

РОЖЧЕНКО
ЛАРИСА ВИТАЛЬЕВНА

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ
МАЛЬФОРМАЦИЙ, ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ НА ОСНОВАНИИ
ОСОБЕННОСТЕЙ АНГИОГЕНЕЗА

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2026

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

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор РАН
Самочерных Константин Александрович

Официальные оппоненты: Лазарев Валерий Александрович
доктор медицинских наук, профессор кафедры
нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Яковлев Сергей Борисович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
4 нейрохирургическим отделением ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Бажанов Сергей Петрович
доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

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

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

Автореферат разослан «___» _____ 2026г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Церебральные артериовенозные мальформации (АВМ) встречаются с частотой около 0,89-2,05 на 100 тыс. взрослого населения в год, являясь не самым распространенным сосудистым заболеванием головного мозга (Novakovic RL., 2013; Amin-Hanjani S., 2014, Kim T., 2018, Shaligram SS., 2019). Церебральные АВМ являются причиной 1-2% всех инсультов, 4% всех первичных внутричерепных кровоизлияний. Среднегодовая частота кровоизлияний составляет 2,2% для неразорвавшихся АВМ и 4,3% для мальформаций, проявившихся внутричерепным кровоизлиянием (Shaligram SS., 2019). Сообщается, что смертность после внутричерепного кровоизлияния в результате разрыва АВМ составляет от 12% до 66,7% (Laakso A., 2008, van Beijnum J., 2011; Rutledge WC., 2014). Около 45% пациентов, переживших кровоизлияние в мозг, страдают от неврологического дефицита и у 23%-85% пациентов сохраняется инвалидизация (Fukuda K., 2016).

Согласно классификации (2025) международного общества по изучению сосудистых аномалий (ISSVA) и Европейской справочной сети по сосудистым аномалиям (VASCERN-VASCA) церебральные АВМ относятся к быстротоковым изолированным несиндромным сосудистым мальформациям. Именно эти АВМ выявляются у 95% пациентов с церебральными мальформациями и представляют предмет нашего исследования.

Причины спорадически возникающих АВМ, в целом, не известны. Многочисленные сообщения об АВМ, приобретенных "de novo" у пациентов после церебральной травмы или ишемического инсульта, отсутствие верификации АВМ на пренатальном УЗИ плода, активные ангиогенные процессы, а также рецидивы после хирургического лечения и заставили усомниться в статической, врожденной природе АВМ. Как следствие, парадигма сместилась в сторону признания того, что АВМ могут формироваться и постнатально, расти и рецидивировать после лечения (Chen W., 2014; Pabaney АН., 2016; Shimoda Y., 2016; Dalton A., 2018; Jhaveri A., 2019, Le N., 2025).

Механизмы, регулирующие формирование и прогрессирование АВМ, все чаще указывают на значимую роль патологического ангиогенеза в патофизиологии АВМ (Rangel-Castilla L., 2014; Xu M., 2014; Komiyama M., 2016 Winkler EA., 2018, 2019; Diéguez-Hurtado R. et al., 2019; Lin A., 2021. Le N., 2025). АВМ являются динамическим объектом, с постоянным ремоделированием сосудов, обусловленным неоангиогенезом, регулируемым хронической гемодинамической перестройкой, гипоксией и воспалением после вмешательства. Высокий уровень экспрессии факторов ангиогенеза коррелирует с биологической агрессивностью патологического процесса. На основании анализа склонности к неоангиогенезу АВМ у каждого конкретного пациента должна быть разработана персонифицированная стратегия лечения заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Хотя совместные усилия научного сообщества улучшили наше понимание биологии АВМ, до сих пор мы не можем получить точных данных о том, что представляют собой АВМ, не существует четкого консенсуса по поводу лечения этого опасного для жизни и динамичного заболевания. Как следствие, пациенты часто не получают оптимального лечения. По мере накопления научных данных и развития практического потенциала в области хирургического лечения мальформаций (Элиава Ш.Ш., 2020; Орлов К.Ю., 2022; Pezeshkpour P., 2020), были выявлены преимущества и недостатки в области эндоваскулярной, микро- и радиохирургии, как отдельных методик лечения. Эндоваскулярные вмешательства с применением адегивных композиций сопровождались большим количеством осложнений (Hartmann A., 2002; Haw C., 2006) и низкой радикальностью лечения - проксимальное закрытие афферентов приводило к частым реканализациям (Crowley R.W., 2015). Совершенствование и разработка нового инструментария и эмболизаторов (Sato K., 2020; Chen C.J., 2021) позволило эндоваскулярной эмболизации из вспомогательного метода, уменьшающего размеры АВМ, только как подготовительного этапа перед микрохирургическим удалением, стать самостоятельной куративной методикой (Mendes G.A., 2018, Орлов К.Ю., 2022).

На данный момент не существует идеального универсального метода лечения пациентов с церебральными АВМ. Сегодня предложено мультимодальное лечение – комбинация эмболизации, микрохирургии и радиохирургии, сочетающиеся в зависимости от характеристик пациента и АВМ (Орлов К.Ю., 2022). Для разработки тактики лечения необходимо учитывать преимущества и недостатки комбинируемых методов. Микрохирургия является высоко радикальной, но наиболее травматичной методикой. Радиохирургия имеет отсроченный эффект и в течение первых двух лет после облучения риск интракраниального кровоизлияния только возрастает.

Эндоваскулярная хирургия является наиболее динамично развивающимся методом, в котором постоянно появляются новые техники и инструменты, снижается число осложнений, что способствует повышению радикальности внутрисосудистых вмешательств до 51-94% (Rangel-Castilla L., 2014; Zhang R., 2016). Однако, наиболее сложными для всех методов лечения являются АВМ крупных и гигантских размеров, расположенных в глубинных отделах мозга и функционально значимых зонах, не доступных для микрохирургического удаления. Для эндоваскулярного лечения используется многоэтапная эмболизация, постепенно уменьшающая размер и объем шунтирующей крови через АВМ. Частичная эмболизация АВМ не снижает риска кровоизлияний, он остается равным 3% в год. Реваскуляризация и реканализация АВМ за счет неоангиогенеза после эмболизации отмечается в 12% в течение первого года (Sandalcioglu IE., 2010, Winkler EA., 2018, 2019; Diéguez-Hurtado R. et al., 2019; Lin A., 2021). Стимуляция ангиогенеза после частичной эмболизации АВМ обусловлена гемодинамической перестройкой, гипоксией и воспалением. Изучение индивидуальных особенностей и динамики факторов ангиогенеза как механизма прогрессии на фоне хирургического лечения у пациентов с АВМ является необходимым для создания новой оптимальной концепции их излечения.

Цель исследования

Разработать концепцию оказания нейрохирургической помощи больным с артериовенозными мальформациями головного мозга, основанную на оценке индивидуальных особенностей ангиогенеза, повышающую радикальность и безопасность лечения.

Задачи исследования

1. Проанализировать взаимосвязь базовых уровней до операции факторов ангиогенеза (VEGF, PDGF, TGF, ANG2, MMP9) с клинико-нейровизуализационными особенностями АВМ.
2. Сопоставить динамику факторов ангиогенеза с ангиографическими результатами частичной, субтотальной эмболизации для выявления изменений ангиогенного каскада, стимулирующего рост АВМ.
3. Разработать критерии радикальности выключения из кровотока церебральных АВМ, основанных на выявлении прогностических факторов ангиогенеза, подтверждающих радикальность выключения АВМ из кровотока.
4. Изучить возможности применения трансвенозной эмболизации и аденозининдуцированной кардиоплегии для повышения радикальности выключения АВМ из кровотока.
5. Изучить молекулярные предикторы рисков развития геморрагических и ишемических послеоперационных осложнений, и кровоизлияний между этапами хирургического лечения.
6. Разработать подходы к хирургическому лечению АВМ-ассоциированных аневризм, выявив предикторы образования АВМ-ассоциированных аневризм de novo на фоне многоэтапной эмболизации АВМ.
7. Разработать и внедрить новую концепцию эндоваскулярного нейрохирургического лечения больных с церебральными АВМ, основанную на индивидуальных особенностях ангиогенеза мальформации.

Научная новизна работы

Предложена новая концепция эндоваскулярного хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций, основанная на индивидуальной молекулярной конституции (особенностях ангиогенеза) пациентов, позволяющая повысить радикальность эмболизации до 76% и снизить риск осложнений при лечении АВМ. Впервые выявлены особенности частичной эмболизации АВМ, ведущей к стимуляции неоангиогенеза и дальнейшему прогрессированию АВМ между этапами лечения. Проведение частичной эмболизации допустимо только для крупных и гигантских АВМ с целью максимально отграничить ядро АВМ от морфологических источников ее роста в окружающей мозговой ткани («обкусанное яблоко») с подготовкой завершающего этапа с формированием участка компартмента с одним крупным венозным дренажем и небольшим количеством афферентов, доступных для катетеризации.

Разработаны молекулярные критерии полноценного тотального исключения АВМ из кровотока. Отсутствие возвращения уровня VEGF к показателям, принятым за нормальные, при ангиографических признаках исключения АВМ, свидетельствует о нерадикальной эмболизации АВМ. Нормализация уровня VEGF является достоверным критерием, подтверждающим радикальность исключения АВМ из кровотока ($p < 0,001$). Только при тотальной эмболизации с полноценным исключением дренирующих АВМ вен, уровень PDGF-BB восстанавливается до значений, принятых за нормальные ($p = 0,037$). Впервые доказан феномен образования АВМ-ассоциированных аневризм de novo (13,2%) на фоне проводимой многоэтапной эмболизации и выявлен биомаркер их формирования: высокий и продолжающий нарастать в динамике между этапами лечения уровень MMP9 при АВМ, ассоциированных с аневризмами ($p = 0,002$).

После 95(76%) тотальных эмболизаций АВМ развилось 6(6,3%) внутричерепных кровоизлияний с 1 летальным исходом (1,0%). Показана целесообразность дополнения эмболизации такими необходимыми опциями как аденозининдуцированная кардиоплегия и трансвенозная эмболизация, увеличивающих шансы выполнения тотального исключения АВМ из кровотока в

95,33 раза (95%, ДИ 12,214-744,070) без нарастания уровня осложнений и дополнительной стимуляции ангиогенеза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана и обоснована новая концепция эндоваскулярного хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций, основанная на индивидуальной молекулярной конституции (особенностях ангиогенеза) пациентов, позволяющая повысить радикальность эмболизации до 76% и снизить риск геморрагических осложнений при лечении АВМ до 6,3%.

