

ДВОЙНАЯ АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ УСТАНОВКИ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ СТЕНТОВ ПРИ АНЕВРИЗМАХ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Вязгина Е. М., Иванова Н. Е., Иванов А. Ю., Петров А. Е.,
Рожченко Л. В., Благоразумова Г. П., Горощенко С. А., Бобинов В. В.,
Иванов А. А., Синицын П. С.

РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

DUAL ANTIPLATELET THERAPY
AFTER INTRACRANIAL STENTS IMPLANTATION FOR CEREBRAL ANEURYSMS
Vyazgina E. M., Ivanova N. E., Ivanov A. Yu., Petrov A. E., Rozhchenko L. V., Blagorazumova G. P.,
Goroschenko S. A., Bobinov V. V., Ivanov A. A., Sinitsyn P. S.

Polenov Neurosurgical Institute (branch of the Almazov National Medical Research Centre), Saint Petersburg

Резюме. В настоящее время для назначения двойной антиагрегантной терапии после установки интракраниальных стентов используются протоколы, утвержденные в интервенционной кардиологии. Тем не менее, при проведении данной терапии после эндоваскулярного лечения церебральных аневризм следует учитывать наличие протяженного дефекта стенки артерии в области шейки аневризм. Материалы и методы. 200 пациентов с аневризмами сложной конфигурации после установки поток-отклоняющих стентов (100 пациентов) и эмболизации спиралями со стент-ассистенцией (100 пациентов). Двойная дезагрегантная терапия проводилась клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки. При недостаточном снижении функциональной активности тромбоцитов на фоне приема клопидогреля, проводилась его замена на тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки. Результаты. В группе поток-отклоняющих стентов степень агрегации снижалась в среднем на $54,7 \pm 19,6\%$ ($p=0,03$), скорость агрегации снижалась в среднем на $41,5 \pm 8,1\%$ ($p=0,006$), в группе сравнения степень агрегации снижалась в среднем на $47,7 \pm 18,8\%$ ($p=0,04$), скорость агрегации снижалась в среднем на $36,4 \pm 12,8\%$ ($p=0,03$). Различия между группами были статистически незначимыми. Выводы. Мониторинг агрегационной способности тромбоцитов в послеоперационном периоде с помощью АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов необходимо для сопоставления возможной ее пользы и риска для каждого пациента и своевременной коррекции двойной антиагрегантной терапии. Требуется дальнейшее изучение вопроса для разработки единых стандартов двойной антиагрегантной терапии после установки интракраниальных стентов.

Abstract. Currently, protocols of dual antiplatelet therapy after the installation of intracranial stents are borrowed in interventional cardiology. But the presence of an extended defect of the artery wall in the neck of the aneurysm should be taken into account. Materials and methods. 200 patients with complex aneurysms after installation of flow diverters (100 patients) and embolization with stent-assisted coils (100 patients). Dual antiplatelet therapy was performed with clopidogrel 75 mg and acetylsalicylic acid 100 mg per day or with ticagrelor 90 mg 2 times a day (for insufficient reduction of functional activity of platelets). Results. The degree of aggregation decreased by an average of $54.7 \pm 19.6\%$ ($p=0.03$) in the group of flow diverters, the velocity of aggregation decreased by an average of $41.5 \pm 8.1\%$ ($p=0.006$), in the comparative group the degree of aggregation decreased by an average of $47.7 \pm 18.8\%$ ($p=0.04$), the velocity of aggregation decreased by an average of $36.4 \pm 12.8\%$ ($p=0.03$). The differences between the groups were not statistically significant. Conclusion. Monitoring of platelet aggregation capacity in the postoperative period by ADP-induced platelet aggregation is necessary to compare its possible benefits and risks for each patient and correction of dual antiplatelet therapy. Further study is required to develop common standards for dual antiplatelet therapy after the installation of intracranial stents.

Введение. Многие авторы отмечают, что среди всех патологических изменений, развивающихся после САК в спазмированных артериях наиболее ранними и постоянными являются повреждение эндотелия [2; 12]. В интактных сосудах тромборезистентность преобладает над тромбогенностью, что создает условия, предупреждающие избыточную активацию тромбоцитов, их адгезию и агрегацию, активацию коагуляционных

факторов и фибринообразование. К основным веществам индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, относят тромбоксан А2, АДФ, фактор Виллебранда (фВ). Дисфункция эндотелия может приводить к нарушению эндотелий-зависимых механизмов, таких как изменение сосудистого тонуса и проницаемости сосудов.

