

На правах рукописи

РАСУЛОВ
ЗАУР МАХАЧЕВИЧ

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОЙ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ
МАЛЬФОРМАЦИИ И ЕЕ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ

3.1.10. Нейрохирургия

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Улитин Алексей Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор
Митрофанова Любовь Борисовна

Официальные оппоненты: Савелло Александр Викторович
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
начальника кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Минобороны России

Кветной Игорь Моисеевич
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по направлению «Фундаментальная
медицина» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-
исследовательский центр фтизиопульмонологии»
Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 г. в ____ час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.12).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcenter.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериовенозные мальформации (АВМ) головного мозга представляют собой наиболее распространённый тип церебральных сосудистых аномалий. По данным эпидемиологических исследований, частота первичного выявления АВМ варьирует от 1,1 до 1,34 случая на 100 000 населения в год. При этом примерно в 50% случаев (0,68 на 100 000 в год) дебют заболевания сопровождается внутримозговым кровоизлиянием (Berman M. F., 2000). Вторым наиболее распространенным проявлением АВМ являются эпилептические приступы, которые встречаются у 20 – 50% пациентов (Крылов В. В., 2017; Ding D, 2015; Zhang B., 2019; Soldozy S., 2020, Mamaril-Davis J. C., 2022; Sconzo D., 2025).

Существуют три метода хирургического лечения АВМ – открытый, эндоваскулярный и радиохирургический, каждый из которых имеет свои показания, противопоказания и преимущества. Но даже радикальная хирургическая резекция или тотальная эмболизация АВМ не позволяют избавить пациента от эпилептического синдрома: после резекции частота его составляет 5 – 20%, после эндоваскулярных вмешательств – 10 – 40%, и после радиохирургического лечения – 12 – 30% (Englot D. J., 2012; Baranoski J. F., 2014; Kim H., 2015; Fennell V. S., 2018; Chen C.-J., 2019). При этом сохраняющийся после операции эпилептический синдром отличается выраженной рефрактерностью к противоэпилептическим препаратам.

Современные исследования связывают частоту, характер и рефрактерность к консервативному лечению эпилептического синдрома у пациентов с АВМ с особенностями ее перифокальной зоны (Hofmeister C., 2000; Stieg P. E., 2006). Считается, что основными патогенетическими факторами эпилептогенеза являются ишемия мозгового вещества, участие циклических нуклеотидов — цАМФ и цГМФ, нарушение обмена кальция (Ozpinar A., 2017).

Эпилепсия — это хроническое неврологическое заболевание, обычно вызванное чрезмерной активностью нейронов, которая является основной

мишенью применяемых в настоящее время противоэпилептических препаратов. Однако до 30% пациентов с эпилепсией проявляют лекарственную устойчивость к медикаментозному лечению, что позволяет предположить, связь патогенеза эпилепсии не только с нейронами, но и с другими клетками головного мозга, такими как клетки глии и сосудов. Объективным методом подтверждения эпилептической природы пароксизмов и оценки динамики заболевания служит электроэнцефалография (ЭЭГ), позволяющая зафиксировать как иктальную (приступную), так и интериктальную (межприступную) активность, что особенно важно при планировании хирургического лечения и оценке его эффективности. (Карлов В. А., 2016; Улитин А. Ю., 2022; Ogaki A., 2020; Okoroafor F., 2026).

Астроциты, перициты и эндотелиальные клетки составляют гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который жестко регулирует обмен веществ между паренхимой головного мозга и циркулирующей кровью. В последнее время было доказано существование новых клеток в составе этого барьера – телоцитов (Popescu B. O., 2012; Mitrofanova L., 2020). При этом известно, что телоциты, как и перициты, претендуют на роль стволовых клеток, но главная их особенность – способность генерировать и проводить электрические импульсы. В контексте эпилептогенеза это свойство представляет особый интерес, так как нарушения в проведении сигналов на уровне клеточных сетей, включающих телоциты, потенциально могут быть зарегистрированы при помощи методов нейрофизиологического картирования. Кроме того, они экспрессируют NeuroD1 – регулятор развития головного мозга, который контролирует возможность трансдифференцировки других типов клеток в нейроны, и осуществляют 3D-связь между всеми клетками мозговой ткани. Было высказано предположение, что дисфункция ГЭБ, усугубляет прогрессирование эпилепсии и, наоборот, эпилептические приступы вызывают повреждение ГЭБ. Более того, не только дисфункция ГЭБ, но и особенности перифокальной зоны АВМ, клеточный состав которой не до конца выяснен в настоящее время, может являться одной из основных причин лекарственной устойчивости у пациентов с АВМ-ассоциированной эпилепсией (Thomas J. M., 2021).

