет составила 8,86 случаев на 100000 населения в год.

Во всем мире заболеваемость аневризматическим САК показывает большие региональные различия, что связано с уровнем внедрения современных диагностических методик, позволяющих диагностировать АА в догеморрагическом периоде, с применением средств коррекции артериального давления и борьбой с табакокурением.

### 1.3 Церебральный вазоспазм как осложнение аневризматического геморрагического инсульта

Церебральный вазоспазм представляет собой одно из опаснейших для жизни и функций головного мозга состояний у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Он может приводить к отсроченному ишемическому поражению, которое обнаруживается с помощью мультиспиральной компьютерной (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 80% пациентов. Поскольку вазоспазм является быстро прогрессирующим осложнением, своевременное его выявление и воздействие на него могут предотвратить развитие ишемических изменений головного мозга и связанных с ними осложнений.

Частота регистрации ЦВ при разрыве АА (по данным церебральной ангиографии) варьирует от 30% до 70%, с типичным дебютом на 3-5 сутки после кровоизлияния, максимальной степенью сужения сосудов на 5-14 день и постепенным разрешением в течение 2-4 недель (Крылов В. В. И соавт., 2013; Батурин В.А. и соавт., 2017).

После прекращения кровотечения из разорвавшейся АА, осуществленного благодаря действию ответных физиологических реакций (в частности, рефлекторного спазма артерии, гиперкоагуляции, выравнивания градиентов внутрисосудистого давления и давления в базальных цистернах), запускается ряд патогенетических механизмов как защитного характера, так и повреждающих головной мозг (Крылов В. В. и соавт., 2011; Rinkel G. J. E. et al., 2010). Кровь, излившаяся под паутинную оболочку, распределяется по базальным цистернам, проникает в борозды конвекситальной поверхности мозга, межполушарную и латеральную щели, вызывая асептическую воспалительную реакцию паутинной оболочки. Среди патофизиологических механизмов при САК, оказывающих негативное влияние на клиническое течение заболевания и прогноз, выделяют развитие церебрального вазоспазма, ишемии головного мозга и его отека,



нарушение ликвороциркуляции, токсического воздействия форменных элементов крови (Крылов В. В. и соавт., 2011; Fisher C. M. et al., 1980; Marini C. et al., 2005).

Кровоизлияния из разорвавшейся АА головного мозга различают по своей массивности, локализации и развивающимся осложнениям. Локализация, размеры, форма, морфологические особенности АА, а также анатомическая вариабельность строения мозговых артерий определяют специфику кровоизлияния. САК может быть локальным или распространяться на все субарахноидальное пространство, блокируя базальные цистерны плотными сгустками крови и нарушая ликвороциркуляцию. Вследствие разрыва АА образуются участки паренхиматозных кровоизлияний, возможно формирование внутрижелудочковых, реже – субдуральных гематом. Частота осложнений САК различается по данным клинических и патоморфологических исследований: внутримозговые гематомы (ВМГ) встречаются в 15-39% случаев, внутрижелудочковые кровоизлияния – в 5-46%, субдуральные гематомы – в 2,5-6,4% (Крылов В. В. и соавт., 2011; Hoh V. L. et al., 2005). Каждая из анатомических форм САК может осложниться развитием дислокационного синдрома и/или окклюзионной гидроцефалии (Савелло А. В. и соавт., 2002; Natiboglu M. A. et al., 2008).

Патогенез ЦВ продолжает изучаться. Так, доминирующей причиной возникновения церебрального вазоспазма при САК ранее считали изолированное сужение проксимальных отделов артерий Виллизиева круга. Однако, современные данные, полученные при помощи МСКТ и МР-томографии показали, что отсроченные (вторичные) ишемические изменения достигают 25% в общей структуре осложнений САК, несмотря на отсутствие проксимального выраженного ЦВ (Дрягина Н. В. и соавт., 2016; Фурсова Л. А. и соавт., 2018).

В последнее время изучается роль гуморальных и клеточных воспалительных реакций в формировании отека, приводящего к окислительному стрессу, апоптозу и вызывающего вторичное повреждение мозга (Батуринов В. В. и соавт., 2017; Ермаков С. В. и соавт., 2020). Наиболее тяжелым и наименее изученным осложнением острого периода САК является церебральный вазоспазм. По определению В.В. Крылова церебральный вазоспазм – это преходящее

сужение сегментов мозговых артерий, находящихся в субарахноидальном пространстве в течение нескольких суток – недели после субарахноидального кровоизлияния, вызванное действием продуктов распада сгустков крови (Крылов В. В. и соавт., 2011). Частота ангиографической регистрации ЦВ при разрыве АА составляет 30-70% с типичным началом на 3-5 сутки после кровоизлияния, максимальным сужением сосудов на 5-14 сутки и постепенным регрессом в течение 2-4 недель (Hatiboglu M. A. et al., 2008). Результаты многочисленных ангиографических исследований, выполненных в течение 2-й недели после кровоизлияния (данные 38 сообщений) свидетельствуют, что частота спазма церебральных артерий различной степени выраженности в этот период в среднем составляет 67% (от 40 до 90%) (Marini C. et al., 2005; Vederson J. B. et al., 2009).

Несмотря на интенсивные научные исследования, касающиеся церебрального вазоспазма, его патогенез остается неясным. Экспериментальные данные и клинические наблюдения, проведенные исследователями в 50-90-х годах прошлого века, свидетельствуют о сложности пути к пониманию механизмов его развития. Началом изучения стало сообщение А.Еcker и Р.А. Riemenshneider (1951), которые ангиографическим путем диагностировали сужение сосудов головного мозга после разрыва артериальной аневризмы, которое назвали «вазоспазмом» (Ecker A. et al., 1951). Полученные данные доказаны в экспериментах на животных при введении крови в субарахноидальное пространство основания головного мозга. F.A. Echlin (1969) ангиографически диагностировал острый (продолжительностью 30 минут) и отложенный (через сутки, продолжительностью более недели) артериальный спазм (Echlin F. A. et al., 1969). Главные данные о частоте, выраженности, распространенности, динамике ангиоспазма и его роли в ходе и последствиях болезни были получены в 70-х годах при сопоставлении клинических данных, результатов ангиографии и морфологических исследований. В частности, С.М. Fisher и соавт. (1977, 1980) была показана связь тяжести и распространенности базального САК с частотой и тяжестью ЦВ (Fisher C. M. et al., 1980; Findlay J. et al., 1995). В экспериментальных работах было продемонстрировано, что удаление или лизис

сгустков крови в субарахноидальных пространствах способствует предупреждению ЦВ (Крылов В.В. и соавт., 2013; Findlay J. M. et al., 2016).

Долгое время ЦВ считали функциональным патологическим состоянием. Неоднородность реакции сосудов при разрыве интракраниальной АА описывали как стадии развития ЦВ (Rosenwasser R. H. et al., 1999) или как 2 вида артериального спазма. Выделяли начальную, кратковременную спастическую реакцию сосудов в первые часы субарахноидального кровоизлияния и стойкое сужение проксимальных отделов артерий Виллизиева круга, развивающееся через несколько дней после разрыва АА и длящееся 2-3 недели, чрезвычайно трудно поддающееся лечению и определяемое как отсроченный ЦВ (Сербиненко Ф. А. и соавт., 1974, Зубков Ю. Н. и соавт., 1999).

Кроме того, некоторые авторы отдельно рассматривали артериальный спазм, обусловленный непосредственным раздражением артерий при манипуляциях в ходе операции с клипированием АА, переходящий в патологическую сосудосуживающую реакцию в послеоперационном периоде (Олешкевич Ф. В. и соавт., 1968). Этот факт объясняли особенностями строения и иннервации артерий основания мозга (Добровольский Г. Ф. и соавт., 1975; Sehba F. A. et al., 2006; Zhang H. et al., 2013).

Создание в 70-90-х гг. различных экспериментальных моделей, воспроизводивших развитие спазма у лабораторных животных с целью изучения патогенетических механизмов показало, что понятие функционального спазма не может быть применено при разрыве интракраниальных АА. Несмотря на то, что патофизиологические механизмы ЦВ до конца остаются неясными, в настоящее время выделены основные ключевые моменты его развития. Сужение артерий, которое развивается при САК, является сложным патофизиологическим процессом, не ограничивающимся первичным сокращением гладкомышечного комплекса сосудистых стенок после разрыва аневризмы. В.В. Крылов и соавт. (2001) определили сосудистый спазм как процесс, включающий первичное сужение просвета артерий в ответ на САК, что связано с сокращением гладкомышечных клеток (первые часы и первые сутки после разрыва аневризмы),

и сужение просвета артерий, обусловленное действием продуктов распада сгустка крови, в основе которого лежат изменения структуры гладкомышечных клеток и эндотелия, развитие фиброза сосудистой стенки за счет пролиферации и миграции миофибробластов с последующими качественными и количественными изменениями коллагена (Крылов В. В. и соавт., 2001).

Морфологические исследования артерий основания мозга при САК, проведенные В.В. Крыловым, А.С. Гусевым (1998), в т.ч. в экспериментальных моделях на крысах, свидетельствовали о значительных структурных изменениях всех элементов сосудистой стенки. Проявлявшаяся дистрофия и апоптоз эндотелиальных клеток ассоциировались со снижением генерации ими вазодилататоров (NO, простаглицлин), отеком, неравномерностью толщины внутренней эластичной мембраны, пролиферацией фибробластов и их миграцией в интиму и в сторону адвентиции (Добровольский Г. Ф. и соавт., 1975; Крылов В. В. и соавт., 2001). Поскольку эндотелий участвует в синтезе коллагена гладкомышечного комплекса и определяет количество и соотношение коллагенов типа 1 и 3, ингибирование этой функции эндотелия способно приводить к активации синтеза коллагена, накоплению его в сосудистой стенке и фиброзу (Добровольский Г. Ф. и соавт., 1975; Крылов В. В. и соавт., 1998; Macdonald R. L. et al., 2015).

Ультраструктурное исследование S.Nakamura и соавт., (1992) показало, что в ранние сроки после САК коллагеновые волокна появляются в мышечном пласте у адвентиции и со 2-й недели после САК их количество растет (Nakamura S. et al., 1992). Роль миофибробластов – клеток, имеющих характеристики и фибробластов и гладкомышечного комплекса, была показана в экспериментах Y.Yamamoto и соавт. (1992). Модификация коллагенового каркаса артерий миофибробластами вызывает существенное влияние на величину просвета сосуда (Higashida R. T. et al., 1992).

Структурные изменения сосудистой стенки при ЦВ некоторые авторы объединяют термином «артериопатия» (Медведев Ю. А. и соавт., 2002; Higashida R. T. et al., 1992). Ю.А. Медведевым предложен термин «постгеморрагическая

констриктивно-стенотическая артериопатия», который точно отражает патофизиологический характер процесса. По мнению автора, развитие дегенеративно-некротического процесса в стенке артерий в результате длительного спазма-контрактуры с необратимым повреждением миофиламентного аппарата в гладкомышечных клетках сегментов артерий Виллизиева круга, является причиной резистентности сосудов к миотропным спазмолитикам при терапии ЦВ.

Развитие устойчивого сосудистого спазма в результате САК связывают с каскадом последовательных патофизиологических процессов, индуцированных распадом компонентов сгустка крови – эритроцитов, гемоглобина и оксигемоглобина (Kodama N. et al., 2000; McGirt M. J. et al., 2003; Harrord C. G. et al., 2005; Beck J. et al., 2008;). R. Towar выделил 3 группы индукторов ЦВ (Towart R. et al., 1982):

1. Вещества, вызывающие сосудистый спазм (серотонин и его метаболиты, катехоламины, гистамин, ангиотензин, вазопрессин, простагландины).

2. Вещества, способствующие спазму (тромбин, продукты распада эритроцитов, фибриногена).

3. Факторы, усиливающие спазм за счет повышенной чувствительности вазоконстрикторов сосудов мозга вследствие активации симпатической нервной системы (повышение в ликворе калия, компонентов крови, ангиотензина и продуктов распада фибриногена).

В качестве фактора, индуцирующего сосудистый спазм, рассматривался фактор роста тромбоцитов (PDGF – platelet-derived growth factor), выделенный из активированных тромбоцитов. PDGF, являющийся медиатором воспаления, вызывает повреждение эндотелиального слоя сосудистой стенки, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов на интимальной поверхности сосуда при САК (Карпюк В. Б. и соавт., 2000). Сосудосуживающую роль PDGF подтвердил P. Gaetani и соавт. (1997), обнаружив повышение его уровня в ликворе пациентов, оперированных в первые 3 дня после разрыва АА, в том числе у пациентов с ЦВ относительно оперированных в отдаленный период (Крылов В. В. и соавт., 2011).

В настоящее время главным пусковым механизмом патогенеза ЦВ считают повреждение эндотелия, в функции которого входит, вместе с энзиматической инактивацией ряда веществ, высвобождение вазодилататорных и вазоконстрикторных субстанций. Одним из ведущих факторов в патогенезе ЦВ и органических изменений сосудистой стенки признан оксигемоглобин (Крылов, В. В. и соавт., 2013; Ермаков С. В. и соавт., 2019; McGirt M. J. et al., 2003;). В работах R. L. MacDonald (1991), R. M. Pluta, 1996-2008, было показано, что оксигемоглобин индуцирует нарушения синтеза эндотелиальных факторов дилатации, ведущим среди которых является оксид азота (NO), синтез которого с L-аргинином катализируется ферментом NO-синтазой, тем самым увеличивая базальный тонус артерий и артериол (Saito I. et al., 1998; Naidech A. M. et al., 2009).

Дисбаланс между производством NO и синтезом наиболее мощного вазоконстриктора – эндотелина рассматривается как ключевой фактор в развитии сосудистого спазма (Fisher C. M. et al., 1980; Gaetani P. et al., 1997; Pluta R. M. et al., 1997). С тех пор, как было обнаружено, что NO имеет в 1000 раз более высокое сродство с гемоглобином чем кислород, ученые заинтересовались его ролью в ЦВ после САК. NO, также известный как полученный из эндотелия расслабляющий фактор (endothelium-derived relaxing factor), производится эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) в интимае и нейрональной NO-синтазой (nNOS) в адвентиции церебральных сосудов (Philippon J. et al., 1986; Thompson B. G. et al., 1996; Gaetani P. et al., 1997).

Современные представления о роли дисфункции NO при САК показаны R. M. Pluta, 2008 (R. M. Pluta. et al., 2008). Под влиянием оксигемоглобина нейроны, содержащие nNOS, в адвентиции артерий разрушаются, что лишает артерии NO, приводя к вазоконстрикции и к инициации отсроченного ЦВ. Такое сужение сосудов увеличивает стрессовую реакцию, стимулируя eNOS, что приводит к увеличению продукции NO и дилатации артерий. Однако, eNOS-дисфункция, вызванная эндогенным конкурентным ингибитором NOS – асимметричным диметиларгинином (ADMA), препятствует этой вазодилатации. Недавно было

показано, что eNOS-дисфункция вызывается увеличением уровня ADMA в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в ответ на присутствие билирубин-окисированных фрагментов (BOXes).

Jung и соавт. (2004) было сообщено о присутствии у пациентов с САК ADMA и BOXes в ликворе и их ассоциации со степенью и течением ЦВ (Карпюк В. Б. и соавт., 2000; Jung C. et al., 2004). Такая eNOS-дисфункция поддерживает ЦВ. Уровень ADMA в церебро-спинальной жидкости тесно ассоциируется со степенью и течением ЦВ. В дальнейшем элиминация BOXes снижает уровень ADMA в ликворе, восстанавливается NO-продукция eNO-синтазой и спазм регрессирует. Таким образом, недостаточность NO в церебральных артериях, ответственная за развитие ЦВ, вызывается первичной элиминацией nNOS оксигемоглобином (первый удар) с последующей ингибацией eNOS ADMA в периваскулярном пространстве (второй удар). Это свидетельствует о том, что механизмы церебрального вазоспазма, основанные на NO, рассматриваются как мультифакторные (влияющие на различные структуры артериальной стенки), а также зависят от связанных со временем процессов высвобождения гемоглобина из субарахноидального сгустка (Gaetani P. et al., 1997). Подтверждением этих процессов является регистрация пониженных показателей нитрита в ликворе больных с признаками ЦВ (Jung C. et al., 2004). Так, в клинических исследованиях Ю.П. Зозуля, В. В. Мороз и соавт. (2003) показали пониженные уровни нитрита в ЦСЖ больных с ЦВ в период 4-9 суток после САК (Soustiel J. P. et al., 2002). Роль эндотелина – одного из самых мощных вазоконстрикторов, рассматривается как ключевая в нарушении равновесия между вазоконстрикцией и вазодилатацией при САК. При сосудистой патологии ряд факторов (тромбин, фактор некроза опухолей  $\alpha$ , трансформирующий фактор роста  $\beta$ , интерлейкин 1, ангиотензин II, оксигемоглобин, гипоксия) индуцируют синтез эндотелина-1 (Батурич В. А. и соавт., 2017; Ермаков С. В. и соавт., 2018). Дисбаланс эндотелина-1 в генезисе ЦВ подтверждается повышением его количества в плазме, ЦСЖ и стенках церебральных артерий у пациентов с САК и в экспериментальных моделях (Inagawa T. et al., 1990; Polin R. S. et al., 2000; Pluta R. M. et al., 2008).

Между тем, по мнению R. Pluta (2008), повышенный уровень эндотелина в ЦСЖ может не быть непосредственной причиной возникновения ЦВ, а действовать в качестве медиатора в цепи последовательных реакций, обусловленных пролонгированной церебральной ишемией после САК (Pluta R. M. et al., 2008).

Изучается роль оксидативного стресса в развитии острого повреждения мозга и ЦВ при САК (MacDonald R. L. et al., 2015). Наиболее известные свободные радикалы, вовлеченные в патологический процесс, кроме оксида азота – это супероксид анион, гидроксильный радикал, пероксинитрит (Saito I. et al., 1998). Оксидативный стресс стимулирует пролиферацию, гипертрофию гладкомышечных клеток и вызывает эндотелиальный апоптоз. Эти изменения ассоциируются с изменениями сократительных ответов в стенке церебральных артерий, которые были купированы антиоксидантами, а также с ингибированием тирозин-киназы (Ayer R. E. et al., 2008).

Таким образом, в настоящее время в качестве спазмогенной субстанции при САК рассматриваются многие факторы, взаимодействие которых может привести к потенцированию сократительного сосудистого эффекта или его частичному ослаблению.

В последнее время проводится углубленное изучение иммунологических аспектов аневризматического САК, хотя работы в этой области немногочисленны (в отличие от значительного количества публикаций, касающихся проблемы ишемического инсульта). САК, как сосудистая катастрофа, ассоциируется с развитием воспалительных реакций и нарушениями иммунного ответа, что отражено в результатах ряда исследований по проблеме ЦВ (Ермаков С. В. и соавт., 2017, 2020; Dumont A. S. et al., 2003; Allan S. M. et al., 2005). Специфические аутоантитела могут служить информационными показателями процессов, начинающихся в стенке сосуда. Так, по данным В. И. Гузеевой и соавт. (2001), у больных с САК выявлено выраженное повышение уровня интерлейкина-6, растворимого рецептора интерлейкина-2 в ликворе, которое не коррелирует с увеличением этих показателей в сыворотке крови, что, очевидно, отражает



интратекальный синтез цитокина. Такие пациенты отличались от здоровых лиц сниженными пролиферативными ответами циркулирующих Т-клеток и увеличенной адгезией ФГА-активированных Т-лимфоцитов к эластину (Гузева В. И. и соавт., 2001).

Ряд показателей может рассматриваться как предиктор развития ишемии мозга вследствие САК (Батурич В. А. et al., 2017). Так, Harrod С. (2005) определил выраженное повышение концентрации кортизола и интерлейкинов в плазме крови при наличии симптомного ЦВ (в наибольшей степени, интерлейкина-6). А. М. Kafadar и соавт. (2008) выявили повышенные уровни интерлейкина-1, 6, и фактора некроза опухоли- $\alpha$  у пациентов после САК на 3-й, 5-й и 7-й день заболевания относительно контрольной группы, причем уровни этих показателей у больных были значительно выше в ликворе, чем в сыворотке крови. Быстрое повышение (в первые 3 суток) и пролонгированное высвобождение этих цитокинов подтверждает наличие раннего и продленного воспалительного ответа у больных после САК (Kafadar А. М. et al., 2008). При исследовании роли С-реактивного белка (СРБ), как маркера реактивного воспаления, на фоне повреждения тканей при САК и предиктора исходов заболевания, К. N. Fountas и соавт. установили корреляционную связь между уровнем СРБ и исходами по шкале Глазго, что демонстрирует прогностическую роль этого показателя (Fountas К. N. et al., 2008).

Исследования в данной области продолжаются, полученные результаты могут способствовать разработке современной стратегии терапии с учетом наличия иммунологических расстройств. Патологическое значение сосудистого спазма при САК не исчерпывается уменьшением просвета артерий основания мозга. Поскольку артерии Виллизиева круга играют главную роль в регулировании мозгового кровотока, спазм сосудов этой зоны тесно связан с возникновением неврологического дефицита и формированием инфаркта мозга. Было показано, что мелкие артерии относительно устойчивы к развитию ЦВ (Крылов В.В. и соавт., 2013; Ehrlich G. et al., 2019). Нередко наблюдается компенсаторное расширение мелких артерий дистальнее зоны выраженного

спазма проксимальных артерий. Клинические данные указывают на то, что между крупными и мелкими артериями часто выявляется несоответствие в реакции на САК, что вызвано различием в механизмах, контролирующих их диаметр. Однако в некоторых случаях ЦВ в крупных артериях сопровождается спазмом мелких артерий, что приводит к ишемии в этой зоне.

Обобщая патофизиологические и патоморфологические исследования по проблеме ЦВ при САК, В. В. Крылов, 2011, сформулировал общие представления об этом процессе.

1) Церебральный вазоспазм является обязательным признаком САК вследствие разрыва АА и развивается всегда при базальном кровоизлиянии.

2) Распространенность ЦВ и степень сужения артерий обусловлена количеством сгустков крови, расположенных вокруг артерий головного мозга, а также продолжительностью действия сгустков крови и продуктов ее распада на стенку артерий.

3) Закономерности в возникновении ЦВ – первичное сужение артерий, возникающее в ответ на кровоизлияние в первые часы и сутки после разрыва АА, дальнейшее сужение артерий вследствие воздействия продуктов распада крови на стенку артерий в течение нескольких дней после САК.

4) Большая часть выделенных индукторов ЦВ имеет потенцирующий сократительный эффект, который зависит от концентрации и взаимодействия индукторов спазма в ЦСЖ и их сорбции на разных компонентах сосудистой стенки.

5) Сужение просвета артерий, ангиографически определяемое как ЦВ, предполагает структурные изменения эндотелия, гладкомышечных клеток, количественные и качественные изменения коллагена, развитие фиброза артериальной стенки.

6) Патоморфология ЦВ приводит к выраженным изменениям упруго-эластичных свойств артерий.

7) Качественные и количественные структурные изменения артерий головного мозга обуславливают локализацию и степень выраженности нарушений кровообращения и ишемии мозга (Крылов В. В. и соавт., 2011).

Таким образом, следует сделать вывод, что вероятность развития ишемии мозга при аневризматическом САК определяется влиянием множества факторов, таких как: уровень церебрального перфузионного давления, локализация, выраженность и протяженность сужения сосуда вследствие ЦВ, состояние коллатерального кровоснабжения пораженного сосудистого бассейна, уровень системного артериального давления, реологические факторы (Крылов В. В. и соавт., 2001), что определяет индивидуальность компенсаторных резервов у пациента и сложность прогнозирования исхода заболевания.

Исходя из особенностей современных представлений о патогенезе ЦВ, все больше внимания привлекает метод селективного введения в церебральные артерии различных спазмолитических препаратов (метод химической ангиопластики) для профилактики и лечения спазма артерий головного мозга. В отличие от методик транслюминальной баллонной ангиопластики и применения стентов-ретриверов, доступных для ангиопластики только проксимальных отделов Виллизиева круга, методика химической ангиопластики позволяет в равной степени воздействовать как на проксимальные, так и на дистальные его отделы.

#### 1.4 Диагностика церебрального вазоспазма

Современные инструментальные методы исследования, позволяющие диагностировать характер, распространенность и источник кровоизлияния, сопутствующие ему осложнения, представлены комплексом нейровизуализационных, ультразвуковых, функциональных методов исследования, а также цифровой субтракционной церебральной ангиографией.

Нейровизуализационные методы исследования включают мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) головного мозга, в том числе с режимом

ангиографии и перфузии, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и магнитно-резонансную (МР) ангиографию (Корниенко В. Н. и соавт., 2006, 2007; Труфанов Г. Е. и соавт., 2006; Axel L. et al., 1980; Lindegaard K. F. et al., 1989; Kassell N. et al., 1990; Usui M. et al., 1994; Pritz M. B. et al., 1996; Oskouian R. et al., 2002; Badjatia N. et al., 2004; Nathal E. et al., 2008; Wanifushi H. et al., 2008; Carrera E. et al., 2009).

В случае подозрения на нетравматическое САК, компьютерная томография (КТ) головного мозга является обязательным методом исследования, позволяющим определить наличие, характер кровоизлияния и формы осложнений, развивающихся на фоне разрыва АА с точностью 90-100% (Труфанов Г. Е. и соавт., 2006). Возможность КТ диагностики САК зависит от срока его давности: наибольшая эффективность КТ – в первые 3-5 суток. В течение первых 12 часов точность диагностики САК составляет 95%, в течение 48 часов – 80-87%, на 3-5 сутки – 75% и на 6-21 сутки – 29% (Труфанов Г. Е. и соавт., 2006; Крылов В. В. и соавт., 2011). МРТ превышает возможности КТ в поздней диагностике САК – через несколько недель после кровоизлияния, МРТ в режиме Flair сопоставимо по информативности с КТ-сканированием для диагностики острой фазы САК (Nathal E. et al., 2008).

Начиная с 80-х годов авторы исследовали зависимость между интенсивностью кровоизлияния и риском развития ЦВ. С. Fisher и соавт. (1980) на основе исследования 47 пациентов с разрывом АА установили прямую зависимость между массивностью базального САК, развитием ЦВ и ишемических осложнений. Предложенная авторами (Fisher C. M. et al., 1980; Claassen I. J. et al., 2001;) классификация САК до сих пор является наиболее используемой при разрывах интракраниальных АА. Так, выделены 3 градации радиологических изменений по данным КТ головного мозга в зависимости от наличия и толщины сгустка в субарахноидальном пространстве и его распространения на мозговые структуры и желудочковую систему. КТ-признаки САК 3 степени были прогностически неблагоприятными, сопровождалась развитием спазма сосудов в 100% случаев, а ишемическими изменениями – в 23% (Findlay J. et al., 1995).

Исследования А. Paasqualin и соавт. (1985), которые основывались на анализе результатов обследования 364 больных, перенесших САК, также демонстрировали зависимость между тяжестью кровоизлияния, развитием ЦВ и неврологической симптоматикой. Авторы классифицировали данные КТ при разрыве АА по 4 типам патологических изменений: I степень – отсутствие кровоизлияния, II степень – кровоизлияние «тонким слоем», III – умеренное кровоизлияние, IV – кровоизлияние «толстым слоем». При кровоизлиянии I и II степени частота развития спазма составляла 30%, очаги ишемии развивались в 4% случаев. При кровоизлиянии III и IV степени ЦВ регистрировался у 75%, очаги ишемии развивались в 28% случаев, неврологическая симптоматика – у 47% пациентов. Было показано также, что при наличии ВМГ и отсутствии базального САК, ЦВ развивался в 10% случаев, а при сочетании с САК – в 82%, при этом в 30% наблюдений развивались ишемические изменения головного мозга (Paasqualin A. et al., 1985).

Другие исследователи изучали влияние распространенности САК в базальных цистернах на развитие ЦВ. Так, К. Sano и соавт. (1982) установили увеличение частоты развития ЦВ от 9% случаев при расположении сгустков крови только в параселлярной цистерне, 15% случаев – при распространении также и на латеральную борозду, до 41% при распространении на третью, охватывающую цистерну и 70% при заполнении кровью также и межножковой цистерны (Sano K. et al., 1982).

Похожие результаты получили N. Knuckey и соавт. (1985), которые показали, что при распространении САК на одну цистерну ЦВ развивается в 37% наблюдений, при распространении в две цистерны – в 20%, а при диффузном базальном САК – в 64% случаев (Knuckey N. et al., 1985). Ишемическое поражение мозга, как следствие разрыва АА и развития ЦВ в виде очагов пониженной плотности, наблюдается в 64,3% случаев, частота выявления соответствует динамике ЦВ: в первые 3 суток от начала заболевания ишемия головного мозга регистрируется в 49% наблюдений, на 4-7-е сутки – в 64%, после 8 суток – в 81% случаев (Гузева В. И. и соавт., 2001). А.А. Rabinstein и соавт.

(2005) по результатам анализа томограмм 143 больных с аневризматическим САК отмечали два наиболее типичных критерия отсроченных ишемических изменений по данным МСКТ головного мозга: единичные кортикальные инфаркты, наиболее типично расположены у разорвавшейся аневризмы и множественные распространенные поражения, которые имели субкортикальную локализацию и часто не были связаны со стороной разрыва аневризмы. Эти два критерия, по мнению авторов, могут представлять различные патофизиологические механизмы или разную степень выраженности одного и того же сосудистого процесса (Rabinstein A. A. et al., 2005). Н. Wanifushi и соавт. (2008) среди 177 оперированных в связи с разрывом АА больных регистрировали отсроченные ишемические очаги в 15,8% наблюдений, причем преобладали одиночные очаги (кортикальные – в 39,3% случаев, глубокие – в 25,0%).

Перспективным методом количественной оценки церебральной перфузии является перфузионная МСКТ. Теоретические основы метода были описаны L. Axel в 1979 г., уже через 7 лет после появления первого компьютерного томографа (Axel L. et al., 1980), однако использование перфузионной КТ в клинической практике стало возможным лишь в 1990-е гг., с использованием мультиспиральных КТ-сканеров с высокой скоростью получения изображений. Несмотря на то, что перфузионная МСКТ дает количественную оценку мозгового кровотока, пороговые значения этих параметров, позволяющие точно определить обратимость повреждения ткани мозга, окончательно не определены, что связано с вариабельностью абсолютных значений (в пределах 20-25%) и алгоритмов проведения исследования. Основными проблемами, связанными с внедрением перфузионной КТ, являются использование рентгеновского излучения и контрастного вещества (Корниенко В. Н. и соавт., 2006, 2007).

Н. Zhang, В. Zhang, исследуя показатели перфузионной МСКТ у 60 пациентов в остром периоде САК показали, что значения церебрального кровотока были достоверно снижены, а показатели среднего времени транзита крови значительно повышены по сравнению с пациентами без САК. Сопоставление клинических и радиологических данных также показало, что

исследованные параметры имели достоверно более значимые изменения у пациентов с градацией САК III по Fisher, тяжестью состояния III-V по Hunt-Hess и выраженным ЦВ по сравнению с пациентами с САК I-II по Fisher, тяжестью состояния I-II (по Hunt-Hess) и отсутствующим или умеренным ЦВ (Zhang H. et al., 2013).

В 90-х годах получила свое развитие методика МСКТ-ангиографии, сделавшая возможной неинвазивную диагностику сосудистой патологии головного мозга.

Возможности МСКТ-ангиографии в выявлении интракраниальных аневризм практически равны возможностям ЦАГ: чувствительность и специфичность составляют 97,1% и 98,5% соответственно (Савелло А. В. и соавт., 2002; Труфанов Г. Е. и соавт., 2006). К преимуществам МСКТ-ангиографии относят малоинвазивность, короткое время исследования, возможность обследования у тяжелых больных, высокое пространственное разрешение, возможность получения трехмерных моделей, отсутствие артефактов от кровотока. Метод МСКТ-ангиографии по сравнению с МРТ-ангиографией, по мнению авторов, имеет лучшее разрешение в диагностике небольших (3-10 мм) и гигантских (более 25мм) артериальных аневризм (Eberhardt K. E. et al., 2003). МСКТ-ангиография является альтернативой ЦАГ в диагностике ЦВ или в исключении его наличия как причины неврологических нарушений. Поскольку минимальный диаметр артерий, которые визуализируются, равен 1 мм, возможна визуализация и оценка динамики ЦВ (Савелло А. В. и соавт., 2002).

Чувствительность МСКТ-ангиографии по сравнению с данными ЦАГ относительно локализации и степени ЦВ составляет в среднем 86% с коэффициентом корреляции 0,757 ( $p < 0,001$ ). По данным G.V. Anderson и др. (2000), совпадение данных МСКТ-ангиографии и ЦАГ было больше в отсутствии (92%) и при наличии тяжелого спазма (100%), чем для легкого (57%) или умеренного ЦВ (64%). Метод оказался достаточно информативным как для ЦВ проксимальной, так и дистальной локализации. Точность МСКТ-ангиографии для

дистальной локализации ЦВ составила: в его отсутствии 78%, при легком – 81%, умеренном – 94%, тяжелом – 100% (Anderson G. В. и соавт., 2000).

Указанные возможности метода нивелируются некоторыми недостатками МСКТ-ангиографии, к которым относятся – неудовлетворительная визуализация сегментов артерий, ось которых проходит вне плоскости сканирования, отсутствие возможности обнаружения коллатерального кровотока, лучевая нагрузка и необходимость введения определенной дозы контрастного вещества для визуализации просвета артерии (Труфанов Г. Е. и соавт., 2006; Крылов В. В. и соавт., 2011).

МР-ангиография в наше время является высокоинформативным методом диагностики артериальных аневризм головного мозга, чувствительность в выявлении АА различных размеров составляет 85%, 90% и 100% для АА размерами 0-9 мм, 20-24 мм и более 25 мм соответственно, специфичность – 90% (данные Japanese Society of Magnetic Resonance in Medicine) (Grandin С. В. et al., 2000). Возможности МР-ангиографии в диагностике ЦВ ограничены ввиду наличия артефактов, возникающих из-за сгустков крови в базальных цистернах, а также особенностей МР сигнала от суженных артерий (flow-gap эффект).

Перспективным является использование методов МР-диффузии и МР-перфузии в ранней диагностике ишемических повреждений мозга. В частности, J. Beck и соавт. (2008), разрабатывая концепцию «ткани под риском инфаркта» (tissue at risk for infarction), предлагают использование этих методик в протоколе исследований при ЦВ в диагностике перфузионного дефицита и оценке методов медикаментозного и хирургического лечения ЦВ (Beck J. et al., 2008).

Несомненным преимуществом ультразвуковой диагностики является возможность многократного проведения диагностических исследований при оценке ЦВ у больных с любой тяжестью состояния (в т.ч. искусственно вентилируемых пациентов). Оценка динамики изменений кровотока в течение острого периода САК отражает картину прогрессирования и обратного развития ЦВ, делает возможным прогноз относительно тяжести ЦВ и, таким образом, течения и исхода заболевания. На ранних стадиях развития метода было показано,



что быстрое и прогрессирующее повышение линейной скорости кровотока (ЛСК) обычно сочетается с развитием выраженного ЦВ на второй неделе САК и сопровождается тяжелым течением заболевания (Aaslid R. et al., 1984). Большинство исследователей показано повышение показателей ЛСК с 4 по 12-й день после САК (Лелюк В. Г. и соавт., 2007; Белоусова О. Б. и соавт., 2009; Гайдар Б. В. и соавт., 2010; Mariak Z. et al., 2002). В частности, О.Б. Белоусова указывает, что ЦВ диагностирован на момент госпитализации с помощью ЦАГ у 43,3%, а в динамике регистрировался у 72,3% пациентов (Белоусова О. Б. и соавт., 2009).

Ультразвуковые методы (транскраниальная доплерография (ТКДГ) и дуплексное сканирование) широко используются в клинической практике при САК для диагностики и оценки динамики ЦВ. Они включены в диагностические протоколы обследования больных, перенесших САК в России (Коновалов А. Н. и соавт., 2006). При этом целью анализа данных является преимущественно ультразвуковая диагностика ЦВ, не уделяется внимания комплексной оценке гемодинамических изменений и механизмов, направленных на компенсацию мозгового кровообращения. В литературных источниках только единичные работы касаются оценки состояния ауторегуляции мозгового кровообращения при субарахноидальном кровоизлиянии, осложненном церебральным вазоспазмом.

### 1.5 Методы профилактики и лечения церебрального вазоспазма

Несмотря на существенное улучшение результатов хирургического лечения артериальных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния, послеоперационная летальность и инвалидизация больных сейчас остаются достаточно высокими.

Результаты лечения зависят от множества факторов, таких как своевременность диагностики и госпитализации, тяжесть состояния больного, выбор оптимального времени и метода хирургического лечения, а также от ряда осложнений САК, среди которых – образование ВМГ, прорыв крови в желудочки,

повторный разрыв АА, и, в том числе, церебральный вазоспазм и отсроченная ишемия головного мозга. Вопросы преимуществ и негативных аспектов хирургического лечения в остром периоде САК широко освещены в литературе (Гайдар Б. В. и соавт., 2010; Крылов В. В. и соавт., 2011a, 2011b; Suhardja A. et al., 2004; Shojima M. et al., 2005).