Установка стента, одновременно с его основным действием — перенаправление потока или поддержка

спиралей в аневризме — является фактором травматизации эндотелия. Локальный патологический процесс приводит к снижению тромборезистентности и увеличению тромбогенности посредством активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. В свою очередь, ремоделирование стенки сосуда позволяет снизить тромбогенность за счет образования неинтимы и восстановления дефекта сосудистой стенки в области шейки аневризмы (рисунок 1).

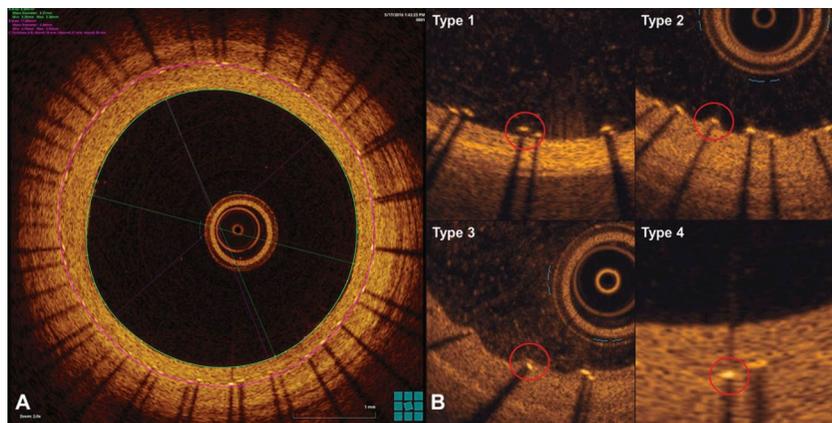


Рисунок 1.

Изображение оптической когерентной томографии, полученное после установки поток-отклоняющего стента (PED) в сонную артерию свиньи. (Рисунок 1А) — неинтима обозначена зеленым и фиолетовым контуром, (Рисунок 1В) — развитие неинтимы от ее отсутствия (тип 1) до полного покрытия опорных структур стента и формирования нового эндотелиального слоя (тип 4). (Y. Matsuda, D. Lopes, 2018)

При значимом повреждении эндотелия развивающийся интраоперационно тромбоз является одной из основных причин инвалидизации и смерти при эндоваскулярных вмешательствах. Известно, что после повреждения эндотелия тканевые факторы свертывания секретируются в течение 24 часов после повреждения, а повышенный уровень тромбина определяется спустя 72 часа. Восстановление поврежденного эндотелия происходит за 2 недели, а способность синтеза и секреции собственных активаторов пламиногена возобновляется через 4 недели. При обнаружении тромбозных осложнений необходимо проведение тромбэкстракции или немедленное внутриартериальное суперселективное введение фибринолитика. [4]

В артериях с поврежденным эндотелием агрегация тромбоцитов усиливает сокращение гладкомышечных клеток, в то время как то же воздействие тромбоцитов в артериях с интактным эндотелием вызывает глубокую релаксацию гладкомышечных клеток. [9]

Для определения агрегационной активности тромбоцитов в периферической крови наиболее часто используют оптическую трансмиссионную АДФ-инфузионную агрегатометрию (ОТА), позволяющую оценить скорость и время агрегации тромбоцитов и выявить их гиперреактивность и систему VerifyNow для измерения агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (выражаемой в аспирин-реакционных единицах (РЕ)) и агонистом АДФ-рецепторов (выражаемой в P2Y12-РЕ, определяющих эффективность терапии клопидогрелем). Среди прочих методов

используются измерение уровня тромбоксана, анализ быстрой оценки функции тромбоцитов (RFPA), анализатор функции тромбоцитов (PFA-100), электрическая импедансная агрегатометрия в цельной крови и тромбозластография.

Следует также отметить, что определение Международного нормализованного отношения (МНО), используемого для контроля терапии антагонистами витамина К, не позволяет получить информацию об

уровне агрегационных свойств крови и активности тромбоцитов. Это связано с тем, что протромбиновый тест, с представлением результатов в виде Международного нормализованного отношения (МНО), моделирует часть физиологических реакций активации системы свертывания крови. Методика его выполнения состоит в определении времени свертывания цитратной плазмы после добавления тромбопластина и ионов Ca²⁺. Таким образом, оценка МНО и протромбинового времени при проведении двойной антиагрегантной терапии не позволяют оценить ее эффективности.

В связи с длительным применением стентов в кардиохирургии, рекомендации Американской коллегии кардиологии/ Американской Ассоциации Сердца (American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)) и Европейского кардиологического сообщества (European Society of Cardiology (ESC)) являются основой для определения тактики назначения двойной дезагрегантной терапии. В соответствии с обновленными рекомендациями ACC/AHA 2016 г. и рекомендациями ESC2017 г. по продолжительности двойной антитромботической терапии, применение стентов (в том числе последнего поколения), по-прежнему, требует продолжительной двойной дезагрегантной терапии не менее 12 месяцев, и в отдельных случаях — применения двойной дезагрегантной терапии в течение нескольких лет. В то же время, особенностью применения двойной антиагрегантной терапии при эндоваскулярном лечении аневризм с использованием ассилирующих или поток-отклоняющих стентов является наличие

протяженного дефекта стенки артерии (при широкой шейке аневризмы), что существенно отличает задачу в нейрохирургии и кардиохирургии.