Впервые показано, что частичная эмболизация больших и гигантских АВМ только с исключением афферента без полноценной эмболизации ее компартмента, ведет к стимуляции неоангиогенеза, росту новообразованных мелкочаеистых сетей АВМ и дальнейшему прогрессированию АВМ между этапами лечения. Разработаны молекулярные критерии полноценного тотального исключения АВМ из кровотока: отсутствие возвращения уровня VEGF к показателям, принятым за нормальные, при ангиографических признаках исключения АВМ, свидетельствует о нерадикальной эмболизации АВМ ($p < 0,001$).

Показана целесообразность дополнения эмболизации такими необходимыми опциями как аденозининдуцированная кардиоплегия и трансвенозная эмболизация для повышения радикальности исключения АВМ из кровотока без нарастания уровня осложнений и дополнительной стимуляции ангиогенеза ($p < 0,001$).

Разработаны подходы к хирургическому лечению АВМ-ассоциированных аневризм: в связи с высоким риском (88,9%) развития внутричерепных кровоизлияний из проксимальных потоковых аневризм и из компартментов, содержащих интранидальные аневризмы, они должны выключаться на первом этапе лечения. Новообразование АВМ-ассоциированных аневризм выявлено у 13,2% пациентов с АВМ и ассоциированными аневризмами с высоким базовым уровнем MMP9, нарастающим в динамике от этапа к этапу лечения, являющимся достоверным биомаркером их появления ($p = 0,002$).

Внедренная концепция хирургического лечения АВМ привела к повышению радикальности с 22,5% до 76% без рецидивов и позволила снизить риск геморрагических осложнений при лечении АВМ с 17,7% до 6,3%.

Соблюдение минимального интервала между этапами эмболизации в 3-4 месяца необходимо для снижения риска появления неоагиогенетических сетей АВМ на фоне стимуляции ростовыми факторами ($p=0,018$). Отсутствие возможности дальнейшего эндоваскулярного выключения АВМ при достижении субтотальной эмболизации диктует необходимость последующего микрохирургического или радиохирургического лечения в связи с крайне высоким риском развития фатального кровоизлияния, подготовленного максимальным ростом уровня MMP9 ($p=0,001$).

Методология и методы исследования

Работа представлена проспективным когортным исследованием внедрения новой концепции эндоваскулярного хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций, основанная на индивидуальной молекулярной конституции (особенностях ангиогенеза) пациентов с подбором группы сравнения из пациентов, оперированных без учета в тактике лечения особенностей ангиогенетического статуса в «Российском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова» - филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за период 2010-2018 гг.

Проведен статистический анализ комплексного клинико-инструментального обследования, лечения, ближайших и отдаленных исходов операций у 396 пациентов, проходивших лечение по поводу АВМ с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020

Включена в единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных (запись №14167 от 11.07.2022) RRID:SCR_023071.

Положения, выносимые на защиту

1. При анализе связи уровня базовых факторов ангиогенеза с морфометрическими особенностями АВМ выявлены следующие статистически значимые параметры: для АВМ III-V градации по классификации Spetzler-Martin характерны высокие базовые средние уровни VEGF, MMP 9 ($p = 0,032$, $p = 0,041$ соответственно) и низкие базовые уровни TGF- β 1 и PDGF-BB ($p = 0,050$, $p = 0,026$ соответственно) наиболее сниженные при наличии глубинного типа венозного дренирования и высокопоточковой доминирующей вены (PDGF-BB ($p = 0,037$) и TGF- β 1($p = 0,029$)).

2. Динамика уровня VEGF, MMP9 после операции свидетельствует, что частичная эмболизация приводит к росту их уровня, наибольший рост наблюдается в группе субтотальной эмболизации ($p < 0,001$, $p = 0,001$ соответственно), тотальная эмболизация всегда сопровождается нормализацией уровня VEGF, что является биомаркером радикальности выключения АВМ ($p = 0,001$), поэтому проведение частичной эмболизации допустимо только для крупных и гигантских АВМ с целью максимально отграничить АВМ от морфологических источников ее роста в окружающей мозговой ткани: проведение полноценного выключения каждого компартмента АВМ от периферии к центру («обкусанное яблоко»), с подготовкой завершающего этапа с формированием участка компартмента с одним крупным венозным дренажем и одним или двумя афферентами доступными для катетеризации.

3. Выявленный высокий (88,9%) риск развития внутричерепных кровоизлияний из проксимальных потоковых аневризм и компартментов АВМ, содержащих интранидальные аневризмы (53,8%), обуславливает необходимость выключения этих аневризм в первую очередь, а высокий базовый уровень MMP9 (676 нг/мл) и его рост между этапами эмболизации, является достоверным предиктором риска развития послеоперационных кровоизлияний и биомаркером новообразования в 13,2% случаев АВМ-ассоциированных аневризм.

4. Разработанная новая концепция эндоваскулярной эмболизации АВМ, основанная на оценке молекулярного ангиогенетического профиля пациента,

позволила достичь радикальности в 76% случаев и снизить риск геморрагических осложнений при лечении АВМ (с 17,7% до 6,3%) без рецидивов по сравнению с традиционным подходом.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование выполнено на основании собственных данных и согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами хирургического и комбинированного лечения церебральных артериовенозных мальформаций. В проведенном исследовании использованы современные методы сбора, систематизации и обработки информации, проведено сопоставление полученных результатов с данными опубликованных исследований, получено соответствие ряда сформулированных положений сведениям, содержащимся в независимых современных источниках.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 6-ом Съезде нейрохирургов России, объединённом с международной конференцией WFNS–ICRAN (Новосибирск, Россия, 2012), на 10 съезде нейрохирургов (Нижний Новгород, 2024), на 9 съезде нейрохирургов. (Москва, 2021), на Российской конференции по интервенционной нейрорадиологии «Дьявол кроется в деталях» (Санкт-Петербург, 2022, 2024) 8-м всероссийском съезде нейрохирургов (Санкт-Петербург, Россия, 2018), на первом всероссийском съезде ассоциации рентгенэндоваскулярных хирургов им акад ФА. Сербиненко (Москва, 2023), на 17 Европейском конгрессе нейрохирургов EANS (Венеция, 2017), на 15 Европейском конгрессе нейрохирургов EANS (Братислава, 2012), на 5 Российско-Японском симпозиуме (Казань, 2016) на 8 Всероссийском съезде нейрохирургов (Санкт-Петербург, 2018), на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург 2012, 2015, 2016, 2017, 2018, 2021, 2022, 2023, 2024), на 7 Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные рентгенэндоваскулярные технологии в лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения» (Санкт-Петербург, 2025), на

2 Всероссийском съезде ассоциации рентгенэндоваскулярных хирургов имени академика ФА.Сербиненко (Москва, 2025).

Личный вклад автора

Результаты по лечению пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями получены лично автором на базе РНХИ им. проф. А.Л. Поленова - филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Автор лично участвовала в выполнении большинства эндоваскулярных вмешательств, лично разработан дизайн работы, проведён анализ зарубежной и отечественной литературы по теме диссертации, проведён статистический анализ данных, сформулированы результаты и выводы, а также лично написана рукопись данной работы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 37 работ в виде статей в рецензируемых научных журналах, главах монографий, тезисов съездов, конференций и симпозиумов (Scopus – 19), а также 8 патентов на изобретения. Из них 20 статей в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура работы

Работа содержит оглавление, введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Объем диссертации составляет 381 страниц, работа иллюстрирована 68 рисунками, содержит 164 таблицы. Список литературы включает 12 отечественных и 289 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Данное исследование является проспективным когортным с использованием группы сравнения.

В настоящее проспективное когортное исследование были включены 396 пациентов с АВМ головного мозга, проходившие многоэтапное эндоваскулярное лечение с 2010 по 2023 гг. в нейрохирургическом отделения №3 РНХИ им профессора А.Л. Поленова МЗ РФ (с 2014 г. филиал ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» МЗ РФ). Общая когорта пациентов ($n = 396$) была разделена на 2 группы. Первую группу составил 271 пациент, оперированный с 2010 по 2018, без учета особенностей факторов ангиогенеза (в группу вошли пациенты, которым выполнена эмболизация по технологии заклеивания афферентов АВМ адгезивной и неадгезивной композицией), проводился сбор и анализ данных до и послеоперационных уровней факторов ангиогенеза. Вторая группа – 125 пациентов с АВМ, оперированных с 2019 по 2023 г в соответствии с разработанной нами новой концепцией, основанной на анализе динамики факторов ангиогенеза. Медицинские сведения о пациентах были занесены в медицинскую информационную систему «qMS» и сервер хранения медицинских изображений «PACS».

Первичная конечная точка:

- тотальное стабильное выключение АВМ на последнем этапе лечения и при контрольной ангиографии. Подтверждение тотальной окклюзии мальформации динамикой факторов ангиогенеза.

Вторичные конечные точки:

- частичная или субтотальная окклюзия АВМ, оценка динамики факторов ангиогенеза;
- осложнения, связанные с лечением АВМ, необходимость их коррекции, особенности динамики факторов ангиогенеза их сопровождающие;
- инвалидизация (mRS 3-5) и летальные исходы (mRS 6);

Определение показаний к эндоваскулярной эмболизации АВМ осуществлялось на основании результатов мировых проспективных исследований,

клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ, внутренних протоколов «РНХИ им. проф А.Л. Поленова». Всем пациентам при поступлении на каждый этап лечения проводилось стандартное клинико-неврологическое обследование, нейровизуализационные, электрофизиологические и лабораторные методы исследования.

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, наличие церебральной АВМ вне острого периода разрыва мальформации, наличие проведенного исследования уровня факторов ангиогенеза в сыворотке крови, не имеющие противопоказаний к проведению эндоваскулярной эмболизации, которым было проведено многоэтапное (от 2 до 7 этапов) внутрисосудистое лечение.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст до 18 лет, острый период разрыва АВМ, отсутствие исследования уровня факторов ангиогенеза в сыворотке крови, наличие у пациентов ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, системной красной волчанки, эндокардита, сифилиса, туберкулеза, и онкологических заболеваний (в связи с риском искажения результатов иммуноферментного анализа факторов ангиогенеза и получения ложно положительных результатов).