Оценка использования различных методов хирургического лечения АА также не выявила преимуществ любого метода по отношению к ЦВ; было показано, что частота послеоперационного спазма после прямых и эндоваскулярных операций одинакова (Крылов В. В. и соавт., 2013; Корнев А. П. и соавт., 2019; Иванов А. Ю. и соавт., 2020). Наличие сопутствующего ЦВ и симптомов церебральной ишемии расценивается как неблагоприятный прогностический фактор, требующий дифференцированного подхода к определению лечебной тактики и сроков оперативного вмешательства. «Несмотря на значительный прогресс в изучении патофизиологических аспектов церебрального вазоспазма вследствие разрыва АА до настоящего времени не существует лечения для этого угрожающего осложнения САК», резюмирует обзор своих исследований R. Pluta (Pluta R. et al., 2008).

На протяжении многих лет идет поиск медикаментозных средств, которые непосредственно влияют на стенку спазмированной артерии. Одним из первых таких препаратов был папаверин. В экспериментальных работах его сосудорасширяющее действие в условиях спазма при интраартериальном и интратекальном введении было доказано в семидесятые годы и подтверждено в последующих исследованиях (Ogata M. et al., 1973; Микеладзе К.Г. и соавт., 2018; Ehrlich G. et al., 2019). Клиническое применение папаверина стало возможным после разработки методов селективной катетеризации сосудов головного мозга, поскольку при системном введении препарат осуществлял выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему в целом. Клиническая эффективность препарата была невысокая, недостатком явилось его быстрое разрушение (Wallnofer A. et al., 1997; Zubkov A. Y. et al., 2000). Указывают также на возможность развития осложнений, связанных с введением препарата (Pluta R. et al., 2005). R. Macdonald

считает, что интраартериальное введение папаверина при развитии клинических симптомов ЦВ возможно только при соблюдении ряда условий: тщательный отбор больных, у которых симптоматика обусловлена именно ЦВ; введение препарата с появлением начальных признаков спазма; проведение гипертонической терапии после введения препарата (Macdonald R. L. et al., 2015). Папаверин до сих пор используется в ряде клиник для орошения сосудов в ходе операции, а также в сочетании с ангиопластикой (Liu J. K. et al., 2005; Macrez R. et al., 2011).

В 80-е годы началось клиническое использование блокаторов кальциевых каналов, действие которых направлено на предотвращение развития спазма. Было предложено несколько препаратов этой группы, но наибольшую популярность получил нимодипин (Нимотоп), что связано с его высокой избирательностью по отношению к церебральным сосудам (Coyne T. J. et al., 1994; Hackett M. L. et al., 2000; Sehba F. et al., 2004). Клиническому применению нимодипина посвящены многочисленные публикации, проведено несколько исследований по его эффективности. Метаанализ семи крупнейших и сопоставимых исследований показал, что препарат эффективен при назначении в профилактическом режиме, в частности уменьшает количество больных с отсроченной ишемией мозга (доказательный класс I, уровень A) (Macdonald R. L. et al., 1994; Sehba F. et al., 2004; Dorhout Mess S. M. et al., 2007). Обсуждался также вопрос о наиболее эффективном способе введения препаратов этой группы – внутривенное применение создает стабильную концентрацию в крови (Dorsch N. et al., 2000), однако может приводить к существенному снижению артериального давления, что, по мнению некоторых авторов, заставляет отдать предпочтение пероральным формам (Царенко С. В. и соавт., 2003; Гусев Е. И. и соавт., 2015; Kasuya H. et al., 2005; Dorhout Mess S. M. et al., 2007). Сейчас нимодипин входит во все протоколы лечения больных в острой стадии САК (Коновалов А. Н. и соавт., 2006; Крылов В. В. и соавт., 2013; Grandin C. B. et al., 2000; Natiboglu M. A. et al., 2008).

Целый ряд исследований посвящен использованию антагонистов рецепторов эндотелина. По предварительным результатам показана определенная

эффективность препаратов бозентана и клазосентана по уменьшению частоты развития ЦВ при САК (Vajkoczy P. et al., 2005; Vergouwen M. et al., 2010). Учитывая наличие многочисленных источников продукции свободных радикалов и свидетельство о значимом оксидативном стрессе при САК, были сделаны попытки использования поглотителей свободных радикалов в лечении и профилактике повреждения мозга в результате САК и ЦВ (Parra A. et al., 2005).

Одной из последних групп препаратов, предлагаемых для клинического применения в целях борьбы с ЦВ, являются статины. Их действие основано на способности стимулировать выработку NO-синтазы в эндотелии сосудов, в свою очередь, усиливая работу системы NO-cGMP и приводя к расслаблению гладкомышечных волокон (Ekelund A. et al., 2002). В опубликованных результатах предыдущих исследований малых групп пациентов прием статинов показывал клиническое улучшение (Tseng M. Y. et al., 2005; Parra A. et al., 2005). Однако анализ результатов законченного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (2010) не показал эффективности статинов в предупреждении развития церебрального вазоспазма и его последствий при субарахноидальном кровоизлиянии (Vergouwen M. et al., 2010).

При отсутствии эффективного специфического медикаментозного лечения церебрального вазоспазма главной целью терапевтических мероприятий при САК является профилактика угрозы ишемического повреждения контролем внутричерепного давления, снижением метаболического потребления кислорода и улучшением церебральной перфузии (Grandin C. B. et al., 2000).

В то же время, проведенное рандомизированное исследование, направленное на доказательность 3-Н терапии показало, что приведенные в работах аргументы недостаточно обоснованы для того, чтобы делать какие-либо окончательные выводы (Lennihan L. et al., 2000; Treggiari M. et al., 2003). Так, Lennihan L и соавт. (2000) показали, что несмотря на улучшение гемодинамических показателей диастолического давления в легочной артерии и центрального венозного давления, в группе с гиперволемической нагрузкой (41 пациент) по сравнению с группой нормоводемической терапии (41 пациент), не было

отмечено различий в общем и минимальном регионарном церебральном кровотоке по данным радиоизотопного исследования, а также в развитии симптоматического ЦВ в исследованных группах. К тому же, 14- и 90-дневные исходы заболевания были сопоставимы (Lennihan L. et al., 2000).

Более чем через 35 лет после первой публикации, которая касалась использования гипертензии при САК, рандомизированное исследование, рекомендуемое использование этого метода еще отсутствует, хотя в основном, в серии неконтролируемых исследований многие специалисты отмечают улучшение состояния пациентов на фоне использования 3-Н терапии. Ряд исследователей указывает, что 3-Н терапия должна проводиться в условиях мониторинга показателей центральной гемодинамики, гематокрита и под контролем внутричерепного давления (Amin–Hanjani S. et al., 1990). Хотя считается, что использование 3-Н терапии с профилактической целью требует дальнейшего исследования, этот метод входит в большинство рекомендательных протоколов лечения САК.

Хирургические способы профилактики ЦВ разрабатывались на протяжении всего периода изучения этой проблемы. Санация субарахноидального пространства с тщательным отмыванием сгустков крови, проведенная в ранние сроки (не позднее 72 часов) после САК, была патогенетически обоснованным методом профилактики развития ЦВ. Эффективность метода была неоднократно продемонстрирована в ряде публикаций (Inagawa T. et al., 1990).

Хемохирургия церебрального вазоспазма – относительно новое направление терапии САК, нацеленное на ранний лизис сгустков крови путем интратекального введения фибринолитиков, ирригации и дренирования базальных цистерн и желудочков мозга. Эффективность использования урокиназы была показана в эксперименте, а затем и в клинических исследованиях с применением препарата в различных режимах (болюсное интраоперационное, послеоперационное интратекальное введение), работы показали снижение частоты симптоматического ЦВ (Findlay J. et al., 2016). При этом было показано, что развитие осложнений при использовании фибринолитических агентов превышает пользу

метода относительно функциональных результатов и смертности (Крылов В. В. и соавт., 2013). Исследования в этом направлении продолжаются, преимущество в последнее время отдается пролонгированному интратекальному введению препаратов. В частности, N. Kodama и соавт. (2000, 2008) наряду с фибринолитиками используют препараты аскорбиновой кислоты, воздействия на оксигемоглобин с целью профилактики выраженного ЦВ (Kodama N. et al., 2000, 2008).

Интервенционные методы лечения ЦВ – баллонная ангиопластика и интраартериальная инфузия спазмолитиков разработаны и внедрены в практику в 80-х 90-х годах. В 1984 Ю.Н. Зубков описал технику эндоваскулярной баллонной ангиопластики для механического расширения спазмированных церебральных сосудов с целью увеличения кровотока дистальнее участка сужения (Zubkov Y. et al., 1984). Это было значительным продвижением в лечении выраженного ЦВ, метод оказался эффективным для дилатации проксимальных сегментов мозговых артерий с толстой мышечной стенкой, но не для дистальных сегментов второго порядка и перфорирующих ветвей (Зубков Ю. Н. и соавт., 1999). Кроме того, был отмечен ряд существенных рисков (окклюзия сосуда, разрыв сосуда, формирование тромбов) (Higashida R. T. et al., 1992). В дальнейшем было предложено сочетать ангиопластику с применением папаверина, что, по мнению исследователей, дает более выраженный клинический эффект, чем использование каждого из этих методов в отдельности (Biondi A. et al., 2006).

Эффективность фармакологической ангиопластики с использованием папаверина, а в последнее время – антагонистов кальция, и его преимущества при диффузном ЦВ показана в ряде исследований (Михаевич С. А. и соавт., 2012; Wallnofer A. et al., 1997; Johnston S. C. et al., 2000; Badjatia N. et al., 2004; Liu J. K. et al., 2005). Все авторы отмечают ангиографические признаки уменьшения артериального спазма, ряд исследователей – при анализе данных ТКДГ – также улучшение показателей ЛСК у 69% больных после химической ангиопластики (Oskouian R. et al., 2002; Hoh B. L. et al., 2005; Biondi A. et al., 2006), хотя

сравнительное исследование баллонной и фармакологической ангиопластики показывает незначительный эффект последней.

После закрепления доказательной базы перорального и парентерального применения нимодипина, ряд исследователей изучали возможность внутриартериального введения. Так E. Nathal (2008) предложена методика химической ангиопластики с применением нимодипина, которая базировалась на доставке препарата к целевой артерии микрокатетером (Nathal E. et al., 2008).

D. Adami с соавторами в 2017 году показали возможность применения нимодипина для химической ангиопластики в режиме 0,8 мг на 10 мл физиологического раствора болюсом + 4 мг нимодипина на 50 мл NaCl инфузиоматом в течение 30 минут в сочетании с транслюминальной баллонной ангиопластикой. В исследовании были показаны противоречивые результаты при оценке частоты развития ишемических изменений, но в тоже время, применение ХА выявило лучшие результаты в оценке исходов лечения по модифицированной шкале Рэнкина в динамике (Adami D. et al., 2018).

E. Duman с соавторами представили данные о комбинированном применении препаратов для внутриартериального введения в высоких дозах милринона (до 42 мг) и нимодипина (до 5 мг на 20 мл физиологического раствора). У пациентов, получавших ХА указанными выше препаратами были получены лучшие исходы лечения по модифицированной шкале Рэнкина и шкале Бартела в отличие от контрольной группы (Duman E. et al., 2017).

G. Ehrlich (2019) представил данные о лучших исходах лечения у пациентов, которым внутриартериальное введение нимодипина (до 5 мг на процедуру) сочеталось с приемом нимодипина энтерально в дозе 60 мг 6 раз в сутки. Показанные исследователями результаты были лучше, чем у пациентов, получавших только внутриартериальное введение нимодипина (Ehrlich G. et al., 2019).

Помимо нимодипина, в последнее время возвращается интерес к применению для химической ангиопластики раствора верапамила. Так J. Keuskamp в 2008 году (Keuskamp J. et al., 2008) показал, что применение

верапамила в дозе до 20 мг на одну процедуру ХА не оказывает значимого влияния на параметры артериального давления и частоты сердечных сокращений, при этом обладает достаточно выраженным спазмолитическим эффектом.

В литературе описан опыт проведения ХА раствором верапамила в высокой дозе (от 15 до 50 мг за процедуру) (Микеладзе К. Г. et al., 2018). При этом предложено болюсное введение препарата под контролем системной гемодинамики, показавшее значительный спазмолитический эффект препарата и улучшение исходов лечения пациентов с аневризматическим САК.

Совершенствование техники суперселективной ЦАГ, использование микрокатетеров, позволяющих доставлять вазодилататоры к сосудам 3-4 порядка, побуждает исследователей к продолжению использования хирургических методов лечения тяжелого ЦВ, резистивного к стандартной терапии.

Положительные ангиографические и клинические результаты демонстрируют А.Л. Delgado и соавт. (2008) при комбинации баллонной и химической ангиопластики с использованием антагонистов кальция, показывая преимущества нитроглицерина над верапамилем (Delgado A. L. et al., 2008). Эффективность использования химической ангиопластики с нимодипином у 23 пациентов показана Е. Nathal с коллегами, (2008): у 17 отмечался регресс симптомного ЦВ, у 3-х при сохранении клинических проявлений ЦВ удалось предотвратить очаги ишемии по данным МСКТ головного мозга, и только у 3-х пациентов результат был отрицательный. Данные МР-перфузии у 8 пациентов показали увеличение объемного кровотока (Nathal E. et al., 2008). Таким образом, обзор публикаций показывает противоречивость и незавершенность проблемы лечения ЦВ при САК. На данный момент нет исследований, которые бы окончательно подтверждали или отвергали эффективность использования этих методов.

Следует заметить, что терапия ЦВ до сих пор остается нерешенной проблемой, окончательные протоколы лечения до сих пор не разработаны. Руководящие принципы и рекомендации по ведению больных с ЦВ сейчас повторно оценены только как рекомендуемые к применению. Доказательность высокого уровня существует только для пероральной терапии нимодипином в



дозе 60 мг каждые 4 ч (класс I, Уровень доказательности A) (Grandin C. B. et al., 2000; Hatiboglu M. A. et al., 2008), при этом разрешается его внутривенное использование в случаях невозможности энтерального приема (Hatiboglu M. A. et al., 2008). Для других лечебных мероприятий, в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Инсульта 2009 г., уровень доказательности ниже: поддержание нормальной циркуляции и избегание гиповолемии в раннем периоде разрыва АА – Класс I, уровень доказательности B, использование 3-Н терапии для лечения симптомного ЦВ – Класс I, уровень доказательности B, альтернативное применение ангиопластики и/или селективной интраартериальной вазодилаторной терапии, возможно после, вместе или вместо 3-Н терапии (в зависимости от клинического сценария) – Класс IIb, уровень доказательности B (Grandin C. B. et al., 2000). Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Инсульта 2013 г., в разделе профилактики отсроченной ишемии мозга приводят еще более низкий уровень доказательности для 3Н-терапии (Класс IV, уровень доказательности C), отказ от рекомендаций магнезии (класс I, уровень доказательности A) и неуточненные данные для статинов (Hatiboglu M. A. et al., 2008).

Учитывая значимость такого осложнения как ЦВ для течения и последствий острого периода САК, его влияние на результаты лечения пациентов, актуальной представляется возможность прогнозирования развития и характера ЦВ. Ранняя идентификация пациентов с риском развития отсроченной ишемии мозга на фоне ЦВ также является сложной проблемой, вопросы прогнозирования клинически значимого ЦВ являются очень актуальными. Наличие ангиографического спазма и/или образования ишемического инфаркта вследствие ЦВ можно было бы использовать в качестве прогностического маркера течения и исхода заболевания. Однако в реальной ситуации трудно спрогнозировать взаимодействие повреждающих и компенсаторных механизмов, определяющих индивидуальную клиническую картину заболевания. При относительно равных характеристиках ЦВ у одних пациентов развиваются ишемические осложнения, а у других – течение заболевания остается бессимптомным. В литературе сегодня опубликованы относительно противоречивые данные, рассматривающие факторы риска

развития ЦВ, оценку прогностической ценности клинических и инструментальных методов исследования по развитию отсроченной церебральной ишемии также неоднозначна.

С тех пор как С. Fisher и др. (1980) установили, что количество крови в базальных цистернах по данным МСКТ, полученным в течение 48 часов после САК, коррелировало с развитием церебрального вазоспазма (Fisher С. М. et al., 1980) и это было подтверждено в последующих исследованиях (Крылов В. В. и соавт., 2013; Delgado А. L. et al., 2008), только отдельные работы были направлены на изучение риска развития и тяжести ЦВ.

В то же время, в другом исследовании, среди факторов, которые изучались – возраст, тяжесть состояния при госпитализации по шкале WFNS, данные МСКТ, результат по шкале исходов Глазго – только фактор наличия крови в субарахноидальном пространстве по данным МСКТ статистически достоверно коррелировал с развитием ЦВ (Hatiboglu М. А. et al., 2008). В последние годы внимание привлечено к изучению продуктов распада гемоглобина, внутрисосудистых факторов и медиаторов воспаления в формировании тяжести спастической реакции (Ткачев В. В. и соавт., 2005; Polin R. S. et al., 2000; Soustiel J. P. et al., 2002; Dumont А. S. et al., 2003; Fountas K. N. et al., 2008).

Несколько исследований касались сопоставления исходных факторов и развития очагов ишемии на фоне ЦВ. Так, R. Macdonald с соавт., (2015) считали, что пациенты с артериальной гипертензией имеют более высокий риск развития церебрального инфаркта (Macdonald R. L. et al., 2015).

А.А. Rabinstein и др., (2004) сообщают о влиянии на развитие церебральных инфарктов на МСКТ головного мозга таких факторов, как ухудшение состояния больного по шкале WFNS, использование катетеризационной вентрикулостомии, клипирование аневризмы, наличие предоперационного ЦВ, клинических признаков церебрального вазоспазма, ЦВ по данным ТКДГ (Rabinstein А. А. et al., 2004). Неоднозначное отношение к роли показателей отдельных инструментальных методов исследования, в частности, УЗИ-параметров ЛСК в оценке риска ишемии мозга на фоне ЦВ было показано выше (Даушева А. А. и соавт., 1995;

Гайдар Б. В. и соавт., 2008; Хамидова Л. Т. и соавт., 2012), дискуссии по вопросу прогностической значимости ультразвуковых показателей еще продолжаются.

Суммируя данные аналитического обзора по проблеме церебрального вазоспазма как осложнения у пациентов с острым аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, следует отметить сложность и разнонаправленность патогенетических механизмов, определяющих клиническое течение заболевания, развитие осложнений и прогноз.

Значительный процент отсроченных ишемических осложнений в остром периоде САК определил направление изучения причин, приводящих к формированию стойкого неврологического дефицита, среди которых было установлено развитие сужения мозговых артерий, которое определяли термином «церебральный вазоспазм» или «констриктивно-стенотическая артериопатия». Совершенствование инструментальных методов диагностики для оценки тяжести САК (МСКТ головного мозга), определение источника кровоизлияния (МСКТ-ангиография, ЦАГ), было также направлено на выявление церебрального вазоспазма (ТКДГ, ЦАГ) и сопутствующих изменений церебральной гемодинамики (ПЭТ-КТ, МСКТ-перфузия). Однако оценка клинической и прогностической значимости диагностированных нарушений в каждом конкретном случае была затруднена в связи с непредсказуемостью компенсации мозгового кровообращения, что влияло и на выбор лечебной тактики.

Несмотря на определенные успехи исследований, проведенных в направлении развития проблемы церебрального вазоспазма аневризматического генеза, в настоящее время ряд вопросов остается нерешенным. Среди многообразия звеньев патогенеза нет ясности, какие из факторов являются наиболее ответственными за формирование тяжести вазоспастической реакции, а также за нарушение регуляции мозгового кровообращения.

Относительно определения критериев диагностики САК и его осложнений не уточнен объем исследований, который позволяет оценить гемодинамическую и функциональную значимость церебрального вазоспазма, что необходимо для прогнозирования исходов заболевания и индивидуализированной лечебной

тактики. Не разработаны окончательно критерии прогнозирования тяжести ЦВ и его клинических проявлений в виде отсроченной ишемии мозга. Сложной задачей остается выбор комплекса лечебно-профилактических мероприятий в условиях отсутствия эффективного специфического лечения ЦВ.

Таким образом, не решенные проблемы лечения церебрального вазоспазма и профилактики возникающей на его фоне вторичной ишемии головного мозга диктует необходимость уточнения комплекса клинических, инструментальных и лабораторных исследований, направленных на разработку диагностического, прогностического и лечебно-профилактического алгоритмов в остром периоде аневризматического САК. Конечной целью исследования является уменьшение числа инвалидизирующих ишемических осложнений при церебральном вазоспазме у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и улучшение общих результатов лечения таких больных.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общие сведения об исследовании

В основу работы положены данные обследования и лечения 236 пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом, пролеченных с 2012 по 2020 гг. в условиях Регионального сосудистого центра Ставропольской краевой клинической больницы: 116 мужчин (50,85%) и 120 женщин (49,15%). Средний возраст пациентов  $51,11 \pm 12,71$  г. (min 18; max 74 лет): мужчин –  $46,73 \pm 12,22$  г.; женщин –  $53,39 \pm 12,35$  г. (рисунок 1).

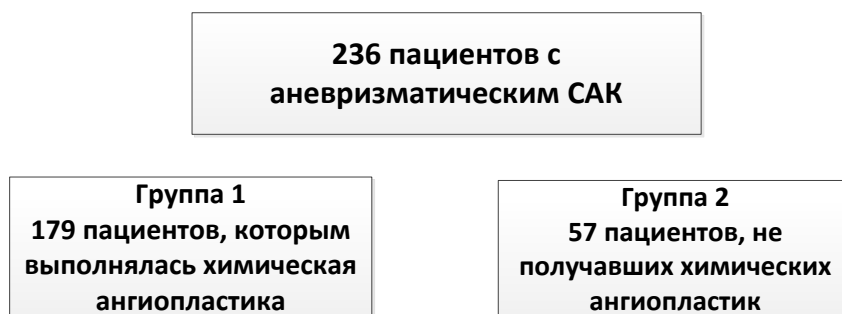


Рисунок 1 – Общая характеристика пациентов

Критериями включения служили:

- САК аневризматической этиологии;
- время от дебюта заболевания до поступления в стационар не более 96 часов;
- выраженный распространенный или нераспространенный церебральный вазоспазм по данным церебральной ангиографии;
- сохранность сознания не глубже комы первой степени по шкале комы Глазго;
- возраст пациентов от 18 до 75 лет

Критериями исключения стали:

- декомпенсированная сопутствующая соматическая патология;

- выраженный церебральный вазоспазм на момент поступления в клинику;
- хронические аутоиммунные заболевания в анамнезе;
- некоррегированный сахарный диабет;

Все пациенты находились в условиях отделения анестезиологии и реанимации. При наличии показаний проводились вспомогательные операции:

- вентрикулоперитонеальное шунтирование;
- вентрикулостомия;
- удаление гематомы;
- декомпрессивная трепанация черепа;
- наружное люмбальное дренирование;
- люмбоперитонеальное шунтирование.

## 2.2 Характеристика исходного состояния пациентов

При поступлении пациентам проводился клинический и неврологический осмотр. Выполнены лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и другие лабораторные исследования, входящие в клинический стандарт (Van Swieten J. C. et al., 1988), а также ЭКГ, мультиспиральная компьютерная и/или магнитно-резонансная томография.

Геморрагический инсульт верифицирован на основании данных нейровизуализационных исследований, жалоб, анамнеза, клинической картины. Оценка объективного и неврологического статусов пациентов проводилась на протяжении всего курса лечения.

Для оценки клинической тяжести аневризматического ГИ использована шкала Hunt-Hess, степень угнетения сознания диагностировали по шкале ком Глазго. Качество жизни оценивалось по шкале Карновски при поступлении и при выписке из стационара. Для оценки объема крови, излившейся в субарахноидальное пространство при САК использовалась шкала Fisher, а при

подтвержденном внутрижелудочковом кровоизлиянии использовалась шкала Graeb.

Шкала Hunt-Hess, предложенная в 1968 году (Fisher C. M. et al., 1980), позволяет оценить клиническую тяжесть субарахноидального кровоизлияния и стратифицировать риск хирургической летальности у пациентов с САК. Простота в ее использовании привела к широкому внедрению шкалы Hunt-Hess в практику. Шкала включает следующие критерии:

1. Бессимптомное течение, возможна слабовыраженная головная боль или ригидность мышц затылка.

2. Головная боль умеренная или слабовыраженная; менингеальный синдром выражен; очаговая неврологическая симптоматика отсутствует за исключением возможного поражения глазодвигательных нервов.

3. Менингеальный синдром выражен; сознание расстроено до оглушения; очаговая симптоматика умеренно выражена.

4. Менингеальный синдром выражен; сознание расстроено до сопора; очаговая симптоматика выражена; имеются признаки нарушения витальных функций.

5. Кома различной глубины; акинетический мутизм, дещеребрационная ригидность.

Так же, в случае наличия сопутствующих заболеваний/осложнений (артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, ХОБЛ или ангиоспазм при церебральной ангиографии) у пациента, степень тяжести САК классифицируется на 1 балл выше.

Результаты оценки тяжести аневризматического субарахноидального кровоизлияния по Hunt-Hess позволяют стратифицировать риски хирургического лечения заболевания (таблица 1).

Таблица 1 – Стратификация риска хирургического лечения на основе тяжести САК по Hunt-Hess

Количество баллов	Характеристика
1	При выявлении аневризмы возможно проведение незамедлительного оперативного лечения. Риск хирургической летальности – 30%.
2	При выявлении аневризмы возможно проведение незамедлительного оперативного лечения. Риск хирургической летальности – 40%.
3	При выявлении аневризмы проводится консервативное лечение до достижения 2-х или 1-го балла по шкале. Риск хирургической летальности – 50%.
4	При выявлении аневризмы проводится консервативное лечение до достижения 2-х или 1-го балла по шкале. Риск хирургической летальности – 80%.
5	При выявлении аневризмы проводится консервативное лечение до достижения 2-х или 1-го балла по шкале. Риск хирургической летальности – 90%.

Для оценки качества жизни пациентов при поступлении использовали индекс Карновски (Karnofsky D. A. et al., 1949; Giacino J. T. et al., 2002), который отражает уровень самостоятельности пациента и его потребность в посторонней помощи, а также необходимость госпитализации в стационар (приложение А).

### 2.3 Лучевые методы диагностики

#### 2.3.1 Мультиспиральная компьютерная томография

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга проводилась всем пациентам в динамике. Исследования выполнялись на аппарате Toshiba Aquilion 64 (Toshiba Medical Corporation, Япония) в мультиспиральном режиме (64 среза за оборот, толщина срезов 0,5 мм) с построением мультипланарных реконструкций. При выполнении исследования у всех пациентов



отмечены характерные изменения, соответствующие типичной картине аневризматического ГИ, такие как гиперденсные включения плотностью 55-65 единиц Хаунсфилда (признаки крови) в базальных цистернах и/или субарахноидальном пространстве.

Для определения объема крови, излившейся в субарахноидальное пространство и базальные цистерны при разрыве АА, а также стратификации риска возникновения ЦВ использовалась шкала Fisher (Приложение В).

Для определения интенсивности внутрижелудочкового кровоизлияния использовалась шкала Graeb: заполнение одного бокового желудочка на 50% – соответствует 1 баллу, на 67% – 2 баллам, полное заполнение, соответственно, – 3 баллам; заполнение кровью III и IV желудочков без признаков расширения соответствует 1 баллу, с расширением – 2 баллам. Баллы суммируют, общепринятая градация степени тяжести представлена в таблице 2. Сумма 12 баллов по шкале Graeb соответствует тотальной гемотампонаде желудочковой системы головного мозга.

Таблица 2 – Степени тяжести ВЖК по классификации Graeb

Степень тяжести	Количество баллов
I степень	1-2
II степень	3-6
Степень тяжести	Количество баллов
III степень	7-12

### 2.3.2 Субтракционная цифровая церебральная ангиография и мультиспиральная компьютерная ангиография головного мозга

С целью верификации источника кровоизлияния и диагностики церебрального вазоспазма при САК пациентам выполнялись ЦАГ и МСКТ-АГ головного мозга на аппаратах Toshiba (Canon) Infinix (Toshiba Medical Corporation (Япония)),

Philips Allura (Philips Healthcare, Nederland) и Toshiba Aquilion 64 (Toshiba Medical Corporation (Япония)).

Верифицированные при ЦАГ АА классифицировались:

- по месту возникновения: бифуркационные и стволовые;
- по форме – мешотчатые (одно- или многокамерные) и фузиформные;
- по количеству АА – одиночные и множественные;
- по размеру – милиарные аневризмы (до 3 мм), средние (3-14 мм), большие (15-24 мм) и гигантские (25 мм и более).

Для определения степени окклюзии полости аневризмы использовалась следующая классификация: тип А – тотальная окклюзия полости аневризмы; тип В – остаточное заполнение шейки; тип С – остаточное заполнение тела аневризмы.

Диагностика церебрального ангиоспазма основывалась на данных церебральной ангиографии, а его оценка производилась с использованием классификации, предложенной В.В. Крыловым (Крылов В. В. и соавт., 2011а, 2011б), критериями которой являются: выраженность стеноза (выраженный более 50%) и количество вовлеченных в сосудистый спазм сегментов (распространенный (3 и более сегментов)). I тип – не выраженный не распространенный; II тип – выраженный не распространенный; III тип – не выраженный распространенный; IV – выраженный и распространенный.

Технология parametric imaging (ангиографической перфузии) позволяла во время ангиографического исследования определить изменения объема кровотока в исследуемых бассейнах.

### 2.3.3 Магнито-резонансная томография головного мозга

С целью уточнения топографии отсроченных ишемических изменений структур головного мозга (в первую очередь при вовлечении структур задней черепной ямки), а также для дифференциального диагноза в случаях с псевдо-опухольным типом течения аневризматической болезни применялась МР-

томография головного мозга. Исследования проводились на томографе Siemens Magnetom Essenza с индукцией магнитного поля 1,5 Тл (Medical Solutions Siemens Healthineers Global, Германия). Основные режимы, применяемые при исследовании:

- режим диффузионно-взвешенных изображений (DWI);
- T1 и T2 последовательности;
- T2\* градиентное эхо (чувствительный к компонентам крови);
- режим с подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR);
- 3D TOF ангиография (без контрастного усиления);

#### 2.3.4 Транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга

Для исследования внутричерепных артерий и мониторинга линейных скоростей кровотока использовалась ТКДС, выполняемое на аппарате Philips HD11 XE (Philips Healthcare, Нидерланды).

Для определения степени ЦВ использовали значения систолической линейной скорости кровотока (ЛСК). В таблице 3 представлено соответствие тяжести церебрального вазоспазма и средней систолической ЛСК (Крылов В. В. и соавт., 2011b).

Таблица 3 – Соответствие средней скорости линейного кровотока и тяжести ЦВ по данным ТКДС

Средняя ЛСК по M1 СМА, см/с	Выраженность ЦВ
80 – 120	Легкий
120 – 200	Выраженный
>240	Критический

Для количественной характеристики выраженности ЦВ производился расчет индекса Линдегарда: отношение пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии к аналогичному показателю ипсилатеральной внутрен-

ней сонной артерии. Нормальные значения индекса Линдегарда находятся в диапазоне до 3. Соответствие тяжести ЦВ и индекса Линдегарда представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Соответствие ЛСК в М1 СМА, индекса Линдегарда и тяжести ЦВ по данным ТКДС (Крылов В. В., 2011b)

ЛСК в СМА, см/с	Индекс Линдегарда	Выраженность ЦВ
Менее 120	Менее 3	Легкий
120 – 200	3-6	Умеренный
Более 200	Более 6	Выраженный

Транскраниальное дуплексное сканирование проводилось всем пациентам ежедневно с момента поступления в стационар до разрешения церебрального вазоспазма.

### 2.3.5 Анализ результатов лучевых исследований

Анализ результатов исследования проводился на рабочей станции ангиографического комплекса Canon Infinix VF-I (Япония), а также Махаон PACS (Беларусь).

Порядок анализа ангиографических данных:

1. Качественная оценка ангиограмм обоих каротидных и вертебро-базиллярного бассейна, включающая определение вазоспазма и его классифицирование по степени выраженности и распространенности.

2. Измерение просветов базальных сегментов артерий головного мозга по установленному алгоритму: супраклиноидный отдел – при отсутствии признаков ЦВ измерение проводилось перед бифуркацией внутренней сонной артерии, М1 сегмент средней мозговой артерии, А1 передней мозговой артерии, основная артерия, Р1 сегмент задней мозговой артерии – в средней трети. При

наличии признаков вазоспазма оценка проводилась в месте максимального сужения просвета.

3. Оценка просветов изучаемых сегментов проводилась:

– при поступлении (во время выполнения первичного ангиографического исследования);

– на «пике» церебрального вазоспазма;

– после введения спазмолитического препарата;

– после разрешения ЦВ.

4. Количественный и статистический анализ результатов ангиографических исследований с применением пакетов программ Microsoft Office и Statistical<sup>12</sup>. Сравнение полученных результатов в подгруппах проводилось с использованием критериев Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, определение статистической значимости и изменений изучаемых параметров в динамике производилось с использованием критерия Вилкоксона.

#### 2.4 Рентгенохирургическое лечение церебрального ангиоспазма

В повседневной практике клиники используется рентгенохирургический метод лечения и профилактики церебрального вазоспазма – химическая ангиопластика спазмолитическими препаратами (Микеладзе К. Г. и соавт., 2018; Connolly E. S. Jr. et al., 2012; Meng L. et al., 2016; Duman E. et al., 2017; Adami D. et al., 2018; Al-Mufti F. et al., 2018; Ehrlich G. et al., 2019).

Ранее описанные методики ХА с применением нимодипина основаны на доставке микрокатетером, установленным максимально близко к участку стеноза малых доз нимодипина (до 120 микрограммов), при этом процедуры также как и в нашем исследовании продолжали до разрешения ЦВ по данным ЦАГ (Duman E. et al., 2017). Во время исследования нами применялся диагностический катетер 5Fr, который устанавливался в проксимальном (С1) сегменте внутренней сонной или V1-сегменте позвоночной артерии (при отсутствии устьевого поражения в каротидном и вертебробазилярном бассейнах). Более проксимальное располо-

жение катетера обеспечивает большую безопасность процедуры (отсутствует необходимость применения направляющего катетера большего, чем диагностический, наружного диаметра, а также дополнительной системы промывки). Однако при проксимальном позиционировании катетера требуется большее количество препарата для достижения целевого результата. В то же время следует отметить, что применение диагностического катетера, в условиях необходимости ежедневного повторения процедуры, является более доступным технически и экономически.

В качестве доступа к целевым церебральным бассейнам используется пункция бедренной (правой или левой) или лучевой артерии справа и установка в соответствующую артерию интродюсера 5 Fr (Фрэнч). При необходимости интродюсер может быть оставлен в бедренной артерии на срок до 5 суток, и находиться там, если не возникает симптомов системной воспалительной реакции, для обеспечения рентгенохирургического сосудистого доступа. Из лучевой артерии интродюсер удаляется сразу после окончания операции, ввиду быстрого развития тромбоза артерии. Исключением является необходимость инвазивного мониторинга артериального давления, при котором интродюсер в лучевой артерии фиксируется на весь период наблюдения.

Через интродюсер заводится диагностический катетер 5 Fr (Фрэнч) попеременно в правую внутреннюю сонную артерию, левую внутреннюю сонную артерию и правую или левую позвоночную артерию, при подозрении на вазоспазм в вертебробазиллярном бассейне, выполняется церебральная ангиография.

Целью контрольной церебральной ангиографии является выявление вазоспазма, а при его наличии - оценка степени выраженности и распространенности. На основе полученных данных определяются церебральные артерии, которые необходимо подвергнуть химической ангиопластике и количество вводимого препарата. Также выставляются показания для проведения или прекращения последующей химической ангиопластики, а также оценивается эффект от предшествующих манипуляций.

Выраженным церебральным вазоспазмом считается сужение просвета артерии до 50% и более. Распространенным считается спазм более одного сегмента церебральной артерии или развитие спазма более чем в одной церебральной артерии.

Для химиоангиопластики применяется вазодилатирующие препараты и их комбинации согласно Рекомендациям по ведению пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием (в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Инсульта 2012 г., уровень доказательности применения механической ангиопластики и/или селективной интраартериальной химиоангиопластики имеет класс IIa, уровень доказательности B) (Connolly E. S. Jr. et al., 2012; Meng L. et al., 2016), безопасность которых показана в ряде крупных исследований (Микеладзе К. Г. и соавт., 2018; Adami D. et al., 2018; Al-Mufti F. et al., 2018; Ehrlich G. et al., 2019). Необходимо отметить, что в актуальных исследованиях, посвященных внутриартериальному введению вазодилататоров, можно выделить два основных препарата: нимодипин и верапамил (Микеладзе К. Г. и соавт., 2018; Connolly E. S. Jr. et al., 2012; Meng L. et al., 2016; Findlay J. M. et al., 2016; Al-Mufti F. et al., 2018).

У пациентов с выраженным ЦВ применялись следующие режимы дозирования: нимодипин в суммарной дозе до 20 мг или верапамил в дозе до 50 мг на одну химиоангиопластику на физиологическом растворе. При верификации выраженного ангиоспазма с сужением просвета от 50% до 70% ХА выполнялась один раз в 48 часов, а при стенозе выше 70% – один раз в 24 часа.