В настоящее время большинство авторов предлагает проведение двойной антиагрегантной по схемам, использованным в исследованиях PUFIS, PITA, ASPIRE: ацетилсалициловой кислоты 325 мг в день 2 дня или 75 мг в день 7 дней, или «нагрузочная доза» 600 мг однократно — до операции, после операции рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты от 81 до 325 мг в день от 6 до 12 месяцев в сочетании с клопидогрелем 75 мг или тикагрелором 90 мг 2 раза в сутки от 3 до 12 месяцев. [5, 7, 8, 10, 20, 26]

Адекватным ответом на антиагрегантную терапию считается снижение амплитуды и скорости агрегации тромбоцитов более чем на 50% от исходных значений с достижением терапевтического диапазона для функциональной активности тромбоцитов от 20 до 40% [1].

В 2017 г. в журнале *World Neurosurgery* был опубликован алгоритм назначения двойной антиагрегантной терапии, предложенный С. J. Griessenauer и соавт., в соответствии с которым, назначение аспирина (325 мг/сутки) и клопидогреля (75 мг/сутки) рекомендовано за 3 недели до планируемой установки поток-отклоняющего стента с первой оценкой эффективности терапии

через 1 неделю с помощью VerifyNow теста, определяющего аспири-PE и P2Y12-PE. Затем в зависимости от уровня полученных значений производилась коррекция терапии и повторный контроль через 48 часов. Далее оценка агрегационных свойств крови производилась в день операции, через 1 сутки, 1 неделю, 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев (рисунок 2).

Несмотря на то, что опубликованный алгоритм не подкреплен результатами лечения оценкой осложнений, в том числе геморрагических, он интересен акцентированием актуальности проблемы отсутствия единого стандарта проведения двойной дезагрегантной терапии в нейрохирургии. Необходимо проведение продолжительных проспективных исследований для определения наиболее эффективного и безопасного алгоритма двойной антиагрегантной терапии и ее контроля. [18]

Использование покрытых стентов (Pipeline Embolisation Device Shield Technology, Medtronic) позволяет рассчитывать на снижение тромбогенности за счет молекулярной мимикрии фосфорилхолина, ускоряющей процесс эндотелизации и возможное сокращение продолжительности двойной антиагрегантной терапии или даже проведение монотерапии ацетилсалициловой кислотой. [25, 16, 17]