Нами оценивались жалобы, особенности анамнеза у пациентов с церебральными АВМ и клиническая манифестация мальформаций, представленная кровоизлияниями, эпилептическими приступами, реже, цефалгическим синдромом, нарастающим неврологическим дефицитом, пульсирующим шумом. Наличие в анамнезе указания на кровоизлияние требовало тщательного поиска его источника как по представленным данным нейровизуализации, так и формирования диагностического алгоритма в стационаре.

Дебют клинической картины с развития эпилептических припадков либо сопровождается не верифицированное кровоизлияние из АВМ, либо свидетельствует о наличии венозной гипертензии, или о феномене обкрадывания с формированием ишемических изменений в низкопороговых для формирования эпилептогенеза структурах мозга. Характер приступов косвенно указывал на локализацию АВМ.

Уточнения требовали данные анамнеза о дальнейшем прогрессировании заболевания с возможным развитием внутричерепного кровоизлияния у больных с эпилептическими припадками. На основании неинвазивной нейровизуализации (КТ, МРТ) оценивались размер и локализация АВМ с акцентом на функциональную значимость зоны мозга, грация мальформации по шкале Spetzler–Martin. Данные о структуре узла мальформации, афферентном и эфферентном кровотоках были получены на предоперационной ангиографии.

Эндоваскулярные вмешательства проводили в рентген-операционной с использованием сериографа Integris Allura Biplan, оборудованного автоматическим иньектором и электронно-оптическим преобразователем фирмы Philips, ангиографа Allura Xper 20/20 Biplane, а также, в последние годы, ангиографа Philips AZURION 7. Для проведения операций использовали адгезивные и неадгезивные композиции.

Общая характеристика пациентов

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали больные молодого возраста: 292 (74%) из 396 пациентов, в то время как пациенты пожилого возраста в нашем исследовании встречались всего в 0,4% (16 из 396 больных). Мужчин в исследуемой группе было 226 (57%), женщин 170(43%). Супратенториальные АВМ встречались у 362 (91,4%) из 396 пациентов, субтенториальные АВМ – у 34(8,6%) из 396 больных. Большинство мальформаций оказалось больших и гигантских размеров (по классификации Spetzler-Martin III – V): 212(72,6%) из 292 молодых пациентов, 70 (79,5%) из 88 пациентов среднего возраста, а среди пациентов пожилого возраста большие и гигантские мальформации встречались у 15(94%) из 16 пациентов, а АВМ малого размера не отмечены вообще.

По типам клинической манифестации пациенты с церебральными АВМ были разделены на 3 группы:

1) геморрагический тип (заболевание манифестировало кровоизлиянием из АВМ) – 217 больных (54,7%);

2) эпилептический тип (начало заболевания с развития эпилептического припадка) - 168 пациентов (42,4%);

3) торпидный тип (проявление заболевания с головной боли и прогрессирующего неврологического дефицита, либо случайно выявленная АВМ) - 11 больных (2,7%).

Среди пациентов молодого и среднего возраста геморрагический и эпилептический тип течения АВМ встречался с одинаковой частотой, а в группе пациентов пожилого возраста в два раза чаще АВМ дебютировали кровоизлиянием, очаговая неврологическая симптоматика чаще встречалась у пациентов, перенесших кровоизлияние из АВМ, по сравнению с эпилептическим типом течения ($p = 0,008$).

Важной частью диссертационной работы стало исследование молекулярных факторов ангиогенеза у пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями, в котором отображены основные патогенетические механизмы роста, рецидивирования и рисков развития осложнений на фоне хирургического лечения АВМ.

Впервые нами проведено исследование уровней факторов ангиогенеза в сыворотке крови 108 здоровых добровольцев, каждый из которых был обследован на СКТ головного мозга или/и МРТ головного мозга для исключения церебральных АВМ и опухолевых процессов. Средний возраст добровольцев - $35,79 \pm 13,31$ лет (минимальный возраст - 18 лет максимальный - 61 год) – был сопоставим со средним возрастом пациентов с церебральными АВМ, исследуемых в данной работе (35,1 год). В группе здоровых добровольцев медиана составила для VEGF- 279,15 пг / мл, MMP-9 - 439,2 нг / мл, Ang 2 - 2176 пг/мл, TGF- $\beta 1$ 11020 пг/мл, PDGF-BB 3580 пг/мл. Эти значения приняты нами в качестве контрольных. Факт превышения уровня факторов ангиогенеза в крови определялся по выходу пределов стандартного отклонения от результатов, полученных в группе здоровых добровольцев.

При поступлении на лечение всем 396 больным проводилось исследование базового уровня факторов ангиогенеза. При анализе полученного материала

выявлено, что базовый уровень VEGF до операции был повышен у 65,12% больных (255 из 396 пациентов, ниже уровня контрольной группы уровень VEGF был у 141 пациента, медиана для VEGF составила 292, 25 пг/мл), базовый уровень MMP9 до операции был повышен у 67,4% больных (у 267 из 396 пациентов, ниже уровня здоровых добровольцев уровень MMP9 был зарегистрирован у 129 больных, медиана для MMP9 составила 451 нг/мл), базовый уровень Ang2 до операции был повышен у 74,5% больных (у 295 из 396 пациентов, ниже уровня контрольной группы уровень Ang2 был зарегистрирован у 101 больного, медиана для Ang2 составила 2323,5 пг/мл). До операции выявлено снижение базового уровня TGF- β 1 у 52% больных медиана для TGF- β 1 составила 9002 пг/мл, базовый уровень PDGF-BB до операции был снижен у 55,8% пациентов, медиана для PDGF-BB составила 2880 пг/мл)

Таблица 1 – Сравнение уровня факторов ангиогенеза у пациентов с АВМ и здоровыми добровольцами

Фактор ангиогенеза	Медиана	Q1 нижняя квартиль	Q3 верхняя квартиль
Основная группа уровень VEGF	292,25 пг/мл	184 пг/мл	443 пг/мл
Группа здоровых добровольцев VEGF	279,15 пг/мл	217,9 пг/мл	356 пг/мл
Основная группа MMP9	451нг/мл	300 нг/мл	642 нг/мл
Группа здоровых добровольцев MMP9	439,2 нг/мл	374,3 нг/мл	476,1 нг/мл
Основная группа Ang2	2323,5 пг/мл	1824 пг/мл	2859 пг/мл
Группа здоровых добровольцев Ang2	2176 пг/мл	1802,3 пг/мл	2456,6 пг/мл
Основная группа TGF- β 1	9002 пг/мл	6030 пг/мл	12990 пг/мл
Группа здоровых добровольцев TGF- β 1	11020 пг/мл	10620 пг/мл	11240 пг/мл
Основная группа PDGF-BB	2880 пг/мл	2360 пг/мл	3820 пг/мл
Группа здоровых добровольцев PDGF-BB	3580 пг/мл	2980 пг/мл	3980 пг/мл

Таким образом, базовые уровни факторов ангиогенеза были представлены повышенными MMP9, VEGF и Ang2, и сниженными TGF- β 1, PDGF-BB по сравнению с уровнем этих факторов в крови у здоровых добровольцев. Не

обнаружено связи повышения базового уровня факторов ангиогенеза с полом, возрастом, наличием сопутствующей патологии, локализацией АВМ (супра- и субтенториально расположенных).

В нашем исследовании АВМ, относящиеся к I и II градации по классификации Spetzler-Martin составили 25% (у 99 из 396 больных), 75% мальформаций (297 из 396 пациентов) имели высокую градацию III-V. У всех пациентов медиана уровня VEGF была выше контрольных значений, при этом у пациентов с АВМ градации по Spetzler-Martin III даже в нижнем quartile уровень VEGF был выше средних контрольных значений. Базовые средние повышенные уровни факторов VEGF, MMP9 у пациентов с АВМ низкой градацией по анализируемой шкале Spetzler-Martin были достоверно ниже, чем при АВМ высокой градации ($p = 0,032$, $p = 0,041$ соответственно). Наиболее сниженный базовый уровень TGF- β 1 и PDGF-BB был выявлен у пациентов с АВМ высокой градацией по шкале Spetzler-Martin по сравнению с АВМ низкой градации ($p = 0,050$, $p = 0,026$ соответственно). При участии в кровоснабжении АВМ ветвей наружной сонной артерии, более низким был уровень PDGF-BB и TGF- β 1 ($p = 0,044$, $p = 0,016$ соответственно) и высокой уровень VEGF ($p = 0,028$).

При сопоставлении локализации мальформации и клинического типа течения выявлено, что субтенториальные мальформации (у 85,3% больных) достоверно чаще супратенториальных (у 52% пациентов) имели геморрагический тип течения ($p < 0,001$). Особенности венозного дренирования АВМ (наличие глубинного дренажа и высокопоточковой доминирующей вены с лакунами) встречалась при геморрагическом типе течения мальформаций почти вдвое чаще (70,9% против 37,5% АВМ с эпилептическим типом течения) ($p < 0,001$) и сопровождалась низкими базовыми уровнями PDGF-BB ($p = 0,037$) и TGF- β 1 ($p = 0,029$).

Базовый дооперационный уровень VEGF, MMP9 и TGF- β 1 при геморрагическом типе течения АВМ был достоверно выше, чем при других вариантах течения заболевания ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,033$ соответственно).

При анализе динамики уровня VEGF у 396 пациентов до- и после операции выявлено, что частичная эмболизация приводит к росту уровня VEGF, наибольший

рост наблюдается в группе субтотальной эмболизации. Был выполнен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи изменений среднего базового уровня VEGF до- и после операции (Рисунок 1).