## 2.6 Характеристика препаратов, использованных для химиоангиопластики

Для интраартериального введения использовались два препарата:

1. Нимотоп (раствор для инфузий, Байер Фарма АГ, Германия). АТХ С08СА06 Нимодипин. Фармакологические группы: нейропротекторы, блокаторы кальциевых каналов.

Состав (раствор для инфузий, 1 фл. 50 мл) – активное вещество: нимодипин

– 10 мг, вспомогательные вещества: этанол 96% – 10 г; макрогол 400 – 8,5 г; натрия цитрат – 0,1 г; кислота лимонная безводная – 15 мг; вода для инъекций – 31,225г. Фармакологическое действие – нейропротективное, сосудорасширяющее.

2. Верапамила гидрохлорид 0,25% (раствор для инфузий, ООО «ОЗОН», Россия). АТХ C08DA01 Верапамил. Фармакологическая группа: блокаторы кальциевых каналов.

Состав (раствор для инфузий, 1 ампл. 2 мл) – активное вещество: верапамила гидрохлорид – 2,500 мг на 1 мл; вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 18,490 мг; натрия хлорид – 8,500 мг; 1М раствор натрия гидроксида – 0,175 мл; 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты – 0,120 мл; вода для инъекций – до 1 мл. Фармакологическое действие – Блокатор "медленных" кальциевых каналов.

## 2.7 Оценка исходов лечения пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

Исходы лечения оценивались с использованием следующих методик:

- расширенная шкала исходов Глазго (GOSE);
- модифицированная шкала Рэнкина (mRS);

Применение указанных выше шкал и классификаций способствовало стандартизации полученных в ходе исследования результатов.

Исход лечения пациентов с аневризматическим САК оценивался по расширенной шкале исходов Глазго (Jennett B. et al., 1975; Wilson J. T. et al., 1998) (Glasgow Outcome Scale Extended, GOSE), которая учитывает остаточные психоневрологические нарушения и социальную активность пациентов (Приложение Б).

Также результаты лечения оценивались по модифицированной шкале Рэнкина (Schleder S. et al., 2013), являющейся универсальным инструментом оценки независимости и снижения или утраты трудоспособности пациентов: 0 – отсутствие симптомов заболевания; 1 – нет существенных нарушений



жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; способен выполнять все обычные повседневные обязанности; 2 – легкое нарушение жизнедеятельности; отсутствует способность выполнять некоторые прежние обязанности, но пациент справляется с собственными делами без посторонней помощи; 3 – умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но способен передвигаться без посторонней помощи; 4 – выраженное нарушение жизнедеятельности; пациент не способен ходить без посторонней помощи, не справляется со своими телесными (физическими) потребностями без посторонней помощи; 5 – грубое нарушение жизнедеятельности: пациент прикован к постели, недержание кала и/или мочи, нуждается в постоянной помощи медицинского персонала; 6 – смерть пациента.

## 2.8 Статистический анализ

При статистической обработке данных применяли программу STATISTICA 12.0 (Statsoft, Dell, США). При анализе полученных данных решались такие задачи, как описание изучаемых параметров, оценка значимости различия количественных и качественных показателей в группах, оценка связи между показателями.

В ходе обработки и анализа полученных данных применялись следующие методы статистического анализа: определение характеристик переменных; проверка гипотезы о происхождении групп с применением критерия Пирсона хи-квадрат (при его неустойчивости использовался точный метод Фишера); сравнение независимых групп производилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (для двух групп); дисперсионный анализ ANOVA (Н-тест Краскела-Уоллиса), который использовался при числе групп сравнения более двух; корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Кенделла. Анализ выживаемости проводился по методике Каплана-Мейера. За значимые принимали отличия при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

#### 3.1 Общая характеристика пациентов

В основе исследования лежат результаты лечения 236 пациентов с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии, проходивших лечение в Ставропольской краевой клинической больнице с 2012 по 2020 гг. Все пациенты госпитализированы в экстренном порядке. В зависимости от пола пациенты распределились следующим образом: из 236 пациентов – 116 (50,85%) мужчин и 120 (49,15%) женщин. Средний возраст  $51,11 \pm 12,71$  г. (min 18; max 74 лет): мужчин –  $46,73 \pm 12,22$  г.; женщин –  $53,39 \pm 12,35$ .

По степени тяжести пациентов при поступлении, оцененной по шкале ком Глазго (GCS) получены следующие результаты: ясное сознание – у 99 пациентов, оглушение (13-14 баллов) – 112 пациентов, у 18 пациентов оценка по GCS соответствовала сопору, кома диагностирована у 7 пациентов. Медиана оценки по шкале ком Глазго составила 14 баллов с ИКР от 14 до 15.

По шкале качества жизни Карновски при поступлении пациенты распределены следующим образом: у 28 пациентов активность составила 20%; у 56 – 30%; у 43 – 40%; у 109 пациентов – 50% (рисунок 2). Медиана оценки пациентов при поступлении по шкале качества жизни Карновски составила 40% (ИКР от 30 до 50).

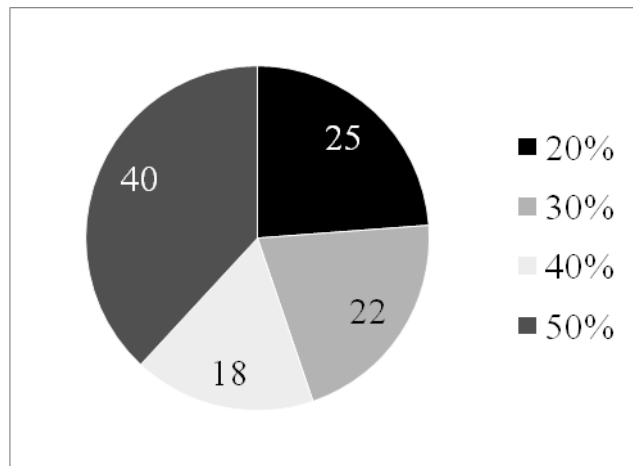


Рисунок 2 – Оценка качества жизни пациентов по шкале Карновски при поступлении

При анализе клинической тяжести субарахноидального кровоизлияния, оцененной с использованием шкалы Hunt-Hess получены следующие данные (рисунок 3): I степень тяжести – 3 пациента, II – 12, III – 91, IV степень тяжести – 114, V – у 16 пациентов. Медиана степени тяжести составила 4 с ИКР 3-4 балла.

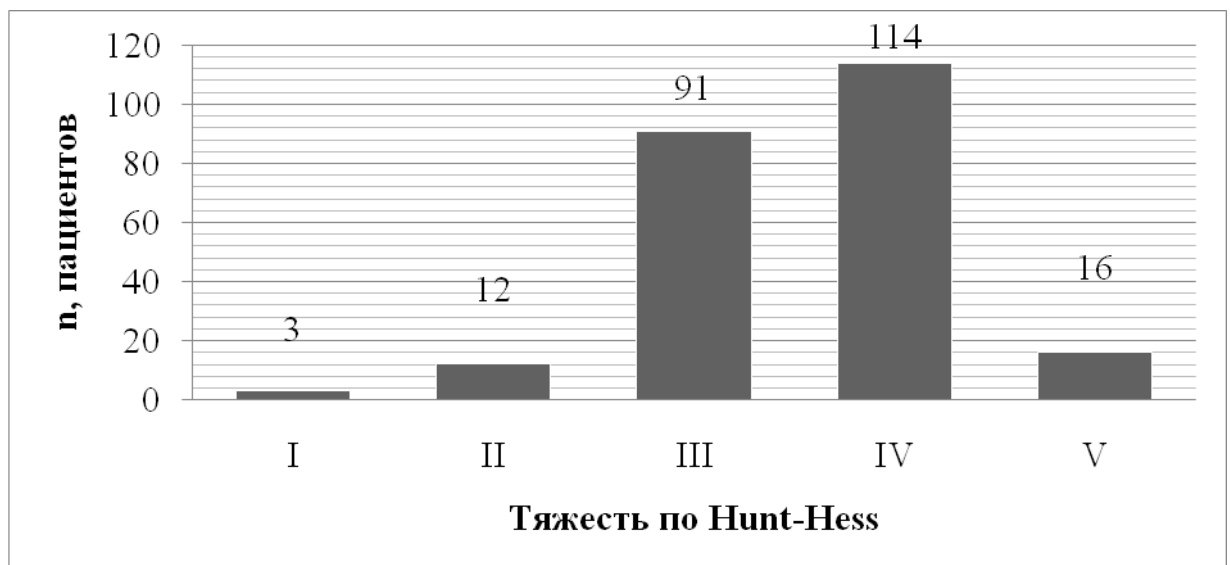


Рисунок 3 – Степень тяжести САК по Hunt-Hess

В качестве инструментальных шкал, использованных в исследовании, применены шкалы Fisher и Graeb. Согласно шкале Fisher получены следующие данные (рисунок 4): Fisher I – 14 пациентов; II – 30; III – 46; IV – 146, соответственно. Медиана тяжести аневризматического САК по Fisher 4 (ИКР 3-4

балла). Таким образом, 61,8% пациентов имели внутримозговую гематому (ВМГ) и/или внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК).

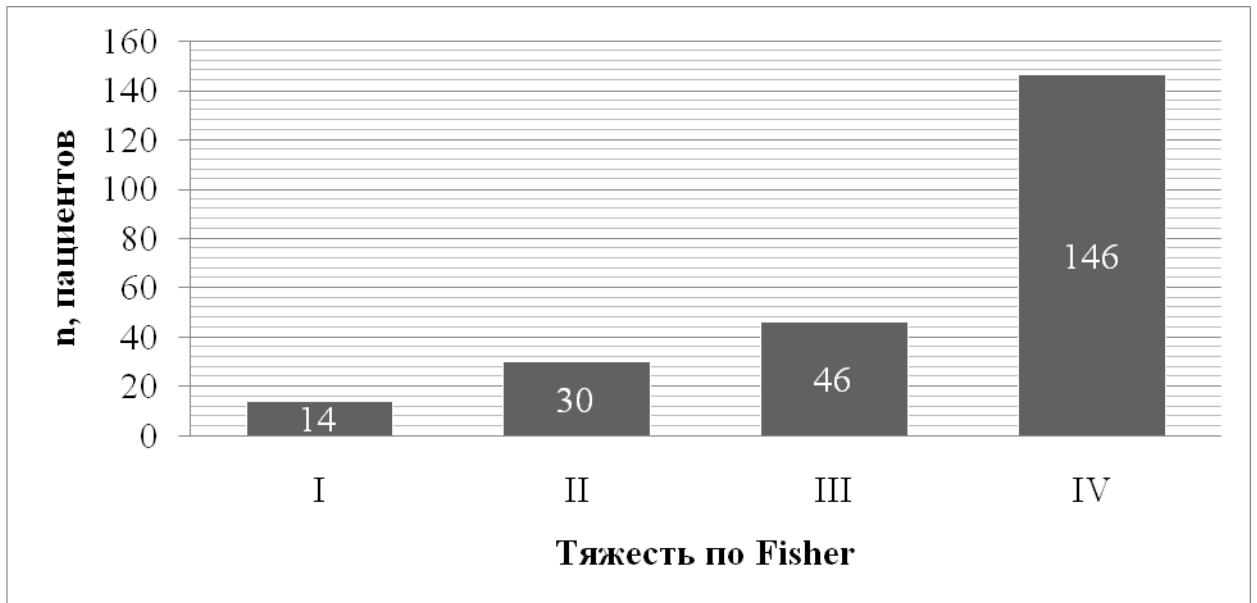


Рисунок 4 – Тяжесть САК по шкале Fisher

Внутрижелудочковое кровоизлияние верифицировано у 101 пациента. По степени тяжести по шкале Граеб у пациентов получены следующие данные: 1 балл – 9 пациентов, 2 балла – 32; 3 – 16, 4 – 22; 5 – 7; 6 – 8; 7 – 3; 8 – 4 (рисунок 5).

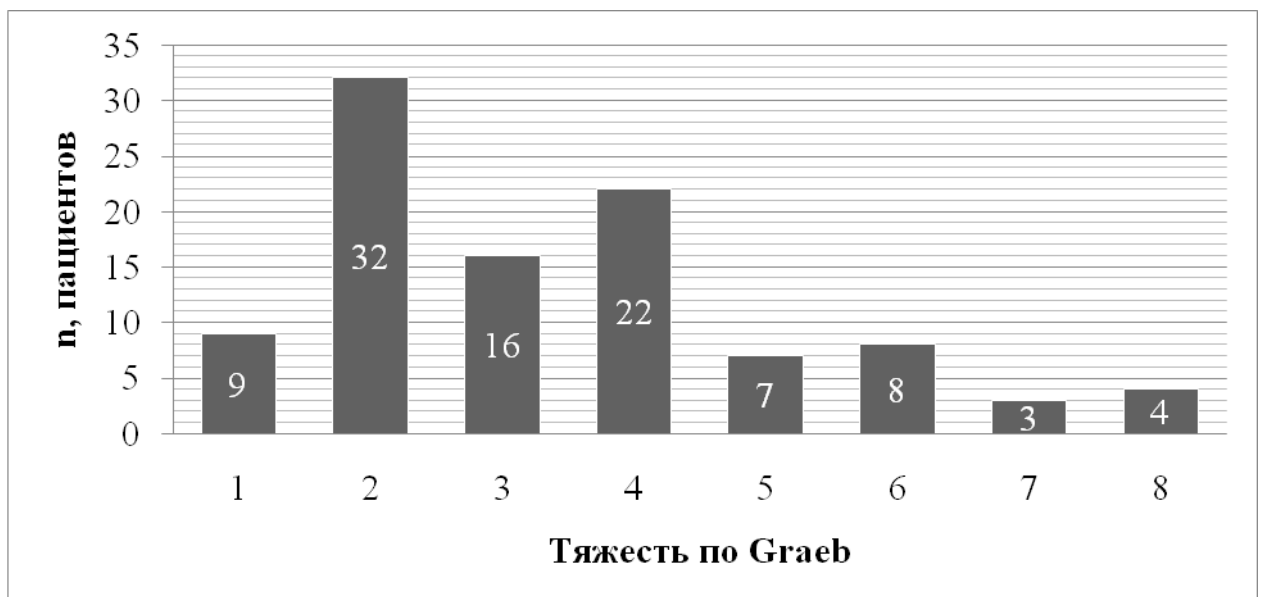


Рисунок 5 – Тяжесть САК по шкале Граеб

Распределение пациентов по степени тяжести внутрижелудочкового кровоизлияния представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Степени тяжести ВЖК по классификации Graeb

Степень тяжести	п, пациентов
I степень	41
II степень	53
III степень	7

Изолированное субарахноидальное кровоизлияние (конвекситальное и/или базальное) отмечено у 99 пациентов, что САК в сочетании с внутрижелудочковым кровоизлиянием выявлено у 55 пациентов, субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние в 43-х случаях, а САК, ВЖК и ВМГ – у 39 пациентов (рисунок 6).

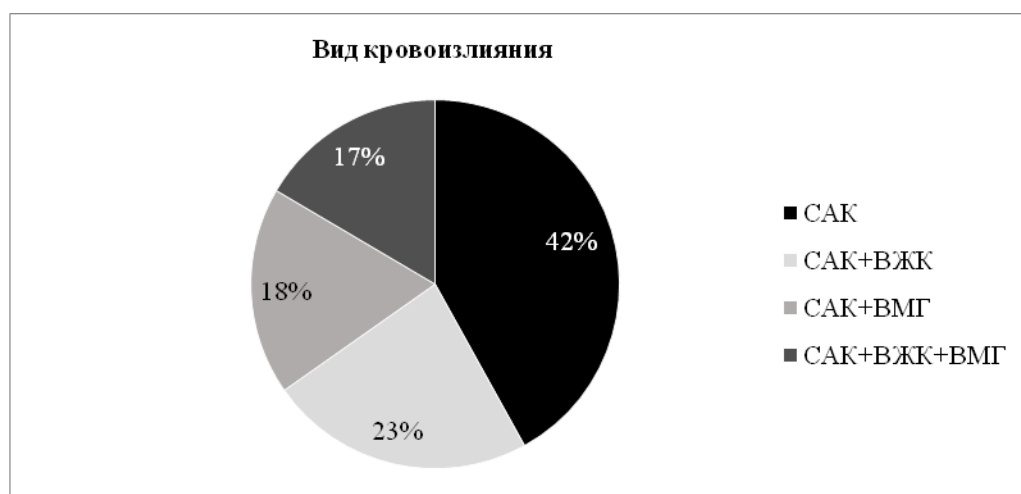


Рисунок 6 – Вид кровоизлияния

У всех пациентов, включенных в исследование, верифицирован выраженный церебральный вазоспазм (как осложнение САК). По классификации ЦВ пациенты распределены следующим образом: выраженный распространенный ЦВ (IV тип) диагностирован у 221 пациента, выраженный нераспространенный (III тип) у 15 пациентов.

Объем внутримозговой гематомы до 30 мл визуализирован у 66 пациентов, ВМГ больше 30 мл – в 16 случаях. Медиана объема ВМГ составила 11 мл с ИКР от 5 до 20.

Вторичное ишемическое повреждение головного мозга вследствие церебрального вазоспазма верифицировано у 85 пациентов, что составило 36% (рисунок 7).

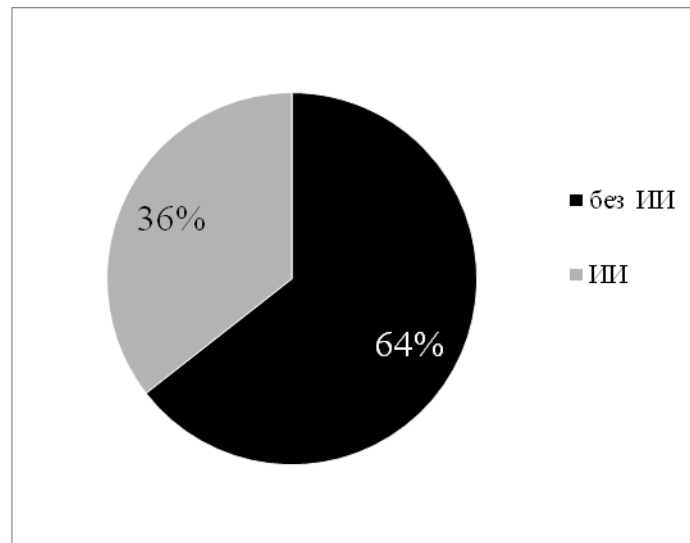


Рисунок 7 – Частота вторичных ишемических изменений

В зависимости от локализации церебральной аневризмы получены следующие данные (рисунок 8): в С2-С5 сегментах внутренней сонной артерии локализовались 54 аневризмы (22,8%); в бассейнах передних мозговых артерий 132 (55,9%); в бассейнах средних мозговых артерий – 44 (18,6%); в вертебробазиллярном бассейне – 6 (2,5%) аневризм.

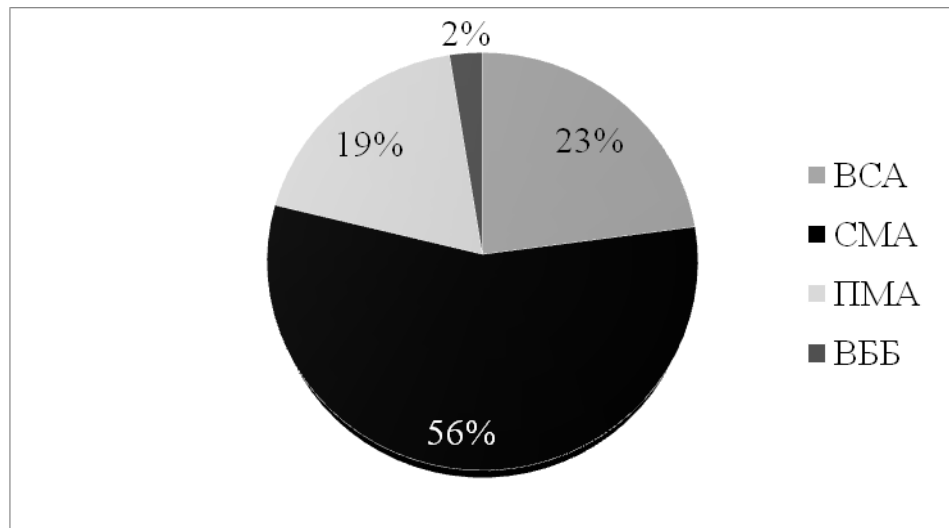


Рисунок 8 – Локализация церебральных аневризм

Множественные (2 и более) аневризмы верифицированы у 43 (18,2%) пациентов: 37 пациентов – две аневризмы; 3 аневризмы – у 7-ми; 6 аневризм – у 1-го пациента.

В зависимости от размера аневризмы получены следующие данные (рисунок 9): милиарные аневризмы верифицированы у 47 пациентов, обычные – у 157, большие у 31, гигантская выявлена в 1 случае.

Соотношение тело/шейка церебральной артериальной аневризмы составило  $0,72 \pm 0,23$  (рисунок 9).

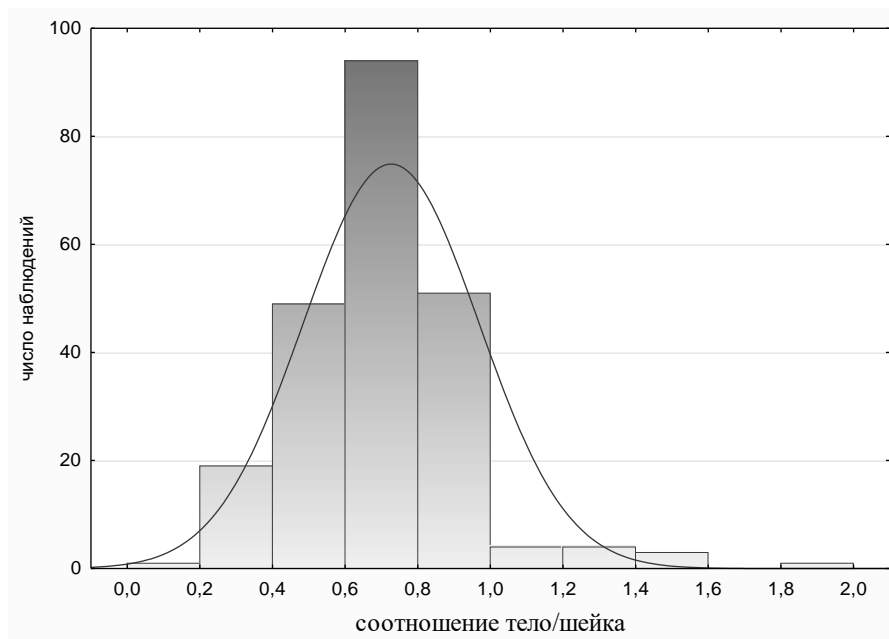


Рисунок 9 – Соотношение тело/шейка АА

Дополнительные нейрохирургические пособия были показаны и выполнены 56 пациентам (23,72%), при этом 16 потребовалось наложение наружного вентрикулярного дренажа или вентрикулоперитонеального шунта; 7 – удаление внутримозговой гематомы, 2 – установка люмбоперитонеального шунта; 14 пациентам – декомпрессивная гемикраниэктомия.

При анализе анамнестических данных установлено, что гипертоническая болезнь встречалась у 80,5% (190) пациентов; острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (включая транзиторные ишемические атаки) – у 22,45% (53) пациентов; дислипидемии – у 35,16% (83) пациентов; сахарный диабет – у 5,93% (14) пациентов (таблица 6).

Таблица 6 – Частота встречаемости сопутствующей патологии

Патология	п, пациентов	%	Средний возраст, лет	М:Ж
Гипертоническая болезнь	190	80,50	54,00±10,34	86:104
ОНМК	53	22,45	60,54±7,13	26:27
Дислипидемия	83	35,16	56,12±11,25	46:37
Сахарный диабет	14	5,93	58,32±9,16	3:11

В зависимости от радикальности окклюзии полости аневризмы установлено (рисунок 10): тотальная окклюзия полости аневризмы (тип А) выполнена 128 (54,23%) пациентам; окклюзия тела и дна аневризмы (тип В) – 77 (32,62%) пациентам; сохранение признаков заполнения тела и шейки аневризмы контрастным веществом сохранялось у 22 (13,15%) пациентов (тип С).



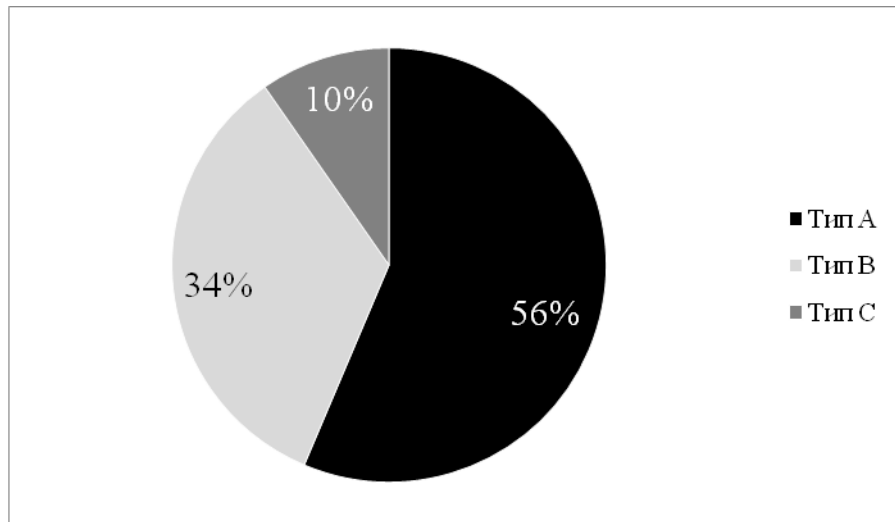


Рисунок 10 – Степень радикальности окклюзии полости аневризмы

В ходе исследования из 236-ти пациентов у 58-ми зарегистрирован летальный исход: во всех случаях смерть наступила вследствие осложнений основного заболевания (рисунок 11).

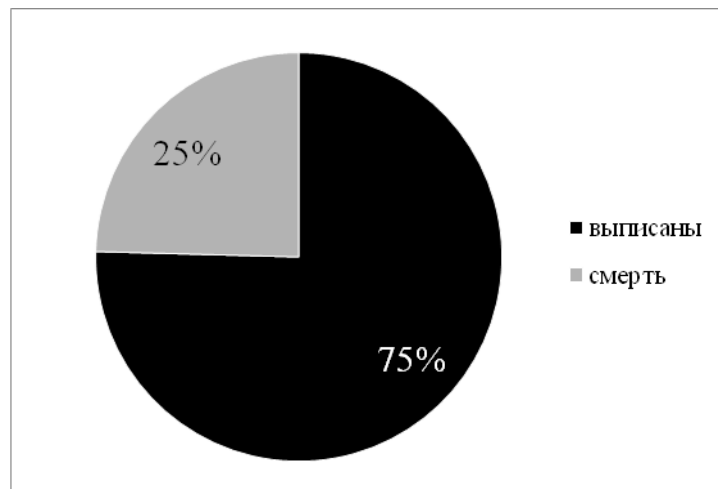


Рисунок 11 – Структура летальности

Структура летальности в зависимости от тяжести САК представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Структура летальности в остром периоде в зависимости от клинической тяжести САК

Тяжесть по Hunt-Hess	п, умерших (%)	п, всего	мужчины/женщины (умершие)	Возраст, лет (умершие)
I	0	3	0/0	-/-
II	1 (8,30)	12	1/0	31
III	4 (4,30)	91	3/1	45,01±7,16
IV	41 (35,96)	114	23/18	57,04±11,38
V	12 (75,01)	16	9/3	47,58±9,12
Всего	58 (24,57)	236	36/22	50,19±11,26

В ходе проведенного анализа установлено, что в исследуемой когорте пациентов преобладали среднетяжелые и тяжелые пациенты. Также показаны рентгеноанатомические особенности и результаты эндоваскулярного выключения аневризм из кровотока, представлена структура сопутствующей патологии с учетом гендерных и возрастных особенностей. Проанализирована летальность с учетом тяжести пациентов при поступлении, возраста и пола.

### 3.2 Исходы лечения пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием

В зависимости от методики лечения ЦВ пациенты были распределены на две группы. В первую вошли пациенты, которым выполнялась химическая ангиопластика при выраженном ЦВ, вторую (контрольную) составили пациенты, которым внутриартериальное введение спазмолитических препаратов не проводилось (находились на лечении в клинике до внедрения методики в практику). Пациенты обеих групп получали нимодипин энтерально в дозе 60 мг каждые 4 часа на всем протяжении лечения в стационаре.

Первая группа включала 179 пациентов: 84 (46,92%) мужчины, 95 (53,08%) женщин. Средний возраст пациентов составил 51,11±12,96 год. В зависимости от степени тяжести САК по шкале Hunt-Hess пациенты распределились следующим

образом: I ст. – 2 (0,11%) пациента; II – 11 (6,14%); III – 72 (40,22%); IV – 85 (47,48%); V – 9 (5,02%). Среднее значение тяжести САК по Hunt-Hess составило  $3,70 \pm 0,77$  балла (95% ДИ 3,49 – 3,90).

Во вторую группу вошли 57 пациентов, из них 32 (56,14%) мужчины и 25 (43,86%) женщин, средним возрастом  $47,01 \pm 11,41$  г. По клинической тяжести САК верифицировано следующее распределение: I – 1 (1,75%) пациент, II – 1 (1,75%); III – 19 (33,33%); IV – 29 (50,87%); V – 7 (12,28%) пациентов, соответственно. Среднее значение тяжести САК по Hunt-Hess составило  $3,49 \pm 0,73$  балла (95% ДИ 3,38 – 3,60).

Сравнительная характеристика групп в зависимости от тяжести САК по классификации Hunt-Hess приведена в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика групп в зависимости от тяжести САК по Hunt-Hess

Тяжесть по Hunt-Hess	1 группа (n=179)	2 группа (n=57)	p, критерий хи-квадрат Пирсона
I	2	1	-/-
II	11	1	-/-
III	72	19	-/-
IV	85	29	-/-
V	9	7	-/-
Mean±SD (95%ДИ)	$3,70 \pm 0,77$ (95% ДИ 3,49 – 3,90)	$3,49 \pm 0,73$ (95% ДИ 3,49 – 3,90)	0,2172

Согласно оценке тяжести САК по шкале Fisher получены следующие результаты: в первой группе – 1 степень тяжести верифицирована у 10 (5,58%) пациентов; 2-ая у 19 (10,61%); 3-я – 34 (18,99%); 4-ая, соответственно, у 116 (64,80%). Медиана тяжести САК по Fisher составила 4 бала (ИКР 3-4). Во второй группе: 1 степень выявлена у 4 (7,01%) пациентов; 2 – у 11 (19,29%); 3 – у 12

(21,05%); 4 – у 30 (52,63%) обследованных. Медиана тяжести САК по Fisher составила 4 бала (ИКР 2-4). Сравнительная характеристика групп в зависимости от тяжести САК по шкале Fisher приведена на рисунке 12.

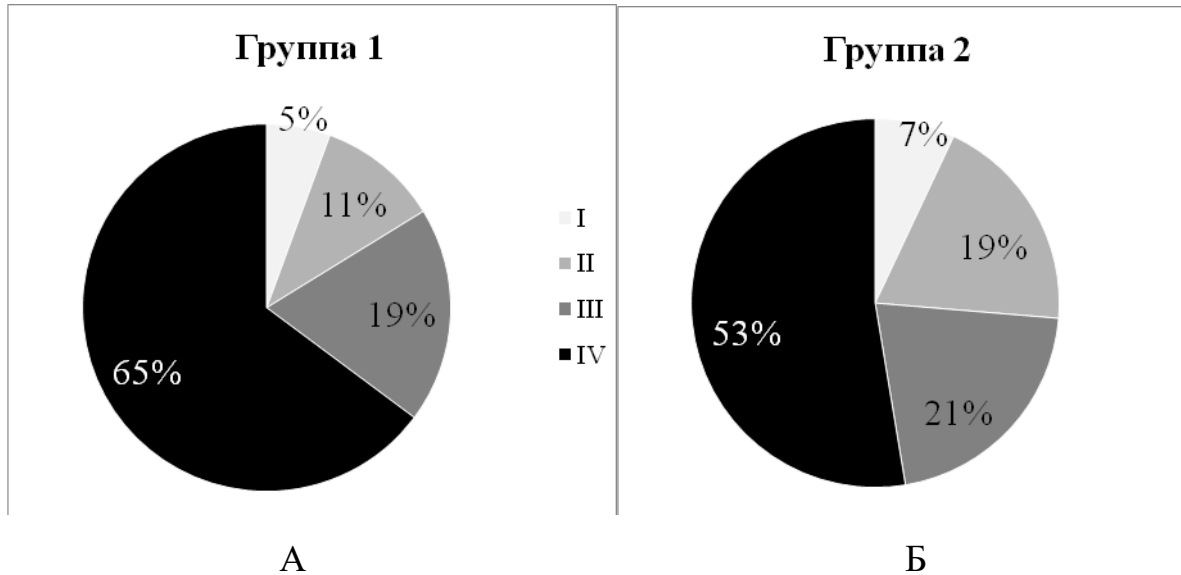


Рисунок 12 – Сравнительная характеристика групп в зависимости от тяжести САК по Fisher. А – группа пациентов, получавших ХА; Б – группа контроля

У 85 пациентов (47,48%) первой группы верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние, которое согласно тяжести по классификации Graeb определено как легкое (I степень) у 36 (42,35%) пациентов, средней тяжести (II степень) – 45 (52,94%) пациентов, тяжелое (III степень) – 4 пациента (4,71%)

Во второй группе получены следующие данные: всего пациентов с ВЖК 16 (28,07%), из них I степень – 5 (31,25%); II степень – 8 (50,00%); III степень – 3 (18,75%) пациентов.

Сравнительная характеристика групп в зависимости от тяжести САК по инструментальной шкале тяжести ВЖК по Graeb приведена в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика групп в зависимости от тяжести САК по Graeb

Тяжесть по Graeb	1 группа (n=85)	2 группа (n=16)	p, критерий хи-квадрат Пирсона
I	36	5	
II	45	8	
III	4	3	
Me (ИКР)	3 (ИКР 2-4)	4 (ИКР 2-5)	0,0804

В ясном сознании по шкале ком Глазго при поступлении находились 80 пациентов первой группы и 19 второй; в оглушении, соответственно, 82 и 30 пациентов; сопор определен у 13 и 5 пациентов, кома – у 4 и 3 пациентов. Медиана оценки по GCS в первой группе при поступлении составила 14 баллов с ИКР от 14 до 15, а во второй – 14 баллов с ИКР от 13 до 15. Статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,2627$ , критерий хи-квадрат Пирсона).

Сравнение пациентов по степени угнетения сознания при поступлении по GCS представлено на рисунке 13.

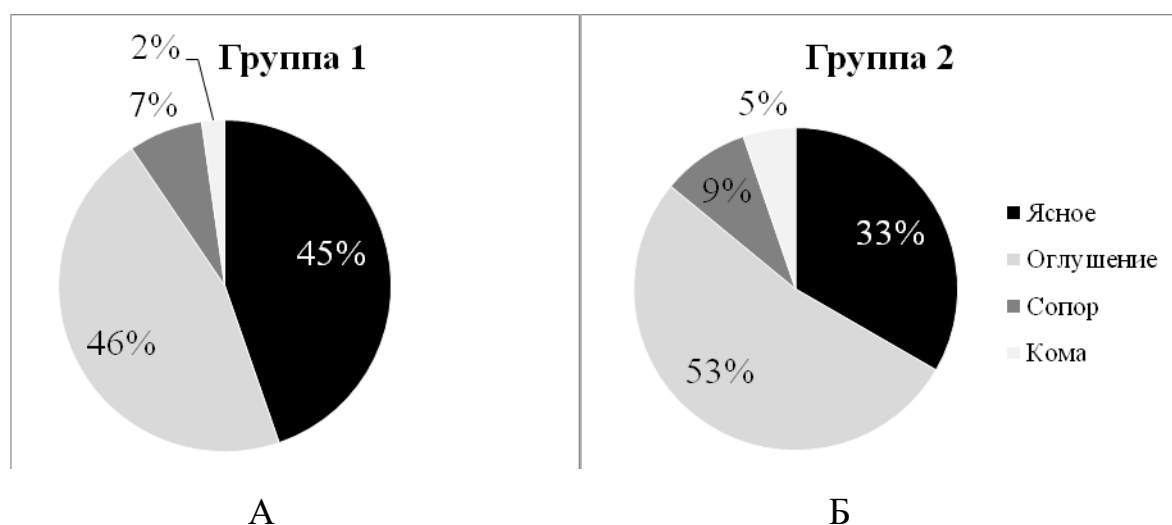


Рисунок 13 – Степень угнетения сознания по GCS по группам. А – группа пациентов, получавших ХА; Б – группа контроля

В зависимости от качества жизни при поступлении, оцененного по шкале Карновски, пациенты распределены следующим образом: пациенты, получавшие химическую ангиопластику: 20% – 19 (10,61%); 30% – 44 (24,58%) пациента; 40% – 29 (16,20%); 50% – 87 (48,60%) пациентов. В контрольной группе: 20% – 9 (15,78%) пациентов; 30% – 12 (21,05%); 40% – 14 (24,56%); 22 (38,29%) пациента – 50% (рисунок 14).