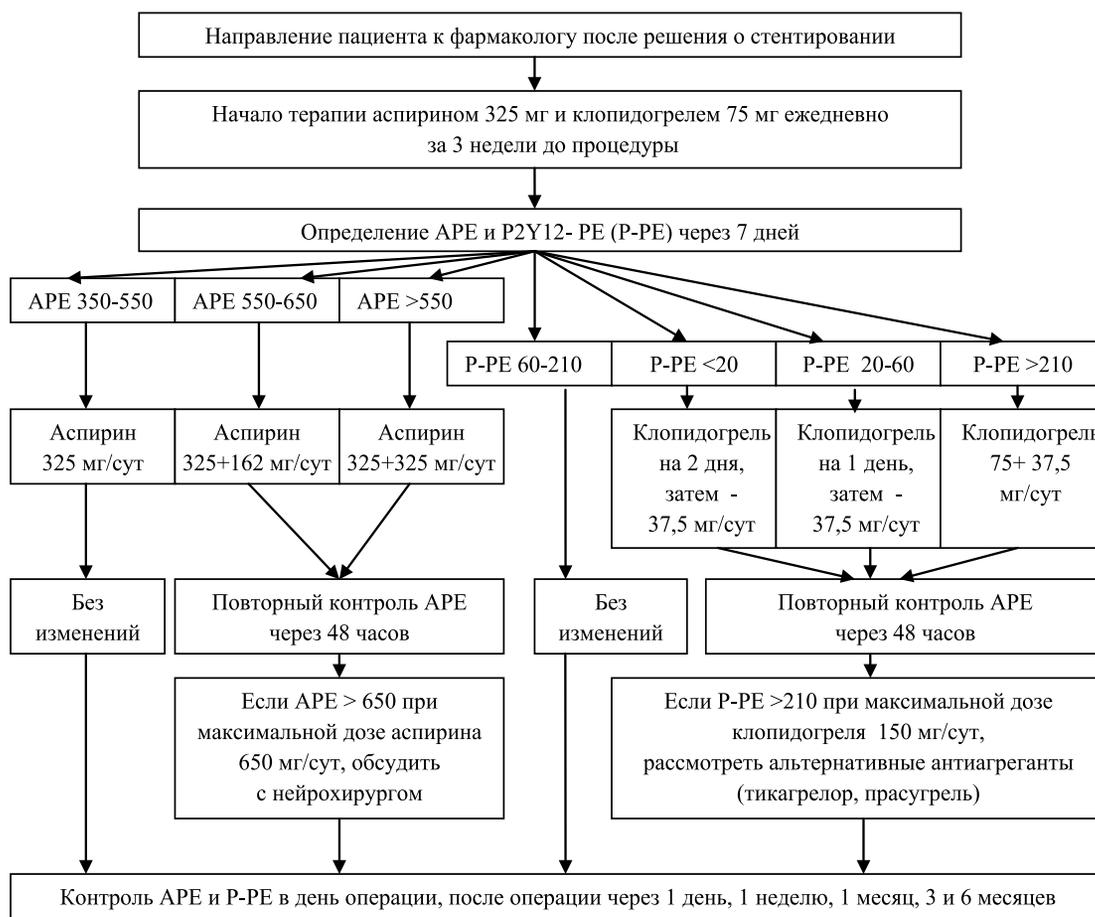


Рисунок 2.

Алгоритм назначения и контроля двойной антиагрегантной терапии, предложенный С. J. Griessenauer и соавт., США, 2017.

Примечание: APE — аспирин-реакционные единицы, P-PE — P2Y12-реакционные единицы (тест VerifyNow).

При лечении аневризм сосудов головного мозга влияние протяженности дефекта стенки и технических характеристик стента на продолжительности двойной дезагрегантной терапии остается недостаточно изученным.

Низкая пористость и высокая степень покрытия металлом (30–35%) потоко-отклоняющего стента является основным механизмом изменения гемодинамики в аневризме и при этом приводит к его более высокой тромбогенности по сравнению с ассистирующими стентами за счет большей поверхности поврежденного эндотелия [23].

Скорость восстановления эндотелиального слоя также, как и тромбогенность, зависит от дизайна самого стента. Теми же авторами на примере плетеных стентов двух видов — с меньшим количеством нитей и соответственно меньшим покрытием металла (FD-48) и большим количеством нитей (FD-72) — выявлена прямая корреляция между соотношением поверхности металла соприкасающегося со стенкой сосуда и временем необходимым для закрытия ее дефекта (рисунок 3).

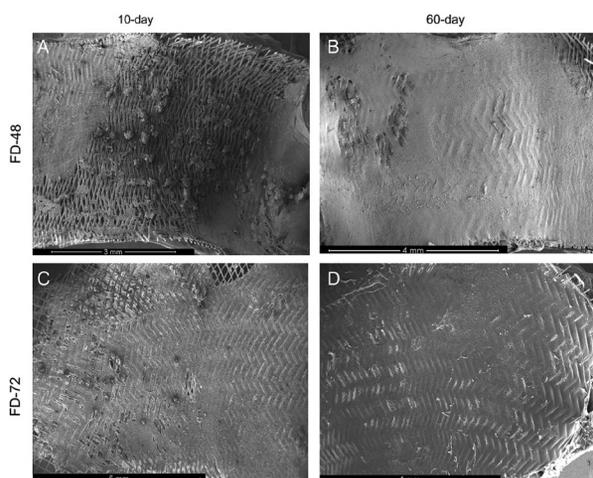


Рисунок 3.

Снимок электронной микроскопии внутренней поверхности стента на 10-й день после установки потоко-отклоняющего стента FD-48 (А) и FD-72 (С) и на 60-й день — FD-48 (В) и FD-72 (D). (I. Szikora, A. K. Wakhloo, 2016)

Изучение процесса эндотелизации дефекта стенки необходимо для выявления всех факторов обуславливающих этот процесс и влияющих на скорость ремоделирования сосудистой стенки после установки интракраниальных стентов (ассистирующих и потоко-отклоняющих), а следовательно и на продолжительность антитромботической терапии.

Внимание исследователей все больше привлекает местный ответ ткани на повреждение. В 2013 году Z. F. Li было установлено и в 2016 году подтверждено I. Szikora и A. K. Wakhloo, что процесс эндотелизации дефекта стенки артерии запускается пролиферацией клеток предшественников эндотелиоцитов (клетки костного мозга CD34+), которые фиксируются на структурах стента [22, 31].

