

«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ ПРОФ. А.Л. ПОЛЕНОВА» –
ФИЛИАЛ ФГБУ «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТАДЕВОСЯН
АРСЕН РУСТАМОВИЧ

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ
АРТЕРИОВЕНозНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ
ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ

14.01.18 – нейрохирургия

Диссертация
на соискание ученной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Хачатрян Вильям Арамович

Санкт-Петербург

2016



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВМ – Артериовенозная мальформация

АГ – Ангиография

АЭП – Антиэпилептический препарат

ВБ – Вертебро-базилярная

ВСА – Внутренняя сонная артерия

ВЧК – Внутричерепное кровоизлияние

ЗМА – Задняя мозговая артерия

ЗЧЯ – Задняя черепная ямка

ЛСК – Линейная скорость кровотока

МРА – Магнитно-резонансная ангиография

МРТ – Магнитно-резонансная томография

МХ – Микрохирургия

НСА – Наружная сонная артерия

ОНД – Очаговый неврологический дефицит

ПМА – Передняя мозговая артерия

ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография

САК – Субарахноидальное кровоизлияние

СКА – Спиральная компьютерная томографическая ангиография

СКТ – Спиральная компьютерная томография

СМА – Средняя мозговая артерия

СРХ – Стереотаксическая радиохирургия

ТКДГ – Транскраниальная допплерография

ФЗЗ – Функционально значимая зона

фМРТ – функциональная Магнитно-резонансная томография

ЭВЭ – Эндовазальная эмболизация

ЭКоГ – Электрокортикография

ЭЭГ – Электроэнцефалография

СН – Cumulative Hazard (кумулятивный риск, кумулятивная доля)

CI – Confidence Interval (доверительный интервал)

IQR – Interquartile range (межквартильный размах)

M – Mean (среднее значение)

Me – Median (медиана)

Mo – Mode (мода)

mRs – modified Rankin scale (модифицированная шкала Рэнкина)

OR – Odds Ratio (отношение шансов, относительный риск)

Q – Quartile (квартиль)

SD – Standard deviation (стандартное отклонение)

SEM – Standard error of the mean (стандартная ошибка среднего)

SE – Standart Error (стандартная ошибка коэффициентов регрессии)

Wald – Тест Вальда (статистика Вальда)

ОГЛОВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АВМ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ (обзор литературы).....	15
1.1. Эпидемиология	15
1.2. Этиопатогенез, морфология и классификация	17
1.3. Клиническая картина.....	23
1.3.1. Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК)	23
1.3.2. Эпилептические приступы.....	25
1.3.3. Головная боль	31
1.3.4. ОНД, не связанный с внутричерепным кровоизлиянием (ВЧК)	31
1.4. Инструментальные методы диагностики	32
1.4.1. Спиральная компьютерная томография (СКТ).....	32
1.4.2. Магнитно-резонансная томография (МРТ).....	33
1.4.3. Селективная ангиография (АГ)	34
1.4.4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).....	35
1.4.5. Электроэнцефалография (ЭЭГ)	36
1.5. Методы лечения.....	36
1.5.1. Микрохирургическое (МХ) лечение	36
1.5.2. Стереотаксическая радиохирургия (СРХ).....	37
1.5.3. Эндовазальная эмболизация (ЭВЭ).....	38
1.5.4. Эффективность контролирования эпилептических приступов в зависимости от метода лечения.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Общие сведения	46
2.2. Клинические методы обследования	48
2.2.1. Отоневрологическое обследование.....	48
2.2.2. Нейроофтальмологическое обследование	49

2.2.3. Неврологическое обследование.....	49
2.2.4. Нейропсихологическое обследование	50
2.3. Инструментальные методы обследования	52
2.3.1. Транскраниальная допплерография (ТКДГ)	52
2.3.2. Электроэнцефалография (ЭЭГ)	53
2.3.3. Церебральная ангиография (АГ)	53
2.3.4. Спиральная компьютерная томография (СКТ).....	55
2.3.5. Магнитно-резонансная томография (МРТ).....	57
2.3.6. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).....	60
2.4. Методы статистической обработки данных	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	63
3.1. Результаты клинических методов обследований	63
3.2. Результаты инструментальных методов обследований	69
3.3. Сравнительная характеристика данных клинических и инструментальных методов обследований	77
ГЛАВА 4. ОПИСАНИЕ МЕТОДИК И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С АВМ ГОЛОВНОГО МОЗГА	82
4.1. Методы лечения.....	82
4.1.1. Внутрисосудистая эмболизация	82
4.1.2. Хирургическое лечение	89
4.1.3. Стереотаксическая радиохирургия (СРХ).....	96
4.1.4. Лечение антиэпилептическими препаратами (АЭП)	97
4.2. Результаты лечения	97
4.2.1. Общие сведения	97
4.2.2. Ближайшие результаты лечения.....	101
4.2.3. Отдаленные результаты лечения.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериовенозные мальформации (АВМ) являются наиболее часто встречающимися васкулярными пороками развития центральной нервной системы у детей (Chaloupka J.C., 1998; Самочерных К.А., 2002; Хачатрян В.А., 2006). Один из частых проявлений церебральных АВМ у детей является эпилептический синдром (Хачатрян В.А., 2006; Sophia F., 2013). Выключение АВМ из кровообращения позволяет снизить риск развития церебро-геморрагического синдрома, поэтому считается доминирующим среди методов лечения АВМ (Aki L., 2012; Sophia F., 2013). Распространение получили как эндовазальное, так и микрохирургическое выключение АВМ. В последние годы в лечении АВМ все популярнее становятся многоэтапные сочетанные вмешательства (эндоваскулярная эмболизация, микрохирургические операции и стереотаксическая радиохирургия). Однако, в 1/3 наблюдений после выключения мальформации эпилептические припадки сохраняются, что обусловлено сохранением структур, обуславливающих чрезмерную неконтролируемую гипервозбудимость мозга (эпилептогенный очаг). Признаками стойкости структурно-функциональной организации эпилептической системы мозга являются как остатки мальформации и/или эмболизированной АВМ, так и уже сформированные вблизи АВМ нейрональные клеточные популяции, которые ведут себя как эпилептический независимый стойкий очаг (Leblanc R., 1983; Хачатрян В.А., 2006).

Сохранение эпилептогенного очага и клинико-электроэнцефалографических проявлений пароксизmalного синдрома после эндовазального выключения АВМ является дополнительным показанием для сочетанных вмешательств. Несмотря на достижения в диагностике и лечении церебральных АВМ у детей, факторы, влияющие на возникновение и эффективность контроля эпиприпадков при этой патологии недостаточно изучены, особенно в детской возрастной группе.

Степень разработанности темы исследования

Эпиприпадки по частоте встречаемости занимают второе место после ВЧК при церебральных АВМ у детей. Неэффективное контролирование этих приступов может значительно влиять на качество жизни детей. Факторы, ассоциированные с развитием приступов и влияющие на эффективность их контролирования при церебральных АВМ у детей, недостаточно изучены и часто недооцениваются при планировании лечения. В существующих исследованиях приводится данные относительно исхода эпиприступов у взрослых больных после микрохирургического (МХ) выключения, стереотаксической радиохирургии (СРХ) или эндовазальной эмболизации (ЭВЭ) АВМ (Yeh H.S., 1990; Piegras D.G., 1993; Hoh B.L., 2002; Цимейко О.А., 2003; De Los Reyes K., 2011; Hyun S.J, 2012; Josephson C.B., 2012; Baranoski J.F., 2014;). Эти серии включают только тех пациентов, у которых АВМ по анатомическим особенностям подходят для данного метода лечения, что ограничивает анализ различных факторов, влияющих на возникновение и исход приступов после вмешательств. Кроме того, не существует таких исследований у детей с АВМ головного мозга, особенно при применении комбинированного лечения, а также оценивающих роль предоперационных клинико-инструментальных обследований и интраоперационной ЭКоГ для выявления и удаления эпилептогенного очага. Комбинированный подход в лечении АВМ подразумевает включение в исследование более широкого спектра церебральных АВМ с различными характеристиками, что дает возможность подробно анализировать все факторы, влияющие на возникновение и исход эпилептических припадков у детей с церебральными АВМ.

В этой работе проанализированы факторы, ассоциирующиеся с проявлением эпилептических приступов, а также влияющие на исход лечения относительно этих приступов при АВМ головного мозга у детей. Выявление этих предикторов позволяет разрабатывать оптимальную тактику ведения больных для эффективного контролирования эпиприступов.

Цель исследования

Усовершенствовать систему диагностики и комбинированного лечения детей с церебральными АВМ, сопровождающимися эпилептическими приступами.

Задачи исследования

1. Изучить частоту выявляемости эпилептических приступов среди пациентов детского возраста с АВМ, оценить влияние пола и возраста, особенностей анамнеза заболевания, характеристик ангиоархитектоники, локализации АВМ на клиническую картину заболевания;

2. Изучить особенности эпилептического синдрома у детей с церебральными АВМ;

3. Проанализировать динамику клинических и ЭЭГ проявлений эпилептических приступов после эндовазального и микрохирургического выключения АВМ у детей;

4. Установить факторы риска сохранения эпилептического синдрома у детей после выключения АВМ;

5. Изучить роль предоперационной диагностики, интраоперационного ЭКоГ мониторинга и хирургической тактики в эффективности лечения детей с церебральными АВМ, сопровождающимися эпилептическими приступами.

Научная новизна работы

1. Уточнены особенности клинических, ЭЭГ, нейровизуализационных проявлений эпилепсии у детей с АВМ, установлена частота выявляемости, структура и частота приступов, течение пароксизмального синдрома до и после хирургического лечения АВМ;

2. Уточнены механизмы развития пароксизмов при АВМ у детей, получены новые данные о патогенезе эпизиндрома;

3. Уточнены динамика проявлений эпилепсии у детей с АВМ после применения различных видов вмешательств, проведен сравнительный анализ эффективности различных методов лечения;

4. Установлены факторы, влияющие на динамику эпизиндрома при различной тактике хирургического лечения;

5. Установлена роль клинических и электрофизиологических методов при выборе алгоритма рациональной хирургической тактики;

6. Усовершенствована тактика хирургического лечения детей с церебральными АВМ.

Теоретическое значение

1. Установлена частота выявляемости проявлений эпиприпадков среди пациентов детского возраста с АВМ, показано, что они занимают второе место после геморрагического синдрома и наблюдаются в 35,95% случаев;

2. Показано, что среди патологических механизмов развития эпилепсии у детей с АВМ ведущими являются ишемия мозговой ткани, окружающей АВМ, ее ирритация дриватами гемосидерина и самой мальформацией;

3. Установлено, что статистически значимыми факторами риска для развития эпилептического синдрома при АВМ являются: мужской пол, локализация АВМ, особенности ее кровоснабжения и размер;

4. Доказано, что динамика проявлений эпилепсии зависит от особенностей хирургической тактики, эффективными являются выключение мальформации из кровообращения и устранение эпилептического очага.

Практическое значение

1. Установлена рациональная тактика предоперационного обследования детей с АВМ, сопровождающимися эпилептическими приступами; показано, что оно должно включать установление структуры, частоты и динамики пароксизмов, локализации и паттерна пароксизмов на ЭЭГ, локализации АВМ и особенности ее кровоснабжения, а также выявление локализации эпилептического очага по данным МРТ, МР-спектроскопия и ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$;

2. Доказана высокая результативность сочетанных операций. Установлено, что сохранение пароксизмов после эмболизации мальформации является

дополнительным показанием для проведения микрохирургического удаления АВМ, а при наличии стойкого очага эпилепсии целесообразна резекция расположенного в функционально-малозначимых зонах очага ЭКоГ пароксизмальной активности;

3. Усовершенствована существующая система диагностики и лечения АВМ, сопровождающихся эпилептическими приступами, что позволяет увеличить вероятность достижения контроля за проявлениями эпизиндрома и улучшения послеоперационного качества жизни больных.

Объект исследования

1. 89 детей в возрасте до 17 лет с артериовенозными мальформациями головного мозга (из них 67 архивных);
2. Архивные истории болезни, амбулаторные карты, операционные журналы и другие документы;
3. Данные АГ, СКТ, МРТ, ПЭТ, ТКДГ исследований.

Материал

Больные после ЭВЭ, МХ и сочетанных (ЭВЭ+МХ, ЭВЭ+СРХ) вмешательств.

Методы обследования

1. Неврологическое, психоневрологическое, клинико-лабораторное;
2. Нейровизуализация (церебральная АГ, СКТ, СКА, СКТ-перфузия, МРТ, МРА, фМРТ, МР-трактография, МРТ-спектроскопия, СКТ/ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$);
3. Транскраниальная допплерография (ТКДГ);
4. Нейрофизиологические исследования (ЭЭГ, ЭКоГ);
5. Исследование гистологического материала.

Методы лечения

Эндовазальная эмболизация, микрохирургическая резекция и стереотаксическая радиохирургия (Гамма-нож, Кибер-нож).

Основные положения, выносимые на защиту

1. В патогенезе эпиприпадков у детей с АВМ существенную роль играют нарушение кровообращения в зоне локализации эпилептогенного очага, сама мальформация как источник ирритации рядом лежащих структур, последствия ВЧК;

2. Подробный анализ клинико-электрофизиологических проявлений эпиприпадков при АВМ у детей, анамнеза заболевания, анатомических особенностей АВМ и анатомо-функциональных изменений в окружающей АВМ мозговой ткани позволяет оптимальным образом планировать лечение с учетом эффективного контролирования эпиприступов с минимальными послеоперационными осложнениями;

3. Рациональная тактика лечения детей с артериовенозными мальформациями, ассоциированными с эпиприпадками должна быть направлена не только на выключение мальформации из кровообращения, но и на выявление и устранение зоны ирритации, фармакологическое подавление эпилептической системы и эпилептизации мозга.

Личный вклад автора

Автором лично составлен и обоснован дизайн научного исследования, осуществлен подбор методик исследования, проведен клинико-неврологическое обследование больных, а также проанализирован результаты клинико-инструментальных обследований и комплексного лечения. Исследователь лично проводил статистическую обработку данных, принимал участие в операциях (микрохирургическое выключение и эндовазальная эмболизация АВМ) и самостоятельно выполнял этапы этих вмешательств. Доля участия составляет 90%. Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата. Личное участие автора подтверждено актом проверки первичного материала и актами внедрения.

Достоверность исследования

Диссертационная работа основана на анализе обследования и комплексного лечения 89 больных в возрасте от 1 до 17 лет с церебральными АВМ, проходивших лечение в «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова».

Клинический материал, применение современного нейровизуализационного и нейрофизиологического диагностического комплекса, анализ клинической симптоматики и ближайших и отдаленных исходов лечения 89 пациентов, прослеженных в работе и оцениваемых с помощью широко используемых в нейрохирургии шкал с применением методов биостатистики позволяют считать полученные результаты достоверными, а выводы обоснованными. Личное участие подтверждено актом проверки первичных материалов и актами внедрения.

Апробация работы

Результаты исследования доложены и обсуждены на:

1. Всероссийской научно-практической конференции «Поленовского чтения» (2014г., 2015 г.);
2. Азиатском конгрессе нейрохирургов (04.09.2014 г., Астана);
3. Съезде детских нейрохирургов РФ (2015 г.);
4. Обществе нейрохирургов СПб (2016 г.);
5. Обществе неврологов СПб и Ленинградской области (2016 г.);
6. I Российском конгрессе функциональных и стереотаксических нейрохирургов (Москва, 17-18 марта 2016г.).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в учебных процессах кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, в клинической практике «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиале ФГБУ «СЗФМИЦ» МЗ РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 333 источника (из них 13 отечественных) и приложения. Диссертация представлена на 164 страницах, содержит 21 таблиц и 47 рисунков.

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 3 опубликованы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК России для диссертационных исследований.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АВМ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ (обзор литературы)

АВМ являются самыми частыми симптоматически проявляемыми сосудистыми пороками головного мозга у детей (Chaloupka J.C., 1998). АВМ представляют собой непосредственно связанные друг с другом артерии и вены без промежуточного капиллярного русла (McCormick W.F., 1966; Хачатрян В.А., 2006; Панунцев В.С., 2013).

Церебральные АВМ являются частыми причинами смерти и длительной заболеваемости, главным образом из-за ВЧК и эпилептических припадков (Challa V.R., 1995).

1.1. Эпидемиология

Из-за редкости АВМ головного мозга и часто бессимптомного течения, установление их истинной распространенности трудно, особенно в детской популяции (Stapf C., 2000). В литературе встречаются мало исследований, изучающих распространенность этой патологии. Распространенность АВМ среди населения по данным аутопсии в одном широкомасштабном исследовании составила 1,4-4,3% – 1400-4300 на 100000 (Sarwar M., 1978). По данным литературы, распространенность выявленных АВМ среди населения варьирует в широких пределах – от 0,2% до 0,8% (200-800 на 100000 человек) (McCormick W.F., 1966; Sarwar M., 1978; Wilkins R.H., 1985; Jellinger K., 1986; Pollock B.E., Flickinger J.C., 1996; Brown R.D., 1996a; Chaloupka J.C., 1998; Berman M.F., 2000; Al-Shahi R., 2001), а частота симптоматически проявляемых АВМ – 0,51-1,34 на 100000 человек в год (Brown R.D., 1988; Jessurun G.A., 1993; Brown R.D., 1996a; ApSimon H.T., 2002; Stapf C., 2002; Stapf C., Mast H., 2003). По данным R. Garza-Mercado, распространенность выявленных АВМ головного мозга среди детской популяции варьирует в диапазоне от 0,014% до 0,028% (14-28 случаев на 100000 детей) (Garza-Mercado R., 1987). Данные вскрытий показали, что только 12% из выявленных

АВМ имели клиническое проявление в течение жизни (Sarwar M., 1978; The AVM Study Group, 1999).

Возрастной пик начальных проявлений АВМ головного мозга, как у мужчин, так и у женщин находится в пределах от 20 до 40 лет (средний возраст на момент постановки диагноза – 31,2 лет) (Jessurun G.A., 1993; The AVM Study Group, 1999; Hofmeister C., 2000). У мужчин АВМ встречается немного чаще, чем у женщин (55% всех случаев) (The AVM Study Group, 1999; Hofmeister C., 2000; Stafp C., Khaw A.V., 2003). В некоторых исследованиях АВМ у мальчиков выявлялись почти в два раза чаще, чем у девочек (Kelly J.J., 1978; Flemming K.D., 2011).

Около 10-20% первично выявленных АВМ головного мозга наблюдаются у детей (Celli P., 1984; Humphreys R.P., 1984; Millar C., 1994; Kraemer D.L., 1998). По разным данным у 15-33% больных АВМ выявляется до 20 летнего возраста (Perret G., 1966; Graf C.J., 1983).

АВМ головного мозга встречаются по всей центральной нервной системе, но часто локализуются в бассейна СМА. У взрослых АВМ в 7-15% наблюдений расположены субтенториально, а в 85-93% – супратенториально (Khaw A.V., 2004), у детей это соотношение составляет 1:3,5 (McCormick W.F., 1966; Griffiths P.D., 1998; Хачатрян В.А., 2006). По разным данным в 3-18% наблюдений АВМ имеют базальную топографию (Pollock B.E., 2004; Andrade-Souza Y.M., 2005; Хачатрян В.А., 2006). В левом и правом полушариях АВМ располагаются по одинаковой частоте (Brown R.D., 1996a; ApSimon H.T., 2002), а Ф33 вовлекаются до 71% случаев (Spetzler R.F., 1986).

АВМ головного мозга обычно являются солитарными поражениями. Множественные АВМ головного мозга наблюдаются примерно в 0,3-3,2% наблюдений. По данным R.A. Willinsky, у 9% пациентов встречаются множественные АВМ. АВМ головного мозга иногда сочетаются с кожными или экстракраниальными сосудистыми аномалиями (Willinsky R.A., 1990; Salcman M., 1992), такими как болезнь Рандю-Ослера-Вебера (Rendu-Osler-Weber), синдром Уайберна-Мейсона (Wyburn-Mason), синдром Штурге-Вебера (энцефалотригеминальный ангиоматоз). Болезнь Рандю-Ослера-Вебера

(наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ)) является редким аутосомно-доминантным ангиодиспластическим заболеванием (распространенность колеблется в пределах от 2 до 40 случаев на 100000 человек) (Guttmacher A.E., 1995). НГТ характеризуется мультисистемной сосудистой дисплазией и повторными кровоизлияниями из носа, в кожу, легких, мозг и желудочно-кишечный тракт. При этой болезни встречаются множественные капиллярные телеангиэктазии кожи и слизистых оболочек, а также артериовенозные мальформации и фистулы, расположенные в печени (в 30% случаев) (Ralls P.W., 1992), легких (от 15 до 20%), мозге (28%) и позвоночном канале (8%). Носовое кровотечение является наиболее частым симптомом, наблюдающимся у 85% больных (Sarwar M., 1978; Guttmacher A.E., 1995). Частота встречаемости АВМ головного мозга у больных с НГТ оценивается в пределах от 4% до 13% (Roman G., 1978; Sarwar M., 1978; Willinsky R.A., 1990). Множественные АВМ при этой болезни встречаются чаще, чем в общей популяции и выявляются в 30% наблюдений (Roman G., 1978; Sobel D., 1984; Jellinger K., 1986; Willinsky R.A., 1990; Aesch B., 1991; Jessurun G.A., 1993; Putman C.M., 1996; Hasegawa S., 1999; Matsubara S., Manzia J.L., 2000; Willemse R.B., 2000). В одном исследовании среди 196 больных с НГТ показало, что 12% больных имеют АВМ головного мозга (в 96% случаев I-II типов по шкале Spetzler&Martin) (Willemse R.B., 2000). Риск кровоизлияния оценивается меньше (от 0,4 до 0,72% в год) при сочетании АВМ с НГТ по сравнению с АВМ, несочетающимися с этой болезнью (до 4% в год) (Millar C., 1994). При сочетании АВМ головного мозга с этой болезнью риск развития эпилептических приступов значительно увеличивается (Kjeldsen A.D., 1999).

В литературе имеются сообщения о сочетании АВМ головного мозга с синдромом Штурге-Вебера, который часто проявляется эпилептическими приступами (Laufer L., 1994; Mizutani T., 1992).

1.2. Этиопатогенез, морфология и классификация

Большинство авторов считает, что АВМ головного мозга являются врожденными пороками, которые формируются на конце четвертой недели

гестации из-за недоразвития промежуточного капиллярного русла (Chaloupka J.C., 1998). Однако, в литературе существуют некоторые сообщения о de novo образовании церебральных АВМ у детей (Stevens J., 2009; Alvarez H., 2012). АВМ в основном встречаются спорадически и в литературе были описаны только 20 семей, в которых в целом наблюдались 44 случаев АВМ (Snead O.C., 1979; Herzig R., 2000).

Активный ангиогенез в клубке АВМ, который происходит в течение внутриутробного развития плода продолжает и в раннем детском возрасте. Рецидивы АВМ, особенно после эмболизаций, в основном описаны у пациентов детского возраста, что некоторые авторы связывают с ангиогенезом (Kader A., 1996; Abdul Rauf S.I., 1999; Hashimoto N., 1999). Выявлены несколько факторов, играющих важную роль в процессе ангиогенеза, в частности, рецепторы эндотелиального ангиопоэтина Tie-2, основной фактор роста фибробластов (FGF-2), NO-синтаза (NOS), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β -1), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) и эндоглин (Vikkula M., 1996; Hashimoto T., Matsubara S., Bourdeau A., 2000; Hashimoto T., Lam T., 2001; Mesa-Tejada R., 2001).

АВМ часто имеют пирамидальную форму, основанием направлены в сторону поверхности коры, а верхушкой в сторону желудочков. Клубок АВМ может иметь четкие границы или быть диффузным. Артерии АВМ аномально расширены, их стенки сегментарно истончены, гиалинизированы, часто средний слой и эластичная пластина в стенках отсутствуют (Mandybur T.I., 1990). Утолщенные дренирующие вены АВМ часто напоминают артерию («артериализованы»), но они не имеют достаточно развитой эластической пластины. Обычно внутри клубка АВМ отсутствует функционирующая мозговая ткань, но при диффузных АВМ между сосудами ее может присутствовать. В стенках сосудов и глиозной мозговой ткани вокруг АВМ часто обнаруживаются макро- или микроскопические кальцификаты (20%), отложения гемосидерина, что свидетельствует о перенесенных микро- или макрокровоизлияниях.

Классификация АВМ основана на различных параметрах, наиболее важными из которых являются анатомические особенности АВМ, клиническая картина и

показатели гемодинамики. Анатомические параметры включают в себя размер, топографию и расположение АВМ, особенности питающих артерий и дренирующих вен, структуру клубка АВМ. Эти параметры лежат в основе большинства классификационных шкал, которые прогнозируют результаты лечения (Pasqualin A., 1991; Pertuiset B., 1991; Никитин П.И., 2000).

По топографии различаем поверхностные (корковые) и глубокие типы АВМ. Классификация питающих артерий АВМ основана на анатомических, геометрических и гемодинамических критериях. Геометрическая классификация афферентов учитывает отношение дистального питателя к АВМ и нормальной паренхиме мозга. По суперселективной ангиографии определяются три типа афферентов: терминальные (артерии, которые снабжают нормальную паренхиму мозга и заканчиваются в АВМ), псевдотерминальные или транзитные (афференты, которые снабжая АВМ продолжают свой ход в нормальную паренхиму мозга), непрямые или *en passage* (ветви, проходящие поблизости от АВМ без участия в ее кровоснабжении). Питающие артерии по объему потока бывают доминирующими и дополнительными (Perret G., 1966; Valavanis A., 1996; Панунцев В.С., 2013).

Компартмент является внутриузловой сосудистой единицей, которая питается одним или несколькими афферентами и дренируется одиночной веной. Тело АВМ может состоять из одного или нескольких компартментов различных размеров и особенностей кровотока, которые часто гемодинамически взаимосвязаны. АВМ могут иметь плексiformное (рацемозное), фистулозное или смешанное строения (Yasargil M.G., 1987; Панунцев В.С., 2013).

Как правило, локализация АВМ предсказывает паттерн венозного оттока. Кортикальные АВМ обычно дренируются через корковые вены, а глубокие – внутренние вены мозга. Однако, встречаются и трансцеребральные корковые венозные дренажи при глубоких АВМ или глубокие венозные дренажи при корковых АВМ (около 30% наблюдений). Такие венозные коллатерали могут развиваться после окклюзии существующих венозных дренажей (Spetzler R.F., 1986; Hernesniemi J., 1990; Tamaki N., 1991).

Размер АВМ – определяют, как диаметр так и объем клубка АВМ. Для большинства классификационных шкал диаметр АВМ является одним из важных параметров, прогнозирующих исход хирургического лечения (Spetzler R.F., 1986; Yasargil M.G., 1987; Hernesniemi J., 1990; Tamaki N., 1991; Pollock B.E., 2002). Объем АВМ часто определяется с помощью следующей формулы: $\text{Объем} = (4\pi/3) * (a/2) * (b/2) * (c/2)$ (a, b, c – перпендикулярные диаметры эллипсоида) (Pollock B.E., 2002; Meltramello A., 2009; Kim D.J., 2011).

В зависимости от скорости кровотока в сосудах АВМ различают высоко- и низкопоточные поражения (Pertuiset B., 1982; Pertuiset B., 1991). Выраженность «обкрадывания» зависит от объема и степени шунтирования, что в свою очередь зависит от размера АВМ и типа ее клубка (Batjer H.H., 1989; Kilic T., 1998).

Многие шкалы градации АВМ изначально были разработаны для прогнозирования рисков вмешательств у взрослых, но применяются у детей тоже. Для прогнозирования исхода МХ лечения АВМ широко применяется шкала Spetzler&Martin. В этой шкале рассматриваются максимальный диаметр АВМ (маленькие – <3 см – 1б., средние – от 3 до 6 см – 2б. и большие – >6 см – 3б.), функциональная значимость прилегающей АВМ мозговой ткани (да – 1б., нет – 0б.) и паттерн венозного дренирования. Ф3З считается: сенсомоторная кора, речевые центры, зрительная кора, гипоталамус, таламус, внутренняя капсула, ствол мозга, мозжечковые ножки и область глубоких мозжечковых ядер. Венозное дренирование считается поверхностным (0 баллов) только если все венозные дренажи опорожняются в корковую венозную систему. Если хотя бы одна вена дренируется через глубокую венозную систему (внутренняя вена мозга, базальная вена Розенталя, прецентральная мозжечковая вена), то паттерн дренирования считается глубоким (1 балл) (Spetzler R.F., 1986; Steinmeier R., 1989; Heros R.C., 1990; Deruty R., 1994). По суммарному баллу (от 1 до 5) определяется тип АВМ по шкале Spetzler&Martin (1б-І, 2б-ІІ, 3б-ІІІ, 4б-ІV, 5б-ІV). По данным многих авторов серьезные неврологические осложнения при хирургии АВМ І-ІІ типов наблюдаются редко (0-5%), а удаление АВМ ІV-ІV типов часто сопровождается значительной неврологической микро- (20%) и макросимптоматикой (7-12%).

(Spetzler R.F., 1986; Steinmeier R., 1989; Mansmann U., 2000; Pik J.H., 2000; Du R., Dowd C.F., 2005; Beltramello A., 2009). Основным недостатком этой шкалы является гетерогенность АВМ III типа (возможны 4 разные комбинации параметров), что затрудняет отбор этих пациентов для МХ. Поэтому для оценки хирургического риска при АВМ III типа предложена модифицированная шкала Spetzler&Martin (таблица 1), в которой АВМ III типа подразделены в четырёх подгруппах (Starke R.M., 2013; Lawton M.T., 2014).

Шкала Spetzler&Martin больше подходит для оценки рисков МХ лечения, чем для ЭВЭ и СРХ АВМ, так как не включает в себя параметры, которые имеют важное значение для прогнозирования исходов при лечении этими методами (Meder J.F., 1997; Pollock B.E., 1998; Mansmann U., 2000; Pollock B.E., 2002).

Таблица 1. – Подразделение АВМ III типа по модифицированной шкале Spetzler&Martin

III A	2б. для размера+1б. для расположения в Ф33 (имеют самый высокий хирургический риск)
III B	1б. для размера+1б. для глубокого дренажа+1б. для расположения в Ф33 (встречаются наиболее часто и имеют самый низкий хирургический риск)
III C	2б. для размера+1б. для глубокого дренажа (имеют средний хирургический риск)
III D	3б. для размера (встречаются редко)

Существуют и подобные шкалы, прогнозирующие риск развития неврологических осложнений при ЭВЭ. В одной из этих шкал (таблица 2) учитывается объем АВМ, ее локализация относительно Ф33, наличия перфорантных афферентов и «неблагоприятной» ангиоархитектоники (выраженная петлистость артерий в области шеи и/или извилистые, маленькие по диаметру афференты) (Beltramello A., 2005; Beltramello A., 2009).

Таблица 2. – Оценка риска осложнений при эндовазальной эмболизации

Объем (см ³)	< 10	1	Баллы
	> 10 <20	2	
	> 20	3	
Ф33	Нет	0	
	Да	1	
Перфорантные ветви	Нет	0	
	Да	1	
«Неблагоприятная ангиоархитектоника»	Нет	0	
	Да	1	

Для прогнозирования исхода СРХ существует много классификационных шкал (Karlsson B., 1997; Schwartz M., 1997; Pollock B.E., 2003; Starke R.M., 2008), большинство из которых прогнозирует вероятность облитерации АВМ в зависимости от дозы облучения (Karlsson B., 1997; Schwartz M., 1997). Однако, разработаны и классификационные шкалы в которых учитываются объем, топография и локализация АВМ, наличие в анамнезе ВЧК, тип узла АВМ, количество дренирующих вен, ЭВЭ АВМ в анамнезе до СРХ (Pollock B.E., 2002; Beltramello A., 2005; Nicolato A., 2006; Starke R.M. 2013). В одной из этих шкал, предложенной B.E. Pollock, учитываются объем и локализация АВМ, возраст пациента (наиболее важные факторы для прогнозирования результатов СРХ – таблица 3) (Pollock B.E., 2002; Starke R.M., 2013).

Таблица 3. – Шкал для прогнозирования эффективности СРХ

Характеристика	Коэффициент
Объем АВМ (см ³)	0,1
Возраст пациента (лет)	0,02
Локализация АВМ [†]	0,3
Лобной или височной долей = 0	
Теменной, затылочной долей, внутрижелудочковые, мозолистого тела или мозжечка = 1	
Подкорковых узлов, зрительного бугра, ствола = 2	

Баллы = 0,1*(объем АВМ)+0,02*(возраст пациента) + 0,3*(локализация АВМ). [†]При вовлечении нескольких регионов применяются парциальные значения (0,5 для двух, а 0,33 для трех регионов).

Чем меньше суммарный балл по этой шкале, тем больше вероятность облитерации АВМ после СРХ (при $\leq 0,75$ баллов – 100%, а при >2 балла – $<40\%$).

1.3. Клиническая картина

Наиболее частыми клиническими проявлениями АВМ головного мозга являются ВЧК, эпилептические приступы, хроническая головная боль и ОНД, не связанный с кровоизлиянием (Mast H., 1995; Al-Shahi R., 2001). В 2-4% наблюдений АВМ являются случайными находками (West C.R., 1986; Kader A., 1994; Brown R.D., 1996; Crawford P.M., Mast H., 1997).

1.3.1. Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК)

Считается, что у каждого ребенка со спонтанным ВЧК в первую очередь необходимо исключить АВМ. Церебральная АВМ является наиболее распространенной внутричерепной сосудистой патологией и наиболее частой причиной ВЧК у детей (Hladky J.P., 1994; D'Aliberti G., 1997). Среди взрослого населения АВМ лишь в 1–2% случаев становится причиной ВЧК (Al-Shahi R., 2001; Stapf C., 2002; Brown R.D., 2005). По данным разных авторов в детском возрасте причиной церебро-геморрагического синдрома в 14–57% случаев являются церебральные АВМ (Celli P., 1984; Giroud M., 1997; Al-Jarallah A., 2000; Meyer-Heim A.D., 2003; Chung B., 2004; Jordan L.C., 2007; Lo W., 2009).

У детей манифестация церебральных АВМ кровоизлиянием наблюдается в 50–80% случаев (Kelly J.J., 1978; Mori K., 1980; Celli P., 1984; Kondziolka D., 1992; Hladky J.P., 1994; Lasjaunias P., 1995; Самочерных К.А., 2002; Bristol R.E., 2006; Хачатрян В.А., 2006; Панунцев В.С., 2013), а эпилептическими приступами – 8–25% (Kelly J.J., 1978; Gerosa M.A., 1981; Leblanc R., 1983; Celli P., 1984; Kondziolka D., 1992; Hladky J.P., 1994; Самочерных К.А., 2002; Bristol R.E., 2006; Хачатрян В.А., 2006). Хотя отдельные сообщения говорят о том, что при АВМ головного мозга у детей риск развития ВЧК больше, чем у взрослых (Celli P., 1984; Gerosa M.A., 1981; Kondziolka D., 1992; Mori K., 1980), но H.J Fullerton et al. показали, что ежегодный риск развития кровоизлияния у детей (<20 лет) и взрослых почти

одинаковый (2,0% и 2,2%, соответственно) (Fullerton H.J., 2005). По данным многих авторов риск развития кровоизлияния при АВМ головного мозга составляет от 2% до 4% человек в год (Wilkins R.H., 1985; West C.R., 1986; Brown R.D., 1988; Ondra S.L., 1990; Crawford P.M., Fullerton H.J., 2005). В основном наблюдаются паренхиматозное, паренхиматозно-внутрижелудочковое или паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияния (Brown R.D., 1996; Hartmann A., 1998). Хотя артериальный спазм при этом не выражен, но дислокация, ВЧГ, поражение жизненно важных центров могут стать причинами для развития неврологических осложнений. Летальный исход при первичном ВЧК составляет 10-15% у взрослых (The ABM Study Group, 1999, Han P.P., 2003) и 6,5-35% (в зависимости от локализации) у детей (Mori K., 1980; Gerosa M., 1981; Kondziolka D., 1992; Menovsky T., 1997; Griffiths P.D., 1998). При повторном ВЧК риск летального исхода почти в два раза больше (Han P.P., 2003). Кумулятивный риск ВЧК при АВМ определяется следующей формулой: Кумулятивный риск (%) = 105-возраст пациента (лет) или Риск кровоизлияния = 1 - (ежегодный риск отсутствия кровоизлияния)^{оставшиеся годы жизни} (Wilkins R.H., 1985; Ondra S.L., 1990; Kondziolka D., 1995). Кумулятивный (пожизненный) риск повторного ВЧК у детей в три раза больше, чем у взрослых и составляет 22-30% в течение первого года после первичного кровоизлияния и постепенно уменьшается до исходного уровня (2-4%) в течение 5 лет (Kondziolka D., 1992; Flemming K.D., 2011). В целом, летальность у пациентов с АВМ составляет от 0,7 до 2,9% в год (Forster D.M., 1972; Abad J.M., 1983; Crawford P.M., West C.R., 1986; Itoyama Y., 1989; Ondra S.L., 1990; ApSimon H.T., 2002).

Факторы, которые сочетаются с высоким риском развития ВЧК являются – анамнез перенесенного кровоизлияния, дренирование АВМ через глубокие вены мозга, наличие единственной дренирующей вены, наличие сопутствующих артериальных аневризм (в среднем в 10% случаев), маленький размер АВМ, глубокая топография (в области базальных ганглиев, внутрижелудочковые) и локализация АВМ в ЗЧЯ (Kader A., 1994; Turjman F., Massoud T.F., 1995; Pollock

B.E., Flickinger J.C., 1996; Nataf F., 1997; Duong D.H., 1998; Langer D.J., 1998; Al-Shahi R., 2001; Ellis M.J., 2013).

1.3.2. Эпилептические приступы

Существуют многочисленные работы, изучающие факторы риска, способствующие развитию ВЧК при церебральных АВМ, но таких работ относительно эпилептических приступов мало, особенно у детей.

Эпилептические приступы, являясь вторым наиболее частым проявлением церебральных АВМ, могут существенно влиять на качество жизни пациентов (Wilkins R.H., 1985; Brown R.D., 1988; Yeh H.S., 1990; Thorpe M., 2000; Lo W., 2009). Приступы иногда сохраняются даже после МХ удаления АВМ и на фоне терапии АЭП (Murphy M.J., 1985; Crawford P.M., 1986; Heros R.C., 1990; Kondziolka D., 1992; Hofmeister C., 2000; Thorpe M., 2000; Hoh B.L., 2002; Josephson C.B., 2011). Контролирование приступов часто недооценивается в лечении АВМ, которое прежде всего, направлено на предотвращение ВЧК (Wilkins R.H., 1985; Ondra S.L., 1990; Fullerton H.J., 2005; Englot D.J., 2012; Wang J.Y., 2013).

У больных с церебральными АВМ риск развития эпилептических приступов составляет 1-4% в год (Graf C.J., 1983; Crawford P.M., 1986). Частота встречаемости эпиприступов при АВМ по данным разных авторов варьирует в большом диапазоне – от 8% до 57% (Graf C.J., 1983; Murphy M.J., 1985; Wilkins R.H., 1985; Crawford P.M., 1986; Brown R.D., 1988; Heros R.C., 1990; Ondra S.L., 1990; Yeh H.S., 1990; Kondziolka D., 1992; Mast H., 1995; Hoh B.L., 2002; Самочерных К.А., 2002; Хачатрян В.А., 2006; Josephson C.B., 2011; Englot D.J., 2012; Josephson C.B., 2012; Wang J.Y., 2013; Панунцев В.С., 2013).

Пароксизмы могут проявляться до, во время и/или после ВЧК, хотя трудно оценить частоту их выявляемости в каждой из этих случаев. Ряд авторов сообщает, что наличие ВЧК в анамнезе сочетается с более высоким риском развития эпилептических приступов (у 32-43% пациентов с ВЧК) (Graf C.J., 1983; Crawford P.M., 1986; Pieprgas D.G., 1993; Hoh B.L., 2002; De Herdt V., 2011; Englot D.J., 2012; Wang J.Y., 2013).

По данным С.Д. Graf et al. почти в 50% случаев первый приступ наблюдается во время ВЧК. Около 19% пациентов отмечают эпилептические приступы в анамнезе после эпизода кровоизлияния (в среднем в течение 4,8 лет), а у 33% больных приступы наблюдаются еще до первого кровоизлияния (в среднем в течение 11,1 лет) (Graf C.J., 1983).

По данным С.В. Josephson et al., у пациентов с АВМ головного мозга при отсутствии в анамнезе ВЧК и/или ОНД, не связанного с ВЧК, пятилетний риск развития эпилептических припадков после первого приступа составляет 58% (в этой серии пациентов были и дети) (Josephson C.B., 2011).

Локализация АВМ является одним из факторов, определяющих риск развития эпилептических приступов (Yeh H.S., 1990; Yeh H.S., 1991; Yeh H.S., 1993; Самочерных К.А., 2001; Цимейко О.А., 2003; Хачатрян В.А., 2006; Josephson C.B., 2011). Эпилептогенные механизмы могут в основном функционировать в коре лобных и височных долей головного мозга, представляющих основные субстраты фокальной эпилепсии. В частности, медиальные структуры височных долей восприимчивы к процессам синхронизации и персистирующими эпилептическим разрядам. АВМ височных долей могут вызывать своего рода kindling-like («разжигать», «поджигать») феномен с участием энторинально-гиппокампальных цепей (Yeh H.S., 1991; Jobst B.C., 2000; Avanzini G., 2003). Ряд авторов сообщают, что локализация АВМ в височных (12-16% АВМ) (Drake C.G., 1979; Brown R.D., 1988; Nagata S., 2006) и лобных долях чаще сочетаются с эпилептическими приступами, чем при других локализациях (Crawford P.M., 1986; Hoh B.L., 2002; Al-Shahi R., 2012).

При церебральных АВМ приступы часто парциальные (простые и комплексные) или парциальные с вторичной генерализацией, однако, при АВМ лобных долей приступы часто бывают генерализованными (Wilkins R.H., 1985). По данным разных авторов генерализованные приступы встречаются в 27-57% случаев (Piepgras D.G., 1993; Osipov A., 1997; Lv X., 2010). Клинически приступы лобного происхождения начинаются с принудительного отклонения глаз в сторону, противоположно очагу приступа. Фокальные приступы от медиальных лобных

структур часто наблюдаются во сне и проявляются аритмичными движениями (например, толчкообразные движения таза, движения, похожие на езду на велосипеде) с быстрой генерализацией и характеризуются недлительным постиктальным периодом. Эпилептические приступы височного происхождения, как правило, протекают в виде *déjà vu*, вегетативными расстройствами (например, изменения сердечного ритма), обонятельными галлюцинациями, пристальным взглядом, причмокиванием и другими автоматизмами. Приступы от теменных долей, как правило, проявляются сенсорными расстройствами, а затылочные приступы – фотопсиями и метаморфопсиями (Leblanc R., 1983; Crawford P.M., 1986; Yeh H.S., 1990; Al-Shahi R., 2001; Самочерных К.А., 2001; Хачатрян В.А., 2006; Панунцев В.С., 2013).

По данным некоторых исследователей левое полушарие головного мозга является более восприимчивым к эпилептогенезу, чем правое (Galletti F., 2011; Kemmotsu N., 2011; Galletti F., 2013). Однако надо учитывать, что приступы, обусловленные раздражением правой височной доли, могут остаться не выявленными.

Отложение гемосидерина в тканях головного мозга с железо-гидроксидным комплексом провоцирует продукцию свободных радикалов и реакции перекисного окисления липидов. Эти факторы могут, в свою очередь, модифицировать «текучесть» клеточных мембран и вызывать функциональные изменения ионных каналов, рецепторов, транспортеров и возбуждающих нейромедиаторов. Эти механизмы лежат в основе эпилептогенеза (Kraemer D.L., 1994; Crawford P.M., 1986). Ряд исследований показал, что приступы также чаще встречаются при больших АВМ. Это скорее всего связано с тем, что при этом площадь контакта с неокортексом большая. По мнению многих авторов особенностями топографии и анатомии АВМ, сочетающимися с эпилептическими приступами, являются: поверхностная топография, афференты из СМА, поверхностное расположение афферентов, наличие варикозных расширений венозных дренажей, поверхностные венозные дренажи, отсутствие внутриузловых аневризм и наличие ОНД, не связанного с ВЧК (Crawford P.M., 1986; Turjman F., 1995; Jiang P., 2011;

Josephson C.B., 2011; Al-Shahi R., 2012; Galletti F., 2013). Определение особенностей ангиоархитектоники АВМ дает возможность понимать причину сохранения эпилептических приступов после их удаления и/или эмболизации. Локализация АВМ в задней черепной ямке и глубоких структурах головного мозга обычно не сочетается с эпилептическими приступами (Самочерных К.А., 2001). При АВМ с глубокими венозными дренажами эпилептические приступы встречаются сравнительно реже, чем при АВМ без глубоких дренажей. Такие демографические показатели, как возраст менее 65 лет и мужской пол, тоже сочетаются с более высоким риском развития эпилептических приступов (Crawford P.M., 1986; Heikkinen E.R., 1989; Piegras D.G., 1993; Turjman F., 1995; Eisenschenk S., 1998; Hoh B.L., 2002; Josephson C.B., 2011; Englot D.J., 2012). Такие исследования, оценивающие факторы риска развития эпилептических припадков у детей с церебральными АВМ не проведены.