Степень разработанности исследования

В настоящее время лечение супратенториальных артериовенозных мальформаций, сопровождающихся эпилептическим синдромом, включает в себя микрохирургическое удаление, стереотаксическую радиохирургию и эндоваскулярную эмболизацию как в составе комбинированного, так и самостоятельного подхода (Крылов В. В., 2016; Petrov A., 2023). Эндоваскулярная эмболизация традиционно рассматривается как вспомогательный метод, позволяющий снизить риски радикального вмешательства, однако в последние годы появляются данные, подтверждающие её эффективность и в качестве самостоятельной тактики у отдельных категорий пациентов (Андреева Е. С., 2009; Кривошапкин А. Л., 2018; Pierot L., 2013; Zhang B., 2019).

Тем не менее, до настоящего времени остаются нерешёнными ключевые вопросы, касающиеся выбора объема и последовательности вмешательства при АВМ, осложнённых эпилептическим синдромом. В первую очередь, не выработаны чёткие клинико-функциональные критерии для определения оптимальной тактики лечения у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией на фоне АВМ, а также отсутствует однозначная трактовка роли частичной эмболизации как этапа в комплексной терапии (Брусянская А. С., 2019; Lv X., 2010).

Несмотря на накопление данных об участии различных молекулярных механизмов в эпилептогенезе, крайне ограничено число исследований, посвящённых изучению морфологических и молекулярных особенностей сосудистой стенки АВМ и её перифокальной зоны, особенно в контексте сопутствующей эпилепсии (Rozhchenko L. V., 2020). Не изучены в достаточной степени особенности клеточного состава, что не позволяет в полной мере понять патогенез эпилептического синдрома при сосудистой мальформации (Chen W., 2014).

Также отсутствует единый клинико-морфологический алгоритм ведения больных с АВМ-ассоциированной эпилепсией, который учитывал бы не только ангиоархитектонические параметры, но и гистологические характеристики

перифокальной зоны. Таким образом, степень разработанности данной темы остаётся недостаточной, что определяет актуальность комплексного клинико-морфологического подхода к её изучению.

Цель исследования

Оптимизация хирургического лечения пациентов с супратенториальными артериовенозными мальформациями, ассоциированными с эпилептическим синдромом.

Задачи исследования

1. Провести комплексный иммуногистохимический и ультраструктурный анализ клеточного состава ткани АВМ и ее перифокальной зоны для выявления морфологических особенностей, связанных с развитием эпилептических приступов;
2. Исследовать специфические молекулярные мишени (рецепторы SSTR2, пути сигнализации ангиопоэтинов Ang1/Ang2) в выявленных клеточных популяциях (эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, перицитах, телоцитах);
3. Исследовать корреляции между развитием эпилептического синдрома и уровнем экспрессии широкого спектра молекулярных маркеров (ангиопоэтины, MHC1, гормональные рецепторы и др.) в АВМ и ее перифокальной зоне;
4. Оценить факторы, влияющие на течение эпилептического синдрома у пациентов с супратенториальными церебральными АВМ после проведения эндоваскулярной эмболизации.

Научная новизна

Частичная эмболизация АВМ, сочетающихся с редкими эпилептическими приступами может приводить к контролю над ними (Engel Ia), что ставит под сомнение ранее доминировавший подход, при котором контроля над эпилептическими приступами позволяет добиться только полная окклюзия АВМ

Уточнен клеточный состав сосудистых стенок церебральных АВМ и их перифокальной зоны, в которых выявлены NG2+-перициты и CD34+/CD117+/NeuroD1+-телоциты, а также участки рубцовой ткани из CD117+-телоцитов.

Проведённое исследование не выявило статистически значимых различий в морфологической картине перифокальной коры между пациентами с АВМ, сопровождающимися эпилептическим синдромом, и пациентами без такового. Совокупность этих данных позволяет предположить, что наблюдаемые изменения носят скорее приобретённый, нежели врождённый характер.

Выявлена стабильная экспрессия соматостатинового рецептора 2 типа (SSTR2) в клеточных элементах стенки АВМ и прилежащих структур. Этот факт указывает на потенциальную роль SSTR2 в качестве нового гистологического маркера мальформаций, а также открывает перспективы для изучения его как возможной мишени фармакологического воздействия с целью контроля эпилептогенеза.

Теоретическая и практическая значимость

В работе получены новые данные о морфологических особенностях сосудистой стенки АВМ и окружающей мозговой ткани, включая распределение телоцитов, перицитов и клеток глии, что углубляет понимание механизмов формирования эпилептического синдрома, ассоциированного с артериовенозными мальформациями.