В период от 6 до 12 месяцев после субарахноидального кровоизлияния отмечена более высокая агрегационная активность тромбоцитов по сравнению с другими сроками с момента кровоизлияния [3]. Исследования среди кардиологических пациентов после стентирования продемонстрировали, что остаточная гиперреактивность тромбоцитов (по ОТА) коррелирует с количеством неблагоприятных событий (тромбоз стента, инфаркт миокарда) и сердечно-сосудистой смертности [6, 27, 30]. Вопрос о необходимости продолжительной двойной антиагрегантной терапии у пациентов перенесших САК и последующее эндоваскулярное лечение с использованием стентов, остается открытым.

Материалы и методы исследования. Пролонгированное когортное исследование 200 пациентов с аневризмами сложной конфигурации (широкая шейка, отхождение от нее артериальной ветви) переднего и заднего отделов артериального круга большого мозга. Критерии включения: наличие аневризмы интракраниальных сосудов крупного (15–25 мм), гигантского (более 25 мм) размера, в том числе диссекционные аневризмы, наличие аневризмы с широкой шейкой (соотношение высоты купола и ширины шейки менее 2,0 или ширина шейки 5 мм и более) или аневризмы фузиформного строения, отхождение артериальной ветви в области шейки или купола аневризмы, эндоваскулярная операция установка потоко-отклоняющего стента, эндоваскулярная операция эмболизация микроспиралью со стент-ассистенцией. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, применение других методик хирургического лечения аневризм сосудов головного мозга. Срок наблюдений с января 2010 г. по декабрь 2017 г.

В каждую группу вошло 100 наблюдений: в основную группу были отнесены наблюдения, в которых была выполнена установка потоко-отклоняющих стентов, в группу сравнения были отнесены наблюдения, в которых была выполнена эмболизация аневризмы микроспиралью со стент-ассистенцией. Клинико-инструментальный комплекс включал в себя: неврологический осмотр (с оценкой по шкалам: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa), модифицированная шкала Рэнкин (mRS), шкала инсульта национального института здоровья (NIHSS), опросник по амблиопии и косоглазию (ASQE), международная классификация функционирования (МКФ); заключение нейроофтальмолога с использованием периметрии, оценкой состояния глазного дна, селективной церебральной ангиографии (ЦАГ), АДФ-индуцированная агрегатометрия до назначения дезагрегантной терапии, через 3 дня от ее начала, через 6 и 12 месяцев. Пациентам обеих групп проводилась двойная антиагрегантная терапия. Степень окклюзии аневризмы в группе пациентов, оценивалась по классификации типа окклюзии аневризм Raymond и Ray, для основной группы применялась ее модифицированная версия Cekirge и Saatci, позволяющая оценить изменения потока в аневризме непосредственно сразу после проведения эндоваскулярного лечения и в отдаленном периоде [12].

Результаты исследования. За три дня до планируемой операции всем пациентам была назначена двойная антиагрегантная терапия по схеме: клопидогрель 75 мг в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки. По данным контроля через три дня двойной антиагрегантной терапии степень агрегации снижалась в среднем на $54,7 \pm 19,6\%$ ($p=0,03$), скорость агрегации в основной группе снижалась в среднем на $41,5 \pm 8,1\%$ ($p=0,006$), степень агрегации снижалась в среднем на $47,7 \pm 18,8\%$ ($p=0,04$), в группе сравнения скорость агрегации снижалась в среднем на $36,4 \pm 12,8\%$ ($p=0,03$). Различия между группами были.

На рисунке 2 представлен алгоритм проведения двойной антиагрегантной терапии. При недостаточном снижении функциональной активности тромбоцитов (выше 40%) было рекомендовано продолжить терапию до 7 дней и повторить контроль. При отсутствии снижения агрегации на 7-й день — вместо клопидогреля был назначен тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки (9 пациентов).

Отмена второго дезагреганта (клопидогреля/тикагрелора) через 6 месяцев после операции была рекомендована как при окклюзии аневризмы, так и в случае сохранения заполняемой части аневризмы по результатам первого контроля. В случае признаков гиперплазии эндотелия или миграции стента решение об отмене клопидогреля/тикагрелора принималось по данным контрольной ангиографии через 1 год.