Причины и механизмы эпилептогенеза при церебральных АВМ до конца не выявлены. По данным ряд исследователей в процессе эпилептогенеза при АВМ важную роль играют очаговая ишемия ткани головного мозга, которая связана с феноменом «обкрадывания» вследствие прилегающего АВ-шунтирования, нейрохимические изменения внутри и/или вокруг АВМ и венозная гипертензия (Leblanc R., 1983; Yeh H.S., 1990; Yeh H.S., 1991; Kraemer D.L., 1994; Wolf H.K., 1996; Thorpe M., 2000; Hoh B.L., 2002). Также выявлена роль таких факторов как глиозные изменения в ткани мозга, окружающей АВМ, деградация и потеря нейронов, демиелинизация, дисфункция нейротрансмиттеров и вторичных мессенджеров, образование свободных радикалов, существующие фокальная кортикалная дисплазия (ФКД) и гетеротопия серого вещества (Kraemer D.L., 1994; Stevens J., 2009; Hyun S.J., 2012). Было описано сочетание АВМ и перивентрикулярной узелковой гетеротопии с мутацией гена *infilm1* 1, что предполагает существующую потенциальную связь между нарушением нейрональной миграции и формированием сосудистых мальформаций (Barkovich A.J., 1988; Abe T., 1997; Kakita A., 2002). Также была установлена роль вторичного эпилептогенеза – развитие отдаленных ипсилатеральных и/или даже

контралатеральных эпилептических очагов. Формирование вторичных очагов эпилептогенеза связывают с феноменом *kindling*, при котором эпилептические разряды усиливаются возбуждающими синаптическими связями с первичным очагом эпилептогенеза, находящимся вблизи АВМ. Считается, что этот механизм играет роль в эпилептогенезе примерно у 20% пациентов с АВМ головного мозга. Кроме того, вторичные эпилептические очаги могут развиваться вследствие прямого воздействия МХ, ЭВЭ или СРХ АВМ (Leblanc R., 1983; Yeh H.S., 1991; Kraemer D.L., 1994; Wolf H.K., 1996).

При АВМ головного мозга (особенно бисочных долей) первичный эпилептогенный очаг вызывает активацию соседних структур гиппокампа. Длительное раздражение способствует структурным изменениям в этих образованиях и формированию удаленных очагов эпилептогенеза. Однако, при устраниении первичного очага вторичный эпилептогенез может прекращаться, так как, мозговая ткань вблизи АВМ иногда представляет собой как стойкий и независимый эпилептогенный очаг. При постоянном раздражении повторяющимися разрядами, вызванными эпилептогенным поражением, лимбические структуры, и в меньшей степени неокорtex могут «научиться» самостоятельно генерировать разряды и стать вторично эпилептогенным. Чем больше частота эпилептических приступов, тем больше вероятность того, что вторичные эпилептогенные очаги станут устойчивыми. Считается, что длительность анамнеза эпилептических приступов тоже играет важную роль в формировании независимых эпилептических очагов (Morrell F., 1985; Хачатрян В.А., 1986; Morrell F., 1987; Morrell F., 1989; Yeh H.S., 1991; Yeh H.S., 1993; Kerrigan J.F., 2005; Хачатрян В.А., 2006). Таким образом, можем предполагать, что селективная резекция АВМ не всегда может привести к прекращению эпилептических приступов, а ранняя хирургия с удалением первичного эпилептогенного очага под контролем ЭКоГ может блокировать феномен *kindling* и, следовательно, формирование вторичных удаленных устойчивых очагов эпилептогенеза.

Двойные и мультифокальные патологии (сосуществующие каверномы и т.д.) тоже играют роль в патогенезе эпилептических приступов (Okijava M., 2002; Salanova V., 2004; Eriksson S.H., 2005). Поэтому при множественных структурных поражениях головного мозга, необходимо более тщательное предоперационное обследование пациентов перед планированием хирургического лечения. АВМ могут сочетаться с мультифокальными сосудистыми поражениями (врожденные венозные аномалии развития, кавернозные ангиомы, НГТ, синдром Бонне-Бланка-Дешома) (Theron J., 1974; Patel V., 1990; Willinsky R.A., 1990; Mizutani T., 1992; Ralls P.W., 1992; Laufer L., 1994), каждый из которых может способствовать эпилептогенезу.

В некоторых сериях исследований найдено накопление астроцитарного альбумина в хирургически удаленной ткани мозга, находящейся вокруг каверномы и АВМ у больных с фармакорезистентными эпилептическими приступами (Kaya M., 2012; Raabe A., 2012). При отсутствии таких белковых отложений в мозговой ткани вокруг сосудистых поражений фармакорезистентных эпилептических приступов не наблюдались. Сочетание ФКД типа Па (ФКД с дисморфичными нейронами) или Пв (ФКД с дисморфичными нейронами и баллоновидными клетками) с сосудистыми мальформациями считается как «двойная» патология. Предполагается, что дисфункция гематоэнцефалического барьера при сосудистых мальформациях приводит к экстравазации белков в мозговую ткань и этим способствует эпилептогенезу (Seiffert E., 2004; Blumcke I., 2011; Kaya M., 2012; Raabe A., 2012). Некоторые исследования показали, что альбумин через сигнальный путь трансформирующего фактора роста β (TGF β) вызывает трансформацию астроцитов из состояния «покоя» в «реактивное» состояние. С функциональной точки зрения, эти изменения, как было показано, включают в себя снижение буферизации внеклеточного калия и глутамата, тем самым способствуя повышению возбудимости нейрональных сетей в прилегающей мозговой ткани (Ivens S., 2007; Cacheaux L.P., 2009). ФКД типа Шс (нарушение кортикалной ламинации вблизи сосудистых мальформаций), являющаяся сочетанием ФКД I типа с сосудистыми мальформациями (каверномы, артериовенозные

мальформации, лептоменингиальные сосудистые мальформации, телеангиэкзазии, менингиоангиоматозы), значительно не отличается от тех изменений, которые существуют при накоплении альбумина в «реактивных» астроцитах. ФКД типа IIIc не рассматривается как «двойная» патология (Ferrier C.H., 2007; Blumcke I., 2010).

1.3.3. Головная боль

Среди пациентов с церебральными АВМ головные боли встречаются чаще (в частности, мигренозные), чем в населении (Monteiro J.M., 1993). Манифестация АВМ хроническими головными болями наблюдается в среднем в 30% наблюдений, особенно при больших АВМ (Mast H., 1995; Crawford P.M., West C.R., 1986). Головные боли, встречающиеся при церебральных АВМ не имеют характерные особенности (такие как частота, продолжительность, тяжесть), отличающие их от других синдромов головных болей (The AVM Study Group, 1999). В послеоперационном периоде (после МХ и ЭВЭ) головные боли не редко облегчаются или исчезают, что связывают с уменьшением феномена «обкрадывания» (Obermann M., 2006).

1.3.4. Очаговый неврологический дефицит (ОНД), не связанный с внутричерепным кровоизлиянием (ВЧК)

Как первое проявление АВМ наблюдается у 1-8% пациентов (Mast H., 1997; The AVM Study Group, 1999; Hillman J., 2001; Khaw A.V., 2004). ОНД может прогрессировать, быть стабильным или регрессировать. Механизм развития обратимых ОНД не до конца ясен, по мнению некоторых авторов нельзя исключить их постиктальную этиологию. Прогрессирование ОНД объясняется феноменом «обкрадывания», венозным застоем, масс-эффектом и ишемическим инсультом (Carter L.P., 1995; Mast H., 1995; Miyasaka Y., 1997).

Дети с большими АВМ иногда могут иметь проблемы с интеллектуальным развитием и обучением, что часто связывают с феноменом «обкрадывания» и/или смещением ФЗЗ (Lazar R.M., 1999).

У новорожденных с АВМ в 15-20% случаев наблюдаются признаки застойной сердечной недостаточности из-за АВ-шунтирования, вызывающего объемную перегрузку правого сердца (Melville C., 1991; Hara H., 1994; Flemming K.D., 2011).

1.4. Инструментальные методы диагностики

Современные методы нейровизуализации (СКТ, МРТ, ПЭТ) и селективной ангиографии дают возможности более точно определить анатомические и функциональные особенности АВМ и окружающей их мозговой ткани, что очень важно для планирования лечения и оценки его результатов (Turjman F., 1994; Latchaw R.E., 1995; Schlosser M.J., 1997; Tanaka H., 1997; Saleh R.S., 2008; Bendok B.R., 2014).

1.4.1. Спиральная компьютерная томография (СКТ)

Является лучшим методом диагностики внутричерепных патологий при острых ситуациях (Ducreux D., 2001; Панунцев В.С., 2013). Позволяет быстро выявить острые ВЧК и подозревать наличие АВМ, если пациент в молодом или детском возрасте, имеется долевая паренхиматозная гематома и гиперденсная серпигинозная структура в зоне кровоизлияния. При остром тромбозе варикозно расширенных дренирующих вен (например, после эмболизации АВМ) выявляется гиперденсный очаг, похожий на гематому (Go J.L., 1998; Wallace R.C., 1998). СКТ также позволяет выявить атрофические изменения мозговой ткани вокруг АВМ, гидроцефалию, кальцификаты, распределение эмболизата (Smith H.J., 1988b; Hoang T., 1994).

3D СКА позволяет оценить анатомические особенности АВМ (локализация, топография, тип узла, афференты, дренирующие вены), но маленькие афференты и мальформации, особенно на фоне паренхиматозного кровоизлияния часто не выявляются (Tanaka H., 1997; Aoki S., 1998).

Практическое значение СКТ-перфузии при АВМ еще не до конца установлено. Позволяет оценить перфузионный паттерн мозговой ткани вблизи

АВМ до и после вмешательств, оценить роль «обкрадывания» в патогенезе ОНД, эпилептических приступов и других клинических проявлений (Hunter G.J., 1998; Kim D.J., 2011).

1.4.2. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Современные возможности этого метода предоставляет морфологические и функциональные данные об АВМ и окружающей ее мозговой ткани (Graves V.B., 1990; Bendok B.R., 2014). МРТ является методом выбора для обнаружения подострых и хронических ВЧК, отложения гемосидерина в паренхиме мозга вокруг АВМ, атрофические изменения, состояние желудочковой системы (Smith H.J., 1988b; Chaney R.K., 1992). Выявление структурных изменений мозговой ткани вокруг АВМ вместе с другими данными (структура приступов, ЭЭГ, ЭКоГ) помогает определить эпилептогенный очаг. На Т2-взвешенных изображениях гиперденсный сигнал от мозговой ткани, находящейся рядом АВМ может свидетельствовать об отложении гемосидерина, ишемических изменениях или глиозе, но режим инверсия-восстановление с подавлением сигнала из свободной воды (Fluid-attenuated inversion-recovery) является более информативным для выявления глиоза и отека мозговой ткани (Essig M., 2000). Острые перинидальные инфаркты лучше выявляются в диффузионно-взвешенном режиме (ДВИ – diffusion-weighted imaging (DWI)) (Burdette J.H., 1998).

2D и 3D TOF (time-of-flight) МРА (времяпролетная МРА) хорошо выявляет высокопоточные афференты, фистулы (flow-void эффект), однако, менее чувствительна для выявления дренирующих вен. Фазово-контрастная МРА превосходит TOF МРА (позволяет определить маленькие афференты и дренирующие вены), но из-за ограниченного временно-пространственного разрешения все еще уступает селективной АГ (Takano K., 1999; Griffiths P.D., 2000; Farb R.I., 2001; Warren D.J., 2001).

По сравнению с обычной TOF МРА новейшие методы МРА (keyhole imaging и Sensitivity Encoding) позволяют получить 3D, 4D-TRAK (4D Time-Resolved Angiography using Keyhole) субтракционные динамические ангиограммы (MR

DSA) и изучать особенности гемодинамики АВМ (Tsuchiya K., 2004; Bendok B.R., 2014). С помощью этого метода получают множественные быстрые T1-взвешенные изображения во время введения гадолиния, а исходные изображения (без контрастирования) служат в качестве маски, которые затем «вычитаются» от «контрастных» изображений (Tsuchiya K., 2000; Mori H., 2003). Чувствительность и специфичность этого метода относительно выявления анатомических особенностей АВМ значительно большая и в будущем этот метод может заменить катетерной ангиографии, производимой для наблюдения пациентов после СРХ и ЭВЭ (Gauvrit J., 2006).

С помощью фМРТ предоставляется возможность картировать ФЗЗ коры, находящиеся в близости от АВМ. Это позволяет планировать хирургическое лечение, в частности у детей, так как в период внутриутробного развития, а иногда и в раннем детском возрасте, первичные корковые зоны могут смещаться из-за наличия АВМ, (Turski P.A., 1998; Lazar R.M., 2000). Некоторые исследования показали, что данные, полученные фМРТ значительным образом совпадают с данными интраоперационного картирования (Jack C.R., 1994; FitzGerald D.B., 1997; Yetkin F.Z., 1997). Диффузионная тензорная МР-томография (ДТТ или DTI – Diffusion tensor imaging) или МР-трактография может использоваться с целью выявления локализации и смещения окружающих проводящих путей белого вещества, МРТ-перфузия – для оценки перфузионного паттерна окружающей мозговой ткани, а МРТ-спектроскопией можно выявить изменения метаболизма, в частности в зоне эпилептогенеза (Okada T., 2005; Bendok B.R., 2014).

1.4.3. Селективная ангиография (АГ)

Несмотря на достижения в области нейровизуализации, АГ до сих пор остается золотым стандартом для диагностики и тщательного анализа анатомии АВМ, что очень важно для планирования лечения (Yasargil M.G., 1987; Turjman F., Massoud T.F., 1995; Turjman F., 1995). Целями селективной ангиографии являются: оценка особенностей афферентов (бассейн, размер, поток), дренирующих вен (территории, глубокие, поверхностные) и клубка (размер,

форма, расположение, поток, фистулы, эктазии, аневризмы) АВМ, выявление высокопоточной артериопатии (стеноз, эктазия, аневризмы на снабжающих артериях) и венопатии (стеноз, окклюзия, варикозы). Для более подробного и точного анализа ангиоархитектоники АВМ необходимо производить также суперселективную ангиографию (Nakstad P.H., 1994; Valavanis A., 1996; Osborn Anne G., 1999; Hoffman C., 2011).

1.4.4. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Является золотым стандартом для количественной оценки перфузии и метаболизма мозговой ткани (Mullan S., 1979; Batjer H.H., 1988; Batjer H.H., 1992; Awad I.A., 1994; Ogasawara K., 2001; Van Roost D., 2001). Для оценки мозговой перфузии часто применяются соединения меченого кислорода (^{15}CO , $^{15}\text{CO}_2$, $^{15}\text{H}_2\text{O}$). фПЭТ основана на оценке изменений регионарного перфузионного паттерна и является более точным методом для картирования ФЗЗ коры, чем фМРТ (Kraut M.A., 1995; Mazziotta J.C., 1996; Kudomi N., 2013). С помощью ПЭТ можно оценить метаболизм различных биологических веществ в мозговой ткани, в частности метаболизм глюкозы. Это часто применяется для выявления эпилептических очагов. Обычно во время приступов (интраиктально) метаболическое требование глюкозы в зоне эпикартичности увеличивается, а в бесприступном состоянии (интериктально) – уменьшается. Метаболизм глюкозы измеряется косвенным путем – пациент принимает препарат (фтордезоксиглюкоза) внутрь, в состав которого входит меченный фтор (^{18}F) и через пол-часа проводится сканирование. Зоны с более высокой метаболической потребностью поглощают больше препарата, который из-за своего биохимического состава не входит в метаболический цикл, а быстро подвергается радиоактивному распаду (Hamacher K., 1986; Leblanc E., 1995; Andrew B., 2005).

С целью совмещения анатомических и функциональных изображений мозга, ПЭТ часто «сливают» с СКТ или МРТ (СКТ/ПЭТ, МРТ/ПЭТ) (гибридные изображения), что позволяет с максимальной точностью определить ФЗЗ, зоны

гипометаболизма глюкозы, а также планировать хирургический доступ (Pietrzyk U., 1994).

1.4.5. Электроэнцефалография (ЭЭГ)

Оценивает биоэлектрическую активность мозга. ЭЭГ рекомендуется производить всем пациентам с АВМ, даже если приступы отсутствуют. ЭЭГ выполняется до и после любого вмешательства для оценки динамики изменений на фоне лечения. Часто ЭЭГ изменения, в том числе и эпилептическая активность, совпадают с расположением АВМ, однако это не всегда так. С помощью ЭЭГ оценивается характер эпилептической активности, наличие вторичных и/или отдаленных эпилептических очагов (Yeh H.S., 1990; Chaudhry U.R., 1992; Kraemer D.L., 1998; Цимейко О.А., 2003; Хачатрян В.А., 2006; Панунцев В.С., 2013).

1.5. Методы лечения

Лечение пациентов детского возраста с церебральными АВМ производится тремя методами – МХ, СРХ, ЭВЭ и различными комбинациями этих методов.

Из-за гетерогенности этой патологии, при планировании лечения каждого пациента учитываются многие факторы (возраст, клиническая картина и анамнез заболевания, данные инструментальных методов обследований – ангиоархитектоника, топография, локализация, размер и гемодинамика АВМ, анатомическое и функциональное состояние мозговой ткани вокруг АВМ). Основной целью тотальной облитерации и/или удаления АВМ является устранение риска ВЧК, особенно у детей, потому что кумулятивный риск кровоизлияния и смертности в течение нескольких десятилетий, как правило, превосходит хирургический риск (Ogilvy C.S., 2001; Хачатрян В.А., 2006; Paritosh P., 2012; Панунцев В.С., 2013).

1.5.1. Микрохирургическое (МХ) лечение

Резекция АВМ сразу устраняет риск ВЧК (Хачатрян В.А., 2006; Niazi T.N., 2010; Панунцев В.С., 2013). У детей риск неврологических осложнений после МХ

лечении меньше, чем у взрослых, что связано с пластичностью их нервной ткани. Этот факт необходимо учитывать для оценки хирургического риска при планировании лечения (Sanchez-Mejia R.O., 2006).

У детей МХ лечение считается методом выбора при АВМ I-II типов и многих АВМ III типа по градации Spetzler&Martin (Gerosa M.A., 1981; Hladky J.P., 1994; Di Rocco C., 2000; Hoh B.L., 2000).

По данным многих авторов, хирургический риск при АВМ IV-V типов значительно высок (Ferch R.D., 2002) и эти АВМ подходят для комплексного лечения с использованием многоэтапной ЭВЭ и СРХ (Heros R.C., 1990; Sisti M.B., 1993; Hamilton M.G., Spetzler R.F., 1994; Russell S.M., 2002).

1.5.2. Стереотаксическая радиохирургия (СРХ)

Преимуществами СРХ являются неинвазивность, относительно низкий уровень риска развития неврологических осложнений и возможность лечения хирургически недоступных АВМ. К недостаткам можно отнести длительный латентный период развития облитерации АВМ (обычно через 2-3 года) и малоэффективность при больших АВМ (Colombo F., 1994).

Существует много исследований, оценивающих эффективность и безопасность СРХ у детей. Эффективность лечения во многом зависит от дозы облучения, объема и локализации узла АВМ, наличия ВЧК в анамнезе, возраста, тактики и метода наблюдения больных после СРХ (АГ или МРА) (Riva D., 1997; Amendola B.E., 2000; Hoh B.L., 2000; Levy E.I., 2000; Fuss M., 2005; Cohen-Gadol A.A., 2006; Zabel-du B.A., 2006; Reyns N., 2007; Buis D.R., 2008; Chun Po Yen, 2010). Частота полной облитерации АВМ после СРХ варьирует в большом диапазоне (в 45-85% наблюдений). После 2-го этапа СРХ облитерация достигается до 58-86% случаев. Однако, большинство серий состояли из маленьких АВМ (до 3 см³) (Levy E.I., 2000; Shin M., 2002; Nataf F., 2003; Nicolato A., 2006; Reyns N., 2007; Pan D.H., 2008; Маряшев С.А., 2013).

По данным многих авторов, маленький объем узла АВМ, большие дозы облучения являются наиболее важными факторами, влияющими на частоту

облитерации АВМ. Хорошие результаты также часто наблюдаются в детском возрасте, при отсутствии в анамнезе ВЧК (Gallina P., 1998; Pollock B.E., 1998; Kwon Y., 2000; Shin M., 2002; Reyns N., 2007; Pan D.H., 2008). Дренирование АВМ единственной веной, рацемозный тип клубка, поверхностная топография АВМ тоже сочетаются с хорошими результатами (Pollock B.E., 1998; Kwon O.K., 2000). Целями ЭВЭ перед СРХ являются уменьшение диаметра клубка АВМ и выключение больших АВ-фистул, что увеличивает эффективность СРХ (Gobin Y.P., 1996; Pollock B.E., Kondziolka D., 1996; Henkes H., 1998), хотя существуют и противоположенные данные (Gobin Y.P., 1996).

Частота неврологических осложнений при СРХ составляет 0-6,7% (Flickinger J.C., 1999; Levy E.I., 2000; Shin M., 2002; Nicolato A., 2006; Reyns N., 2007; Pan D.H., 2008), что сопоставима с частотой осложнений при МХ лечении (3-6%) (Heros R.C., 1990; Schaller C., 1997).

1.5.3. Эндовазальная эмболизация (ЭВЭ)

В зависимости от цели различают предхирургическую, прицельную (для выключения определенных источников кровоизлияния, например, аневризм), предрадиохирургическую, лечебную (целью которой является полная эмболизация АВМ) и паллиативную (целью которой является уменьшение симптомов, связанных с «обкрадыванием») эмболизации АВМ (Menovsky T., 1997; Fiorella D., 2006; Krings T., 2010).

Эмболизация АВМ чаще всего применяется в качестве подготовительного этапа перед МХ или СРХ. Многие маленькие, поверхностные АВМ можно удалить хирургическим путем, даже без предварительной эмболизации, однако предхирургическая эмболизация улучшает общие результаты МХ и снижает риск развития осложнений (Purdy P.D., 1991; Purdy P.D., 1992; Jafar J.J., 1993; Bristol R.E., 2006).

ЭВЭ чаще всего используется для выключения АВМ III типа, особенно при их локализации в Ф33, а также при наличии глубоких питателей. Многоэтапная паллиативная ЭВЭ обычно производится при АВМ IV-V типов для уменьшения

симптомов, обусловленных «обкрадыванием» (Rosenblatt S., 1998; Martin N.A., 2000; Ogilvy C.S., 2001; Beltramello A., 2005; Le Feuvre D., 2007).

Эмболизация используется для уменьшения размера клубка и скорость кровотока в АВМ с целью увеличения эффективности СРХ (Gobin Y.P., 1996; Mathis J.A., 1995).

По данным разных исследователей полное выключение АВМ эмболизацией достигается в 4-15% наблюдений (Fournier D., 1991; Gobin Y.P., 1996; Wikholm G., 1996; Vinuela F., 1997; Darsaut T.E., 2011). Некоторыми авторами сообщается значительно большей процент (70-80%) полной эмболизации для маленьких АВМ (Wikholm G., 1996; Хачатрян В.А., 2006; Андреева Е.С., 2012).

С появлением Onyx, тотальность эмболизации АВМ значительно увеличивалась, особенно при больших рацемозных АВМ. По данным разных авторов, при применении Onyx в 18-50% случаев достигается полная эмболизация мальформации (Mounayer C., 2007; vanRooij W.J., 2007; Weber W., 2007; Katsaridis V., 2008).

По разным данным, после ЭВЭ неврологические осложнения наблюдаются у 3-40% пациентов, но часто эти симптомы преходящие. Тяжелые перманентные неврологические осложнения и смертность наблюдается в среднем в 1,5% случаев (Fournier D., 1991; Piepgras D.G., 1993; Deruty R., 1996; Martin N.A., 2000; Haw C.S., 2006; Jayaraman M.V., 2008; Андреева Е.С., 2012).

Многие авторы считают, что комбинированным подходом лечения можно достигнуть более хороших результатов и уменьшить риск осложнений (Hoh B.L., 2000; Hoh B.L., 2002; Beltramello A., 2005; Darsaut T.E., 2011; Wang J.Y., 2013).

1.5.4. Эффективность контролирования эпилептических приступов в зависимости от метода лечения

Основной целью вмешательств при АВМ является предотвращение первичного и/или повторного ВЧК, при этом важность контролирования приступов часто недооценивается (Yeh H.S., 1990; Kida Y., 2000; Thorpe M., 2000; Hoh B.L.,

2002; Schable B., 2004; Lim Y.J., 2006; Lv X., 2010; Josephson C.B., 2012; Wang J.Y., 2013).

Относительно профилактической терапии АЭП при АВМ существуют разные подходы. Многие считают, что профилактическое назначение АЭП нецелесообразно (Гармашов Ю.А., 1990; Хачатрян В.А., 2006; Josephson C.B., 2012), а некоторые рекомендуют рутинное назначение АЭП после вмешательств (Baskaya M.K., 2006). Более спорным является вопрос необходимости, сроков и продолжительности терапии после вмешательств (Ogilvy C.S., 2001; Al-Shahi R., 2012).

При выборе препарата учитываются тип приступов и возможные побочные эффекты для конкретного пациента. Лечение обычно начинают монотерапией. Когда приступы повторяются, даже на фоне максимальных терапевтических доз, то вводится второй препарат. Не существует никаких данных или четких рекомендаций относительно выбора АЭП, но часто применяются карбамазепин, вальпроевая кислота. Многие авторы до отмены препарата рекомендуют длительное наблюдение. При наличии приступов и пароксизмальной активности на ЭЭГ не рекомендуется отменять АЭП (Kraemer D.L., 1998; Lv X., 2010; Josephson C.B., 2011; Josephson C.B., 2012).

Существует мало исследований, оценивающих влияние анатомических особенностей АВМ, демографических факторов, особенностей анамнеза и клинического течения заболевания, а также методов лечений на исход эпилептических приступов, особенно у детей (Hoh B.L., 2002; Hyun S.J, 2012; Josephson C.B., 2012; Galletti F., 2013; Baranoski J.F., 2014).

Обычно, при всех методах лечения наблюдается положительная динамика относительно приступов, но иногда они могут возобновляться и учащаться. В некоторых случаях приступы появляются у тех пациентов, которые до вмешательств в анамнезе не отмечали (Crawford P.M., 1986; Heros R.C., 1990; Гармашов Ю.А., 1990; Piepgas D.G., 1993; Yeh H.S., 1993; Gerszten P.C., 1996; Falkson C.B., 1997; Thorpe M., 2000; Хачатрян В.А., 2006; Панунцев В.С., 2013).

Данные литературы противоречивые относительно эффективности контролирования приступов при МХ резекции АВМ. По данным разных исследователей улучшение после МХ удаление АВМ отмечается в 43–95% наблюдений, а безприступный исход достигается у 40–86% больных (Forster D.M., 1972; Parkinson D., 1980; Murphy M.J., 1985; Heros R.C., 1990; Yeh H.S., 1990; Steiner L., 1992; Piepgras D.G., 1993; Yeh H.S., 1993; Korosue K., 1994; Thorpe M., 2000; Hoh B.L., 2002; Baranoski J.F., 2014).

МХ лечение обычно ограничивается только резекцией АВМ, которая в большинстве случаев обеспечивает регресс эпилептических припадков (Yeh H.S., 1990; Piepgras D.G., 1993; Yeh H.S., 1993; Kraemer D.L., 1998; Thorpe M., 2000; Цимейко О.А., 2003; Wang J.Y., 2013; Baranoski J.F., 2014;). Однако, некоторые авторы рекомендуют проводить интраоперационный ЭКоГ мониторинг и при необходимости кроме резекции АВМ удалить также эпилептогенный очаг, который часто находится вблизи АВМ, а иногда в отдаленности от нее. В таких сериях исследований эффективность МХ лечения была больше (Yeh H.S., 1990; Yeh H.S., 1993; Kraemer D.L., 1998). В литературе таких исследований для детской возрастной группы не существуют.

По данным существующих исследований, хорошие результаты чаще наблюдаются у пациентов с менее резистентными формами приступов и экстратемпоральными локализациями АВМ, поэтому некоторые авторы считают, что при локализации АВМ в височных долях только резекция АВМ без резекции медиальных структур височной доли часто не приводит к прекращению приступов (только в 20-45% случаев) (Хачатрян В.А., 1986; Yeh H.S., 1990; Cascino G.D., 1992; Yeh H.S., 1993; Jooma R., 1995; Moore J., 1999) а при экстратемпоральной локализации приведенные данные говорят о более хороших результатах (65-95%) (Awad I.A., 1991; Cascino G.D., 1992; Dodick D.W., 1994; Jooma R., 1995; Moore J., 1999; Englot D.J., 2012).

Некоторые авторы рекомендуют выполнять «поэтапную» резекцию эпилептогенного очага (так называемую tailored резекцию, границы которой определяются ЭКоГ и функциональным картированием), чтобы избежать

повреждения ФЗЗ, при этом иногда применяют множественные поперечные субпиальные трансекции (Shimizu H., 1991; Devinsky O., 1994; Sawhney I.M., 1995; Hufnagel A., 1997; Mountcastle V.B., 1997; Pacia S.V., 1997; Smith M.C., 1998). Резекция АВМ и эпилептического очага может привести к хорошим результатам и исключить необходимость второго хирургического вмешательства, направленного на устранение эпилептических приступов (Yeh H.S., 1991; Nagata S., 2006). После удаления только АВМ более благоприятный исход по эпилептическим приступам отмечается, если приступы не частые, хорошо контролируются АЭП и анамнез приступов короткий (Yeh H.S., 1993).

По данным литературы в 6-22% случаев после МХ лечения могут появится приступы, которые до этого не отмечались (Forster D.M., 1972; Abad J.M., 1983; Jomin M., 1985; Heros R.C., 1990; Piepgas D.G., 1993; Thorpe M., 2000; Baranoski J.F., 2014). По некоторым исследованием при наличии следующих факторов риск возобновления/развития эпилептических приступов больше: развитие приступов в детском или молодом возрасте, длительный анамнез, большой размер АВМ, расположение АВМ в височной или пери-Роландической коре, наличие генерализованных тонико-клонических судорог, не полная резекция АВМ. Напротив, локализация АВМ в ЗЧЯ и глубоких структурах, а также полная хирургическая резекция АВМ ассоциируются с низким риском развития приступов (Yeh H.S., 1991; Guo W.Y., 1993; Kraemer D.L., 1994; Turjman F., 1995; Kraemer D.L., 1998; Thorpe M., 2000; Hoh B.L., 2002; Hoh B.L., 2004; Englot D.J., 2012; Raabe A., 2012; Galletti F., 2013; Wang J.Y., 2013).

Существует много исследований, сообщающих об эффективности СРХ для контроля эпилептических приступов при АВМ, в том числе у пациентов детского возраста. Однако, приведенные данные варьируют в большом диапазоне (в 20–70% случаев приступы прекращаются, а в 50–85% наблюдений отмечается улучшение). Сообщается о появлении новых приступов у 3–8% больных (Гармашов Ю.А., 1990; Steiner L., 1992; Sutcliffe J.C., 1992; Gerszten P.C., 1996; Eisenschenk S., 1998; Kurita H., 1998; Kida Y., 2000; Nataf F., 2003; Schauble B., 2004; Lim Y.J., 2006; Hyun S.J., 2012; Маряшев С.А., 2013; Baranoski J.F., 2014), хотя

встречаются и сообщения о поздних учащении эпиприступов (Izawa M., 2005). Ранние приступы после СРХ описывают в 2-5% наблюдений (Sutcliffe J.C., 1992; CoVey R.J., 1995; Friedman W.A., 1995; Flickinger J.C., 1999).

Во многих сериях исследований высокая эффективность СРХ относительно приступов в целом не зависит от степени облитерации узла АВМ и эффект достигается раньше, чем полная облитерация (Heikkinen E.R., 1989; Steiner L., 1992; Gerszten P.C., 1996; Eisenschenk S., 1998; Kurita H., 1998; Kida Y., 2000). На основании этого предполагается, что при СРХ происходят вторичные изменения в окружающей АВМ эпилептогенной зоне непосредственно под воздействием облучения (Heikkinen E.R., 1989; Flickinger J.C., 1999; Yang S.Y., 2012). С другой стороны, многие авторы сообщают, что при полной облитерации АВМ, как правило, приступы проходят чаще, чем при частичной облитерацией (90% и 64%, соответственно) (Eisenschenk S., 1998; Kurita H., 1998; Kida Y., 2000; Lim Y.J., 2006; Hyun S.J., 2012; Yang S.Y., 2012; Маряшев С.А., 2013).

Многие исследователи пришли к выводу, что факторами, влияющими на эффективность контролирования приступов после СРХ, являются: короткий анамнез приступов до начала лечения (Kurita H., 1998; Kida Y., 2000), маленький размер АВМ (Гармашов Ю.А., 1990; Schable B., 2004), более старший возраст пациента (Hyun S.J., 2012), локализация АВМ в теменной доле (Heikkinen E.R., 1989), отсутствие кровоизлияния в анамнезе (Kida Y., 2000), степень облитерации АВМ (Kurita H., 1998; Kida Y., 2000; Lim Y.J., 2006), доза облучения (Гармашов Ю.А., 1990; Chun Po Yen, 2010; Маряшев С.А., 2013).

Существует мало данных о влиянии ЭВЭ АВМ на исход эпилептических приступов, особенно у детей, потому что ЭВЭ считается адьювантным методом лечения АВМ и в сериях исследований количество больных мало, которые получили лечение только ЭВЭ (Fournier D., 1991; Lundqvist C., 1996; Lv X., 2010).

В опубликованных исследованиях после применения только ЭВЭ в 32–67% случаев приступы полностью прошли, в целом улучшение отмечалось в 50–83% случаев, а новые приступы появились у 8–68% больных (Fournier D., 1991; Le Feuvre D., 2007; Lv X., 2010; Hyun S.J., 2012; Baranoski J.F., 2014).

В исследовании D. Fournier et al. проведена только ЭВЭ с применением жидких адгезивных материалов. Через несколько часов после эмболизации АВМ у 14,3% больных впервые развились фокальные приступы. При длительном наблюдении у 42,85% из 21 (43%) пациентов состояние улучшилось (у 23,8% пациентов наблюдалось значительное снижение частоты приступов, а у 19% – приступы полностью контролировались АЭП) (Fournier D., 1991).

Существует мало исследований, оценивающих эффективность контролирования эпилептических приступов после эмболизации АВМ различными жидкими эмболизирующими материалами. По данным разных исследований частота появления новых приступов после ЭВЭ с применением nBCA (n-butyl cyanoacrilate) составила 5,7-8,2% (Fournier D., 1991; Hoh B.L., 2002).

В исследовании K. De Los Reyes et al. пациентам с супратенториальными АВМ проведена ЭВЭ Onyx. Приступы после ЭВЭ Onyx наиболее часто отмечались при больших размерах АВМ и небольшом объеме облитерации. У 45% пациентов после ЭВЭ Onyx развились приступы, у 20% больных до ЭВЭ приступы не наблюдались. В 50% наблюдений приступы после эмболизации сохранились на фоне лечения АЭП (De Los Reyes K., 2011).

Таким образом, во многих исследованиях сообщаются об эффективности контролирования эпилептических приступов у взрослых больных с церебральными АВМ, в основном, после лечения открытой хирургией, радиохирургией или только эндовазальной эмболизацией. В этих исследованиях рассматриваются только те АВМ, которые подходят для данного метода лечения (определенных размеров, расположения, клинических и анатомических характеристик), что ограничивает анализ различных факторов, влияющих на возникновение и исход приступов после вмешательств. Кроме того, не существует таких исследований для больных с АВМ детского возраста, особенно при лечении микрохирургией и эндовазальной эмболизацией, а также оценивающих роль предоперационных обследований и интраоперационной ЭКоГ для выявления и удаления эпилептогенного очага. Комбинированный подход в лечении АВМ подразумевает включение в исследование более широкого спектра церебральных АВМ с различными

характеристиками, что дает возможность подробно анализировать все факторы, влияющие на возникновение и исход эпилептических приступов у детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения

Изучены результаты обследования и лечения 89 детей в возрасте от 1 до 17 лет с АВМ головного мозга в отделении нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А.Л. Поленова за период с 1998 по 2015 гг. (67 больных ретроспективно и 22 – проспективно). В большинстве случаев при манифестации заболевания больные обследовались в неврологических и/или нейрохирургических отделениях отправляющих больниц. В РНХИ им. проф. А.Л. Поленова произведено дальнейшее обследование и лечение этих пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом института.

Демографические данные (пол, возраст) больных подробно представлены в таблицах 4 и 5, а также графически отображены на рисунках 1, 2 и 3.

Таблица 4. – Распределение 89 больных с АВМ головного мозга по демографическими показателями

Возраст при манифестации заболевания (лет)	Число больных	%
1-3	5	6%
4-7	15	17%
8-13	46	52%
14-17	23	26%
Всего	89	100%

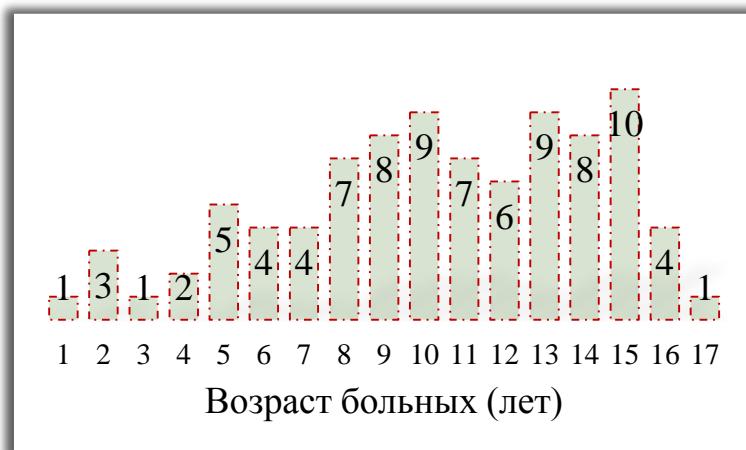


Рисунок 1. На графике отображено распределение 89 больных с АВМ головного мозга по возрасту.

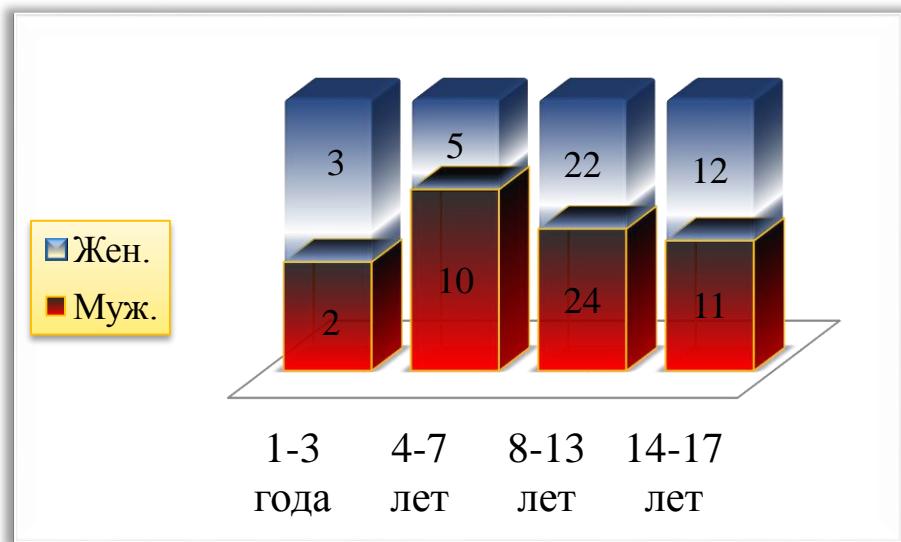


Рисунок 2. График отображает распределение 89 больных с АВМ головного мозга по возрастным и половым группам.

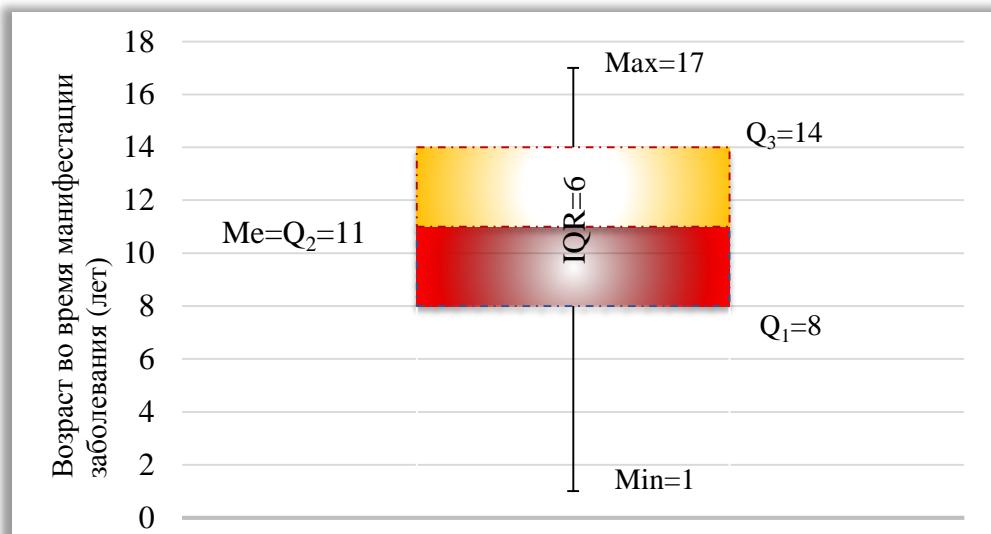


Рисунок 3. График «ящик с усами» для возраста больных во время манифестиации заболевания. Отображены медиана (Me), межквартильный размах (IQR=Q₃-Q₁), а также максимальная (max) и минимальная (min) величины.

Таблица 5. – Представлены показатели центральной склонности и изменчивости для возраста больных

Средний диаметр (M)	10,36
Мода (Mo)	15
Медиана (Me=Q ₂)	11
Стандартное отклонение (SD)	±3,88
Стандартная ошибка среднего (SEM)	0,41
16 квартил	6
84 квартил	14,92

Как видно из представленных таблиц и диаграмм соотношение больных мужского и женского пола составляет 1:0,89. 50% пациентов находились в 8-14 летнем возрасте (между нижним и верхним квартилями), средний возраст при манифестации заболевания составил $M=10,36\pm3,88$ лет. 50% пациентов находились в возрасте выше 11 лет, а остальные 50% – меньше 11 лет (медиана=11 лет), самый частый возраст при манифестации заболевания был 15 лет (мода=15 лет).

Во время обращения к врачу (в основном регионарных больниц) длительность анамнеза заболевания варьировала от нескольких часов (при манифестации заболевания кровоизлиянием, а иногда генерализованными эпилептическими приступами) до нескольких лет ($Mo = 3$ мес., $Me = 7$ мес., $Q_1 = 3$ мес., $Q_3 = 17$ мес., $IQR = 14$ мес.).

Были проведены осмотры педиатром, отоневрологом, нейроофтальмологом, неврологом, нейропсихологом и нейрохирургом. Из инструментальных методов обследований были произведены электроэнцефалография (ЭЭГ), ультразвуковая транскраниальная допплерография (ТКДГ), селективная субтракционная церебральная ангиография (АГ), нейровизуализация (СКТ, СКТ-ангиография, МРТ, МР-ангиография. 11 больным также выполнена СКТ-перфузия головного мозга, у пяти – 3Тл МР-волюметрия АВМ и гиппокампов на базе Olea Sphere 2,3 программного обеспечения, у 7 пациентов – фМРТ, 6 – МР-трактография, 8 – МР-спектроскопия, а 7 – ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$).

2.2. Клинические методы обследования

2.2.1. Отоневрологическое обследование

Отоневрологическое обследование проведено всем больным. При обследовании обращали внимание на наличие и выраженность следующих симптомов: нарушение слуха, головокружение, шум в ушах и голове пульсирующего характера, гиперакузия, асимметрия и/или ослабление оптокинетического и/или калорического нистагмов, спонтанный нистагм, обонятельные нарушения, повышенные вестибуло-вегетативных реакций.

2.2.2. Нейроофтальмологическое обследование

Проведено всем больным, оценивались функциональное состояние зрительного анализатора (остроты и полей зрения), глазодвигательная функция и состояние глазного дна (кровоизлияние, полнокровие, спазм артерий сетчатки, застой и/или атрофия дисков зрительных нервов).

2.2.3. Неврологическое обследование

При оценке неврологического статуса учитывались возрастные особенности детей. Подробно собран и проанализирован анамнез заболевания, в частности, возраст при манифестации заболевания, наличие ВЧК в анамнезе (на основании лумбальной пункции и/или нейровизуализационных методов обследований), эпилептических приступов (длительность, структура и частота, течение, связь с кровоизлиянием, прием АЭП), особенности течения заболевания, проводимое лечение до поступления в РНХИ.

Оценивались:

1. Уровень сознания оценен по классификации А.Н. Коновалова (ясное, умеренное оглушение, глубокое оглушение, сопор, кома (I, II или III степени)) и по шкале Глазго. Состояние больных в стадии острого кровоизлияния оценено также по шкале Hunt&Hess;
2. Наличие и выраженность менингеального синдрома;
3. Наличие и выраженность гипертензионного, гипертензионно-гидроцефального синдрома (ГГС): оценка основывалась на клинические данные (головные боли гипертензионного характера, тошнота, рвоты, напряжение большого родничка у маленьких детей, реакция Кушинга), а также на объективные методы обследования (осмотр глазного дна, ТКДГ, нейровизуализационные методы);
4. Общемозговые симптомы и их выраженность (головная боль, головокружение, шум в ушах и голове, тошнота и рвоты);

5. Очаговые симптомы и их выраженность: нарушение функций черепно-мозговых нервов, стволовые, подкорковые, мозжечковые, двигательные, чувствительные и речевые нарушения.

Для оценки выраженности неврологического дефицита применялась модифицированная шкала Рэнкина (таблица 6).

2.2.4. Нейропсихологическое обследование

Нейропсихологом осмотрены 89% (64/89) больных, при этом учитывались возрастные особенности. Оценены эмоциональная и интеллектуальная сферы, мnestические функции.