Фактор ангиогенеза	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
Уровень VEGF до операции – уровень VEGF после операции	0,772	Высокая	< 0,001*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

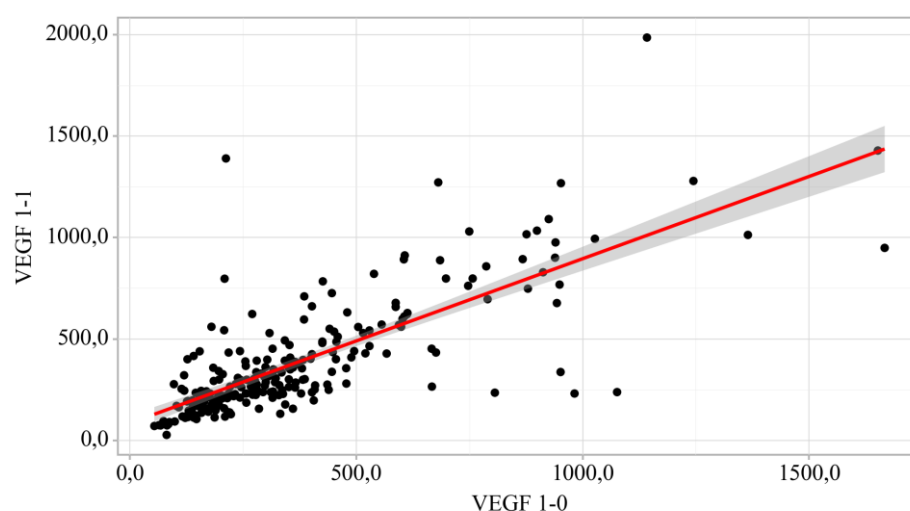


Рисунок1 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость VEGF после частичной эмболизации от базового уровня VEGF

При оценке связи среднего уровня VEGF после операции и среднего базового уровня VEGF до операции была установлена высокой тесноты прямая связь, было выявлено отчетливое повышение среднего уровня VEGF после операции (средний уровень VEGF до операции 297,50 пг/мл, средний уровень VEGF после операции 430,5 пг/мл) (Рисунок 2).

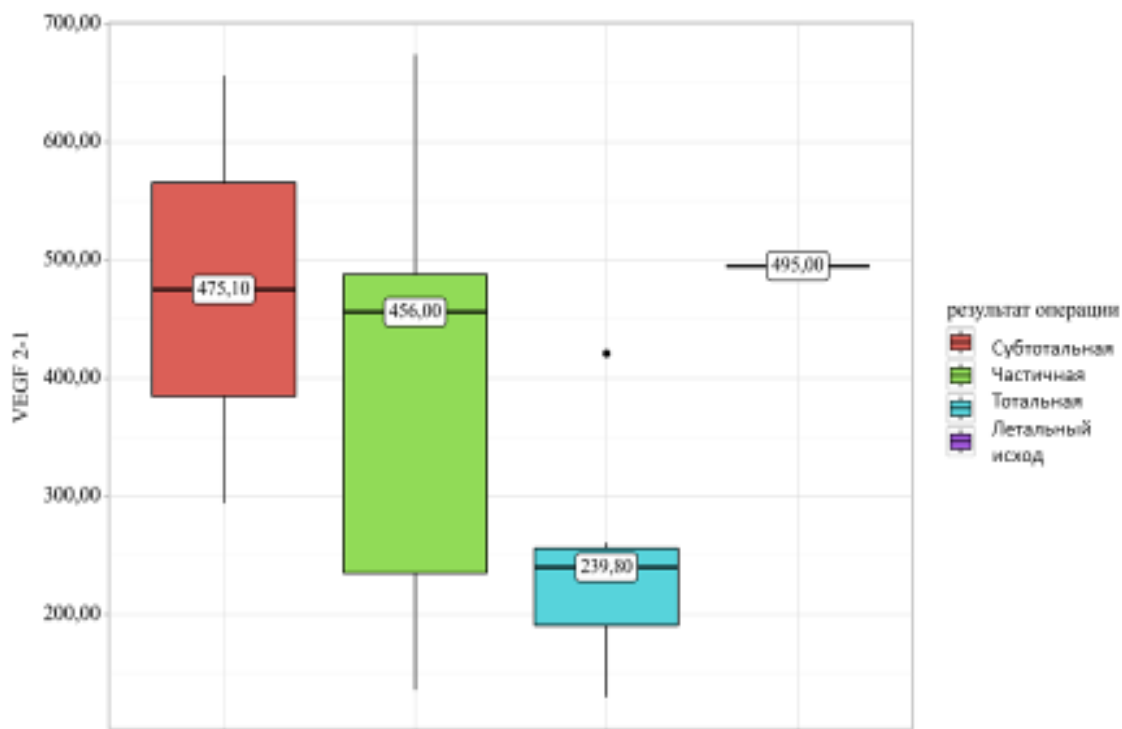


Рисунок 2 Динамика уровня VEGF в зависимости от результата операции. При выполнении тотальной эмболизации отмечается снижение уровня VEGF с восстановлением его до уровня контрольных значений ($p < 0,001$)

Подобная динамика наблюдается и при оценке показателя MMP9. При анализе динамики уровня MMP9 у 350 пациентов до операции и после первого этапа операции выявлено, что любая частичная эмболизация приводит к росту уровня MMP9, наибольший рост наблюдается в группе субтотальной эмболизации. При выполнении тотальной эмболизации без осложнений отмечается снижение уровня MMP9 с восстановлением его до уровня контрольных значений ($p < 0,001$). Анализ динамики базово сниженного уровня PDGF-BB продемонстрировал значительный рост уровня PDGF-BB с восстановлением его до уровня до значений принятых за нормальные ($p < 0,001$) при выполнении тотальной эмболизации.

Геморрагический тип течения достоверно чаще наблюдался при наличии АВМ-ассоциированных проксимальных аневризм (88,9%) и при интранидальных аневризмах (67,7%) ($p = 0,005$). Дистальные потоковые АВМ-ассоциированные аневризмы практически с одинаковой частотой встречались как при геморрагическом типе течения, так и при эпилептическом (52,7% и 47,4%). У 7(87,5%) из 8 пациентов с субтенториальными АВМ и АВМ-ассоциированными

аневризмами (4 проксимальных потоковых аневризм и 3 пациента с интранидальными аневризмами), АВМ дебютировали кровоизлиянием.

Общая частота аневризм, ассоциированных с АВМ, по данным литературы варьирует от 2,6 до 47% (Amin-Hanjani S., 2014 Orning J, 201), что многократно выше частоты церебральных аневризм в популяции. В нашем материале у 95 (24%) из 396 пациентов с церебральными АВМ выявлены АВМ-ассоциированные аневризмы: 36 пациентов - с проксимальными аневризмами, 19 больных - с дистальными аневризмами потоковыми аневризмами, в том числе 9 пациентов с множественными аневризмами (11 проксимальных аневризмы, 2 дистальных и 8 интранидальных аневризм) и 31 пациент имел только интранидальные аневризмы, часть из них была множественными. Нами не выявлено зависимости сочетания АВМ и АВМ ассоциированных аневризм от пола пациентов, возраста, локализации и градации АВМ по классификации Spetzler-Martin ($p = 0,565$, $p = 0,472$, $p = 0,473$, $p = 0,124$ соответственно).

Из 95 АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами 64 (67,4%) АВМ имели в структуре глубинный венозный дренаж, особенно часто при таком сочетании встречались проксимальные АВМ-ассоциированные аневризмы (75%) и множественные аневризмы (88,9%) ($p = 0,032$ и $p = 0,043$).

У всех пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами базовый уровень MMP9 был выше, чем у больных без аневризм ($p = 0,004$). Наиболее высоким уровень MMP9 был выявлен у пациентов с интранидальными аневризмами по сравнению с проксимальными ($p < 0,003$), дистальными аневризмами ($p = 0,022$) и пациентами без аневризм ($p = 0,017$). Базовые уровни остальных факторов ангиогенеза VEGF, ANG2, TGF- β 1 и PDGF-BB достоверно не отличались от уровней ангиогенных факторов, определенных у пациентов с АВМ, но без АВМ-ассоциированных аневризм.

Впервые нами выявлен феномен появления АВМ-ассоциированных аневризм de novo на фоне хирургического лечения АВМ у 9 пациентов (13,2%) (Патент на изобретение № 2783901 от 21.11.2022). В группе АВМ, не имевших при первичном поступлении АВМ-ассоциированных аневризм, аневризмы de novo не

образуются ($p = 0,004$). Новообразование аневризм, не было связано в перенесенным кровоизлиянием, только 1 из 9 больных переносил геморрагические осложнения после первого этапа операции. Все 9 новообразованных аневризм выявлены у пациентов с большими и гигантскими АВМ: две АВМ были отнесены к III градации по классификации Spetzler-Martin, три АВМ - к IV градации по классификации Spetzler-Martin и четыре АВМ – к V градации. Новообразование интранидальных аневризм обнаружено у всех пациентов с АВМ, в структуре которых изначально имелись интранидальные аневризмы, в то время как проксимальные и дистальные потоковые аневризмы *de novo* формировались на афферентах АВМ, изначально имевших потоковые аневризмы.

Выявлено достоверное значимое участие повышенного уровня MMP9 в формировании АВМ-ассоциированных аневризм. Пациенты с АВМ, переносившие кровоизлияние, но не имевшие АВМ-ассоциированных аневризм демонстрируют быстрое снижение уровня MMP9 (Рисунок 3). Таким образом, только базово повышенный и продолжающий нарастать после операции и между этапами лечения уровень MMP9, не обусловленный перенесенным кровоизлиянием после операции, в группе пациентов, имевших при поступлении АВМ-ассоциированные аневризмы, является достоверным маркером новообразования ассоциированных аневризм.