Через 6 месяцев после эндоваскулярного лечения были получены следующие результаты. В основной группе после установки потокоотклоняющих стентов для 63 аневризм (74,1% от количества наблюдений в основной группе $n=85$, для которых известен катамнез) отмечено значимое уменьшение размеров с сохранением боковых ветвей (класс 1B по Sekirge и Saatici), в 19 случаях (22,4%) достигнут класс А, в 2 случаях (2,3%) отмечался продолженный рост аневризмы, 1 (1,2%) случай завершился летальным исходом и был связан с разрывом аневризмы гигантских размеров на 7 сутки от проведенного эндоваскулярного лечения. В группе сравнения после эмболизации микроспиральями со стент-ассистенцией для 72 аневризм (76,2% от количества наблюдений в контрольной группе $n=94$, для которых известен катамнез) достигнут 1 класс окклюзии (по классификации Raymond и Ray), заполнение пришеечной части аневризмы без продолженного роста (2 класс) выявлено в 17 аневризмах (17,7%), в 5 случаях (4,9%) отмечался продолженный рост аневризмы. В двух наблюдениях на фоне недостаточного угнетения агрегации тромбоцитов при применении методики стент-ассистенции интраоперационно выявлено развитие тромбоза. Пациентам было выполнено внутриартериальное селективное введение препарата «Актилизе» в дозе 15–30 мг, которое дополнили механическим разрушением тромба. Нарастания очаговой симптоматики не отмечено. 1 (1,2%) летальный исход был связан с тромбозом ассилирующего стента, установленного в а. basilaris, развившимся в первые сутки, несмотря на проведение системной тромболитической терапии.

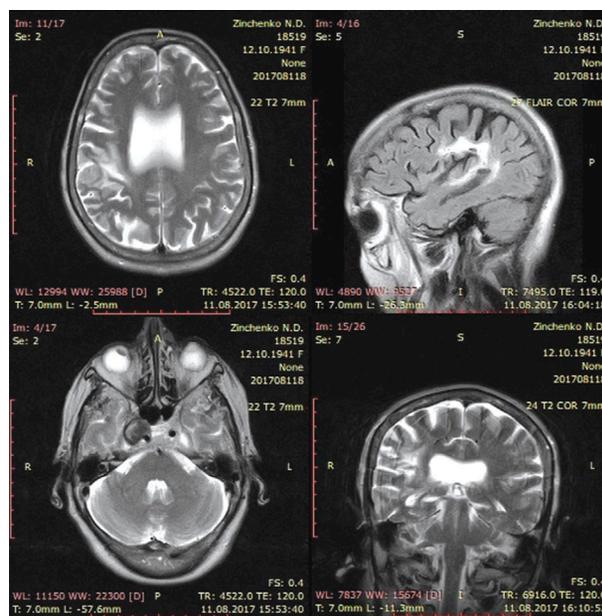


Рисунок 4.
МРТ головного мозга с признаками тромбированной аневризмы сифона правой VCA через 1 год после стентирования потокоотклоняющим стентом и кистозно-глиозными нарушениями в правых лобной, височной и теменной долях (последствия ОНМК по типу ишемии в бассейне правой СМА)

В наблюдениях без клинического улучшения при положительном ангиографическом результате давность заболевания до операции превышала 12 месяцев, в одном из случаев сохранился кальцинированный тромб, сохранивший свое объемное воздействие. На рисунке 5 представлены отдаленные результаты установки потокоотклоняющего стента с признаками тромбирования гигантской мешотчатой аневризмы сифона правой VCA и последствиями ишемического повреждения головного мозга в бассейне правой СМА, наиболее вероятно, тромбоэмболического происхождения. Выявленные признаки ишемии правой гемисферы были бессимптомными. За период наблюдения пациентки (2 года) отмечалась минимальная положительная динамика в виде нарастания силы мышцы поднимающей веко и увеличения объема движения правого глаза.

На фоне двойной антиагрегантной терапии не отмечено ни одного кровоизлияния, что позволяет сделать вывод о безопасности длительной двойной антиагрегантной терапии в отношении геморрагических осложнений после эндоваскулярного лечения аневризм сосудов головного мозга. Обсуждение результатов. Полученные результаты сопоставимы с опубликованными данными зарубежных коллег ([7, 10, 15], в которых частота стойких неврологических нарушений варьирует от 1 до 15% (в среднем — 3,5%) и смертности — от 0,5 до 8% (в среднем 3,8%). В нашем исследовании 1 пациенту пожизненно была назначена дезагрегантная терапия после установки потокоотклоняющего стента в связи с выявленным дефектом каркаса стента. Данный вопрос остается дискуссионным и крайне актуальным,

так как плановое эндоваскулярное лечение проводится преимущественно лицам трудоспособного возраста. D. Lopez и соавторы рекомендуют в случае очевидного и сохраняющегося дефекта установки стента, устранить который не удастся, назначить пожизненную дезагрегантную терапию с увеличенным периодом двойной дезагрегантной терапии более 1 года. В отношении рисков кровоизлияния J. P. Cruz и со авторы в описании 4 случаев внутримозговых кровоизлияний после установки поток-отклоняющих стентов указывают на невозможность связать данные события с какими-либо техническими сложностями или с проведением собственно двойной дезагрегантной терапии. В отношении безопасности двойной антиагрегантной терапии в нейрохирургии в 2018 г. были опубликованы данные когортного исследования среди 443 пациентов в остром периоде САК. Наружное вентрикулярное дренирование выполнено 298 пациентам, из них 120 пациентам была назначена двойная антиагрегантная терапия в связи с установкой поток-отклоняющего стента или эмболизации микроспиралями со стент-ассистенцией в остром периоде внутримозгового кровоизлияния. Остальным 178 пациентам была выполнена эмболизация микроспиралями или микрохирургическое клипирование аневризм.