Таблица 6. – Модифицированная шкала Рэнкина (Rankin J., 1957)

Баллы (0-6)	Симптомы
0	Нет симптомов
1	Незначительное уменьшение дееспособности, несмотря на наличие симптомов пациент, продолжает выполнять все обычные обязанности и виды деятельности (У пациента имеются некоторые симптомы после перенесенного инсульта, физические или когнитивные, имеющие отношение, например, к речи, чтению или письму; двигательные или чувствительные расстройства; нарушения зрения, дефекации; эмоциональные расстройства. Но при этом пациент в состоянии выполнять весь объем работы, обязанностей, которые выполнял раньше. Нарушения выражены в незначительной степени и не ведут к ограничению активности)

2	<p>Лёгкая потеря дееспособности. Пациент не может выполнять в полной мере всё, что выполнял раньше, но может полностью за собой ухаживать (пациент не может выполнять все те виды деятельности, которые мог выполнять до инсульта (например, водить машину, танцевать, читать, работать), но может полностью ухаживать за собой без посторонней помощи. Пациент может сам одеваться, передвигаться по окрестностям, готовить себе простую еду, есть, отправлять естественные надобности, ходить по магазинам и путешествовать недалеко от дома без посторонней помощи. Эта категория предполагает, что пациента можно оставить дома более, чем на 1 неделю без присмотра)</p>
3	<p>Средняя степень потери дееспособности. Пациент нуждается в помощи, но может самостоятельно ходить (Пациент может передвигаться самостоятельно (если нужно, используя трость или рамку для ходьбы), может сам одеваться, есть, отправлять естественные надобности. Но не может справиться с более трудными задачами. Например, нужен помощник для походов в магазин, приготовления пищи, уборки квартиры. К пациенту необходимо приходить чаще 1 раза в неделю для того, чтобы убедиться, что все необходимые дела сделаны полностью. Причём, помочь может быть не только физической, но и советом: например, нужна психологическая и интеллектуальная помощь при ведении своих финансовых дел)</p>

4	<p>Средне-тяжелая степень нарушения дееспособности. Пациент не может ходить без посторонней помощи, не может полностью за собой ухаживать без посторонней помощи (В данном случае пациенту необходима помощь в ежедневных обязанностях, таких как ходьба, одевание, туалет и еда. Его необходимо навещать один или несколько раз в день, или постоянно жить в одном с ним доме. Для уточнения степени тяжести (4 или 5), уточните, можно ли пациента оставлять одного на некоторые периоды времени в течение дня)</p>
5	<p>Тяжёлое нарушение дееспособности. Пациент прикован к постели, имеется недержание мочи. Требуется постоянный уход и внимание сиделки. Необходимо постоянное присутствие и уход сиделки в течении дня и ночью</p>
6	<p>Смерть пациента</p>

2.3. Инструментальные методы обследования

При АВМ головного мозга обычно кроме клинических методов обследований возникает необходимость проводить дополнительные (инструментальные) обследования для уточнения диагноза, оценки особенностей ангиоархитектоники, топографии, локализации, размера АВМ, мозгового кровотока, биоэлектрической активности, для выявления сопутствующих патологий и изменений прилегающей к АВМ мозговой ткани, а также для оценки особенностей перфузии и метаболизма мозговой ткани.

2.3.1. Транскраниальная допплерография (ТКДГ)

ТКДГ проведена 89% (84/89) больным (с помощью аппарата фирмы esaote MyLabTM30Gold), как при поступлении, так и в послеоперационном периоде. Проведена оценка характеристик кровотока (линейная скорость кровотока,

импедансный индекс (ИИ)) в магистральных мозговых сосудах, оценка коллатерального кровообращения, характеристики кровотока в афферентах АВМ при их выявлении, а также размера АВМ.

2.3.2. Электроэнцефалография (ЭЭГ)

ЭЭГ проведена с помощью 16-канального электроэнцефалографа фирмы Nihon Kohden (Япония). Распределение электродов на голове произведено по международному стандарту «10-20».

ЭЭГ обследование проведено 82% (73/89) больным при поступлении, в послеоперационном периоде и во время последнего осмотра. При интерпретации данных ЭЭГ обследования учитывались возрастные особенности больных – у детей до 7 лет формирование паттерна ЭЭГ еще не завершено, регистрируются генерализованные медленные ритмы в диапазоне дельта-волн без региональных различий и четкой симметричности. К 16 годам амплитуда и частота основных ритмов ЭЭГ стабилизируются (Жирмунская Е.А., 1982; Chaudhry U.R., 1992).

2.3.3. Церебральная ангиография (АГ)

В большинстве случаев больные поступили в отделение нейрохирургии детского возраста уже диагностированными на основании нейровизуализационных методов обследований (СКА и/или МРА), но для уточнения диагноза и тактики лечения во многих случаях производилась церебральная АГ. Несмотря на значительное усовершенствование методов нейровизуализации, селективная церебральная АГ остается золотым стандартом для выявления АВМ (особенно при маленьких), а также для оценки их анатомических и гемодинамических особенностей.

Церебральная субтракционная АГ произведена 95,5% (85/89) больным. Перед проведением обследования определены его показания и противопоказания (острые заболевания печени и почек, активный туберкулез легких, острые инфекционные заболевания, выраженные нарушения дыхания и гемодинамических показателей, непереносимость йодистых препаратов). Учитывая возрастные особенности

пациентов, обследование проведено под общей анестезией. В тех случаях, когда в анамнезе больного отмечались аллергические реакции на йодистые препараты, с целью профилактики анафилактических реакций были назначены преднизолон (50 мг per os) за 24, 12 и 1ч. до обследования, а также антигистаминный препарат внутривенно за 1ч. до обследования. АГ проведена с использованием двухпланаарной ангиографической системы Philips Allura Xper FD10. Сосудистый доступ произведен по методу Сальдингера, для местной анестезии применялся 2-5 мл 0,5% раствор новокаина. В некоторых случаях общая бедренная артерия лоцирована с помощью ультразвуковой допплерографии (в случаях трудной пункции). Для обследования применялся одноразовый ангиографический набор (перчатки, одноразовые халаты, хирургическая простыня и салфетки, ланцет, кровоостанавливающий зажим, пункционные иглы (16G, 18G или 19G), шприцы для промывания, введения контраста и местной анестезии, инъекционные иглы, раствор анестетика, тазик для погружения катетеров и проводников в гепаринизированный физ. раствор, интрайюсер и дилататор, J-образный проводник (40см) с выпрямителем кончика) и ангиографические катетеры (в основном VER 4, 5 или 6F (Cordis Corp.); H1 Headhunter cobra-shaped catheter (Boston Scientific)).

Целью селективной АГ являлась – выявление артериальных территорий кровоснабжения АВМ, афферентов, артериопатии из-за высокого потока (стенозы, эктазии, аневризмы снабжающих артерий), оценить особенности клубка АВМ (тип, размер, форма, расположение, поток, фистулы, эктазии, внутриузловые аневризмы) и дренирующих вен (территории, глубокие и/или поверхностные, их количество), а также для выявления венозной ангиопатии высокого потока (стенозы, окклюзии, варикозные расширения). Однако, селективная ангиография имеет свои ограничения, в частности, высокопоточные АВ-шунты, узел АВМ и дренирующие вены часто накладываются на афферентах, что не дает возможность выявить маленькие афференты, узел и дренажи АВМ, внутриузловые аневризмы, прямые АВ-фистулы, что особенно важно для планирования ЭВЭ АВМ, поэтому после селективной АГ проведена также суперселективная АГ (рисунок 4).

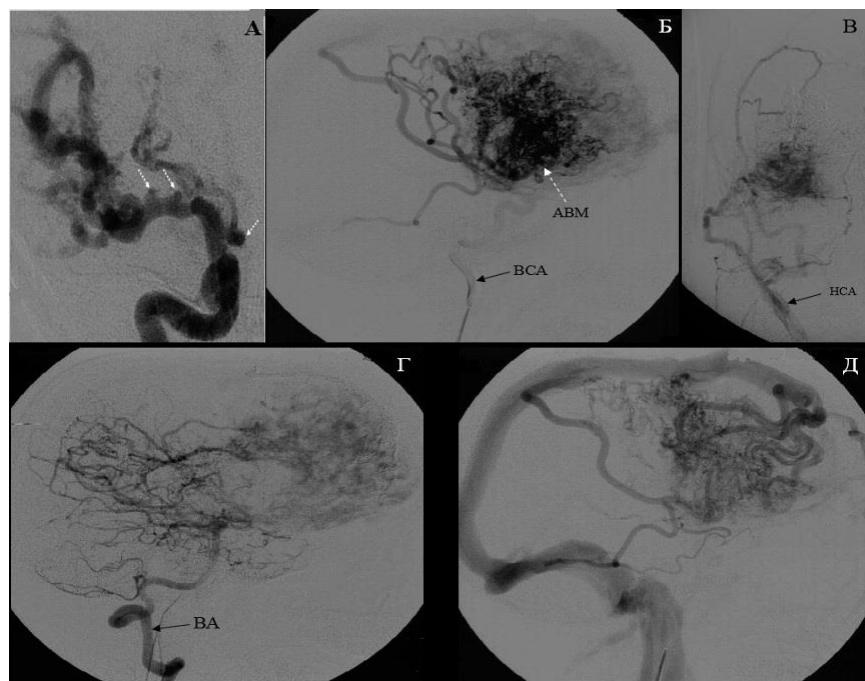


Рисунок 4. Церебральная АГ больного М., 14 лет (и/б № 595-2012). Большая АВМ рацемозно-фистулезного типа, занимающая вся правая лобная доля и часть правых теменной и височной долей. Видны маленькие аневризмы несущих АВМ артерий: одна аневризма офтальмического сегмента правой ВСА и две – M_1 сегмента правой СМА (А – показаны стрелками). АВМ снабжается из бассейнов правых СМА, ПМА, ЗМА, НСА (А, Б, В, Г), дренирование осуществляется через поверхностные расширенные и глубокие вены (Д).

2.3.4. Спиральная компьютерная томография (СКТ)

В основном больные прошли СКТ обследование до поступления в РНХИ. В большинстве случаев при подозрении на острое ВЧК больным была сделана СКТ. СКТ до сих пор считается наилучшим методом диагностики ВЧК в остром периоде (рисунок 5).

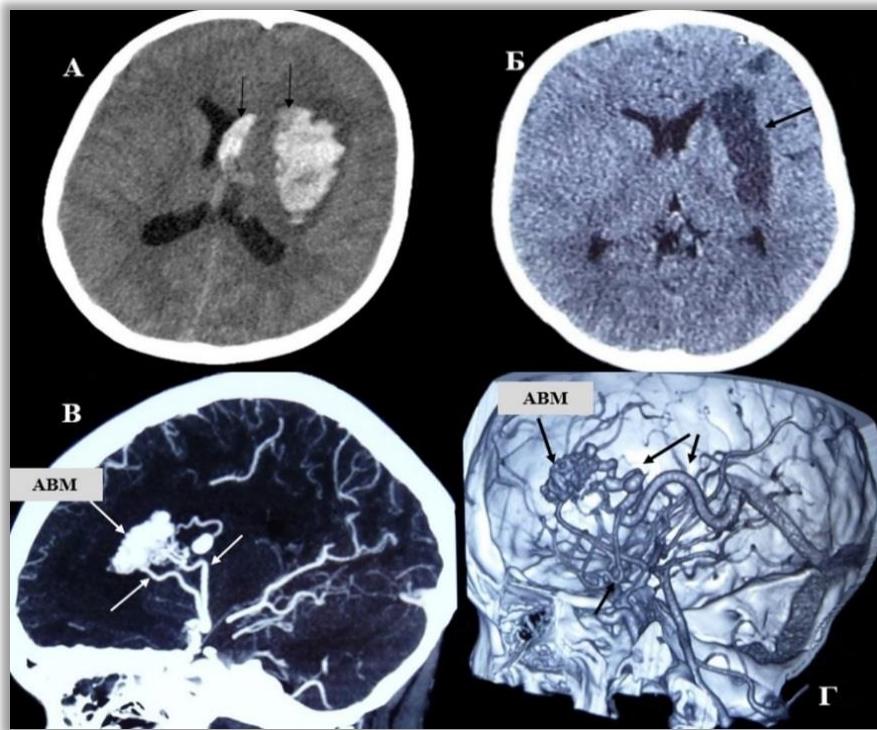


Рисунок 5. Пациент С., 15 лет (и/б № 1017-2013). АВМ среднего размера глубоких отделов левых лобной и теменной долей головного мозга (В, Г). А – паренхиматозно-внутрижелудочковое кровоизлияние с формированием паренхиматозной гематомы; Б – через 2 мес. после перенесенного кровоизлияния на СКТ видна постгеморрагическая киста. На СКА видны тело АВМ (В, Г), афференты из левых ПМА и СМА (В), а также гипертрофированные глубокие дренирующие вены (Г).

На фоне паренхиматозного кровоизлияния АВМ часто не выявляется с помощью СКТ (рисунок 5 А). Однако, на фоне острого паренхиматозного кровоизлияния с помощью СКА тоже иногда не удается выявить АВМ или размер бывает меньше, чем в реальности (из-за маленьких размеров клубка АВМ, тромбирования и/или сдавления АВМ гематомой). С помощью СКТ возможно выявить структурные изменения вокруг АВМ, особенно после кровоизлияния (рисунок 5 Б), оценить состояние желудочковой системы, дислокацию в остром периоде кровоизлияния.

С помощью 2D и 3D СКА оценили локализацию, размер и форму АВМ. СКА также позволяет довольно хорошо визуализировать дренирующие вены и крупные афференты (рисунок 5 В, Г), но не выявляет маленькие афференты и небольшие узлы АВМ.

12,36% (11/89) больным с АВМ головного мозга производилась СКТ-перфузия с использованием многослойного СКТ аппарата фирмы Philips. Сканирование осуществлялось в режиме кинопамяти, каждая серия сканирования включала в себя восемь слоев, расстояние между которыми было 5 мм. Производилось многократное сканирование всех этих слоев в течение 45-50 сек. до, во время и после болюсного введения контрастного вещества.

2.3.5. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ обследование головного мозга выполнено у 73% (65/89) больных. В большинстве случаев пациенты обследовались до поступления в РНХИ для уточнения диагноза. В основном МРТ сделана в тех случаях, когда заболевание манифестирувало эпилептическими приступами, головными болями для выявления скрытого кровоизлияния, структурных изменений мозговой ткани, в подостром и хроническом периодах ВЧК, а также в тех случаях, когда СКТ не выявила причину кровоизлияния и ОНД, не связанного с кровоизлиянием.

Метод позволяет оценить структурные изменения мозговой ткани вокруг АВМ и в отдаленности, состояние желудочковой системы, ангиоархитектонику АВМ, а также выявить ФЗЗ коры, тракты, оценить метаболизм мозговой ткани.

Стандартными режимами (T1, T2) МРТ хорошо обнаруживаются подострые, хронические и скрытые кровоизлияния, состояние срединных структур, субарахноидального пространства и желудочковой системы. Режим FLAIR более информативно по сравнению с обычными T2-взвешенными Fast SE последовательностями для обнаружения глиозных изменений внутри и вокруг АВМ. Ишемические изменения мозговой ткани вблизи АВМ хорошо выявляются на T2-взвешенных изображениях, но самым чувствительным методом, особенно в остром периоде ишемических изменений, является DWI (diffusion-weighted imaging) режим. Высокополярная МРТ в соответствующих режимах хорошо выявляет морфологические изменения мозговой ткани (ишемические изменения, глиоз, атрофия, накопление гемосидерина вокруг АВМ, сопутствующие патологии – арахноидальные кисты и т.д.), это позволяет понимать этиопатогенез некоторых

клинических проявлений при АВМ, в частности эпилептических приступов, ОНД, не связанных с кровоизлиянием. 2D, 3D TOF МРА (времяпролетная МРА) хорошо изображает узел АВМ и ее высокопоточные афференты (за счет flow void эффекта), АВ-фистулы, позволяет точно определить размер, локализацию и топографию АВМ (рисунок 6), однако, не очень чувствительна для выявления маленьких афферентов и дренирующих вен с медленным потоком из-за слабого flow void эффекта.

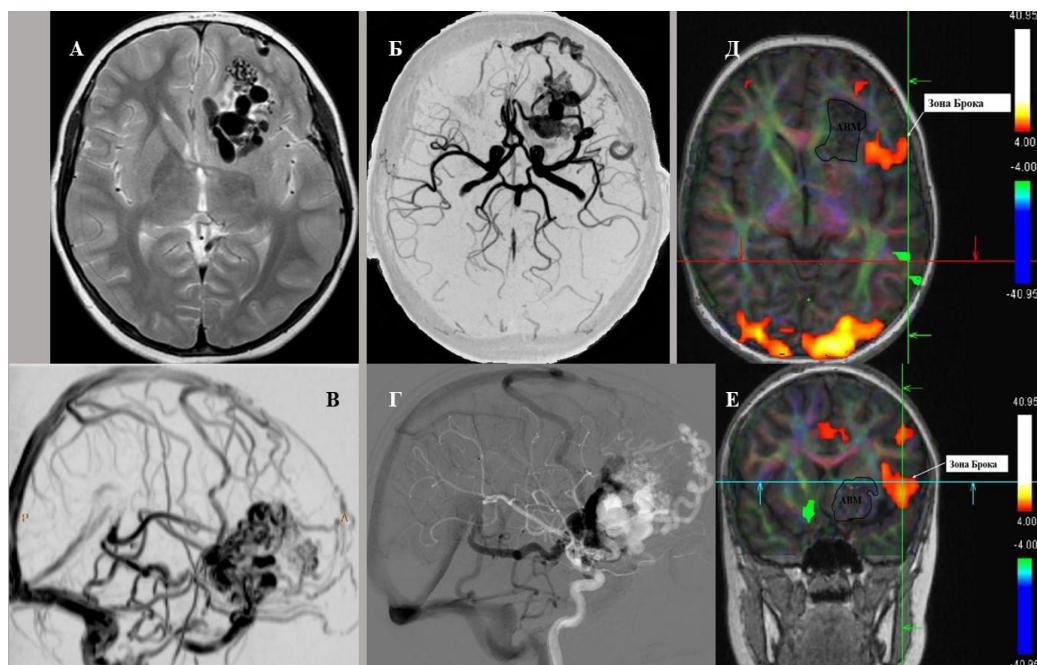


Рисунок 6. Пациент Р., 8 лет (и/б № 875-2014). АВМ базальных отделов левой лобной доли. 2D TOF (А) и 3D TOF (Б, В) МР-ангиография – АВМ рацемозно-фистулезного типа, афференты из левых ПМА, СМА, видны расширенные дренирующие вены (Г – для сравнения приведена селективная субтракционная ангиограмма). На фМРТ видно, что зона Брока находится вблизости от узла АВМ (Д, Е).

С помощью специальных программных обеспечений (например, Olea Sphere 2.3) возможно точно оценить объем АВМ, это особенно важно для планирования СРХ АВМ (рисунок 7), также можно оценить объем других анатомических структур (например, гиппокампов).

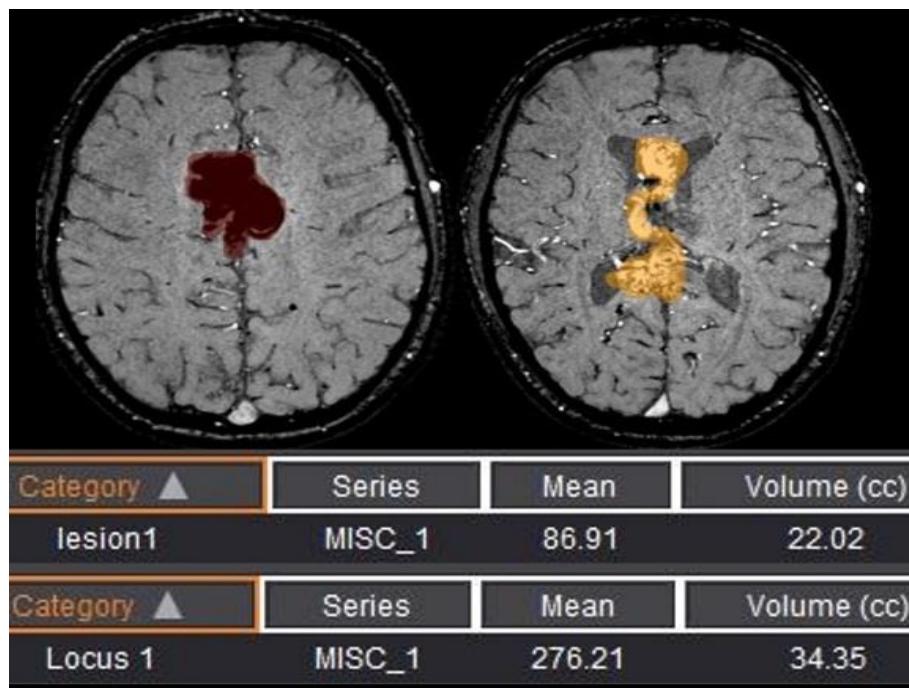


Рисунок 7. Пациент Ц., 17 лет (и/б № 2152-2014) с АВМ мозолистого тела и боковых желудочков, состояние после двух этапов ЭВЭ АВМ. МР-вolumетрия в левой стороне показывает объем эмболизированной части АВМ (верхняя таблица), а правой – заполняющейся части (нижняя таблица).

Наряду с интраоперационным картированием коры и суперселективным WADA тестом для выявления Ф33 коры головного мозга, с этой целью настоящее время все еще чаще применяется фМРТ. фМРТ выполнена 7 больным, когда АВМ находилась вблизи от Ф33 (рисунок 6). Это особенно важно для планирования хирургического лечения и СРХ АВМ. Диффузионно-тензорная визуализация (DTI) или МР-трактография в основе которой лежит явление фракционной анизотропии позволяет изображать локализацию и смещение окружающих проводящих путей белого вещества. МР-трактография выполнена 6 больным, а МР-спектроскопия – 8 больным. С помощью МР-спектроскопии оценивались метаболические нарушения основных метаболитов (лактат, холин, креатин, N-ацетиласпартат, миоинозитол) в зонах интереса (в мозговой ткани вокруг АВМ, в гиппокампах), что помогает выявить зоны ишемии, глиоза и атрофии, эпилептогенной активности (рисунок 8).

2.3.6. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ является золотым стандартом для количественного определения перфузии головного мозга, предоставляет информацию о церебральном метаболизме. Метаболизм глюкозы измеряют косвенным путем – введением фтордезоксиглюкозы, в состав которой входит радиоактивный фтор ($^{18}\text{ФДГ}$). Зоны мозговой ткани более высокой метаболической потребностью поглощают больше меченного агента. Во время эпилептических приступов метаболизм глюкозы в эпилептических очагах увеличивается, а вне приступов – уменьшается (Hamacher K., 1986). Наряду с другими методами диагностики (ЭЭГ, МРТ), $^{18}\text{ФДГ-ПЭТ}$ помогает выявить возможный эпилептогенный очаг.

$^{18}\text{ФДГ-ПЭТ}$ выполнена 7 больным, у которых имели место частые эпилептические приступы на фоне терапии АЭП и полной (у четырех) или частичной (у трех) эмболизации АВМ. На рисунке 8 представлена $^{18}\text{ФДГ-ПЭТ}$ изображение больного с частыми фармакорезистентными эпилептическими приступами.

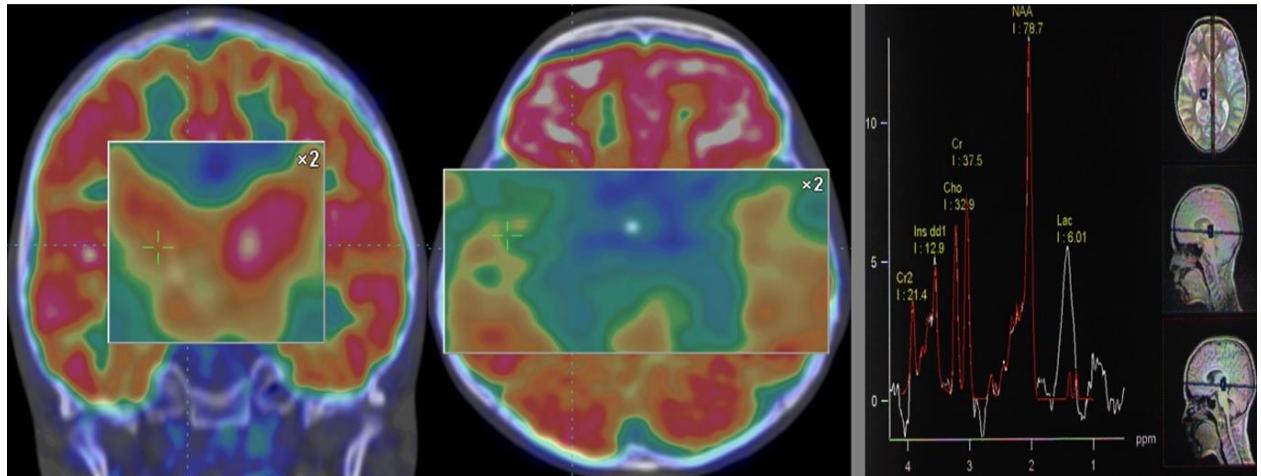


Рисунок 2.8. Пациент С., 12 лет (и/б № 2001-2013) с АВМ базальных отделов правого полушария головного мозга, сопровождающейся частыми полиморфными эпилептическими приступами. В области правых базальных структур и амигдало-гиппокампального комплекса выявляется снижение метаболизма глюкозы, а МР-спектрография выявляет повышение концентрации лактата в этих регионах (признак ишемии) и снижение концентрации NAA (признак снижения нейрональной плотности).

2.4. Методы статистической обработки данных

Для обработки материала исследования создана база данных в MS office Excel 2013 для Windows (Schmuller J., 2013). Статистический анализ данных проводился с использованием программной системы IBM SPSS 22 для Windows. Проводился описательный анализ для всех переменных исследования: для описания количественных признаков (возраст больных, размер АВМ, длительность анамнеза и катамнеза, тотальность выключения АВМ) и интервальных (баллы по mRs, количество этапов эмболизации) признаков высчитали параметры центральной склонности (среднее значение (M), мода (Mo), медиана (Me)) и дисперсии (стандартная отклонение (SD), стандартная ошибка среднего (SEM), квартили (Q), минимальное (min) и максимальное (max) значения, межквартильный размах (IQR)), а для качественных признаков (особенности ангиоархитектоники АВМ, тип манифестации заболевания, методы и результаты лечения) – абсолютные и относительные частоты (но., %). Для сравнения количественных признаков нормального распределения (гауссовское распределение) применялись параметрические тесты (непарный t-тест Стьюдента, ANOVA). До применения параметрических тестов проводился тест Levene для верификации нормальности распределения количественных признаков. При сравнении количественных признаков негауссова распределения, а также интервальных и порядковых (градация по шкале Spetzler&Martin) признаков применены соответствующие непараметрические тесты – критерии Манна-Уитни (для сравнения признаков между двумя группами) и Крускала-Уоллиса (для сравнения признаков между тремя и более группами). При повторных измерениях интервальных переменных (баллы по mRs до и после лечения) применяли знаково-ранговый критерий Уилкоксона (для сравнения признаков между двумя группами) и критерий Фридмана (для сравнения признаков между тремя и более группами). Для сравнения пропорций качественных признаков производили χ^2 тест Пирсона (проводилась поправка Йетса для таблиц 2x2, когда объем выборки был менее 10), вычисляли коэффициент сопряженности (C), отношение шансов (Odds ratio), 95% доверительный интервал (CI) и чувствительность или мощность теста (1- β). Для

2x2 таблиц, когда ожидаемое количество даже в одной группе было менее 5 подсчитали точный критерий Фишера. Производили ранговый корреляционный анализ Спирмена (корреляционный коэффициент (r_s), 95% CI для r_s) для выявления зависимости между длительностью анамнеза заболевания до лечения и частотой эпилептических приступов, неврологическими состояниями до и после лечения, а также между степенью выключения АВМ и исходом эпилептических приступов. Риск развития повторного ВЧК демонстрирован с помощью графика Каплана-Мейера. Для выявления кумулятивной вероятности достижения тотальной облитерации АВМ после СРХ и бесприступного исхода после МХ и ЭВЭ АВМ (при этом, кривые Каплана-Мейера сравнили логранговым тестом Кокса-Мантелла) проводили анализ выживаемости Каплана-Мейера. Для выявления корреляций между предикторами и риском развития эпилептических приступов до вмешательств, а также между предикторами и эффективностью контролирования эпиприступов после лечения построена модель множественной логистической регрессии, которая имеет следующий общий вид.

$$\Pr(Y_h) = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \text{ где } z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

где $\Pr(Y_h)$ – вероятность наступления h события, X_1, X_2, \dots, X_k – предикторы (независимые переменные), которые могут быть качественными (бинарными (0 или 1) или полихотомическими (0, 1, 2 ...)), ординарными (баллы по шкале Spetzler&Martin) или количественными (размер АВМ, длительность анамнеза, возраст), Y_h – h -th исход (событие – зависимая переменная) ($Y_0=0, Y_1=1, \dots, Y_h=h+1$), $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ – коэффициенты регрессии.

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$ и двустороннем (2-tailed) варианте тестов (в тех случаях когда существуют одно- и двусторонние варианты) (Стантон А. Гланц, 1999; Bernard R., 2011).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты клинических методов обследований:

1. При поступлении в РНХИ им. А.Л. Поленова у 93,25% (n=83) больных сознание было ясное, 2,25% (n=2) – умеренное оглушение, 2,25% (n=2) – глубокое оглушение, 2,25% (n=2) – сопор. С нарушением сознания поступили в отделение пятеро больных (в остром периоде церебро-субарахноидального кровоизлияния). У одного больного с умеренным оглушением сознания выявлена АВМ продолговатого мозга и большой цистерны, гипертензионно-гидроцефальный синдром, бивентрикулярная гидроцефалия;

2. У 5,62% (n=5) пациентов выявлен менингеальный синдром (в одном случае был выраженным, у 3-х – умеренной выраженности, а у одного пациента – легкой выраженности). Эти больные поступили в отделение в остром периоде церебро-субарахноидального кровоизлияния;

3. Синдром внутричерепной гипертензии наблюдался у 10,11% (n=9) больных, из них у 7,86% (n=7) выявлена би- или тривентрикулярная гидроцефалия. Четверо больных из этой группы (n=9) переносили церебро-субарахноидальное кровоизлияние, трое из них поступили в РНХИ в остром периоде ВЧК (у четвертого выявлена дисфункция шунтирующей системы). У одного пациента АВМ имела смешанный тип течения (псевдотумарозное, эпилептическое);

4. В целом, у 52,7% пациентов выявлены различные отоневрологические симптомы (87,9% пациентов в анамнезе имели ВЧК): в 17% случаев наблюдалось нарушение (угнетение и/или асимметрия) оптokinетического нистагма в сторону противоположную локализации АВМ, в 12% случаев – обонятельные расстройства (при АВМ лобных и височных долей), у 19% больных выявлено нарушение экспериментального нистагма в виде асимметрии, 35% – спонтанный горизонтальный нистагм, 6,74 % – шум в ушах и/или в голове (у двух был приступообразным), 13% – повышенные вестибуло-вегетативных реакций (тошнота, головокружение, кожные реакции), у 3-х больных (3,37%) аудиометрией верифицировано снижение слуха;

5. У 37% (n=33) больных при нейроофтальмологическом осмотре выявлены различные нарушения: в 16,85% (n=15) случаев – застой дисков зрительных нервов (ДЗН) и/или полнокровие вен сетчатки, из них у 4 пациентов также выявлены атрофические изменения ДЗН. У 13,48% (n=12) наблюдались глазодвигательные нарушения, 12,36% (n=11) – изменения в поле зрения в виде ската и гемианопсии (у 5 пациентов за счет поражения центрального анализатора);

6. Нейропсихологом оценены эмоциональная и интеллектуальная сферы, мnestические функции и в 68,75% (44/64) наблюдений выявлены нарушения: в эмоциональной сфере – у 53,125% (34/64) (слабо выраженные – 45,3% (29/64), выраженные – 7,8% (5/64)), мnestические – у 59,375% (38/64) пациентов (слабо выраженные – в 40,625% (26/64), выраженные – в 18,75% (12/64)), интеллектуальные – в 17,2% (11/64) случаев (слабо выраженные – 12,5% (8/64), выраженные – 4,69% (3/64));

7. У 42,7% (38/89) пациентов отмечены различные общемозговые симптомы (в основном периодические головные боли, тошноты);

В таблице 7 представлено распределение больных в зависимости от выраженности неврологической симптоматики при поступлении, оцененной по mRs.

Таблица 7. – Распределение больных по mRs

Баллы					
0	1	2	3	4	5
21,35 % (19)	49,44 % (44)	14,6 % (13)	8,99 % (8)	4,49 % (4)	1,12 % (1)

В зависимости от типа манифестации АВМ больные распределились следующим образом: у 50,6% (45/89) больных заболевание манифестирировало внутричерепным кровоизлиянием (ВЧК), 19,1% (17/89) – эпилептическими приступами, 8,99% (8/89) – очаговым неврологическим дефицитом (ОНД), не связанным с кровоизлиянием (из-за повторяющихся транзитных ишемических атак, ишемических инсультов и/или масс-эффекта, отека, гидроцефалии), 3,4% (3/89) – головными болями, 10,1% (9/89) – головными болями + ОНД, 2,25% (2/89)

– головными болями + эпилептическими приступами, 2,25% (2/89) – ОНД + эпилептическими приступами + головными болями. У 3,4% (3/89) пациентов АВМ являлись случайными находками (рисунок 9).

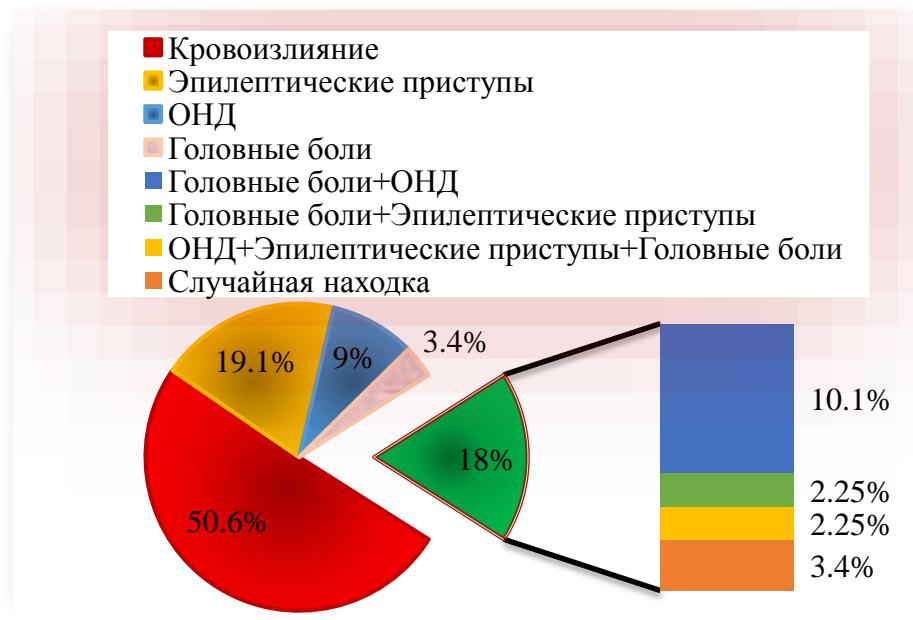


Рисунок 9. График отображает распределение больных в зависимости от типа манифестации заболевания.

В целом, ВЧК наблюдалось у 56,18% (50/89) больных (у 10% (5/50) манифестация заболевания не была кровоизлиянием). У одного пациента кровоизлияние развились через 3 года после обнаружения АВМ (была случайной находкой), у 2-х заболевание манифестирувало эпилептическими приступами и еще у 2-х – ОНД, не связанным с кровоизлиянием (псевдотумарозный тип). 18% (9/50) перенесли повторные кровоизлияния (у 6 больных – два раза, 2 – три раза, 1 – пять раз). Как показан на рисунке 10 кумулятивный риск повторного кровоизлияния за 55 месяцев наблюдения достигается до 22%. Распределение пациентов по локализации ВЧК приведено в таблице 8.

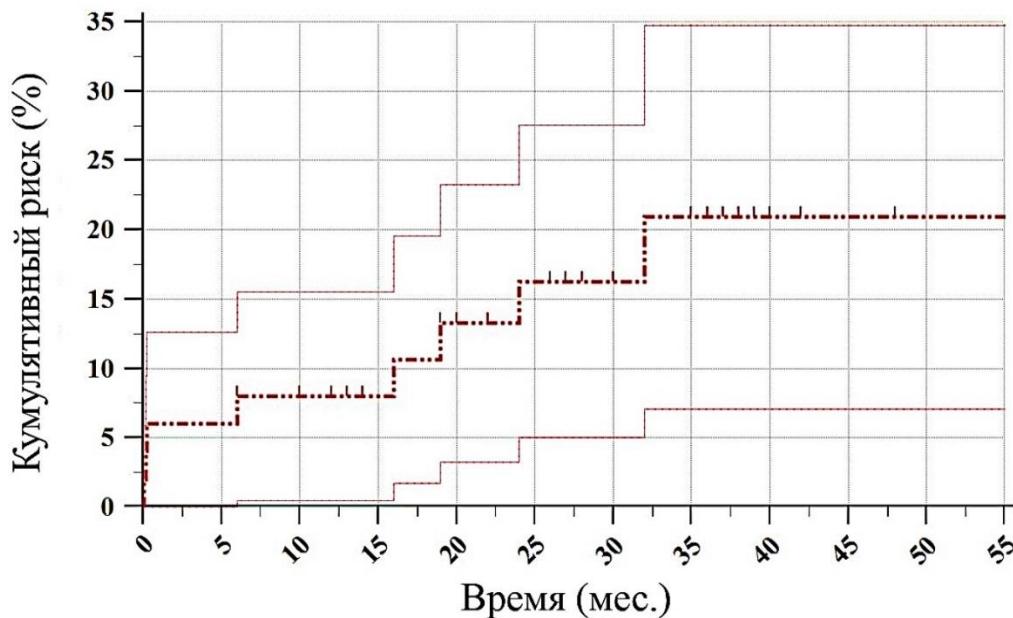


Рисунок 10 График Каплана-Майера отображает кумулятивный риск (cum hazard) развития повторного кровоизлияния (с 95% CI).

Таблица 8. – Распределение больных по локализации ВЧК

Субарахноидальное	8% (4/50)
Паренхиматозное	10% (5/50)
Внутрижелудочковое	14% (7/50)
Паренхиматозно-субарахноидальное	58% (29/50)
Паренхиматозно-внутрижелудочковое	10% (5/50)

В целом, эпилептические приступы отмечались у 35,95% (32/89) пациентов. В этой группе манифестация заболевания эпилептическими приступами отмечалась у 53,125% (17/32), головными болями и эпилептическими приступами – 6,25% (2/32), еще у 6,25% (2/32) – головными болями, ОНД и эпилептическими приступами. В 34,375% (11/32) наблюдений манифестация не была эпилептическими приступами (кровоизлиянием – у 28,125% (9/32) и ОНД – 6,25% (2/32)). Из 32 пациентов, у которых наблюдалась эпилептические приступы 68,75% (22/32) были мужского пола, а 31,25% (10/32) – женского. Среди мальчиков эпилептические приступы отмечались в 46,81% (22/47) случаев, а у девочек – 23,81% (10/42) (рисунки 11 и 12).

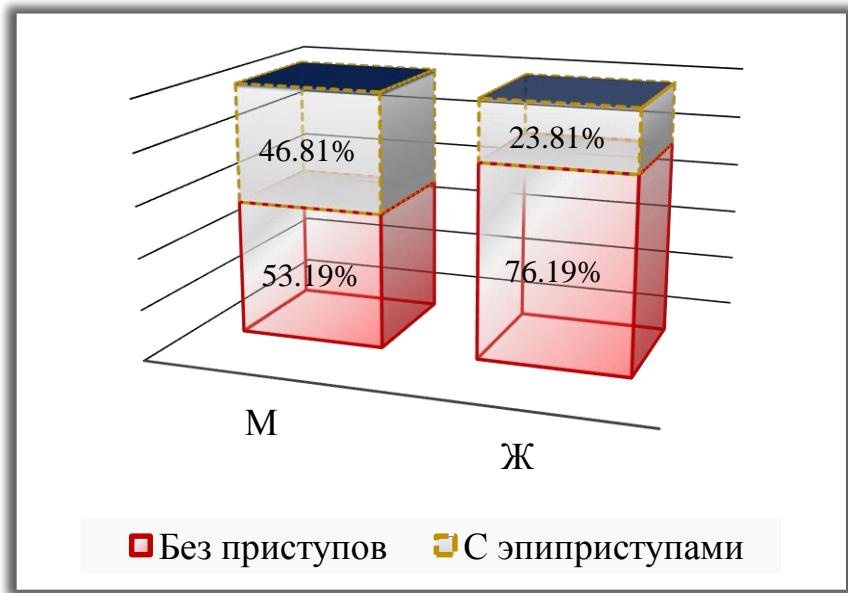


Рисунок 11. График отображает распределение больных с АВМ в зависимости от пола и наличия эпилептических приступами ($\hat{p}_M:\hat{p}_Ж=0,468:0,238$, $\chi^2=5,1$, $1-\beta=62\%$, $CI=95\% 3,03-42,97\%$, $p=0,024$).

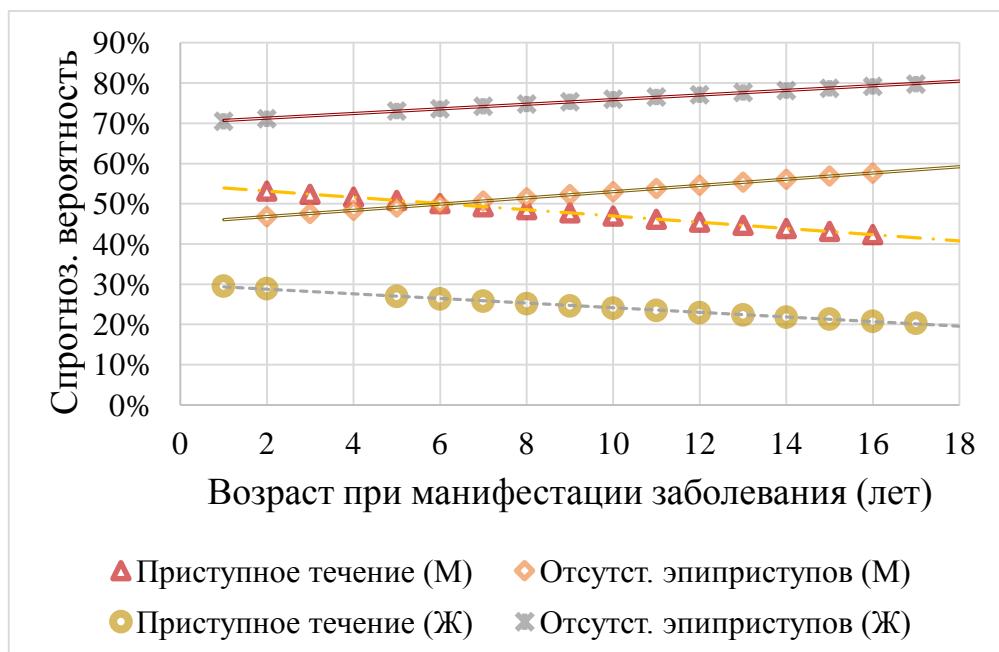


Рисунок 12 График разброса (scattergraph) отображает спрогнозированную относительную вероятность развития эпилептических приступов в зависимости от возраста ($\hat{\beta}_0=0,19$, $\hat{\beta}=-0,031$, $\widehat{SE}=0,059$, $Wald=0,28$, $p=0,6$) и пола ($\hat{\beta}_0=0,19$, $\hat{\beta}=-1,03$, $\widehat{SE}=0,47$, $Wald=4,87$, $p=0,027$).

Таблица 9. – Распределение больных с эпилептическими приступами в зависимости от возрастной группы

Возрастная группа	Распределение среди больных с приступами	Распределение среди больных без приступов
1-3 года	6,25% (2/32)	40% (2/5)
4-7 лет	28,125% (9/32)	60% (9/15)
8-13 лет	34,375% (11/32)	23,91% (11/46)
14-17 лет	31,25% (10/32)	43,48% (10/23)

Как видно из таблицы 9 риск развития пароксизмов в возрасте до 7 лет больше, чем в 8-17 летнем возрасте ($\chi^2=4,06$, $OR=2,79$, $1-\beta=64\%$, $p=0,044$).

У 22% (11/50) больных с анамнезом ВЧК отмечены еще и эпилептические приступы. В 15,625% (5/32) наблюдений приступы отмечались во время ВЧК, у 12,5% (4/32) – после кровоизлияния (в среднем, в течение 3,5 лет), 6,25% (2/32) – до развития ВЧК.

Оценивали структуру и частоту эпилептических приступов и длительность их анамнеза (таблица 10).

Таблица 10. – Распределение больных по структуре эпилептических приступов

Простые парциальные	21,875% (7/32)	71,875%
Сложные парциальные	6,25% (2/32)	
Простые с вторичной-генерализацией	15,625% (5/32)	
Сложные с вторичной-генерализацией	15,625% (5/32)	
Генерализованные без ауры и фокальных симптомов	40,625% (13/32)	

Распределение пациентов в зависимости от частоты эпилептических приступов представлено в таблице 11.

Таблица 11. – Распределение больных по частоте эпилептических приступов

Только один приступ	15,625% (5/32)
Редкие (1-2 раза в год)	34,375% (11/32)
1-3 раза в месяц	34,375% (11/32)
Еженедельные	12,5% (4/32)
Ежесуточные	3,125% (1/32)

Длительность анамнеза эпилептических приступов варьировала в большом диапазоне – от нескольких дней до 6-7 лет ($Me=10,5$ мес., $Q_1=3$ мес., $Q_3=23,25$ мес.). Корреляция между длительностью анамнеза эпилептических приступов и их частотой отображена на рисунке 13.

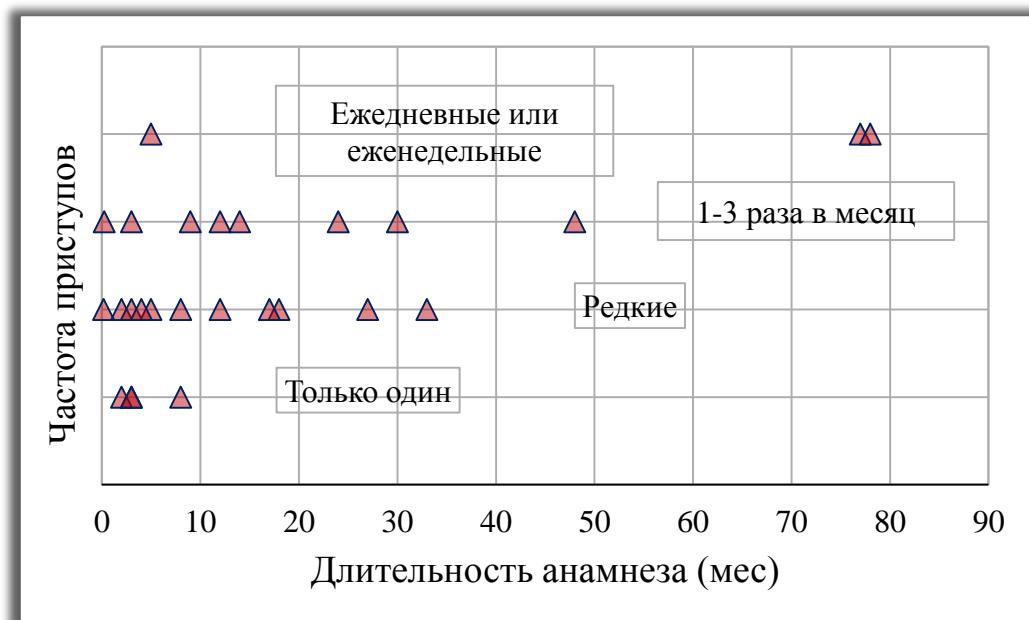


Рисунок 13. График (Scattergraph) отображает корреляцию между частотой приступов и длительностью их анамнеза (Spearman's $\rho=0,455$, $p_{2-tailed}=0,02$).