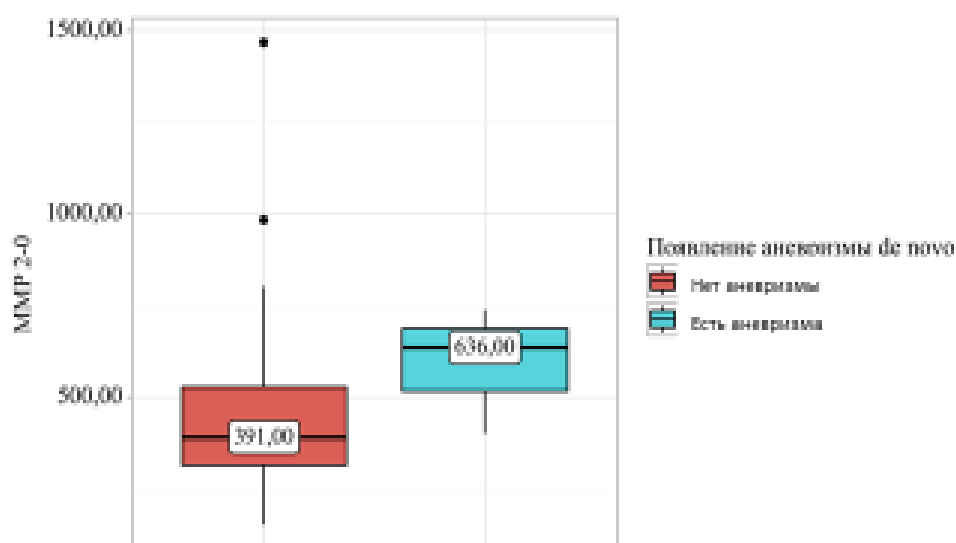


Рисунок 3 – Уровень MMP9 перед вторым этапом лечения

Уровень MMP9 2-0 перед вторым этапом операции является статистически значимым предиктором появления аневризмы de novo (AUC = 0,510; 95% ДИ: 0,207 – 0,812, (p = 0,004). Пороговое значение уровня MMP9 перед вторым этапом операции в группе пациентов с обнаруженными аневризмами de novo в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 701,000 нг/мл. Появление аневризмы de novo прогнозировалось при значении уровня MMP9 перед вторым этапом выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 100,0% и 42,1%, соответственно. Кроме того, из 9 новообразованных аневризм 8(88,9%) аневризм появились у пациентов, поступивших на второй этап лечения спустя 6 и более месяцев после первого этапа. Таким образом, чем больше промежуток между этапами лечения, тем больше вероятность появления новообразованных аневризм(p=0,018).

Проведено сравнение результатов лечения двух групп пациентов: 1 группа пациентов, оперированных без учета индивидуальных факторов ангиогенеза (271 пациент), с группой пациентов, оперированных по модифицированной методике, учитывающей особенности ангиогенетического профиля АВМ - 2 группа (125 пациентов). В таблице 2 представлена сравнительная характеристика двух групп пациентов.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика двух групп пациентов

Показатели	Категории	2 группа		1 группа	
		Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6
Средний возраст	В годах	34		38	
Пол	Мужчины	66	52,8	160	59,0
	Женщины	59	47,2	111	41,0
Локализация	Супратенториальные АВМ	113	90,4	251	92,6
	Субтенториальные АВМ	12	9,6	20	7,4

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
Наличие высокопотоковой фистулы	Высокопотоковой фистулы нет	37	29,6	108	39,9
	Высокопотоковая фистула есть	88	70,4	163	60,1
Глубинный дренаж	Глубинного дренажа нет	49	39,2	123	45,4
	Глубинный дренаж есть	76	60,8	148	54,6
АВМ ассоциированные аневризмы	Аневризмы нет	87	69,6	214	79,0
	Аневризма есть	38	30,4	57	21,0
Классификация Spetzler-Martin	Spetzler-Martin I	2	1,6	19	7,0
	Spetzler-Martin II	28	22,4	50	18,4
	Spetzler-Martin III	55	44,0	132	48,7
	Spetzler-Martin IV	19	15,2	44	16,2
	Spetzler-Martin V	21	16,8	26	9,6
Участие в кровоснабжении АВМ наружной сонной артерии	Участия наружной сонной артерии нет	93	74,4	194	71,6
	Участие наружной сонной артерии есть	32	25,6	77	28,4
Тип течения	Геморрагический	59	47,2	157	57,9
	Эпилептический	59	47,2	110	40,6
	Торпидный	7	5,6	4	1,5

Таким образом, в группах существенных различий выявлено не было.

В обеих группах пациентов выявлен наиболее высокий уровень VEGF после субтотальной эмболизации, в то время как после достижения тотального выключения АВМ уровень VEGF восстанавливался до значений, принятых за нормальные ($p = 0,002$). Тем не менее, в 1 группе пациентов после ангиографически подтвержденной после операции тотальной эмболизации у 7 пациентов не было выявлено снижение до нормальных значений уровня VEGF. При выполнении контрольной ангиографии через полгода обнаружено остаточное функционирование мальформации, потребовавшее еще одного этапа эмболизации. Отсутствие нормализации VEGF после эмболизации является критерием нерадикального выключения АВМ (патент РФ № 2020123114 от 11.05.2021).

Следует отметить, что во 2 группе таких пациентов не было, что еще раз подтверждает эффективность предложенной стратегии лечения.

Нами проанализированы особенности хирургического лечения 125 пациентов с АВМ, основанного на индивидуальных особенностях ангиогенеза, из них 66 мужчин и 59 женщин в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст составил $38,53 \pm 12,12$ лет). 113 АВМ были супратенториальной локализации и 12 пациентов с субтенториальными АВМ. В результате проведенной многоэтапной эмболизации из 125 пациентов тотальная эмболизация выполнена 95(76%) пациентам с АВМ, с летальным исходом у 1(0,8%) пациента из 125, еще одна пациентка погибла после субтотально эмболизированной АВМ через 8 месяцев после операции. Впервые в этой группе пациентов использовался трансвенозный доступ для эмболизации АВМ: для частичной и субтотальной эмболизации использовался трансартериальный доступ в 98,7%, при тотальной эмболизации использовался трансвенозный доступ на разных этапах от 83,4% до 100% операций ($p < 0,001$). При выполнении тотальной эмболизации использование трансвенозной эмболизации увеличивает шансы достижения радикального выключения АВМ в 95,333 раза, по сравнению с группой частичной и субтотальной эмболизации, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 12,214 – 744,070).

При оценке связи динамики уровня факторов ангиогенеза до и после операции с использованием трансвенозного доступа нами было выявлено достоверное снижение VEGF и MMP9 после операции и повышение PDGF BB до уровня контрольных добровольцев ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,001$ соответственно). Это обусловлено тем, что при использовании трансвенозной эмболизации наиболее часто осуществлялась тотальная эмболизация АВМ. Однако, и при тотальной эмболизации из трансартериального доступа также наблюдается снижение VEGF и MMP9 после операции до уровня здоровых добровольцев. В это же время выявлены отличия по динамике PDGF-BB: после трансартериальной эмболизации уровень этого фактора остается ниже значений, принятых нами за нормальные (3358 пг/мл), то есть не возвращается к уровню здоровых добровольцев, а при трансвенозной эмболизации в связи с полноценным выключением дренирующих

вен и расположенных в них рецепторов к PDGF-BB, его уровень восстанавливается полностью ($p=0,003$).

Впервые в этой группе пациентов нами была использована аденозининдуцированная кардиоплегия (Патент № 2733684 от 06 октября 2020) на разных этапах эмболизации у 85(68%) из 125 пациентов. В случае крупных и гигантских АВМ с высокопотокowymi фистулами введение неадгезивного эмболизирующего материала начинали после достижения кардиopleгии и/или выраженной гипотонии, что позволяло сформировать стабильную и массивную пробку, а также одновременно добиться значительного и равномерного распространения эмболизата по компартменту мальформации, связанному с данным шунтом. После восстановления сердечного ритма эмболизация АВМ продолжалась в штатном режиме. Из 95 выполненных тотальных эмболизаций 85(89,5%) проводилось с использованием кардиopleгии. Возможность достижения тотального выключения АВМ при использовании кардиopleгии была выше в 4,196 раза, по сравнению с группами частичной и субтотальной эмболизации, различия были статистически значимыми (95% ДИ: 2,475 -7,112).

Появление новообразованной сети АВМ и новых афферентов из бассейна наружной сонной артерии и мышечных ветвей позвоночной артерии к очередному этапу эмболизации рассматривались нами как рост АВМ между этапами лечения.

В 1 группе пациентов у 27(25,9%) из 104 больных, поступивших на 2 этап лечения, выявлено появление новообразованной сети АВМ.

Во 2 группе пациентов появление новообразованной сети сосудов АВМ выявлено только у 9(14,8%) из 61 пациента, что существенно ниже чем в 1 группе (25,9%). Сеть de novo АВМ появляется чаще после частичной эмболизации мальформаций, демонстрирующих высокий базовый уровень VEGF и динамически нарастающий между этапами операции ($p = 0,029$). Важным является и тот факт, что от этапа к этапу во 2 группе уровень VEGF не растет после операции при АВМ без новообразованной сети, а с наличием новообразованной сети растет незначительно. То есть, в результате применения разработанной нами стратегии эмболизации отмечается меньшая стимуляция ангиогенеза и роста АВМ. При

оценке дискриминационной способности появления сети de novo от среднего базового уровня VEGF 1-0 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 4).

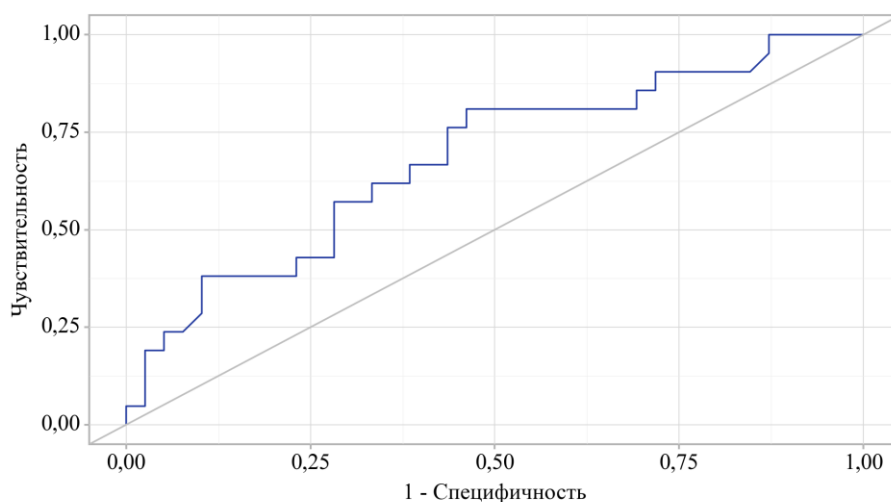


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность базового уровня VEGF при прогнозировании появления сети de novo

Повышение среднего базового уровня VEGF 1-0 до операции является статистически значимым предиктором появления сети de novo (AUC = 0,681; 95% ДИ: 0,534 – 0,828, $p = 0,016$). Пороговое значение VEGF 1-0 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 439,800 пг/мл. Появление новообразованной сети прогнозировалось при значении VEGF 1-0 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 81,0% и 63,8%, соответственно.