По результатам исследования двойная антиагрегантная терапия повышала риск бессимптомных кровоизлияний, не потребовавших дополнительных вмешательств, и достоверно снижала риск развития клинически значимого вазоспазма и последующих ишемических осложнений у пациентов в остром периоде САК [19]. Ранее теми же авторами было выявлено незначительное повышение риска геморрагических осложнений вентрикулоперитонеального шунтирования у пациентов, получающих двойную дезагрегантную

терапию после эмболизации со стент-ассистенцией в остром периоде разрыва аневризмы [24]. Таким образом, данные проведенного исследования подтверждают целесообразность применения двойной антиагрегантной терапии, в том числе в остром периоде САК.

Выводы. Положительная динамика в ближайшем и отдаленном периоде свидетельствует о высоком профиле безопасности выбранных методов хирургического лечения и предложенного алгоритма двойной антиагрегантной терапии. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов может быть рекомендована в качестве рутинного метода мониторинга агрегационной способности тромбоцитов для своевременной коррекции антиагрегантной терапии. Двойная антиагрегантная терапия не повышает риск геморрагических осложнений.

Заключение. При определении длительности двойной дезагрегантной терапии более 6 месяцев необходим индивидуальный подход, основанный на сопоставлении возможной пользы и риска для пациента по результатам контроля АДФ-индуцированной агрегатограммы и данных церебральной ангиографии, выполняемых не реже 1 раза в 6 месяцев. Положительная неврологическая динамика после выключения аневризмы связана не только с уменьшением объемного воздействия аневризм псевдотуморозного типа течения после установки поток-отклоняющих стентов, но и с исключением эмбологенного влияния крупных и гигантских аневризм, провоцирующих ишемические повреждения головного мозга. В связи с внедрением в клиническую практику интракраниальных стентов с покрытием требуется проведение дополнительных проспективных исследований по оптимальной продолжительности длительной дезагрегантной терапии для разных видов стентов.

Список литературы:

1. Абугов С. А. и др. Рутинное мониторирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снижает риск развития подострого тромбоза стентов у больных ИБС с предстоящей плановой коронарной ангиопластикой //Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. — 2008. — № . 14.
2. Зубков Ю. Н., Иванова Н. Е., Пирская Т. Н. Клиника постгеморрагической констриктивно-стенотической артериопатии и ишемии мозга при разрыве внутричерепных аневризм //Нейрохирургия. — 1999. — № . 1. — С. 13–18.
3. Панунцев В. С. и др. Содержание фактора Виллебранда в различных сосудистых бассейнах при нетравматических внутричерепных кровоизлияниях //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2004. — Т. 3. — № . 4. — С. 21–24.
4. Рожченко Л. В. и др. Коррекция тромбоземболических осложнений при эндоваскулярных эмболизациях //Трансляционная медицина. — 2016. — Т. 3. — № . 1. — С. 98–105.
5. Becks T. et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial //Radiology. — 2013. — Т. 267. — № . 3. — С. 858–868.
6. Breet N. J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation //Jama. — 2010. — Т. 303. — № . 8. — С. 754–762.
7. Brinjikji F. et al. Treatment of intracranial aneurysms by flow diverter devices: long-term results from a single center //European journal of radiology. — 2014. — Т. 83. — № . 9. — С. 1683–1690.
8. Brinjikji W. et al. Risk factors for ischemic complications following pipeline embolization device treatment of intracranial aneurysms: results from the IntrePED study //American Journal of Neuroradiology. — 2016. — Т. 37. — № . 9. — С. 1673–1678.
9. Brunozzi D. et al. Middle cerebral artery flow velocity increases more in patients with delayed intraparenchymal hemorrhage after Pipeline //Journal of neurointerventional surgery. — 2018. — Т. 10. — № . 3. — С. 249–251.
10. Cagnazzo F. et al. Treatment of Distal Anterior Cerebral Artery Aneurysms with Flow-Diverter Stents: A Single-Center Experience //American Journal of Neuroradiology. — 2018.
11. Caroff J. et al. The occurrence of neointimal hyperplasia after flow-diverter implantation is associated with cardiovascular risks factors