3.2. Результаты инструментальных методов обследований:

1. У 17,86% (15/84) пациентов по ТКДГ изменений не выявлены (из них у 11 по ангиографии выявлены АВМ маленького размера, а у 4-х – среднего размера). Таким образом, маленькие АВМ не выявлены в 31,43% (11/35) наблюдений, а средние – в 8,34% (4/48). В остальных случаях выявились различные изменения (асимметрия кровотока, ускорение ЛСК, шунтирующий паттерн различной степени выраженности, уменьшение импедансного индекса). Скорость кровотока в афферентных сосудах варьировала от 100 до 200 см/сек. При выраженности шунтирующего паттерна индекс сопротивления (ИИ) был низким из-за снижения дистального сопротивления (рисунок 14).

Таким образом, ТКДГ позволяет выявить, в основном, АВМ среднего и большого размера, а также полезна для мониторинга показателей кровотока после вмешательств.

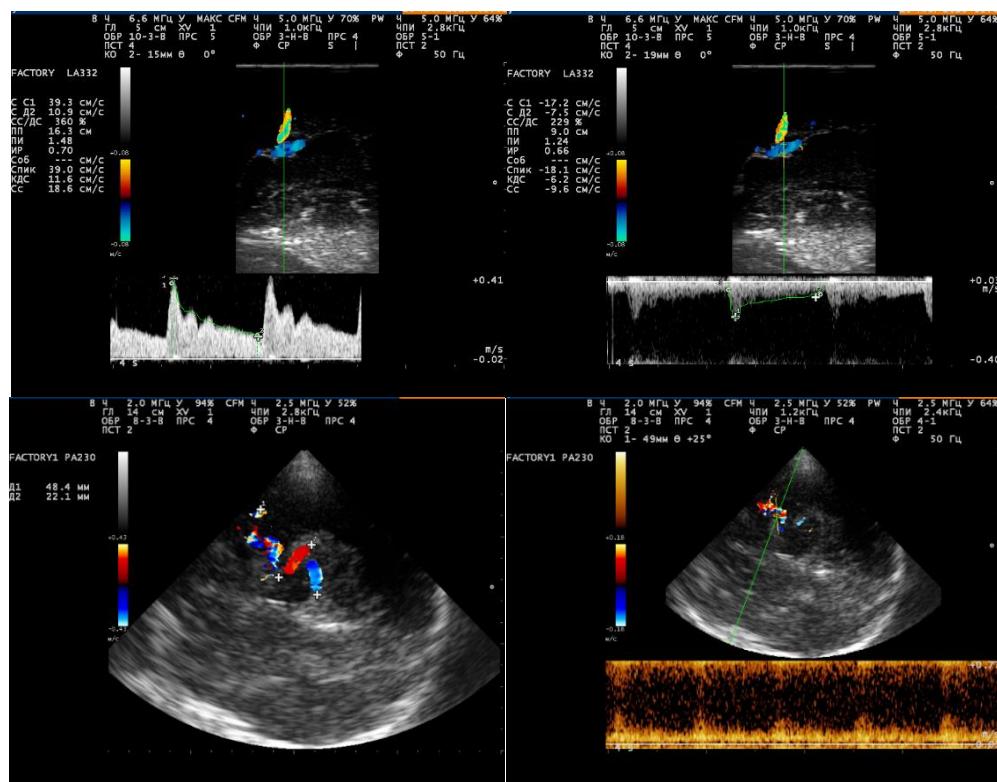


Рисунок 14. Пациент М., 14 лет (и/б № 1260-2013). Лоцируется патологическое сосудистое образование в правом полушарии головного мозга размерами 48x22x27 мм, имеющее высокие скоростные характеристики (до 200 см/сек), заполняется из ветвей правой СМА, ПМА, ЗМА.

2. Характер изменений ЭЭГ в целом зависел от типа манифестации заболевания. У 20,55% (15/73) больных ЭЭГ выявила диффузные изменения различной выраженности, из них у 8 АВМ манифестируала кровоизлиянием, 3 – эпилептическими приступами, 3 – ОНД, не связанным с кровоизлиянием, 1 – головными болями. Эти изменения обычно были более выражеными при массивном паренхиматозном кровоизлиянии. У 23,29% (манифестация с кровоизлиянием у 8, эпилептическими приступами – 3, ОНД, не связанным с кровоизлиянием – 4, головными болями – 2) выявлено умеренно или грубо выраженные распространенные изменения с вовлечением в процесс стволовых образований (дезорганизация основного ритма, двухсторонние медленные волны, билатерально-синхронные медленные волны полиморфного характера). В этих случаях патологический процесс (кровоизлияние, ишемические изменения) вовлекает подкорковые структуры. Обычно в постгеморрагическом периоде

выраженность диффузных изменений постепенно уменьшается и на этом фоне преобладают локальные изменения.

На фоне общих изменений биоэлектрической активности, в основном, преобладали локальные изменения различного характера – постоянные медленные волны или медленные волны в виде вспышек (рисунок 15), снижение биоэлектрической активности, острые волны, пики, «пик-волны». У 30,14% (22/73) пациентов выявлена локальная медленноволновая активность на стороне локализации АВМ (у 14 больных заболевание манифестирувало кровоизлиянием, 5 – ОНД, не связанным с кровоизлиянием, 2 – эпилептическими приступами, 1 – АВМ была как случайной находкой).



Рисунок 15. Пациент М., 15 лет с АВМ правого полушария головного мозга, эпилептический тип течения (и/б № 2290-2013). Очаговые изменения патологического характера из правых лобных отведений (медленные волны, билатеральные вспышки).

У 26% (19/73) на фоне диффузных изменений различной выраженности выявлена пароксизмальная активность (острые волны, пики, «пик-вольны», пароксизмальные разряды). Иногда эпилептогенную активность удалось выявить лишь после применения функциональных нагрузок (ритмическая фотостимуляция и гипервентиляция). Из них у 10 заболевание манифестирувало эпилептическими приступами, 5 – кровоизлиянием, 3 – ОНД, не связанным с кровоизлиянием, 1 – ОНД и эпилептическими приступами. У этих пациентов кроме пароксизмальной активности часто регистрируется еще и локальная медленноволновая активность (рисунок 16).

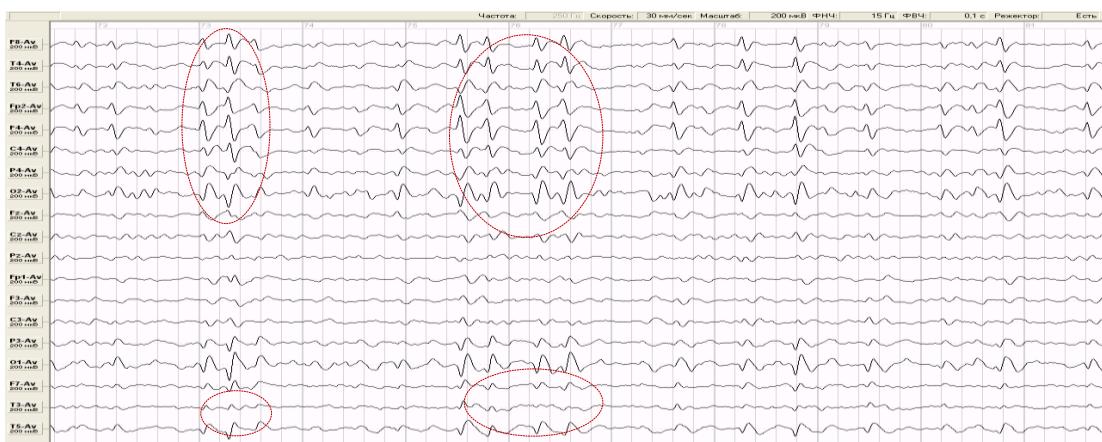


Рисунок 16. Пациент К., 7 лет (и/б № 660-2011) с АВМ правой височно-теменной доли, смешанный тип течения (ОНД + генерализованные тонико-клонические эпилептические припадки). На ЭЭГ регистрируется высокоамплитудная полиморфная активность. На этом фоне из правого полушария регистрируется пароксизмальная активность «пик-волны» с начальными проявлениями вовлечения в процесс височных структур противоположного полушария.

У 18,75% (6/32) пациентов с эпилептическими приступами выявлены диффузные изменения, 21,875% (7/32) – локальная медленноволновая активность на фоне диффузных изменений, 59,375% (19/32) – локальная пароксизмальная активность на фоне диффузных изменений. Таким образом, при диффузных изменениях не удалось выявить как локализацию АВМ, так и эпилептического очага. В большинстве случаев локальные изменения биоэлектрической активности (медленные и острые волны, пики, разряды и т.д.) соответствовали расположению АВМ. Однако, в некоторых случаях эти изменения зарегистрировались не только в проекции АВМ, но и в прилежащих к АВМ зонах, в отдаленных от АВМ зонах и даже в контралатеральном полушарии. В процесс эпилептической активности часто вовлекаются медиобазальные структуры ипсилатеральной височной доли, особенно при длительном анамнезе заболевания.

Таким образом, ЭЭГ является важным диагностическим методом при АВМ головного мозга, особенно если АВМ сопровождаются эпилептическими приступами. ЭЭГ позволяет оценить риск развития эпилептических приступов, эффективность медикаментозной терапии, а также для выявления эпилептического очага, что особенно важно при планировании хирургического лечения.

3. С помощью СКТ-перфузии оценены особенности перфузионного паттерна мозговой ткани. У всех больных в узле АВМ выявлено повышение rCBF (регионарный мозговой объем крови) и rCBV (регионарный мозговой кровоток) со снижением rMTT (регионарное среднее время прохождения контраста) (рисунок 17). У больных с большими и средними размерами АВМ ($n=6$) выявлено нарушение перфузионных показателей в окружающей АВМ мозговой ткани, но только у двух из пяти пациентов с маленькими АВМ выявлены такие нарушения. Наблюдались три типа нарушений перфузионного паттерна: а) снижение rCBF, rCBV, rMTT в окружающей АВМ мозговой ткани ($n=4$), что связано с феноменом «обкрадывания». У одного больного такие изменения были и в отдаленности от АВМ. У двух из 4-х пациентов наблюдалась эпилептические приступы; б) снижение rCBF, rCBV с повышением rMTT вблизи АВМ (рисунок 17) выявлено у 3-х (у двух имело место псевдотумарозный тип течения); в) повышение rCBV, rMTT выявлено в одном случае (у больного отмечались эпилептические приступы и ОНД), что может свидетельствовать о венозном застое.

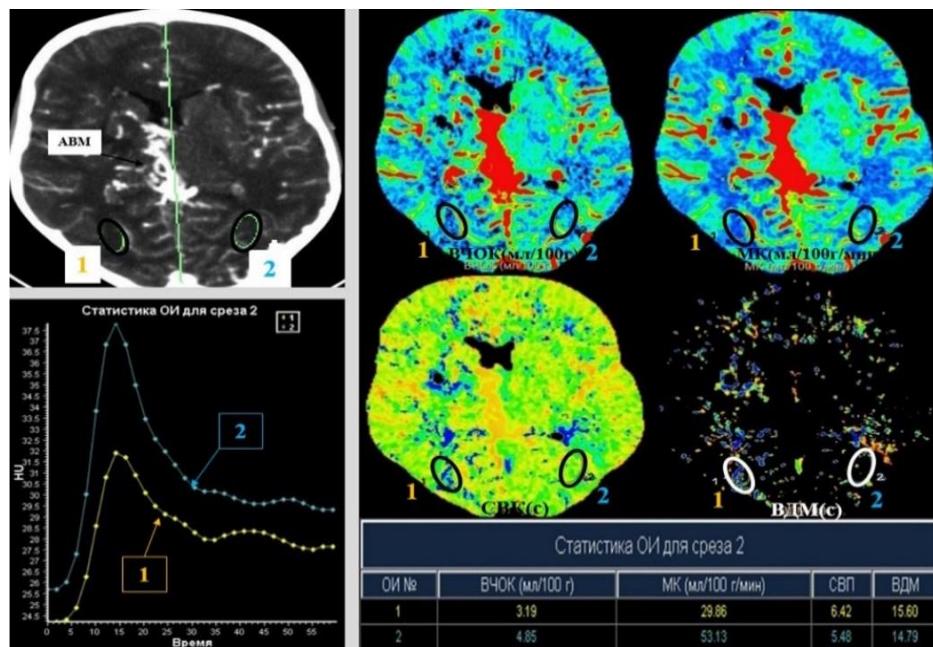


Рисунок 17. Пациент Я., 8 лет (и/б № 1229-2014) с АВМ среднего размера глубоких отделов правого полушария головного мозга. На перфузионной карте сравниваются две симметричные регионы мозговой ткани (кружочки). Кривые показывают прохождение контраста в двух сравниваемых регионах (ОИ-область интереса). В ипсилатеральной ОИ выявляется снижение rCBF (ВЧОК) и rCBV (МК) и повышение rMTT (СВП) и rTTP (время достижения максимума).

4. С помощью церебральной АГ и методов нейровизуализации оценены латерализация, локализация, топография, диаметр, объем и особенности ангиоархитектоники АВМ.

В 56,18% (50/89) случаев АВМ была расположена слева, 37,1% (33/89) – справа, 6,74% (6/89) – по средней линии.

По топографии различали поверхностные (в тех случаях, когда афференты АВМ были кортикалыми), глубокие (при снабжении из перфорантных артерий) и смешанные АВМ. На Рисунке 18 отображено распределение больных по топографии АВМ. Из графика видно, что эпилептические приступы часто встречаются при поверхностной и смешанной топографиях АВМ ($p=0,00027$).

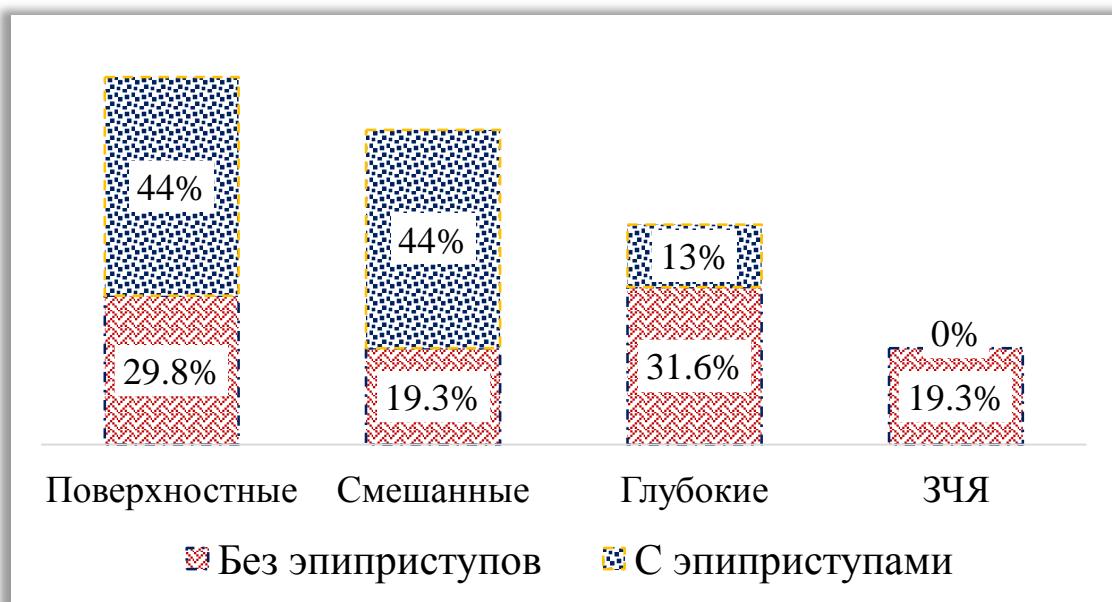


Рисунок 18. Распределение больных в зависимости от топографии и наличия эпиприступов

Различали следующие локализации АВМ: долевые – 68,54% (61/89), базальные (глубокие) – 19,1% (17/89), ЗЧЯ – 12,36% (11/89). Более подробно данные локализации приведены в таблице 13. Объем АВМ определен по следующей формуле: $V(\text{см}^3) = (4\pi/3)*(a/2)*(b/2)*(c/2)$ (a, b, c – три перпендикулярные диаметры эллипсоида, π – константа, равная 3,14) (Pollock B.E., 2002). По объему АВМ считались маленькими – $\geq 5 \text{ см}^3$, средними – 5-20 см^3 , большими – 20-100 см^3 и распространенными – $>100 \text{ см}^3$ (Филатов Ю.М., 1972). В

31,46% (28/89) случаев АВМ по объему были маленькими, 38,2% (34/89) – средними, 24,72% (22/89) – большими, 5,62% (5/89) – распространенными (макс.=376,8, мин.=0,94, $M \pm SEM = 25,33 \pm 5,21 \text{ см}^3$, медиана (Me)=15,7, межквартильный размах (IQR)=24). По максимальному диаметру клубка АВМ распределились следующим образом: маленькие (до 3 см) – 39,32% (35/89), средние (3-6 см) – 53,93 (48/89), большие (>6 см) – 6,74% (6/89).

В 73% (65/89) случаев АВМ располагались в Ф33 (сенсомоторная кора, речевые центры, зрительная кора, гипоталамус, внутренняя капсула, мозолистое тело, ствол мозга, ножки и глубокие ядра мозжечка).

Рацемозный тип клубка АВМ встречался в 74,16% (66/89) случаев, фистулезный – 5,62% (5/89), а смешенный тип – 20,22% (18/89).

В зависимости от характера кровоснабжения АВМ больные распределены следующим образом: кровоснабжение АВМ только из системы ВСА – 41,57% (37/89), вертебро-базилярной (ВБ) системы – 28,1% (25/89), ВСА+ВБ – 23,6% (21/89) и ВСА+ВБ+НСА – 6,74% (6/89). Кровоснабжение АВМ только из одного артериального бассейна (СМА, ПМА, ЗМА или одного из мозжечковых артерий) наблюдалось в 49,44% (44/89) наблюдений, при этом у 38,64% (17/44) больных АВМ снабжались из бассейна СМА. Из двух артериальных бассейнов снабжались 29,21% (26/89) АВМ, из трех и более бассейнов – 21,35% (19/89). В 26,97% (24/89) случаев в кровоснабжении АВМ участвовали глубокие перфорантные ветви магистральных артерий Виллизиева круга. При больших АВМ количество снабжающих бассейнов было больше (коэффициент сопряженности ($C_{corrected}$)=0,673, $\chi^2=38,42$, $p<0,0001$) (Рисунок 19).

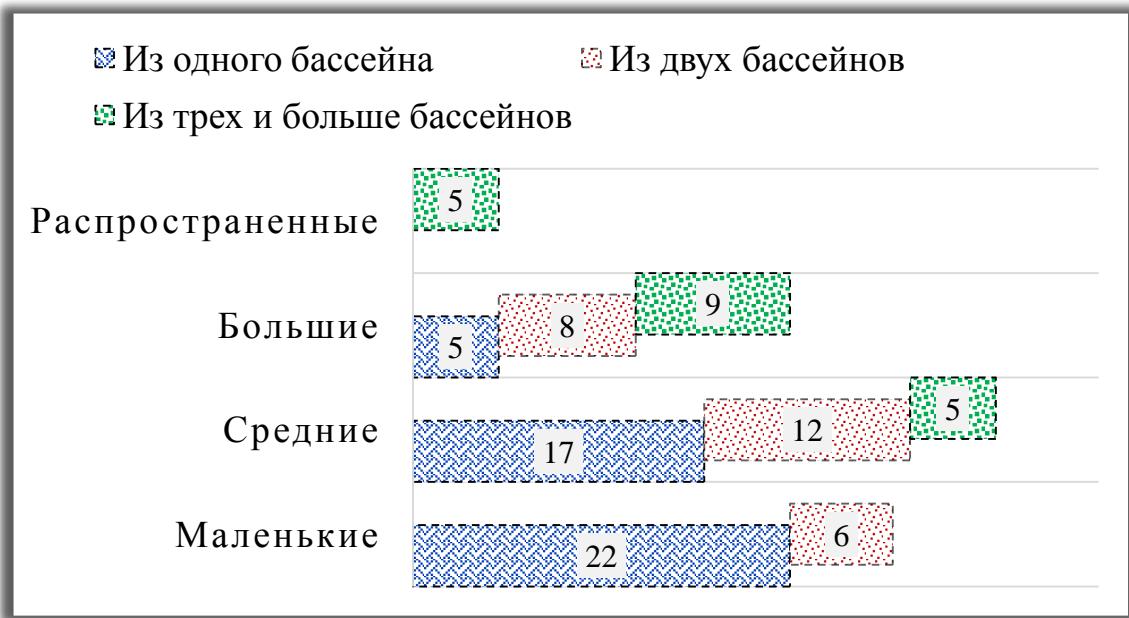


Рисунок 19. Распределение больных в зависимости от объема АВМ и количества снабжающих бассейнов

У 3,37% (3/89) больных выявлены сопутствующие артериальные аневризмы на питающих артериях (в одном случае – множественные маленькие аневризмы – Рисунок 4 А). Гипертрофированные афференты выявлены в 52,8% (47/89) наблюдений.

В зависимости от характера венозного оттока пациенты распределены следующим образом: дренирование АВМ через поверхностную венозную систему – 48,31% (43/89), глубокую венозную систему – 23,6% (21/89) и смешанный тип дренирования – 28,1% (25/89). Дренирующие вены считались глубокими если они опорожнялись в вену Галена (например, внутренняя вена мозга, базальная вена Розенталя, прецентральная мозжечковая вена). В ЗЧЯ поверхностными считались только те вены, которые дренировались в прямой и поперечные синусы. В 14,6% (13/89) случаев выявлены аневризматические расширения (варикозы или венозные лакуны) дренирующих вен внутри узла АВМ. В целом, ангиопатии дренирующих вен (расширение, эктазия, варикозы, стенозы) выявлены у 60,67% (54/89) пациентов.

В таблица 13 представлено распределение АВМ по классификации Spetzler&Martin (Spetzler R.F., 1986).

3.3. Сравнительная характеристика данных клинических и инструментальных методов обследований

Проведен сравнительный анализ между данными клинических и инструментальных методов обследований. В таблице 12 представлено распределение пациентов с эпилептическими приступами в зависимости от локализации АВМ и структуры приступов.

Таблица 12. – Локализация АВМ и структура эпилептических приступов

Локализация	Абс.	Парциальные приступы				Генерализованные (тонико-клонические)
		Простые	Сложные	Простые с вторичной генерализацией	Сложные с вторичной генерализацией	
Лобная	10	3	0	2	1	4
Височная	4	0	1	1	1	1
Теменная	1	0	0	0	0	1
Затылочная	1	0	0	1	0	0
Лобнотеменная	5	2	1	0	1	1
Лобновисочнотеменная	2	0	0	1	0	1
Теменновисочная	2	1	0	0	0	1
Базальная	5	1	0	0	2	2
Теменнозатылочная	2	0	0	0	0	2
Всего	32	7	2	5	5	13

В таблице 13 обобщается данные клинических и инструментальных методов обследований.

Таблица 13. – Данные клинических и инструментальных методов обследований

Признаки	Все, n=89 (100%)	Без приступов, n=57 (64,05%)	С приступами, n=32 (35,95%)
Возраст (лет), M±SD	10,36±3,88	10,5±3,8	10±4,1
Пол, но. (%)			
М	47 (52,8)	25 (43,86)	22 (68,75)
Ж	42 (47,2)	32 (56,14)	10 (31,25)

Левая	50 (56,18)	34 (59,65)	16 (50)
Правая	33 (37,1)	17 (29,8)	16 (50)
По средней линии	6 (6,74)	6 (10,53)	0 (0)
Топография, но. (%)			
Поверхностная	31 (34,83)	17 (29,8)	14 (43,75)
Глубокая	22 (24,7)	18 (31,6)	4 (12,25)
Смешанная	25 (28,1)	11 (19,3)	14 (43,75)
ЗЧЯ	11 (12,36)	11 (19,3)	0 (0)
Локализация, но. (%)			
Лобная	16 (17,98)	6 (10,53)	10 (31,25)
Височная	9 (10,11)	5 (8,77)	4 (12,5)
Теменная	9 (10,11)	8 (14)	1 (3,125)
Затылочная	7 (7,86)	6 (10,53)	1 (3,125)
Лобнотеменная	7 (7,86)	2 (3,51)	5 (15,625)
Лобновисочная	1 (1,12)	1 (1,75)	0 (0)
Теменнонисочная	3 (3,37)	1 (1,75)	2 (6,25)
Теменнозатылочная	5 (5,6)	3 (5,26)	2 (6,25)
Лобновисочнотеменная	3 (3,37)	1 (1,75)	2 (6,25)
Височнотеменнозатылочная	1 (1,12)	1 (1,75)	0 (0)
Базальная	17 (19,1)	12 (21,1)	5 (15,625)
ЗЧЯ	11 (12,36)	11 (19,3)	0 (0)
Тип узла АВМ, но. (%)			
Рацемозный	66 (74,15)	42 (73,68)	24 (75)
Фистулезный	5 (5,62)	3 (5,26)	2 (6,25)
Смешанный	18 (20,22)	12 (21,1)	6 (18,75)
Кровоснабжающая артерия, но. (%)			
Средняя мозговая артерия	53 (59,5)	32 (56,1)	21 (65,625)
Передняя мозговая артерия	33 (37,1)	16 (18)	17 (53,125)
Задняя мозговая артерия	19 (21,3)	7 (12,3)	12 (37,5)
Вертебро-базилярная система	13 (14,6)	13 (22,8)	0 (0)
Наружная сонная артерия	6 (6,7)	4 (7)	2 (6,25)
Глубокие перфоранты	24 (27)	18 (31,6)	6 (18,75)
Гипертрофированные афференты, но. (%)	47 (52,8)	32 (56,14)	15 (46,875)
Тип дренирования, но. (%)			
Поверхностные	43 (48,3)	27 (47,4)	16 (50)
Глубокие	21 (23,6)	15 (26,3)	6 (18,75)
Смешанные	25 (28,1)	15 (26,3)	10 (31,25)
Венозные ангиопатии дренирующих вен, но. (%)			
Стенозы	51 (57,3)	34 (59,65)	17 (53,125)
Расшир. вены/варикозы	54 (60,67)	34 (59,65)	20 (62,5)

Продолжение

Средний диаметр АВМ (мм), M \pm SD	30,5 \pm 14,6	28,8 \pm 14,3	33,4 \pm 14,5
Локализация в Ф33, по. (%)			
Да	65 (73)	45 (78,95)	20 (62,5)
Нет	24 (27)	12 (21,05)	12 (37,5)
Классификация по шкале Spetzler&Martin, по. (%)			
I	9 (10,1)	6 (10,5)	3 (9,375)
II	19 (21,3)	12 (21)	7 (21,875)
III	34 (38,2)	21 (36,8)	13 (40,625)
IV	21 (23,6)	15 (26,3)	6 (18,75)
V	6 (6,7)	3 (5,3)	3 (9,375)
M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение			

С целью выявления связей между этими параметрами и клиническими проявлениями построена модель множественной логистической регрессии. Результаты анализа приведены внизу (рисунки 20 и 21, таблицы 14 и 15).

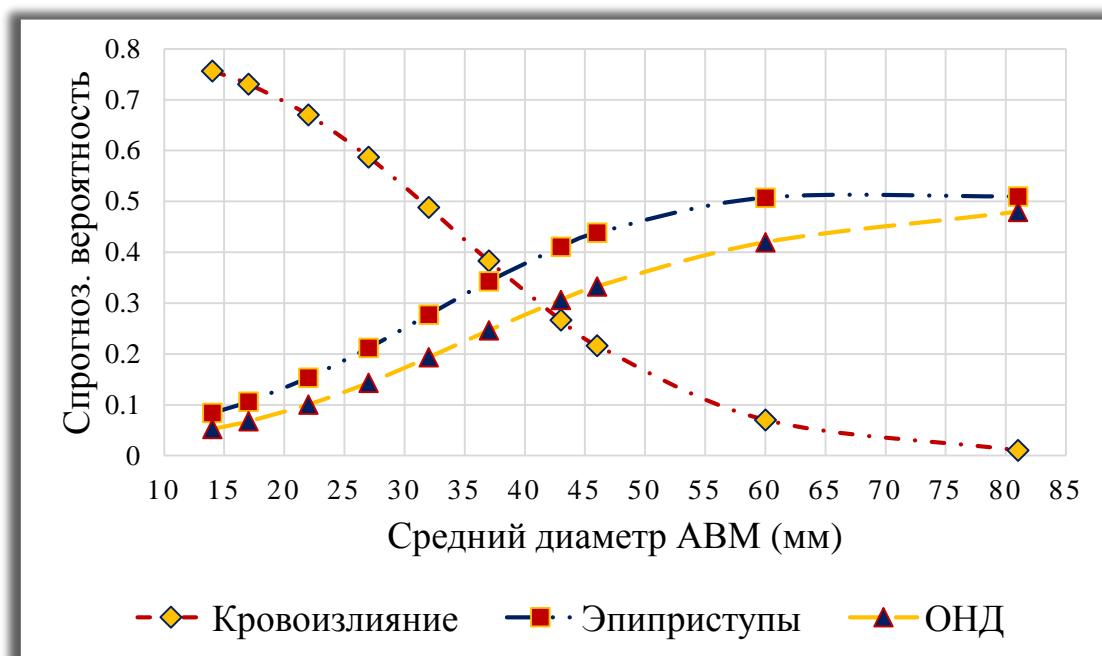


Рисунок 20. Отображён спрогнозированный относительный риск различных проявлений заболевания в зависимости от размера АВМ. Из графика видно, что риск развития ВЧК значительно больше при маленьких АВМ, а риск развития эпиприступов ($\hat{\beta}=0,091$, $\widehat{SE}=0,026$, Wald=12,4, $p=0,00043$, $\widehat{OR}=1,1$, 95% CI=1,04-1,15) и ОНД, не связанных с ВЧК ($\hat{\beta}=0,097$, $\widehat{SE}=0,027$, Wald=12,7, $p=0,00037$, $\widehat{OR}=1,1$, 95% CI=1,04-1,16) – при больших размерах АВМ.

Таблица 14. – Оценка коэффициентов ($\hat{\beta}$), стандартной ошибки (\widehat{SE}) и относительного риска (\widehat{OR} -Odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI) логистической регрессии

Локализация	$\hat{\beta}$	$\widehat{SE}(\hat{\beta})$	Wald	p-value	\widehat{OR}	95% CI для \widehat{OR}	
						нижняя	верхняя
Константа	-2,03	0,808	6,33	0,012	0,13		
Лобная	1,76	0,8	4,9	0,027	5,85	1,22	27,98
Теменная	-0,08	0,607	0,017	0,89	0,92	0,28	3,04
Височная	1,5	0,75	3,93	0,047	4,48	1,02	19,7
Затылочная	1,19	1,06	0,034	0,85	1,2	0,15	9,7
Базальная, ЗЧЯ	-0,53	1,1	0,23	0,63	0,58	0,07	5

$$\Pr(Y = 1) = \frac{1}{1 + 2,718^{(-2,03 + 1,76*1 + (-0,08*0) + 1,5*0 + 1,19*0 + (-0,53*0))}} = 0,43$$

(это означает, что при локализации АВМ в лобных долях риск манифестации АВМ эпиприступами составляет около 43%).

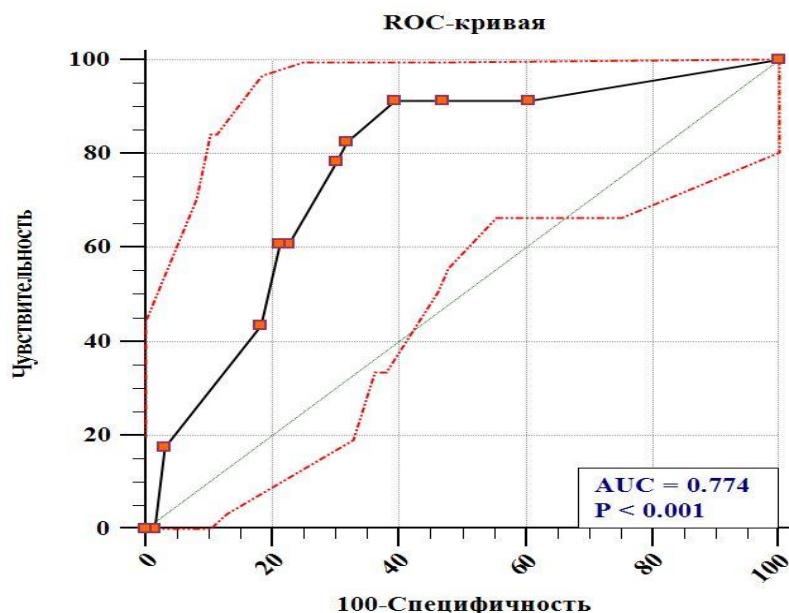


Рисунок 21. График (кривая ошибок или рабочая характеристика приёмника (Receiver Operating Characteristic)) оценивает качество биноминальной логистической регрессионной модели, оценивающей риск развития эпиприступов в зависимости от локализации АВМ (площадь под кривой (Area Under Curve)=77%), $SE(AUC)=5,5\%$, 95% CI=0,67-0,86, $p=0,001$).

Таблица 15. – Оценка коэффициентов ($\hat{\beta}$), стандартной ошибки (\widehat{SE}) и относительного риска (\widehat{OR} -Odds ratio) с 95% доверительным интервалом (CI) логистической регрессии

Признаки	$\hat{\beta}$	$\widehat{SE}(\hat{\beta})$	Wald	p-value	\widehat{OR}	95% CI для \widehat{OR}	
						нижняя	верхняя
Константа	- 4,75	1,36	12,16	0,000	0,009		
Афференты из СМА	1,79	0,82	4,73	0,03	6	1,95	30
Афференты из ПМА	0,45	0,6	0,56	0,45	1,6	0,48	5,1
Афференты из глубоких перфорантов	0,03 8	0,76	0,002	0,96	1,04	0,23	4,6
Рацемозный			2,43	0,29			
Фистулезный	0,12	1,11	0,011	0,92	1,12	0,13	9,95
Смешанный	- 1,33	0,86	2,39	0,12	0,26	0,49	1,43
Поверхностные дренажи	1,51	0,96	2,5	0,11	4,53	0,69	29,5
Глубокие дренажи	0,51	0,66	0,59	0,44	1,66	0,56	6
Варикозные расширение дренирующих вен	1,3	0,65	3,98	0,046	3,65	1,02	13

AUC=79% для ROC-кривой, SE=0,055, p<0,001, 95% CI=0,676-0,894

ГЛАВА 4. ОПИСАНИЕ МЕТОДОВ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С АВМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Несмотря на усовершенствование техники и методов лечения АВМ головного мозга, ведение этих больных остается сложной задачей, так как АВМ значительно отличаются друг от друга по ангиоархитектонике, размеру и локализации, анамнезу и клиническому течению. Поэтому, наш подход к лечению был весьма индивидуальным. Применялись следующие методы лечения: лечение АЭП, внутрисосудистая эмболизация, трепанация черепа с удалением АВМ, удаление АВМ + эпикардиального очага, удаление внутричерепной гематомы, шунтирующие операции для коррекции гидроцефалии и внутричерепной гипертензии, стереотаксическая радиохирургия и различные комбинации этих методов.

4.1. Методы лечения

4.1.1. Внутрисосудистая эмболизация

4.1.1.1. Целью внутрисосудистой эмболизации являлась:

1) Как основным методом лечения: для полной эмболизации АВМ маленьких и средних размеров и АВ-фистул. Успехи полной эмболизации в основном зависят от размера АВМ, особенностей и количества питающих артерий, опыта и инструментария, применяющегося для выполнения этих вмешательств.

2) Как подготовительным этапом до открытой хирургии: предшествует хирургическому удалению АВМ. Даже частичная эмболизация АВМ до хирургии уменьшает риск интраоперационного кровотечения (особенно из глубоко расположенных хирургически труднодоступных афферентов) и продолжительность операций, дает возможность хирургу хорошо ориентироваться на операционном поле и действовать уверенно (в частности, отличить эмболизированные афференты от мимо проходящих транзитных артерий), таким образом увеличивая радикальность и эффективность операций. Одно- или

многоэтапную эмболизацию в основном производили для подготовки пациентов к МХ при поверхностных АВМ I-III типов по градации Spetzler&Martin (Рисунок 22).

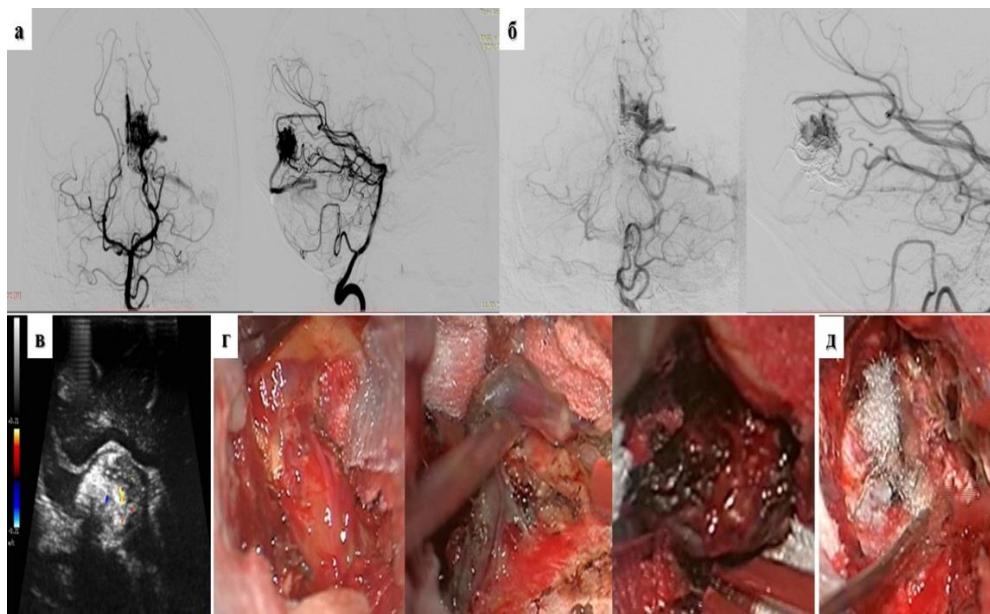


Рисунок 22. Пациент Т., 15 лет (и/б № 519-2014). АВМ правой затылочной доли (а). Предхирургическая частичная эмболизация АВМ с применением опух18 (б). Интраоперационная допплерография (в) – видны гиперденсная эмболизированная часть мальформации, а в центре – сосуды резидуального узла АВМ. Интраоперационные снимки до (г) и после (д) удаления АВМ.

3) Эмболизация перед СРХ: при этом целью эмболизации АВМ являлась – максимальное уменьшение диаметра АВМ и облитерация АВ-фистул для уменьшения потока крови в узел (чтобы увеличить эффективность СРХ). Такой подход применялся в тех случаях, когда анатомические возможности для полной эмболизации АВМ отсутствовали и дальнейшая интервенция была связана с большими рисками (когда не было возможности дистальной катетеризации афферентов АВМ из-за их маленького диаметра и выраженной извитости). Такие ситуации в основном возникли при расположении АВМ в области базальных структур, желудочках, при глубоко расположенных АВМ ЗЧЯ. В этих случаях хирургический риск очень высок, поэтому после максимально возможного уменьшения объема АВМ эмболизацией больные отправлены на СРХ для облучения резидуального узла (Рисунок 23). Однако, после поэтапной ЭВЭ больших АВМ часто остаются несколько таких резидуальных очагов, что требует поэтапную СРХ.

4) Частичная эмболизация: паллиативный метод лечения при больших и распространенных АВМ для уменьшения шунтирующего потока и симптоматики, связанной с «обкрадыванием» (эпилептические приступы, прогрессирующий ОНД, головные боли).

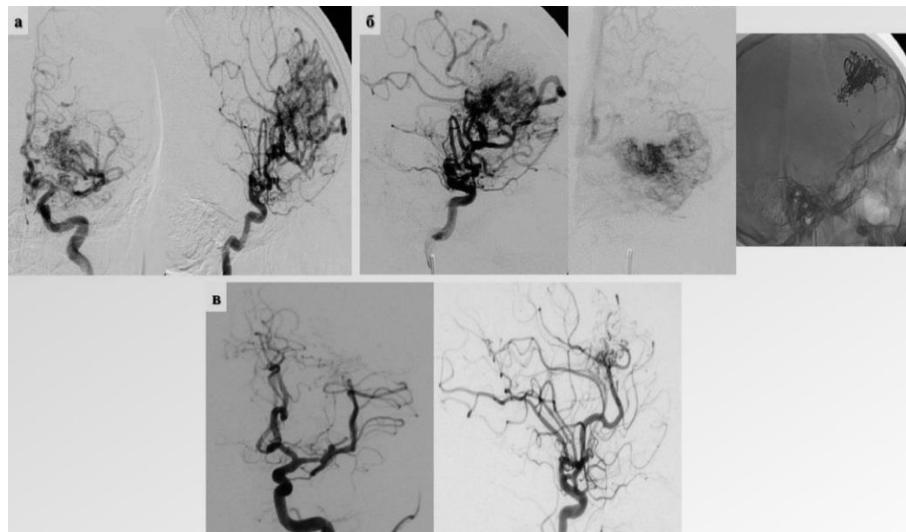


Рисунок 23. Пациент В., 9 лет (и/б № 2473-2010). АВМ левой лобной доли (а), смешанный тип течения (геморрагический, эпилептический). Ангиограммы после трех этапов ЭВЭ гистоакрилом и опух18 до СРХ (б); в – через два года после СРХ

4.1.1.2. Инструментарий и техника эмболизации

ЭВЭ проведены под общей анестезией с использованием двухпланарной ангиографической системы Philips Allura Xper. Сосудистый доступ произведен по методу Сальдингера. В некоторых случаях общая бедренная артерия лоцирована с помощью ультразвуковой допплерографии (в случаях трудной пункции). Для проведения ангиографии применялся одноразовый ангиографический набор (перчатки, одноразовые халаты, хирургическая простыня и салфетки, ланцет, кровоостанавливающий зажим, пункционные иглы (16G, 18G или 19G), раствор анестетика для местной анестезии, шприцы для промывания и введения контраста, инъекционные иглы, тазик для погружения катетеров и проводников в гепаринизированный физ. раствор, интрайюсер и дилататор, J-образный проводник (40см) с выпрямителем кончика) и ангиографические катетеры (VER 4, 5 или 6F, H1 Headhunter 5F, Newton 5F). Производилась селективная ангиография всех бассейнов с целью уточнения локализации, размера и ангиоархитектоники

АВМ. Из интрайюсера брали 1-3мл крови для определения АВС (активированное время свертывания) и болюсно вводили гепарин из расчета 70-100Ед на 1 кг веса тела. После гепаринизации крови диагностический катетер заменяли направляющим катетером (5F или 6F Envoy, Fargo, Fargomax, Chaperon, Guvaet) с помощью обменного проводника (EmeraldTM 150, 260). Через 5 мин. повторно проверили АВС и при необходимости еще раз вводили гепарин (АВС в течение интервенции должно держаться в пределах 200-300 сек.). Для предотвращения тромбообразования внутри катетера его русло периодически орошали гепаринизированным физ. раствором (5000Ед гепарин в 500мл физ. растворе). Катетеры промывали через каждый 90-120 сек., до и после каждой замены проводников, до присоединения к инжектору и после отсоединения от него. При этом применяется двойная промывочная техника. 5-10 миллилитровый шприц присоединяют к задвижке (stopcock), аспирируем 2-3 мл крови и проверяем на наличие сгустков. Первый шприц отсоединяют и второй чистый шприц присоединяют к задвижке и слегка аспирируем. Кончик шприца должен быть направлен вниз, постукиваем по шприцу чтобы пузырьки воздуха поднимались к поршню, к середине инъекции задвижку закрываем, шприцы промываем и заправляем заново.

Для суперселективной АГ и интервенции микрокатетер (Magic STD 1.8F, Magic 1.2F, 1.5F, Apollo 1.5F, 3.0F, Sonic 1.5F, Prowler 10, 14, Spinnaker Elit 1.5F, Marathon 1.5F) проводили через направляющий катетер с помощью микропроводника (SOR007D, Hybrid 007J, MirageTM 008, Hybrid 008D, AgilityTM 10 soft, AgilityTM 14 soft, TransendTM 001, Neuroscout 14 soft). Микрокатетер тоже промывали гепаринизированным физ. раствором, находящемся под давлением. Когда кончик микрокатетера уже в теле АВМ начинаем эмболизацию. С этой целью в основном применяли гистоакрил и онух18. В некоторых случаях, когда выявили сопутствующие артериальные аневризмы, а также большие АВ-фистулы, с целью облитерации применили микроспирали (GDSTM, Trufill DCS) (Рисунок 24).



Рисунок 24. Пациент Г., 10 лет (и/б № 2761-2011). Артериовенозное соустье между ветвью левой ЗНМА с ее атипичным аневризматическим расширением и веной нижней ножки мозжечка слева и левой мозжечковой веной (а). Эндовазальная окклюзия аневризмы и соустья отделяемыми микроспиралями (б).