Медиана оценки по шкале Карновски у пациентов обеих групп составила 40% с ИКР от 30 до 50. Статистически значимых различий между группами по шкале Карновски не выявлено ( $p=0,2840$ , критерий хи-квадрат Пирсона).

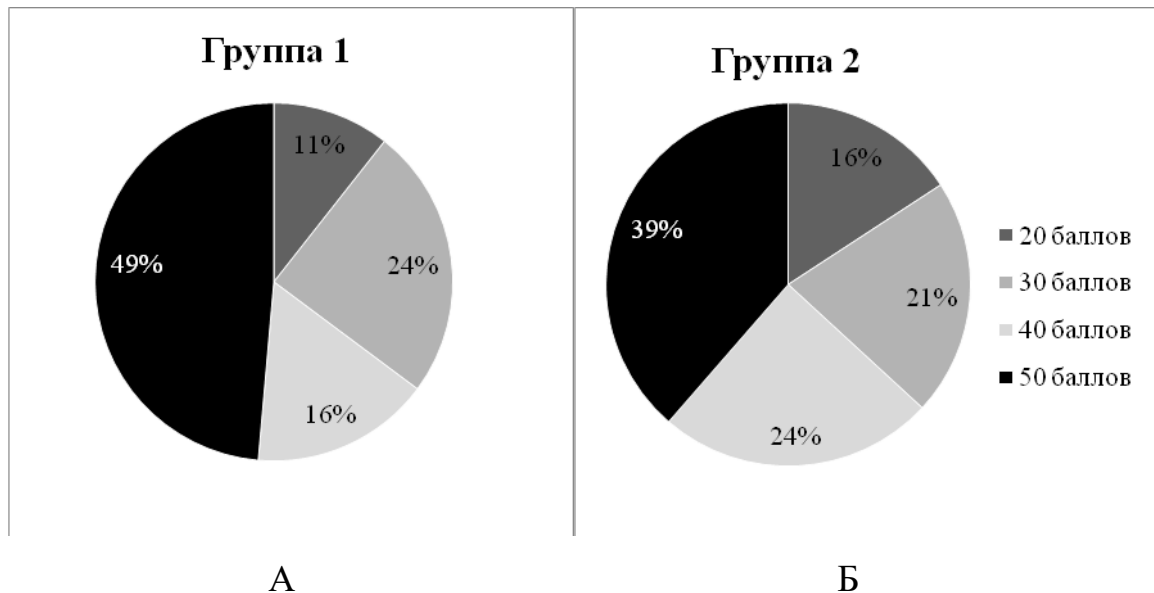


Рисунок 14 – Групповые различия в зависимости от качества жизни по Карновски при поступлении. А – группа пациентов, получавших ХА; Б – группа контроля

Резюмируя изложенные выше данные об исходной степени тяжести пациентов с аневризматическим ГИ установлено, что пациенты обеих исследуемых подгрупп были сопоставимы по тяжести заболевания, оцененной с применением клинических и инструментальных шкал, имеющих высокую прогностическую ценность. Как в группе пациентов, получавших ХА, так и в группе контроля преобладали среднетяжелые и тяжелые пациенты.

### 3.2.1 Анализ исходов лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом в зависимости от применения химической ангиопластики

Проведен анализ исходов лечения пациентов с использованием Модифицированной шкалы Рэнкина, Расширенной шкалы исходов Глазго и оценкой качества жизни по шкале Карновски.

При анализе данных по модифицированной шкале Рэнкина получены следующие данные: без симптомов заболевания выписаны в первой группе 30 (16,75%) пациентов; во второй группе – 2 (3,51%); без существенных нарушений жизнедеятельности – 56 (31,28%) пациентов; во второй группе, соответственно, 12 (21,05%); с легким нарушением жизнедеятельности 28 (15,64%) и 18 (31,57%) пациентов соответственно; с умеренным нарушением жизнедеятельности – 16 (8,93%) и 5 (8,77%) пациентов; с выраженным нарушением жизнедеятельности – 4 (2,23%) и 5 (8,77%) пациентов; грубое нарушение жизнедеятельности – 2 (1,11%) пациента основной группы; летальный исход отмечен в первой группе у 43 (24,02%) пациентов, во второй – у 15 (26,31%).

При оценке исходов лечения пациентов по модифицированной шкале Рэнкина, в зависимости от применения методики химической ангиопластики у пациентов установлено, что исходы лечения в двух группах статистически значимо отличались. Частота встречаемости благоприятных исходов лечения по шкале mRS выше в группе пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика ( $p=0,0048$ , точный критерий Фишера), связь между исследуемыми критериями средняя ( $V=0,28$ ). Шансы развития благоприятного исхода у пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика выше (рисунок 15), чем у пациентов, которым не проводилось внутриаартериальное введение спазмолитических препаратов ( $OR=0,730$  с 95% ДИ: 0,398-1,337).

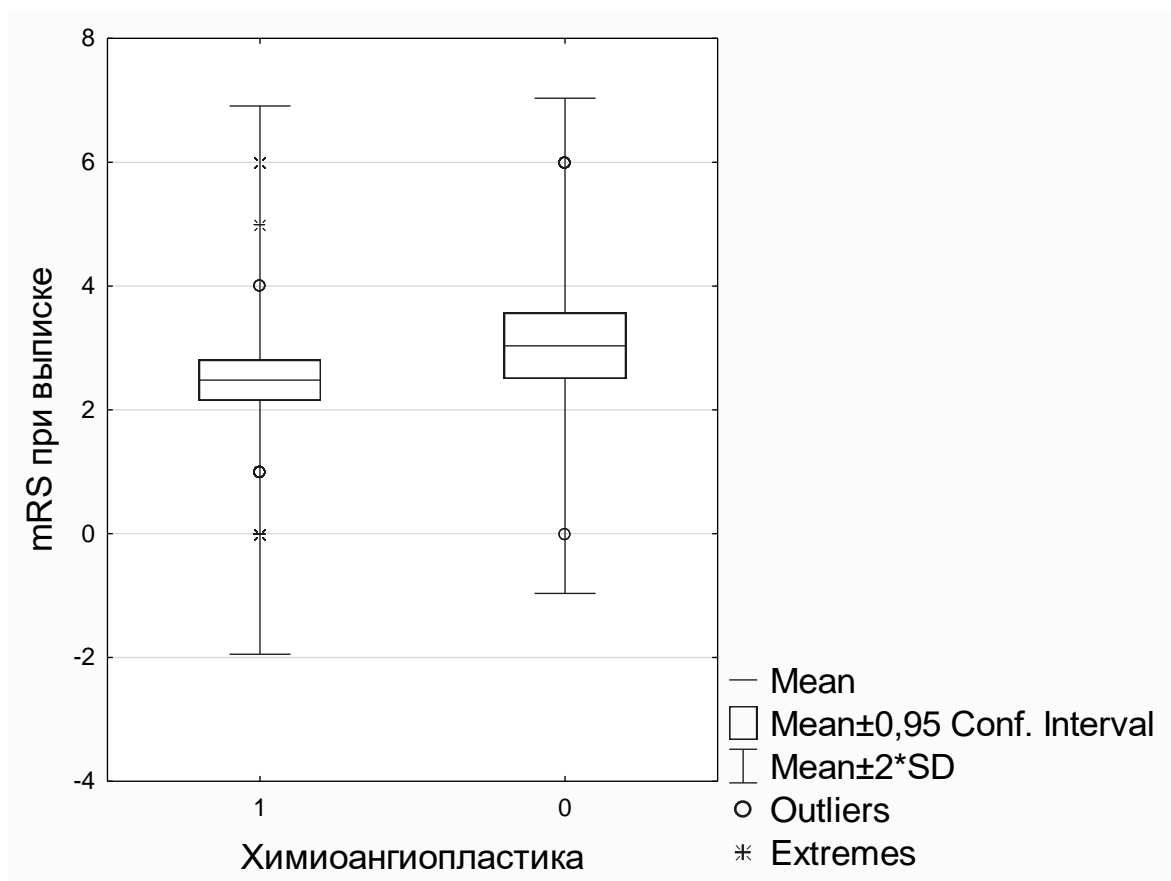


Рисунок 15 – Групповые различия исходов лечения пациентов по mRS

Выполненный анализ исходов лечения по расширенной шкале исходов Глазго (GOSE) позволил установить следующие различия между группами (таблица 10).

Таблица 10 – Межгрупповые различия исходов лечения по GOSE

Оценка по GOSE	Группа 1, n пациентов (%)	Группа 2, n пациентов (%)
1	43 (24,02%)	15 (26,31%)
2	0	0
3	6 (3,35%)	2 (3,50%)
4	1 (0,55%)	3 (5,26%)
5	6 (3,35%)	9 (15,78%)
6	12 (6,70%)	14 (24,56%)
7	29 (16,20%)	8 (14,03%)
8	82 (45,81%)	6 (10,52%)
Всего	179	57



При оценке зависимости исхода лечения пациентов по GOSE от проведения химической ангиопластики пациентам установлено, что исходы лечения в группах статистически значимо отличались. Частота встречаемости благоприятных исходов лечения по GOSE выше в группе пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика ( $p=0,0001$ , точный критерий Фишера), связь между исследуемыми критериями относительно сильная ( $V=0,43$ ). Вероятность наступления благоприятного исхода при выполнении химиоангиопластики у пациентов выше (рисунок 16), чем у пациентов, которым не проводилось внутриартериальное введение спазмолитических препаратов ( $OR=0,199$  при 95% ДИ: 0,102-0,392).

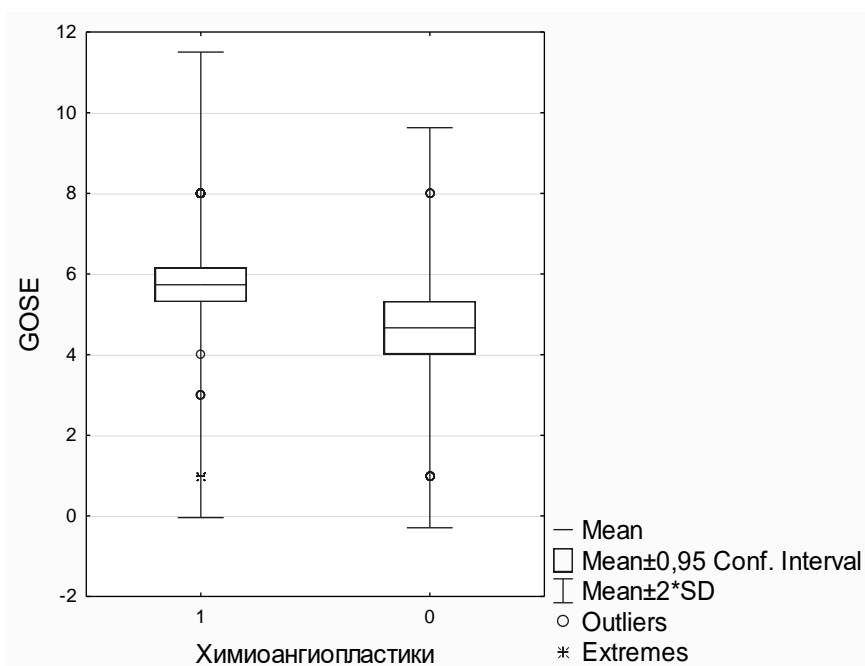


Рисунок 16 – Групповые различия исходов лечения пациентов по GOSE

При анализе исходов лечения по шкале качества жизни Карновски установлено: 0 (летальный исход) в первой группе отмечен у 43 (24%), а во второй – у 15 (26,3%) пациентов; 40% – 11 (6,1%) и 5 (8,8%) пациентов; 50% – 5 (2,8%) и 3 (5,3%); 60% – 29 (16,2%) и 6 (10,5%); 70% – 37 (20,7%) и 8 (15%); 80% – 30 (16,7%) и 12 (21%); 90% – 24 (13,1%) и 8 (14%) пациентов, соответственно.

При статистической оценке зависимости исхода лечения пациентов по шкале Карновски (рисунок 17) от применения методики химической ангиопластики, различий в исходах лечения между группами не установлено ( $p=0,7161$ , критерий хи-квадрат Пирсона,  $OR=0,934$  при 95% ДИ: 0,514-1,695), связь между исследуемыми критериями слабая ( $V=0,13$ ).

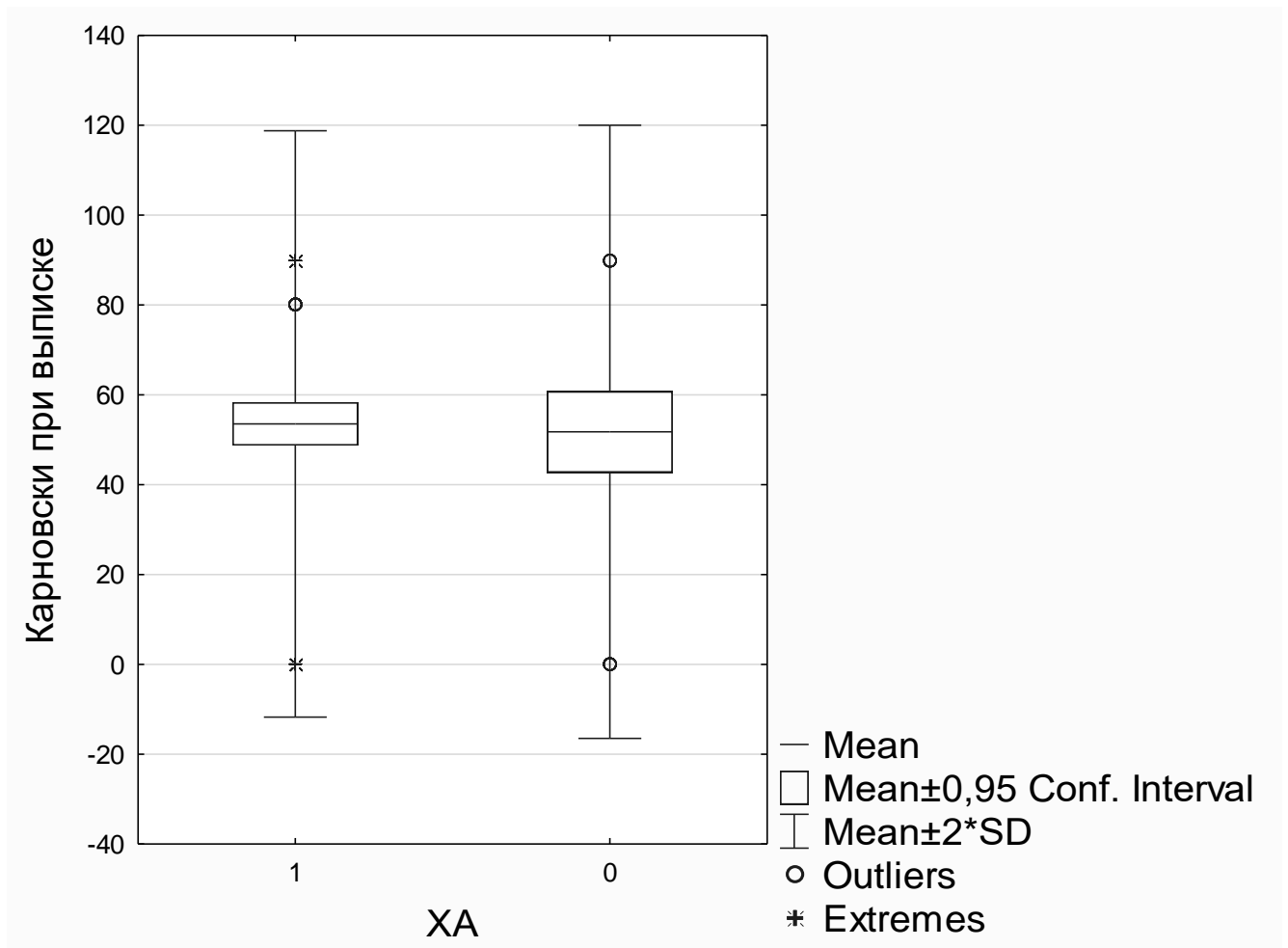


Рисунок 17 – Зависимость исхода лечения по шкале Карновски от применения химиоангиопластики

Таким образом, установлено, что у пациентов, которым выполнялась ХА исходы лечения по модифицированной шкале Рэнкина и расширенной шкале исходов Глазго были статистически значимо выше, чем у пациентов, не получавших вазодилататоры внутриаартериально, что свидетельствует о том, что методика улучшает функциональный исход лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом на фоне стандартной терапии.

### 3.2.2 Влияние химической ангиопластики на риск возникновения ишемических осложнений аневризматического геморрагического инсульта. Характеристика трехлетней выживаемости

Одним из наиболее грозных осложнений аневризматического ГИ, которое формируется вследствие церебрального сосудистого спазма, является вторичная или отсроченная ишемия головного мозга (рисунок 18). В группе пациентов, которым не проводилась химическая ангиопластика, данное осложнение по результатам нейровизуализационных методов исследования, встречалось в 28 (49,12%) случаях, тогда как в первой группе у 57 пациентов (31,8%).

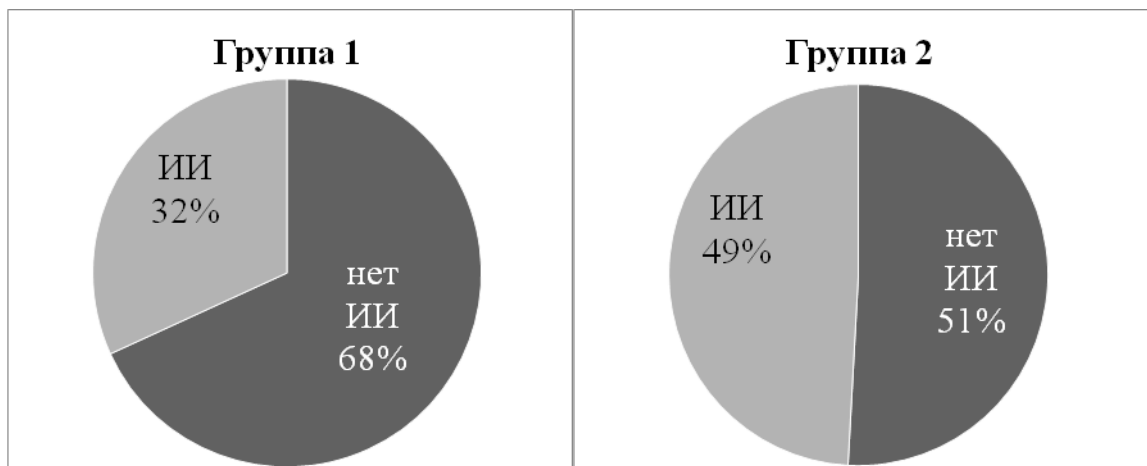


Рисунок 18 – Частота встречаемости вторичной ишемии в исследуемых группах

При проведении анализа вышеизложенных данных установлено, что в группе пациентов, которым не проводилась химическая ангиопластика церебральных артерий, частота вторичных (отсроченных) ишемических изменений была статистически значимо чаще ( $p=0,0179$ , критерий хи-квадрат Пирсона). Установлена слабая связь между изучаемыми критериями ( $V=0,15$ ). Вероятность развития отсроченной ишемии головного мозга у пациентов, которым не выполнялась химиоангиопластика выше, чем у пациентов первой группы ( $OR=0,527$  при 95% ДИ: 0,287-0,970) (рисунок 19).

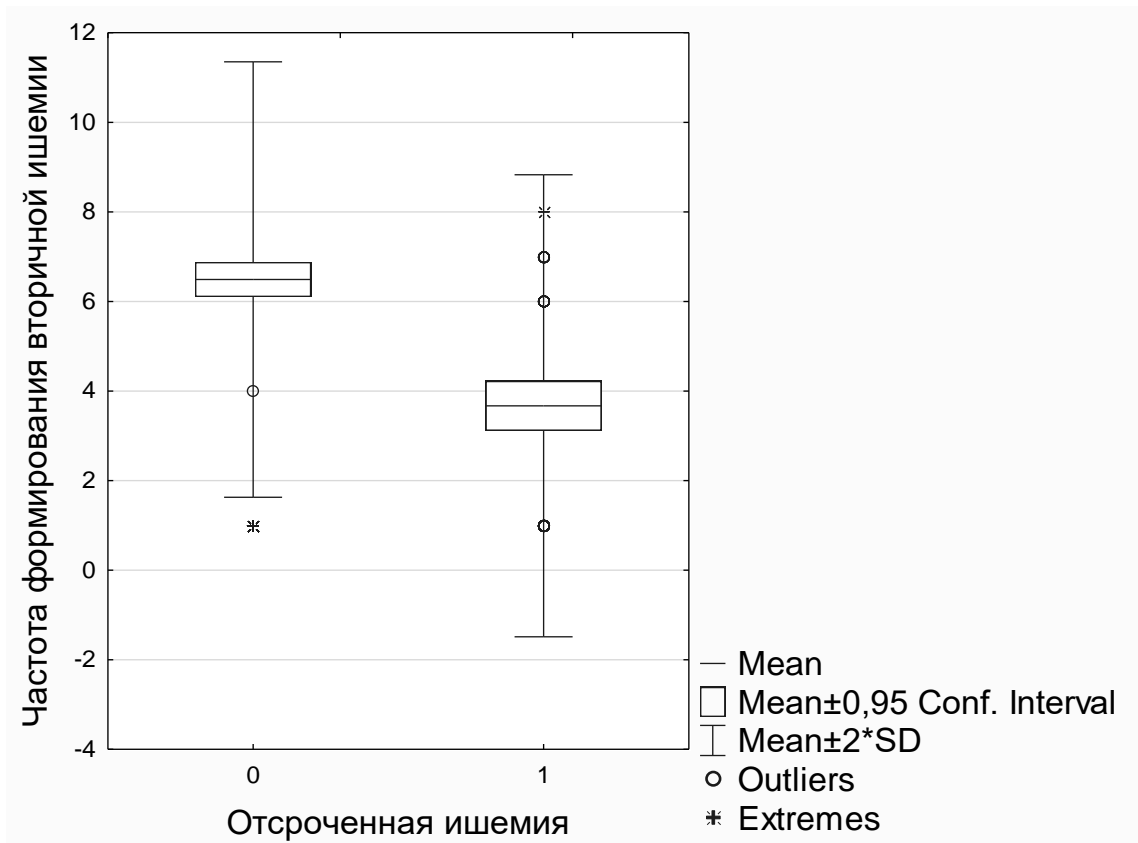


Рисунок 19 – Зависимость частоты формирования вторичной ишемии от применения химиоангиопластики

Проведенный анализ выживаемости (по методике Каплана-Мейера) показал влияние на этот показатель проведения пациентам химической ангиопластики растворами спазмолитических препаратов.

Определены временные интервалы через 6 месяцев (26 недель) после выписки из стационара (выполнение первого ангиографического контроля) и 36 месяцев (156 недель) после завершения лечения в стационаре (второй ангиографический контроль), в которые проводился осмотр с оценкой неврологического статуса и определением исхода лечения по модифицированной шкале Рэнкина. Как конечная точка отмечался летальный исход в течение периода наблюдения (36 месяцев).

Согласно данным, представленным на рисунке 21, частота наступления летального исхода у пациентов через 3 года после перенесенного аневризматического ГИ составила за период наблюдения (36 месяцев) в группе пациентов, которым проводилась химическая ангиопластика 25,7%, а в группе контроля –

42,1%. Отношения рисков возникновения указанных выше событий между группами составило 0,476 (95% ДИ 0,255 – 0,887,  $p=0,044$ , логарифмический ранговый критерий), что указывает на меньшую частоту развития событий в группе пациентов, которым выполнялось внутриартериальное введение спазмолитических препаратов. Различия между исследуемыми группами являлись статистически значимыми.

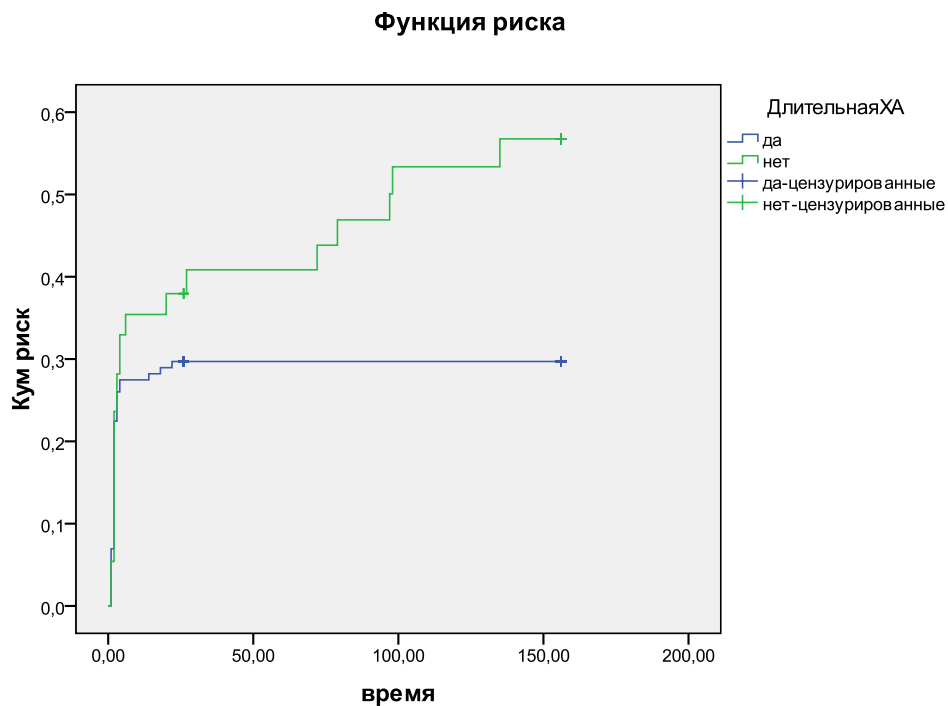


Рисунок 21 – Анализ выживаемости по группам

Резюмируя вышеизложенное установлено, что применение химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом способствует снижению вероятности развития вторичных ишемических изменений на фоне выраженного церебрального вазоспазма.

В ходе исследования показано, что внутриартериальное введение спазмолитических препаратов приводит к статистически значимому снижению вероятности развития летального исхода в течение 3-х лет.

## ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ И РЕНТГЕНОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА

### 4.1 Результаты клиникоренгенологической оценки церебрального вазоспазма в динамике

Выполнен анализ ангиограмм 105 пациентов с аневризматической болезнью головного мозга, осложнившейся геморрагическим инсультом. Проведенное исследование включало изучение изменений просвета интракраниальных артерий при поступлении, на «пике» церебрального вазоспазма, а также при обратном развитии вазоспазма. Кроме того выполнялась оценка эффективности проводимой терапии во время лечения на фоне применения внутриаартериального введения спазмолитических препаратов.

Пациенты были распределены на три подгруппы: первой подгруппе химическая ангиопластика выполнялась раствором нимодипина (n=40), второй (30 пациентов) выполнялось внутриаартериальное введение верапамила, и третью, контрольную подгруппу составили пациенты, которым не выполнялась химическая ангиопластика (n=35). Пациенты третьей подгруппы проходили лечение в клинике до внедрения методики ХА в практику.

Средний возраст пациентов в подгруппах и различия по полу представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Возрастные и гендерные различия между подгруппами

Подгруппа	n, пациентов	мужчины/женщины	Возраст, лет
I	40	17/23	53,4±19,89
II	30	13/17	45,56±9,91
III	35	15/20	44,48±12,16
Всего	41 (35,96)	45/60	48,19±12,85

Анализ состояния пациентов на групповом уровне выявил, что в зависимости от степени тяжести САК по шкале Hunt-Hess пациенты первой подгруппы распределились следующим образом: I балл – 0 пациентов, II – 8 (20%); III – 16 (40%); IV – 15 (37,5%); V – 1 (2,5%) пациент. Медиана тяжести по Hunt-Hess составила 3 балла с ИКР от 3 до 4.

При анализе данных, полученных по шкале Fisher выявлено: 2 степень тяжести – 1 (2,5%) пациент, 3 – 11 (27,5%); 4 степень тяжести выявлена у 28 (70%) пациентов 1 подгруппы. Медиана тяжести по Fisher равнялась 4 баллам (ИКР от 3 до 4).

По шкале ком Глазго при поступлении установлено: ясное сознание у 5 (12,5%) пациентов, оглушение у 24 (60%); сопор у 10 (25%); кома верифицирована у 1 (2,5%). Медиана тяжести по GCS – 14 баллов (ИКР 12 – 14).

В зависимости от оценки по шкале качества жизни Карновски 20% – 3 (7,5%) пациента, 30% – 3 (7,5%); 40% – 10 (25%); 50% – 24 (60%) пациента. Медиана качества жизни по шкале Карновски составила 50% с ИКР от 40 до 50.

Анализ степени тяжести пациентов второй подгруппы показал, что медиана степени тяжести САК по Hunt-Hess составила 3 бала с ИКР от 3 до 4, при этом пациенты распределились следующим образом: I балл – 0 пациентов, II – 7 (23,3%); III – 12 (40%); IV – 9 (30%); V – 2 (6,7%) пациента.

При анализе данных по шкале Fisher выявлено: 2 степень тяжести – 4 (13,4%) пациента, 3 – 10 (33,3%); 4 – 16 (53,3%). Медиана тяжести по Fisher равнялась 4 баллам (ИКР от 3 до 4).

По шкале ком Глазго при поступлении пациенты второй подгруппы распределились следующим образом: ясное сознание у 7 (23,3%) пациентов, оглушение у 17 (56,7%); сопор у 6 (20%). Медиана тяжести по GCS – 14 баллов (ИКР 13 – 14).

По шкале качества жизни Карновски 20% – 2 (6,7%) пациента, 30% – 3 (10%); 40% – 9 (30%); 50% – 16 (53,3%) пациентов. Медиана качества жизни по шкале Карновски составила 50% с ИКР от 40 до 50.

В третьей подгруппе, представленной 35 пациентами, получены следующие данные: медиана тяжести по Hunt-Hess составила 4 балла с ИКР от 3 до 4, а пациенты распределились следующим образом: I степень – 1 (2,9%) пациент; II – 1 (2,9%); III – 14 (40%); IV – 17 (48,6%); V – 2 (5,6%) пациента.

По шкале Fisher 1 степень выявлена у 3 (8,6%) пациентов; 2 – у 7 (20%); 3 – 7 (20%); 4 – у 18 (51,4%) пациентов. Медиана тяжести по Fisher составила 4 балла (ИКР от 2 до 4).

По GCS ясное сознание сохранилось у 9 (25,7%) пациентов; у 23 (65,7%) – оглушение, сопор – у 3 (8,6%) пациентов. Медиана тяжести по GCS – 14 баллов (ИКР 13 – 15).

Активность по шкале Карновски у пациентов 3 подгруппы: 20% – 2 (5,7%); 30% – 1 (2,8%); 40% – 9 (25,8%); 50% – 23 (65,7%). Медиана качества жизни по шкале Карновски составила 50% с ИКР от 40 до 50.

В таблице 12 представлены данные тяжести САК по инструментальным и клиническим шкалам.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика исходной тяжести пациентов по подгруппам

Степень тяжести	Подгруппа 1 (n=40) (%)	Подгруппа 2 (n=30) (%)	Подгруппа 3 (n=35) (%)	р, критерий хи-квадрат Пирсона
1	2	3	4	5
Hunt-Hess				p=0,2944
I	0	0	1 (2,9%)	
II	8 (20,0%)	7 (23,3%)	1 (2,9%)	
III	16 (40,0%)	12 (40,0%)	14 (40,0%)	
IV	15 (37,5%)	9 (30,0%)	17 (48,6%)	
V	1 (2,5%)	2 (6,7%)	2 (5,6%)	
Fisher				p=0,5596
I	0	0	3 (8,6%)	
II	1 (2,5%)	4 (13,4%)	7 (20,0%)	
III	11 (27,5%)	10 (33,3%)	7 (20,0%)	
IV	28 (70,0%)	16 (53,3%)	18 (51,4%)	



Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5
Шкала ком Глазго				p=0,2965
Ясное	5 (12,5%)	7 (23,3%)	9 (25,7%)	
Оглушение	24 (60,0%)	17 (56,7%)	23 (65,7%)	
Сопор	10 (25,0%)	6 (20,0%)	3 (8,6%)	
Кома	1 (2,5%)	0	0	
Качество жизни по шкале Карновски				p=0,9211
20%	3 (7,5%)	2 (6,7%)	2 (5,7%)	
30%	3 (7,5%)	3 (10,0%)	1 (2,8%)	
40%	10 (25,0%)	9 (30,0%)	9 (25,7%)	
50%	24 (60,0%)	16 (59,3%)	23 (65,7%)	

Далее произведен сравнительный рентгенологический анализ ангиограмм в динамике: при поступлении в стационар, на пике церебрального ангиоспазма, после введения спазмолитического препарата (в подгруппах пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика), при обратном развитии вазоспазма. При первичной оценке определены длины M1 и A1 сегментов с обеих сторон, а также сосудистые просветы в супраклиноидном отделе (перед бифуркацией внутренней сонной артерии), M1 и A1 сегментах в обоих каротидных бассейнах (в средней трети), P1 сегменты обеих задних мозговых артерий и просвет основной артерии (в средней трети) в вертебро-базиллярном бассейне.

Медианы просветов (диаметров) базальных сегментов интракраниальных артерий представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Диаметры базальных сегментов интракраниальных артерий

Артерия (сегмент)	Медиана диаметра сегмента (ИКР), мм
Супраклиноидный отдел (С5) справа	3,7 (3,2-4,1)
Супраклиноидный отдел (С5) слева	3,4 (2,6-3,8)
M1 правой СМА	2,5 (1,9-2,9)
M1 левой СМА	2,5 (2,2-2,8)
A1 правой ПМА	2,0 (1,5-2,3)
A1 левой ПМА	1,7 (1,3-2,1)
Основная артерия	4,5 (4,3-4,7)
P1 правой ЗМА	2,4 (2,4-2,7)
P1 левой ЗМА	2,4 (2,4-2,7)

Средние значения длины базальных сегментов интракраниальных артерий представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Средние значения длины базальных сегментов интракраниальных артерий

Исследуемая артерия (сегмент)	Длина (мм)
M1 правой СМА	15,66±5,16
M1 левой СМА	16,13±5,83
A1 правой ПМА	14,24±2,16
A1 левой ПМА	15,96±2,26

Далее выполнен статистический анализ, который показал отсутствие значимых различий медиан диаметров изучаемых сегментов интракраниальных артерий (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика диаметров базальных сегментов интракраниальных сегментов при поступлении в исследуемых подгруппах

Исследуемая артерия (сегмент)	Подгруппа 1 n=40, Ме (ИКР)	Подгруппа 2 n=30, Ме (ИКР)	Подгруппа 3 n=35, Ме (ИКР)	P, (Критерий Краскела- Уолиса)
1	2	3	4	5
Супраклиноидный отдел (С5) справа	3,3 (2,9-3,8)	4,0 (3,7-4,3)	3,7 (3,2-3,8)	0,0621
Супраклиноидный отдел (С5) слева	3,4 (2,6-3,9)	3,5 (2,8-3,8)	3,4 (2,4-3,8)	0,6698
M1 правой СМА	2,4 (1,9-2,9)	2,8 (2,3-3,1)	2,5 (1,8-2,9)	0,2474
M1 левой СМА	2,6 (2,2-2,9)	2,5 (2,2-2,8)	2,5 (2,3-2,8)	0,3594
A1 правой ПМА	2,1 (1,4-2,4)	2,1 (1,6-2,4)	1,9 (1,3-2,3)	0,2328

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5
A1 левой ПМА	1,8 (1,3-2,2)	1,7 (1,2-2,1)	1,7 (1,1-1,9)	0,5118
Основная артерия	4,5 (4,3-4,6)	4,6 (4,3-4,7)	4,5 (4,4-4,7)	0,7241
P1 правой ЗМА	2,5 (2,4-2,6)	2,5 (2,3-2,6)	2,6 (2,4-2,8)	0,1542
P1 левой ЗМА	2,6 (2,4-2,6)	2,5 (2,3-2,5)	2,6 (2,4-2,8)	0,0710

Далее была дана характеристика просвета артерий на пике церебрального вазоспазма (таблица 16), выполненная также на основе данных ангиографического исследования.

Проведенный статистический анализ не показал значимых различий между исследуемыми подгруппами.