В обеих группах появление новообразованной сети АВМ происходило у пациентов, демонстрировавших высокий уровень MMP9, нарастающий от этапа к этапу у пациентов с нерадикально выключенной АВМ ($p < 0,001$) (Рисунок 5).

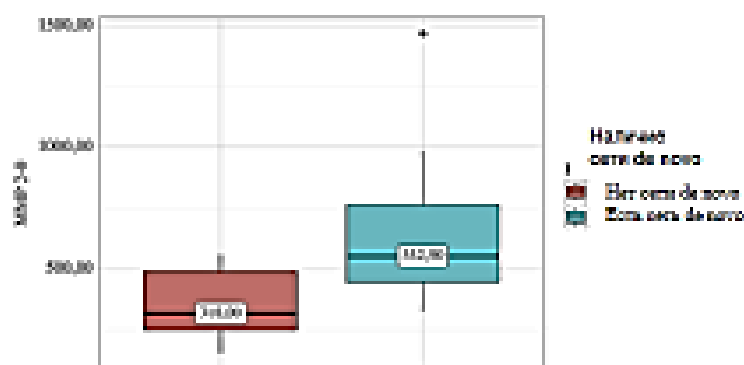


Рисунок 5 – Уровень MMP9 перед вторым этапом в зависимости от появления сети de novo

Наличие феномена послеоперационного роста АВМ после частичной эмболизации объясняется тем, что у 70% больных с АВМ существует дисбаланс молекулярных факторов роста с преобладанием индукторов ангиогенеза. Возникновение перестройки гемодинамики в частично эмболизированных АВМ, повышения уровня гипоксии и асептического воспаления с наличием предрасположенности к избыточному образованию ангиогенных факторов, приводит к образованию неполноценных тонких новых сосудов, активно принимающих участие в возобновлении кровоснабжения мальформации после нерадикального выключения. Тотальная эмболизация АВМ приводила к прекращению контакта крови с рецепторным полем факторов роста в эндотелии сосудов АВМ и отсутствию выработки избыточного количества ангиогенных факторов.

В 1 группе 27,8% АВМ продемонстрировали присоединение перед вторым этапом эмболизации наружной сонной артерии к кровоснабжению АВМ, среди них был выявлен объясняющий этот феномен статистически значимый рост уровня VEGF ($p = 0,004$). Во 2 группе больных у 18% пациентов, поступивших на второй этап лечения такой новый афферент появился. Среди АВМ без присоединения НСА к кровоснабжению АВМ средний уровень VEGF между этапами снижался, а у больных с АВМ с присоединением такого нового афферента средний уровень VEGF между этапами не достоверно вырос ($p = 0,100$ и $p = 0,515$).

Таким образом, пациенты 2 группы, оперированные по предложенной нами методике, не демонстрирует значительного роста среднего уровня VEGF между

этапами операций у большинства больных. Проведение повторных эмболизаций АВМ у этой категории больных с сокращением сроков между операциями до 3-4 месяцев позволит работать на опережение дальнейшего роста АВМ. Кроме того, такая практика позволит уменьшить появление новообразованных АВМ ассоциированных аневризм, в группе АВМ, имевших АВМ-ассоциированные аневризмы при поступлении, с высоким и продолжающим нарастать от этапа к этапу уровнем MMP9 ($p < 0,001$). Анализ динамики факторов ангиогенеза на фоне различных подходов к эмболизации, продемонстрировал и подтвердил на практике приемы, которые позволили достичь минимальной стимуляции процессов неоангиогенеза, повышения радикальности, снижения рецидивов после лечения и выявить биомаркеры, подтверждающие радикальность выключения АВМ. Использование разработанной нами техники этапной эмболизации АВМ от периферии к центру с отсечением клубка АВМ от окружающего мозга, в котором находятся морфологические источники роста АВМ, активизирующиеся при частичной эмболизации, привело к минимальному (4%) росту индуктора ангиогенеза VEGF после операции и между этапами лечения с появлением новообразованной сети АВМ и задействованию новых афферентов. Использование трансвенозной эмболизации и кардиopleгии при проведении тотальной демонстрирует возможность повышения радикальности эмболизации без стимуляции после частичной эмболизации факторов роста АВМ. Выявление биомаркера радикальности выключения АВМ из кровотока позволило повысить достоверность и надежность безрецидивной эмболизации.

Были проанализированы результаты многоэтапной эмболизации в зависимости от оценки исходов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS 1-6) в 2 группах больных (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка исходов лечения по модифицированной шкале Рэнкина в двух группах больных

Оценка исходов по модифициро ванной шкале Рэнкина	1 группа тотальная эмболизация Число этапов операций n=61	1 группа частичная эмболизация Число этапов операций n=352	2 группа тотальная эмболизация Число этапов операций n=95	2 группа Частичная эмболизация Число этапов операций n=123
mRS1	28 (45,9%)	134(38,0%)	80(84,2%)	88(71,5%)
mRS2	13 (21,3%)	138(39,2%)	9(9,5%)	29(23,6%)
mRS3	9(14,8%)	49(13,9%)	4(4,3%)	2(1,6%)
mRS4	8 (13,1%)	29(8,3%)	1(1,0%)	2(1,6%)
mRS6	3(4,9%)	2(0,6%)	1(1,0%)	1(0,8%)

При сопоставлении результата многоэтапной эмболизации и исходов по шкале Рэнкина отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности(mRS1) в 1 группе были выявлены у 45,9% пациентов после тотальной эмболизации, во 2 группе – у 84,2%, при летальности в 1 группе 4,9% во 2 группе – 1,6%, были установлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$).

Послеоперационные геморрагические осложнения наблюдались в 1 группе в результате 73 (17,7%) из 413 операций. В результате многоэтапного лечения в 1 группе пациентов тотальное выключение АВМ достигнуто у 61(22,5%) из 271 больного. После 61 тотальной эмболизации АВМ выявлено 5(8,2%) послеоперационных кровоизлияний и 3(4,9%) ишемических осложнения при 3(4,9%) летальных исходах. Интраоперационные и послеоперационные кровоизлияния развились у 68 (19,3%) пациентов после 352 частичных и субтотальных проведенных операций, явившиеся причиной 2(0,6%) летальных исходов). Кроме того, в отдаленном периоде после операции (более 6 месяцев) от кровоизлияния из АВМ умерло еще 5 пациентов с субтотально эмболизированными АВМ, что свидетельствует о наибольшем риске осложнений, как геморрагических, так и ишемических, при субтотально эмболизированных АВМ.

Послеоперационные геморрагические осложнения наблюдались во 2 группе в результате 21(9,6%) из 218 операций и ишемические осложнения развились в 16

(7,3 %) из 218 операций, что вдвое реже (в 1 группе у 73 (17,7%) пациентов из 413 операций), которые в трети случаев развивались после субтотальной эмболизации. В результате многоэтапного лечения во 2 группе пациентов достигнуто тотальное выключение АВМ у 95(76%) из 125 больных (в первой группе 22,5%). Нам представляется, что изменение концепции лечения пациентов, направленной на снижение стимуляции ангиогенеза, снижение от этапа к этапу новообразования наиболее неполноценных и склонных к разрыву сосудов АВМ, устранение резких изменений гемодинамики в АВМ за счет оставления на последний этап лечения макрофистулы, все это приводит к снижению риска внутричерепных кровоизлияний. На развитие послеоперационных осложнений не влиял тип дебюта заболевания, градация АВМ по классификации Spetzler-Martin, супра- или субтенториальная локализация АВМ, не зависело от использованного эмболизата, и достоверно чаще встречалось при наличии в АВМ интранидальных аневризм. Также необходимо учитывать, что при увеличении промежутка между этапами эмболизации более полугода, достоверно увеличивается риск развития кровоизлияния.

Результатом нашего исследования стала разработанная нами концепция лечения АВМ, которую мы внедряем в нашу практику с 2019 г:

1. Необходимость изучения молекулярного профиля АВМ для выявления потенций к росту (наиболее информативными факторами ангиогенеза являются VEGF, MMP9, PDGF-BB).

2. Для планирования стратегии эмболизации необходима детализация ангиографической картины перед операцией с контрастированием каждого афферента в отдельности (Shipping)

3. Первый этап эмболизации - выключение потоковых АВМ-ассоциированных аневризм и компартментов АВМ, содержащих интранидальные аневризмы. Поиск АВМ ассоциированных аневризм de novo при последующих этапах лечения.

4. На основании изучения динамики прежде всего уровня WEGF, а также MMP9, PDGF мы изменили практику эндоваскулярной эмболизации АВМ так,

чтобы в результате эмболизации осуществить отсечение эмболизатором АВМ от основных морфологических резервов роста в окружающей мозговой ткани, поэтому проведение частичной эмболизации допустимо только для крупных и гигантских АВМ с выполнением полноценного выключения каждого компартмента АВМ от периферии к центру («обкусанное яблоко»), с подготовкой завершающего этапа с формированием участка компартмента с одним крупным венозным дренажем и одним или двумя афферентами доступными для катетеризации.идти от периферии к центру («обкусанное яблоко»), оставляя наиболее крупный венозный дренаж на финальный этап. Такая практика наименее стимулирует рост ангиогенных факторов после частичной эмболизации.

5. Комбинация неадгезивных эмболизаторов различной вязкости, использование аденозининдуцированной кардиоплегии (кардиоарест) и трансвенозной эмболизации позволяет достичь скорее радикальной эмболизации.

6. Констатация радикальности выключения АВМ не только по ангиографической картине, подтверждающей отсутствия заполнения АВМ, но и по восстановлению до нормального уровня WEGF, являющегося критерием радикального выключения АВМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенной нами научно-исследовательской работы позволяют внедрить в практическое здравоохранение предложенную нами концепцию эндоваскулярного лечения церебральных мальформаций, основанную на изучении индивидуальной молекулярной конституции пациентов, оценке динамически изменяющихся на фоне лечения уровней факторов ангиогенеза, позволяющей минимизировать стимуляцию роста АВМ между этапами лечения, уменьшить риск развития послеоперационных кровоизлияний и повысить радикальность выключения АВМ. Полученные результаты улучшили наше понимание фундаментальных биологических патогенетических механизмов функционирования церебральных АВМ, позволили оптимизировать результаты их

хирургического лечения и внести вклад в дальнейшую подготовку патогенетической антиангиогенной терапии АВМ.