Иммуногистохимический и ультраструктурный анализ позволил уточнить клеточный состав АВМ. Это эндотелиальные клетки (CD34+), гладкомышечные клетки (SMA+), перициты (NG2+) и телоциты (CD117+/CD34+), а также выявить экспрессию маркеров ремоделирования сосудов (Ang1, Ang2, NeuroD1) и воспаления (MHC I).

Выявлены значимые предикторы успешного контроля эпилепсии после эмболизации АВМ: радикальность вмешательства ($p=0,017$) и исходно редкие приступы ($<1/\text{год}$), что особенно важно при частичной окклюзии ($p=0,0008$). Эти

критерии, наряду с учётом целесообразно использовать для оптимизации предоперационного планирования и мультидисциплинарного принятия решений.

Методология и методы исследования

Настоящая диссертационная работа посвящена комплексному изучению артериовенозных мальформаций головного мозга, ассоциированных с эпилепсией, и включает два независимых параллельных исследования, направленных на анализ клинико-прогностических и морфологических характеристик данной патологии.

Первое исследование представляет собой ретроспективный анализ данных когорты 60 пациентов с диагнозом «АВМ с эпилептическим типом течения», проходивших лечение в РНХИ им. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова). Второе исследование выполнено в проспективном формате и посвящено сравнительному морфологическому анализу операционного материала 27 пациентов с АВМ головного мозга, которым была выполнена хирургическая резекция мальформации (14 из них имели эпилептический тип течения).

Положения, выносимые на защиту

1. Клеточный состав стенки АВМ и перифокальной зоны включает перициты и телоциты, способные формировать трёхмерные рубцовые структуры, что может иметь значение в патогенезе сопутствующей эпилепсии. Обнаружение экспрессии соматостатинового рецептора SSTR2 в данных структурах определяет их как потенциальную мишень для фармакологической модуляции с использованием аналогов соматостатина.

2. При эндоваскулярном лечении сложных АВМ (III–V степень по Spetzler–Martin) тотальная эмболизация (>95%) обеспечивает значительно более высокую частоту полного контроля эпилепсии (Engel Ia) по сравнению с частичной, однако сопряжена с высокими рисками получения интраоперационных осложнений.

3. У пациентов с низкой частотой эпилептических приступов (≤ 1 приступа/год) частичная эмболизация АВМ (<95% окклюзии) даёт

удовлетворительные результаты контроля приступов. Это позволяет рекомендовать выполнение эмболизации АВМ в качестве первого этапа лечения у тщательно отобранных пациентов.

Степень достоверности и апробация материалов диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием репрезентативной когорты пациентов, методов исследования, отвечающих современным требованиям диагностики АВМ, выбором соответствующих методов статистического анализа данных, позволяющих установить взаимосвязи и закономерности изучаемых параметров.

Результаты диссертационного исследования были доложены на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (2023, 2024, 2025, 2026, СПб), на конференции «Лечение эпилепсии. мультидисциплинарный подход» (2025, Москва).

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования на основании критического анализа актуальной научной литературы и современных подходов к лечению АВМ-ассоциированной эпилепсии. Исследователь лично осуществил сбор и систематизацию клинического и морфологического материала, а также провёл статистическую обработку полученных данных с интерпретацией полученных результатов. Автор принимал непосредственное участие в комплексном ведении пациентов – от первичного осмотра и диагностики до хирургического лечения и динамического послеоперационного наблюдения. Эндоваскулярные вмешательства с последующей клинико-нейрофизиологической оценкой их эффективности выполнялись при участии автора. В результате анализа автором были определены основные положения, выносимые на защиту, сформулированы выводы и предложены практические рекомендации. Личное участие автора охватывает все этапы работы: от организации и структурирования

материала до непосредственного написания текста диссертации и автореферата, а также подготовки иллюстративной и справочной части.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику следующих медицинских учреждений: 3-го нейрохирургического отделения Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России; нейрохирургических отделений ГБУЗ «Городская Александровская больница», нейрохирургического отделения ГБУЗ «Городская Мариинская больница».

Полученные в ходе исследования данные используются для оптимизации тактики лечения пациентов с супратенториальными артериовенозными мальформациями, ассоциированными с эпилептическим синдромом, а также для стратификации риска и индивидуализации объёма эндоваскулярного вмешательства.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 работ, среди которых 4 статьи — в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Общий объем диссертации составляет 140 страниц. Структура работы включает введение, аналитический обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, результаты собственных исследований, их обсуждение, а также заключительные разделы: резюме, выводы и практические рекомендации. Завершают работу библиографический список, насчитывающий 178 наименований, и приложения. Текстовый материал проиллюстрирован 21 таблицей и 21 рисунком, наглядно представляющими основные результаты.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа включает два независимых параллельных исследования.