Следующей точкой исследования явилось измерение просвета базальных сегментов интракраниальных артерий у пациентов первой и второй подгрупп, которым производилась химическая ангиопластика. В группе контроля в качестве показателей для сравнения взяты данные, полученные при измерениях на пике церебрального ангиоспазма.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика диаметров базальных сегментов интракраниальных сегментов на пике церебрального ангиоспазма в исследуемых подгруппах

Исследуемая артерия (сегмент)	Подгруппа 1 n=40, Ме (ИКР)	Подгруппа 2 n=30, Ме (ИКР)	Подгруппа 3 n=35, Ме (ИКР)	P, (Критерий Краскела- Уолиса)
1	2	3	4	5
Супраклиноидный отдел (С5) справа	2,6 (2,1-3,3)	2,4 (2,1-3,3)	2,5 (2,2-3,0)	0,8484
Супраклиноидный отдел (С5) слева	2,5 (2,1-2,7)	2,3 (2,1-3,4)	2,4 (2,1-2,7)	0,8353
M1 правой СМА	1,5 (1,1-2,3)	1,3 (0,9-2,0)	1,1 (0,9-1,8)	0,1406
M1 левой СМА	1,6 (1,4-2,2)	1,8 (1,5-2,1)	1,6 (1,2-2,1)	0,3389
A1 правой ПМА	1,1 (0,8-1,3)	0,8 (0,8-1,1)	0,8 (0,7-1)	0,3504

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5
А1 левой ПМА	1,1 (0,6-1,4)	0,8 (0,5-1,1)	0,8 (0,5-1,1)	0,0990
Основная артерия	2,5 (2,2-2,8)	2,5 (2,3-2,8)	2,4 (2,1-2,7)	0,0805
Р1 правой ЗМА	1,6 (1,3-1,8)	1,5 (1,2-1,7)	1,5 (1,2-1,7)	0,3217
Р1 левой ЗМА	1,5 (1,3-1,7)	1,5 (1,3-1,7)	1,5 (1,2-2,7)	0,5203

Медианы диаметров, рассчитанные на основании измерения просветов артерий представлены в таблице 17.

Установлено, что медиана диаметров интракраниальных артерий после проведения химической ангиопластики статистически значимо выше во всех изучаемых сегментах, чем в группе пациентов, которым не проводилась химическая ангиопластика (Kruskal-Wallis test:  $H(2, N=105) = 69,36785$   $p = 0,0001$ ).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика диаметров базальных сегментов интракраниальных артерий после проведения химической ангиопластики

Изучаемая артерия (сегмент)	Подгруппа 1 n=40, Ме (ИКР)	Подгруппа 2 n=30, Ме (ИКР)	Подгруппа 3 n=35, Ме (ИКР)	p, (Критерий Краскела- Уолиса)
1	2	3	4	5
Супраклиноидный отдел (С5) справа	3,1 (2,6-3,5)	3,4 (2,7-3,7)	2,5 (2,2-3,0)	0,0008*
Супраклиноидный отдел (С5) слева	2,9 (2,5-3,4)	3,2 (2,7-3,5)	2,4 (2,1-2,7)	0,0001*
М1 правой СМА	2,0 (1,7-2,3)	1,8 (1,4-2,5)	1,1 (0,9-1,8)	0,0001*
М1 левой СМА	2,2 (2,0-2,5)	2,2 (1,8-2,6)	1,6 (1,2-2,1)	0,0001*
А1 правой ПМА	1,4 (1,3-1,8)	1,3 (1,1-1,5)	0,8 (0,7-1)	0,0001*
А1 левой ПМА	1,4 (1,3-1,7)	1,3 (1,0-1,5)	0,8 (0,5-1,1)	0,0001*
Основная артерия	3,1 (2,6-3,4)	3,0 (2,7-3,3)	2,4 (2,1-2,7)	0,0001*
Р1 правой ЗМА	2,1 (1,8-2,3)	2,1 (1,9-2,3)	1,5 (1,2-1,7)	0,0001*
Р1 левой ЗМА	2,1 (1,9-2,3)	2,2 (1,9-2,4)	1,5 (1,2-2,7)	0,0001*

Примечание: \* – различия статистически значимы,  $p < 0,05$

Для сравнения просветов артерий в динамике проведен анализ с применением критерия Вилкоксона. Установлено, что изменения диаметров изучаемых сегментов являются статистически значимыми ( $p=0,0001$ ).

При анализе данных церебральных ангиограмм, выполненных при обратном развитии вазоспазма, значимых различий между исследуемыми подгруппами не установлено (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика диаметров базальных сегментов интракраниальных артерий при обратном развитии вазоспазма

Изучаемая артерия (сегмент)	Подгруппа 1 n=40, Ме (ИКР)	Подгруппа 2 n=30, Ме (ИКР)	Подгруппа 3 n=35, Ме (ИКР)	P, (Критерий Краскела- Уолиса)
Супраклиноидный отдел (С5) справа	4,5 (3,9-4,7)	4,5 (4,2-4,8)	4,7 (4,2-4,8)	0,1221
Супраклиноидный отдел (С5) слева	4,4 (4,1-4,6)	4,4 (4,2-4,7)	4,6 (4,3-4,9)	0,6280
М1 правой СМА	2,7 (2,6-3,0)	2,5 (2,3-2,9)	2,9 (2,7-3,0)	0,2474
М1 левой СМА	2,8 (2,5-2,9)	2,6 (2,5-2,9)	2,9 (2,7-3,1)	0,0650
А1 правой ПМА	2,2 (2,0-2,4)	1,9 (1,4-2,2)	2,0 (1,9-2,2)	0,2112
А1 левой ПМА	2,4 (2,2-2,6)	2,3 (2,0-2,4)	2,1 (2,1-2,4)	0,7574
Основная артерия	4,5 (4,2-4,8)	4,5 (4,2-4,7)	4,6 (4,3-4,9)	0,9422
Р1 правой ЗМА	2,5 (2,2-2,75)	2,6 (2,3-2,7)	2,6 (2,2-2,7)	0,7327
Р1 левой ЗМА	1,5 (1,3-1,7)	1,5 (1,3-1,7)	1,5 (1,2-2,7)	0,0664

Произведена оценка частоты вазоспазма в дистальных сегментах артерий каротидного бассейна. Было установлено, что дистальный ЦВ в бассейне правой средней мозговой артерии регистрировался у 73 (69,52%) пациентов, в бассейне левой СМА – 64 (60,95%), в бассейне правой ПМА – 83 (79,04%), а в бассейне левой ПМА – 84 (80,00%) пациента. Статистически значимых различий с исходом лечения пациентов в зависимости от наличия или отсутствия дистального ЦВ не установлено.

Проведенный корреляционный анализ установил умеренную прямую связь между просветом М1 сегмента и исходом лечения по модифицированной шкале Рэнкина ( $r=0,26$ ) и обратную умеренную связь с исходом по расширенной шкале исходов Глазго ( $r=-0,27$ ).

Динамика диаметров базальных сегментов интракраниальных артерий на фоне церебрального вазоспазма представлена на рисунке 21.

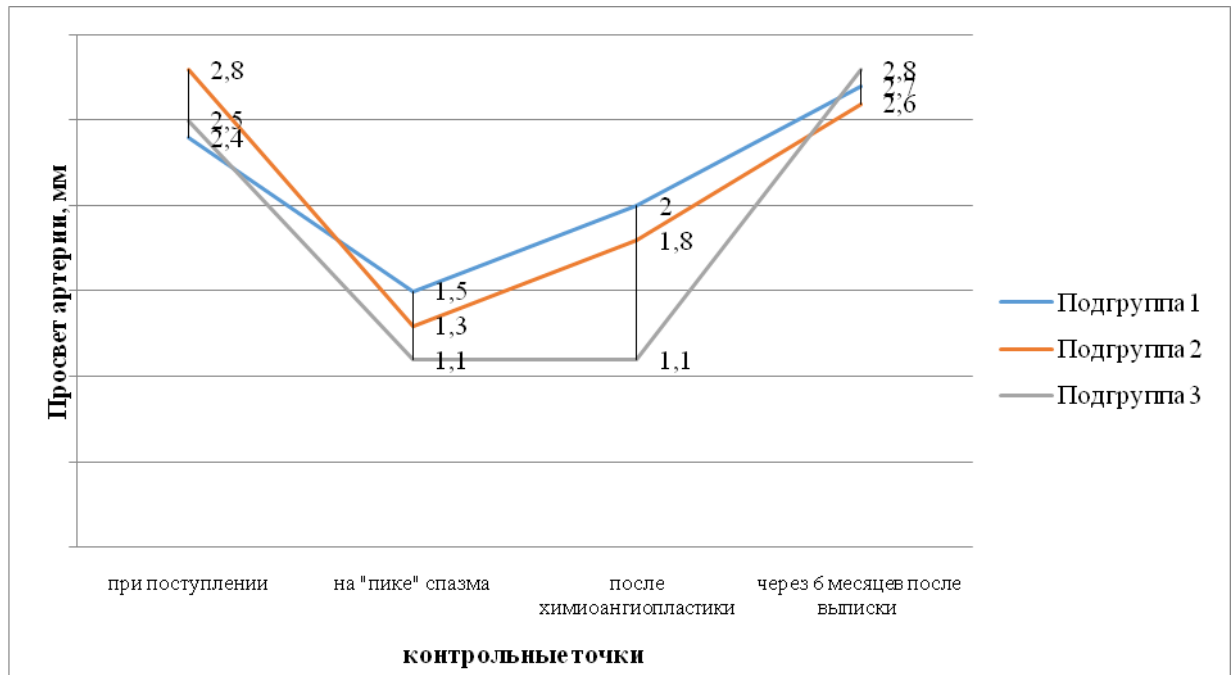


Рисунок 21 – Динамика диаметров базальных сегментов интракраниальных артерий (на примере М1 сегмента правой СМА)

Таким образом, в ходе нашего исследования дана характеристика клинико-рентгенологической картины церебрального ангиоспазма, отражена динамика изменений просветов интракраниальных артерий (базальных сегментов) на фоне лечения. Также выполнена рентгенологическая оценка эффективности химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим ГИ, показавшая статистически значимые различия между медианами просветов базальных сегментов интракраниальных артерий: в подгруппах пациентов, получавших внутриартериальное введение спазмолитических препаратов медианы были выше после выполнения операции, чем у пациентов контрольной группы.

#### 4.2 Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом в зависимости от спазмолитического препарата, применяемого для химической ангиопластики интракраниальных артерий

В ходе нашего исследования произведен анализ влияния различных спазмолитических препаратов (нимодипина (n=40) и верапамила (n=30) на исход лечения пациентов с аневризматическим ГИ. Выполнена оценка эффективности спазмолитических препаратов между собой и с группой контроля, представленной 35 пациентами, проходившими лечение в стационаре до внедрения ХА в клиническую практику.

При анализе исходов лечения по модифицированной шкале Рэнкина получены следующие данные (рисунок 22): без симптомов заболевания выписаны – в первой подгруппе 11 (27,5%) пациентов; во второй подгруппе – 9 (30,0%); в третьей – 2 (5,7%); без существенных нарушений жизнедеятельности – в первой подгруппе – 11 (27,5%) пациентов; во второй подгруппе – 10 (33,3%); третьей – 10 (28,6%); с легким нарушением жизнедеятельности – в первой подгруппе – 5 (12,5%) пациентов; во второй подгруппе – 7 (23,3%); третьей – 14 (40,0%); с умеренным – 8 (20,0%), 4 (13,3%) и 5 (14,3%) соответственно; с выраженным – в первой 3 (7,5%) пациентов; во второй подгруппе – 3 (10%); в третьей – 4 (11,4%); грубое нарушение жизнедеятельности выявлено только у пациентов первой подгруппы – 2 (5%).

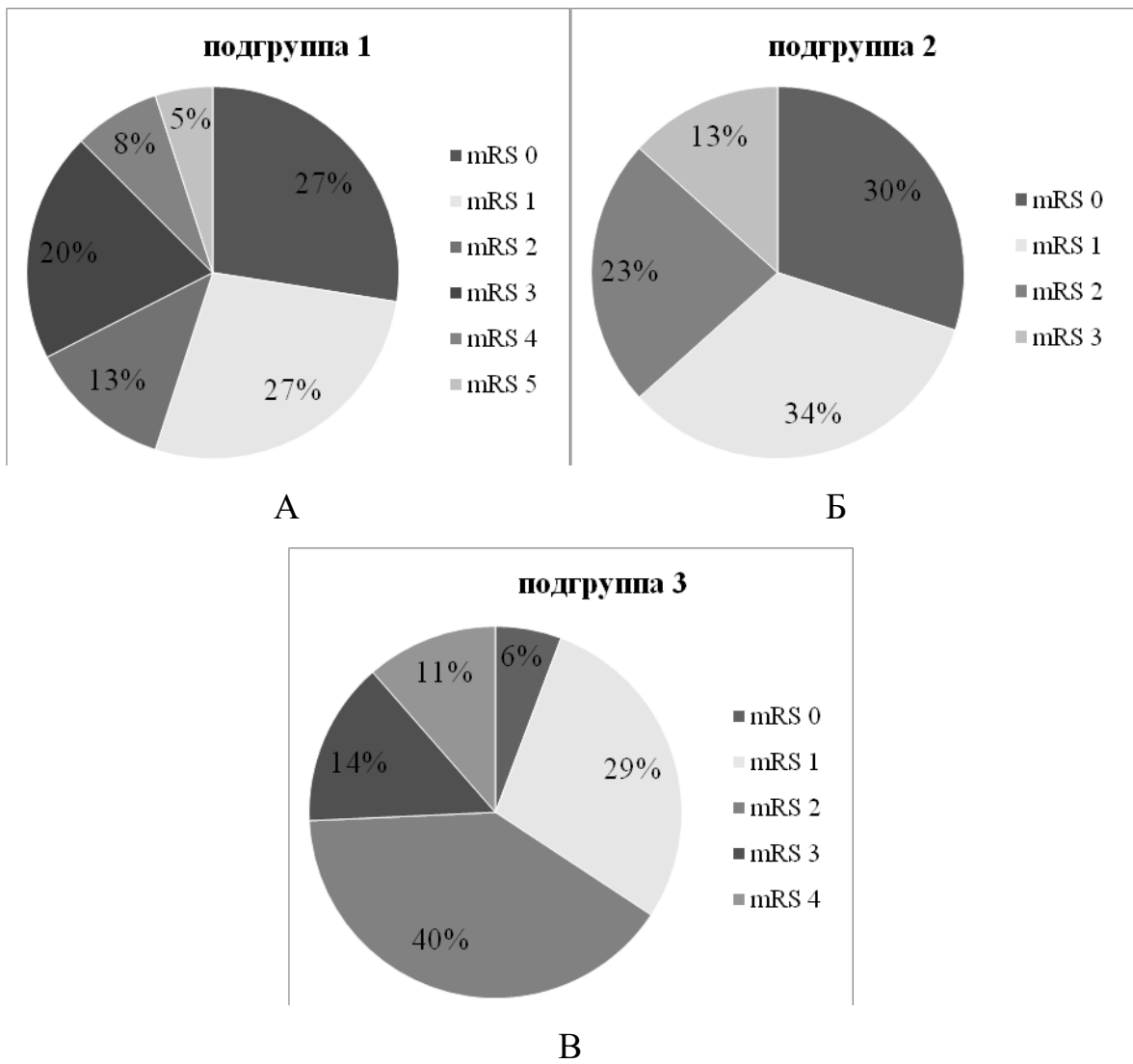


Рисунок 22 – Исходы лечения по модифицированной шкале Рэнкина. А – подгруппа нимодипина; Б – подгруппа верапамила; В – контрольная подгруппа

При оценке зависимости исхода лечения пациентов по модифицированной шкале Рэнкина в зависимости от применения методики химической ангиопластики у пациентов установлено, что исходы лечения во всех подгруппах статистически значимо отличались (рисунок 23).



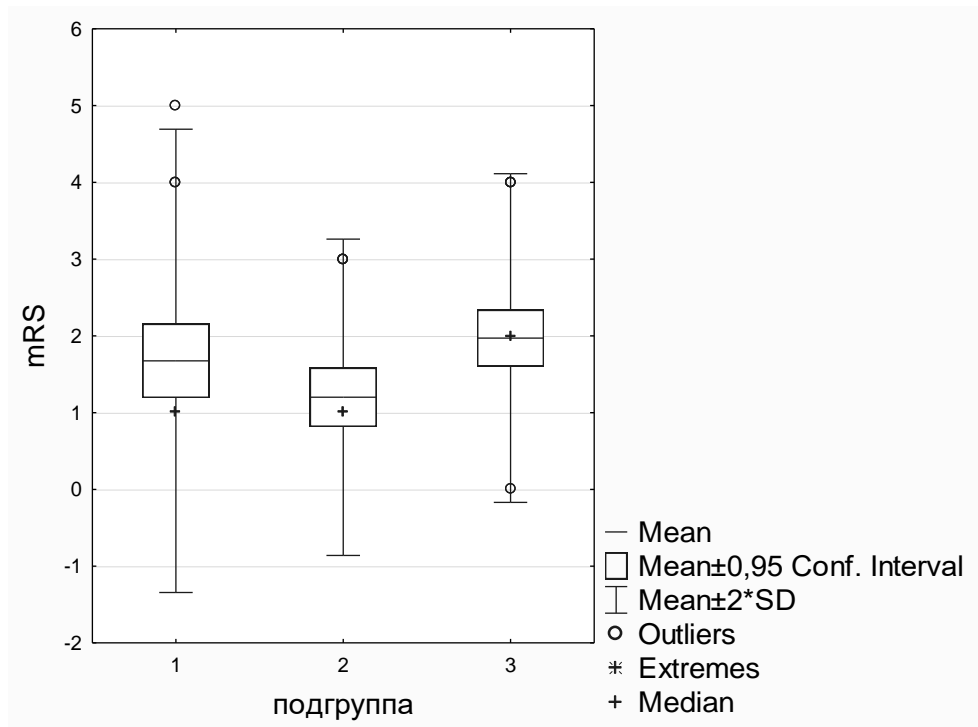


Рисунок 23 – Различия исходов лечения пациентов по модифицированной шкале Рэнкина

Частота встречаемости благоприятных исходов лечения по модифицированной шкале Рэнкина выше в подгруппе пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика раствором нимодипина ( $p=0,0416$ , точный критерий Фишера), связь между исследуемыми явлениями средняя ( $V=0,29$ ). Проведенное парное сравнение исходов показало, что в первой подгруппе пациентов вероятность благоприятного исхода лечения по mRS выше ( $p=0,0224$ ,  $V=0,41$ ), чем в контрольной подгруппе (OR=1,391 при 95% ДИ: 0,509 – 3,804).

При сравнении исходов лечения второй подгруппы с контрольной, установлена аналогичная закономерность ( $p=0,02891$ ,  $V=0,40$ ): вероятность благоприятного исхода была выше у пациентов, которым проводилось внутри-артериальное введение верапамила (OR=0,444 при 95% ДИ: 0,121 – 1,626). При сравнении 1 и 2 подгрупп между собой достоверных различий не показано ( $p=0,3471$ ; OR=3,130 с ДИ 0,903 – 10,851).

Анализ исходов лечения по расширенной шкале исходов Глазго показал (рисунок 24): в первой подгруппе с полным восстановлением выписаны 15 (37,5%) пациентов; хорошее восстановление отмечено у 7 (17,5%); легкая

несамостоятельность у 8 (20,0%); умеренная несамостоятельность – 5 (12,5%); тяжелая несостоятельность – 5 (12,5%); во второй подгруппе, соответственно, с полным восстановлением выписаны 13 (43,3%) пациентов; хорошее восстановление установлено у 9 (30,0%); легкая несамостоятельность у 6 (20,0%); умеренная несамостоятельность у 2 (6,7%) пациентов; в третьей подгруппе с полным восстановлением выписаны 2 (6,7%) пациента; хорошее восстановление верифицировано у 7 (17,5%); легкая несамостоятельность у 14 (40%); умеренная несамостоятельность – 9 (25,7%); тяжелая несостоятельность – 2 (5,7%) нейромышечная несостоятельность выявлена у 1 (2,8%) пациента.

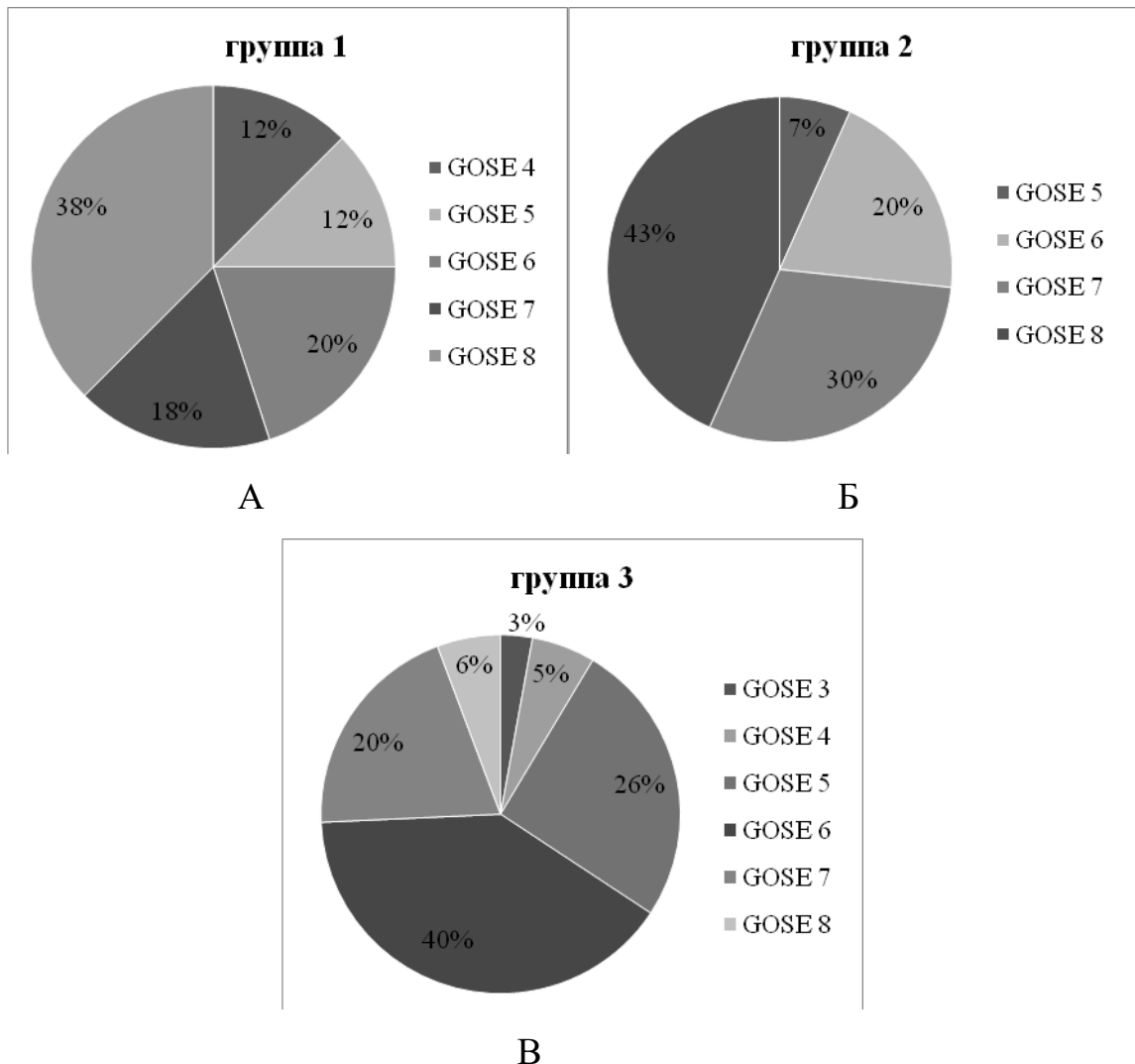


Рисунок 24 – Исходы лечения по GOSE. А – подгруппа нимодипина; Б – подгруппа верапамила; В – контрольная подгруппа

При статистической оценке зависимости исхода лечения пациентов по расширенной шкале исходов Глазго в зависимости от применения методики химической ангиопластики у пациентов установлены статистически значимые различия (рисунок 25).

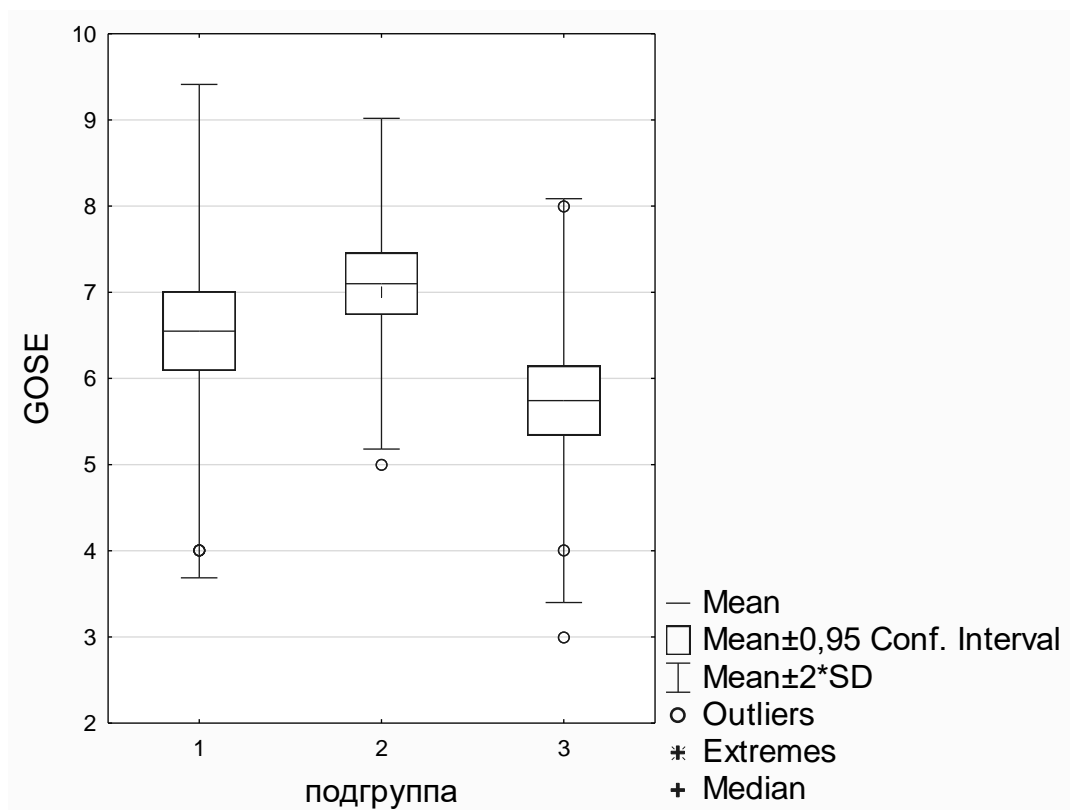


Рисунок 25 – Различия исходов лечения по GOSE

Частота встречаемости благоприятных исходов лечения по шкале GOSE выше в подгруппе пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика раствором верапамила ( $p=0,002422$ , точный критерий Фишера), связь между исследуемыми явлениями умеренная ( $V=0,36$ ). Проведенное парное сравнение исходов показало, что в первой подгруппе пациентов вероятность благоприятного исхода лечения по расширенной шкале исходов Глазго выше ( $p=0,0073$ ,  $V=0,46$ ), чем в контрольной подгруппе ( $OR=0,564$  при 95% ДИ: 0,209 – 1,520). При сравнении исходов лечения пациентов второй подгруппы с контрольной, установлена аналогичная закономерность ( $p=0,0012$ ,  $V=0,55$ ): вероятность благоприятного исхода была выше у пациентов, которым проводилось

внутриартериальное введение верапамила (OR=0,121 при 95% ДИ: 0,025 – 0,593). При сравнении исходов лечения между первой и второй подгруппами достоверных различий не показано ( $p=0,5412$ ; OR=4,667 с ДИ 0,818 – 23,188).

Исходы лечения по шкале качества жизни Карновски: в первой подгруппе: 6 (15%) пациентов – 50 баллов; 5 (12,5%) – 60 баллов; 8 (20%) – 70 баллов; 12 (30%) – 80 баллов; 9 (22,5%) – 90 баллов. В подгруппе пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика раствором верапамила: 1 (3,3%) пациентов – 50 баллов; 3 (10%) – 60 баллов; 9 (30%) – 70 баллов; 11 (36,7%) – 80 баллов; 6 (20%) – 90 баллов. В контрольной подгруппе: 9 (25,7%) пациентов – 50 баллов; 11 (31,4%) – 60 баллов; 9 (25,7%) – 70 баллов; 5 (14,2%) – 80 баллов; 1 (2,8%) – 90 баллов.

При оценке исходов лечения по шкале качества жизни Карновски в зависимости от применяемой методики химической ангиопластики у пациентов установлены статистически значимые различия: частота встречаемости благоприятных исходов лечения по шкале Карновски выше в подгруппе пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика раствором верапамила, чем у пациентов, которым ХА не выполнялась ( $p=0,0107$ , точный критерий Фишера), связь между исследуемыми явлениями средняя ( $V=0,30$ ). Проведенное сравнение исходов (рисунок 26) попарно показало, что в первой подгруппе пациентов вероятность благоприятного исхода лечения по шкале Карновски выше ( $p=0,0180$ ,  $V=0,39$ ), чем в контрольной подгруппе (OR=0,284 при 95% ДИ: 0,108 – 0,746). При сравнении исходов лечения пациентов второй подгруппы с контрольной установлена аналогичная закономерность ( $p=0,0024$ ,  $V=0,50$ ): вероятность благоприятного исхода была выше у пациентов, которым проводилось внутриартериальное введение верапамила (OR=0,115 при 95% ДИ: 0,033 – 0,402). При сравнении первой и второй подгрупп между собой достоверных различий не показано ( $p=0,49$ ; OR=0,406 с ДИ 0,115 – 1,431).

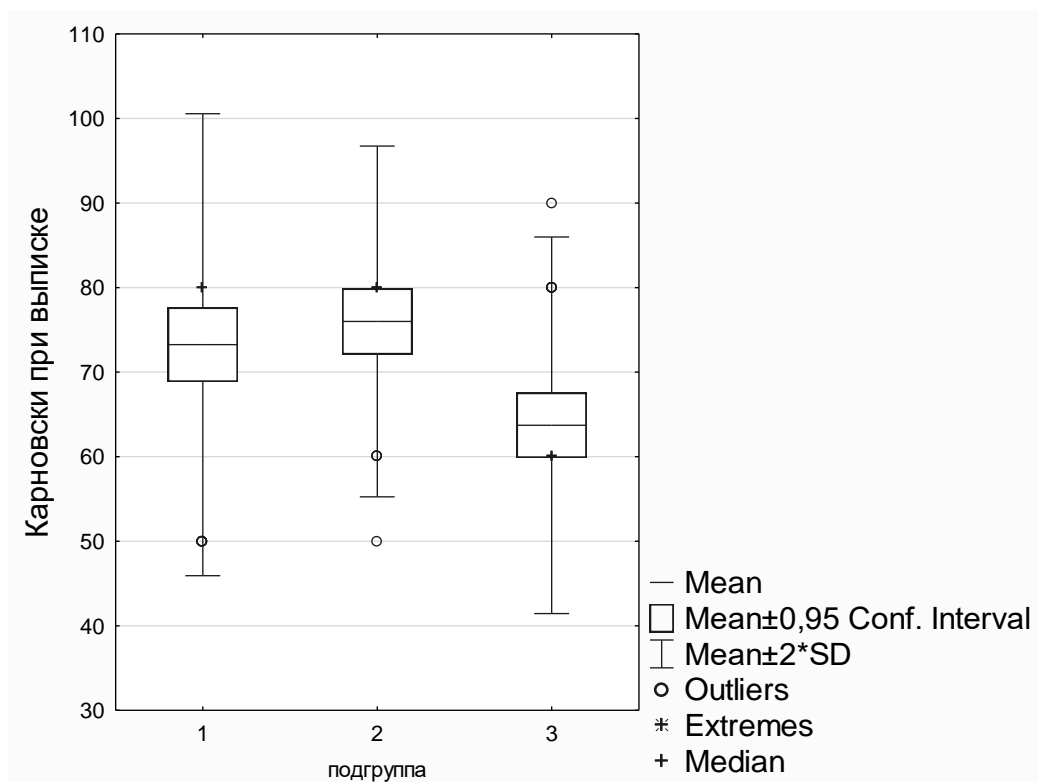


Рисунок 26 – Различия исходов лечения по шкале качества жизни Карновски

В подгруппе пациентов, получавших внутриаартериально нимодипин (подгруппа 1), отмечены следующие результаты: через 6 месяцев после выписки из стационара пациентов, не имеющих симптомов заболевания было 19 (при выписке 11); легкая несамостоятельность через 6 месяцев определялась у 10 пациентов (против 11 при выписке); умеренная несамостоятельность - у 6 (при выписке 5); тяжелая несостоятельность – у 4 (против 8 при выписке); у одного из пациентов отмечен летальный исход (mRS при выписке 5).

Динамика исходов лечения пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием у пациентов первой подгруппы, оцененная по модифицированной шкале Рэнкина при выписке из стационара и через 6 месяцев после перенесенного субарахноидального кровоизлияния представлена на рисунке 27.

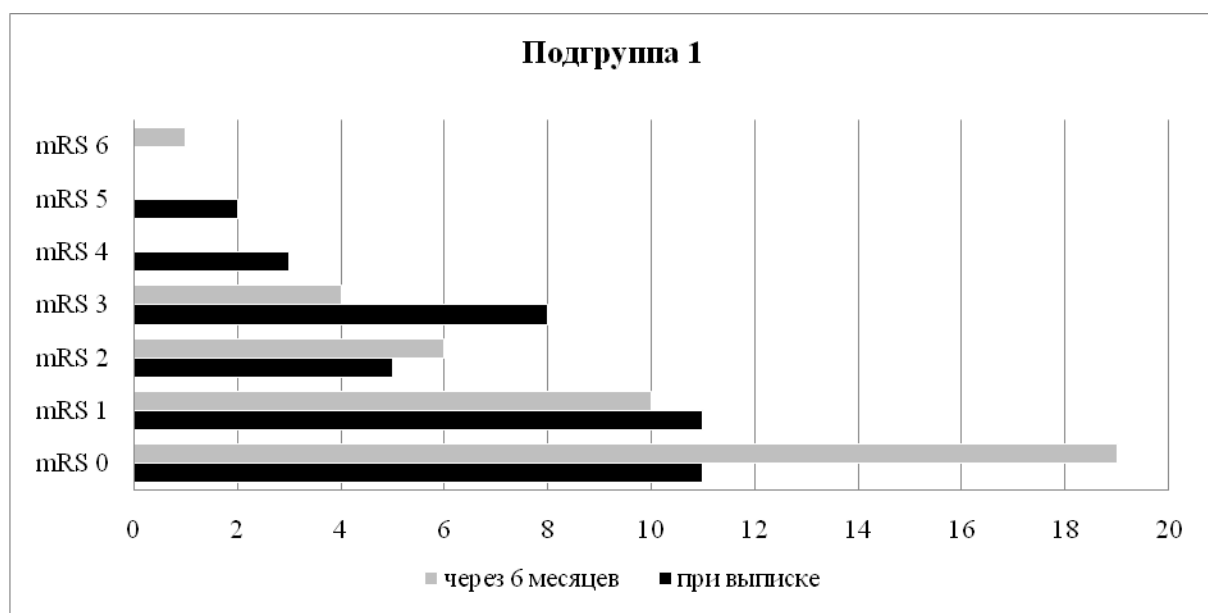


Рисунок 27 – Динамика исходов лечения пациентов с САК по mRS в подгруппе 1

В подгруппе пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика раствором верапамила (подгруппа 2) установлено (рисунок 28): через 6 месяцев после выписки симптомов заболевания не отмечено у 16 (при выписке 9); легкая несамостоятельность верифицирована у 9 пациентов (против 10 при выписке); умеренная несамостоятельность – у 4 (при выписке 7); тяжелая несостоятельность сохранилась у 1 пациента (против 4 при выписке).

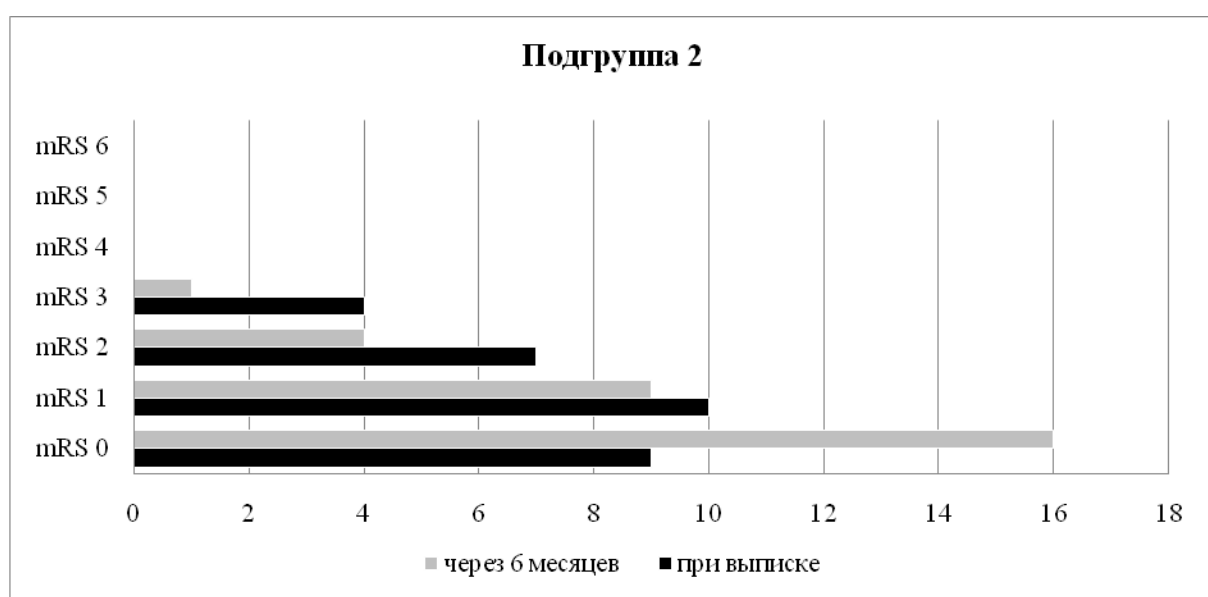


Рисунок 28 – Динамика исходов лечения пациентов с САК по mRS в подгруппе 2

В контрольной подгруппе верифицированы следующие результаты (рисунок 29): через 6 месяцев после выписки оценка по модифицированной шкале Рэнкина в 0 баллов отмечена у 12 пациентов (при выписке 2); mRS 1 – у 12 пациентов (против 10 при выписке); mRS 2 – у 6 (при выписке 14); mRS 3 – у 3 (против 5 при выписке); у 2-х пациентов в течение 6 месяцев после выписки отмечен летальный исход (mRS при выписке 4 балла).