ВЫВОДЫ

1. При анализе связи уровня базовых факторов ангиогенеза с морфометрическими особенностями АВМ выявлены следующие статистически значимые параметры: для АВМ III-V градации по классификации Spetzler-Martin характерны высокие базовые средние уровни VEGF, MMP 9 ($p = 0,032$, $p = 0,041$ соответственно) и низкие базовые уровни TGF- β 1 и PDGF-BB ($p = 0,050$, $p = 0,026$ соответственно) наиболее сниженные при наличии глубинного типа венозного дренирования и высокопоточковой доминирующей вены (PDGF-BB ($p = 0,037$) и TGF- β 1 ($p = 0,029$)). При участии в кровоснабжении АВМ ветвей наружной сонной артерии, более низким был уровень PDGF-BB и TGF- β 1 ($p = 0,044$, $p = 0,016$ соответственно) и высокой уровень VEGF ($p = 0,028$).

2. Сопоставление динамики факторов ангиогенеза с радикальностью выключения АВМ из кровотока продемонстрировало дальнейший рост базово повышенных уровней VEGF ($p=0,001$), MMP9 ($p=0,001$) и у половины пациентов – рост базово сниженного уровня TGF- β 1 и PDGF-BB на фоне частичной и субтотальной многоэтапной эмболизации.

3. Нормализация уровня VEGF является достоверным критерием, подтверждающим радикальность выключения АВМ из кровотока ($p<0,001$), при ангиографических признаках тотальной эмболизации с полноценным выключением дренирующих АВМ вен, уровень PDGF-BB восстанавливается до значений, принятых за нормальные ($p=0,037$).

4. Показана целесообразность дополнения эмболизации такими необходимыми опциями как аденозининдуцированная кардиоплегия и трансвенозная эмболизация, увеличивающих шансы выполнения тотального выключения АВМ из кровотока в 95,33 раза (95%, ДИ 12,214-744,070) без нарастания уровня осложнений и дополнительной стимуляции ангиогенеза.

5. Геморрагические осложнения в группе пациентов, оперированных в соответствии с разработанной нами концепцией, развились после 95 тотальных эмболизаций в 6,3% наблюдений, достоверным предиктором риска развития кровоизлияний является повышенный до операции уровень MMP9 ($p = 0,002$). Высокий базовый уровень VEGF явился предиктором ишемических послеоперационных осложнений ($p = 0,009$), развившихся у 7,8% пациентов.

6. Выявленный высокий (88,9%) риск развития внутричерепных кровоизлияний из проксимальных потоковых аневризм и компартментов АВМ, содержащих интранидальные аневризмы (53,8%), обуславливает необходимость выключения этих аневризм в первую очередь, а высокий базовый уровень MMP9 (676 нг/мл) и его рост между этапами эмболизации, является достоверным предиктором риска развития послеоперационных кровоизлияний ($p = 0,004$) и биомаркером новообразования в 13,2% случаев АВМ-ассоциированных аневризм ($p < 0,001$).

8. Разработанная нами концепция хирургического лечения церебральных АВМ, основанная на данных динамики молекулярного ангиогенетического статуса, продемонстрировала возможность куративной эмболизации мальформаций с достижением тотального их выключения в 76% ($p = 0,0001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение эндоваскулярной эмболизации АВМ является наиболее целесообразным методом лечения церебральных артерио-венозных мальформаций любой градации и локализации, необходимо добиваться радикального выключения АВМ, проведение многоэтапной частичной эмболизации допустимо только для крупных и гигантских АВМ. Отсутствие возможности дальнейшего эндоваскулярного выключения АВМ при достижении субтотальной эмболизации диктует необходимость последующего микрохирургического или радиохирургического лечения в связи с крайне высоким риском развития фатального кровоизлияния, подготовленного максимальным ростом уровня MMP9.

2. Для планирования стратегии эмболизации необходима детализация ангиографической картины перед операцией с контрастированием каждого афферента в отдельности (Shipping). Первый этап эмболизации - исключение потоковых АВМ-ассоциированных аневризм и компартментов АВМ, содержащих интранидальные аневризмы. Необходим тщательный поиск АВМ ассоциированных аневризм *de novo* при последующих этапах лечения у пациентов с высоким базовым и подолжающим нарастать уровнем ММР9 между этапами лечения. Применение дезагрегантной терапии при эмболизации потоковых аневризм с использованием стентов не увеличивает риск кровотечения.

3. Рекомендовано соблюдение минимального интервала между этапами эмболизации в 3-4 месяца для устранения возможности роста неоагиогенетических сетей АВМ на фоне стимуляции ростовыми факторами. Целесообразно использовать интранидальную эмболизацию неадгезивными эмболизатами различной вязкости, применять аденозининдуцированную кардиоплегию (кардиоарест) и трансвенозную эмболизацию для уменьшения количества этапов лечения и достижения радикальной эмболизации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Современные хирургические, эндоваскулярные и радиохирургические методы лечения высокопотоковых крупных АВМ сопровождаются относительно высокой инвалидизацией и смертностью. Текущая парадигма лечения АВМ не учитывает молекулярной конституции конкретного пациента, улучшение понимания механизмов образования и роста АВМ. Открытие и распространение новых данных о молекулярных механизмах развития АВМ может стать стимулом к выявлению новых биомаркеров рисков и прогноза, а также появлению новых подходов с разработкой новых клеточных и молекулярных биологических методов лечения. Недавние работы продемонстрировали критическую роль микроРНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, в прогрессировании церебральных АВМ. Модулирующая роль микроРНК приводит к уменьшению пролиферации и улучшению формирования сосудистой структуры

сосудов АВМ, не влияя при этом на здоровые сосуды мозга. Несмотря на необходимость дополнительных научных доказательств, идентификация сигнатур микроРНК в АВМ может способствовать разработке новых прогностических/диагностических инструментов и молекулярных методов лечения АВМ. Концепция терапевтического лечения АВМ должна заключаться в стабилизации сосудистой стенки сосудов АВМ и предотвращения роста и разрыва АВМ. В будущем развитие новой биологической медикаментозной терапии в сочетании с эндоваскулярными технологиями и микрохирургическими методами обязательно изменит возможности лечения АВМ. Наступило время задуматься о том, что улучшение понимания механизмов роста АВМ может позволить нам изменить их естественное течение и оптимизировать тактику лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Способ определения функциональной значимости окклюзируемого сосуда при эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга: **Патент на изобретение RU 2342142** / В.С. Панунцев, Т.С. Степанова, **Л.В. Рожченко**, В.П. Берснев; заявитель и патентообладатель ФГУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Минздравсоцразвития. - № 2007103515/14 / заявл. 29.01.2007; опубл. 27.12.2008. Бюл. № 36. – 7с.
2. Способ хирургического лечения артерио-венозных мальформаций головного мозга, проявляющихся эпилептическим синдромом: **Патент на изобретение RU 2427334** / **Л.В. Рожченко**, В.С. Панунцев, Т.С. Степанова, С.Д. Раджабов; заявитель и патентообладатель ФГУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Минздравсоцразвития. - № 2010106770/14 / заявл. от 27.08.2011; опубл. 27.08.2011. Бюл. № 24. – 9с.
3. Неоангиогенез при церебральных артериовенозных мальформациях / **Л.В. Рожченко**, А.Н. Кондратьев, Н.В. Дрягина, Р.Р. Гафуров, В.А. Алиев, В.С. Панунцев // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова**. - 2012. - Т. 4, № 1. - С. 79-90.

4. Способ хирургического лечения артериовенозной мальформации головного мозга: **Патент на изобретение RU 2455949** / **Л.В. Рожченко**, В.С. Панунцев, В.А. Алиев, Р.Р. Гафуров; заявитель и патентообладатель ФГУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Минздравсоцразвития. - № 2010146089/14 / заявл. 11.11.2010; опубли. 20.07.2012, Бюл. № 20. – 12с.

5. Dynamics of epileptic syndrome in patients with cerebral arteriovenous malformation after endovascular intervention / **L. Rozhchenko**, V. Panuntsev, T. Stepanova, R. Gafurov // 9th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. 22nd - 25th – March 2012. – Abstract Book – P.131

6. Innovated surgical treatment of epileptic syndrome in patients with brain arteriovenous malformations / **L. Rozhchenko**, V. Panuntsev, T. Stepanova, V. Aliev, R. Gafurov // **Epilepsia**. – 2012. - Vol. 53, Suppl. 5. - P. 136.

7. Active embolization in cases with cerebral arterio-venous malformation and epileptic syndrome / **L. Rozhchenko**, V. Panuntsev, T. Stepanova, V. Aliev // **Acta Neurochir**. – 2011. - Vol. 153. № 9 – P. 1868-1869.

8. Современные представления о церебральных артериовенозных мальформациях / В. С. Панунцев, **Л. В. Рожченко**, В. Г. Воронов [и др.]; гл. 6 «Неоангиогенез при церебральных артериовенозных мальформациях» / **Л. В. Рожченко**, В. С. Панунцев, Н. В. Дрягина, О. Ю. Размологова. — СПб. : Синтез бук, 2013. — С. 102–113.

9. Инновационное эндоваскулярное хирургическое лечение больных с церебральными артериовенозными мальформациями с эпилептическим синдромом / **Л.В. Рожченко**, Т.Т. Степанова, В.А. Алиев, К.И. Себелев // Материалы конгресса российской ассоциации радиологов «Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов». - Москва, 2013. – С. 293-295

10. **Рожченко, Л.В.** К вопросу ангиогенеза церебральных артериовенозных мальформаций / **Л.В. Рожченко**, О.Ю. Размологова, Н.В. Дрягина // Материалы Всероссийской конференции «Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время». - Санкт-Петербург, 2014. - С 189-193.