Первое исследование представляет собой ретроспективный анализ данных когорты из 60 пациентов с диагнозом «артериовенозная мальформация с эпилептическим типом течения», проходивших лечение в РНХИ им. А.Л. Поленова — филиале НМИЦ им. В.А. Алмазова. Пациенты с эпилептическими приступами были разделены на две группы в зависимости от степени окклюзии мальформации: группа 1 — тотальная или субтотальная эмболизация (облитерация более 95% сосудистого русла); группа 2 — частичная эмболизация (менее 95% сосудистого русла).

Первую группу составили 30 пациентов: 19 мужчин (63,3%) и 11 женщин (36,7%), средний возраст — $39,2 \pm 13,9$ года. Вторая группа была сформирована методом псевдорандомизации (Propensity Score Matching) с аналогичными клинико-демографическими характеристиками: также 30 пациентов — 19 мужчин (63,3%) и 11 женщин (36,7%), средний возраст — $34,3 \pm 12,5$ года.

Второе исследование выполнено в проспективном дизайне и посвящено сравнительному морфологическому анализу операционного материала у 27 пациентов с АВМ головного мозга. Основная группа включала 14 пациентов с АВМ, манифестирующими эпилепсией: 5 мужчин (35,7%) и 9 женщин (64,3%), средний возраст — 46 ± 11 лет. Контрольная группа включала 13 пациентов с АВМ, не сопровождающимися эпилептическим синдромом: 4 мужчины (30,8%) и 9 женщин (69,2%), средний возраст — 45 ± 15 лет.

У всех больных проводилось этапное эндоваскулярное вмешательство, основной целью которого являлась эмболизация мальформаций с использованием различных композиционных агентов, не обладающих адгезивными свойствами. Диагностическая церебральная ангиография выполнялась каждому больному либо как самостоятельная диагностическая процедура до начала лечения, либо в рамках

первичного этапа оперативного вмешательства в качестве подготовки к эмболизации.

Комплексное морфологическое исследование включало гистологический, иммуногистохимический и ультраструктурный анализ. Объектами исследования служили сосуды мальформации и перифокальной зоны.

Гистологическое исследование проводилось с окраской гематоксилином и эозином, а также по методу Вейгерта–ван Гизону для выявления эластических волокон.

Иммуногистохимическое исследование выполнено с использованием панели антител: Ang1, Ang2, Ki-67, MHC1, CD34, NeuroD1, NG2, CD117, PrgRc, ErgRc, SSTR2, GH, SMA, GFAP.

Электронно-микроскопическое исследование (трансмиссионный микроскоп HT7800, Hitachi) проведено одному пациенту с АВМ-ассоциированной эпилепсией.

Количественный анализ включал подсчёт клеток, экспрессирующих CD117, NG2 и NeuroD1, на 1 мм² ткани, а также определение процентного соотношения позитивных клеток к общему числу клеток в поле зрения (увеличение $\times 200$, анализ 10 полей зрения для каждой зоны). Для статистической обработки процентные значения конвертированы в балльную систему: до 25% – 1 балл, 26–50% – 2 балла, 51–75% – 3 балла, 76–100% – 4 балла.

Результаты лечения

При минимальном сроке наблюдения 1 год в группе больных, перенесших тотальную эмболизацию (n=30), отмечены следующие показатели эффективности лечения: контроль над эпилептическими приступами (Engel Ia) достигнут у 17 (56,7%) пациентов. Уменьшение частоты и упрощение структуры приступов (Engel Ib) отмечено у 5 (16,7%) пациентов. Снижение частоты приступов (Engel IIIa) отмечаются у 2 (6,7%). Отсутствие клинически значимой динамики (Engel IVb) зарегистрировано у 4 (13,3%). И у 1 (3,3%) пациента отмечается увеличение частоты приступов после операции (Engel IVc). Интраоперационные осложнения в

виде кровоизлияний отмечены у 3 (10%) пациентов, включая 1 (3,3%) летальный исход и 2 (6,7%) случая возникновения грубого неврологического дефицита. С таким же сроком наблюдения в группе частичной эмболизации (n=30) распределение исходов по шкале Engel было следующим: полное прекращение приступов (Engel I-a) с момента первого этапа эндоваскулярного вмешательства наблюдалось у 7 (23,3%) пациентов. Улучшение в виде модификации структуры приступов (Engel Ib) было достигнуто также у 7 (23,3%) пациентов. Снижение частоты приступов (Engel IIIa) получено у 3 (10%). Отсутствие положительной динамики (Engel IVb) отмечено у 6 (20%). Ухудшение течения эпилепсии (Engel IVC) в виде учащения или усложнения приступов выявлено у 5 (16,7%) пациентов (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота эпилептических приступов после операции