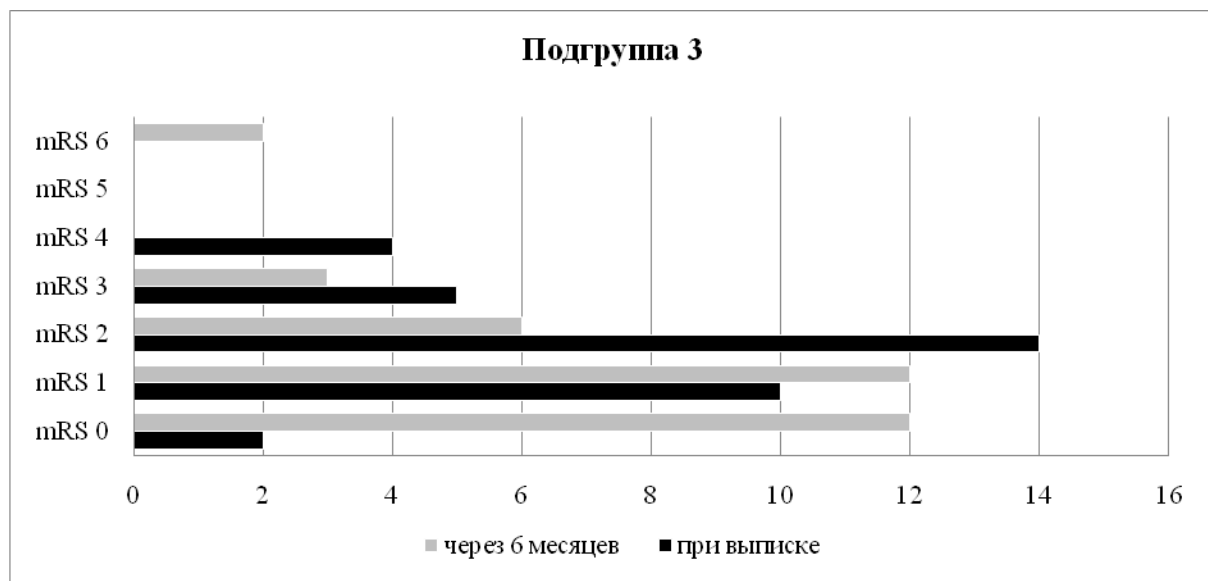


Рисунок 29 – Динамика исходов лечения пациентов с САК по mRS в контрольной подгруппе

При сравнении данных полученных при выписке из стационара и через 6 месяцев после завершения лечения благоприятный исход (оценка по mRS 0,1,2 балла) отмечен у 79 пациентов (75,2%), в то время как через 6 месяцев – у 94 пациентов (89,5%). Наблюдаемое улучшение исходов лечения статистически значимым ( $p=0,0001$ , критерий хи-квадрат МакНемара).

Отсроченные ишемические изменения, в большей степени определяющие клиническую тяжесть пациентов и исход заболевания, в исследуемых подгруппах распределились следующим образом: у пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика нимодипином отсроченные (вторичные) ишемические изменения по данным компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии верифицированы у 10 (25%) пациентов, в подгруппе пациентов, получавших

внутриартериально верапамил, ишемия верифицирована у 7 (23,3%) пациентов, в контрольной подгруппе отсроченная ишемия выявлена у 17 (48,55) пациентов (рисунок 30).

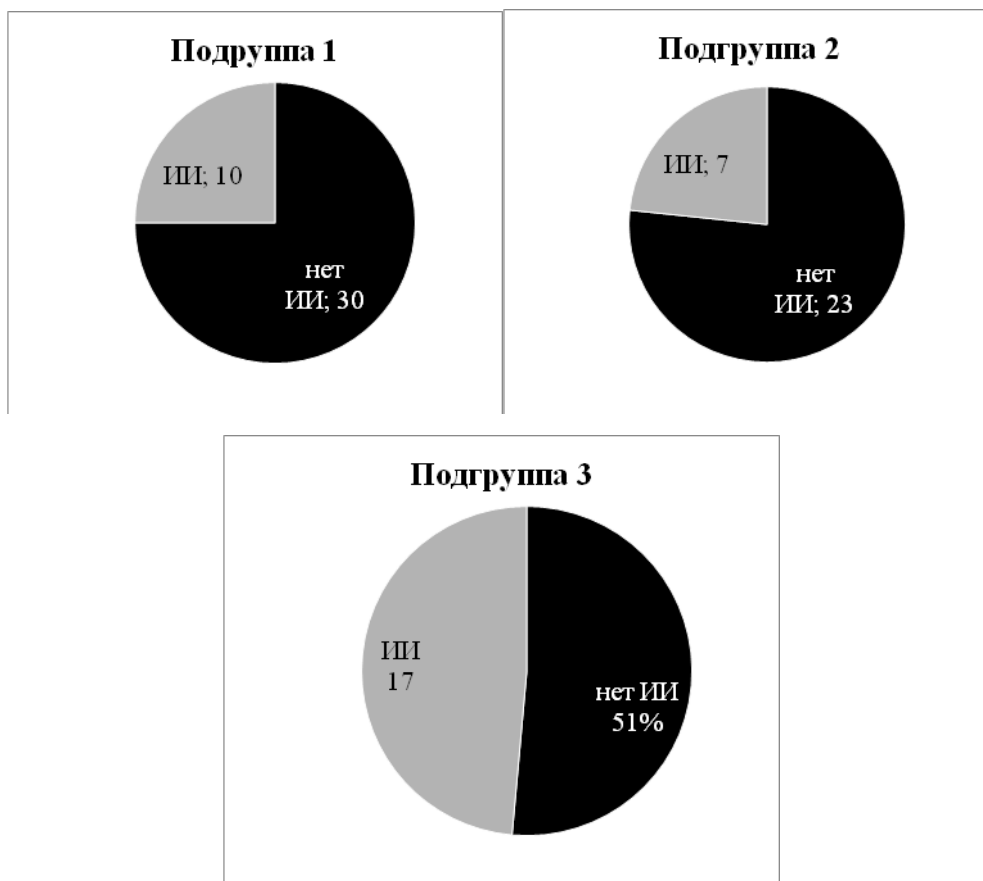


Рисунок 30 – Частота встречаемости вторичных ишемических изменений головного мозга по подгруппам. А – подгруппа нимодипина; Б – подгруппа верапамила; В – контрольная подгруппа

При проведении анализа вышеизложенных данных установлено (рисунок 31), что в подгруппе пациентов, которым не проводилось внутриартериального введения спазмолитических препаратов, частота вторичных (отсроченных) ишемических изменений была статистически значимо выше ( $p=0,0427$ , критерий хи-квадрат Пирсона). Установлена умеренная связь между изучаемыми критериями ( $V=0,25$ ). Парное сравнение подгрупп в зависимости от формирования отсроченной ишемии показало, что в первой подгруппе пациентов ишемические изменения верифицированы реже ( $p=0,0338$ ), чем в контрольной подгруппе ( $OR=0,353$  при 95% ДИ: 0,133 – 0,936). При сравнении исходов лечения в



подгруппе пациентов, которым проводилась химическая ангиопластика раствором верапамила и пациентов контрольной подгруппы, установлена аналогичная закономерность ( $p=0,0355$ ): вероятность благоприятного исхода была выше у пациентов, которым проводилось внутриартериальное введение верапамила ( $OR=0,322$  при 95% ДИ: 0,110 – 0,944). При сравнении исследуемых подгрупп между собой достоверных различий не показано ( $p=0,8721$ ;  $OR=0,913$  с ДИ 0,301 – 2,765).

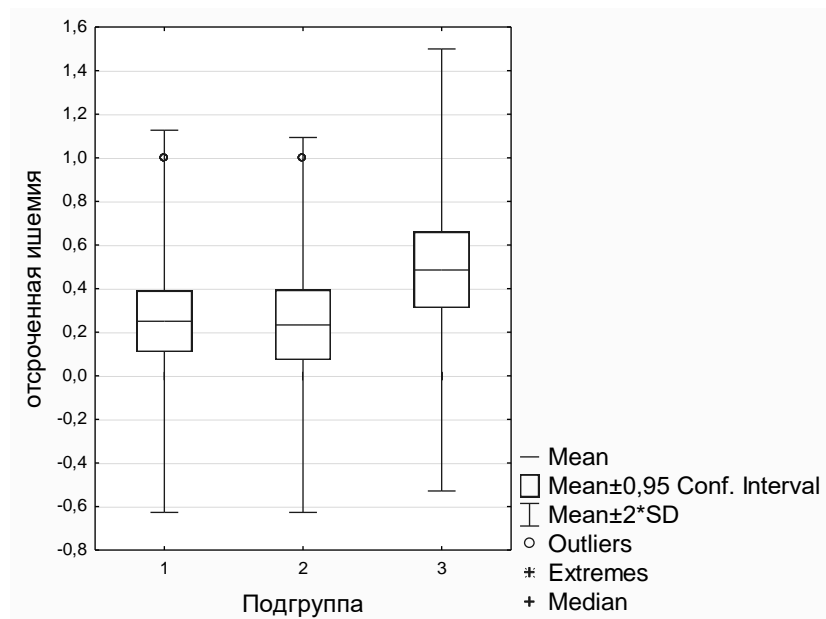


Рисунок 31 – Вторичные ишемические изменения головного мозга

У любого инвазивного метода как диагностического, так и лечебного, связанного с катетеризацией магистральных артерий головного мозга, существует риск осложнений. К возможным осложнениям химической ангиопластики относятся:

- диссекции артерии (при катетеризации);
- воздушная эмболия;
- тромбоз материнской артерии;
- катетер-ассоциированные эмболии;
- нарушения системной гемодинамики.

В зависимости от частоты встречаемости осложнений в исследуемых подгруппах получены следующие результаты: воздушная эмболия отмечена у

одного (2,5%) пациента в первой подгруппе, значительное нарушение системной гемодинамики отмечено у 14 (35,%) пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика раствором нимодипина, и у 5 (16,7%) пациентов во второй подгруппе. Таким образом, установлено, что в подгруппе пациентов, получавших внутриаартериально верапамил частота осложнений, связанных с нарушением системной гемодинамики ниже, чем у пациентов первой подгруппы ( $p=0,0004$ , критерий хи-квадрат Пирсона,  $OR=2,692$  при 95% ДИ: 0,845 – 8,583). Установлена умеренная связь между изучаемыми критериями ( $V=0,38$ ). Следует отметить, что снижение системной гемодинамики во всех случаях поддавалось коррекции применением малых доз вазопрессоров и инфузионной терапией.

Анализ зависимостей установленных при проведении транскраниального дуплексного сканирования сосудов показал (рисунок 32) прямую умеренную корреляционную связь ( $r=0,63$  для измерений линейной скорости кровотока по левой средней мозговой артерии и  $r=0,66$  для исходной ЛСК по правой средней мозговой артерии) между линейными скоростями кровотока при дебюте церебрального вазоспазма и количеством процедур химической ангиопластики ( $p<0,05$ ).

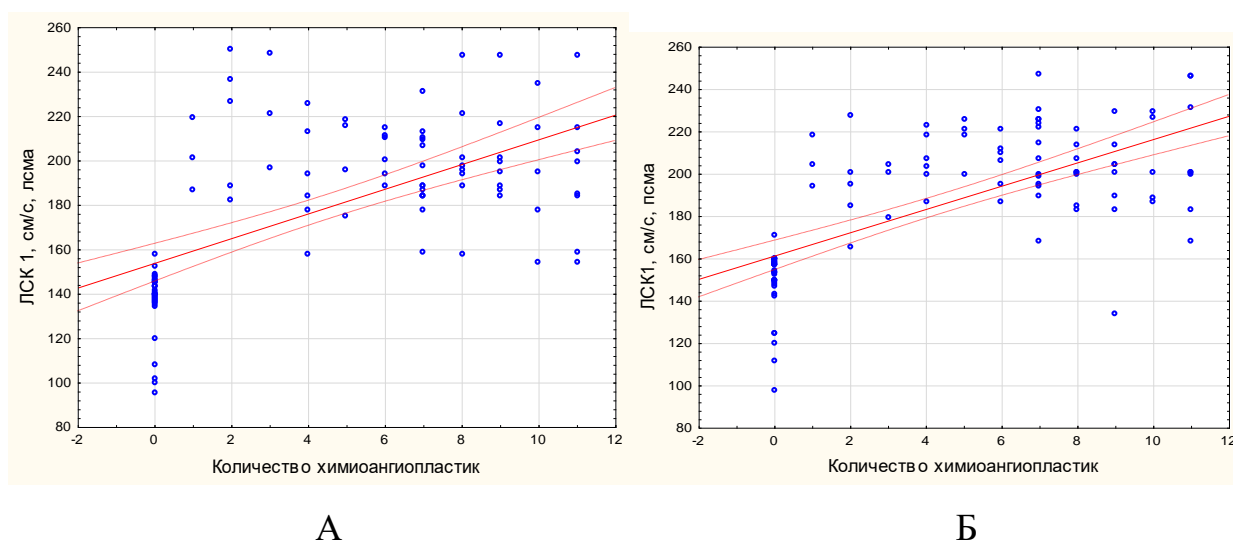


Рисунок 32 – Корреляционная связь исходных ЛСК и количества процедур химической ангиопластики, потребовавшихся для разрешения ЦВ. А – ЛСК в М1 лсМА, см/с; Б – ЛСК в М1 псМА, см/с

Обратная умеренная корреляционная связь ( $r=-0,40$ ) установлена между количеством повторов химической ангиопластики и максимальными значениями индекса Линдегарда рассчитанного с ЛСК (рисунок 33), измеренными на фоне максимально выраженного ЦВ ( $p<0,05$ ).

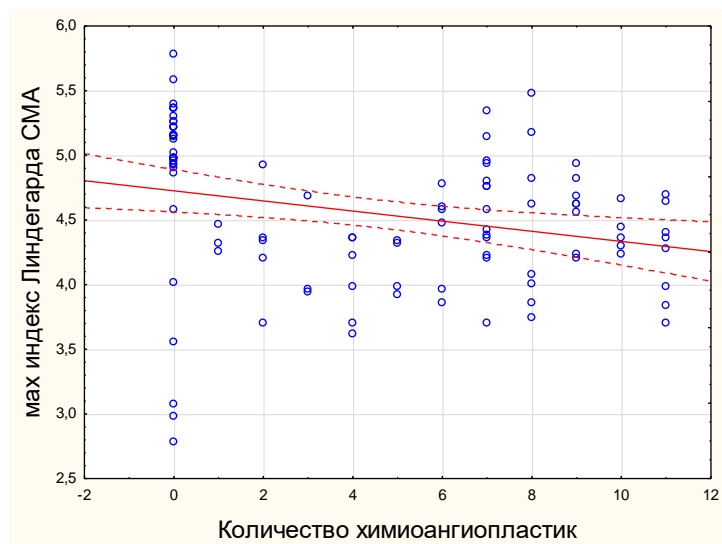


Рисунок 33 – Корреляционная связь максимальных значений индекса Линдегарда и количеством процедур химической ангиопластики, потребовавшихся для разрешения ЦВ

В ходе исследования установлена умеренная обратная корреляционная связь ( $r=-0,34$ ) между ангиографической тяжестью ЦВ по передним мозговым артериям и возрастом пациентов ( $p<0,05$ ), т.е. у молодых пациентов более вероятно возникновение выраженного церебрального вазоспазма.

Также, проведенный корреляционный анализ показал умеренную связь между количеством процедур химической ангиопластики, потребовавшихся для разрешения ЦВ и исходами лечения САК (рисунок 34) по шкале качества жизни Карновски ( $r=0,45$ ), модифицированной шкале Рэнкина ( $r=-0,38$ ), расширенной шкале исходов Глазго ( $r=0,51$ ).

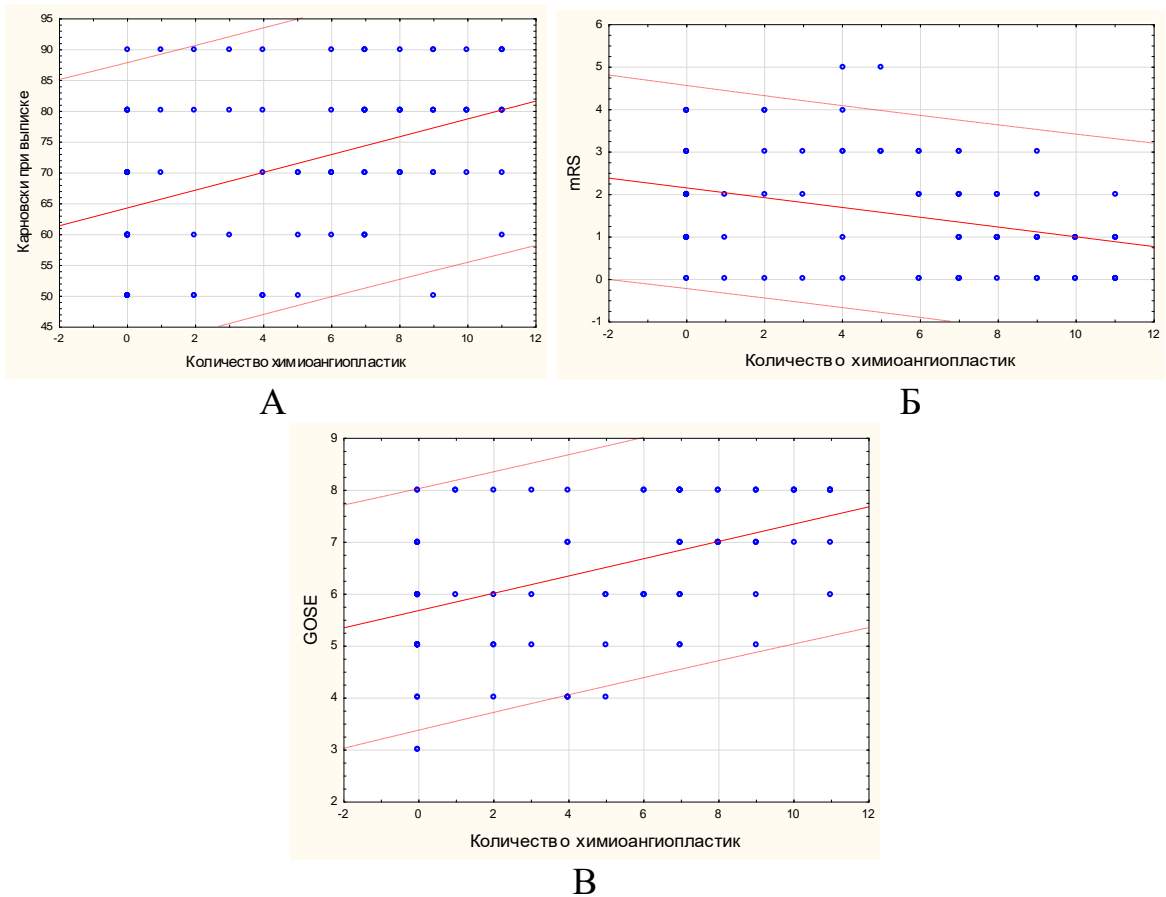


Рисунок 34 – Корреляционная связь между исходами лечения и количеством процедур химической ангиопластики, потребовавшихся для разрешения ЦВ. А – по шкале Карновски; Б – по mRS; В – по GOSE

Таким образом, в данном разделе показаны различия между исследуемыми подгруппами: исходы лечения, оцененные по модифицированной шкале Рэнкина, расширенной шкале исходов Глазго и шкале качества жизни Карновски в подгруппах пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика (подгруппа 1 – ХА нимодипином, подгруппа 2 – верапамилом) были лучше, чем в контрольной подгруппе. Также показана разница между исследуемыми подгруппами и подгруппой контроля в исходах через 6 месяцев после выписки из стационара. Вероятность развития отсроченной ишемии головного мозга у пациентов, которым не выполнялась химиоангиопластика выше, чем пациентов первой и второй подгрупп. Частота тяжелых осложнений в обеих подгруппах имела минимальные значения. Контролируемое угнетение системной гемодинамики чаще выявлено у пациентов на фоне внутриартериального введения нимодипина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания головного мозга в целом и острые нарушения мозгового кровообращения в частности были и остаются одной из самых важных не только медицинских, но и социальных проблем, что подтверждается высокими показателями летальности, достигающими 60% (из них 10-15% на догоспитальном этапе) (Иванов А. Ю. и соавт., 2020; Крылов В. В. и соавт., 2013; Duman E. et al., 2017). Ввиду гетерогенности патогенетических механизмов, приводящих к формированию церебральных артериальных аневризм (АА), возникновение аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК) возможно у пациентов различных возрастных групп, достигая высоких показателей стойкой утраты трудоспособности и летальности. Следует отметить, что максимальная частота САК наблюдается у пациентов в возрасте от 40 до 60 лет, т.е. у пациентов трудоспособного возраста (Вознюк И. А. и соавт., 2017; Горощенко С. А. и соавт., 2018; Камчатнов П. Р. и соавт., 2020; Findlay J. M. et al., 2016; Ehrlich G. et al., 2019).

Благодаря внедрению в клиническую практику нейровизуализационных методов исследования, позволяющих на ранних этапах верифицировать с высокой точностью субарахноидальное кровоизлияние и развитию эндоскулярных методик, способствующих малотравматичному и быстрому выключению артериальных аневризм из кровотока, удалось снизить риск повторных разрывов аневризмы, частота которых достигает максимальных значений в первые 24 часа (до 4%) и остается достаточно высокой (до 2% в сутки) в первый месяц после сосудистой катастрофы (Микеладзе К. Г. и соавт., 2018; Adami D. et al., 2018; Хамидова Л. Т. и соавт., 2019; Лукьянчиков В. А. и соавт., 2020; Ehrlich G. et al., 2019).

Одними из ключевых предикторов, определяющих исход заболевания при аневризматическом САК, являются тяжесть сопутствующей патологии пациента

при госпитализации, его возраст, объем кровоизлияния, наличие внутрижелудочкового и/или внутримозгового кровоизлияний, а также гидроцефалии. Часть из указанных предикторов неблагоприятного исхода (ВМК и ВЖК, окклюзионная или дисрезорбтивная гидроцефалия) поддается хирургической коррекции (удаление внутримозговой гематомы, установка вентрикулоперитонеальных шунтов и наложение наружных вентрикулярных дренажей, декомпрессивная гемикраниэктомия и др.). На другую же часть неблагоприятных факторов исхода, таких как церебральный вазоспазм и отсроченная (вторичная) ишемия головного мозга, однозначных эффективных методик по профилактике и лечению не предложено (Григорьева Е. В. с соавт., 2017; Скворцова В. И. и соавт., 2018; Крылов В. В. и соавт., 2019; Odinak M. M. et al., 2015; Duman E. et al., 2017; Ehrlich G. et al., 2019).

Частота регистрации ЦВ при разрыве АА (по данным церебральной ангиографии) варьирует от 30% до 70%, с типичным дебютом на 3-5 сутки после кровоизлияния, максимальной степенью сужения сосудов на 5-14 день и постепенным разрешением в течение 2-4 недель (Крылов В.В. и соавт., 2019; Лукьянчиков В. А. и соавт., 2020).

Патогенез ЦВ продолжает изучаться. Так, доминирующей причиной возникновения церебрального вазоспазма при САК ранее считали изолированное сужение проксимальных отделов артерий Виллизиева круга. Однако, современные данные, полученные при помощи мультиспиральной компьютерной и магнитнорезонансной томографии показали, что отсроченные (вторичные) ишемические изменения достигают 25% в общей структуре осложнений аневризматического САК несмотря на отсутствие проксимального выраженного ЦВ (Титов В. Ю. и соавт., 2018; Шетова И. М. и соавт., 2021; Asratyan S. A. et al., 2016).

Ключевые аспекты в обсуждении патофизиологических механизмов ЦВ сфокусированы на влиянии сосудистого эндотелия, который нарушает баланс

сосудорасширяющего и сосудосуживающего молекулярных механизмов сосудистой стенки. Таким образом, повышенная регуляция эндотелина или эндоглина является одним из ключевых патофизиологических механизмов ЦВ и вторичной ишемии головного мозга. Нарушение ауторегуляции сосудистой стенки усугубляет церебральную гипоперфузию (Живолупов С. А. с соавт., 2020; Вознюк, И. А. с соавт., 2021).

Исходя из особенностей современных представлений о патогенезе ЦВ, всё больше внимания привлекает метод селективного введения в церебральные артерии различных спазмолитических препаратов (метод химической ангиопластики) для профилактики и лечения спазма артерий головного мозга. В отличие от методик транслюминальной баллонной ангиопластики и применения стентов-ретриверов, доступных для ангиопластики только проксимальных отделов Виллизиева круга, методика химической ангиопластики позволяет в равной степени воздействовать как на проксимальные, так и на дистальные его отделы.

Ввиду изложенного выше, целью исследования явилось улучшение результатов лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом. Разработка и внедрение в клиническую практику рентгенэндоваскулярной методики, основанной на селективном введении в церебральные артерии спазмолитических препаратов.

В работе проанализированы результаты обследования и лечения, а также дана рентгенологическая оценка динамики изменения просвета базальных сегментов интракраниальных артерий 236 пациентов с выраженным распространенным церебральным вазоспазмом на фоне геморрагического инсульта аневризматической этиологии, из которых 179 получили химическую ангиопластику растворами спазмолитических препаратов и 57 пациентов, которым химиопластика не проводилась. Обе группы были сопоставимы по полу,

возрасту, исходной тяжести заболевания и выраженности церебрального вазоспазма.

Введение спазмолитических препаратов внутриа­р­териально имеет достаточно длинную историю применения, начинающуюся с папаверина и нитро­глицерина (Зубков Ю. Н. и соавт., 1999; Панунцев В. С. и соавт., 2003), клиническая эффективность которых была не высока ввиду его быстрого разрушения, заканчивая высокодозными ХА с нимодипином и верапамилом (Микеладзе К. Г. и соавт., 2018; Иванов А. Ю. и соавт., 2020; Adami D. et al., 2018). Однако, не смотря на это, до сегодняшнего дня нет единого представления о дозах, режимах и выборе препаратов для внутриа­р­териального введения, тем самым подтверждается отсутствие решения проблемы церебрального вазоспазма и, формирующихся на его фоне, отсроченных (вторичных) ишемических изменений головного мозга.

Химическая ангиопластика пациентам с выраженным ЦВ в нашем исследовании проводилась в следующих режимах: в суммарной дозе от 10 до 20 мг нимодипина или верапамила в суммарной дозе до 50 мг внутриа­р­териально (в общую или внутреннюю сонную артерию, а при необходимости и в позвоночные артерии) до появления ангиографических признаков разрешения церебрального вазоспазма, что отличает выполненную нами работу от исследования D. Adami с соавторами (2018), в котором применялся нимодипин для химической ангиопластики в режиме 0,8 мг на 10 мл физиологического раствора болюсом + 4 мг нимодипина на 50 мл 0,9% р-ра NaCl инфузиоматом в течение 30 минут в сочетании с транслюминальной баллонной ангиопластикой проксимальных сегментов при ЦВ, показавшего противоречивые результаты при оценке частоты развития отсроченных ишемических изменений головного мозга, но при этом отметившего улучшение исходов лечения по модифицированной шкале Рэнкина в динамике в своей группе пациентов с ХА (Adami D. et al., 2018). В отличие от работы D. Adami, в нашем исследовании при применении высоких доз



нимодипина установлены статистически значимые различия не только в функциональных исходах лечения (по модифицированной шкале Рэнкина и расширенной шкале исходов Глазго), но и в частоте возникновения отсроченных ишемических изменений.

Встречающиеся в литературе данные о комбинированном применении препаратов для внутриартериального введения в высоких дозах милринона (до 42 мг) и нимодипина (до 5 мг на 20 мл физиологического раствора) показали лучшие исходы лечения по модифицированной шкале Рэнкина и шкале Бартела в сравнении с контрольной группой (Duman E. et al., 2017), что свидетельствует о необходимости продолжения изучения возможности применения химической ангиопластики не только в сторону увеличения дозы и времени введения препарата, но и в сторону комбинированного приема блокаторов кальциевых каналов.

Во всех представленных в работе наблюдениях у пациентов группы ХА селективное внутриартериальное введение спазмолитических препаратов (нимодипина или верапамила) сочеталось с энтеральным применением нимодипина в стандартных дозировках, что сопоставимо с результатами, представленными в работе G. Ehrlich и соавт. (2019), показавшими лучшие ближайшие исходы лечения у тех пациентов, которым селективное внутриартериальное введение нимодипина в дозе до 5 мг на процедуру также сочеталось с приемом нимодипина энтерально в дозе 60 мг x 6 раз в сутки. Показанные исследователями результаты были лучше у пациентов, получавших ХА в сочетании с энтеральным приемом нимодипина, чем у пациентов, получавших только химическую ангиопластику, что также сопоставимо с результатами проведенного нами исследования (Ehrlich G. et al., 2019).

В большинстве исследований, посвященных изучению ХА, основное внимание уделяется описанию доз и комбинаций препаратов, однако зачастую путь введения и режим дозирования подробно не описывается. Ввиду этого, в

нашей работе, благодаря разработанному режиму дозирования и способу доставки удалось увеличить время воздействия препаратов на целевые сосуды, а за счет большей длительности процедуры по времени – уменьшить выраженность воздействия на системную гемодинамику. Следует отметить, что при внутриартериальном капельном введении есть возможность воздействия на системную гемодинамику, регулируя скорость введения препарата.

В зависимости от рентгеноанатомических характеристик ЦВ, включающих степень стенозирования церебральных артерий (выраженность) и его распространенность, принималось решение о частоте введения спазмолитических препаратов: при степени сужения интракраниальных артерий от 50% до 70% и вовлечении 3 и более сегментов, ХА выполнялась 1 раз в 48 часов, тогда как у пациентов со степенью сужения интракраниальных артерий более 70%, ХА выполнялась 1 раз в 24 часа. Такой подход к выбору режима ХА объясняет максимальное снижение рисков периоперационных осложнений.

J. Keuskamp в 2008 году (Keuskamp J. et al., 2008) показал, что применение верапамила в дозе до 20 мг на одну процедуру ХА не оказывает значимого влияния на ЧСС и системную гемодинамику, что согласуется с нашими данными, так как при сравнении спазмолитических препаратов между собой установлено, что наименьшая частота снижения показателей системного артериального давления и брадикардии отмечены в группе пациентов, получавших внутриартериально верапамил в дозе до 50 мг за одну процедуру.

Также в литературе описан опыт успешного применения внутриартериального введения верапамила в высокой дозе (от 15 до 50 мг за процедуру) (Микеладзе К. Г. и соавт., 2018). При этом К.Г. Микеладзе (2018) и соавт. предложено болюсное введение препарата под контролем системной гемодинамики. Ввиду выраженного гипотензивного эффекта болюсного применения спазмолитических препаратов, описанного в крупных исследованиях, разработано введение спазмолитиков внутриартериально капельно с целью минимизации

побочных системных эффектов используемых препаратов и увеличения времени их воздействия на спазмированный бассейн. По мнению авторов болюсное введение препаратов позволяет минимизировать риски, связанные с возможными перипроцедурными тромбоэмболическими осложнениями, которых при применении предложенного метода введения в нашей практике не зарегистрировано.

Следует отметить, что помимо вазодилатирующего эффекта, все препараты, относящиеся к блокаторам кальциевых каналов имеют и ряд системных эффектов, к которым относятся:

- 1) Снижение системной гемодинамики;
- 2) Нарушения сердечного ритма.

Также, помимо нежелательных системных эффектов, существует риск перипроцедурных осложнений:

- 1) Тромбоэмболические осложнения;
- 2) Осложнения, связанные с сосудистым доступом;
- 3) Воздушная эмболия;
- 4) Диссекции магистральных артерий головы;
- 5) Инфекционные осложнения.

В результате исследования установлено, что применение продленной химической ангиопластики церебральных артерий растворами спазмолитических препаратов улучшает функциональный исход лечения пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, что соответствует общей тенденции в изучении проблемы внутриартериального введения блокаторов кальциевых каналов при аневризматическом ГИ, описанной в приведенных выше исследованиях.

Достижение лучших функциональных исходов лечения обусловлено, в первую очередь, статистически значимым снижением вероятности развития вторичных ишемических изменений головного мозга на фоне выраженного ЦВ.

Проведенное исследование позволило установить различия не только в ближайших исходах лечения пациентов с аневризматическим ГИ, но и при анализе исходов лечения через 6 месяцев после кровоизлияния: так функциональные исходы пациентов, которым выполнялась ХА были лучше (по Расширенной шкале исходов Глазго и модифицированной шкале Рэнкина), чем у пациентов группы контроля.

Также в ходе исследования было установлено, что применение методики химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом приводит к статистически значимому снижению вероятности развития летального исхода в течение 3-х лет после перенесенной сосудистой катастрофы, что подтверждает эффективность предлагаемой методики и обосновывает необходимость ее применения при выраженном ЦВ.

В сравнении с известными исследованиями (Микеладзе К. Г. и соавт., 2018; Keuskamp J. et al., 2008; Adami D. et al., 2018; Ehrlich G. et al., 2019), посвященными внутриартериальному введению спазмолитических препаратов при ЦВ, обусловленном ГИ, в нашем исследовании дана не только сравнительная характеристика клинических исходов лечения пациентов, но и представлена рентгенологическая картина церебрального вазоспазма, отражена динамика изменения просветов базальных сегментов интракраниальных артерий на фоне лечения.

Эффективность применения ХА была подтверждена путем рентгенологической оценки ангиограмм пациентов с аневризматическим ГИ, которая показала статистически значимые различия между медианами просветов базальных сегментов интракраниальных артерий: в подгруппах пациентов, получавших внутриартериальное введение спазмолитических препаратов медианы были выше после выполнения операции, чем у пациентов контрольной группы.

По результатам исследования разработан алгоритм (рисунок 35) применения методики химической ангиопластики, позволяющий выбрать оптимальную схему интраартериального введения спазмолитических препаратов.



Рисунок 35 – Алгоритм применения химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим САК

Так, выбор дозы препарата зависел от степени сужения просвета церебральных артерий: при стенозе от 50 до 70% рекомендовано введение нимодипина или верапамила внутриаартериально один раз в 48 часов, а при степени сужения более 70% рекомендовано введение нимодипина или верапамила один раз в 24 часа.

Анализируя различия между применяемыми для ХА блокаторами кальциевых каналов установлено, что частота снижения системной гемодинамики в группе пациентов, получавших интраартериально верапамил, была ниже, чем при введении нимодипина. Однако неконтролируемых снижений гемодинамических показателей при выполнении исследования не было отмечено, а выявляемые системные эффекты поддавались сравнительно быстрой и эффективной коррекции. При этом статистически значимых различий в исходах лечения в зависимости от применяемого для химической ангиопластики препарата получено не было. В то же время количество вмешательств, требующихся для разрешения церебрального вазоспазма при использовании верапамила было выше. Тем не менее, полученные данные позволяют предположить предпочтительным применение верапамила у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Несмотря на достаточную безопасность и низкий риск осложнений, важной является роль команды, каждый участник которой должен знать о потенциальных побочных эффектах этого метода и стратегии того, как с ними бороться.

Ввиду изложенного выше, можно рассмотреть перспективные направления разработки темы исследования. Особый интерес представляет изучение применения химической и механической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом. Анализ эффективности и безопасности различных комбинаций спазмолитических препаратов, применяемых для химической ангиопластики при выраженном церебральном ангиоспазме на фоне аневризматического геморрагического инсульта, а также поиск новых спазмолитических препаратов с большей эффективностью и

меньшей частотой системных эффектов представляют значительный интерес для дальнейших исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения в Ставропольском крае сохраняется на уровне  $327,46 \pm 11,12\text{‰}$  в год на протяжении всего периода наблюдения с 2015 по 2019 гг. Максимальных значений заболеваемость достигла в 2019 году, составив  $344,95\text{‰}$  в год. Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние в период с 2015 по 2019 годы выявлено у 1262 пациентов, что составило 2,86% от общей структуры острых нарушений мозгового кровообращения. Средняя заболеваемость субарахноидальным кровоизлиянием аневризматической этиологии составила  $8,86 \pm 0,95\text{‰}$  в год.