В некоторых случаях для управления процессом эмболизации использовали неотделяемые баллон-катетеры (Scepter XC). До начала эмболизации баллон временно раздувается в функционально важном сосуде для его защиты. Это позволяет акцентировать кровоток в АВМ и предотвращать рефлюкс эмболизата, попадание его в функционально значимую артерию.

При эмболизации АВМ гистоакрилом (n-BCA) использовали микрокатетеры Megic, Megic STD, Marathon, Prowler и микропроводники SOR007D, Mirage, Hybrid 007J, Agility. Гистоакрил является жидким, жирорастворимым адгезивным материалом, который в чистом виде сразу после контакта с кровью полимеризуется и становится твердым (полимеризация гистоакрила является экзотермической реакцией при которой выделяется большого количества тепла, способствующего термокоагуляции белков стенки сосудов). Использование гистоакрила с липиодолом (в разведении 1/2, 1/3, 1/4 или 1/5) позволяет замедлить процесс его полимеризации (2-10 сек) в крови и способствовать более глубокому проникновению гистоакрила в тело АВМ, а также увеличить его рентгеноконтрастность (с этой целью можно добавить еще и порошок тантала).

Применение гистоакрила требует большого опыта и умения, потому что многие факторы могут быть решающими для удачной эмболизации (степень разбавления гистоакрила, его температура, особенности микрокатетера, дистанция кончика микрокатетера от тела АВМ, скорость кровотока, скорость и объем вводимого эмболизата). При использовании гистоакрила существует большой риск миграции клея в дренирующие вены и блокирование венозного оттока, что может привести к кровоизлиянию, а также риск в克莱ивания микрокатетера к стенке сосуда, облитерация просвета микрокатетера kleem (при этом существует риск разрыва микрокатетера с распространением клея по сосудам). До введения смеси гистоакрила с липиодолом требуется промывание микрокатетера с 5% раствором глюкозы. Смесь эмболизата вводится до появления контролируемого рефлюкса. В зависимости от объема выключения АВМ, ее ангиоархитектоники и анатомических возможностей одномоментно производилась эмболизация через 1-3 афферентные сосуды. После каждого этапа введения эмболизата и по завершению вмешательства производили контрольную ангиографию.

Onyx (ev3) является жидким неадгезивным лавоподобным современным эмболизатом, предоставляется во флаконе, содержащее EVOH (ethylene-vinyl alcohol copolymer), DMSO (dimethyl sulfoxide) и порошок тантала. DMSO является органическим растворителем для EVOH. В зависимости от концентрации сополимера в смеси различаются Onyx18 (6%), Onyx 20 (6,5%), Onyx34 (8%) и Onyx HD-500 (20%). Чем меньше концентрация сополимера, тем больше проникающее свойство смеси, поэтому Onyx18, Onyx20 используются для эмболизации больших рацемозных АВМ, а Onyx34 – эмболизации АВ-фистул. Onyx HD-500 применяется для облитерации внутричерепных артериальных аневризм широкой шейкой (≥ 4 мм). Мы применяли только Onyx18. По сравнению с гистоакрилом Onyx18 имеет некоторые важные преимущества – более медленно подвергается к полимеризации, распространяется по центральной части потока и не фрагментируется во время инъекции, после полимеризации становится губкообразным, можно вводить более длительно, риск в克莱ивания катетера значительно меньше, рентгеноконтрастность значительно больше, проникаемость больше, что очень важно для поэтапной

эмболизации больших рацемозных АВМ, радикальность выключение АВМ Onyx значительно уменьшает число эмболизаций. Onyx18 вводили используя DMSO-совместимые микрокатетеры (Apollo, Marathon, Echelon, Sonic), которые доставляли к телу АВМ с помощью микропроводников Hybrid 007J, Mirage и др. DMSO является значительно токсичным для эндотелия сосудов, особенно при быстром введении. При применении Onyx кончик микрокатетера должен находится максимально близко к телу АВМ, максимальный рефлюкс не должен превышать в среднем 1,5 см (зависит от используемого микрокатетера – Apollo – 3-5 см, Marathon – 1-2 см, Echelon – 1-1,5 см, Sonic – 1,5-2,5 см). Применение Onyx18 при АВ-фистул чревато его попаданием в дренирующие вены.

Onyx перед применением необходимо как минимум в течение 20 мин перемешивать в шейкере для смешивания порошка тантала. Перед введением Onyx микрокатетер промываем 0,9% NaCl, а потом DMSO, чтобы предотвращать полимеризацию Onyx в просвете микрокатетера. Сначала Onyx медленно заполняем мертвое пространство в микрокатетере под контролем ЭОП, а потом в течение 40 сек. вводим первую порцию эмболизата. Перерыв между введениями не превышал 2 мин. (в противном случае эмболизат может закупоривать просвет микрокатетера). При появлении рефлюкса или миграции эмболизата в дренирующие вены введение Onyx18 прекращаем, аспирируем Onyx в шприц и медленно оттягиваем микрокатетер назад. После удаления микрокатетера производили контрольную ангиографию. Удаляем направляющий катетер и интрайосер и место пункции прижимаем на протяжении 20-25 мин. для гемостаза, после чего на это место налаживаем груз на 2-3 часа, в течение которого пациент лежит, без вытягивания ноги со стороны пункции.

По завершению вмешательства всем пациентам проводилась контрольная компьютерная томография (с помощью XperCT или СКТ) для исключения ВЧК.

После вмешательств больные на протяжении до 24 часов находились на отделении реаниматологии и анестезиологии под наблюдением реаниматолога-анестезиолога, проведен мониторинг пульса, артериального давления, сатурации О₂ в крови, температуры тела и неврологического статуса. При необходимости

больным была назначена симптоматическая терапия (анальгетики, противорвотные и десенсибилизирующие препараты, антиконвульсанты).

4.1.2. Хирургическое лечение

4.1.2.1. Отбор больных для хирургического лечения

Вопрос о хирургическом лечении АВМ обсуждался в контексте их комплексного лечения. Принятие решения относительно выбора метода лечения основывалось на оценке возможных рисков и преимуществ при каждом методе лечения для данного больного. Важными факторами на основе которых принялось решение являлись: анатомические особенности АВМ (размер, локализация, топография, особенности питающих артерий и паттерн дренирования), возраст, клиническая картина и анамнез заболевания. Целью хирургического лечения являлась полное удаление АВМ, а у пациентов с эпилептическими приступами – удаление АВМ и эпикактивного очага вблизи АВМ и/или в отдаленности от нее под ЭКоГ контролем. Хирургическая лечение применялось или как основным методом лечения или в комбинации, в основном с внутрисосудистой эмболизацией (как подготовительным этапом до хирургии).

Хирургическое лечение производилось в основном для выключения АВМ I-III типов по градации Spetzler&Martin, а в некоторых случаях и для IV типа. Маленькие размеры, поверхностная топография, локализация АВМ в функционально малозначимых зонах, поверхностное дренирование, наличие внутримозговой гематомы или постгеморрагической кисты, сопровождающие трудноконтролируемые эпилептические приступы и возраст (чем меньше возраст ребенка, тем больше восстановительные способности нервной системы) являлись основными факторами, особенностями которых являлись важными для выбора открытой хирургии.

Использование современной микрохирургической техники позволяет удалить АВМ, расположенные в близости от Ф33, без серьёзных послеоперационных неврологических осложнений.

4.1.2.2. Удаление внутричерепной гематомы

В большинстве случаев в остром периоде ВЧК больные обследовались и лечились в областных больницах. Получили интенсивную терапию, с диагностической и лечебной целью в некоторых случаях выполняли лумбальные пункции, а при выявлении больших внутримозговых гематом – трепанацию черепа (костно-пластиическую или резекционную) с удалением гематомы (в некоторых случаях гематому удаляли пункционным дренированием). В областных больницах при удалении гематом АВМ или не удаляли, или удаляли частично. В нашем институте производили в основном костно-пластиическую трепанацию черепа, удаление гематомы, полное или субтотальное/частичное удаление АВМ. Вопрос об одновременном удалении гематомы и АВМ, а также радикальность удаления АВМ решался с учетом состояния больного, завершенности инструментальных методов обследований, особенностей локализации и размера АВМ, наличия интраоперационного отека мозга. В тех случаях, когда АВМ не удалили (или удалили частично), после стабилизации состояния больного производилось подробное обследование и планирование дальнейшего лечения.

4.1.2.3. Техника удаления АВМ

Всем больным операции проведены под общим наркозом. Предоперационная подготовка, укладывание на операционном столе и фиксация головы пациента производились общепринятыми принципами. Операции выполнялись под хирургическим микроскопом (Zeiss Pentero Neuro/Spine Surgical Microscope) с использованием микронейрохирургического инструментария.

В основном производили широкую костно-пластиическую трепанацию черепа, что позволяет лучше контролировать сосудистые структуры вокруг АВМ и свободно манипулировать под разными углами, выполнять интраоперационное дуплексное сканирование для идентификации субкортикально расположенных мальформаций, а также для ЭКоГ контроля, что особенно важно при наличии эпилептических приступов. Интраоперационная УЗ-навигация позволяла не только выявить АВМ, но также с большой точностью измерить ее размеры и глубину от

поверхности коры, выявить афферентные и эфферентные сосуды (больше 1 мм в диаметре) и подтвердить удаление АВМ (Рисунок 22 в). На основе данных предоперационных исследований, УЗ-навигации, ЭКоГ, а также визуальной оценки поверхности коры определяли анатомические особенности АВМ, прилегающие ее ФЗЗ, а в некоторых случаях зоны эпилептической активности. При поверхностной топографии АВМ, часто, дренирующие вены имели поверхностную локализацию и их определение было легче. В некоторых случаях мобилизация этих вен дает возможность легко подойти к телу мальформации. Иногда афференты тоже имеют поверхностную локализацию или проходя поверхностью углубляются в борозды. Под микроскопом открываются борозды вокруг АВМ по ходу коагулируя поверхностные афференты, приближающие к мальформации. В некоторых случаях когда трудно было отличить «артериализованные» вены от артерий на сосуд ставили временный клипс, при этом стенки вены далеко от узла мальформации спадают. После обнаружения и коагуляции поверхностных афферентов, а в некоторых случаях и маленьких дренирующих вен, производили циркулярную диссекцию арахноидальной оболочки и кортикотомию по окружности АВМ. При субкортикальной топографии АВМ место кортикотомии выбиралось с учетом функциональной значимости этой зоны. Диссекцию паренхимы выполняли по окружности АВМ, спиралеобразно углубляясь в паренхиму и по пути коагулируя артерии, впадающие в клубок мальформации (Рисунок 25). Обычно при поверхностных АВМ афференты находились на глубине до 2-3 см от поверхности коры. В некоторых случаях на глубоких больших афферентах поставили перманентные клипсы, так как этим легче контролируется кровотечение, чем с помощью коагуляции. Одновременно коагулируя узел АВМ и оттягивая от паренхимы мозга со всех сторон отделяем его, в конце коагулируя и дренирующие вены удаляем тело АВМ. Процесс удаления предварительно эмболизированных АВМ был значительно легче и быстрее.

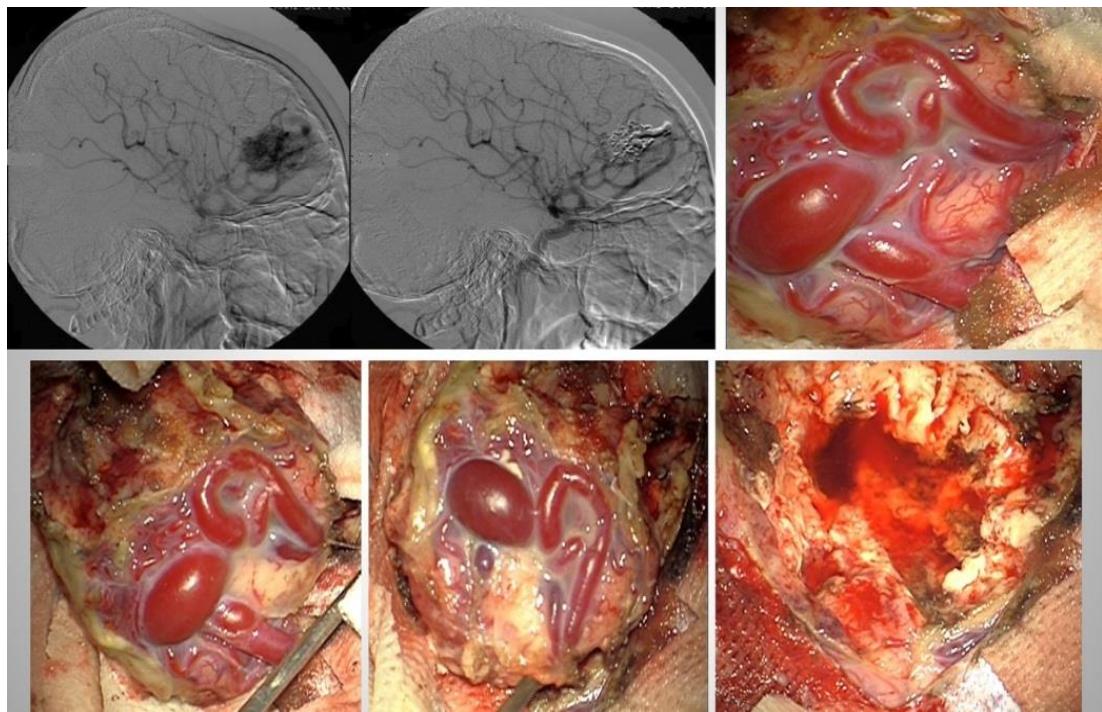


Рисунок 25. Пациент Н., 16 лет (и/б № 2311-2007). АВМ левой лобной доли, эпилептический тип течения. Предхирургическая эмболизация АВМ; полное удаление АВМ без дополнительной резекции окружающей коры.

После удаления АВМ внимательно проверяем ее ложу за наличие резидуальных узлов, производим гемостаз (коагуляцией, серджиселом). При этом анестезиолог поднимает артериальное давление, что является провокационной пробой для проверки надежности гемостаза. После этого в образовавшуюся полость установили мягкий дренаж, костный лоскут укладывали на место и послойно ушивали мягкие ткани.

4.1.2.4. Удаление эпилептического очага

Больные, у которых АВМ головного мозга сопровождались эпилептическими приступами, в некоторых случаях кроме удаления мальформации производили и удаление эпикогенного очага (кортикотомия), находящегося вблизи АВМ или/и в отдаленности. Этим больным до и после удаления АВМ проводили интраоперационную ЭКоГ, при этом применяли 6-контактные или 8-контактные электроды (Рисунок 26), представляющие собой металлические диски, укрепляющиеся на силиконовой пластинке («лягушки»).

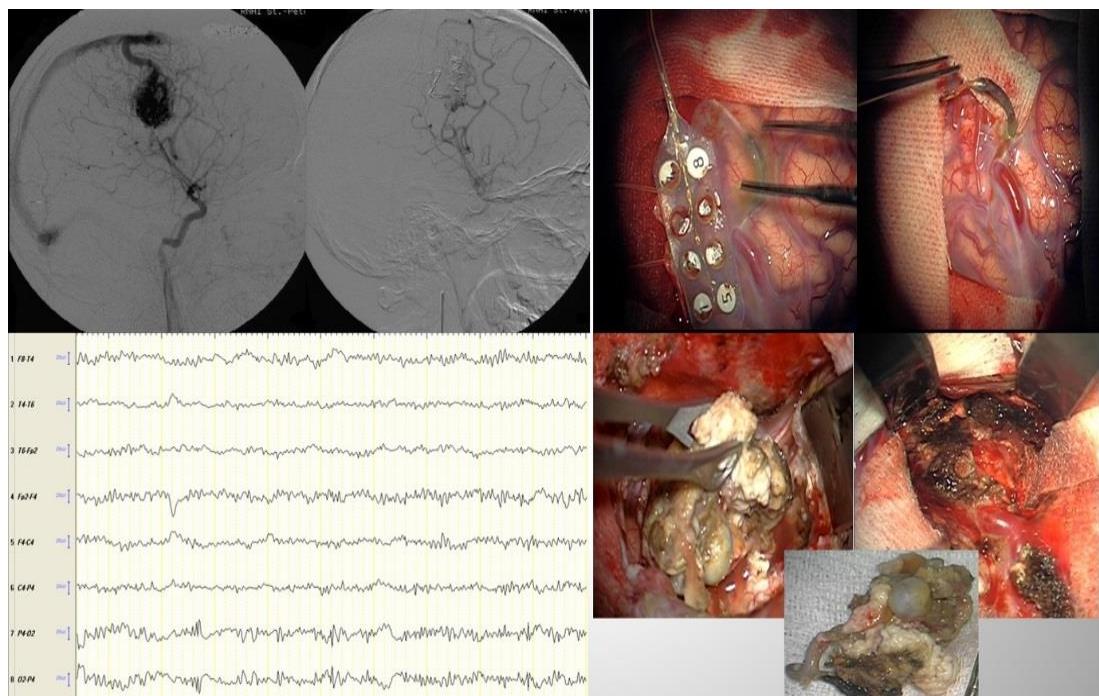


Рисунок 26. Пациент К., 15 лет (и/б № 2953-2010). АВМ задних отделов правой лобной доли, эпилептический тип течения с полиморфными приступами. Предхирургическая эмболизация АВМ. Удаление АВМ и окружающей мозговой ткани, субпиальные трансекции, ЭКоГ контроль.

Контакт электрода с мозговой тканью осуществляется за счет сил, возникающих на смачивающейся поверхности (на электрод устанавливается смоченные физ. раствором салфетки для его фиксации). Запись проводилась на 16-канальном аппарате Nihon Cohden (Япония). Применялись как биполярные отведения, так и относительно усредненного потенциала и индифферентного электрода. После проведения ЭКоГ сначала удалили АВМ, а потом еще раз повторили обследование. На основе выявленных данных по ЭКоГ и предоперационным клинико-инструментальным обследованиям больного (структура приступов, скальповая ЭЭГ, 3Тл МРТ, МР-спектроскопия, МР-трактография, фМРТ, ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$) интраоперационно принимали решение о необходимости и объеме кориктомии вокруг ложи удаленной АВМ и/или в отдаленности (Рисуноки 27 и 28). Особенно в тех случаях, когда эпилептическая зона коры находилась вблизи от Ф33, применяли «постепенную» резекцию (так называемая tailored резекция, границы которой определяли ЭКоГ). Такой подход позволяет избежать «суперрезекции» коры головного мозга. Особенно когда АВМ находилась в височных долях иногда

выявили и отдаленные эпилептические очаги, находящиеся в основном в области медиобазальных структур ипсилатеральной височной доли. У этих больных кроме удаления АВМ и примыкающей ее эпилептогенного очага после контрольной ЭКоГ проводили еще и ипсилатеральную селективную гиппокамп-амигдалотомию.

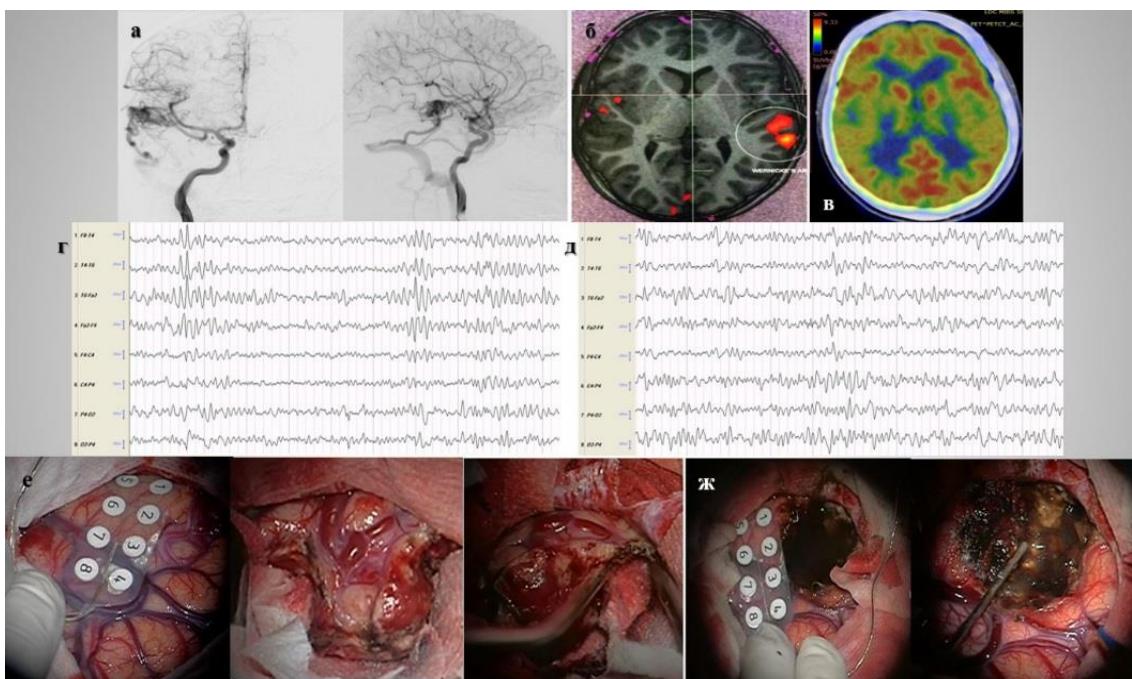


Рисунок 27. Пациент Н., 11 лет (и/б № 3174-2015). АВМ правой височной доли (а), эпилептический тип течения. Пациентка левша, однако на фМРТ центр Вернике активируется в левой височной доле (б). СКТ/ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$ обследованием выявляется амеболическая зона, соответствующая локализации АВМ и зона гипометаболизма вокруг АВМ (в). Удаление АВМ (е, ж) и окружающей коры мозга под ЭКоГ контролем. ЭКоГ после резекции АВМ (г). ЭКоГ после резекции эпилептогенной зоны коры (д) (отмечается значительное уменьшение эпилептической активности).

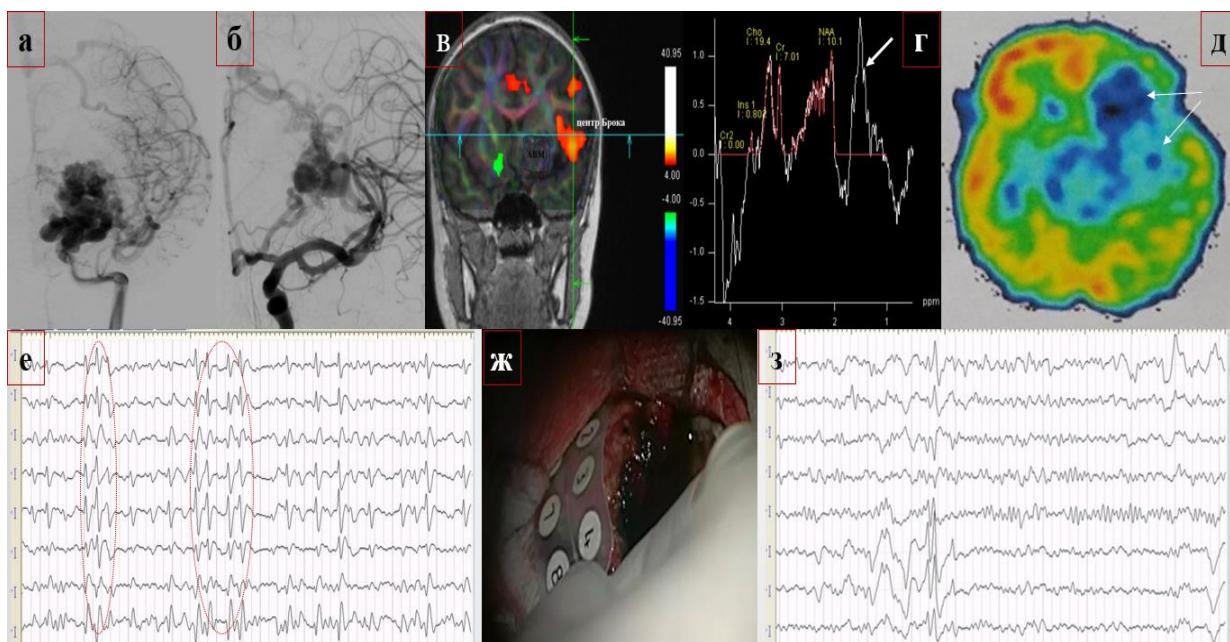


Рисунок. 28. Пациентка Р., 8 лет (и/б № 2738/2014) с АВМ левой лобной доли (а). Частичная ЭВЭ АВМ гистоакрилом (б) перед МХ удалением. фМРТ показывает расположение АВМ в непосредственной близости от центра Брока (в), МРТ-спектроскопия (г) – увеличение концентрации лактата (признак ишемии) (показано стрелкой) и уменьшение концентрации N-ацетиласпартата в мозговой ткани вблизи АВМ (признак уменьшения нейрональной плотности), ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$ (д) – отсутствие накопление радиофармпрепарата в клубке АВМ и значительное уменьшение в мозговой ткани вокруг АВМ; (е, ж) – ЭКоГ мониторинг после удаления АВМ, (з) – после удаления эпилептогенного очага отмечается значительное уменьшение эпикактивности по ЭКоГ.

У некоторых больных с фокальными эпилептическими приступами, когда очаг эпикактивности располагался в Ф3З коры, производили множественные поперечные субпиальные трансекции (разобщающая операция), включающие разобщение столбцов серого вещества, находящегося в Ф3З. Этим ингибируется синхронизация и распространение эпилептической активности с минимальным повреждением функционально значимой коры.

Во всех случаях проведено гистологическое исследование удаленной мальформации и мозговой ткани.

После операций больные в основном на протяжении 24 часов находились на отделении реаниматологии и анестезиологии под наблюдением реаниматолога-анестезиолога. Получили консервативную терапию (анальгетики, противорвотные препараты, антиконвульсанты, антибиотики), на второй день после операции всем

больным проводили СКТ головного мозга для исключения ВЧК, а также СКА при подозрении на наличие резидуального узла АВМ.

4.1.3. Стереотаксическая радиохирургия (СРХ)

СРХ выполнялась в других медицинских учреждениях. Применялась или гамма-нож терапия (на аппарате Leksell Gamma Knife 4C), или протонное облучение. Больные были старше трех лет. В основном после одного или нескольких этапов эндовазальной эмболизации, когда анатомические особенности АВМ не позволяли проводить дальнейшую эмболизацию (не было возможности дистальной катетеризации афферентов АВМ из-за маленького диаметра и выраженной извитости), а хирургическое лечение было связано с высоким риском (большой размер АВМ, ее расположение в Ф33), пациенты отправлены на СРХ для облучения резидуального узла (узлов) АВМ. Это особенно касалось тех АВМ, которые были расположены в глубоких структурах больших полушарий головного мозга, Ф33 коры и ЗЧЯ. У одного больного и МХ, и ЭВЭ не производили из-за вышеупомянутых причин, и сразу после обследований отправили на СРХ (Рисунок 29).

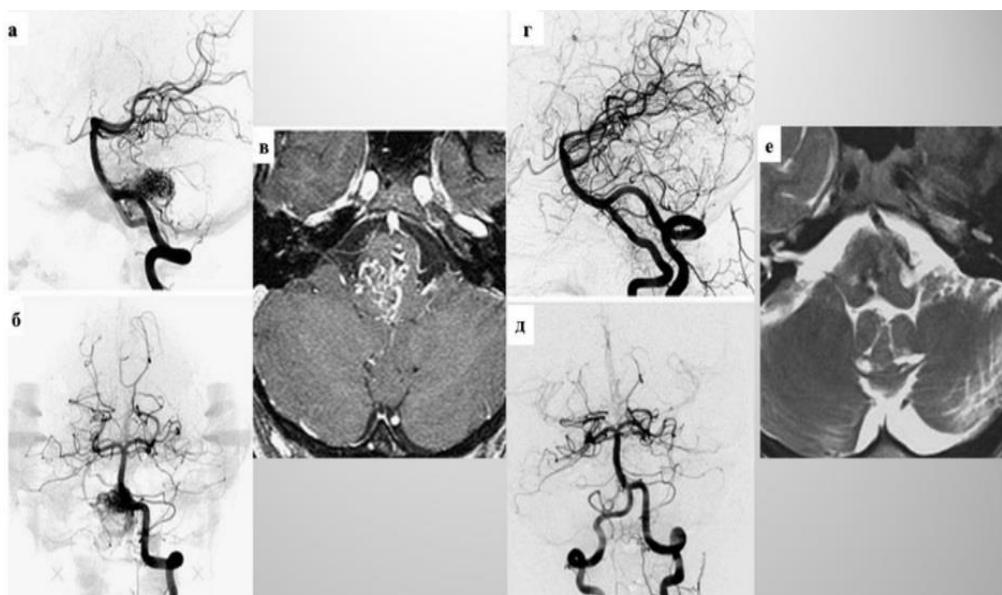


Рисунок 29. Больной Ш., 11 лет (и/б № 2211-2007). АВМ ствола мозга. Анигиограмма (а, б) и МРТ (в) до СРХ. Спустя три года после СРХ (г, д, е).

4.1.4. Лечение антиэпилептическими препаратами (АЭП)

Лечение эпилептического синдрома при АВМ проводили по общим принципам. Мы считали нецелесообразным назначение АЭП с профилактической целью. При выборе препарата учитывались тип приступов и возможные побочные эффекты для конкретного пациента. Лечение начинали монотерапией. Если приступы повторялись, проверяли уровень АЭП в плазме крови для коррекции дозировки и/или вводили второй препарат. Часто были назначены препараты, содержащие карбамазепин или валпроевую кислоту. После удаления АВМ, сопровождающихся эпилептическими приступами дозировку антиконвульсанта временно увеличили на 50% (до выписки из стационара), а при необходимости назначали парентеральные АЭП (реланиум и др.). В послеоперационном периоде до отмены препарата проводили или рекомендовали проводить амбулаторные ЭЭГ, чтобы определить динамику эпилептиформной активности. При наличии разрядных форм активности или приступов не рекомендовали отменять АЭП.

4.2. Результаты лечения

4.2.1. Общие сведения

Изучены результаты комплексного лечения 89 больных детского возраста с АВМ головного мозга, которые поступили в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова за период с 1998 по 2015гг. Производились внутрисосудистая эмболизация и удаление АВМ, а СРХ выполнена в других учреждениях.

Катамнестические данные получены из 93,1% (81/87) пациентов при повторных госпитализациях, амбулаторных осмотрах, телефонных беседах, а также пациенты или их родственники заполняли опросники, отправленные им по почте (в том числе и по e-mail). Длительность катамнеза варьировала от 2 до 17 лет ($M \pm SD = 5,9 \pm 2,28$ лет). У 76,4% (68/89) больных выполнена ЭВЭ, 43,8% (39/89) – МХ удаление АВМ, 16,9% (15/89) – СРХ. В 66,3% (59/89) случаев лечение производилось одним из трех методов: ЭВЭ у 42,7% (38/89) пациентов, удаление АВМ – 22,5% (20/89) и СРХ – 1,1% (1/89). У остальных 33,7% (30/89) больных лечение было комбинированным (Рисунок 30).

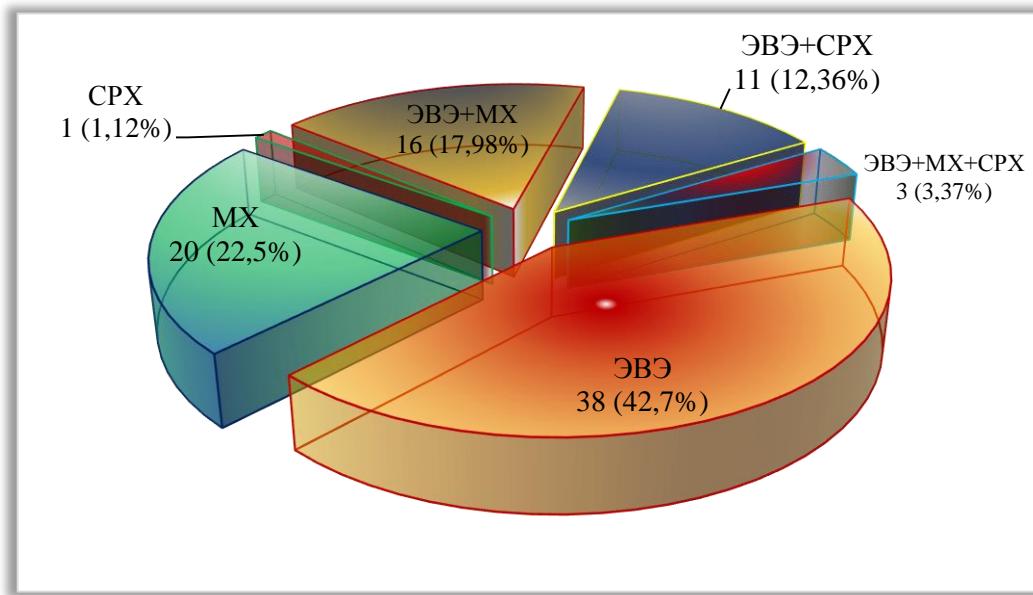


Рисунок 30. Распределение больных в зависимости от метода лечения

В целом у 68 пациентов произведены 158 эмболизаций: у 43% (29/68) – 1 этап ЭВЭ, 24% (16/68) – 2 этапа, 12% (8/68) – 3 этапа, 8,8% (6/68) – 4 этапа, 10,3% (7/68) – 5 этапов, 1,5% (1/68) – 6 этапов, 1,5% (1/68) – 8 этапов ($M \pm SD = 2,26 \pm 1,56$, $Me = 2$, $Mo = 1$). При ЭВЭ в 68,35% (108/158) случаев применен гистоакрил, 27,2% (43/158) – onyx18, 1,27% (2/158) – микроспирали, 0,63% (1/158) – гемостатическая губка, 0,63% (1/158) – гистоакрил+гемостатическая губка, 1,27% (2/158) – гистоакрил+гепасферы и 0,63% (1/158) – микроспирали+onyx18. На Рисунке 31 представлено распределение 68 пациентов в зависимости от применявшимся эмболизатов при ЭВЭ.



Рисунок 31. Применение различных эмболизатов у 68 пациентов

У 10,11% (9/89) пациентов удалены внутримозговые гематомы, при этом в 33,33% (3/9) случаев без одновременного удаления АВМ. У двух из них АВМ имели средний и большой размер и располагались в области базальных структур, а у третьего АВМ имела большой размер и была локализована в лобной доли. У 11,11% (1/9) пациента при удалении гематомы АВМ удалена частично, а в 55,56% (5/9) случаев – полностью. Ликворошунтирующие операции проведены у 5,6% (5/89) больных (в двух случаях повторно), трое из них в анамнезе имели ВЧК, в двух случаях АВМ имела внутрижелудочковое распространение (у 3-х АВМ располагались в ЗЧЯ, а у 2-х – в базальных структурах больших полушарий). У двух больных с эпилептическими приступами (2,25%) вместе с выключением АВМ удалены и арахноидальные кисты. У 5,62% (5/89) с фармакорезистентными эпилептическими приступами кроме выключения АВМ производилось и удаление эпилептогенного очага мозговой ткани под ЭКоГ контролем, в двух случаях кроме этого выполняли и субпиальные трансекции, так как эпикактивные зоны были ближе расположены к ФЗЗ коры. У одного пациента под контролем ЭКоГ производили субпиальные трансекции и амигдалогиппокампектамию без удаления глубокорасположенной маленькой АВМ (полностью была эмболизирована гистоакрилом за три месяца до этой операции).

31,25% (10/32) больных до поступления в РНХИ АЭП не получили, 53,125% (17/32) получили один, а 15,625% (5/32) – два АЭП. У 50% (5/10) больных, которые не применяли АЭП приступы повторились. У 81,82% (18/22) на фоне монотерапии АЭП приступы контролировались неполностью. Пяти пациентам был добавлен второй АЭП, однако на этом фоне приступы контролировались только у двух.

Распределение больных в зависимости от применявшимся методов лечения и наличия в анамнезе эпилептических приступов приведен в таблице 16.

Таблица 16. – Методы лечения и их особенности

	Без приступов n=57 (%)	С приступами n=32 (%)
МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ		
ЭВЭ	22 (38,6)	16 (50)
МХ	15 (26,3)	5 (15,625)
СРХ	1 (1,75)	0 (0)

ЭВЭ+МХ	8 (14)	8 (25)
ЭВЭ+СРХ	9 (15,8)	2 (6,25)
ЭВЭ+МХ+СРХ	2 (3,51)	1 (3,125)
ЭТАПЫ ЭВЭ (M±SD)	2,34±1,57	2,3±1,64
1	15 (26,3)	14 (43,75)
2	13 (22,81)	3 (9,375)
3	5 (8,8)	3 (9,375)
4	3 (5,26)	3 (9,375)
5	4 (7)	3 (9,375)
6	1 (1,75)	0 (0)
8	1 (1,75)	0 (0)
ЭМБОЛИЗАТЫ		
Гистоакрил	22 (38,6)	19 (59,375)
Onyx18	3 (5,26)	3 (9,375)
Гистоакрил+Онук18	12 (21,1)	3 (9,375)
Гист-л+Гепасферы	0 (0)	1 (3,125)
Гемостат. губка	0 (0)	1 (3,125)
Гист-л+Гемост. губка	1 (1,75)	0 (0)
Микроспирали	1 (1,75)	0 (0)
Гист-л+Микроспир.	1 (1,75)	0 (0)
Onyx18+Микроспир.	1 (1,75)	0 (0)
Хирургические вмешательства		
Удаление гематомы	3 (5,26)	0 (0)
Удаление гематомы и АВМ	4 (7)	2 (6,25)
Удаление АВМ	25 (53,2)	3 (9,375)
Удаление АВМ и арахноидальной кисты	0 (0)	2 (6,25)
Удаление АВМ и эпилептического очага	0 (0)	5 (15,625)
Удаление АВМ, эпикактивного очага и субпиальные трансекции	0 (0)	2 (6,25)
Субпиальные трансекции и амигдалогиппокампэктомия без удаления АВМ	0 (0)	1 (3,125)
ЭКоГ контроль	0 (0)	9 (28,125)

Результаты лечения оценивались на основе динамики данных клинических и инструментальных методов обследований.

4.2.2. Ближайшие результаты лечения

Ближайшими считались результаты, полученные на момент выписки пациентов из стационара. При этом оценивались неврологический статус (осмотр неврологом, нейроофтальмологом, отоневрологом, нейрохирургом), психические функции (осмотр нейропсихологом), степень выключения АВМ (с помощью селективной АГ, СКА, МРА, ТКДГ), динамика изменения проявлений эпиприступов (наблюдались или нет, структура, частота) и ЭЭГ картины.

У двух (2,25%) больных причиной смерти являлись интраоперационные осложнения (разрыв микрокатетера и АВМ с паренхиматозно-внутрижелудочковым кровоизлиянием у одного и ишемические изменения в структурах ЗЧЯ из-за попадания эмболизирующего материала в нормальные сосуды у другого) во время ЭВЭ АВМ, а третий (1,12%) больной умер в период амбулаторного наблюдения от ВЧК (АВМ была удалена субтотально).

Радикальность выключения АВМ считалась парциальной при уменьшении ее первоначального объема менее чем на 90%, субтотальной – $\geq 90\%$ и тотальной – 100%. В среднем удалось выключить $86,5 \pm 2,3\%$ от первоначального объема АВМ. На Рисунке 32 отображено распределение пациентов по степени выключения АВМ.

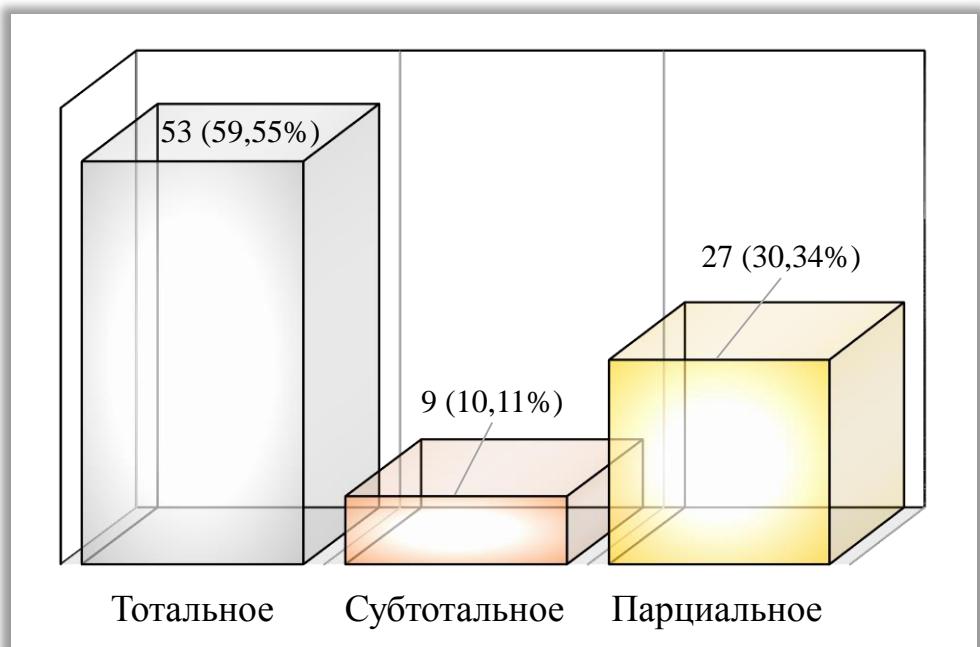


Рисунок 32. Объем выключения АВМ у 89 больных

Степень выключения АВМ из кровотока ЭВЭ в среднем составила $70,2 \pm 3,12\%$. Тотальная эмболизация АВМ при этом достигнута в 26,5% (18/68) наблюдений, субтотальная – 7,35% (5/68), парциальная – 66,18% (45/68). Объем выключения и/или облитерации АВМ в группе пациентов с эпилептическими приступами ($M \pm SEM = 86,5 \pm 3,62\%$) и без приступов ($M \pm SEM = 86,51 \pm 3\%$) представлена на Рисунке 33, а при ЭВЭ – Рисунке 34 ($M \pm SEM = 71 \pm 4,55\%$ и $M \pm SEM = 69,6 \pm 4,3\%$, соответственно).

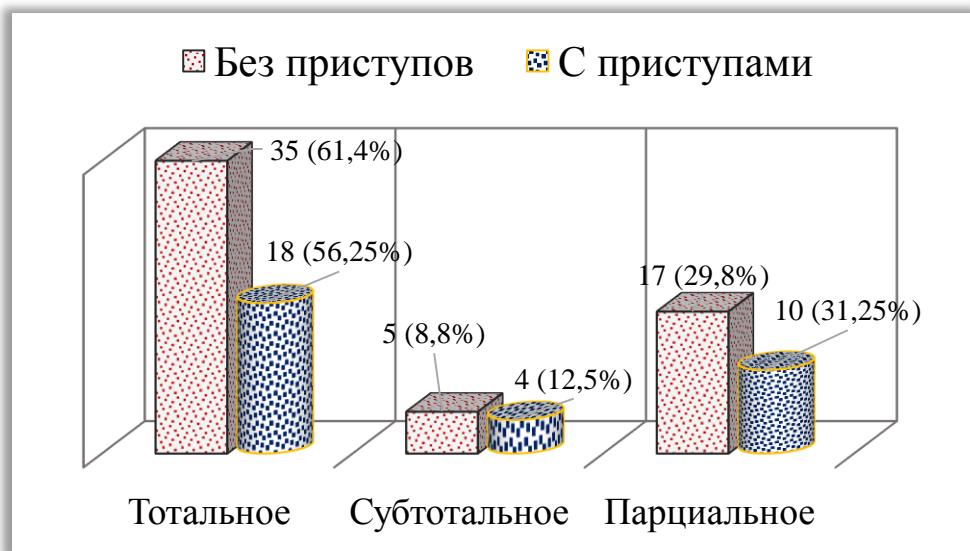


Рисунок 33. Объем выключения АВМ у больных с приступами и без приступов

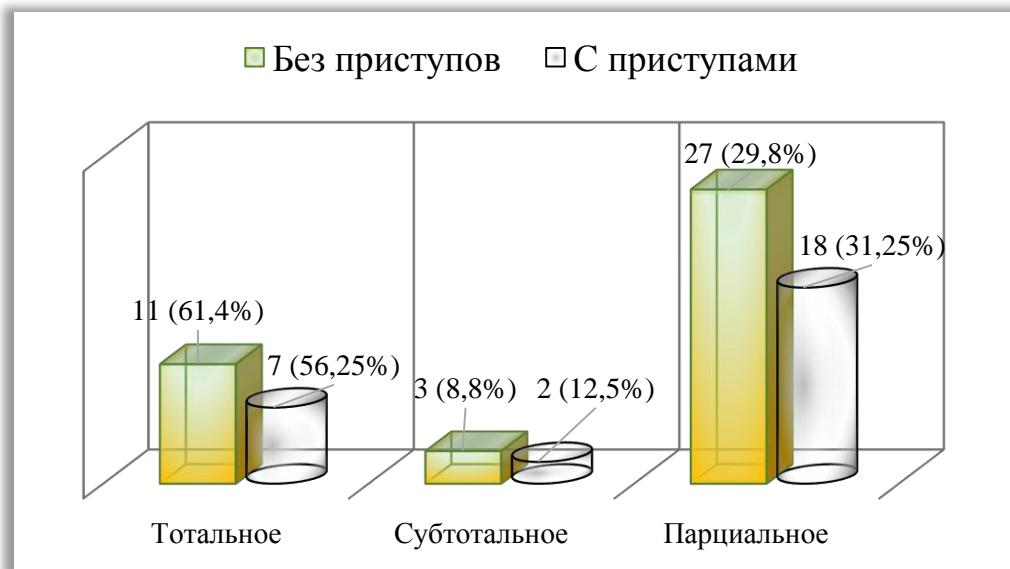


Рисунок 34. Объем эмболизации АВМ при ЭВЭ у больных с эпиприступами и без приступов

При комбинированном лечении (ЭВЭ+МХ, ЭВЭ+МХ+СРХ) тотальность выключения АВМ была значительно больше ($M \pm SEM = 96,2 \pm 2,54$), чем при лечении только ЭВЭ ($M \pm SEM = 78,7 \pm 4,05$, Критерий Манна-Уитни (U)= $200,5$, $p_{2-tailed} = 0,003$). Выявлена также зависимость степени выключения АВМ от ее типа по градации Spetzler&Martin (Критерий Крускала-Уоллиса (H_t)= $50,96$, $p < 0,0001$, Рисунок 35).