11. Исследование факторов ангиогенеза при церебральных артериовенозных мальформациях с различным клиническим течением / **Л.В. Рожченко**, Н.В. Дрягина, В.С. Панунцев, А.Н. Кондратьев, О.Ю. Размологова // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова**. - 2014. - Т. 6, № 1. - С. 35-41.
12. Роль ангиогенеза в прогрессировании церебральных артериовенозных мальформаций / **Л.В. Рожченко**, Н.В. Дрягина, О.Ю. Размологова, А.Ю. Иванов // **Современные проблемы науки и образования**. - 2016. - № 6. - С. 63-73.
13. Способ хирургического лечения высокопоточковых артерио-венозных фистул в структуре церебральных артерио-венозных мальформаций: **Патент на изобретение RU 2733684** / А.Е. Петров, С.А. Горощенко, **Л.В. Рожченко**; заявитель и патентообладатель ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. - № 2019117251 / заявл. от 03.06.2019; опубл. 06.10.2020. Бюл. № 28. – 4с.
14. **Рожченко, Л.В.** Молекулярные механизмы роста и рецидивирования церебральных артериовенозных мальформаций. Часть 1 / Л.В. Рожченко // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко**. - 2020. - Т. 84, № 1. - С. 94-100.
15. Молекулярные механизмы роста и рецидивирования церебральных артериовенозных мальформаций. Часть 2 (собственные исследования) / **Л.В. Рожченко**, Н.В. Дрягина, А.Е. Петров, С.А. Горощенко // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко**. - 2020. - Т. 84, № 2. - С. 35-41.
16. Опыт эндоваскулярной эмболизации высокопоточковых артериовенозных фистул в структуре церебральных артериовенозных мальформаций неадгезивными эмболизатами на фоне аденозин-индуцированной кардиоплегии / **Л.В. Рожченко**, С.А. Горощенко, А.Е. Петров, К.А. Самочерных // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко**. – 2020. – Т. 84, № 3. – С. 21–27.
17. Случай успешного лечения пиальной артерио-венозной фистулы на фоне аденозин-индуцированной кардиоплегии / **Л.В. Рожченко**, А.Ф. Кочетова, С.А. Горощенко, В.В. Бобинов, А.Е. Петров // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова**. - 2021. - Т. 13, № 1. - С. 65-69.

18. Эндоваскулярная эмболизация высокопоточковых артерио-венозных фистул в структуре церебральных артерио-венозных мальформаций неадгезивными эмболизатами на фоне аденозин-индуцированной кардиоплегии / **Л.В. Рожченко**, А.Е. Петров, С.А. Горощенко, А.А. Иванов, В.В. Бобинов, С.Д. Раджабов // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2021. - Т. 13, № 1. – С. 207-209.**

19. Качество жизни пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями / Н.Е. Иванова, А.Ю. Иванов, А.Е. Петров, М.А. Христофорова, **Л.В. Рожченко**, А.А. Иванов, С.А. Горощенко, П.С. Сеницин // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2021. - Т. 13, № 1. - С. 77-79.**

20. Способ лечения высокопоточковых артериосинусных соустьев головного мозга с изолированным синусом: **Патент на изобретение RU 2747657** / А.Е. Петров, **Л.В. Рожченко**; заявитель и патентообладатель ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. - № 202012915 / заявл. 02.09.2020; опубл. 11.05.2021. Бюл. № 14. – 5с.

21. Способ оценки радикальности исключения из кровотока церебральных артерио-венозных мальформаций: **Патент на изобретение RU 2747661** / **Л.В. Рожченко**, Н.В. Дрягина; заявитель и патентообладатель ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. - № 2020123114 от 11.05.2021. Бюл. № 14. – 6с.

22. Эндоваскулярное лечение аневризм, ассоциированных с церебральными артериовенозными мальформациями / **Л.В. Рожченко**, А.Е. Петров, С.А. Горощенко, В.В. Бобинов, К.А. Самочерных // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2022. – Т. 86, № 2. – С. 25-35.**

23. Взаимосвязь между морфометрическими характеристиками венозных дренажей артериовенозных мальформаций головного мозга и типами клинического течения / **Л.В. Рожченко**, Н.А. Мамонов, С.А. Горощенко, К.А. Самочерных // **Трансляционная медицина. - 2022. - Т. 9, № 3. - С. 24-34.**

24. Способ прогнозирования формирования аневризм de novo в церебральных артериовенозных мальформациях у больных с аневризмами,

сочетающимися с артериовенозными мальформациями, при многоэтапной эндоваскулярной эмболизации: **Патент на изобретение RU 2783901 / Л.В. Рожченко, Н.В. Дрягина**; заявитель и патентообладатель ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. - № 2022106382 / заявл. 10.03.2022; опубл. 21.11.2022. Бюл. № 33. – 7с.

25. **Рожченко, Л.В.** Персонализированный подход к лечению церебральных артериовенозных мальформаций / **Л.В. Рожченко, Н.В. Дрягина** // Российский журнал персонализированной медицины. - 2022. - Т. 2, № 3. - С. 17-26.

26. The Advantages of Non-Adhesive Gel-like Embolic Materials in the Endovascular Treatment of Benign Hypervascularized Lesions of the Head and Neck [Электронный ресурс] / A. Petrov, A. Ivanov, E. Kolomin, N. Tukanov, A. Petrova, **L. Rozhchenko**, J. Suvorova // **Gels**. – 2023. – Vol. 9, N 12. – P. 954. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/gels9120954>.

27. MMP9 как вероятный предиктор формирования аневризм de novo в группе церебральных артериовенозных мальформаций с АВМ-ассоциированными аневризмами / **Л.В. Рожченко, А.Е. Петров, С.А. Горощенко, Н.В. Рожченко, К.А. Самочерных, Н.В. Дрягина** // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова**. - 2023. - Т. 15, № 2. - С. 88-97.

28. Выбор тактики комбинированного лечения церебральной артериовенозной мальформации на основании оценки динамики сосудистого эндотелиального фактора роста. Клиническое наблюдение / **Л.В. Рожченко, В.В. Бобинов, Н.А. Мамонов, А.Е. Петров, Д.А. Ситовская, А.Н. Назарбеков, С.А. Горощенко, К.А. Самочерных** // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова**. - 2023. - Т. 15, № 4. - С. 152-161.

29. Хрестоматия для анестезиологов-реаниматологов / Ю. С. Александрович, Н. В. Брагина, В. И. Горбачев и др.; гл. 14 «Диагностические маркеры при заболеваниях центральной нервной системы» / Л. М. Ценципер, **Л. В. Рожченко, Н. В. Дрягина, А. Н. Кондратьев**. — СПб.: СпецЛит, 2023. — С. 370–390.

30. Результаты трансвенозной эмболизации супратенториальных церебральных артериовенозных мальформаций / **Л.В. Рожченко**, А.Н. Назарбеков, А.Е. Петров, А.Ю. Улитин, А.А. Иванов, С.Х. Сотланов // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2024. – Т. 16, №3. – С. 83-94.

31. Эндоваскулярное лечение множественной артериовенозной мальформации (клиническое наблюдение) / **Л.В. Рожченко**, А.Н. Назарбеков, А.Ю. Улитин, С.Д. Раджабов, А.А. Иванов, Н.А. Мамонов, С.Х. Солтанов, А.Е. Петров // **Диагностическая и интервенционная радиология.** - 2024. - Т. 18, № 4. – С. 55-67.

32. Penetration of non adhesive gel like embolic materials during dural vessels embolization according to characteristics of tantalum powder [Электронный ресурс] / A. Petrov, A. Ivanov, S. Ermakov, E. Kolomin, A. Petrova, O. Belokon, K. Samochernykh, **L. Rozhchenko** // **J. Functionat Biomaterials Manuscript.** – 2024. – Vol. 15, N 11. – P. 319. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/jfb15110319>

33. Национальное руководство по детской нейрохирургии / Под ред. проф. К. А. Самочерных; гл. 8 «Цереброваскулярная патология» / А. Е. Петров, С. А. Горощенко, В. Б. Ибляминов, **Л. В. Рожченко**, К. А. Самочерных. — СПб., 2024. — С. 227–258.

34. Способ забора пробы артериальной крови из полости церебральной аневризмы для определения уровня биомаркеров, ответственных за формирование и рост церебральной аневризмы: **Патент на изобретение RU 2814502** / **Л.В. Рожченко**, Н.А. Мамонов, С.А. Горощенко, В.В. Бобинов, Е.Г. Коломин, А.Е. Петров, К.А. Самочерных; заявитель и патентообладатель ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России. - № 2023132492 / заявл. 08.12.2023; опубл. 29.02.2024, Бюл. № 7. – 7с.

35. Эмболизация высокопоточковых артериовенозных мальформаций на фоне аденозин-индуцированной кардиоплегии неадгезивными эмболизирующими материалами / **Л.В. Рожченко**, С.А. Горощенко, Н.А. Мамонов, В.В. Бобинов, И.С. Терехов, К.А. Самочерных // **Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени**

академика А.В. Покровского. – 2025. – Т. 31, № 3. – С. 78-85.

36. **Рожченко, Л.В.** Роль микроРНК в патогенезе церебральных АВМ, будущие перспективы комбинированного лечения / **Л.В. Рожченко**, Горощенко С.А. // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2026. - Т. 18, № 1. - С. 97-108.**

37. Анализ осложнений после тотальной эмболизации АВМ головного мозга неадгезивной композицией / **Н.А. Мамонов, Л.В. Рожченко, С.А. Горощенко, В.В. Бобинов, А.Е. Петров, К.А. Самочерных** // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2026. - Т. 18, № 1. - С. 33-40.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВМ – артериовенозная мальформация
 МРА – магнитно-резонансная ангиография
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
 ЦАГ – церебральная ангиография
 ALK 1 5 – мембранные белки, рецепторная тирозинкиназа
 ANG – angiopoietin - ангиопоетин;
 DLL4 – дельта-подобный лиганд-4
 EndMT – эндотелиально-мезенхимальных переход
 ENG – эндоглин;
 HIF – hypoxia-inducible factor -гипоксией индуцированный фактор;
 MMP – matrix metalloproteinase - матриксная металлопротеиназа;
 Notch – translocation-associated homolog- семейство трансмембранных белков
 PDGF – platelet-derived growth factor - тромбоцитарный фактор роста
 S-M – Spetzler-Martin
 SMAD4 – similar to mothers against decapentaplegic - транскрипционный фактор, передающий сигналы от рецепторов TGF- β в ядро клетки
 SNP – одиночный нуклеотидный полиморфизм;
 TGF – transforming growth factor - трансформирующий фактор роста;
 VCAM-1 – васкулярная молекула клеточной адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток – иммуноглобулин участвующий в воспалении
 VEGF – vascular endothelial growth factor- фактор роста эндотелия сосудов
 TSP – trombospondin- тромбоспондин