2. Выраженный церебральный вазоспазм чаще развивается при разрыве аневризмы комплекса передних мозговых – передней соединительной артерий и встречается в 55,9% случаев. Возникновение выраженного церебрального вазоспазма для аневризм вертебробазиллярного бассейна является наименее характерным и встречается в 2,5% случаев. Радикальность исключения церебральных аневризм не влияет на исход лечения (тип А – 54,2%, В – 32,6%, С – 13,2%). Повторные разрывы аневризм в остром периоде не зарегистрированы при любом типе окклюзии.

3. Просветы базальных сегментов интракраниальных артерий после внутриартериального введения спазмолитических препаратов, по данным цифровой субтракционной церебральной ангиографии, были статистически значимо ( $p=0,0001$ ) больше, относительно контрольной группы.

4. Исход лечения по модифицированной шкале Рэнкина статистически значимо ( $p=0,0048$ ) эффективнее у пациентов, получавших химическую ангиопластику. Аналогичные статистически значимые ( $p=0,0001$ ) закономерности были установлены при сравнении результатов лечения по расширенной шкале исходов Глазго. Внутриартериальное введение блокаторов кальциевых каналов позволяет статистически значимо ( $p=0,0179$ ) снизить частоту отсроченных ишемических осложнений.



5. При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что применение химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом позволяет статистически значимо ( $p=0,044$ ) снизить летальность в течение трех последующих лет после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение химической ангиопластики высокими дозами спазмолитических препаратов у пациентов с выраженным церебральным вазоспазмом в клинической практике позволит добиться лучших результатов лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.

2. Применение высоких доз блокаторов кальциевых каналов должно сочетаться с коррекцией системной гемодинамики, а у пациентов с нарушением сознания (ниже 12 баллов по шкале ком Глазго) с контролем внутричерепного давления.

3. Применение высоких доз спазмолитических препаратов для химической ангиопластики должно сочетаться с энтеральным (предпочтительно) или парентеральным введением нимодипина.

4. У пациентов с тяжелой соматической патологией (особенно с заболеваниями сердечно-сосудистой системы) предпочтительно применение верапамила ввиду меньшего влияния на системную гемодинамику.

5. Рекомендовано проведение химиоангиопластики до ангиографического разрешения церебрального вазоспазма на фоне динамического ультразвукового (ТКДС) и нейровизуализационного контроля.

6. Разработан алгоритм применения методики химической ангиопластики, позволяющий, выбрать оптимальную схему интраартериального введения спазмолитических препаратов. Выбор дозы зависел от степени сужения просвета церебральных артерий: при стенозе от 50 до 70% рекомендовано введение нимодипина в дозе 10 мг на 500 мл физиологического раствора или верапамила в дозе 50 мг на 500 мл физ. раствора; при степени сужения более 70% рекомендовано введение нимодипина в дозе 20 мг на 1000 мл физиологического раствора или верапамила в дозе 100 мг на 1000 мл физ. раствора. Помимо степени сужения церебральных артерий, на выбор препарата оказывало влияние наличие сопутствующих заболеваний: при наличии у пациента тяжелой патологии

сердечно-сосудистой системы рекомендовано для химиоангиопластики использовать верапамил.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батурин, В.А. Динамические изменения титра аутоантител к протеину S-100 в крови пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием / В. А. Батурин, Р. А. Можейко, С. В. Ермаков [и др.] // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 213–214.
2. Белоконь, О. С. К вопросу о выборе метода хирургического лечения церебрального ангиоспазма у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / О. С. Белоконь, С. В. Ермаков, С. М. Карпов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 119–120.
3. Белоконь, О. С. Результаты рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения больных с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии в условия стационара / О. С. Белоконь, Р. А. Можейко, А. А. Слетов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 90–92.
4. Белоконь, О.С. Возможности применения метода химической ангиопластики церебрального вазоспазма как осложнения субарахноидального кровоизлияния аневризматической этиологии для снижения неблагоприятных исходов (смерть и тяжелая инвалидизация) / О. С. Белоконь, С. М. Карпов, Р. А. Можейко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2019. – Т. 10. – С. 27.
5. Белоконь, О.С. Геморрагический инсульт как осложнение аневризматической болезни при милиарных аневризмах артерий головного мозга // О. С. Белоконь, С. В. Ермаков, Р. А. Можейко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2018. – Т. 10. – С. 27.
6. Белоусова, О. Б. Обоснование дифференцированной тактики ведения больных с артериальными аневризмами в острой стадии кровоизлияния с учетом

ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.28 / Белоусова Ольга Бенуановна. – М., 2009. – 49 с.

7. Васильева, И.Н. Содержание низкомолекулярной ДНК в плазме крови и цереброспинальной жидкости у больных с острым нарушением мозгового кровообращения / И. Н. Васильева, И. А. Вознюк, В. Г. Беспалов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 9-2. – С. 51-54.

8. Васильева, И.Н. Фрагменты внеклеточной ДНК для дифференциальной диагностики геморрагических и ишемических инсультов / И. Н. Васильева, В. Г. Беспалов, И. А. Вознюк // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № S3. – С. 191-192.

9. Вербицкий, О.П. Клинико-диагностические критерии аневризм экстракраниального отдела внутренней сонной артерии / О. П. Вербицкий, А. В. Савелло, С. Г. Григорьев [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 11. – № 2. – С. 17-21.

10. Вознюк, И. А. Динамика госпитальной летальности при инсульте и факторы, повлиявшие на её снижение в странах Евросоюза, Ближнего Востока, в Америке, Канаде, Эфиопии и Китае / И. А. Вознюк, Е. М. Морозова, М. В. Прохорова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С. 13-20.

11. Вознюк, И. А. Неотложная неврология: ранняя хирургическая профилактика атеротромботического инсульта при стенозах и окклюзиях сонных артерий (алгоритм принятия решений): Методические рекомендации / И. А. Вознюк, П. В. Чечулов, С. Ш. Забиров [и др.]. – Санкт-Петербург: Фирма "Стикс", 2019. – 48 с.

12. Вознюк, И. А. Ультразвуковая доплерография при острой церебральной ишемии / И. А. Вознюк, А. Ю. Полушин, А. С. Белясник [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 19. – С. 20-25.

13. Гайдар, Б.В. Современная парадигма лечения аневризматической болезни головного мозга / Б.В.Гайдар, Д.В.Свистов, Д.В.Кандыба [и др.] // Мед. акад. журн. – 2010. –Т. 10, № 3. – С. 28–36.

14. Горощенко, С. А. Разрыв диссекционной аневризмы позвоночной артерии с формированием эпидуральной гематомы шейного отдела позвоночника: клинический случай / С.А. Горощенко, Л.В. Рожченко, А.Е. Петров [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 58–62.
15. Григорьева Е. В. Особенности КТ-ангиографии и построения 2D- и 3D-реконструкций предоперационного планирования у пациентов с интракраниальными аневризмами / Е. В. Григорьева, Н. А. Полунина, В. А. Лукьянчиков [и др.] // Нейрохирургия. – 2017. – № 3. – С. 88-95.
16. Гусев, Е. И. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов. – 2–е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2015. – 424 с.
17. Добровольский, Г. Ф. Электронно–микроскопическое исследование иннервационного аппарата крупных артерий головного мозга в условиях субарахноидального кровоизлияния после разрыва аневризмы / Г. Ф. Добровольский // Вопросы нейрохирургии. – 1975. – № 1. – С. 15–21.
18. Дрягина, Н.В. Прокоагулянтные свойства цереброспинальной жидкости у больных нейрохирургического профиля: автореф.канд. мед. наук: спец. 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика» / Н.В. Дрягина. – СПб., 2016. – 22 с.
19. Евзельман, М. А. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта / М. А. Евзельман, А. Д. Орлова, Я. Б. Лашхия [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 12-2. – С. 50-53.
20. Евзельман, М.А. Острая церебральная ишемия и воспаление / М. А. Евзельман, Е. В. Митяева, П. Р. Камчатнов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 12-2. – С. 73-80.
21. Елисеев Е. В. Сложности диагностики мозгового инсульта у беременных / Е. В. Елисеев, Д. А. Дорошенко, О. В. Аверков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 3-2. – С. 20-25.

22. Ермаков, С. В. Риск разрыва милиарных церебральных аневризм. Опыт работы Ставропольской краевой клинической больницы / С. В. Ермаков, Р. А. Можейко, О. С. Белоконь [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2018. – Т. 10. – С. 82.

23. Ермаков, С. В. Уровень аутоантител к белку S-100 – возможный предиктор исходов острого нарушения мозгового кровообращения / С. В. Ермаков, Р. А. Можейко, В. А. Батулин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11. – № 6. – С. 11-15.

24. Ермаков, С.В. К вопросу о выборе метода хирургического лечения церебрального ангиоспазма у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / О.С. Белоконь, С.В. Ермаков, С.М. Карпов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т.15, № 1. – С. 119-120.

25. Ермаков, С.В. Нейроиммунные предикторы исхода аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.В. Ермаков, С.М. Карпов, В.А. Батулин // Казанский медицинский журнал. – 2020. – № 101 (5). – С. 754–759.

26. Жетишев, Р. Р. Патоморфологические особенности и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга по данным секционного госпитального исследования / Р. Р. Жетишев, Н. В. Петренко, П. Р. Камчатнов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 3-2. – С. 18-22.

27. Живолупов, С. А. Адаптивная нейропластичность, связанная с ишемическим повреждением головного мозга, и ее роль в восстановлении больных после инсульта: теоретические предпосылки эффективной нейрореабилитации / С. А. Живолупов, И. А. Вознюк, И. Н. Самарцев [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 31. – С. 24-38.

28. Закарявичюс, Ж. З. Диагностика и комплексное лечение больных среднего и пожилого возраста в остром периоде аневризматической и гипертонической природы: специальность 14.00.28 : автореферат диссертации на

соискание ученой степени доктора медицинских наук / Закарявичюс Жильвинас Зеноно. – Санкт-Петербург, 2001. – 37 с.

29. Закарявичюс Ж.З. Констриктивно-стенотическая ангиопатия мозговых сосудов у больных в геморрагический период церебральных аневризм (клиника, морфология): диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Закарявичюс Жильвинас Зеноно – Санкт-Петербург, СПб., 1995. - 190 с.

30. Зозуля, Ю. А. Роль нитрооксида цереброспинальной жидкости при субарахноидальном кровоизлиянии и вазоспазме / Ю. А. Зозуля, В. В. Мороз, Л. Н. Сенько [и др.] // Укр. нейрохирург. журнал. – 2003. – № 3. – С. 4–12.

31. Зубков, Ю. Н. Клиника постгеморрагической констриктивно-стенотической артериопатии и ишемии мозга при разрыве внутричерепных аневризм / Ю.Н. Зубков, Н.Е. Иванова, Т.Н. Пирская // Нейрохирургия. – 1999. – № 1. – С. 13–18.

32. Иванов, А.Ю. Реканализация и продолженный рост аневризм головного мозга после оперативного лечения / А.Ю. Иванов, А.Е. Петров, В.В. Бобинов [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2016. – № 8(S). – С. 89-90.

33. Иванцов, О. А. Нарушение мозгового кровообращения как медико-социальная проблема / О.А. Иванцов // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – Т. 58, № 4. – С. 4–9.

34. Камчатнов, П. Р. Возможность применения в неврологической практике ишемического прекондиционирования / П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусуева, Э. Н. Исмаил-Заде [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 2(299). – С. 23-27.

35. Камчатнов, П. Р. Вторичная профилактика цереброваскулярных расстройств: роль комбинированной антитромбоцитарной терапии / П. Р. Камчатнов, З. Х. Осмаева, А. В. Чугунов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 23. – С. 44-49.



36. Камчатнов, П. Р. Профилактика кардиоэмболического инсульта / П. Р. Камчатнов, З. Х. Осмаева, А. В. Чугунов // *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22. – № 9. – С. 102-105.
37. Камчатнов, П.Р. Антитромбоцитарная терапия как средство вторичной профилактики ишемического инсульта / П. Р. Камчатнов, Б. А. Абусуева, Э. Н. Исмаилзаде [и др.] // *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 2. – № 15(312). – С. 57-62.
38. Карпюк, В. Б. Лабораторный мониторинг состояния нитроксидергической вазорелаксации при субарахноидальном кровоизлиянии / В.Б. Карпюк, Ю.С. Черняк, М.Г. Шубич // *Клин. лаб. диагностика*. – 2000. – № 5. – С. 16–17.
39. Коновалов, А.Н. Клинические рекомендации лечение больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / А.Н. Коновалов, В.В. Крылов, Ю.М. Филатов [и др.] // *Материалы VI Съезда нейрохирургов России*. – Новосибирск, 2012. – 29 с.
40. Корнев, А. П. Выбор способа хирургического лечения пациентов с тяжелым аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / А. П. Корнев, Р. А. Можейко, В. А. Косыгин, О. С. Белоконь [и др.] // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. – 2019. – Т. 10. – С. 286.
41. Корниенко, В. Н. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии / В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин, И. С. Пьяных [и др.] // *Мед. визуализация*. – 2007. – № 2. – С. 70–81.
42. Корниенко, В.Н. Диагностическая нейрорадиология / В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин. – М., 2006. – 1327 с.
43. Крылов В. В. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения нетравматических внутричерепных кровоизлияний / В. В. Крылов, С. А. Буров, В. Г. Дашьян // II Нац. конгресс «Неотложные состояния в неврологии», Москва, 30 ноября–1 декабря 2011 г. – М., 2011а. – С. 26–32.

44. Крылов, В. В. Методы профилактики сосудистого спазма и отсроченной ишемии головного мозга у пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова [и др.] // *Нейрохирургия*. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 12-26.

45. Крылов, В. В. Моделирование гемодинамических изменений в аневризме средней мозговой артерии на фоне патологии периферического кровотока / В. В. Крылов, А. В. Гаврилов, А. М. Ятченко [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116. – № 5. – С. 57-64.

46. Крылов, В. В. Моделирование гемодинамических изменений в артериях и артериальных аневризмах головного мозга при сосудистом спазме / В. В. Крылов, А. В. Природов, И. В. Архипов [и др.] // *Нейрохирургия*. – 2013. – № 4. – С. 16–25.

47. Крылов, В. В. Нейрохирургическая помощь больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга в Российской Федерации / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, И. М. Шетова [и др.] // *Нейрохирургия*. – 2017. – № 4. – С. 11-20.

48. Крылов, В. В. Оценка церебральной перфузии в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с интракраниальными аневризмами / В. В. Крылов, Е. В. Григорьева, В. А. Лукьянчиков // *Неврологический журнал*. – 2018. – Т. 23. – № 5. – С. 241-247.

49. Крылов, В. В. Ультроструктурные изменения коллаген–эластического каркаса стенки сосудов головного мозга при спазме в остром периоде субарахноидального кровоизлияния / В. В. Крылов, А. С. Гусев, Г. П. Титова [и др.] // *Вопросы нейрохирургии*. – 1998. – № 3. – С. 10–15.

50. Крылов, В. В. Хирургическое лечение церебральных аневризм в Российской Федерации / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, Т. А. Шатохин [и др.] // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. – 2018. – Т. 82. – № 6. – С. 5-14.

51. Крылов, В. В. Хирургия аневризм головного мозга / В.В. Крылов; под ред. В.В. Крылова. – М., 2011b. – Т 1. – 432 с.

52. Крылов, В.В. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии / В. В. Крылов, С. А. Гусев, Г. П. Титова [и др.]. – М.: Аким, 2001. – 208 с.

53. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – 3-изд. – М: Реал–Тайм, 2007. – 416 с.

54. Лукьянчиков, В. А. Церебральная ишемия при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва интракраниальных аневризм / В. А. Лукьянчиков, А. А. Солодов, И. М. Шетова [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 9. – С. 38-56.

55. Медведев, Ю. А. Рефрактерность постгеморрагической констриктивно–стенотической артериопатии к вазодилатационной медикаментозной терапии (морфологические аспекты) / Ю. А. Медведев, Ж. Закарявичус // Нейрохирургия. – 2002. – № 2. – С. 16–22.

56. Микеладзе, К.Г. Интраартериальное введение верапамила для профилактики и лечения церебрального ангиоспазма после САК вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / К.Г. Микеладзе, Д.Н. Окишев, О.Б. Белоусова [и др.] // Вопросы нейрохирургии. – 2018. – № 4. – С. 23–31.

57. Михаевич, С. А. Факторы, определяющие исходы восстановительного лечения больных с мозговым инсультом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Михаевич Светлана Анатольевна. – СПб., 2012. – 25 с.

58. Можейко, Р. А. Результаты хирургической помощи пациентам с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями в условиях Регионального сосудистого центра Ставропольского края. Факторы, влияющие на исход / Р. А. Можейко, Н. А. Слетков, А. Г. Катасонов [и др.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 39.

59. Олейник, А. А. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения больных при множественных церебральных аневризмах / Н.Е. Иванова, С.А. Горощенко, А.Ю. Иванов [и др.] // Вестник психиатрии, неврологии и нейрохирургии. – 2020. – №1. – С. 33–38.

60. Олешкевич, Ф. В. Клинические проявления артериального спазма при разрыве внутричерепных аневризм / Ф. В. Олешкевич, Н. Я. Красильникова // Материалы Объединенной конференции нейрохирургов. – Л., 1968. – С. 161.

61. Панунцев, В. С. Новое и старое во внутрисосудистом лечении аневризм сосудов головного мозга / В.С. Панунцев, А.Ю. Иванов, А.В. Скупченко [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2, № 1 (7). – С. 28–36.

62. Пивоварова, Л. П. Маркеры воспаления, гипоксии и дислипидемии в острейшем периоде церебрального инсульта / Л. П. Пивоварова, И. А. Вознюк, И. В. Осипова [и др.] // Материалы научно-практических конференций в рамках VI Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2020) : Сборник тезисов, Москва, 28 июля – 17 2020 года. – Москва: Издательство «У Никитских ворот», 2020. – С. 59.

63. Пивоварова, Л. П. Нейроспецифические белки как маркеры повреждения мозговой ткани у пациентов с церебральным инсультом / Л. П. Пивоварова, И. А. Вознюк, И. В. Осипова [и др.] // Материалы медицинского форума "II неделя образования в елизаветинской больнице". – Санкт-Петербург: СПбНИИСП, 2018. – С. 45-47.

64. Пивоварова, Л. П. Содержание глиального фибриллярного кислого протеина и адгезивная активность мононуклеаров крови у пациентов в остром периоде ОНМК / Л. П. Пивоварова, И. А. Вознюк, И. В. Осипова [и др.] // Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019). – Москва: ИПО «У Никитских ворот», 2019. – С. 216.

65. Подгорняк, М. Ю. Эндovasкулярное лечение церебральных аневризм в геморрагическом периоде (по материалам городской многопрофильной больницы) : специальность 14.01.18 "Нейрохирургия" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Подгорняк Марина Юрьевна. – Санкт-Петербург, 2011. – 122 с.

66. Пономарев, Г. В. Глутаматные биомаркеры в комплексной диагностике острой и хронической ишемии головного мозга / Г. В. Пономарев, И. А. Вознюк, М. А. Идзуми [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 15-22.

67. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / А. Н. Коновалов, В. В. Крылов, Ю. М. Филатов [и др.] // *Вопросы нейрохирургии*. – 2006. – № 3. – С. 3–10.

68. Рожченко, Л. В. Коррекция тромбоэмболических осложнений при эндоваскулярных эмболизациях / Л.В. Рожченко, А.Ю. Иванов, Н.В. Дрягина [и др.] // *Трансляционная медицина*. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 98–105.

69. Савелло, А. В. Спиральная компьютерно–томографическая ангиография: возможности в комплексной лучевой диагностике заболеваний сосудов головы и шеи / А. В. Савелло, Д. В. Свистов, Д. В. Кандыба [и др.] // *Нейрохирургия*. – 2002. – № 3. – С. 35–41.

70. Савелло, А.В. Ретроспективный анализ результатов внутрисосудистой тромбоэмболэктомии в каротидном бассейне за пределами 6-часового "терапевтического окна" в региональных сосудистых центрах Санкт-Петербурга / А. В. Савелло, И. А. Вознюк, Д. В. Свистов [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120, № 7. – С. 50-55.

71. Сербиненко, Ф. А. Окклюзия баллоном мешотчатых аневризм головного мозга / Ф.А. Сербиненко // *Вопр. нейрохир.* – 1974. – № 4. – С. 8–14.

72. Скворцова, В. И. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В. И. Скворцова, И. М. Шетова, Е. П. Какорина [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 5-12.

73. Скворцова, В. И. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по

совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В. И. Скворцова, И. М. Шетова, Е. П. Какорина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – № 1. – С. 4-10.

74. Титов, В. Ю. Возможность диагностики воспалительной реакции при ишемическом инсульте / В. Ю. Титов, А. В. Иванова, В. А. Петров [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 9-2. – С. 32-36.

75. Ткачев, В. В. Эпидемиология, клиника, диагностика и тактика хирургического лечения пациентов с множественными внутричерепными аневризмами (обзор литературы) / В. В. Ткачев // Нейрохирургия. – 2005. – № 4. – С. 65–71.

76. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии / Б. В. Гайдар, В. Б. Семенютин, В. Е. Парфенов [и др.]. – СПб.: Элби, 2008. – 280 с.

77. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга / Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамешвили, В. А. Фокин [и др.]. – СПб: ЭЛБИ–СПб, 2006. – 224 с.

78. Фурсова, Л.А. Осложнения острого периода нетравматических внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний / Л.А. Фурсова // Лечебное дело. – 2018. – № 6 – С. 56–64.

79. Хамидова, Л. Т. Допплерографическая оценка церебральной гемодинамики у больных с разрывами артериальных аневризм головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13, 14.01.18 / Хамидова Лайлаб Тимарбековна. – М., 2012. – 25 с.

80. Хамидова, Л. Т. Транскраниальная доплерография у больных с разрывом аневризм головного мозга в оценке церебральной гемодинамики и прогнозировании исходов заболевания / Л. Т. Хамидова, В. В. Крылов, С. С. Петриков [и др.] // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 23. – № 2. – С. 127-136.

81. Хирургия аневризм головного мозга: в 3 т. / Авт. кол.: В. В. Крылов, А. Г. Винокуров, И. М. Годков [и др.]; под ред. В. В. Крылова. – М., 2011. – Т. 1. – 423 с.
82. Царенко, С. В. Принципы интенсивной терапии при нетравматических субарахноидальных кровоизлияниях / С. В. Царенко, В. В. Крылов, В. В. Вахницкая // Нейрохирургия. – 2003. – № 2. – С. 42–45.
83. Шетова, И. М. Когнитивные функции у пациентов в отдаленном периоде микрохирургического лечения церебральных аневризм / И. М. Шетова, Т. А. Шатохин, В. А. Лукьянчиков [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 1. – С. 8-18.
84. Adami, D. Complication rate of intraarterial treatment of severe cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine and percutaneous transluminal balloon angioplasty: Worth the risk? / D. Adami, J. Berkefeld, J. Platz [et al.] // Journal of Neuroradiology. – 2018. – Vol. 46. – P. 1–10.
85. Alanen, M. Procedural complications of endovascular treatment in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage treated at a single centre / M. Alanen, L. Pyysalo, I. Jalava [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 2018. – Vol. 160(3). – P. 551-555.
86. Al-Mufti, F. Chemical angioplasty for medically refractory reversible cerebral vasoconstriction syndrome / F. Al-Mufti, V. Dodson, E. Wajswol [et al.] // British Journal of Neurosurgery. – 2018. – Vol. 32. – P. 1–5.
87. Amin–Hanjani, S. Hypertensive encephalopathy as a complication of hyperdynamic therapy for vasospasm: report of two cases / S. Amin–Hanjani, R. B. Schwartz, S. Sathi [et al.] // Neurosurgery. – 1990. – Vol. 44. – P. 1113–1116.
88. Anderson, G. B. CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage / G. B. Anderson, R. Ashforth, D. E. Steinke [et al.] // Am. J. Neurosurg. – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 1011–1015.
89. Asano, T. Effects of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter placebo–controlled double–blind trial / T. Asano, K. Takakura, K. Sano [et al.] // J. Neurosurg. – 1996. – Vol. 84. – P. 792–803.

90. Asratyan, S. A. Surgical Treatment of Putaminal Hematomas / S. A. Asratyan, A. S. Nikitin, P. R. Kamchatnov // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2016. – Vol. 46. – No 7. – P. 726-732.
91. Axel, L. Cerebral blood flow determination by rapidsequence computed tomography / L. Axel // *Radiology*. – 1980. – Vol. 137. – P. 679–686.
92. Ayer, R. E. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm // R. E. Ayer, J. H. Zhang // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 2008. – Vol. 104. – P. 33–41.
93. Back, J. Tissue at risk concept for endovascular treatment of severe vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage / J. Back, A. Raabe, H. Lanfermann [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75. – P. 1779–1781.
94. Badjatia, N. P reliminary experience with intra–arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm / N. Badjatia, M. A. Torcuoglu, J. C. Pryor [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2004. – Vol. 25. – P. 819–826.
95. Beck, J. Perfusion/diffusion–weighted imaging protocol for the diagnosis of cerebral vasospasm and management of treatment after subarachnoid haemorrhage / J. Beck, A. Raabe, H. Lanfermann [et al.] // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment* / Ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, NewYork: Springer Verlag, 2008. – P. 241–244.
96. Bederson, J. B. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid hemorrhage / J. B. Bederson, E. Sander Connolly, Jr, H. Hunt Batjer [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 994–1025.
97. Biondi, A. Clinical experience of selective intra-arterial nimodipine treatment for cerebral vasospasm following subarachnoid haemorrhage / A. Biondi, L.Le Jean, L. Puybasset // *Am. J. Neuroradiology*. – 2006. – № 27. – P. 474.
98. Carlson, A.P. Radiographic assessment ofvasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the physiological perspective. / A.P.Carlson, H. Yonas // *Neurol Res*. – 2009. – Vol. 31. – P. 593-604.



99. Carrera, E. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage / E. Carrera, J. M. Schmidt, M. Oddo [et al.] // *Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 65, № 2. – P. 316–323.

100. Charpentier, C. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysm subarachnoid haemorrhage / C. Charpentier, G. Audibert, F. Guillemin // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1402–1408.

101. Compton, J. S. Cerebral blood flow velocity in subarachnoid hemorrhage: a transcranial doppler study / J. S. Compton, S. Redmond, L. Symon // *J. Neurol. Neuros. Psych.* – 1987. – Vol. 50, № 10. – P. 1499–1503.

102. Connolly, E. S. Jr. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association / E. S. Connolly Jr, A. A. Rabinstein, J. R. Carhuapoma [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43 (6). – P. 1711–1737.

103. Delgado, A. L. Endovascular therapy of cerebral vasospasm: two year experience with angioplasty and/or intraarterial administration of nicardipine and verapamil / A. L. Delgado, B. Jahromi, N. Muller [et al.] // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment* / ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, NewYork: Springer Verlag, 2008. – P. 347–351.

104. Dorhout Mess, S. M. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. M. Dorhout Mess, G. J. rinkel, V. L. Feigin [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – P. CD000277.

105. Dorsch, N. Perioperative care after an aneurismal subarachnoid hemorrhage N. Dorsch, A. Kam, M. Morgan // *Operative Neurosurgical Techniques* / H. H. Schmidek. – Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2000. – Ch. 81. – P. 1102–1115.

106. Duman, E. Higher dose intra-arterial milrinone and intra-arterial combined milrinone-nimodipine infusion as a rescue therapy for refractory cerebral vasospasm / E. Duman, F. Karakoc, H. U. Pinar [et al.] // *Interventional Neuroradiology*. – 2017. – Vol. 23. – P. 1–8.

107. Dumont, A. S. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Putative role of inflammation / A. S. Dumont, R. J. Dumont, M. M. Chow [et al.] // *Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 53, № 1. – P. 123–135.

108. Eberhardt, K. E. W. CT–angiography (CTA) in patients with intracranial aneurysms. Comparison with MR–2001 / K. E. W. Eberhardt, R. Laumer // *Neurochirurgie*. – 2003. – Vol. 64. – P. 104–108.

109. Echlin, F. A. Vasospasm, acute and recurrent, due to experimental subarachnoid hemorrhage / F. A. Echlin // *Excerpta Med. Int. Congress Series*, 1969. – Vol. 193. – P. 49–50.

110. Ecker, A. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurysms / A. Ecker, P. A. Riemenschneider // *J. Neurosurg.* – 1951. – Vol. 8. – P. 660–667.

111. Egeto, P. Loch Macdonald R, Ornstein TJ, Schweizer TA. Neuropsychological function after endovascular and neurosurgical treatment of subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. / P. Egeto, R. Loch Macdonald [et al.] // *J Neurosurg.* – 2018. – Vol. 128 (3). – P. 768 - 776.

112. Ehrlich, G. Outcome of Oral and Intra-arterial Nimodipine Administration After Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage – A Single-centre Study / G. Ehrlich, T. Kirschning, H. Wenz [et al.] // *In Vivo*. – 2019. – Vol. 33. – P. 1967–1975.

113. Ekelund, A. Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. Ekelund, P. Reinstrup, E. Ryding [et al.] // *Acta neurochir. (Wien)*. – 2002. – Vol. 144. – P. 703–712.

114. Fassbender, K. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries / K. Fassbender, B. Hodapp, S. Rossol [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 70. – P. 534–537.

115. Findlay, J. A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activation for the prevention of vasospasm / J. Findlay, N. Kassell, B. Weir [et al.] // *Neurosurgery*. – 1995. – Vol. 37. – P. 168–178.

116. Findlay, J. M. Cerebral vasospasm: a review / J. M. Findlay, J. Nisar, T. Darsaut // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 2016. – Vol. 43, № 1. – P. 15–32.

117. Fisher, C. M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning / C. M. Fisher, J. P. Kistler, J. M. Davis // *Neurosurgery*. – 1980. – Vol. 6. – P. 1–9.

118. Fisher, C. M. The correlation of cerebral vasospasm and the amount of subarachnoid blood detected by computerized cranial tomography after aneurism rupture / C. M. Fisher, J. P. Kistler, J. M. Davis // *Cerebral Arterial Spasm*. – Baltimore, 1980. – P. 397–408.

119. Fountas, K. N. C-reactive protein might predict outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / K. N. Fountas, M. Kassam, T. G. Machinis [et al.] // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment* / Ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, New York: Springer Verlag, 2008. – P. 377–383.

120. Gaetani, P. Platelet-derived growth factor and subarachnoid haemorrhage: a study on cisternal cerebrospinal fluid / P. Gaetani, Y Rodrigues, R. Baena [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien.)*. – 1997. – Vol. 139, № 4. – P. 319–324.

121. Giacino, J. T. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria / J. T. Giacino // *Neurology*. – 2002. – Vol. 58 (3). – P. 349–353.

122. Gilhus, N. E. *European Handbook of Neurological Management* / N. E. Gilhus, M. R. Barnes, M. Brainin. – Blackwell Publishing Ltd, 2011. – 672 p.

123. Goddard, A. J. Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? / A. J. Goddard, P. P. Raju, A. Gholkar // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75. – P. 868–872.

124. Goldsher, D. Role of multisection CT angiography in the evaluation of vertebrobasilar vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage / D. Goldsher, R. Shreiber, V. Shik [et al.] // *Am. J. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 25, № 10. – P. 1493–1498.

125. Graeb, D. A. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. / D. A. Graeb, W. D. Robertson, J. S. Lapointe [et al.] // *Radiology*. – 1982. – Vol. 143 (1). – P. 91–96.

126. Grandin, C. B. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Diagnosis with MR angiography / C. B. Grandin, C. Guy // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1611–1617.

127. Hackett, M. L. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage. An international population-based study / M. L. Hackett, C. S. Anderson, ACROSS study // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 658–662.

128. Haley, E. C. A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / E. C. Haley, N. F. Kassell, J. C. Tomer [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1994. – Vol. 80. – P. 788–796.

129. Hamamcioglu, M. C. Factors affecting the incidence and severity of vasospasm after subarachnoid haemorrhage / M. C. Hamamcioglu, C. Kilincer, E. Altunrende [et al.] // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment* / ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, NewYork: Springer Verlag, 2008. – P. 383–386.

130. Harrord, C. G. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review / C. G. Harrord, B. R. Bendok, H. H. Batjer // *Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 56, № 4. – P. 633–654.

131. Hatiboglu, M. A. Evaluating the factors affecting cerebral vasospasm in patients after subarachnoid haemorrhage / M. A. Hatiboglu, K. Bikmaz, A. C. Iplictioglu [et al.] // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment* / ed. By T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, NewYork: Springer Verlag, 2008. – P. 363–365.

132. Heros, R. C. Cerebral vasospasm / R. C. Heros, N. T. Zervas, M. Negoro // *Surg. Neurol.* – 1976. – Vol. 5. – P. 354–359.

133. Higashida, R. T. Intravascular balloon dilatation therapy for intracranial arterial vasospasm: patient selection, technique, and clinical results / R. T. Higashida, V. V. Halbach, C. F. Dowd // *Neurosurg. Rev.* – 1992. – Vol. 15. – P. 89–95.

134. Hoh, B. L. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine / B. L. Hoh, C. S. Ogilvy // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 501–516.

135. Holmin, S. Intracerebral administration of interleukin-1beta and induction of inflammation, apoptosis, and vasogenic edema / S. Holmin, T. Matheisen // *J. Neurosurg.* – 2000. – Vol. 92. – P. 108–120.

136. Hunt, W. E. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms / W.E. Hunt, R. M. Hess // *J. Neurosurg.* – 1968. – Vol. 28 (1). – P. 14–20.

137. Hussain, S. Search for biomarkers of intracranial aneurysms: a systematic review. / S. Hussain, E. Barbarite, N.S. Chaudhry [et al.] // *World Neurosurg.* – 2015. – Vol. 84. № 5. – P. 1473 - 1483.

138. Inagawa, T. Effect of clot removal on cerebral vasospasm / T. Inagawa, M. Yamamoto, K. Kamiya // *J. Neurosurg.* – 1990. – Vol. 72. – P. 224–230.

139. Jennett, B. Assessment of outcome after severe brain damage / B. Jennett, M. Bond // *Lancet.* – 1975. – Vol. 1. – P. 480–484.

140. Johnston, S. C. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes / S. C. Johnston // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 111–117.

141. Jung, C. CSF levels of ADMA, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, are associated with cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage / C. Jung, B. Luliano, J. Harvey White [et al.] // *Cerebral vasospasm: proceedings of the 8th International Conference* / Ed. R. Macdonald. – New York: Thieme, 2004. – P. 92–93.

142. Kafadar, A. M. Cerebrospinal fluid soluble Fas and Fas ligand levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage / A. M. Kafadar, M. Uzan, T. Tanriverdi [et al.] // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment* / Ed. by T. Kiris, J. H. Zhang – Wien, New York: Springer Verlag, 2008. – P. 17–22.

143. Karnofsky, D. A. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer / D. A. Karnofsky, J. H Burchenal // *Evaluation of chemotherapeutic agents* / Edited by C. MacLeod. – New York: Columbia University Press, 1949. – P. 191–205.

144. Karpov, S. Possibilities of using the method of chemical angioplasty of cerebral vasospasm as complications of subarachnoid hemorrhage of aneurysmatic etiology to reduce poor outcomes / S. Karpov, O. Belokon, S. Ermakov, I. Vishlova // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2019. – Vol. 405. – P. 74.

145. Kasuya, H. Application of nicardipine prolonged–release implants: analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage / H. Kasuya, H. Onda, A Sasahara [et al.]// *Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 56. – P. 895–902.

146. Kerz, T. Endovascular therapy for vasospasm after aneurysmatic subarachnoid hemorrhage / T. Kerz, S. Boor, A. Ulrich [et al.] // *British Journal of Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 49-53.

147. Kessler, I. M. Endotelin–1 levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / I. M. Kessler, Y. G. Pacheco, S. P. Lozzi [et al.] // *Surg. Neurolog.* – 2005. – Vol. 64, (Suppl. 1). – P. 2–5.

148. Keuskamp, J. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. Keuskamp, R. Ajmurali, K. H. Chao // *J. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 108. – P. 458–463.

149. Knuckey, N. W. Early cerebral blood flow and computerised tomography in predicting ischemia after cerebral aneurysm rupture / N. W. Knuckey, R. A. Fox, I. Surveyor [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1985. – Vol. 62, № 6. – P. 850–855.

150. Kodama, N. Prevention of symptomatic vasospasm – effect of continuous cisternal irrigation with urokinase and ascorbic acid / N. Kodama, T. Sasaki, M. Matsumoto [et al.] // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment* / ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, NewYork: Springer Verlag, 2008. – P. 325–327.

151. Koliass, A. G. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches / A. G. Koliass, J. Sen, A. Bell // *J. Neuroscience Res.* – 2009. – Vol. 87. – P. 1–11.

152. Kuwayama, A. Papaverine hydrochloride and experimental hemorrhagic cerebral arterial spasm / A. Kuwayama, N. T. Zervas, A. Shintani [et al.] // *Stroke*. – 1972. – Vol. 3, № 27. – P. 33.

153. Kwon, K. Y. Cytokine levels in cerebrospinal fluid and delayed ischemic deficits in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / K. Y. Kwon, B. C. Jeon // *J. Korean Med. Sci.* – 2001. – Vol. 16. – P. 774–780.