Исходы по шкале Engel	1-я группа n (%)	2-я группа n (%)	p (Fisher)	OR (95% ДИ)
Engel I a	17 (56,7%)	7 (23,3%)	<u>0.0169</u>	4,30 (1,41–13,07)
Engel I b	5 (16,7%)	7 (23,3%)	-	-
Engel II b	1 (3,3%)	2 (6,7%)	-	-
Engel III a	2 (6,7%)	3 (10%)	-	-
Engel IV b	4 (13,3%)	6 (20%)	0,7306	0,62 (0,16–2,45)
Engel IV c	1 (3,3%)	5 (16,7%)	0,1945	0,17 (0,02–1,58)

При оценке электроэнцефалографических данных в динамике выявлены существенные различия между группами тотальной и частичной эмболизации (Таблица 2).

До операции эпилептиформная активность регистрировалась у 26 (86,7%) пациентов группы тотальной эмболизации и у 22 (73,3%) пациентов группы частичной эмболизации. Фокальная эпилептиформная активность преобладала в обеих группах (66,7% и 53,3% соответственно), тогда как генерализованная активность встречалась реже (по 20,0% в каждой группе). Медленноволновая активность (тета/дельта-диапазона) в проекции АВМ выявлялась у 80,0%

пациентов группы тотальной эмболизации и у 66,7% — группы частичной эмболизации. Межполушарная асимметрия до операции присутствовала у 83,3% и 73,3% пациентов соответственно. Нормальной фоновой ритмики на дооперационном этапе не было зафиксировано ни в одном наблюдении.

Через 3–6 месяцев после операции в группе тотальной эмболизации отмечено значительное улучшение. Доля пациентов с эпилептиформной активностью снизилась до 30,0% (9 из 30), тогда как в группе частичной эмболизации этот показатель составил 40,0% (12 из 30). Нормализация фоновой ритмики достигнута у 60,0% пациентов после тотальной эмболизации и лишь у 26,7% — после частичной.

Через 12 месяцев положительная динамика в группе тотальной эмболизации сохранялась, однако отмечался незначительный рост доли пациентов с эпилептиформной активностью (с 30,0% до 36,7%). В группе частичной эмболизации доля пациентов с эпилептиформной активностью увеличилась до 53,3%.

При сравнительном анализе ЭЭГ-показателей через 12 месяцев после операции установлено, что тотальная эмболизация ассоциировалась с достоверно более высоким регрессом эпилептиформной активности (57,7% против 27,3%; $p = 0,024$), нормализацией фоновой ритмики (53,3% против 20,0%; $p = 0,008$) и устранением межполушарной асимметрии (68,0% против 27,3%; $p = 0,003$) по сравнению с частичной эмболизацией (Таблица 3).

Таблица 2 – Динамика ЭЭГ показателей у пациентов с АВМ с эпилептическим типом течения

Показатель	Группа	До операции, n (%)	3–6 месяцев после, n (%)	>12 месяцев после, n (%)
Эпилептиформная активность (всего)	Тотальная (n=30)	26 (86,7%)	9 (30,0%)	11 (36,7%)
	Частичная (n=30)	22 (73,3%)	12 (40,0%)	16 (53,3%)
Фокальная эпилептиформная активность	Тотальная (n=30)	20 (66,7%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)
	Частичная (n=30)	16 (53,3%)	10 (33,3%)	13 (43,3%)
Генерализованная эпилептиформная активность	Тотальная (n=30)	6 (20,0%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)
	Частичная (n=30)	6 (20,0%)	2 (6,7%)	3 (10,0%)
Медленноволновая активность (тета/дельта)	Тотальная (n=30)	24 (80,0%)	10 (33,3%)	12 (40,0%)
	Частичная (n=30)	20 (66,7%)	14 (46,7%)	18 (60,0%)
Межполушарная асимметрия	Тотальная (n=30)	25 (83,3%)	6 (20,0%)	8 (26,7%)
	Частичная (n=30)	22 (73,3%)	14 (46,7%)	16 (53,3%)
Нормализация фонового ритма (полное отсутствие патологии)	Тотальная (n=30)	0 (0%)	18 (60,0%)	16 (53,3%)
	Частичная (n=30)	0 (0%)	8 (26,7%)	6 (20,0%)

При анализе результатов лечения в группе пациентов после частичной эмболизации (n=30) выявлена выраженная зависимость исхода от дооперационной частоты приступов (таблица 4). Среди пациентов с редкими приступами (<1 в год, n=6) полный контроль (Engel Ia) достигнут в 83,3% случаев (5 из 6 пациентов), тогда как среди пациентов с частотой ≥ 1 в год (n=24) – лишь в 8,3% (2 из 24 пациентов). Различия высокозначимы (точный тест Фишера $p=0,0008$). Шансы достижения контроля в подгруппе с низкой частотой оказались в 55 раз выше (OR=55,0; 95% ДИ 4,13–732,7).