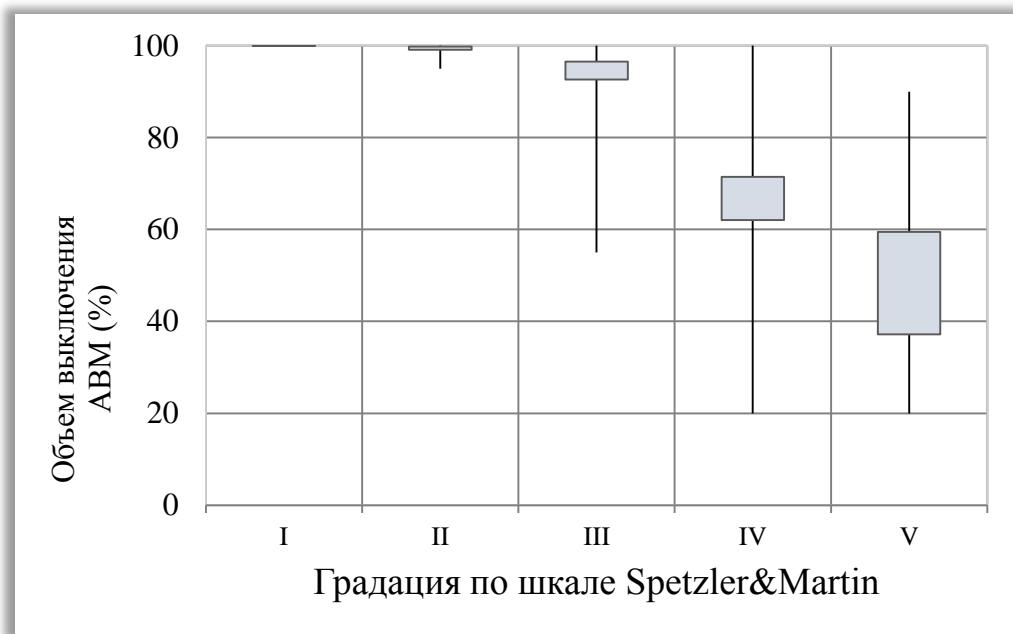


Рисунок 35. Отображен объем выключения АВМ в зависимости от ее градации по Spetzler&Martin

Нарастание неврологической симптоматики сразу после вмешательства в основном было связано с осложнениями во время операции и/или в раннем послеоперационном периоде. У двух пациентов в раннем послеоперационном периоде в течение нескольких дней наблюдалась ликворея из операционной раны (без последствий). У 10,29% (7 из 68) больных, получивших лечение ЭВЭ наблюдались интраоперационные осложнения. У одного пациента во время ЭВЭ развился тромбоз левой СМА; проведен тромболизис с применением «актилизе» (алтеплаза – фибринолитик, рекомбинантный активатор тканевого плазминогена), после интервенции неврологических осложнений не развились. В двух случаях наблюдались ретенция и разрыв микрокатетера без каких-либо последствий (катетеры удалены без осложнений). У четырех пациентов интраоперационный разрыв и/или перемещение микрокатетера с экстравазацией эмболизата, его

миграция и кровоизлияние стали причинами неврологических осложнений. Из них двое умерли в раннем послеоперационном периоде, у одного развилась грубая неврологическая симптоматика без значительной регрессии на фоне лечения. У 4-го больного неврологическая симптоматика на фоне лечения регрессировала на дооперационный уровень. Неврологический статус до и после вмешательств оценен по модифицированной шкале Рэнкина (результаты приведены в таблице 17).

Таблица 17. – Распределение больных по mRs до и после вмешательств

Баллы по mRs	Больные без эпиприступов (n=57 (%))		Больные с эпиприступами (n=32 (%))	
	До	После	До	После
0	11 (19,3)	2 (3,5)	8 (25)	2 (6,25)
1	30 (52,6)	27 (47,4)	14 (43,75)	9 (28,1)
2	8 (14)	16 (28,1)	5 (15,6)	10 (31,2)
3	5 (8,8)	6 (10,5)	3 (9,8)	6 (18,7)
4	2 (3,5)	4 (7)	2 (6,25)	4 (12,5)
5	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	1 (3,1)
6	-	2 (3,5)	-	0 (0)

До и после вмешательств пациенты с эпилептическими приступами и без приступов значительно не отличались друг от друга относительно неврологического статуса ($p=0,9$ и $p=0,32$, соответственно).

Из 21,34% (19/89) бессимптомных больных у 15 после вмешательств появлялись неврологические симптомы. У 30,34% (27/89) неврологическая симптоматика наросла на 1 балл, 8,99% (8/89) – 2 балла, 5,62% (5/89) – 3 балла и 1,12% (1/89) – 5 баллов (из-за операционной травмы при удалении АВМ, перестройки мозгового кровообращения, ишемических и/или геморрагических осложнений после ЭВЭ). В 5,62% (5/89) наблюдений после вмешательств отмечалось уменьшение неврологической симптоматики на 1 балл (в основном на фоне удаления внутримозговой гематомы). До и после вмешательств средний балл по mRs составил $M \pm SD = 1,3 \pm 1,11$ и $M \pm SD = 2,0 \pm 1,26$, соответственно (знаково-ранговый критерий Уилкоксона ($Z = -5,22$), $p_{2-tailed} < 0,0001$, Рисунок 36).

Выраженность изменений в неврологическом статусе значительно не отличалась в зависимости от метода лечения ($Ht=1,79$, $p=0,41$, Рисунок 36).

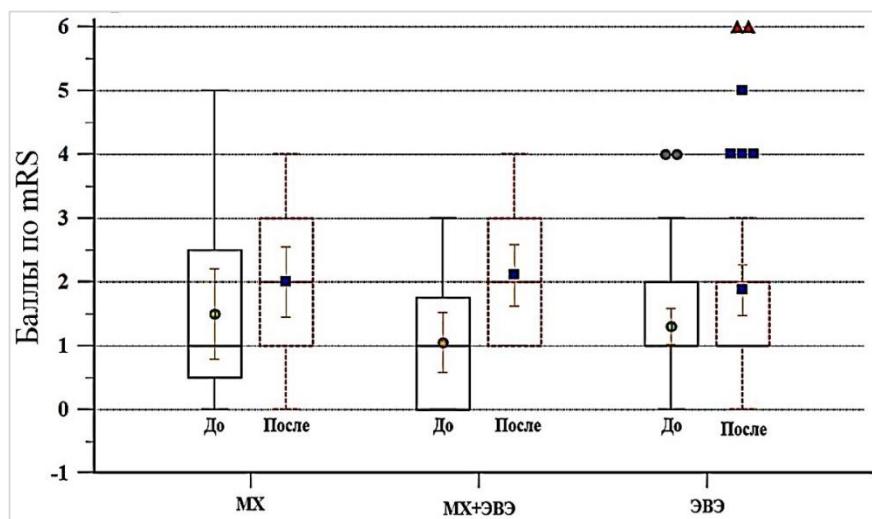


Рисунок 36. Выраженность неврологических симптомов до и после различных методов лечения

В раннем послеоперационном периоде больные по выраженности изменения неврологического статуса (по mRs (Rankin J., 1957)) значительно не отличились в зависимости от градации АВМ по шкале Spetzler&Martin ($Ht=5,41$, $p=0,35$, Рисунок 37), но отрицательная динамика чаще наблюдалась при среднем и большом объёме АВМ ($Ht=10,85$, $p=0,012$) и ее более глубокой топографии ($Ht=11,06$, $p=0,0114$).

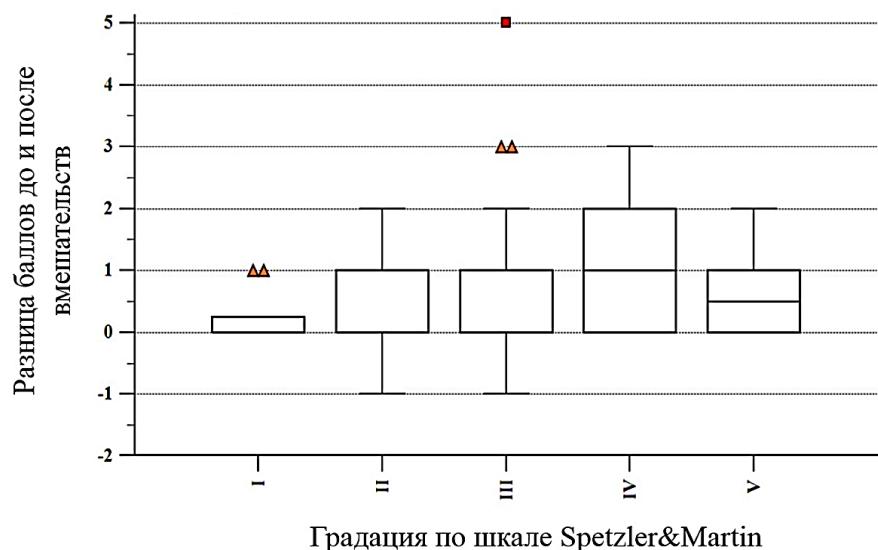


Рисунок 37. Отображена выраженность изменения неврологического статуса (по mRs) после вмешательств при различных типах АВМ (по шкале Spetzler&Martin)

У 5% (3/60) больных приступы возникли впервые после вмешательств, в одном случае они были генерализованными тонико-клоническими (после клипирования и частичного удаления АВМ), а у двух – простыми парциальными. У одного пациента припадки возникли во время введения эмболизата, что привело к перемещению микрокатетера и миграцию эмболизата в нормальные сосуды. В послеоперационном периоде из-за этого наблюдались ишемические осложнения, перифокальный отек мозговой ткани и два раза повторились фокальные приступы, у третьего приступы отмечались на вторые сутки после ЭВЭ.

В раннем послеоперационном периоде эпиприступы возобновились в 14,28% (4/28) наблюдений, по структуре были фокальными парциальными у трех и генерализованными (тонико-клонические) – у одного. В трех случаях пароксизмы отмечались на 1-2 сутки после ЭВЭ, а у четвёртого – на вторые сутки после удаления внутримозговой гематомы и АВМ. У этих пациентов СКТ головного мозга ВЧК не выявила.

Связь между методом лечения и возникновением эпилептических приступов в раннем послеоперационном периоде не выявлена ($p_{2-tailed}=0,707$). Развитие ранних «постэмболизационных» приступов часто сочетается с большим размером АВМ ($p_{2-tailed}=0,061$). Только в одном (20% (1/5)) случае эпилептические приступы наблюдались при эмболизации гистоакрилом, у остальных 80% (4/5) – при применении Onyx18 ($p_{2-tailed}=0,023$).

Таким образом, можем сказать, что тотальность выключения АВМ зависит от метода лечения (больше при хирургическом и комбинированном лечении) и градации АВМ по шкале Spetzler&Martin (почти 100% при I-II типах). Статистически значимая отрицательная динамика в неврологическом статусе в раннем послеоперационном периоде отмечалась при всех методах лечения без значительного отличия. Отрицательная динамика и ее выраженность чаще сочеталась с средним и большим объёмом узла АВМ и глубокой ее топографии. Возникновение эпилептических приступов в раннем послеоперационном периоде чаще наблюдается при больших размерах АВМ и эмболизации мальформации с применением Onyx.

4.2.3. Отдаленные результаты лечения

При изучении катамнеза обращали внимание на тотальность облитерации АВМ (СКА, МРА, селективная АГ), общее состояние, неврологический и психический статус, уровень социальной адаптации пациентов, наличие повторных кровоизлияний и эпилептических приступов в анамнезе, структуру и частоту приступов, прием АЭП, динамику ЭЭГ картины. На основе этих данных оценивали отдаленные результаты лечения.

Из 87 выписанных больных в период наблюдения умер один (1,15%) из-за ВЧК (у больного АВМ была удалена субтотально).

Повторные кровоизлияния встречались у 18% (9/50) пациентов. В двух случаях эти кровоизлияния произошли до вмешательств, а у остальных пациентов – в периоды между этапами ЭВЭ и/или СРХ. После тотальных эмболизаций и резекций АВМ повторных кровоизлияний не наблюдалось.

В отдаленном периоде наблюдения у 8,04% (7/87) пациентов, которым было проведено лечение ЭВЭ с применением гистоакрила выявлена частичная реваскуляризация АВМ, таких случаев при применении опух 18 не наблюдалось ($p_{2-tailed}=0,085$). Во всех случаях эмболизация АВМ была парциальной или субтотальной ($p_{2-tailed}=0,035$).

У 17,24% (15/87) пациентов проведена СРХ после ЭВЭ или ЭВЭ+МХ (кроме одного, который лечился только СРХ). У одного пациента через два года после получения лечения СРХ уменьшение объема АВМ не наблюдалось (до этого была проведена два этапа ЭВЭ) и в дальнейшем произведен 3 этап ЭВЭ с полным выключением АВМ. Больные, которые получили лечение СРХ за 25 мес. наблюдения в 73,3% (11/15) случаев достигнута полная облитерация АВМ (Рисунок 38).

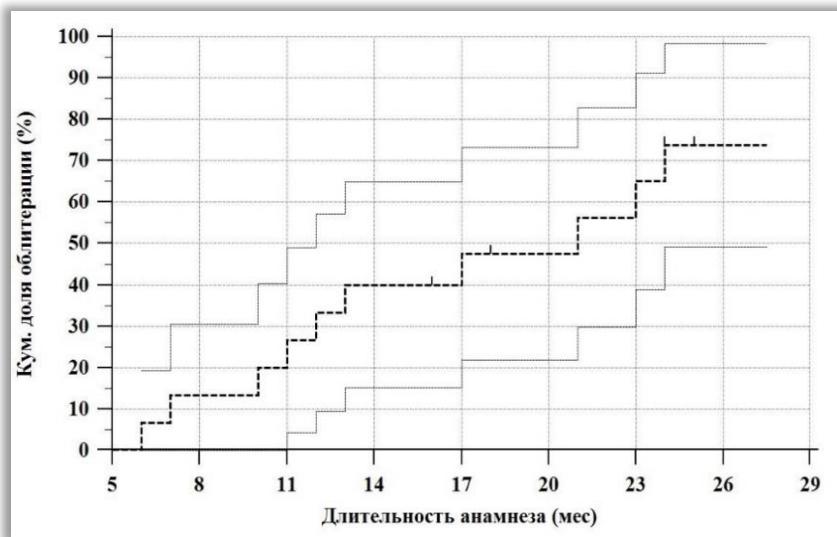


Рисунок 38. График Каплана-Майера показывает кумулятивную вероятность облитерации АВМ (%) и ее 95% доверительный интервал (CI) после получения лечения СРХ (на графике штрихами отмечены больные, у которых за определенный период наблюдения полная облитерация АВМ не достигнута).

Неврологический статус в отдаленном периоде лечения оценивался по mRs ($M \pm SD = 1,2 \pm 1,15$, таблица 18).

Таблица 18. – Распределение 87 больных по mRs в отдаленном периоде лечения (при последнем осмотре)

Баллы						
0	1	2	3	4	5	6
24,1% (21)	51,7% (45)	11,5% (10)	9,2% (8)	1,1% (1)	1,1% (1)	1,1% (1)

На Рисунке 39 отображена динамика выраженности неврологических симптомов. До операции и при последнем осмотре выраженность симптомов была значительно меньше, чем в раннем послеоперационном периоде (критерий Фридмана (F)=44,97, $p<0,001$). В отдаленном периоде лечения неврологические симптомы были более выраженным у тех пациентов, которые до вмешательства имели более выраженную неврологическую симптоматику (коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s)=0,684, 95% CI для r_s = от 0,554 до 0,781, $p<0,0001$, Рисунок 40).

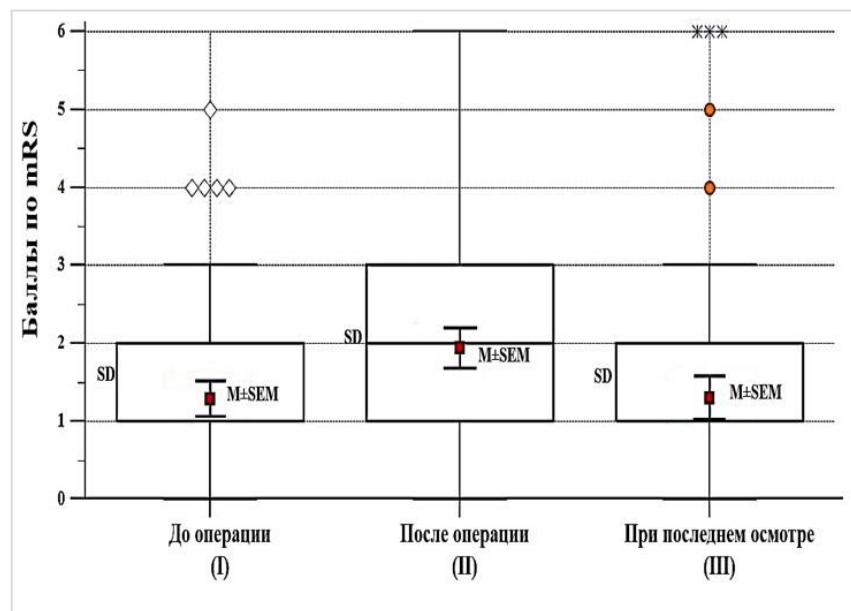


Рисунок 39. График показывает динамику неврологического статуса (отображены среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), стандартная ошибка среднего (SEM) и 95% CI. Разница между (I) и (III) статистически незначима ($p=0,66$)

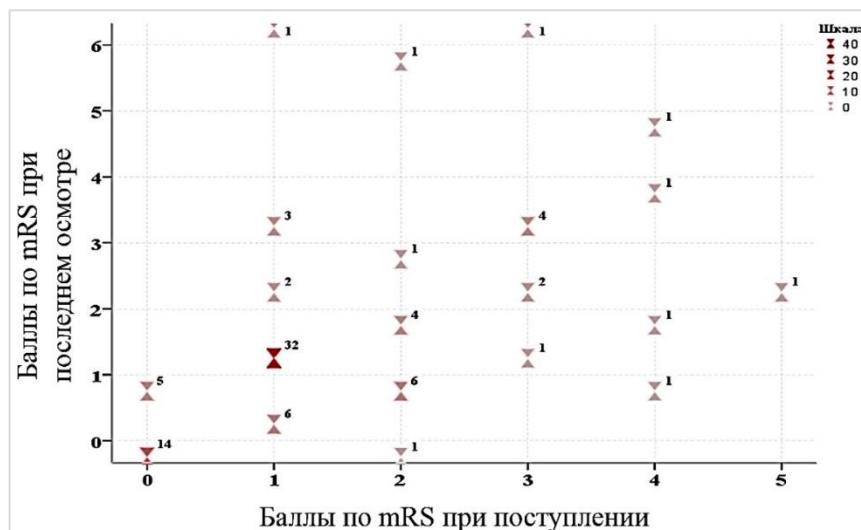


Рисунок 40. Корреляция между неврологическими состояниями до и после вмешательств (в отдаленном периоде)

Неврологическая симптоматика в отдаленном периоде лечения была менее выраженной у девочек ($Z=1,748$, $p_{2-tailed}=0,08$) и при манифестации заболевания эпилептическими приступами ($Z=1,927$, $p_{2-tailed}=0,054$). В тех случаях, когда АВМ имела глубокую топографию ($Z=2,139$, $p_{2-tailed}=0,0324$), большой размер ($r_s=0,273$, 95% CI для r_s = от 0,0691 до 0,456, $p=0,0095$), снабжалась из ветвей перфорантных артерий ($Z=2$, $p_{2-tailed}=0,045$) и дренировалась через глубокие вены ($Z=2,204$, $p_{2-tailed}=0,031$).

tailed=0,0275) результаты лечения были менее благоприятными. Выраженность неврологической симптоматики в отдаленном периоде лечения не зависела от метода лечения ($Ht=0,194$, $p=0,907$), это можно объяснить тем, что выбор метода лечения для каждого пациента осуществлялся весьма индивидуальным образом, учитывая особенности данной возрастной группы, клинического течения заболевания и анатомии АВМ, однако, не тотальное выключение АВМ коррелировалось с более выраженной неврологической симптоматикой ($r_s =-0,264$, 95% CI для r_s = от -0,118 до -0,0594, $p=0,0123$).

На основе катамнестических данных проведена оценка результатов лечения относительно эпилептических приступов. При этом проанализировали динамику структуры и частоты эпилептических приступов и ЭЭГ данных в зависимости от демографических факторов (возраст, пол), анатомических особенностей АВМ (локализация, топография, тип узла, размер, особенности кровоснабжения и дренирования), длительности анамнеза припадков и их частоты до лечения, методов лечения (МХ, ЭВЭ) и тотальности выключения АВМ. Эффективность контролирования эпиприпадков оценили по шкале Энгеля (Engel J., 2008). Исход приступов в зависимости от метода лечения приведен в таблице 19.

Таблица 19. – Распределение больных с эпиприступами в зависимости от метода лечения и исхода приступов по шкале Энгеля

Градация по шкале Энгеля	Метод лечения					Всего
	МХ	ЭВЭ	ЭВЭ+МХ	ЭВЭ+CPX	ЭВЭ+МХ +CPX	
I	80% (4)	25% (4)	75% (6)	50% (1)	0	46,9% (15)
II	20% (1)	43,75% (7)	12,5% (1)	50% (1)	100% (1)	34,4% (11)
III	0	25% (4)	12,5% (1)	0	0	15,6% (5)
IV	0	6,25% (1)	0	0	0	3,1% (1)
Всего	15,6% (5)	50% (16)	25% (8)	6,25% (2)	3,1% (1)	100% (32)

Таким образом, хирургическое лечение производилось у 43,75% (14/32) больных. В двух случаях удалены АВМ и арахноидальная киста (в одном случае в области полюса височной доли, а в другом – в задних отделах Сильвиевой щели). Хотя у этих пациентов после удаления АВМ ЭКоГ контроль показал уменьшение пароксизмальной активности, но только после иссечения кисты эта активность исчезала. При МХ исход по типу Engel I достигнут у 71,43% (10/14), II – 21,43% (3/14) и III – 7,14% (1/14). У одного пациента после полной эмболизации маленькой АВМ глубокой локализации полиморфные частые приступы сохранились, поэтому вторым этапом производили амигдалогиппокампэктомию и субпиальные трансекции в области правой височной доли (на основании данных ЭЭГ, МРТ, ПЭТ и ЭКоГ) без удаления АВМ. В отдаленном периоде отмечалось значительное клиническое улучшение (Engel II) и положительная динамика по ЭЭГ. У одного пациента после ЭВЭ и СРХ (без полной облитерации) проведена МХ, при этом значительная положительная динамика относительно приступов отмечена после удаления АВМ и эпилептического очага. Пациенты, которым произведены ЭВЭ исход по типу Engel I достигнут в 25% (4/16) наблюдений, II – 43,75% (7/16), III – 25% (4/16) и IV – 6,25% (1/16). Динамика эпилептических припадков приведена в таблице 20.

Таблица 20. – Динамика эпилептических приступов в зависимости от метода лечения

Исход	Метод лечения	
	МХ, ЭВЭ+МХ	Только ЭВЭ
Отсутствие приступов без приема АЭП	50% (6/12)	20% (2/10)
Отсутствие приступов на фоне приема АЭП	33,3% (4/12)	20% (2/10)
Улучшение	84,7% (12/14)	62,5% (10/16)
Без изменений	14,3% (2/14)	37,5% (6/16)
Начала приступов после лечения (в отдаленном периоде)	7,14% (1/14)	0% (0)

Регресс эпиприпадков чаще наблюдался при МХ лечении, чем ЭВЭ ($\chi^2_{Yates's}=4,74$, C=0,369, OR=7,5, 1-β=72%, p=0,03). Улучшением считалось полное исчезновение приступов или уменьшение их частоты и/или трансформация генерализованных тонико-клонических приступов в парциальные.

Контролирование за эпилептическими приступами считали полным если без приема или на фоне приема АЭП в течение 2 года приступы полностью отсутствовали. Сроки достижения такого исхода при МХ были значительно короче по сравнению с ЭВЭ (логранговский критерий Кокса-Мантелла (χ^2)=9,21, $p=0,0024$, соотношение вероятностей (Hazard Ratio)=4,85, 95% CI для HR=1,61-14,66, Рисунок 41). Как показывает график положительный эффект при МХ лечении достигается сразу после вмешательства. Это с одной стороны можно связать с тем, что при МХ тотальное выключение АВМ достигается одномоментно по сравнению с ЭВЭ, с другой стороны во время хирургического лечения кроме выключения АВМ в некоторых случаях удаляется и эпилептический очаг.

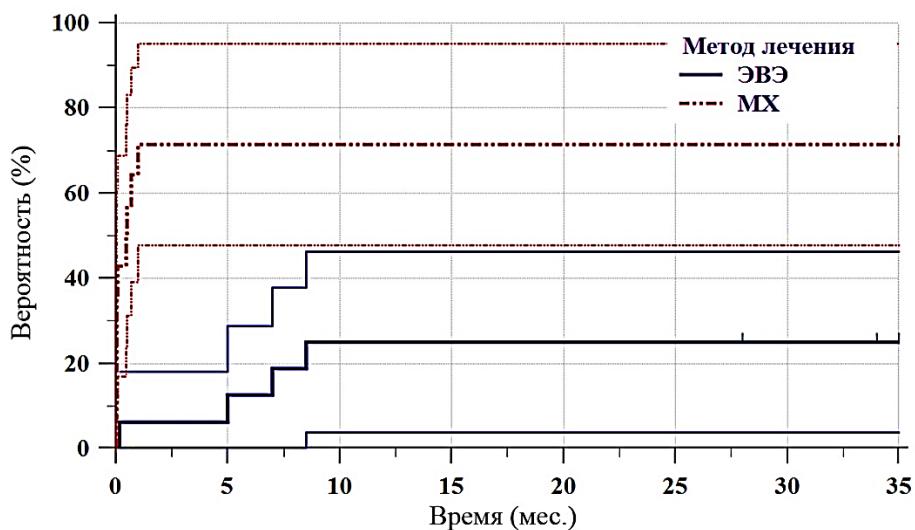


Рисунок 41. График Каплана-Мейера показывает кумулятивную вероятность достижения безприступного исхода (с 95% CIs) в течение наблюдения (более двух лет) после МХ и ЭВЭ АВМ (штрихами показаны больные выбывшие из-под наблюдения).

В целом, у 12,5% (4/32) больных эпилептические приступы появились после вмешательств, при этом у 3-х в раннем послеоперационном периоде, а у одного в отдаленном периоде. Припадки, которые начались у двух пациентов сразу после ЭВЭ полностью прошли в период наблюдения. У одного больного приступы появились в отдаленном периоде после клипирования и частичного удаления АВМ и учащались после повторной операции (полное удаление АВМ без ЭКоГ мониторинга и удаления эпилептического очага). У четвертого пациента (приступы

появились в раннем периоде после МХ) в отдаленном периоде приступы на фоне приема АЭП не наблюдались.

Динамика ЭЭГ паттерна у больных с АВМ, сопровождающимися эпилептическими припадками показана в таблице 21. При МХ лечении АВМ положительная динамика (ретресс пароксизмальных форм активности, грубых диффузных изменений, очаговой медленноволновой активности) наблюдалась значительно чаще по сравнению с лечением только эмболизацией ($\chi^2=7,32$, С=0,43, $p=0,026$).

Таблица 6. – Динамика биоэлектрической активности мозга у 32 больных с эпиприступами в зависимости от метода лечения

Динамика	МХ, ЭВЭ+МХ	ЭВЭ	Всего
Улучшение	78,6% (11)	33,3% (6)	53,1% (17)
Без перемен	14,3% (2)	61,1% (11)	40,6% (13)
Ухудшение	7,1% (1)	5,6% (1)	6,3% (2)

В отдаленном периоде лечения кроме методов лечения на исход эпиприступов значительно также влиял объем выключения АВМ. При этом totalное выключение АВМ значительно коррелирует с исходом по типу Engel I ($r_s=-0,736$, 95% CI для r_s от $-0,863$ до $-0,521$, $p<0,0001$, Рисунок 42). Более эффективное контролирование приступов при МХ объясняется и тем, что totalность выключения АВМ при этом значительно больше чем при ЭВЭ ($\chi^2=9,04$, $p=0,011$).

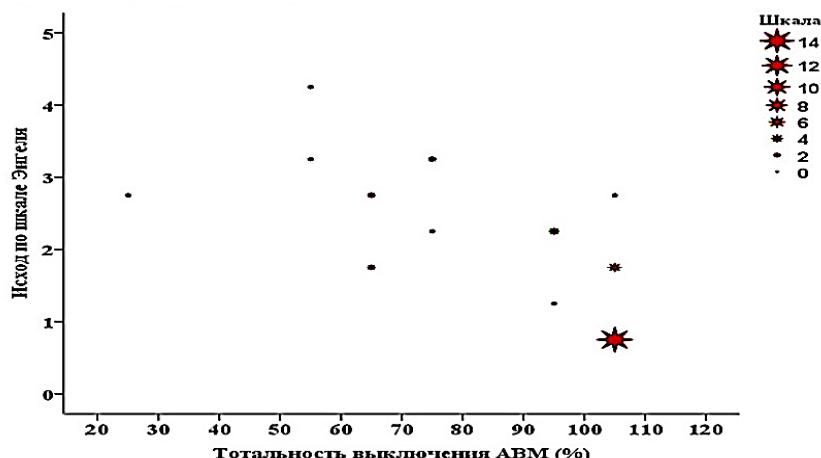


Рисунок 42. График разброса (scattergraph) отображает исход эпиприступов (по шкале Engel) в зависимости от тотальности выключения АВМ

Те пациенты, у которых эпилептические приступы были редкими до начала лечения, в отдаленном периоде после вмешательств исход по типу Engel I наблюдался значительно чаще, чем при частых приступах ($\chi^2=9,19$, $p=0,027$, Рисунок 43).

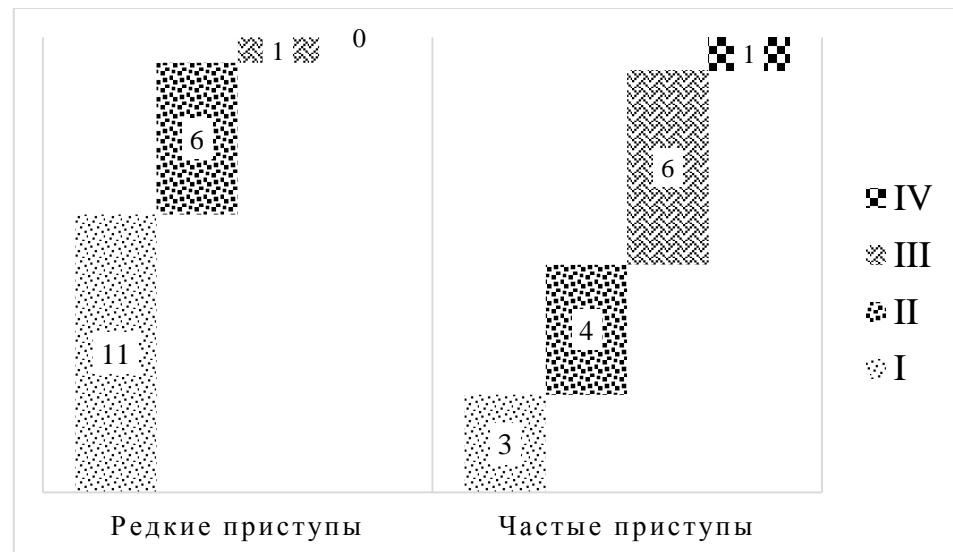


Рисунок 43. Исход лечения по шкале Энгеля в зависимости от частоты эпиприступов на предоперационном периоде

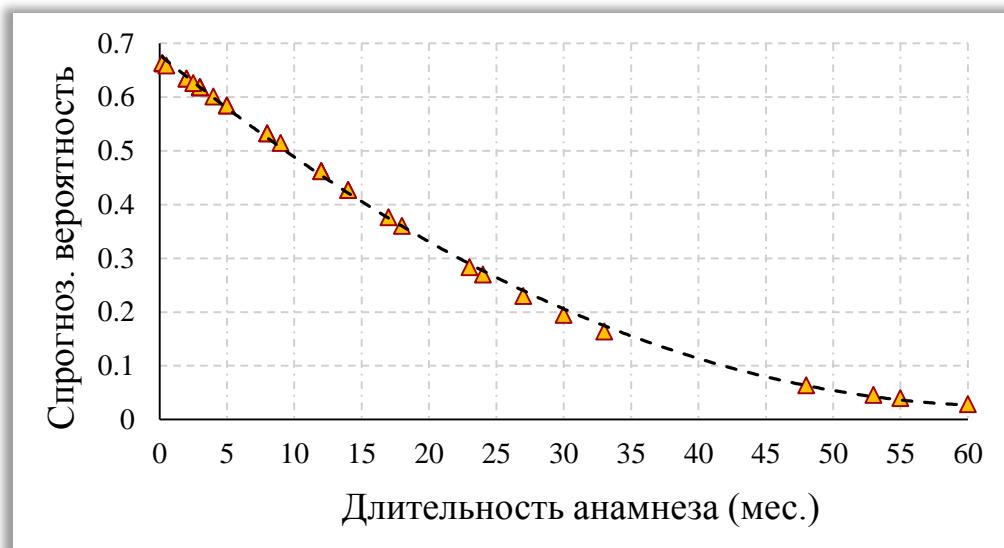


Рисунок 44. Спрогнозированная вероятность исхода лечения по типу Engel I в зависимости от длительности анамнеза приступов до операции

Кроме частоты приступов, на результаты лечения также влияет длительность анамнеза заболевания. Как показано на Рисунке 44 спрогнозированная вероятность исхода приступов по типу Engel I коррелирует с коротким анамнезом

заболевания до начала лечения ($\beta_0=0,69$, $\beta=-0,07$, $\widehat{SE}=0,036$, Wald=3,87, $p=0,049$, $\widehat{OR}=0,93$, 95% CI (\widehat{OR})=0,869-0,99).

В отдаленном периоде лечения из анатомических характеристик АВМ только ее размер имел статистически значимая роль для исхода приступов по типу Engel I. На Рисунке 45 демонстрирована спрогнозированная вероятность исхода приступов по типу Engel I в зависимости от среднего диаметра АВМ ($\beta_0=2,4$, $\beta=-0,083$, $\widehat{SE}=0,037$, Wald=4,98, $p=0,0256$, $\widehat{OR}=0,92$, 95% CI (\widehat{OR})=0,8554-0,9899). Исход по типу Engel I также значительно чаще наблюдался при АВМ I-III (по градации Spetzler&Martin), чем при IV-V типов ($p_{2-tailed}=0,044$, Рисунок 46).

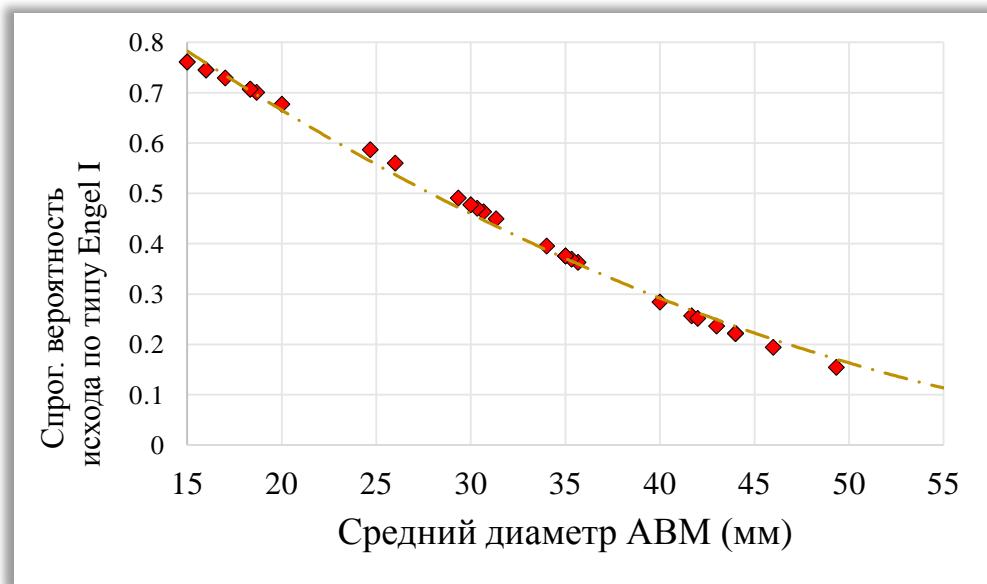


Рисунок 45. Исход лечения по шкале Энгеля в зависимости от размера артериовенозной мальформации

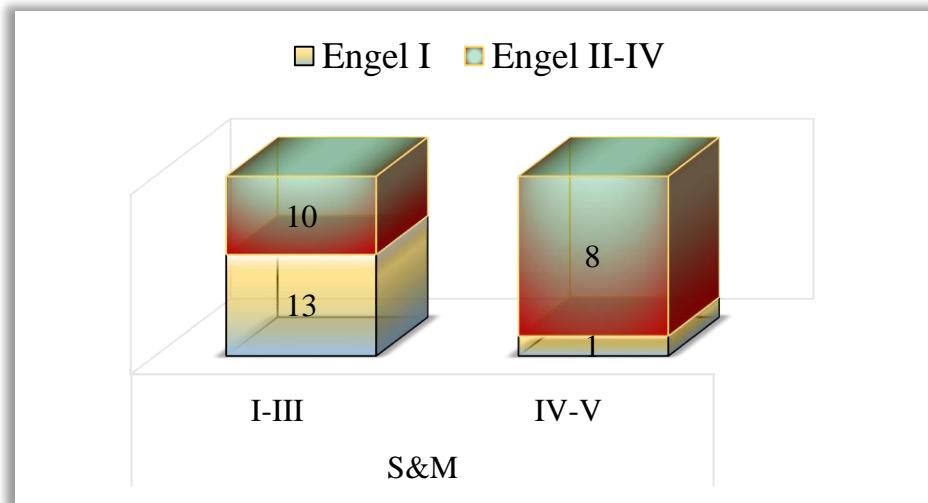


Рисунок 46. Исход лечения по шкале Энгеля в зависимости от градации Spetzler&Martin

Эпиприпадки чаще регрессировали (исход по типу Engel I) в тех случаях, когда заболевание манифестирувало кровоизлиянием или ОНД, не связанным с кровоизлиянием ($p_{2-tailed}=0,0084$, Рисунок 47).

Эффективность контролирования приступов не имел значительную зависимость от демографических факторов (пол, возраст – $p>0,9$ и $p>0,85$, соответственно).

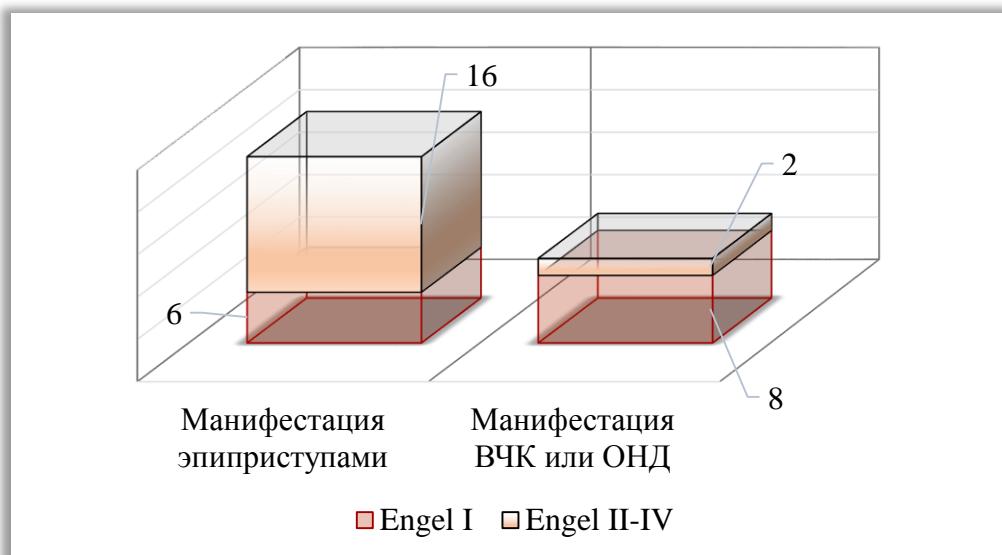


Рисунок 47. Исход эпиприступов в зависимости от типа манифестации заболевания

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены результаты комплексного обследования и лечения 89 детей с церебральными АВМ, которые поступили в отделение нейрохирургии детского возраста «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» в период с 1998 по 2015 годы. Во время манифестации заболевания возраст пациентов варьировал от 1 до 17 лет, число детей мужского и женского пола было почти одинаковым (1,12:1). Преобладали пациенты в возрасте от 8 до 15 лет (72%).

На основе полученных данных проведён подробный анализ анамнеза и клинического течения заболевания, оценивались состояния пациентов в раннем послеоперационном и в отдалённом периодах. В частности, выраженность неврологической симптоматики оценена по модифицированной шкале Рэнкина (mRs), а исход эпилептических приступов – по шкале Энгеля. Подробно проанализированы клиническая картина эпилептических приступов (частота, структура, длительность анамнеза, эффективность контролирования приступов на фоне лечения АЭП до и после вмешательств). На основании селективной ангиографии и методов нейровизуализации оценены анатомические особенности АВМ (размер, локализация, топография, питающие артерии и дренирующие вены, структура клубка АВМ), наличие сопутствующих патологий (гидроцефалия, арахноидальные кисты). Функциональные методы нейровизуализации (МР-трактография, МРТ-спектроскопия, фМРТ, ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$, СКТ-перфузия) применялись для планирования хирургического лечения в тех случаях, когда АВМ была расположена вблизи от ФЗЗ, а также для выявления зон измененного метаболизма и перфузии, характерного для эпилептогенного очага. С помощью ТКДГ оценивали изменения гемодинамики после лечения, а также использовали с целью интраоперационной нейронавигации для выявления глубоко расположенных АВМ, их афферентов и дренирующих вен, а также контролировали totalность удаления мальформации. ЭЭГ обследованием оценивали биоэлектрическую активность мозга, особенно у больных с эпилептическими приступами, для выявления очага эпилептической активности перед

планированием хирургического лечения, а также для оценки результатов вмешательств в динамике и эффективности и/или необходимости лечения антиконвульсантами.

Задачей нашего исследования было выявление факторов, способствующих развитию пароксизмов при АВМ головного мозга, в частности, демографических факторов (возраст, пол), анатомических особенностей АВМ (локализация, топография, размер, ангиоархитектоника), сопутствующих патологий (гидроцефалия, арахноидальные кисты, пороки развития коры головного мозга), анамнеза ВЧК или ОНД, не связанного с кровоизлиянием. Кроме этого, выявление факторов, имеющих значение для эффективного контролирования припадков (в частности, метод лечения). Целью решения этих задач являлась – прогнозирование риска развития эпилептических приступов в зависимости от вышеперечисленных факторов и на основе полученных данных обследований и результатов лечения разрабатывать оптимальную тактику ведения больных с АВМ, сопровождающимися эпилептическими приступами.

Клиническая картина заболевания была весьма разнообразной: манифестация АВМ ВЧК наблюдалась в 50,6% случаев, эпилептическими припадками – 19,1%, ОНД, несвязанным с кровоизлиянием (псевдотумарозный тип) – 9%, головными болями – 3,4%, смешанным типом – 14,5%, а в 3,4% случаев АВМ была как случайной находкой. У 9/32 (28,125%) пациентов пароксизмы отмечались после ВЧК, а в 2-х наблюдениях ВЧК развились после появления приступов. В целом, приступы наблюдались у 35,95% (32/89), а ВЧК – 56,18% (50/89). Кумулятивный риск повторного кровоизлияния в период наблюдения (в течение 55 месяцев) достигался до 22% (произошло до начала лечения или в период между этапами ЭВЭ). Пациенты с ВЧК при поступлении имели более выраженные неврологические симптомы по сравнению с теми, у которых заболевание манифестировало эпилептическими приступами. Эти данные сопоставимы с данными, приведенными другими исследователями (Mast H., 1997; Al-Shahi R., 2001; Bristol R.E., 2006; Flemming K.D., 2011).

Подробный анализ структуры пароксизмов совместно с инструментальными методами обследования помогают установить локализацию эпилептогенного очага. Динамика структуры припадков позволяет оценить эффективность различных методов лечения. У 9/32 (28,125%) пациентов приступы были парциальными (простыми или сложными), 10/32 (31,25%) – парциальными с вторичной генерализацией, а в 13/32 (40,625%) случаев – генерализованными тонико-клоническими. По частоте пароксизмов пациенты значительно отличались друг от друга. Установлено, что при длительном анамнезе заболевания приступы постепенно становятся более частыми ($p=0,02$) и трудно поддаются к лечению ($p=0,049$).

Эпилептические приступы почти в два раза чаще встречались у пациентов мужского пола (1:2,2, $p=0,042$). Такие данные представляют и другие исследователи (Josephson C.B., 2011; Englot D.J., 2012; Garcin B., 2012). У детей с АВМ младше 7 лет риск развития приступов был значительно больше, чем в возрасте от 8 до 17 лет (1,81:1, $p=0,044$).

Одним из важных факторов, способствующих развитию эпилептических приступов было расположение мальформации, в частности, ее поверхностная топография ($p=0,00027$). АВМ, расположенные в ЗЧЯ и в области базальных структур и желудочков не манифестировались приступами, но при этом ВЧК, гипертензионно-гидроцефальный синдром и выраженные неврологические дефициты встречались не реже. Манифестация заболевания различными клиническими проявлениями значительно зависела от размера АВМ, что было показано с помощью мультиномиального логистического регрессионного анализа. В частности, оказалось, что риск развития ВЧК может достигнуть до 80% при АВМ меньше 15мм, а риск развития эпилептических приступов и ОНД, не связанного с кровоизлиянием при АВМ 55мм и больше достигается до 50% и 40%, соответственно ($p=0,00043$, $p=0,00037$). Для среднего размера АВМ (со средним диаметром 37-40мм) риски манифестации заболевания ВЧК, приступами или ОНД, не связанного с кровоизлиянием равняются. Чем больше была АВМ по размеру, тем снабжающих бассейнов были больше ($p<0,0001$). Это, по видимому, может

оказаться одним из основных причин того, что при маленьких АВМ риск ВЧК значительно больше.