154. Lennihan, L. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial / L. Lennihan, S. A. Mayer, M. E. Fink [et al.] // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 383–391.

155. Lindegaard, K. F. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements / K. F. Lindegaard, H. Nornes, S. J. Bakke [et al.] // *Acta Neurochirurgica.* – 1989. – Vol. 100, № 1–2. – P. 12–25.

156. Liu, J. K. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid haemorrhage / J. K. Liu, W. T. Couldwell // *Neurocrit. Care.* – 2005. – Vol. 2, № 2. – P. 124–132.

157. Livingston, R. Intraarterial papaverine as an adjunct to transluminal angioplasty for vasospasm induced by subarachnoid hemorrhage / R. Livingston, L. R. Guterman, L. N. Hopkins // *Am. J. Neurosurg.* – 1993. – Vol. 14. – P. 346–347.

158. MacDonald, R. L. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm / R. L. MacDonald, B. K. Weir // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22, № 8. – P. 971–982.

159. Macdonald, R. L. Cerebral vasospasm / R. L. Macdonald, B. Weir. – N.Y.: Academic Press, 2001. – 518 p.

160. Macdonald, R. L. Cerebral vasospasm and free radicals / R. L. Macdonald, B. K. Weir // *Free Radic. Biol. Med.* – 1994. – Vol. 16. – P. 633–643.

161. Macdonald, R. L. Vasospasm: My First 25 Years – What Worked? What Didn't? What Next? // *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage (Acta Neurochirurgica Supplement).* – 2015. – Suppl. 120. – P.1–10.

162. Macrez, R. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies / R. Macrez, C. Ali, O. Toutirais [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10, N 5. – P. 471–480.

163. Manoel, A.L. Managing aneurysmal subarachnoid hemorrhage: it takes a team. / A.L. Manoel, D. Turkel-Parrella, A. Duggal [et al.] // *Med.* – 2015. – Vol. 82(3). – P.177-192.

164. Mariak, Z. Accuracy of transcranial color Doppler ultrasonography in the diagnosis of middle cerebral artery spasm determined by receiver operating characteristic analysis / Z. Mariak, J. Krejza, M. Swiercz [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2002. – Vol. 96, № 2. – P. 323–330.

165. Marini, C. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study / C. Marini // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1115–1119.

166. McDougall, C. G. Bioactive versus bare platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: the MAPS (Matrix and Platinum Science) trial / C. G. McDougall, S. C. Johnston, A. Gholkar // *Am. J. Neuroradiol.* – 2014. – Vol. 35. – P. 935-942.

167. McGirt, M. J. Leukosytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M. J. McGirt, J. C. Mavropoulos, L. Y. McGirt [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1222–1226.

168. McGirt, M. J. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage / M. J. McGirt, J. R. Lynch, A. Parra [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 2950–2956.

169. Meng, L. Initial clinical experience with near-infrared spectroscopy in assessing cerebral tissue oxygen saturation in cerebral vasospasm before and after intra-arterial verapamil injection / L. Meng // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2016. – Vol. 26. – P. 63–69.

170. Naidech, A. M. Classification of cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage impacts outcome / A. M. Naidech, B. R. Bendok, S. L. Bassin // *Neurosurgery.* – 2009. – Vol. 64. – P. 1052–1058.

171. Nakamura, S. Appearance of collagen fibres in the cerebral vascular wall following subarachnoid hemorrhage / S. Nakamura, T. Tsubokawa, K. Yoshida [et al.] // *Neurol. Med. Tokyo.* – 1992. – Vol. 32. – P. 877–882.



172. Nathal, E. Utility of intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm / E. Nathal, C. Garcia-Perales, A. Lee [et al.] // *Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment* / ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, New York: Springer Verlag, 2008. – P. 353–355.

173. Odinak, M.M. Use of Succinates for Correction of Metabolic Impairments in the Ischemic Penumbra Zone in Stroke Patients / M. M. Odinak, S. N. Yanishevskii, N. V. Tsygan [et al.] // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2015. – Vol. 45. – No 5. – P. 600-604.

174. Ogata, M. Observations on the effects of intrathecal papaverine in experimental vasospasm / M. Ogata, B. M. Marshall, W. M. Loughheed // *J. Neurosurg.* – 1973. – Vol. 38, № 1. – P. 20–25.

175. Oskouian, R. Multimodal quantitation of the effects of endovascular therapy for vasospasm on cerebral blood flow, transcranial Doppler ultrasonographic velocities, and cerebral artery diameters / R. Oskouian, N. Martin, Lee J. Hong [et al.] // *Neurosurgery*. – 2002. – Vol. 51. – P. 30.

176. Parra, A. Effect of prior statin use on functional outcome and delayed vasospasm after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a matched controlled cohort study / A. Parra, K. T. Kreiter, S. Williams [et al.] // *Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 56. – P. 476–484.

177. Pasqualin, A. Early computed tomography for prediction of vasospasm after aneurysmal rupture: experience with 364 cases / A. Pasqualin, P. Cavazzani, R. Scienza [et al.] // *Timing of Aneurysm Surgery* / Ed. L. M. Auer. – Berlin, New York, 1985. – P. 23–32.

178. Petruk, K. C. Nimodipine treatment in-poor grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial / K. C. Petruk, M. West, G. Mohr [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1990. – Vol. 68. – P. 505–517.

179. Philippon, J. Prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. A controlled study with nimodipine / J. Philippon, R. Grab, F. Dragreou [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 1986. – Vol. 82. – P. 110–114.

180. Pivovarova, L. P. Nerve growth factor and S100B in blood and cerebrospinal fluid as indicators of the severity of ischemic stroke / L. P. Pivovarova, I. A. Voznyuk, I. V. Osipova [et al.] // Medical Academic Journal. – 2019. – Vol. 19. – No S. – P. 34-35.

181. Pluta, R. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment / R. Pluta // Pharmacol. Therap. – 2005. – Vol. 105. – P. 23–56.

182. Pluta, R. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH / R. M. Pluta // Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment / ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, New York: Springer Verlag, 2008. – P. 139–147.

183. Pluta, R. M. Source and cause of endothelin–1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage / R. M. Pluta, R. J. Boock, J. K. Afslar [et al.] // J. Neurosurg. – 1997. – Vol. 87, № 2. – P. 287–293.

184. Polin, R. Intra–arterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm / R. Polin, C. A. Hansen, P. German [et al.] // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 43. – P. 1256–1267.

185. Polin, R. S. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / R. S. Polin, V. A. Coenen, C. A. Hansen [et al.] // J. Neurosurg. – 2000. – Vol. 92. – P. 284–290.

186. Qureshi, A. I. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. I. Qureshi, G. Y. Sung, A. Y. Razumovsky [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 984–990.

187. Rabinstein, A. A. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. A. Rabinstein, S. Weigand; J. L. Atkinson, E. F. Wijdicks // Stroke. – 2005. Vol. 36. – P. 992–997.

188. Rabinstein, A. A. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. A. Rabinstein, J. A. Friedman, S. D. Weigand [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35, № 8. – P. 1862–1866.

189. Rinkel, G. J. E. Консервативное ведение больных с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями / G. J. E. Rinkel // Судинні захворювання головного мозку. – 2010. – № 1. – С. 20–32.

190. Rouanet, C. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. / C. Rouanet, G.S. Silva // Arq Neuropsiquiatr. – 2019. – Vol. 77 (11). – P. 806 - 814.

191. Rowland, M.J. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm / M.J. Rowland, G. Hadjipavlou, M. Kell [et al.] // Br J Anaesth. – 2012. – Vol. 109. – P. 315-329.

192. Saito, I. Neuroprotective effect of an antioxidant, ebselen, in patients with delayed neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / I. Saito, T. Asano, K. Sano [et al.] // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 42. – P. 269–277.

193. Schleder, S. Interobserver agreement in MR enterography for diagnostic assessment in patients with Crohn's disease / S. Schleder, M. Pawlik, P. Wiggermann [et al.] // RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. – © Georg Thieme Verlag KG. – 2013. – Vol. 185, № 10. –P. 992-997.

194. Sehba, F. A. Mechanisms of acute brain injury after intracerebral haemorrhage / F. A. Sehba, J. B. Bederson // Neurol. Res. – 2006. – Vol. 28. – P. 381–398.

195. Sehba, F. Nitric oxide synthase in acute alteration of nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage / F. Sehba, I. Chereshev, S. Maayani [et al.] // Neurosurgery. – 2004. – Vol. 55. – P. 671–678.

196. Shibuya, M. Clinical and angiographic effect of Fasudil HCl (AT877) on cerebral vasospasm / M. Shibuya, K. Osuka, Y. Suzuki [et al.] // Proceedings 6th International Conference on Cerebral Vasospasm. – Sydney, 1997. – P. 261– 263.

197. Shievinnk, W. I. Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A community-based study / W. I. Shievinnk, D. J. Schoid, V. V. Michels [et al.] // J. Neurosurgery. – 1997. – Vol. 83. – P. 426–429.

198. Shojima, M. Role of the bloodstream impacting force and the local pressure elevation in the rupture of cerebral aneurysms / M. Shojima, M. Oshima, K. Takagi [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1933–1938.

199. Siasios, I. Cerebral vasospasm pharmacological treatment: an up-date / I. Siasios, E.Z. Kapsalaki, K.N. Fountas // *Neurol Res Int*. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 571328.

200. Smith, M. J. Blood transfusion and and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage / M. J. Smith, P. D. Le Roux, J. P. Elliott [et al.] // *J. Neurosurg*. – 2004. – Vol. 101. – P. 106–108.

201. Soustiel, J. P. Basilar vasospasm diagnosis: investigation of a modified «Lindegaard index» base on imaging studies and blood velocity measurements of the basilar artery / J. P. Soustiel, V. Shik, R. Shreiber [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 72–78.

202. Steiner, T. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage / T. Steiner, S. Juvela, A. Unterberg [et al.] // *Cerebrovasc. Dis*. – 2013. – Vol. 35. – P. 93–112.

203. Suhardja, A. Mehanisms of disease: roles of nitric oxide and endothelin–1 in delayed cerebral vasospasm produced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. Suhardja // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. – 2004. – Vol. 1. – P. 110–116.

204. Sviri, G. E. Transcranial Dopple grading criteria for basilar artery vasospasm / G. E. Sviri, B. Ghodke, G. W. Britz [et al.] // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 59, № 2 – P. 360–366.

205. Takagi, R. Three–dimentiona CT– angiography of intracranial vasospasm following subarachnoid hemorrhage / R. Takagi, H. Hayashi, H. Kobayashi [e al.] // *Neuroradiology*. – 1998. – Vol. 40, № 10. – P. 631–635.

206. Teasdale, G. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale / G. Teasdale, B. Jennett // *The Lancet*. – 1974. – Vol. 2 № 7872. – P. 81–84.

207. Towart, R. The pathophysiology of cerebral vasospasm and pharmacological approaches to its management / R. Towart // *Acta Neurochir*. – 1982. – Vol. 63. – P. 253–258.

208. Treggiari, M. Systemic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertention, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage / M. Treggiari, B. Walder, P. Suter [et al.] // *J. Neurology*. – 2003. – Vol. 98. – P. 978–984.

209. Tseng, M. Y. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo–controlled trial / M. Y. Tseng, M. Czosnyka, H. Richards [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1627–1632.

210. Turk, A. S. Geographic Differences in Endovascular Treatment and Retreatment of Cerebral Aneurysms / A. S. Turk, S. C. Johnston, S. Hetts [et al.] // *American Journal of Neuroradiology* November. – 2016. – Vol. 37 (11). – P. 2055–2059.

211. Vajkoczy, P. Clazosentan (AXV–034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of randomized, double–blind, placebo–controlled, multicenter phase IIa study / P. Vajkoczy, B. Meyer, S. Weidauer [et al.] // *J. Neurosurg*. – 2005. – Vol. 103. – P. 9–17.

212. Van Swieten, J. C. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients / J. C. Van Swieten, P. J. Koudstaal, M. C. Visser [et al.] // *Stroke*. – 1988. – Vol. 19 (5). – P. 604–607.

213. Vasilyeva, I. Research paper: Differential dynamics of the levels of low molecular weight DNA fragments in the plasma of patients with ischemic and hemorrhagic strokes / I. Vasilyeva, V. Bespalov, A. Baranova [et al.] // *Basic and Clinical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 11. – No 6. – P. 805–810.

214. Vergouwen, M. Effects of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patient with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta–analysis update / M. Vergouwen, R. J. de Haan, M. Vermeulen, Y. B. Roos // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 47–52.

215. Wallnofer, A. Effects of the endothelin antagonist bosentan in patients with elevated Doppler velocities after aneurysmal SAH / A. Wallnofer, J. Grosset, Y. Ohman

[et al.] // Proceedings 6th International Conference on Cerebral Vasospasm. – Sydney, 1997. – P. 99–100.

216. Wanifushi, H. CT evaluation of late cerebral infarction after operation for ruptured cerebral aneurysm / H. Wanifushi, A. Sasahara, S. Sato // Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment / Ed. by T. Kiris, J. H. Zhang. – Wien, New York: Springer Verlag, 2008. – P. 229–230.

217. Wilson, J. T. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use / J. T. Wilson, L. E. Pettigrew, G. M. Teasdale // J Neurotrauma. – 1998. – Vol. 15. – P. 573–585.

218. Xi, G. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage / G. Xi, R. F. Keep, J. T. Hoff // Lancet Neurol. – 2006. – Vol. 5. – P. 53–63.

219. Yamamoto, Y. Accelerated nonmuscle contraction after subarachnoid hemorrhage: culture and characterization of myofibroblasts from human cerebral arteries in vasospasm / Y. Yamamoto, R. R. Smith, D. H. Bernanke // Neurosurgery. – 1992. – Vol. 30. – P. 337–345.

220. Zhang, H. Whole brain CT perfusion combined with CT angiography in patients with subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm / H. Zhang, B. Zhang, S. Li [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2013. – Vol. 115, № 12. – P. 2496–24501.

221. Zubkov, A. Y. Mechanism of endothelin-1-induced contraction in rabbit basilar artery / A. Y. Zubkov // Stroke. – 2000. – Vol. 31, № 2. – P. 526–533.

222. Zubkov, Y. N. Balloon catheter technique for dilation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH / Y. N. Zubkov, B. M. Nikiforov, V. A. Shustin // Acta Neurochirur. – 1984. – Vol. 70. – P. 65–69.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 – Качество жизни по Карновски

Индекс Карновски	Активность (%)
Состояние нормальное, жалоб нет	100
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90
Нормальная активность с усилием	80
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20
Умиравший	10

Таблица 2 – Расширенная шкала исходов Глазго

Балл	Исход
1	Смерть
2	Вегетативное состояние (сохранен режим сна и бодрствования, гемодинамика и дыхание стабильные, контакт невозможен, отсутствуют произвольные движения, зондовое питание)
3	Нейромышечная несостоятельность: пациент в сознании, однако тяжелая неврологическая симптоматика вынуждает продолжать лечение в отделении реанимации
4	Тяжелая несостоятельность: имеется грубый неврологический дефект, из-за которого пациенту необходим посторонний уход
5	Умеренная несамостоятельность: психический статус в пределах нормы. При этом пациент не в состоянии выполнять ряд необходимых действий. Нуждается в амбулаторном наблюдении
6	Легкая несамостоятельность: психический статус в пределах нормы. Больной сам себя обслуживает, может ходить сам или с посторонней поддержкой. Нуждается в специальном трудоустройстве
7	Хорошее восстановление: пациент постепенно возвращается к прежней жизни. Имеются незначительные неврологические нарушения. Передвигается самостоятельно
8	Полное восстановление



Таблица 3 – Шкала тяжести САК по Fisher

Балл	Визуализация кровоизлияния	Риск развития церебрального ангиоспазма
I	нет субарахноидального или внутрижелудочкового кровоизлияния	21%
II	диффузное субарахноидальное кровоизлияние толщиной менее 1 мм (в межполушарной щели, островковой или обводной цистерне); нет сгустков крови	25%
III	локальные сгустки и/или слой крови более 1 мм толщиной; наличие/отсутствие внутричерепной гематомы или ВЖК	37%
IV	нет или минимальное субарахноидальное кровоизлияние имеется внутричерепная гематома или внутрижелудочковое кровоизлияние	31%

## Список пациентов

1	А-ов О.М.	1176	41	Г-ва О.В.	5196	81	К-ый В.А.	22304
2	А-ов Э. Т.О.	13320	42	Г-ва Х.С.	9400	82	К-ий Ю.Б.	7041
3	А-ин Ю. С.	10148	43	Г-ва З.М.	40994	83	К-ов В.В.	22910
4	А-ян В.Л.	17490	44	Г-ев Р.М.	5035	84	К-ов А.В.	40888
5	А-ов М.М.	24570	45	Г-та Н. Г.	11364	85	К-ов Х.А.	14886
6	А-ова Л. С.	3093	46	Г-н Т.Е.	51454	86	К-ва О.А.	10794
7	А-ян С. А.	14743	47	Г-ва Л.С.	12278	87	К-аш О.Н.	1550
8	А-ва А.И.К.	908	48	Г-на М. Б.	13386	88	К-ва Н.М.	34098
9	А-ва В. И.	39950	49	Г-ов В. В.	26020	89	К-ко П.В.	33633
10	А-ян З. Г.	22274	50	Г-ик И.Ю.	6361	90	Коба С.В.	61608
11	А-ва А. С.	17516	51	Г-ов В. П.	34320	91	К-ко Т.М.	33098
12	А-ко Л.Ф.	35142	52	Г-н Г.Н.	50066	92	К-ко А.С.	4512
13	А-на С.Н.	28978	53	Г-ко Н.И.	20227	93	К-ва О.В.	5296
14	А-ов Д.Н.	2656	54	Г-ко П.В.	42430	94	К-ая Е.В.	29898
15	А-ев Р. Х.	17686	55	Г-ва И.А.	37584	95	К-ев Д.В.	40466
16	Б-ин ДГ.	32964	56	Г-ва В.А.	22762	96	К-ин В.Г.	40446
17	Б-ов А.А.- А.	74	57	Д-ва С. А.	22534	97	К-ов Е.В.	26938
18	Б-ян С.Р.	31620	58	Д-ва Э.В.	3824	98	К-ая М.А.	10736
19	Б-ва Д.К.	14968	59	Д-ко Е. В.	8758	99	К-ов А.В.	4490
20	Б-ев М.К.	10374	60	Д-ов А.Б.	8694	100	К-ов А. М.	54574
21	Б-ва Л.А.	67216	61	Д-ва Е.Н.	40328	101	К-ов М.Г.	4126
22	Б-ов О. С.	10222	62	Д-д С.В.	63088	102	К-ва И.М.	39428
23	Б-ва Н.Н.	20915	63	Д-ва Н.А.	21580	103	К-ва Н.Г.	29694
24	Б-ев Б. Л.	29622	64	Е-ов Н.В.	27402	104	К-ов В.Н.	25094
25	Б-ва Р.А.	2550	65	Е-ов Р.Г.	44726	105	К-ов Е.В.	15089
26	Б-ык В.И.	37096	66	Е-ян Л. А.	31139	106	К-ва А.З.	31584
27	Б-ев И.Я.	39256	67	Ж-ок А.В.	12888	107	К-на Г.Н.	35482
28	Б-ва Е. Л.	31242	68	Ж-ва Т.И.	6644	108	Л-на И.Г.	23949
29	Б-ко Л.И.	3304	69	З-та А.М.	28974	109	Л-ин М.С.	21544
30	Б-ая В. И.	54960	70	З-ый А.Н.	33038	110	Л-ко А.В.	36380
31	Б-ва А. Р.	10781	71	З-ева Н.В.	20620	111	Л-ва П.М.	23684
32	Б-ва Е. А.	16816	72	З-ев С.Б.	42414	112	М-ов С.Г.	814
33	Б-ва И.В.	43698	73	З-ко О.А.	10956	113	М-ов Х.Д.	23748
34	Б-ев К.М.	48209	74	З-ва В.И.	36346	114	М-ов М.М.	40
35	Б-ва Н.А.	29460	75	З-ов В.М.	23560	115	М-ко Н.В.	31660
36	Б-ов Ю.П.	12114	76	И-ва Л.И.	19504	116	М-ко Н.В.	31660
37	В-ая Г.П.	36672	77	И-ин В.Б.	5216	117	М-ва Т.А.	18750
38	В-ва Е. Н.	47692	78	И-ва А.	39460	118	М-ко Е.В.	11660
39	В-ва З.А.	20425	79	И-ов А.И.	538	119	М-ко Г.В.	3756
40	Г-ев Х.Х.	7117	80	К-ов Т.Л.	52472	120	М-зе В.Н.	17260

121	М-ва В.В.	38058	164	С-ва К.Я.	5189	207	Ф-ак С.И.	18944
122	М-ов В.А.	52550	165	С-ко И.Н.	11645	208	Х-ев В.Г.	13772
123	М-оз Н.А.	29273	166	С-ко В.И.	6272	209	Х-ва М.П.	9590
124	М-ко В.С.	29300	167	С-ва Г.П.	49582	210	Х-ль В.В.	27970
125	М-ин Р.Ш.	14719	168	С-ко Н.А.	43598	211	Х-ов А.М.	12516
126	Н-ев Р.А.	28822	169	С-ва О.В.	23258	212	Х-н К.А.	7168
127	Н-ко Ю.Н.	29912	170	С-ва А.К.	40450	213	Ч-ян С. А.	21984
128	Н-ва М.Н.	3136	171	С-ян С.Л.	39144	214	Ч-ин Е.И.	63182
129	Н-ва Л.В.	11606	172	С-ов А.Н.	1682	215	Ч-ая Ф.П.	2002
130	Н-ов В.Г.	6154	173	С-на О.И.	24378	216	Ч-ко Н.Н.	6338
131	Н-ин С.Г.	15764	174	С-ов А.Б.	23642	217	Ч-ин В.А.	4202
132	Н-на Р. Г.	57142	175	С-ов А.В.	16090	218	Ч-ов С.Ф.	32782
133	О-ко В.М.	6604	176	С-ва Л.В.	40746	219	Ч-ва М.М.	9420
134	О-ов Б. Б.	54370	177	С-ва И.В.	33706	220	Ч-ев Б.Х.	10132
135	О-ва Т.В.	850	178	С-ов А.В.	21490	221	Ч-ва С.Ш.	17984
136	О-ев А.М.	21494	179	С-ев В.В.	20977	222	Ч-ва В.В.	65880
137	О-ук Ю.В.	12422	180	С-ва Т.Д.	30078	223	Ч-юк О.М.	2006
138	П-ко Н.А.	31352	181	С-ов А.М.	43036	224	Ш-ка В.С.	4382
139	Па-ко Н.П.	11382	182	С-ак О.А.	20660	225	Ш-ов А.В.	11141
140	П-ко В.Н.	662	183	С-ов Н.И.	25155	226	Ш-ва С.М.	27250
141	П-на Е.В.	3382	184	С-ов В.А.	67234	227	Ш-зи Г.Ф.	31694
142	П-ва Н.В.	20630	185	С-ва О.С.	8625	228	Шарова О.А.	15568
143	П-ва Т.В.	21194	186	С-ва М.Ф.	34664	229	Ш-ко С.Н.	56016
144	П-ин В. И.	3078	187	С-ко А.Ф.	39882	230	Ш-ев В.Н.	24676
145	П-ик Е.В.	39300	188	Т-ая Л.А.	22414	231	Ш-ев Н.И.	17524
146	П-ва Л.П.	26294	189	Т-ев В.М.	46832	232	Ш-ко З.А.	60578
147	П-ва Г.А.	164	190	Т-ва А.Р.	31840	233	Ю-ко Т.В.	4352
148	П-ва Р.И.	7558	191	Т-ов В.Ю.	27449	234	Я-ев В.Б.	33434
149	П-ов Г.А.	16968	192	Т-ев А.А.	34698	235	Я-ко В.С.	5450
150	П-ян С.Г.	6385	193	Т-ко О.И.	35860	236	Я-на Р.В.	34862
151	П-ов С.П.	29050	194	Т-ев С.С.	5554			
152	П-ов Ю.М.	31292	195	Т-ов И.К.	7082			
153	П-ва М.А.	7610	196	Т-ов И.К.	7082			
154	Р-на О.Г.	25447	197	Т-ва Л.С.	58682			
155	Р-ва Л.А.	37688	198	Т-ва А.Г.	4380			
156	Р-ва Б.Д.	27076	199	Т-ев А. Г.	30834			
157	Р-ин В.М.	37338	200	Т-ух Л.П.	2868			
158	Р-ан Г.С.	36474	201	Т-ва Э.Н.	27370			
159	Р-ов Н.П.	65434	202	Т-ко В.Н.	11858			
160	Р-на Л.Ю.	28565	203	Т-ва З.И.	22758			
161	С-ян Ж.А.	25262	204	У-ов Ф.Х.	64476			
162	С-ий А.В.	21618	205	У-ва С.А.	30922			
163	С-но Д.С.	23424	206	Ф-ов Н.В.	65916			



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУЗ СК «Городская клиническая  
больница скорой медицинской помощи»

А.А.Пучков

« 28 20 21 г.

**АКТ  
О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ  
ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ**

- 1. Наименование предложения:** применение внутриартериального введения спазмолитических препаратов (химической ангиопластики) у пациентов с церебральным вазоспазмом на фоне геморрагического инсульта аневризматической этиологии позволяет добиться лучших исходов лечения. Использование разработанного алгоритма внутриартериального введения спазмолитиков, основанного на результатах цифровой субтракционной ангиографии, позволяющего оценить распространение церебрального вазоспазма на сегменты интракраниальных артерий, степень сужения их просвета, позволяет выбрать оптимальный режим выполнения химической ангиопластики.
- 2. Краткая аннотация:** выбор режима внутриартериального введения спазмолитической препаратов зависел от степени сужения просвета церебральных артерий: при сужении просвета от 50 до 70% рекомендовано выполнение вмешательства 1 раз в 2-е суток, тогда как при сужении просвета выше 70% рекомендовано проведение химической ангиопластики 1 раз в сутки. Ключевыми параметрами для определения показаний к выполнению химической ангиопластики являются динамика неврологического статуса и линейных скоростей кровотока по данным транскраниального дуплексного сканирования.
- 3. Эффект от внедрения:** улучшились результаты лечения пациентов с церебральным вазоспазмом на фоне геморрагического инсульта аневризматической этиологии.
- 4. Место и время внедрения:** результаты научного исследования внедрены в практическую работу неврологического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» с 2020 года.
- 5. Форма внедрения:** метод лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.
- 6. Название темы:** «Клиническое обоснование рентгенохирургических методов диагностики и лечения церебрального вазоспазма как осложнения аневризматического геморрагического инсульта».

**Автор:** Белоконов Олег Сергеевич, аспирант ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Руководитель подразделения базы внедрения:**  
Заведующая неврологическим отделением  
ГБУЗ СК «ГКБ СМП», д.м.н.

 Долгова И.Н.

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач ГБУЗ СК «Городская клиническая  
 больница скорой медицинской помощи»



А.А.Пучков

« *А.А.Пучков* 20 *21* г.

#### АКТ

Внедрения в диагностический процесс неврологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» результатов диссертационной работы Белокопя Олега Сергеевича на тему «Клиническое обоснование рентгенохирургических методов диагностики и лечения церебрального вазоспазма как осложнения аневризматического геморрагического инсульта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направленности подготовки – 14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заместителя главного врача по медицинской части ГБУЗ СК «ГКБ СМП», к.м.н. Бодулина А.В., а также членов – заместителя главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ СК «ГКБ СМП» Лобжанидзе З.Б., заведующей неврологическим отделением ГБУЗ СК «ГКБ СМП», д.м.н. Долговой И.Н., врача-невролога неврологического отделения ГБУЗ СК «ГКБ СМП» Хыбыртовой М.Р. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Белокопя О.С. внедрены в диагностический процесс неврологического отделения. Результаты позволили внести усовершенствования в лечебно-диагностический процесс по соответствующему направлению и улучшить диагностику осложнений геморрагического инсульта аневризматической этиологии.

Председатель:

Заместитель главного врача по медицинской части  
 ГБУЗ СК «ГКБ СМП», кандидат медицинских наук

Бодулин А.В.

Члены комиссии:

1. Заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ СК «ГКБ СМП»

Лобжанидзе З.Б.

2. Заведующая неврологическим отделением  
 ГБУЗ СК «ГКБ СМП», доктор медицинских наук

Долгова И.Н.

3. Врач-невролог неврологического отделения  
 ГБУЗ СК «ГКБ СМП»

Хыбыртова М.Р.

УТВЕРЖДАЮ  
 И.о. ректора, и.о. проректора по учебной деятельности  
 Федерального государственного бюджетного  
 образовательного учреждения  
 высшего образования «Ставропольский  
 государственный медицинский университет»  
 Министерства здравоохранения  
 Российской Федерации,  
 д.м.н., профессор  
 А.Б. Ходжаян  
 «                    »                      2021 г.



#### АКТ

Внедрения в учебный процесс кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО  
 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего  
 образования «Ставропольский государственный медицинский университет»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов диссертационной  
 работы Белокопя Олега Сергеевича на тему «Клиническое обоснование  
 рентгенохирургических методов диагностики и лечения церебрального вазоспазма как  
 осложнения аневризматического геморрагического инсульта», представленной на  
 соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направленности подготовки –  
 14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заведующего  
 кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ», доктора  
 медицинских наук, профессора Батурина В.А., а также членов – доцента кафедры  
 клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ», кандидата медицинских  
 наук Царукян А.А., ассистента кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО  
 ФГБОУ ВО «СтГМУ» Болатчиева А.Д., удостоверяем, что результаты диссертационной  
 работы Белокопя О.С. внедрены в учебный процесс кафедры клинической фармакологии с  
 курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
 высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет»  
 Министерства здравоохранения Российской Федерации и позволили усовершенствовать  
 программу ординатуры по специальности «Клиническая фармакология», а также учебно-  
 тематические планы подготовки студентов.

Председатель:

Заведующий кафедрой клинической фармакологии  
 с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ»,  
 д.м.н., профессор

Батурин В.А.

Члены комиссии:

1. Доцент кафедры клинической фармакологии  
 с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ», к.м.н.

Царукян А.А.

2. Ассистент кафедры клинической фармакологии  
 с курсом ДПО ФГБОУ ВО «СтГМУ», к.м.н.

Болатчиев А.Д.

УТВЕРЖДАЮ  
 И.о. ректора,  
 п.о. проректора по учебной деятельности  
 Федерального государственного бюджетного  
 образовательного учреждения высшего  
 образования «Ставропольский государственный  
 медицинский университет»  
 Министерства здравоохранения  
 Российской Федерации,  
 д.м.н., профессор  
 А.Б. Ходжаян



2021 г.

### АКТ

Внедрения в учебный процесс кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации результатов диссертационной работы Белокопя Олега Сергеевича на тему «Клиническое обоснование рентгенохирургических методов диагностики и лечения церебрального вазоспазма как осложнения аневризматического геморрагического инсульта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направленности подготовки – 14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ», доктора медицинских наук, доцента Долговой И.Н., а также членов – доцента кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ», кандидата медицинских наук Вышловой И.А., ассистента кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ» Шатохина А.А. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Белокопя О.С. внедрены в учебный процесс кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты позволили усовершенствовать учебно-тематические планы подготовки студентов, ординаторов и аспирантов по специальности «Неврология».

Председатель:

Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ», доктор медицинских наук, доцент

Долгова И.Н.

Члены комиссии:

1. Доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ» кандидат медицинских наук

Вышлова И.А.

2. Ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ»

Шатохин А.А.

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач  
 ГБУЗ СК «Ставропольская краевая  
 клиническая больница,  
 к.м.н.

Р.А. Можейко

«14» января 2021 г.

### АКТ

Внедрения в диагностический и лечебный процессы нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» результатов диссертационной работы Белоконя Олега Сергеевича на тему «Клиническое обоснование рентгенохирургических методов диагностики и лечения церебрального вазоспазма как осложнения аневризматического геморрагического инсульта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направленности подготовки – 14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заместителя главного врача-руководителя регионального сосудистого центра ГБУЗ СК «СККБ», к.м.н. Гаспаряна М.В., а также членов – заместителя главного врача по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности ГБУЗ СК «СККБ» Николаевой В.А., заведующего нейрохирургическим отделением ГБУЗ СК «СККБ», к.м.н. Косыгина В.А., врача-нейрохирурга нейрохирургического отделения ГБУЗ СК «СККБ», к.м.н. Яценко С.В. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Белоконь О.С. внедрены в диагностический и лечебный процессы нейрохирургического отделения. Результаты позволили внести усовершенствования в лечебно-диагностический процесс по соответствующему направлению, улучшить диагностику церебрального вазоспазма у пациентов с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии.

Председатель:

Заместитель главного врача-руководитель  
 регионального сосудистого центра  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Гаспарян М.В.

Члены комиссии:

1. Заместитель главного врача по внутреннему контролю  
 качества и безопасности медицинской деятельности  
 ГБУЗ СК «СККБ»



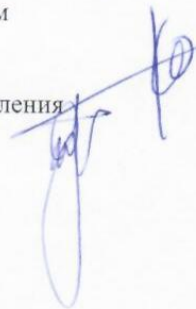
Николаева В.А.

2. Заведующий нейрохирургическим отделением  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Косыгин В.А.

3. Врач-нейрохирург нейрохирургического отделения  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Яценко С.В.



УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач ГБУЗ СК «Ставропольская  
 краевая клиническая больница»  
 кандидат медицинских наук

Р.А. Можейко

« 14 » Января 2021 г.

### АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

**1. Наименование предложения:** применение химической ангиопластики растворами спазмолитических препаратов у пациентов с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии позволяет улучшить как функциональные исходы лечения пациентов, так и снизить показатели летальности, связанной с основным заболеванием. Использование предложенного в работе алгоритма применения химических ангиопластик базируется на данных церебральной ангиографии, позволяющей оценить выраженность и распространенность церебрального вазоспазма, а также на оценке тяжести сопутствующей патологии, поэтому применение предложенного алгоритма позволяет выбрать оптимальный режим химической ангиопластики.

**2. Краткая аннотация:** установлено, что выбор режима химической ангиопластики зависит от степени сужения просвета церебральных артерий: при стенозе от 50 до 70% показано выполнение вмешательства 1 раз в 48 часов, тогда как при степени сужения выше 70% рекомендовано проведение химических ангиопластик 1 раз в 24 часа (возможно рассмотрение при субокклюзирующем спазме применения методики каждые 12 часов). Ключевыми параметрами для определения показаний к выполнению химической ангиопластики являются динамика неврологического статуса и линейных скоростей кровотока по данным транскраниального дуплексного сканирования. Также допускается динамическое наблюдение при возможности выполнения транскраниального дуплексного сканирования в динамике.

**3. Эффект от внедрения:** усовершенствованы диагностика и лечение церебрального вазоспазма у пациентов с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии.

**4. Место и время внедрения:** результаты научного исследования внедрены в практическую работу нейрохирургического отделения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» с 2018 г.

**5. Форма внедрения:** метод лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.

**6. Название темы:** «Клиническое обоснование рентгенохирургических методов диагностики и лечения церебрального вазоспазма как осложнения аневризматического геморрагического инсульта»

**Автор:** Белоконов Олег Сергеевич, аспирант ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Руководитель подразделения базы внедрения:**  
 Заведующий нейрохирургическим отделением  
 ГБУЗ СК «СККБ», к.м.н.

Косыгин В.А.

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач  
 ГБУЗ СК «Ставропольская краевая  
 клиническая больница,  
 к.м.н.  
 Р.А. Можейко

« 14 » января 20 11 г.

#### АКТ

Внедрения в диагностический и лечебный процессы неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения и нейрохирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» результатов диссертационной работы Белоконя Олега Сергеевича на тему «Клиническое обоснование рентгенохирургических методов диагностики и лечения церебрального вазоспазма как осложнения аневризматического геморрагического инсульта», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по направленности подготовки – 14.01.11 Нервные болезни (медицинские науки)

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе председателя – заместителя главного врача-руководителя регионального сосудистого центра ГБУЗ СК «СККБ», к.м.н. Гаспаряна М.В., а также членов – заместителя главного врача по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности ГБУЗ СК «СККБ» Николаевой В.А., заведующей неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ СК «СККБ», к.м.н. Богатыревой М.Д., врача-невролога неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения ГБУЗ СК «СККБ» Барковой Ю.В. удостоверяем, что результаты диссертационной работы Белоконь О.С. внедрены в диагностический и лечебный процессы неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Результаты позволили внести усовершенствования в лечебно-диагностический процесс по соответствующему направлению.

Председатель:

Заместитель главного врача – руководитель  
 регионального сосудистого центра  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Гаспарян М.В.

Члены комиссии:

1. Заместитель главного врача по внутреннему контролю  
 качества и безопасности медицинской деятельности  
 ГБУЗ СК «СККБ»



Николаева В.А.

2. Заведующая неврологическим отделением  
 для больных с острым нарушением мозгового кровообращения  
 ГБУЗ СК «СККБ», кандидат медицинских наук



Богатырева М.Д.

3. Врач-невролог неврологического отделения для  
 больных с острым нарушением мозгового кровообращения  
 ГБУЗ СК «СККБ»



Баркова Ю.В.