Таблица 3 – Зависимость динамики ЭЭГ-показателей от радикальности эмболизации АВМ

Показатель	Тотальная эмболизация (n=30)	Частичная эмболизация (n=30)	p-value
Регресс эпилептиформной активности через 12 мес.	57,7%	27,3%	0,024
Нормализация фоновой ритмики через 12 мес.	53,3%	20,0%	0,008
Устранение межполушарной асимметрии через 12 мес.	68,0%	27,3%	0,003

Таблица 4 – Влияние исходной частоты приступов на эффективность эмболизации в группе частичной окклюзии (n=30)

Исходная частота приступов	Достигнут контроль над приступами (Engel Ia)	Всего пациентов
<1 в год (n=6)	5	6
≥1 в год (n=24)	2	24

Проведенный анализ функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) через 12 месяцев после операции выявил существенные различия между группами.

В группе тотальной эмболизации подавляющее большинство пациентов (83,3%; n=25) достигли полного отсутствия симптомов (mRS 0), что достоверно превышало аналогичный показатель в группе частичной эмболизации (60,0%; n=18; p=0,042). Минимальные остаточные симптомы (mRS 1) отмечались лишь у 6,7% (n=2) пациентов первой группы против 33,3% (n=10) во второй группе (p=0,009).

Случаи легкой инвалидизации (mRS 2) наблюдались исключительно в группе частичного вмешательства (6,7%; n=2), однако эти различия не достигли статистической значимости (p=0,492). В группе тотальной эмболизации были зарегистрированы единичные случаи тяжелой инвалидизации (6,7%; n=2; mRS 4) и летального исхода (3,3%; n=1), тогда как в группе частичного вмешательства подобных исходов не наблюдалось.

Полученные данные свидетельствуют о том, что тотальная/субтотальная эмболизация обеспечивает более полное восстановление функционального

статуса, однако сопряжена с риском тяжелых осложнений. В то же время частичная эмболизация, демонстрируя несколько меньшую эффективность в достижении полной ремиссии симптоматики, характеризуется более стабильными результатами и отсутствием случаев глубокой инвалидизации. Особого внимания заслуживает факт сохранения минимальной симптоматики у трети пациентов после частичного вмешательства, что требует дальнейшего изучения отдаленных последствий такого подхода.

Результаты морфологического и электронно-микроскопического исследования

Проведено комплексное морфологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование биоматериала 27 пациентов с АВМ головного мозга: 14 с эпилептическим синдромом (основная группа) и 13 без эпилепсии (контрольная группа).

Во всех наблюдениях выявлены однотипные патологические изменения сосудистой стенки: деструкция эндотелия, фрагментация гладкомышечного слоя с лизисом эластических волокон, диапедезные кровоизлияния с периваскулярной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией. Артериальные и венозные сосуды не имели отчетливых дифференциальных признаков.

Отмечена выраженная экспрессия Ang 1, Ang 2 и МНС I в сосудах АВМ и перифокальной зоне. Индекс пролиферации Ki-67 не превышал 1–2%, включая зоны активного ангиогенеза («сосудистые почки»). В составе сосудистой стенки АВМ идентифицированы CD34+ эндотелиоциты, SMA+ гладкомышечные клетки, NG2+ перициты и CD34+/CD117+/NeuroD1+ телоциты.

Рубцовая зона с трёхмерной организацией из CD117+ телоцитов выявлена у 50% пациентов с эпилепсией и у 46% без эпилепсии; телоциты плотно окружали сосуды, интегрируясь в их стенки.

В стенках мелких сосудов идентифицированы перициты и телоциты, телоподии которых охватывали сосудистую стенку. Эндотелиоциты имели неправильную форму, плазмолемма образовывала множественные выпячивания. В

перифокальной зоне контакты перицитов с астроцитами встречались редко; сосуды были окружены отёчным аморфным матриксом.

Экспрессия рецепторов к прогестерону, эстрогену и соматотропному гормону не выявлена. Рецепторы соматостатина 2 типа (SSTR2) стабильно экспрессировались в клетках сосудов всех АВМ и перифокальной зоны — на эндотелиоцитах, перицитах, гладкомышечных клетках и телоцитах.

Установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$): уровень МНС I выше в сосудах АВМ по сравнению с перифокальной областью; экспрессия NeuroD1 выше в сосудах мальформации, чем в «сосудистых почках»; количество NG2+ перицитов больше в перифокальной зоне ($p = 0,02$); количество CD117+ телоцитов выше в ткани АВМ и перифокальной зоне по сравнению с «сосудистыми почками».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о высокой эффективности индивидуализированной тактики эндоваскулярного лечения артериовенозных мальформаций, осложнённых эпилептическим синдромом. Показано, что полная эмболизация АВМ достоверно повышает вероятность стойкой ремиссии эпилепсии, особенно у пациентов с высокой исходной частотой приступов. В то же время при низкой эпилептической активности даже частичная облитерация сосудистого русла может быть клинически значимой.

Впервые продемонстрирована ключевая роль телоцитов и перицитов в стабилизации сосудистой стенки АВМ и в формировании перифокального рубца, обладающего потенциалом эпилептогенеза. Выявлена экспрессия рецептора соматостатина 2 типа (SSTR2) на всех уровнях сосудистой стенки и в окружающей ткани, что может служить потенциальной мишенью для таргетной терапии. Установлено, что воспалительные и ангиогенные процессы, включая экспрессию Ang-1, Ang-2 и МНС I, вовлечены в патогенез АВМ, при этом индекс клеточной пролиферации Ki-67 оказался низким, что указывает на преобладание ремоделирования над активным ростом.

Полученные данные расширяют современные представления о морфологических и молекулярных механизмах АВМ-ассоциированной эпилепсии, а также подчёркивают необходимость стратифицированного подхода к выбору метода лечения на основе клинико-морфологических критериев.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное гистологическое, иммуногистохимическое и ультраструктурное морфологическое исследование АВМ и перифокальной зоны позволило выявить NG2+перипциты и CD34+/CD117+/NeuroD1+телоциты в сосудистых стенках и рубцы из CD117+телоцитов. Причем телоциты преобладают в АВМ и перифокальной зоне по сравнению с сосудистыми почками ($p < 0,001$), а перипциты – в перифокальной зоне ($p=0,02$). Корреляции между количеством CD117+телоцитов и наличием эпилептического синдрома не выявлено.

2. На эндотелиоцитах, телоцитах, перипцитах и гладкомышечных клетках сосудов АВМ и перифокальной зоны обнаружена выраженная экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 типа (SSTR2), что обосновывает перспективность терапии аналогами соматостатина для контроля эпилептических приступов.

3. Проведенный статистический анализ продемонстрировал отсутствие значимых корреляций между развитием эпилептического синдрома и уровнем экспрессии ангиопоэтинов (Ang1, Ang2), MHC1, Ki-67, CD34, NeuroD1 и NG2 ($p>0,05$). Экспрессия гормональных рецепторов (эстрогеновых, прогестероновых и соматотропного гормона) в ткани АВМ выявлена не была, что указывает на отсутствие их роли в патогенезе как эпилептических, так и неэпилептических форм мальформаций.

4. Основными факторами, влияющими на течение эпилептического синдрома после эмболизации АВМ, выступают радикальность вмешательства (тотальная эмболизация обеспечивает 56,7% ремиссий по Engel Ia, но сопряжена с риском осложнений, $p < 0,01$) и исходная частота приступов (при ≤ 1 приступа в год частичная эмболизация эффективна в 83,3% случаев, $p = 0,0008$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При низкой частоте (<1 приступа/год) возможно применение частичной эмболизации как этапного метода лечения для получения контроля над эпилептическими приступами при АВМ.

При наличии частых приступов и доступной локализации следует стремиться к достижению тотальной эмболизации АВМ ($>95\%$), поскольку это достоверно повышает вероятность полной ремиссии (Engel Ia).

Необходимо включать иммуногистохимическое исследование резецированного или биопсийного материала у пациентов с рефрактерной эпилепсией, для уточнения типа сосудистой аномалии и прогнозирования течения заболевания.

Оценка уровня экспрессии соматостатиновых рецепторов (SSTR2), CD117+/NeuroD1+ телоцитов и NG2+ перицитов в составе сосудистой стенки и в перифокальной зоне позволяет прогнозировать динамику эпилептического синдрома и обосновывать применение аналогов соматостатина.

Целесообразно использование иммуногистохимических маркеров NG2, CD34, NeuroD1, Ang1-2 и т.д. в качестве дополнительных морфологических критериев зрелости сосудистой стенки и потенциальной эпилептогенности рубцовой ткани.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основе полученных результатов перспективными направлениями дальнейших исследований являются:

Клиническая валидация прогностических факторов (исходной частоты приступов, радикальности вмешательства) для разработки алгоритмов персонализированного выбора тактики лечения (тотальная vs частичная эмболизация) у пациентов с АВМ.