Локализация АВМ в лобных и височных долях значительным образом сочеталась с манифестацией АВМ пароксизмами ($p=0,027$ и $p=0,047$, соответственно). Спрогнозированная вероятность развития эпилептических приступов при локализации АВМ в лобных долях достигает около 43% (оценена с помощью мультифакториальной логистической регрессионной модели). Эта взаимосвязь ожидалась ввиду известного факта низкого порога эпилептизации лобных и височных долей, который связан с их анатомо-функциональными особенностями (наличие пейсмекерных нейронов, отсутствие следовой гиперполяризации в структуре потенциала действия пирамидных нейронов гиппокампа и возвратное возбуждение пирамидных нейронов коры (Хачатрян В.А., 1986; Spencer D.D., 1984).

При однофакторном анализе манифестация заболевания эпилептическими приступами статистически значимым образом сочеталась с кровоснабжением АВМ из бассейнов ПМА и СМА, поверхностной локализацией венозных дренажей и их варикозным расширением. Однако, мультифакторный анализ показал, что только снабжение АВМ из бассейна СМА и наличие варикозных расширенний венозных дренажей являются статистически значимыми предикторами для манифестации АВМ эпиприпадками ($p=0,03$ и $p=0,046$, соответственно).

Таким образом, по нашим данным, факторами, способствующими развитию эпилептических приступов при АВМ головного мозга у детей являлись – мужской пол, большой размер АВМ, ее поверхностная топография и локализация в лобных и височных долях, снабжение узла АВМ из бассейна СМА и варикозные расширения дренирующих вен.

План лечения для каждого пациента был весьма индивидуальным и основывался на данных клинических и инструментальных методов обследований (особенности возрастной группы, клинической картины, ангиоархитектоники и расположения АВМ). На основании ЭЭГ паттерна, данных нейровизуализации, клинической картины (структура и частота приступов, эффективность их

контролирования с помощью АЭП) и интраоперационной ЭКоГ, кроме выключения АВМ в некоторых случаях определили и удалили также очаги эпилептической активности.

В 16/89 (18%) случаев ЭВЭ производили с целью подготовки больных для открытого удаления АВМ. Предхирургическая эмболизация уменьшала риск интраоперационных осложнений, увеличивала объем резекции АВМ и улучшала окончательные результаты лечения. Комбинированный подход применяли в основном для АВМ I-II типов по градации Spetzler&Martin (17,98% (16/89)). В этой группе больных (ЭВЭ+МХ) тотальность выключения АВМ составила 93,75%. У 38/89 (42,7%) пациентов ЭВЭ являлась как основным методом лечения, при этом полное выключение АВМ достигнуто в 18/38 (47,4%) наблюдений. При больших и распространенных АВМ достигнута субтотальная или парциальная эмболизация АВМ (52,63%). В этих случаях даже неполное выключение АВМ значительно уменьшает симптомы, связанные с феноменом «обкрадывания» (головные боли, ОНД, эпилептические приступы). У 20/89 (22,47%) пациентов с маленькими и поверхностными АВМ (в некоторых случаях с паренхиматозной гематомой) применили только МХ лечение без предварительной эмболизации. В этой группе больных тотальное выключение АВМ достигнуто в 19/20 (95%) случаев. 11/89 (12,36%) пациентам кроме ЭВЭ произведена также СРХ. Такой подход применялся в тех случаях, когда анатомические особенности АВМ (маленькие и извивные афференты, транзитные ветви) не позволяли достигнуть полной эмболизации и дальнейшая интервенция (ЭВЭ и МХ) была связана с большими рисками (в основном АВМ базальных отделов и ЗЧЯ). У одного пациента проводилась только СРХ, а у трех – ЭВЭ+МХ+СРХ. У 73,3% пациентов (11/15), которые лечились еще и СРХ в течение два года наблюдения достигнута полная облитерация АВМ. Таким образом, комбинированное лечение АВМ позволяет, в ряде случаев, достигнуть значительной степени радикальности выключения АВМ, что является основным фактором для предотвращения повторных кровоизлияний и эффективного контролирования эпилептических приступов. Подобные результаты приносят и

другие исследователи (Yeh H.S., 1990; Hoh B.L., 2002; Hyun S.J., 2012; Baranoski J.F., 2014; Josephson C.B., 2012; Lv X., 2010).

Нарастание неврологической симптоматики в раннем послеоперационном периоде было связано с интраоперационными и/или послеоперационными осложнениями. В целом, летальный исход наблюдался в трех случаях (3,37%), при этом двое умерли в раннем послеоперационном периоде из-за интраоперационных осложнений (после ЭВЭ), а третий пациент (с манифестацией заболевания эпилептическими приступами) умер в период амбулаторного наблюдения из-за первичного ВЧК (АВМ была удалена неполностью). У пациентов до вмешательств средний балл по mRs составил $M \pm SD = 1,3 \pm 1,11$, а после вмешательств – $M \pm SD = 2,0 \pm 1,26$ ($p_{2-tailed} < 0,0001$). В зависимости от методов лечения (ЭВЭ, МХ) больные по выраженности ухудшения неврологического статуса значительно не отличились друг от друга ($p=0,41$). После вмешательств неврологическая симптоматика была более выраженной при больших размерах АВМ ($p=0,012$) и при их глубокой топографии ($p=0,0114$). В отдаленном периоде лечения средний балл по mRs составил $M \pm SD = 1,2 \pm 1,15$. У 24,1% пациентов полностью отсутствовали симптомы (0б. по mRs). В 51,7% случаев наблюдалась легко выраженные общемозговые симптомы (головные боли, головокружение, ухудшение памяти, гипервозбудимость, нарушение сна, снижение работоспособности и т.д.) (16.). Грубые неврологические симптомы остались у 2,2% пациентов. При эпилептическом типе течения АВМ исход неврологического статуса в отдаленном периоде лечения был более благоприятным по сравнению с геморрагическим типом ($p_{2-tailed}=0,054$). Неврологическая симптоматика также была более выраженной при глубокой топографии и большом размере АВМ, при ее снабжении из перфорантных ветвей и при дренировании через глубокие вены ($p_{2-tailed}=0,0324$, $p=0,0095$, $p_{2-tailed}=0,045$, $p_{2-tailed}=0,0275$, соответственно).

Тотальность выключения АВМ была значительно больше при МХ и ЭВЭ+МХ по сравнению с ЭВЭ и ЭВЭ+СРХ ($p_{2-tailed}=0,003$). Это значительным образом связано с тем, что для МХ лечения были выбраны те пациенты, у которых АВМ имели сравнительно маленькие размеры и поверхностную топографию, а

только ЭВЭ произведена в основном для средних и больших по размеру АВМ (при АВМ I-III типов по градации Spetzler&Martin объем выключения был значительно больше по сравнению с IV-V типов ($p<0,0001$)).

У трех пациентов в раннем послеоперационном периоде появились эпилептические приступы (у 1-го после МХ, а у двух после ЭВЭ). В отдаленном периоде приступы появились у 1-го пациента после МХ лечения. Приступы, которые появились после ЭВЭ в отдаленном периоде проходят или легче контролируются по сравнению с теми, которые появились после МХ лечения. Ранние постэмболизационные приступы часто наблюдались при больших размерах АВМ ($p_{2-tailed}=0,061$). Возобновление эпилептических припадков в раннем послеоперационном периоде с изменением частоты и структуры приступов, а также ЭЭГ картины (по сравнению с предоперационными данными) может свидетельствовать о появлении новых очагов эпилептической активности из-за хирургической травмы при МХ и ишемически-геморрагических осложнений при ЭВЭ. В целом, ранние послеоперационные эпиприступы после ЭВЭ чаще наблюдались при применении Onyx18, чем гистоакрила ($p_{2-tailed}=0,023$). Это первую очередь можно связать с развитием перифокального отека сразу после ЭВЭ из-за вазотоксичности DMSO.

Реваскуляризация АВМ в период наблюдения отмечалась у 8,04% (7/87) пациентов, которым была произведена эмболизация АВМ гистоакрилом. Такие случаи при применении Onyx18, а также при тотальной эмболизации АВМ не наблюдались.

В отдаленном периоде лечения эффективность контролирования эпилептических приступов (на фоне лечения АЭП или без него) оценили по шкале Энгеля. Безприступный исход (отсутствие приступов в течение два года) отмечался у 46,875% (15/32) пациентов, но шестеро из них еще продолжали применять АЭП. В целом, улучшение отмечалось у 75% (24/32) пациентов, а в 18,75% (6/32) наблюдений значительных изменений не наблюдались. При хирургическом методе лечения результаты относительно контроля эпилептических приступов были лучше, чем при ЭВЭ ($p=0,03$). Сроки достижения безприступного исхода при

МХ лечении были значительно короче, чем при ЭВЭ ($p=0,0024$). При МХ лечении мальформация в основном выключается полностью, а в некоторых случаях удаляется и эпилептогенный очаг под ЭКоГ контролем, что увеличивает вероятность устранения пароксизмов.

Кроме методов лечения на окончательный результат влияли и некоторые другие факторы. Эффективность контролирования приступов не зависел от демографических факторов (пол, возраст). Исход по типу Engel I чаще наблюдался при маленьких размерах ($p=0,0256$) и I-III типах АВМ по градации Spetzler&Martin ($p_{2-tailed}=0,044$). Другие анатомические факторы не имели значительное влияние на исход эпиприступов. Припадки также легче контролировались (исход по типу Engel I) при манифестации заболевания ВЧК и ОНД ($p_{2-tailed}=0,0084$), тотальном выключении АВМ ($p<0,0001$), недлительном анамнезе заболевания ($p=0,049$) и при редких приступов на предоперационном периоде ($p=0,027$). Длительность анамнеза заболевания влияет также на частоту эпилептических приступов – со временем эпилептогенные очаги становятся более устойчивыми, формируются сложная эпилептическая система с появлением иных очагов, что снижает вероятность их устранения и следовательно влияет на результат лечения. В литературе таких данных отдельно для детской возрастной группы не существуют, но подобные результаты получены в сериях исследований, включающих в основном взрослых больных (Yeh H.S., 1990; Hoh B.L., 2002; Hyun S.J., 2012; Lv X., 2010; Englot D.J., 2012).

Конечно, хорошие результаты при МХ значительным образом связаны с тем, что для МХ лечения отбирали пациентов, у которых мальформация имела поверхностную топографию, маленькие размеры, однако, мультифакториальный анализ показывает, что МХ метод лечения является статистически значимым независимым предиктором для исхода по типу Engel I (даже при сравнении с пациентами, у которых эмболизация была тотальной). Это можно объяснить тем, что открытой хирургией удаляется не только АВМ, которая имеет механическое воздействие на кору головного мозга, но при необходимости и эпилептогенный очаг, часто находящийся вблизи АВМ. Однако, по структуре приступов и данным

ЭЭГ локализация эпилептогенного очага не всегда совпадает с локализацией АВМ, при этом часто в процесс вовлекаются медиобазальные отделы ипсилатеральной височной доли. Иногда развитию приступов способствуют сопутствующие патологии (например, арахноидальные кисты). В тех случаях, когда планировали МХ лечение пациентов, у которых приступы не контролировались на фоне лечения АЭП, подробное предоперационное обследование (функциональная МРТ, ПЭТ, ЭЭГ), анализ структуры приступов, а также ЭКоГ во время операции помогали определить и удалить очаги эпилептической активности. Таким образом, подробное предоперационное обследование (клиническое и инструментальное) и анализ полученных данных помогают прогнозировать течение заболевания, планировать комплексное лечение, учитывая индивидуальные особенности пациентов и АВМ. Таким подходом можно достигнуть максимально хорошим результатам, в том числе и эффективному контролированию эпилептических приступов.

ВЫВОДЫ

1. У детей с АВМ эпилептические приступы наблюдались в 35,95% (32/89) случаев и занимали второе место после ВЧК. В 19,1% (17/89) случаев манифестация АВМ начиналась эпиприпадками. В 10,11% (9/89) случаев приступы развивались во время кровоизлияния (15,625% (5/32)) или после него (12,5% (4/32)), в среднем, в течение 3,5 лет. У детей мужского пола эпилептические приступы наблюдались более чем в два раза чаще ($p=0,024$). Пароксизмы также чаще наблюдались у детей младше 7 лет ($p=0,044$);

2. Поверхностная топография ($p=0,00027$) АВМ, их локализация в височных ($p=0,047$) и лобных ($p=0,027$) долях, снабжение из бассейна СМА ($p=0,03$), большие размеры ($p=0,00043$) и варикозные расширения дренирующих вен ($p=0,046$) являлись статистически значимыми предикторами, способствующими развитию эпилептических приступов при АВМ головного мозга у детей. Локализация АВМ в ЗЧЯ, в области базальных структур и желудочках не сочетались с эпилептическим типом манифестации заболевания;

3. Структура и частота приступов у детей с АВМ разнообразные: преобладали первично-генерализованные тонико-клонические (40,625% (13/32)) и вторично-генерализованные приступы (31,25% (10/32)). Простые и сложные парциальные приступы наблюдались в 21,88% (7/32) и 6,25% (2/32) случаев, соответственно. Приступы были ежедневными или еженедельными в 15,625% (5/32) случаев, частыми (1-3 раза в мес.) – 34,375% (11/32) и редкими (1-2 раза в год) – 50% (16/32). При этом между длительностью анамнеза до операции и частотой пароксизмов имеется взаимосвязь – при длительном протяжении заболевания до вмешательства отмечено увеличение частоты наблюденных пароксизмов ($p=0,02$);

4. В отдаленном периоде после лечения безприступный исход отмечался у 46,9% (15/32) пациентов. В целом, у 75% (24/32) больных наблюдался регресс проявлений эпилепсии, а в 18,75% (6/32) случаев клинические и ЭЭГ проявления не изменились. Положительная динамика в паттерне ЭЭГ значительно чаще

наблюдается при микрохирургическом и комбинированном лечении АВМ ($p=0,026$). При микрохирургическом лечении безприступный исход наблюдался чаще, чем при внутрисосудистой эмболизации ($p=0,03$). Сроки достижения безприступного исхода при МХ значительно короче, чем при эмболизацией ($p=0,0024$), что значительным образом связано с тем, что открытой хирургией полностью выключается АВМ, а в некоторых случаях удаляется и эпилептогенный очаг;

5. Статистически значимая динамика проявлений эпилепсии после хирургического лечения (исход по типу Engel I) часто достигалась при маленьких размерах ($p=0,0256$) и I-III типах АВМ по градации Spetzler&Martin ($p=0,044$). Другие анатомические факторы, а также пол и возраст не имели значительного влияния на исход пароксизмов. Приступы также чаще регрессировали (исход по типу Engel I) при манифестации заболевания кровоизлиянием и очаговым неврологическим дефицитом, не связанным с ВЧК ($p=0,0084$), тотальном выключении АВМ ($p=0,00011$), коротком анамнезе заболевания ($p=0,049$) и при редких приступов до вмешательства ($p=0,027$);

6. Эпилептогенный очаг часто находится вблизи АВМ, однако, по структуре приступов и данным ЭЭГ не всегда совпадает с локализацией АВМ и может располагаться в отдаленности от нее. В частности, при локализации АВМ в височных долях часто в процесс эпилептогенеза вовлекаются медиобазальные структуры ипсилатеральной височной доли, а в некоторых случаях эпилептогенезу способствуют сопутствующие АВМ патологии (например, арахноидальные кисты);

7. У детей с артериовенозными мальформациями, сопровождающимися эпилептическими припадками подробный анализ проявлений эпилепсии, МРТ обследование, ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$, интраоперационная ЭКоГ позволяют улучшить алгоритм выбора хирургической тактики. Многоэтапное применение эмболизации и микрохирургического удаления АВМ с интраоперационным ЭКоГ мониторингом увеличивает эффективность как выключения мальформации из кровообращения,

так и устраняет ее как эпилептического очага, что во многом определяет безприступный исход после хирургического лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с АВМ головного мозга необходимо проводить клиническое и инструментальное обследования (АГ, ТКДГ, МРТ, СКТ, а при необходимости функциональную нейровизуализацию). На основании полученных данных подробно анализировать особенности клинического течения заболевания, анатомические особенности АВМ (ангиоархитектонику, топографию, локализацию, размер). У пациентов с эпилептическими припадками оценить структуру приступов, частоту, длительность анамнеза, эффективность их контролирования на фоне приема АЭП и данных концентраций препарата в крови;
2. Лечебный план для каждого пациента должен обсуждаться в контексте комплексного лечения АВМ и отражать особенности возрастной группы, анамнеза, клинической картины, анатомические характеристики АВМ и спрогнозированные риски дальнейшего течения заболевания;
3. Пациентам с неконтролируемыми эпилептическими приступами необходимо проводить МРТ, ПЭТ с $^{18}\text{ФДГ}$ и полученные данные сопоставить с данными ЭЭГ и структурой приступов, что особенно важно в тех случаях, когда существует расхождение данных клинической, стандартных нейровизуализационных и ЭЭГ обследований;
4. На основании данных клинико-инструментальных обследований, полученных перед МХ, а также интраоперационной ЭКоГ принимать решения о необходимости после выключения АВМ удалить и эпилептогенный очаг и/или сопутствующие интракраниальные патологические образования, при этом учитывая возможные риски послеоперационных неврологических осложнений;
5. Пациенты с эпилептическими приступами должны находиться под наблюдением нейрохирурга и эпилептолога, применять АЭП. Вопрос об отмене препарата должен решаться в зависимости от клинического выздоровления (отсутствие приступов) и данных ЭЭГ. При наличии разрядных форм активности на ЭЭГ или приступов не рекомендуется отменять АЭП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, Е.С. Отдаленные результаты и качество жизни больных с артериовенозными мальформациями головного мозга после эмболизации гистоакрилом: дис. канд. мед. наук: 14.00.11 / Андреева Елена Сергеевна. – СПб., 2012. – 228 с.
2. Гармашов, Ю.А. Стереотаксический метод в диагностике и лечении сосудистых заболеваний головного мозга и эпилепсии: дис. д-ра мед. наук: 14.00.28 / Юрий Анатольевич Гармашов. – Л., 1990. – 384 с.
3. Жирмунская, Е.А. Электроэнцефалографические корреляты функциональной асимметрии больших полушарий мозга человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев, Т.П. Евпакова // Успехи физиол. наук. – 1982. – Т. 13, № 1. – С. 42-51.
4. Маряшев, С.А. Радиохирургическое облучение пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга на аппарате Гамма-нож / С.А. Маряшев, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов и соавт. // Вопросы нейрохирургии. – 2013. – № 5. – С. 16-29.
5. Никитин, П.И. Принципы хирургии артериовенозных мальформаций головного мозга. дис. д-ра. мед. наук: 14.00.28 / Никитин Павел Иванович. – СПб., 2000. – 304 с.
6. Панунцев, В.С. Современные представления о церебральных артериовенозных мальформациях: монография / В.С. Панунцев, В.Г. Воронов, П.И. Никитин – СПб: Синтез Бук, 2013. – 427 с.
7. Самочерных, К.А. Артериовенозные мальформации полушарий большого мозга у детей (вопросы диагностики и результаты хирургического лечения): дис. канд. мед. наук: 14.00.28 / Самочерных Константин Александрович. – СПб., 2002. – 128 с.
8. Самочерных, К.А. Артериовенозные мальформации субтенториальной локализации головного мозга у детей / К.А. Самочерных // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2001. – № 3. – С. 49-53.

9. Стантон, А.Г. Медико-биологическая статистика: руководство / А.Г. Стантон. – 4-е изд., пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

10. Филатов, Ю. М. Артериовенозные аневризмы больших полушарий головного мозга (клиника, диагностика и хирургическое лечение): автореф. дис.. д-ра мед. наук: 14.00.28 /Филатов Юрий Михайлович. – М., 1972. – 32 с.

11. Хачатрян, В.А. Комплексное лечение прогредиентных форм эпилепсии: дисс. канд. мед. наук: 14.00.28 / Хачатрян Вильям Арамович. – Л., – 1986. – 284 с.

12. Хачатрян, В.А. Цереброваскулярная патология у детей / В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных, Т.Н. Трофимова – СПб.: Изд-во Детская, 2006. – 278 с.

13. Цимейко, О.А. Особенности хирургического лечения и противосудорожной терапии больных с АВМ головного мозга эпилептиформного типа течения / О.А. Цимейко, Л.Н. Яковенко, М.Ю. Орлов и соавт. // Вестник эпилептологии. – 2003. – № 1. – С. 13-16.

14. Abad, J.M. Cerebral arteriovenous malformations: comparative results of surgical vs conservative treatment in 112 cases / J.M. Abad, F. Alvarez, M. Manrique et al. // J Neurosurg Sci. – 1983. – Vol. 27, № 3. – P. 203-210.

15. Abdul Rauf, S.I. Spontaneous angiographic obliteration of cerebral arteriovenous malformations / S.I. Abdul Rauf, G.M. Malik, I.A. Awad // Neurosurgery. – 1999. – Vol. 44. – P. 280-288.

16. Abe, T. Arterial vascular abnormality accompanying cerebral cortical dysplasia / T. Abe, R. Singer, M. Marks et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 1997. – Vol. 18. – P. 144-46.

17. Aesch, B. Multiple cerebral angiomas and Rendu-Osler-Weber disease: case report / B. Aesch, E. Lioret, B. deToffel et al. // Neurosurgery. – 1991. – Vol. 29. – P. 599-602.

18. Aki, L. Arteriovenous Malformations: Epidemiology and Clinical Presentation / L. Aki, H. Juha // Neurosurg Clin N Am. – 2012. – Vol. 23. – P. 1-6.

19. Al-Jarallah, A. Nontraumatic brain hemorrhage in children: etiology and presentation / A. Al-Jarallah, M.T. Al-Rifai, A.R. Riela et. al // J Child Neurol. – 2000. – Vol. 15. – P. 284-289.

20. Al-Shahi, R. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults / R. Al-Shahi, C. Warlow // Brain. – 2001. – Vol. 124. – P. 1900-1926.

21. Al-Shahi, R. The outlook for adults with epileptic seizure (s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations / R. Al-Shahi // Epilepsia. – 2012. – Vol. 53, Suppl. 4. – P. 34-42.

22. Alvarez, H. De novo cerebral arteriovenous malformation in a child with previous cavernous malformation and developmental venous anomaly / H. Alvarez, V. Perry, M. Solle et al. // J Neurosurg Pediatrics. – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 327-330.

23. Amendola, B.E. Radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations in children / B.E. Amendola, A. Wolf, S.R. Coy et al. // J Radiosurg. – 2000. – Vol. 3. – P. 159-164.

24. Andrade-Souza, Y.M. Radiosurgery for basal ganglia, internal capsule and thalamus arteriovenous malformation: clinical outcome / Y.M. Andrade-Souza, G. Zadeh, D. Scora et al. // Neurosurgery. – 2005. – Vol. 56. – P. 56-63.

25. Andrew, B.N. Concurrent CBF and CMRGlc changes during human brain activation by combined fMRI-PET scanning / B.N. Andrew, W. Jiongjiong et al. // NeuroImage. – 2005. – Vol. 28. – P. 500-506.

26. Aoki, S. 3D-CT angiography of cerebral arteriovenous malformations / S. Aoki, Y. Sasaki, T. Machida et al. // Radiat Med. – 1998. – Vol. 16. – P. 263-271.

27. ApSimon, H.T. A population-based study of brain arteriovenous malformation: long-term treatment outcomes / H.T. ApSimon, H. Reef, R.V. Phadke // Stroke. – 2002. – Vol. 33, № 12. – P. 2794-2800.

28. Avanzini, G. Cellular biology of epileptogenesis / G. Avanzini, S. Franceschetti // Lancet Neurol. – 2003. – Vol. 2. – P. 33-42.

29. Awad, I.A. Intracranial hypertension after resection of cerebral arteriovenous malformations. Predisposing factors and management strategy / I.A. Awad, M. Magdinec, A. Schubert // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 611-620.

30. Awad, I.A. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome / I.A. Awad, R. Jeffrey, Ahl Jennifer et al. // Epilepsia. – 1991. – Vol. 32, № 2. – P. 179-186.

31. Baranoski, J.F. Seizure control for intracranial arteriovenous malformations is directly related to treatment modality: a meta-analysis / J.F. Baranoski, R.A. Grant, L.J. Hirsch et al. // J NeuroIntervent Surg. – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 684-690.

32. Barkovich, A.J. Abnormal vascular drainage in anomalies of neuronal migration / A.J. Barkovich // AJNR Am J Neuroradiol. – 1988. – Vol. 9. – P. 939-942.

33. Baskaya, M.K. Cerebral arteriovenous malformations / M.K. Baskaya, A. Jea, R.C. Heros et al. // Clin Neurosurg. – 2006. – Vol. 53. – P. 114-144.

34. Batjer, H.H. Cerebrovascular hemodynamics in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough / H.H. Batjer, M.D. Sr Devous, Y.J. Meyer et al. // Neurosurgery. – 1988. – Vol. 22. – P. 503-509.

35. Batjer, H.H. Intracranial AVMs: relationship between clinical factors and surgical complications / H.H. Batjer, M.D. Sr Devous, G.B. Seibert et al. // J Neurosurg. – 1989. – Vol. 24. – P. 75-79.

36. Batjer, H.H. The use of acetazolamide-enhanced regional cerebral blood flow measurement to predict risk to arteriovenous malformation patients / H.H. Batjer, M.D. Sr Devous // Neurosurgery. – 1992. – Vol. 31. – P. 213-218.

37. Beltramello, A. Combined treatment of Brain AVMs: Analysis of Five Years (2000-2004) in the Verona Experience / A. Beltramello, P. Zampieri, G.K. Ricciardi et al. // Interventional Neuroradiology. – 2005. – Vol. 11. – P. 63-72.

38. Beltramello, A. Operative Classification of Brain Arteriovenous Malformation / A. Beltramello, G.K. Ricciardi, E. Piovan et al. // Interventional Neuroradiology. – 2009. – Vol. 15. – P. 266-274.

39. Bendok, B.R. Advances and Innovations in Brain Arteriovenous Malformation Surgery / B.R. Bendok, N.E. El Tecle, T.Y. El Ahmadieh et al. // Neurosurgery. – 2014. – Vol. 74. – P. 60-73.

40. Berman, M.F. The epidemiology of brain arteriovenous malformations / M.F. Berman, R.R. Sciacca, J. Pile-Spellman et al. // Neurosurgery. – 2000. – Vol. 47. – P. 389-396.

41. Bernard, R. Fundamentals of Biostatistics: textbook / R. Bernard. – 7th ed. – Boston: Cengage Learning, 2011. – 859 p.

42. Blumcke, I. A distinct variant of focal cortical dysplasia type I characterized by magnetic resonance imaging and neuropathological examination in children with severe epilepsies / I. Blumcke, T. Pieper, E. Pauli, M. Hildebrandt et al. // Epileptic Disord. – 2010. – Vol. 12. – P. 172-180.

43. Blumcke, I. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission / I. Blumcke, M. Thom, E. Aronica et al. // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52. – P. 158-174.

44. Bristol, R.E. Surgical management of arteriovenous malformations in children / R.E. Bristol, F.C. Albuquerque, R.F. Spetzler et al. // J Neurosurg. – 2006. – Vol. 105, Suppl. 2. – P. 88-93.

45. Brown, R.D. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota / R.D. Brown, D.O. Wiebers, J.C. Torner et al. // J Neurosurg. – 1996. – Vol. 85, № 1. – 29-32.

46. Brown, R.D. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992 / R.D. Brown, D.O. Wiebers, J.C. Torner et al. // Neurology. – 1996a. – Vol. 46. – P. 949-952.

47. Brown, R.D. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations / R.D. Brown, K.D. Flemming, F.B. Meyer et al. // Mayo Clin Proc. – 2005. – Vol. 80. – P. 269-281.

48. Brown, R.D. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations / R.D. Brown, D.O. Wiebers, G. Forbes et al. // J Neurosurg. – 1988. – Vol. 68, № 3. – P. 352-357.

49. Buis, D.R. Radiosurgery of brain arteriovenous malformations in children / D.R. Buis, C.M. Dirven, F.J. Lagerwaard et al. // J Neurol. – 2008. – Vol. 255, № 4. – P. 551-60.

50. Burdette, J.H. Cerebral infarction: time course of signal intensity changes on diffusion-weighted MR images / J.H. Burdette, P.E. Ricci, N. Petitti et al. // Am J Roentgenol. – 1998. – Vol. 171. – P. 791-795.

51. Cacheaux, L.P. Transcriptome profiling reveals TGF-beta signaling involvement in epileptogenesis / L.P. Cacheaux, S. Ivens, Y. David et al. // J Neurosci. – 2009. – Vol. 29. – P. 8927-8935.

52. Carter, L.P. Steal and cerebral arteriovenous malformations / L.P. Carter, M.K. Gumerlock // Stroke. – 1995. – Vol. 26. – P. 2371-2372.

53. Cascino, G.D. Long-term follow-up of stereotactic lesionectomy in partial epilepsy: predictive factors and electroencephalographic results / G.D.Cascino, P.J. Kelly, F.W. Sharbrough et al. // Epilepsia. – 1992. – Vol. 33, № 4. – P. 639-644.

54. Celli, P. Cerebral arteriovenous malformations in children. Clinical features and outcome of treatment in children and in adults / P. Celli, L. Ferrante, L. Palma et. al. // Surg Neurol. – 1984. – Vol. 22. – P. 43-49.

55. Challa, V.R. Vascular malformations in the central nervous system / V.R. Challa, D.M. Moody, W.R. Brown // J Neuropathol Exp Neurol. – 1995. – Vol. 54. – P. 609-621.

56. Chaloupka, J.C. Classification of vascular malformations of the central nervous system / J.C. Chaloupka, D.C. Huddle // Neuroimag. ClinNorthAm. – 1998. – Vol. 8. – P. 295-321.

57. Chaney, R.K. Magnetic resonance imaging of intracerebral hemorrhage at different field strengths / R.K. Chaney, K.H. Taber, W.W. Orrison et al. // Neuroimag Clin North Am. – 1992, № 2. P. 25-51.

58. Chaudhry, U.R. Diagnostic value of electroencephalography in arteriovenous malformations / U.R. Chaudhry, H.R. Chaudhry // Seizure. – 1992. – Vol. 1. – P. 299-308.

59. Chun, Po Yen. Gamma Knife surgery for arteriovenous malformations in children / Po Yen Chun, J. Monteith Stephen // J Neurosurg Pediatrics. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 426-434.

60. Chung, B. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects / B. Chung, V. Wong // Pediatrics. – 2004. – Vol. 114. – P. 206-212.

61. Cohen-Gadol, A.A. Radiosurgery for arteriovenous malformations in children / A.A. Cohen-Gadol, B.E. Pollock // J Neurosurg. – 2006. – Vol. 104, Suppl 6. – P. 388-391.

62. Colombo, F. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update / F. Colombo, F. Pozza, G. Chierego et. al. // Neurosurgery. – 1994. – Vol. 34. – P. 14-21.

63. CoVey, R.J. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations / R.J. CoVey, D.A. Nichols, E.G. Shaw // Mayo Clin Proc. – 1995. – Vol. 70. P. 214-222.

64. Crawford, P.M. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients / P.M. Crawford, C.R. West, D.W. Chadwick et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1986. – Vol. 49, № 1. – P. 1-10.

65. Crawford, P.M. Cerebral arteriovenous malformations and epilepsy: factors in the development of epilepsy / P.M. Crawford, C.R. West, M.D. Shaw et al. // Epilepsia. – 1986. – Vol. 27, № 3. – P. 270-275.

66. D'Aliberti, G. Comparison of pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations / D'Aliberti G., Talamonti G., Versari P.P. et al. // J Neurosurg Sci. – 1997. – Vol. 41, № 4. – P. 331-336.

67. Darsaut, T.E. Management of pediatric intracranial arteriovenous malformations: experience with multimodality therapy / T.E. Darsaut, R. Guzman, M.L. Marcellus et al. // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 69, № 3. – P. 540-556.

68. De Herdt, V. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome / V. De Herdt, F. Dumont, H. Henon et al. // Neurology. – 2011. – Vol. 77. – P. 1794-1800.

69. De Los, Reyes K. Seizures after Onyx embolization for the treatment of cerebral arteriovenous malformation / K. De Los Reyes, A. Patel, A. Doshi et al. // *Interv Neuroradiol.* – 2011. – Vol. 7. – P. 331-338.

70. Deruty, R. Complications after multidisciplinary treatment of cerebral arteriovenous malformations / R. Deruty, I. Pelissou-Guyotat, D. Amat et al. // *Acta Neurochir.* – 1996. – Vol. 138, № 2. – P. 119-131.

71. Deruty, R. Prognostic value of the Spetzler's grading system in a series of cerebral AVMs treated by a combined management / R. Deruty, I. Pelissou-Guyotat, C. Mottolese et al. // *Acta Neurochir.* – 1994. – Vol. 131. – P. 169-175.

72. Devinsky, O. Multiple subpial transections in the language cortex / O. Devinsky, K. Perrine, B. Vazquez et al. // *Brain.* – 1994. – Vol. 117, № 2. – P. 255-265.

73. Di Rocco, C. Cerebral arteriovenous malformations in children / C. Di Rocco, G. Tamburini, M. Rollo // *Acta Neurochir.* – 2000. – Vol. 142, № 2. – P. 145-156.

74. Dodick, D.W. Vascular malformations and intractable epilepsy: outcome after surgical treatment / D.W. Dodick, G.D. Cascino, F.B. Meyer // *Mayo Clin Proc.* – 1994. – Vol. 69. – P. 741-745.

75. Drake, C.G. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases / C.G. Drake // *Clin Neurosurg.* – 1979. – Vol. 26. – P. 145-208.

76. Du, R. Interobserver variability in grading of brain arteriovenous malformations using the Spetzler-Martin system / R. Du, C.F. Dowd, S.C. Johnston et al. // *Neurosurgery.* – 2005. – Vol. 57, № 4. – P. 668-675.

77. Ducreux, D. Imagerie diagnostique des malformations artéioveineuses cérébrales / D. Ducreux, D. Trystram, C. Oppenheim et al. // *Neurochirurgie.* – 2001. – Vol. 47. – P. 190-200.

78. Duong, D.H. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations / Duong D.H., Young W.L., Vang M.C. et al // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 1167-1176.

79. Eisenschenk, S. The effect of LINAC stereotactic radiosurgery on epilepsy associated with arteriovenous malformations / S. Eisenschenk, R.L. Gilmore, W.A. Friedman et al. // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 1998. – Vol. 71. – P. 51-61.

80. Ellis, M.J. Angioarchitectural features associated with hemorrhagic presentation in pediatric cerebral arteriovenous malformations / M.J. Ellis, D. Armstrong, S. Vachhrajani et al. // *J NeuroIntervent Surg.* – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 191-195.

81. Engel, J. Jr. Surgical treatment for epilepsy: too little, too late? / J. Jr. Engel // *J Am Med Assoc.* – 2008. – Vol. 300, № 21. – P. 2548-2550.

82. Englot, D.J. Seizure Predictors and Control After Microsurgical Resection of Supratentorial Arteriovenous Malformations in 440 Patients / D.J. Englot, W.L. Young, S.J. Han et al. // *Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 71. – P. 572-580.

83. Eriksson, S.H. Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: dual and multiple pathology / S.H. Eriksson, C. Nordborg, B. Rydenhag et al. // *Acta Neurol Scand.* – 2005. – Vol. 112, № 3. – P. 151-156.

84. Essig, M. Arteriovenous malformations. Assessment of gliotic and ischemic changes with fluid-attenuated inversion-recovery MRI / M. Essig, F. Wenz, S.O. Schoenberg et al. // *Invest Radiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 689-694.

85. Falkson, C.B. Stereotactic multiple arc radiotherapy. III – Influence of treatment of arteriovenous malformations on associated epilepsy / C.B. Falkson, K.B. Chakrabarti, D. Doughty et al. // *Br J Neurosurg.* – 1997. – Vol. 11, № 1. – P. 12-25.

86. Farb, R.I. Intracranial arteriovenous malformations: real-time autotriggered elliptic centric-ordered 3D gadolinium-enhanced MR angiography – initial assessment / R.I. Farb, C. McGregor, J.K. Kim et al. // *Radiology.* – 2001. – Vol. 220. – P. 244-251.

87. Ferch, R.D. High-grade arteriovenous malformations and their management / R.D. Ferch, M.K. Morgan // *J Clin Neurosci.* – 2002. – Vol. 9, № 1. – P. 37-40.

88. Ferrier, C.H. Electrocorticography discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistant epilepsy / C.H. Ferrier, E. Aronica, F.S. Leijten et al. // *J Neurosurg.* – 2007. – Vol. 107. – P. 495-503.

89. Fiorella, D. The role of neuroendovascular therapy for the treatment of brain arteriovenous malformations / D. Fiorella, F.C. Albuquerque, H.H. Woo et al. // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 59. – P. 163-177.

90. FitzGerald, D.B. Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation / D.B. FitzGerald, G.R. Cosgrove, S. Ronner et al. // *AJNR*. – 1997. – Vol. 18. – P. 1529-1539.

91. Flemming, K.D. The natural history of intracranial vascular malformations. In: Winn HR, editor. *Youman's neurological surgery* / K.D. Flemming, R.D. Jr. Brown – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. – P. 4016-4023.

92. Flickinger, J.C. A multiinstitutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery / J.C. Flickinger, D. Kondziolka, L.D. Lunsford et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1999. – Vol. 44. – P. 67-74.

93. Forster, D.M. Arteriovenous malformations of the brain: a long-term clinical study / D.M. Forster, L. Steiner, S. Hakanson // *J Neurosurg*. – 1972. – Vol. 37, № 5. – P. 562-570.

94. Fournier, D. Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: experience in 49 cases / D. Fournier, K.G. TerBrugge, R. Willinsky et al. // *J Neurosurg*. – 1991. – Vol. 75, № 2. – P. 228-233.

95. Friedman, W.A. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome / W.A. Friedman, F.J. Bova, W.M. Mendenhall // *J Neurosurg*. – 1995. – Vol. 82. – P. 180-189.

96. Fullerton, H.J. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations / H.J. Fullerton, A.S. Achrol, S.C. Johnston et al. // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36, № 10. – P. 2099-2104.

97. Fuss, M. Intensity-modulated radiosurgery for childhood arteriovenous malformations / M. Fuss, B.J. Salter, J.L. Caron et al. // *Acta Neurochir*. – 2005. – Vol. 147, № 11. – P. 1141–1149.

98. Galletti, F. Brain arteriovenous malformations and seizures: an Italian study / F. Galletti, C. Costa, L.M. Cupini et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 284-288.

99. Galletti, F. Occipital arteriovenous malformations and migraine / F. Galletti, P. Sarchielli, M. Hamam et al. // Cephalgia. – 2011. – Vol. 31. – P. 1320-1324.

100. Gallina, P. Failure in radiosurgery treatment of cerebral arteriovenous malformations / P. Gallina, L. Merienne, J.F. Meder et al. // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 2. – P. 996-1004.

101. Garcin, B. Epileptic seizures at initial presentation in patients with brain arteriovenous malformation / B. Garcin, E. Houdart, R. Porcher et al. // Neurology. – 2012. – Vol. 78. – P. 626-631.

102. Garza-Mercado, R. Cerebral arteriovenous malformations in children and adolescents / R. Garza-Mercado, E. Cavazos, D. Tamez-Montes // Surg Neurol. – 1987. – Vol. 27, № 2. – P. 131-140.

103. Gauvrit, J. Three-dimensional dynamic magnetic resonance angiography for the evaluation of radiosurgically treated cerebral arteriovenous malformations / J. Gauvrit, C. Oppenheim, F. Nataf et al. // Eur Radiol. – 2006. – Vol. 16. – P. 583-591.

104. Gerosa, M.A. Cerebral arteriovenous malformations in children (56 cases) / M.A. Gerosa, P. Cappelotto, C. Licata // Childs Brain. – 1981. – Vol. 8. – P. 356-371.

105. Gerszten, P.C. Seizure outcome in children treated for arteriovenous malformations using gamma knife radiosurgery / P.C. Gerszten, P.D. Adelson, D. Kondziolka et al. // Pediatr Neurosurg. – 1996. – Vol. 24. – P. 139-144.

106. Giroud, M. Stroke in children under 16 years of age. Clinical and etiological difference with adults / M. Giroud, M. Lemesle, G. Madinier et al. // Acta Neurol Scand. – 1997. – Vol. 96. – P. 401-406.

107. Go, J.L. Unique CT imaging advantages. Hemorrhage and calcification / J.L. Go, C.H. Zee // Neuroimag Clin North Am. – 1998. – Vol. 8. – P. 541-558.

108. Gobin, Y.P. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery / Y.P. Gobin, A. Laurent, L. Merienne et al. // J Neurosurg. – 1996. – Vol. 85. – P. 19-28.

109. Graf, C.J. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history / C.J. Graf, G.E. Perret, J.C. Torner // J Neurosurg. – 1983. – Vol. 58. – P. 331-337.

110. Graves, V.B. Intracranial arteriovenous malformations: current imaging and treatment / V.B. Graves, T.A. Duff // *Invest Radiol.* – 1990. – Vol. 25. – P. 952-960.

111. Griffiths, P.D. Brain arteriovenous malformations: assessment with dynamic MR digital subtraction angiography / P.D. Griffiths, N. Hoggard, D.J. Warren et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1892-1899.

112. Griffiths, P.D. Cerebellar arteriovenous malformations in children / P.D. Griffiths, S. Blaser, D. Armstrong et al. // *Neuroradiology.* – 1998. – Vol. 40. – P. 324-331.

113. Guo, W.Y. Gamma knife surgery of cerebral arteriovenous malformations: serial MR imaging studies after radiosurgery / W.Y. Guo, C. Lindquist, B. Karlsson et al. // *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* – 1993. – Vol. 25. – P. 315-323.

114. Guttmacher, A.E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia / A.E. Guttmacher, D.A. Marchuk, R.I. White // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 33. – P. 918-924.

115. Hamacher, K. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-flouro-2-dioxy-D-glu-cose using aminopolyether supported nucleophilic substitution / K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stocklin // *J Nucl Med.* – 1986. – Vol. 27. P. 235-238.

116. Hamilton, M.G. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations / M.G. Hamilton, R.F. Spetzler // *Neurosurgery.* – 1994. – Vol. 34. – P. 2-7.

117. Han, P.P. Intention-to-treat analysis of Spetzler–Martin Grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm / P.P. Han, F.A. Ponce, R.F. Spetzler // *J Neurosurg.* – 2003. – Vol. 98. – P. 3-7.

118. Hara, H. Neonatal superficial cerebral arteriovenous malformations / H. Hara, P.E. Burrows, O. Flodmark et al. // *Pediatr Neurosurg.* – 1994. – Vol. 20, № 2. – P. 126-136.

119. Hartmann, A. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation / A. Hartmann, H. Mast, J.P. Mohr et al. // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 931-934.

120. Hasegawa, S. Multiple cerebral arteriovenous malformations (AVMs) associated with spinal AVM / S. Hasegawa, J.I. Hamada, M. Morioka et al. // Acta Neurochir. – 1999. – Vol. 141. – P. 315-319.

121. Hashimoto, N. Do cerebral arteriovenous malformations recur after angiographically confirmed total extirpation? / N. Hashimoto, K. Nozaki // Crit Rev Neurosurg. – 1999. – Vol. 9. P. 141-146.

122. Hashimoto, T. Abnormal balance in the angiopoietin-tie2 system in human brain arteriovenous malformations / T. Hashimoto, T. Lam, N.J. Boudreau et al. // Circ Res. – 2001. – Vol. 89. – P. 111-113.

123. Hashimoto, T. Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations / T. Hashimoto, R. Mesa-Tejada, C.M. Quick et al. // Neurosurgery. – 2001. – Vol. 49. – P. 124-131.

124. Haw, C.S. Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain / C.S. Haw, K. terBrugge, R. Willinsky et al. // J Neurosurg. – 2006. – Vol. 104, № 2. – 226-232.

125. Heikkinen, E.R. Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations / E.R. Heikkinen, B. Konnov, L. Melnikov et al. // Stereotact Funct Neurosurg. – 1989. – Vol. 53. P. 157-166.

126. Henkes, H. Endovascular therapy of brain AVMs prior to radiosurgery / H. Henkes, H.C. Nahser, E. Berg-Dammer et al. // Neurol Res. – 1998. – Vol. 20. – P. 479-492.

127. Hernesniemi, J. Microsurgical treatment of AVMs of the brain in a defined population / J. Hernesniemi, T. Keranen // Surg Neurol. – 1990. – Vol. 33. – P. 384-390.

128. Heros, R.C. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results / R.C. Heros, K. Korosue, P.M. Diebold // Neurosurgery. – 1990. – Vol. 26. – P. 570-578.

129. Herzig, R. Familial occurrence of cerebral arteriovenous malformation in sisters: case report and review of the literature / R. Herzig, S. Burval, V. Vladyska et al. // Eur J Neurol. – 2000. – Vol. 7. – P. 95-100.

130. Hillman, J. Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment / J. Hillman // J Neurosurg. – 2001. – Vol. 95. – P. 633-637.

131. Hladky, J.P. Cerebral arteriovenous malformations in children: report on 62 cases / J.P. Hladky, J.P. Lejeune, S. Blond et al. // Child's Nerv Syst. – 1994. – Vol. 10, № 5. – P. 328-333.

132. Hoang, T. Intracranial vascular malformations / T. Hoang, A.N. Hasso // Neuroimag Clin North Am. – 1994. – Vol. 4. – P. 823-847.

133. Hoffman, C. Associated aneurysms in pediatric arteriovenous malformations and the implications for treatment / C. Hoffman, H.A. Riina, P. Stieg et al. // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 69. – P. 315-322.

134. Hofmeister, C. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation / C. Hofmeister, C. Stapf, A. Hartmann et al. // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1307-1310.

135. Hoh, B.L. Incidence of residual intracranial AVMs after surgical resection and efficacy of immediate surgical reexploration / B.L. Hoh, B.S. Carter, C.S. Ogilvy // Acta Neurochir. – 2004. – Vol. 146, № 1. – P. 1-7.