- and the stent design //Journal of neurointerventional surgery.— 2018.— C. neurintsurg-2018-014441
12. Cekirge H. S., Saatci I. A new aneurysm occlusion classification after the impact of flow modification //American Journal of Neuroradiology.— 2016.— T. 37.— № . 1.— C. 19
 13. Cohen J. E. Anterior Communicating Artery Aneurysms: Large Aneurysm, Mass Effect, Deconstructive Techniques and Coiling, Occlusion, Mass Effect Relief and Excellent Evolution //The Aneurysm Casebook: A Guide to Treatment Selection and Technique.— 2018.— C. 1–8.
 14. Consoli A. et al. Assisted coiling of saccular wide-necked unruptured intracranial aneurysms: stent versus balloon //Journal of neurointerventional surgery.— 2016.— T. 8.— № . 1.— C. 52–57.
 15. Giordan E. et al. Risk factors for growth of conservatively managed unruptured intracranial aneurysms //Acta neurochirurgica.— 2018.— T. 160.— № . 12.— C. 2419–2423.
 16. Girdhar G. et al. In-vitro thrombogenicity assessment of flow diversion and aneurysm bridging devices //Journal of thrombosis and thrombolysis.— 2015.— T. 40.— № . 4.— C. 437–443.
 17. Griessnauer C. J. et al. Pharmacy-mediated antiplatelet management protocol compared to one-time platelet function testing prior to pipeline embolization of cerebral aneurysms: a propensity score-matched cohort study //Neurosurgery.— 2018.
 18. Gupta R. et al. Assessment of dual-antiplatelet regimen for pipeline embolization device placement: a survey of major academic neurovascular centers in the United States //World neurosurgery.— 2016.— T. 96.— C. 285–292.
 19. Hudson J. S. et al. Hemorrhage associated with ventriculoperitoneal shunt placement in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients on a regimen of dual antiplatelet therapy: a retrospective analysis //Journal of neurosurgery.— 2018.— T. 129.— № . 4.— C. 916–921.
 20. Honma Y. et al. Comparison of intimal platelet accumulation in cerebral arteries in two experimental models of subarachnoid hemorrhage //Neurosurgery.— 1989.— T. 24.— № . 4.— C. 487–490.
 21. Kallmes D. F. et al. International retrospective study of the pipeline embolization device: a multicenter aneurysm treatment study //American Journal of Neuroradiology.— 2015.— T. 36.— № . 1.— C. 108–115.
 22. Lv X. et al. Potential advantages and limitations of the Leo stent in endovascular treatment of complex cerebral aneurysms //European journal of radiology.— 2011.— T. 79.— № . 2.— C. 317–322.
 23. Liu J. et al. Parent Artery Reconstruction for Large or Giant Cerebral Aneurysms Using the Tubridge Flow Diverter: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial (PARAT) //American Journal of Neuroradiology.— 2018.— T. 39.— № . 5.— C. 807–816.
 24. Mahaney KB, Chalouhi N, Viljoen S, Smietana J, Kung DK, Jabbour P, et al. Risk of hemorrhagic complication associated with ventriculoperitoneal shunt placement in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients on dual antiplatelet therapy. // Journal Neurosurgery.— 2013.— T.119.— p.937–42
 25. Matsuda Y. et al. A comparison between the new Low-profile Visualized Intraluminal Support (LVIS Blue) stent and the Flow Redirection Endoluminal Device (FRED) in bench-top and cadaver studies //Journal of neurointerventional surgery.— 2018.— T. 10.— № . 3.— 274–278.
 26. Mayberg M. R., Okada T., Bark D. H. The significance of morphological changes in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage //Journal of neurosurgery.— 1990.— T. 72.— № . 4.— C. 626–633.
 27. Parodi G. et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI //Jama.— 2011.— T. 306.— № . 11.— C. 1215–1223.
 28. Rajah G., Narayanan S., Rangel-Castilla L. Update on flow diverters for the endovascular management of cerebral aneurysms //Neurosurgical focus.— 2017.— T. 42.— № . 6.— C. E2.
 29. Smith R. R. et al. Cerebrospinal fluid factors following subarachnoid haemorrhage accelerate collagen lattice contraction by fibroblasts //Neurological research.— 1990.— T. 12.— № . 1.— C. 41–44.
 30. Trenk D. et al. Personalizing antiplatelet therapy with clopidogrel //Clinical Pharmacology & Therapeutics.— 2012.— T. 92.— № . 4.— C. 476–485.
 31. Wakhloo A. K. et al. Endovascular treatment of cerebral aneurysms //Stroke (Sixth Edition).— 2016.— C. 1071–1088. e6.
 32. White A. C. et al. Patterns, Predictors, and Outcomes of Postprocedure Delayed Hemorrhage Following Flow Diversion for Intracranial Aneurysm Treatment //World neurosurgery.— 2018.