Изучение роли выявленных клеточных популяций (перициты, телоциты) и молекулярных мишеней (в частности, соматостатинового рецептора SSTR2) в патогенезе эпилептогенеза, что открывает перспективу для разработки таргетных

фармакологических стратегий (аналоги соматостатина) в качестве адъювантной терапии.

Проведение долгосрочных проспективных исследований для оценки отдалённых исходов, включая контроль эпилепсии и динамику неврологического дефицита, у пациентов после различных видов эндоваскулярного вмешательства.

Реализация этих направлений будет способствовать оптимизации мультидисциплинарного подхода и совершенствованию стандартов помощи пациентам с артериовенозными мальформациями головного мозга, осложнёнными эпилептическим синдромом.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности формирования патологической гиппокампальной системы при структурной эпилепсии / А.Ю. Улитин, А.В. Василенко, А.В. Иваненко, П.Д. Бубнова, И.А. Соколов, М.А. Булаева, А.Э. Вершинин, **З.М. Расулов** // Материалы 95-ой Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием «Мечниковские чтения-2022». – 2022. – Ч. I. – С. 176-177.

2. Применение дибуфелона в комплексной терапии локально обусловленной эпилепсии / А.Ю. Улитин, А.В. Василенко, А.В. Иваненко, П.Д. Бубнова, Н.Г. Незнанов, В.А. Михайлова, И.А. Соколов, М.А. Булаева, А.Э. Вершинин, **З.М. Расулов** // Материалы 95-ой Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием «Мечниковские чтения-2022». – 2022. – Ч. I. – С. 178-179.

3. Нейрофизиологические и морфологические особенности формирования патологической гиппокампальной системы при структурной эпилепсии (Обзор литературы) / А.Ю. Улитин, А.В. Василенко, А.В. Иваненко, П.Д. Бубнова, **З.М. Расулов**, И.А. Соколов, М.А. Булаева, А.Э. Вершинин // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. - Т. 2, № 1. - С. 83-92.

4. Клинико-микроскопический анализ клеточно-молекулярных коммуникаций при фокальной кортикальной дисплазии IIIc / Л.Б. Митрофанова,

З.М. Расулов, О.М. Воробьева, А.Н. Горшков, К.А. Стерхова, А.Ю. Улитин // Молекулярная медицина. – 2023. - № 3. – С. 43-50.

5. Сравнительное клинико-морфологическое исследование артериовенозной мальформации в ассоциации с эпилепсией и без нее / Л.Б. Митрофанова, **З.М. Расулов**, О.М. Воробьева, К.А. Стерхова, А.Ю. Улитин, С.Д. Раджабов, Д.А. Гуляев // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. - 2023. - Т. XV, № S1. - С. 118.

6. Морфологические и молекулярные исследования головного мозга у пациентов II и III волн Covid-19 и в постковидном периоде / Л.Б. Митрофанова, О.М. Воробьева, К.А. Стерхова, И.А. Макаров, **З.М. Расулов**, А.А. Пальцев, Н.Л. Васькова, Д.А. Гуляев // **Медлайн.Ру. - 2023. - Т 24. - С. 1258-1274.**

7. АВМ-ассоциированная эпилепсия: современное состояние проблемы / **З. М. Расулов**, А. В. Василенко, С. Д. Раджабов, Л. Б. Митрофанова, А. Ю. Улитин, П. Г. Гоман, С. Г. Исмаилов, Д. Д. Литвинова, К. А. Хамроев // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. - 2025. - Т. XVII, № 1. - С. 86–97.**

8. Прогностические факторы контроля эпилептических приступов после эндоваскулярной эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга / **З. М. Расулов**, С. Д. Раджабов, А. Ю. Улитин, П. Г. Гоман, А. В. Василенко, Л. Б. Митрофанова // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2025. - Т. XVII, № 2. - С. 91–102.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВМ – артериовенозная мальформация

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЭЭГ – электроэнцефалография

CD34 – кластер дифференцировки 34, маркер гемопоэтических и эндотелиальных прогениторных клеток

CD117 – рецептор тирозинкиназы c-Kit, маркер стволовых и прогениторных клеток

ErgRc – рецептор эстрогена

GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок

ГН – соматотропный гормон

Ki-67 – маркер пролиферативной активности клеток

mRS – модифицированная шкала Рэнкина

NeuroD1 – нейрогенный фактор дифференцировки 1

NG2 – нейроглиальный антиген 2

PrgRc – рецептор прогестерона

PSM – метод псевдорандомизации (Propensity Score Matching)

SMA – гладкомышечный актин

SSTR2 – рецептор соматостатина 2 типа