136. Hoh, B.L. Multimodality treatment of nongalenic arteriovenous malformations in pediatric patients / B.L. Hoh, C.S. Ogilvy, W.E. Butler et al. // Neurosurgery. – 2000. – Vol. 47, № 2. – P. 346-357.

137. Hoh, B.L. Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes / B.L. Hoh, P.H. Chapman, J.S. Loeffler et al. // Neurosurgery. – 2002. – Vol. 51. – P. 303-311.

138. Hufnagel, A. Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: effectiveness and safety / A. Hufnagel, J. Zentner, G. Fernandez et al. // Epilepsia. – 1997. – Vol. 38, № 6. – P. 678-688.

139. Humphreys, R.P. Arteriovenous malformations of the brainstem in childhood / R.P. Humphreys, E.B. Hendrick, H.J. Hoffman // Childs Brain. – 1984. – Vol. 11, № 1. – P. 1-11.

140. Hunter, G.J. Assessment of cerebral perfusion and arterial anatomy in hyperacute stroke with three-dimensional functional CT: early clinical results / G.J. Hunter, L.M. Hamberg, J.A. Ponzo et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 29-37.

141. Hyun, S.J. Cerebral arteriovenous malformations and seizures: differential impact on the time to seizure-free state according to the treatment modalities / S.J. Hyun, D.S. Kong, J.I. Lee et al. // Acta Neurochir. – 2012. – Vol. 154. – P. 1003-1010.

142. Itoyama, Y. Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases / Y. Itoyama, S. Uemura, Y. Ushio et al. // J Neurosurg. – 1989. – Vol. 71, № 6. – P. 805-809.

143. Ivens, S. TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis / S. Ivens, D. Kaufer, L.P. Flores et al. // Brain. – 2000. – Vol. 130, № 2. – P. 535-547.

144. Izawa, M. Long-term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations / M. Izawa, M. Hayashi, M. Chernov et al. // J Neurosurg. – 2005. – Vol. 102, suppl. – P. 34-37.

145. Jack, C.R. Jr. Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR imaging and invasive cortical mapping / C.R. Jr Jack, R.M. Thompson, R.K. Butts et al. // Radiology. – 1994. – Vol. 190. – P. 85-92.

146. Jafar, J.J. The effect of embolization with N-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations / J.J. Jafar, A.J. Davis, A. Berenstein et al. // J Neurosurg. – 1993. – Vol. 78. – Vol. 60-69.

147. Jayaraman, M.V. Neurologic complications of arteriovenous malformation embolization using liquid embolic agents / M.V. Jayaraman, M.L. Marcellus, S. Hamilton et al. // Am J Neuroradiol. – 2008. – Vol. 29. – P. 242-246.

148. Jellinger, K. Vascular malformations of the ventral nervous system: a morphological overview / K. Jellinger // Neurosurg Rev. – 1986. – Vol. 9. – P. 177-216.

149. Jessurun, G.A. Cerebral arteriovenous malformations in the Netherlands Antilles. High prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and

multiple cerebral arteriovenous malformations / G.A. Jessurun, D.J. Kamphuis, F.H. van der Zande et al. // Clin Neurol Neurosurg. – 1993. – Vol. 95. – P. 193-198.

150. Jiang, P. Characteristics of brain arteriovenous malformations presenting with seizures without acute or remote hemorrhage / P. Jiang, X. Lv, Z. Wu et al. // Neuroradiol. – 2011. – Vol. 24. – P. 886-888.

151. Jobst, B.C. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery / B.C. Jobst, A.M. Siegel, V.M. Thadani et al. // Epilepsia. – 2000. – Vol. 41, № 9. – P. 1139-1152.

152. Jomin, M. Prognosis for arteriovenous malformations of the brain in adults based on 150 cases / M. Jomin, F. Lesoin, G. Lozes // Surg Neurol. – 1985. – Vol. 23, № 4. – P. 362-366.

153. Jooma, R. Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors manifesting with complex partial seizures / R. Jooma, H.S. Yeh, M.D. Privitera et al. // J Neurosurg. – 1995. – Vol. 83, № 2. – P. 231-236.

154. Jordan, L.C. Hemorrhagic stroke in children / L.C. Jordan, A.E. Hillis // Pediatr Neurol. – 2007. – Vol. 36. – P. 73-80.

155. Josephson, C.B. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study / C.B. Josephson, J.P. Leach, R. Duncan et al. // Neurology. – 2011. – Vol. 76. – P. 1548-1554.

156. Josephson, C.B. Seizure risk with AVM treatment or conservative management: prospective population-based study / C.B. Josephson, J.J. Bhattacharya, C.E. Counsell et al. // Neurology. – 2012. – Vol. 79, № 6. – P. 500-507.

157. Kader, A. Recurrent cerebral arteriovenous malformations after negative postoperative angiograms / A. Kader, J.T. Goodrich, W.J. Sonstein et al. // J Neurosurg. – 1996. – Vol. 85, № 1. – P. 14-18.

158. Kader, A. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations / A. Kader, W.L. Young, J. Pile-Spellman et al. // Neurosurg. – 1994. – Vol. 34. – P. 801-808.

159. Kakita, A. Bilateral periventricular nodular heterotopia due to filamin 1 gene mutation: widespread glomeruloid microvascular anomaly and dysplastic

cytoarchitecture in the cerebral cortex / A. Kakita, S. Hayashi, F. Moro et al. // *Acta Neuropathol.* – 2002. – Vol. 104. – P. 649-657.

160. Karlsson, B. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations / B. Karlsson, C. Lindquist, L. Steiner // *Neurosurgery.* – 1997. – Vol. 40. – P. 425-431.

161. Katsaridis, V. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients / V. Katsaridis, C. Papagiannaki, E. Aimar // *Neuroradiology.* – 2008. – Vol. 50, № 7. – P. 589-597.

162. Kaya, M. Blood-brain barrier, epileptogenesis, and treatment strategies in cortical dysplasia / M. Kaya, A.J. Becker, C. Gürses // *Epilepsia.* – 2012. – Vol. 53, Suppl. 6. – P. 31-36.

163. Kelly, J.J. Intracranial arteriovenous malformations in childhood / J.J. Kelly, J.F. Mellinger, T.M. Sundt // *Ann Neurol.* – 1978. – Vol. 3, № 4. – P. 338-343.

164. Kemmotsu, N. MRI analysis in temporal lobe epilepsy: cortical thinning and white matter disruptions are related to side of seizure onset / N. Kemmotsu, H.M. Girard, B.C. Bernhardt et al. // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52. – P. 2257-2266.

165. Kerrigan, J.F. The hypothalamic hamartoma: a model of subcortical epileptogenesis and encephalopathy / J.F. Kerrigan, Y.T. Ng, S. Chung et al. // *Semin Pediatr Neurol.* – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 119-131.

166. Khaw, A.V. Association of infratentorial brain arteriovenous malformations with hemorrhage at initial presentation / A.V. Khaw, J.P. Mohr, R.R. Sciacca et al. // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35, № 3. – P. 660-663.

167. Kida, Y. Seizure control after radiosurgery on cerebral arteriovenous malformations / Y. Kida, T. Kobayashi, T. Tanaka et al. // *J Clin Neurosci.* – 2000. – Sup1. – P. 6-9.

168. Kilic, T. Grading and hemodynamic follow-up study of arteriovenous malformations with transcranial Doppler ultrasonography / T. Kilic, N. Pamir, S. Budd et al. // *J Ultrasound Med.* – 1998. – Vol. 17. – P. 729-738.

169. Kim, D.J. Whole-Brain Perfusion CT Patterns of Brain Arteriovenous Malformations: A Pilot Study in 18 Patients / D.J. Kim, T. Krings // AJNR Am J Neuroradiol. – 2011. – Vol. 32. – P. 2061-2066.

170. Kjeldsen, A.D. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients / A.D. Kjeldsen, P. Vase, A. Green // J Intern Med. – 1999. – Vol. 245. – P. 31-39.

171. Kondziolka, D. Arteriovenous malformations of the brain in children: a forty year experience / D. Kondziolka, R.P. Humphreys, H.J. Hoffman et al. // Can J Neurol Sci. – 1992. – Vol. 19. P. 40-45.

172. Kondziolka, D. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage / D. Kondziolka, M.R. McLaughlin, J.R. Kestle // Neurosurgery. – 1995. – Vol. 37. – P. 851-855.

173. Korosue, K. Long-term prognosis of seizures after complete surgical resection of AVMs of the brain / K. Korosue, Y. Hara, N. Tamaki et al. // Jpn J Neurosurg. – 1994. – Vol. 3. – P. 10-17.

174. Kraemer, D.L. Surgical Outcome in Patients with Epilepsy with Occult Vascular Malformations Treated with Lesionectomy / D.L. Kraemer, M.L. Griebel, N. Lee et al. // Epilepsia. – 1998. – Vol. 39, № 6. – P. 600-607.

175. Kraemer, D.L. Vascular malformations and epilepsy: clinical considerations and basic mechanisms / D.L. Kraemer, I.A. Awad // Epilepsia. – 1994. – Vol. 35, Suppl 6. – P. 30-43.

176. Kraut, M.A. Comparison of functional MRI and H₂-¹⁵O positron emission tomography in stimulation of the primary visual cortex / M.A. Kraut, S. Marenco, B.J. Soher et al. // AJNR. – 1995. – Vol. 16. – P. 2101-2107.

177. Krings, T. Partial “targeted” embolisation of brain arteriovenous malformations / T. Krings, F.J. Hans, S. Geibprasert et al. // Eur Radiol. – 2010. – Vol. 20. – P. 2723-2731.

178. Kudomi, N. Rapid quantitative CBF and CMRO₂ measurements from a single PET scan with sequential administration of dual ¹⁵O-labeled tracers / N. Kudomi, Y. Hirano, K. Koshino et al. // J Cereb Blood Flow Metab. – 2013. – Vol. 33. – P. 440-448.

179. Kurita, H. Control of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery / H. Kurita, S. Kawamoto, I. Suzuki et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1998. – Vol. 65, № 5. – P. 648-655.

180. Kwon, O.K. Palliatively treated cerebral arteriovenous malformations: follow-up results / O.K. Kwon, D.H. Han, M.H. Han et al. // J Clin Neurosci. – 2000. – Vol. 7. – P. 69-72.

181. Kwon, Y. Analysis of the causes of treatment failure in gamma knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations / Y. Kwon, S. Ryong, J. Hoon et al. // J Neurosurg. – 2000. – Vol. 93. – P. 104-106.

182. Langer, D.J. Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations / D.J. Langer, T.M. Lasner, R.W. Hurst et al. // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 42, № 3. – P. 481-486.

183. Lasjaunias, P. Cerebral arteriovenous malformations in children: Management of 179 consecutive cases and review of the literature / P. Lasjaunias, F. Hui, M. Zerah et al. // Childs Nerv Syst. – 1995. – Vol. 11. – P. 66-79.

184. Latchaw, R.E. Functional magnetic resonance imaging as a management tool for cerebral arteriovenous malformations / R.E. Latchaw, X. Hu, K. Ugurbil et al. // Neurosurgery. – 1995. – Vol. 37. – P. 619-626.

185. Laufer, L. Sturge-Weber syndrome associated with a large left hemispheric arteriovenous malformation / L. Laufer, A. Cohen // Pediatr Radiol. – 1994. – Vol. 24, № 4. – P. 272-273.

186. Lawton, M.T. Seven AVMs. Tenets and Techniques for Resection: handbook / M.T. Lawton. – New York: Sheridan Books, 2014. – 334 p.

187. Lazar, R.M. Developmental deficits in adult patients with arteriovenous malformations / R.M. Lazar, K. Connaire, R.S. Marshall et al. // Arch Neurol. – 1999. – Vol. 56, № 1. – P. 103-106.

188. Lazar, R.M. Interhemispheric transfer of language in patients with left frontal cerebral arteriovenous malformation / R.M. Lazar, R.S. Marshall, J. Pile-Spellman et al. // Neuropsychologia. – 2000. – Vol. 38. – P. 1325-1332.

189. Le Feuvre, D. Target embolization of AVMs: identification of sites and results of treatment / D. Le Feuvre, A. Taylor // *Interv Neuroradiol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 389-394.

190. Leblanc, E. Functional PET scanning in the preoperative assessment of cerebral arteriovenous malformations / E. Leblanc, E. Meyer, R. Zatorre et al. // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 1995. – Vol. 65. – P. 60-64.

191. Leblanc, R. Epilepsy from cerebral arteriovenous malformations / R. Leblanc, W. Feindel, R. Ethier // *Can J Neurol Sci.* – 1983. – Vol. 10, № 2. P. 91-95.

192. Levy, E.I. Radiosurgery for childhood intracranial arteriovenous malformations / E.I. Levy, A. Niranjan, T.P. Thompson et al // *Neurosurgery.* – 2000. – Vol. 47. P. 834-842.

193. Lim, Y.J. Seizure control of Gamma Knife radiosurgery for non-hemorrhagic arteriovenous malformations / Y.J. Lim, C.Y. Lee, J.S. Koh et al // *Acta Neurochir Suppl.* – 2006. – Vol. 99. – P. 97-101.

194. Lo, W. Pediatric stroke in the United States and the impact of risk factors / W. Lo, J. Stephens, S. Fernandez // *J Child Neurol.* – 2009. – Vol. 24. – P. 194-203.

195. Lundqvist, C. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: part II: aspects of complications and late outcome / C. Lundqvist, G. Wikholm, P. Svendsen // *Neurosurgery.* – 1996. – Vol. 39. – P. 460-467.

196. Lv, X. Brain arteriovenous malformations and endovascular treatment: effect on seizures / X. Lv, Y. Li, C. Jiiang et al // *Interv Neuroradiol.* – 2010. – Vol. 16, №1. – P. 39–45.

197. Mandybur, T.I. Cerebral arteriovenous malformations. A detailed morphological and immunohistochemical study using actin / T.I. Mandybur, M. Nazek // *Arch Pathol Lab Med.* – 1990. – Vol. 114, № 9. – P. 970-973.

198. Mansmann, U. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation / U. Mansmann, J. Meisel, M. Brock et al. // *Neurosurg.* – 2000. – Vol. 46. – P. 272-281.

199. Martin, N.A. Therapeutic embolization of arteriovenous malformations: the case for and against / N.A. Martin, R. Khanna, C. Doberstein et al. // Clin Neurosurg. – 2000. – Vol. 46. – P. 295-318.

200. Mast, H. “Steal” is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations / H. Mast, J.P. Mohr, A. Osipov et al. // Stroke. – 1995. – Vol. 26. – P. 1215-1220.

201. Mast, H. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation / H. Mast, W.L. Young, H.C. Koennecke et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1065-1068.

202. Mathis, J.A. The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain / J.A. Mathis, J.D. Barr, J.A. Horton et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 1995. – Vol. 16, № 2. – P. 299-306.

203. Matsubara, S. Analysis of endoglin expression in normal brain tissue and in cerebral arteriovenous malformations / S. Matsubara, A. Bourdeau, K.G. TerBrugge et al. // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 2653-2660.

204. Matsubara, S. Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia / S. Matsubara, J.L. Manzia, K.G. Terbrugge, et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2000. – Vol. 21. – P. 1016-1020.

205. Mazziotta, J.C. Comment on Atlas SW, et al: Functional magnetic resonance imaging of regional brain activity in patients with intracerebral gliomas: findings and implications for clinical management / J.C. Mazziotta // Neurosurgery. – 1996. – Vol. 38. – P. 329-338.

206. McCormick, W.F. The pathology of vascular (arteriovenous) malformations / W.F. McCormick // J Neurosurg. – 1966. – Vol. 24, № 4. – P. 807-816.

207. Meder, J.F. Cerebral arteriovenous malformations: the value of radiologic parameters in predicting response to radiosurgery / J.F. Meder, C. Oppenheim, J. Blustajn et al. // AJNR. – 1997. – Vol. 18. – P. 1473-1483.

208. Meltramello, A. Operative Classification of Brain Arteriovenous Malformation / A. Meltramello, G.K. Ricciardi, E. Piovan et al. // Interventional Neuroradiology. – 2009. – Vol. 15. – P. 266-274.

209. Melville, C. Cerebral arteriovenous malformations in the neonate: clinical presentation, diagnosis and outcome / C. Melville, K. Walsh, N. Sreeram // Int J Cardiol. – 1991. – Vol. 31, № 2. – P. 175-179.

210. Menovsky, T. Cerebral arteriovenous malformations in childhood: state of the art with special reference to treatment / T. Menovsky, J.J. van Overbeeke // Eur J Pediatr. – 1997. – Vol. 156, № 10. – P. 741-746.

211. Meyer-Heim, A.D. Spontaneous intracranial haemorrhage in children: aetiology, presentation and outcome / A.D. Meyer-Heim, E. Boltshauser // Brain Dev. – 2003. – Vol. 25. – P. 416-421.

212. Millar, C. Cerebral arteriovenous malformations in children / C. Millar, B. Bissonnette, R.P. Humphreys // Can J Anaesth. – 1994. – Vol. 41, № 4. – P. 321-331.

213. Miyasaka, Y. Mass effect caused by clinically unruptured cerebral arteriovenous malformations / Y. Miyasaka, A. Kurata, R. Tanaka, et al. // Neurosurgery. – 1997. – Vol. 41. – P. 1060-1064.

214. Mizutani, T. Multiple arteriovenous malformations located in the cerebellum, posterior fossa, spinal cord, dura, and scalp with associated port wine stain and supratentorial venous anomaly / T. Mizutani, H. Tanaka, T. Aruga // Neurosurgery. – 1992. – Vol. 31, № 1. – P. 137-140.

215. Monteiro, J.M. Migraine and intracranial vascular malformations. / J.M. Monteiro, M.J. Rosas, A.P. Correia et al. // Headache. – 1993. – Vol. 33, № 10. – P. 563-565.

216. Moore, J. A comparative study of lesionectomy versus corticectomy in patients with temporal lobe lesional epilepsy / J. Moore, G. Cascino, M. Trencerry // J Epilepsy. – 1999. – Vol. 6. – P. 239-242.

217. Mori, H. Two-dimensional thick-slice MR digital subtraction angiography in the assessment of small to medium-size intracranial arteriovenous malformations / H. Mori, S. Aoki, T. Okubo et al. // Neuroradiology. – 2003. – Vol. 45. – P. 27-33.

218. Mori, K. Clinical analysis of arteriovenous malformations in children / K. Mori, T. Murata, N. Hashimoto et al. // *Childs Brain*. – 1980. – Vol. 6. – P. 13-25.

219. Morrell, F. Potential relevance of kindling and secondary epileptogenesis to the consideration of surgical treatment of epilepsy / F. Morrell, J.A. Wada, J. Engel – New York: Raven Press, 1987. – 699-707 p.

220. Morrell, F. Secondary epileptogenesis in man / F. Morrell // *Arch Neurol*. – 1985. – Vol. 42. – P. 318-335.

221. Morrell, F. Varieties of human secondary epileptogenesis / F. Morrell // *J Clin Neurophysiol*. – 1989. – Vol. 6, № 3. – P. 227-275.

222. Mounayer, C. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations using Onyx in 94 patients / C. Mounayer, N. Hammami, M. Piotin et al. // *Am J Neuroradiol*. – 2007. – Vol. 28. – P. 518-523.

223. Mountcastle, V.B. The columnar organization of the neocortex / V.B. Mountcastle // *Brain*. – 1997. – Vol. 120, № 4. – P. 701-722.

224. Mullan, S. Hyperemic and ischemic problems of surgical treatment of arteriovenous malformations / S. Mullan, F.D. Brown, N.J. Patronas // *J Neurosurg*. – 1979. – Vol. 51. – P. 757-764.

225. Murphy, M.J. Long-term follow-up of seizures associated with cerebral arteriovenous malformations: results of therapy / M.J. Murphy // *Arch Neurol*. – 1985. – 42. – P. 477-479.

226. Nagata, S. Retrospective analysis of the surgically treated temporal lobe arteriovenous malformations with focus on the visual field defects and epilepsy / S. Nagata, T. Morioka, K. Matsukado et al. // *Surg Neurol*. – 2006. – Vol. 66, № 1. – P. 50-55.

227. Nakstad, P.H. Superselective angiography, embolisation and surgery in treatment of arteriovenous malformations of the brain / P.H. Nakstad, H. Nornes // *Neuroradiology*. – 1994. – Vol. 36. – P. 410-413.

228. Nataf, F. Angioarchitecture associated with haemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: a prognostic statistical model / F. Nataf, J.F. Meder, F.X. Roux et al. // *Neuroradiol*. – 1997. – Vol. 39. – P. 52-58.

229. Nataf, F. Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations in children: a series of 57 cases / F. Nataf, M. Schlienger, D. Lefkopoulos et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2003. – Vol. 57. – P. 184-195.

230. Niazi, T.N. Diagnosis and Management of Arteriovenous Malformations in Children / T.N. Niazi, P. Klimo, R.C. Anderson et al. // Neurosurg Clin N Am. – 2010. – Vol. 2. – P. 1443-1456.

231. Nicolato, A. Gamma Knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in children/adolescents and adults. Part I: Differences in epidemiologic, morphologic, and clinical characteristics, permanent complications, and bleeding in the latency period / A. Nicolato, F. Lupidi, Sandri M.F. et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2006. – Vol. 64. – P. 904-913.

232. Obermann, M. Symptomatic migraine and pontine vascular malformation: evidence for a key role of the brainstem in the pathophysiology of chronic migraine / M. Obermann, E.R. Gizewski, V. Limmroth et al. // Cephalgia. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 763-766.

233. Ogasawara, K. Cerebral blood flow imaging in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough / K. Ogasawara, K. Yoshida, Y. Otawara et al. // Surg Neurol. – 2001. – Vol. 56. – P. 380-384.

234. Ogilvy, C.S. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association / C.S. Ogilvy, P.E. Stieg, I. Awad et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 21. – P. 2644-2657.

235. Okada, T. Diffusion tensor fiber tractography for arteriovenous malformations: quantitative analyses to evaluate the corticospinal tract and optic radiation / T. Okada, Y. Miki, K. Kikuta et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2005. – Vol. 28, № 6. – P. 1107-1113.

236. Okujava, M. Cavernous angioma associated with ipsilateral hippocampal sclerosis / M. Okujava, Ebner A., Schmitt J. et al. // Eur Radiol. – 2002. – Vol. 12, № 7. – P. 1840-1842.

237. Ondra, S.L. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment / S.L. Ondra, H. Troupp, E.D. George et al. // J Neurosurg. – 1990. – Vol. 73, № 3. – 387-391.

238. Osborn, Anne G. Diagnostic Cerebral Angiography: handbook / Anne G. Osborn. – 2nd ed. – Philadelphia: Kingsport Press, 1999. – 462 p.

239. Osipov, A. Seizures in cerebral arteriovenous malformations: type, clinical, course, and medical management / A. Osipov, H.C. Koennecke, A. Hartmann et al. // Intervent Neuroradiol. – 1997. – Vol. 3. – P. 37-41.

240. Pacia, S.V. Multiple subpial transections for intractable partial seizures: seizure outcome / S.V. Pacia, O. Devinsky, K. Perrine // J Epilepsy. – 1997. – Vol. 10. – P. 86-91.

241. Pan, D.H. Gamma Knife surgery for cerebral arteriovenous malformations in children: a 13-year experience / D.H. Pan, Y.H. Kuo, W.Y. Guo et al. // J Neurosurg Pediatr. – 2009. – Vol. 1. – P. 296-304.

242. Paritosh, P. Multimodality management of Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations / P. Paritosh, M.P. Marks, C.D. Harraher et al. // J Neurosurg. – 2012. – Vol. 116. – P. 1279-1288.

243. Parkinson D. Arteriovenous malformations. Summary of 100 consecutive supratentorial cases / D. Parkinson, G. Bachers // J Neurosurg. – 1980. – Vol. 53, № 3. – P. 285-299.

244. Pasqualin, A. The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations / A. Pasqualin, G. Barone, F. Cioffe et al. // Neurosurgery. – 1991. – Vol. 28. – P. 370-379.

245. Patel, V. Wyburn-Mason syndrome. A case report and review of the literature / V. Patel, S.C. Gupta // Neuroradiology. – 1990. – Vol. 31. – P. 544-546.

246. Perret, G. Arteriovenous malformations: an analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study / G. Perret, H. Nishioka // J Neurosurg. – 1966. – Vol. 25. – P. 467-490.

247. Pertuiset, B. Classification of supratentorial arteriovenous malformations. A score system for evaluation of operability and surgical strategy based on an analysis of

66 cases / B. Pertuiset, D. Ancri, Y. Kinuta et al. // *Acta Neurochir.* – 1991. – Vol. 110. – P. 6-16.

248. Pertuiset, B. Preoperative evaluation of hemodynamic factors in cerebral arteriovenous malformations for selection of a radical surgery tactic with special reference to vascular autoregulation disorder / B. Pertuiset, D. Ancri, F. Clergue // *Neurol Res.* – 1982. – Vol. 4. – P. 209-233.

249. Piepgras, D.G. Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations / D.G. Piepgras, T.M. Sundt, A.T. Ragoowansi et al. // *J Neurosurg.* – 1993. – Vol. 78. – P. 5–11.

250. Pietrzyk, U. An interactive technique for three-dimensional image registration: validation for PET, SPECT, MRI and CT brain studies / U. Pietrzyk, K. Herholz, G. Fink et al. // *J Nucl Med.* – 1994. – Vol. 35. – P. 2011–2018.

251. Pik, J.H. Microsurgery for small arteriovenous malformations of the brain: results in 110 consecutive patients / J.H. Pik, M.K. Morgan // *Neurosurgery.* – 2000. – Vol. 47. – P. 571-577.

252. Pollock B.E. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations / B.E. Pollock, J.C. Flickinger // *J Neurosurg.* – 2002. – Vol. 96. – P. 79-85.

253. Pollock, B.E. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery / B.E. Pollock, J.C. Flickinger, L.D. Lunsford et al. // *Radiosurgery.* – 1998. – Vol. 42. – P. 1239-1247.

254. Pollock, B.E. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations / B.E. Pollock, J.C. Flickinger, L.D. Lunsford et al. // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1-6.

255. Pollock, B.E. Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: results based on a 5 – to 14-year follow-up study / B.E. Pollock, D.A. Gorman, R.J. Coffey // *Neurosurgery.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1291-1297.

256. Pollock, B.E. Radiosurgery for arteriovenous malformation of the basal ganglia, thalamus and brain stem / B.E. Pollock, D.A. Gorman, P.D. Brown // *J neurosurg.* – 2004. – Vol. 100. – P. 210-214.

257. Pollock, B.E. Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with incomplete obliteration / B.E. Pollock, D. Kondziolka, L.D. Lunsford et al. // Neurosurgery. – 1996. – Vol. 38. – P. 318-324.

258. Purdy, P.D. Arteriovenous malformations of the brain: choosing embolic materials to enhance safety and ease of excision / P.D. Purdy, H.H. Batjer, R.C. Risser et al. // J Neurosurg. – 1992. – Vol. 77. – P. 217-222.

259. Purdy, P.D. Intraarterial sodium Amytal administration to guide preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations / P.D. Purdy, H.H. Batjer, D. Samson et al. // J Neurosurg Anesth. – 1991. – Vol. 3. – P. 103-106.

260. Putman, C.M. Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome) / C.M. Putman, J.C. Chaloupka, R.K. Fulbright et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 1996. – Vol. 17. – P. 1733-1742.

261. Raabe, A. Clinico-neuropathologic correlations show astroglial albumin storage as a common factor in epileptogenic vascular lesions / A. Raabe, A.K. Schmitz, K. Pernhorst et al. // Epilepsia. – 2012. – Vol. 53. – P. 539-548.

262. Ralls, P.W. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: findings in the liver with color Doppler sonography / P.W. Ralls, M.B. Johnson, R. Radin et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 1992. – Vol. 159. – P. 59-61.

263. Rankin, J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis" / J. Rankin // Scott Med J. – 1957. – Vol. 2, № 5. – P. 200-215.

264. Reynolds, N. Role of radiosurgery in the management of cerebral arteriovenous malformations in the pediatric age group: data from a 100-patient series / N. Reynolds, S. Blond, J.Y. Gauvrit et al. // Neurosurgery. – 2007. – Vol. 60. – P. 268-276.

265. Riva, D. Radiosurgery for cerebral AVMs in children and adolescents: the neurobehavioral outcome / D. Riva, C. Pantaleoni, M. Devoti et al. // J Neurosurg. – 1997. – Vol. 86. – P. 207-210.

266. Roman, G. Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of two cases and review of the

literature / G. Roman, M. Fisher, D.P. Perl et al. // Ann Neurol. – 1978. – Vol. 4. – P. 130-144.

267. Rosenblatt, S. Combined interventional and surgical treatment of arteriovenous malformations / S. Rosenblatt, A.I. Lewis, J.M. Tew // Neuroimaging Clin N Am. – 1998. – Vol. 8, № 2. – P. 469-482.

268. Russell, S.M. Role of frameless stereotaxy in the surgical treatment of cerebral arteriovenous malformations: technique and outcomes in a controlled study of 44 consecutive patients / S.M. Russell, H.H. Woo, S.S. Joseffer et al. // Neurosurgery. – 2002. – Vol. 51, № 5. – P. 1108-1116.

269. Salanova, V. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology / V. Salanova, O. Markand, R. Worth // Acta Neurol Scand. – 2004. – Vol. 109, № 2. – P. 126-131.

270. Salcman, M. Multiple intracerebral arteriovenous malformations: report of three cases and review of the literature / M. Salcman, H. Scholtz, Y. Numaguchi // Surg Neurol. – 1992. – Vol. 38. – P. 121-128.

271. Saleh, R.S. Assessment of craniospinal arteriovenous malformations at 3T with highly temporally and highly spatially resolved contrast-enhanced MR angiography / R.S. Saleh, D.G. Lohan, J.P. Villablanca et al. // Am J Neuroradiol. – 2008. – 29. – P. 1024-1031.

272. Sanchez-Mejia, R.O. Superior outcomes in children compared with adults after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations / R.O. Sanchez-Mejia, S.K. Chennupati, N. Gupta et al. // J Neurosurg. – 2006. – Vol. 105, Suppl. 2. – 82-87.

273. Sarwar, M. Intracerebral venous angioma. Case report and review / M. Sarwar, W.F. McCormick // Arch Neurol. – 1978. – Vol. 35, № 5. – P. 323-325.

274. Sawhney, I.M. Multiple subpial transection: a review of 21 cases / I.M. Sawhney, I.J. Robertson, C.E. Polkey et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1995. – Vol. 58, № 3. – 344-349.

275. Schaller, C. Microsurgical results for small arteriovenous malformations accessible for radiosurgical or embolization treatment / C. Schaller, J. Schramm // Neurosurgery. – 1997. – Vol. 40. – P. 664-674.

276. Schable, B. Seizure outcomes after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations / B. Schable, G.D. Cascino, B.E. Pollock et al. // *Neurology*. – 2004. – Vol. 63, № 4. – P. 683-687.

277. Schlosser, M.J. Cerebral vascular malformations adjacent to sensorimotor and visual cortex. Functional magnetic resonance imaging studies before and after therapeutic intervention / M.J. Schlosser, G. McCarthy, R.K. Fulbright et al. // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 1130-1137.

278. Schmuller, J. Statistical analysis with excel for dummies: textbook / J. Schmuller. – 3rd ed. – Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2013. – 504 p.

279. Schwartz, M. Prediction of obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery: the obliteration prediction index / M. Schwartz, K. Sixel, C. Young et al. // *Can J Neurol Sci*. – 1997. – Vol. 24. – P. 106-109.

280. Seiffert, E. Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex / E. Seiffert, J.P. Dreier, S. Ivens et al. // *J Neurosci*. – 2004. – Vol. 24. – P. 7829-7836.

281. Shimizu, H. Multiple subpial transection (MST) for the control of seizures that originated in unresectable cortical foci / H. Shimizu, I. Suzuki, B. Ishijima et al. // *Jpn J Psychiatry Neurol*. – 1991. – Vol. 45, № 2. – P. 354-356.

282. Shin, M. Retrospective analysis of a 10-year experience of stereotactic radio surgery for arteriovenous malformations in children and adolescents / M. Shin, S. Kawamoto, H. Kurita et al. // *J Neurosurg*. – 2002. – Vol. 97. – P. 779-784.

283. Sisti, M.B. Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter / M.B. Sisti, A. Kader, B.M. Stein // *J Neurosurg*. – 1993. – Vol. 79, № 5. – P. 653-660.

284. Smith, H.J. MR imaging in the management of supratentorial intracranial AVMs / H.J. Smith, C.M. Strother, Y. Kikuchi et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 1988b. – Vol. 9. – P. 225-235.

285. Smith, M.C. Multiple subpial transection in patients with extratemporal epilepsy / M.C. Smith // *Epilepsia*. – 1998. – Vol. 39, Suppl. 4. – P. 81-89.

286. Snead, O.C. Familial arteriovenous malformation / O.C. Snead, J.D. Acker, R. Morawetz // Ann Neurol. – 1979. – Vol. 5. – P. 585-587.

287. Sobel, D. CNS malformations of hereditary hemorrhagic telangiectasia / D. Sobel, D. Norman // AJNR Am J Neuroradiol. – 1984. – Vol. 5. – P. 569-573.

288. Sophia, F.S. Pediatric cerebral arteriovenous malformations / F.S. Sophia, Lee Seon-Kyu // Journal of Pediatric Neuroradiology. – 2013. – Vol. 2, № 3 – P. 277-281.

289. Spencer, D.D. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy / D.D. Spencer, S.S. Spenser, R.H. Mattson, et al. // Neurosurgery. – 1984. – Vol. 15, № 5. – P. 667-671.

290. Spetzler, R.F. A proposed grading system for arteriovenous malformations / R.F. Spetzler, N.A. Martin // J Neurosurg. – 1986. – Vol. 65, № 4. – P. 476-483.

291. Stapf, C. Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation / C. Stapf, A.V. Khaw, R.R. Sciacca et al. // Stroke. – 2003. – Vol. 34, № 11. – P. 2664-2669.

292. Stapf, C. Incidence of adult brain arteriovenous malformation hemorrhage in a prospective population-based stroke survey / C. Stapf, D.L. Labovitz, et al. // Cerebrovasc Dis. – 2002. – Vol. 13. – P. 43-46.

293. Stapf, C. Incident hemorrhage risk of brain arteriovenous malformations located in the arterial border zones / C. Stapf, J.P. Mohr, R.R. Sciacca et al. // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 2365-2368.

294. Stapf, C. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results / C. Stapf, H. Mast, R.R. Sciacca et al. // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 29-33.

295. Starke, R.M. A comprehensive review of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: outcomes, predictive factors, and grading scales / R.M. Starke, R.J. Komotar, B.Y. Hwang et al. // Stereotact Funct Neurosurg. – 2008. – Vol. 86. – P. 191-199.

296. Starke, R.M. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients / R.M. Starke, C.P. Yen, D. Ding et al. // J Neurosurg. – 2013. – Vol. 119. – P. 981-987.

297. Steiner, L. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations / L. Steiner, C. Lindquist, J.R. Adler et al. // *J Neurosurg.* – 1992. – Vol. 77. – P. 1-8.

298. Steinmeier, R. Evaluation of prognostic factors in cerebral arteriovenous malformations / R. Steinmeier, J. Schramm, H.G. Müller et al. // *Neurosurgery.* – 1989. – Vol. 24. – P. 193-200.

299. Stevens, J. De Novo Cerebral Arteriovenous Malformation: Case Report and Literature Review / J. Stevens, J.L. Leach, T. Abruzzo et al. // *Am J Neuroradiol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 111-112.

300. Sutcliffe, J.C. Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations / J.C. Sutcliffe, D.M. Forster, L. Walton et al. // *Br J Neurosurg.* – 1992. – Vol. 6. – P. 177-185.

301. Takano, K. Dynamic contrast-enhanced subtraction MR angiography in intracranial vascular abnormalities / K. Takano, H. Utsunomiya, H. Ono et al. // *Eur Radiol.* – 1999. – Vol. 9. – P. 1909-1912.

302. Tamaki, N. Cerebral arteriovenous malformations: factors influencing the surgical difficulty and outcome / N. Tamaki, K. Ehara, T.K. Lin et al. // *Neurosurgery.* – 1991. – Vol. 29. – P. 856-863.

303. Tanaka, H. Initial experience with helical CT and 3D reconstruction in therapeutic planning of cerebral AVMs: comparison with 3D time-of-flight MRA and digital subtraction angiography / H. Tanaka, Y. Numaguchi, S. Konno et al. // *J Comput Assist Tomogr.* – 1997. – Vol. 21. – P. 811-817.

304. The AVM Study Group. Arteriovenous malformations of the brain in adults / The AVM Study Group // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1812-1818.

305. Theron, J. Unilateral retinocephalic vascular malformations / J. Theron, T.H. Newton, W.F. Hoyt // *Neuroradiology.* – 1974. – Vol. 7. – P. 185-196.

306. Thorpe, M. Postoperative seizure outcome in a series of 114 patients with supratentorial arteriovenous malformations / M. Thorpe, D. Cordato, M. Morgan et al. // *J Clin Neurosci.* – 2000. – Vol. 7, № 2. – P. 107-111.

307. Tsuchiya, K. MR digital subtraction angiography of cerebral arteriovenous malformations / K. Tsuchiya, S. Katase, A. Yoshino et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2000. – Vol. 21. – P. 707-711.

308. Tsuchiya, K. Three-dimensional MR digital subtraction angiography using parallel imaging and keyhole data sampling in cerebrovascular diseases: initial experience / K. Tsuchiya, C. Aoki, A. Fujikawa et al. // Eur Radiol. – 2004. – Vol. 14. – P. 1494-1497.

309. Turjman, F. Aneurysms related to cerebral arteriovenous malformations: superselective angiographic assessment in 58 patients / F. Turjman, T.F. Massoud, F. Vinuela et al. // Am J Neuroradiol. – 1994. – Vol. 15. – P. 1601-1605.

310. Turjman, F. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage / F. Turjman, T.F. Massoud, F. Vinuela et al. // Neurosurgery. – 1995. – Vol. 37, № 5. – P. 856-860.

311. Turjman, F. Epilepsy Associated with Cerebral Arteriovenous Malformations: A Multivariate Analysis of Angioarchitectural Characteristics / F. Turjman, T.F. Massoud, Sayre J.W. et al. // AJNR. – 1995. – Vol. 16. – P. 345-350.

312. Turski, P.A. Basic concepts of functional mapping resonance imaging and arteriovenous malformations / P.A. Turski, D. Cordes, B. Mock et al. // Neuroimaging Clin North Am. – 1998. – Vol. 8. – P. 371-381.

313. Valavanis, A. The role of angiography in the evaluation of cerebral vascular malformations / A. Valavanis // Neuroimaging Clin N Am. – 1996. – Vol. 6, № 3. – 679-704.

314. Van Roost D. What factors are related to impairment of cerebrovascular reserve before and after arteriovenous malformation resection? A cerebral blood flow study using xenon-enhanced computed tomography / D. Van Roost, J. Schramm // Neurosurgery. – 2001. – Vol. 48. – P. 709-717.

315. VanRooij, W.J. Brain AVM embolization with Onyx / W.J. VanRooij, M. Sluzewski, G.N. Beute // Am J Neuroradiol. – 2007. – Vol. 28. – P. 172-177.

316. Vikkula, M. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2 / M. Vikkula, L.M. Boon, K.L. Carraway et al. // *Cell*. – 1996. – Vol. 87. – P. 1181-1190.

317. Vinuela, F. Contribution of interventional neuroradiology in the therapeutic management of brain arteriovenous malformations / F. Vinuela, G. Duckwiler, G. Guglielmi // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 1997. – Vol. 6. – P. 268-271.

318. Wallace, R.C. Brain arteriovenous malformations / R.C. Wallace, E.C. Bourekas // *Neuroim Clin North Am*. – 1998. – Vol. 8. – P. 383-399.

319. Wang, J.Y. Impact on Seizure Control of Surgical Resection or Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations / J.Y. Wang, W. Yang, X. Ye et al. // *Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 73, № 4. – P. 648-656.

320. Warren, D.J. Cerebral arteriovenous malformations: comparison of novel magnetic resonance angiographic techniques and conventional catheter angiography / D.J. Warren, N. Hoggard, M.W. Radatz et al. // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 48. – P. 973-983.

321. Weber, W. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx / W. Weber, B. Kis, R. Siekmann et al. // *Neurosurgery*. – 2007. – Vol. 61. – P. 244-252.

322. Wikholm, G. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I—Technique, morphology, and complications / G. Wikholm, C. Lundqvist, P. Svendsen // *Neurosurgery*. – 1996. – Vol. 39. – P. 448-457.

323. Wilkins, R.H. Natural history of intracranial vascular malformations: a review / R.H. Wilkins // *Neurosurgery*. – 1985. – Vol. 16, № 3. – P. 421-430.

324. Willemse, R.B. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia / R.B. Willemse, J.J. Mager, C.J. Westermann et al. // *J Neurosurg*. – 2000. – Vol. 92. – P. 799-784.

325. Willinsky, R.A. Multiple cerebral arteriovenous malformations (AVMs): review of our experience from 203 patients with cerebral vascular lesions / R.A. Willinsky, P. Lasjaunias, K. Terbrugge // *Neuroradiology*. – 1990. – Vol. 32. – P. 207-210.

326. Wolf, H.K. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies / H.K. Wolf, D. Roos, I. Blümcke et al. // *Acta Neuropathol.* – 1996. – Vol. 91, № 4. – P. 376-384.

327. Yang, S.Y. Radiosurgery for unruptured cerebral arteriovenous malformations: long-term seizure outcome / S.Y. Yang, D.G. Kim, H.T. Chung et al. // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78. – P. 1292-1298.

328. Yasargil M.G. *Microneurosurgery.* Vol. IIIA. AVM of the Brain, History, Embryology, Pathological Considerations, Hemodynamics, Diagnostic Studies, Microsurgical Anatomy / M.G. Yasargil. – Stuttgart New York: Thieme Medical Publishers, 1987. – 408 p.

329. Yeh, H.S. Secondary epileptogenesis in cerebral arteriovenous malformations / H.S. Yeh, M.D. Privitera // *Arch Neurol.* – 1991. – Vol. 48. – P. 1122-1124.

330. Yeh, H.S. Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations / H.S. Yeh, J.M. Tew, M. Gartner // *J Neurosurg.* – 1993. – Vol. 78, № 1. – P. 12-18.

331. Yeh, H.S. Surgical management of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations / H.S. Yeh, S. Kashiwagi, J.M. Tew et al. // *J Neurosurg.* – 1990. – Vol. 72, № 2. – P. 216-223.

332. Yetkin, F.Z. Functional MR activation correlated with intraoperative cortical mapping / F.Z. Yetkin, W.M. Mueller, G.L. Morris et al. // *AJNR.* – 1997. – Vol. 18. – P. 1311-1315.

333. Zabel-du, B.A. Pediatric cerebral arteriovenous malformations: the role of stereotactic linac-based radiosurgery / B.A. Zabel-du, S. Milker-Zabel, P. Huber et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 65, № 4. – P. 1206-1211.

ПРИЛОЖЕНИЕ

№ п/п	ФИ	№ и/б	№ п/п	ФИ	№ и/б	№ п/п	ФИ	№ и/б
1	А.А.	2847-2005	36	К.Ю.	624-2009	71	С.Н.	2738-2015
2	А.А.	172-2008	37	Л.М.	1675-2011	72	С.Т.	592-2001
3	А.И.	642-2012	38	Л.Т.	321-2012	73	С.Ю.	2175-2011
4	А.Н.	2349-2012	39	Л.Н.	964-2006	74	С.Ю.	1955-2013
5	А.Э.	2530-2014	40	Л.Д.	3014-2010	75	Т.А.	760-2010
6	Б.И.	1226-2004	41	М.А.	1360-2015	76	Т.А.	2320-2014
7	Б.М.	2274-2002	42	М.Д.	2798-2008	77	Т.Д.	1179-2014
8	В.В.	1335-2013	43	М.К.	2465-2012	78	У.П.	175-2004
9	В.Д.	2810-2004	44	М.М.	2179-2013	79	Х.В.	967-2011
10	В.Ю.	493-2010	45	М.Ф.	2758-2014	80	Х.М.	2082-2008
11	В.Я.	1229-2014	46	Н.А.	2882-2005	81	Ц.В.	2332-2014
12	Г.А.	1293-2013	47	Н.А.	2734-2010	82	Ц.И.	712-2008
13	Г.А.	1530-2013	48	Н.Д.	3174-2015	83	Ч.В.	2363-2012
14	Г.Е.	2930-2008	49	Н.М.	988-1998	84	Ш.А.	379-2012
15	Г.Ф.	2889-2004	50	Н.М.	684-2009	85	Ш.В.	2646-2011
16	Д.Т.	1842-2010	51	О.Т.	1707-2012	86	Ш.Д.	976-2011
17	Е.А.	1013-2008	52	П.А.	1625-2003	87	Ш.К.	2211-2007
18	Е.Е.	2630-2004	53	П.Е.	448-2008	88	Ш.К.	928-1998
19	З.Д.	3054-2008	54	П.И.	1969-2004	89	Я.М.	1584-2004
20	З.Р.	201-1998	55	П.Л.	3186-2008			
21	И.В.	2352-2002	56	Р.А.	1798-2012			
22	И.Д.	1614-2010	57	Р.В.	1931-2009			
23	И.М.	118-2015	58	Р.В.	2738-2014			
24	И.С.	1888-2003	59	Р.Е.	140-2010			
25	К.А.	1994-2009	60	Р.М.	960-2008			
26	К.А.	1729-2013	61	С.А.	1892-2009			
27	К.В.	593-2007	62	С.В.	1611-2010			
28	К.В.	660-2011	63	С.В.	484-2014			
29	К.Г.	3697-2008	64	С.И.	501-1995			
30	К.Е.	399-2006	65	С.И.	1375-2003			
31	К.И.	2953-2010	66	С.И.	2411-2012			
32	К.К.	2486-2008	67	С.М.	913-2009			
33	К.Н.	2809-2014	68	С.М.	2001-2013			
34	К.О.	1162-2002	69	С.М.	2547-2013			
35	К.С.	1077-2013	70	С.Н.	1235-2011			