

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Улитин Алексей Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор
Митрофанова Любовь Борисовна

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. АВМ-АССОЦИИРОВАННАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.....	14
1.1 Общая характеристика артериовенозных мальформаций головного мозга	14
1.2 Артериовенозные мальформации с эпилептическим типом течения: патогенез и предикторы	15
1.3 Роль электроэнцефалографии в диагностике АВМ-ассоциированной эпилепсии	18
1.4 Методы лечения АВМ, показания и объемы хирургического лечения	22
1.5 Морфологические и молекулярные основы артериовенозной мальформации	31
1.6 Роль микроглии и макрофагов в патогенезе артериовенозной мальформации	34
1.7 Воспалительный и глиальный ответ при артериовенозной мальформации	39
1.8 Заключение	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1 Характеристика ретроспективного исследования	43
2.2 Клинико-неврологическое обследование	44
2.3 Нейровизуализационные методы	44
2.4 Электроэнцефалография с видеомониторингом.....	45
2.5 Хирургическое лечение	45
2.5.1 Эмболизация артериовенозной мальформации	45
2.5.2 Микрохирургическая резекция артериовенозной мальформации	46
2.6 Послеоперационное наблюдение	46
2.7 Характеристика проспективного исследования.....	47
2.8 Гистологическое и гистохимическое исследование.....	48
2.9 Иммуногистохимическое исследование и морфометрический анализ	51
2.10 Иммунофлуоресцентное исследование.....	53
2.11 Трансмиссионная электронная микроскопия.....	53

2.12 Статистическая обработка данных	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	56
3.1 Клиническая характеристика пациентов до эндоваскулярного лечения	56
3.1.1 Демографическая и функциональная характеристика	56
3.1.2 Характеристика эпилептических приступов	59
3.1.3 Ангиоархитектоническая характеристика артериовенозной мальформации.....	60
3.2.1 Непосредственные результаты эмболизации	62
3.2.2 Контроль эпилептических приступов	63
3.2.3 Влияние радикальности эмболизации на потребность в антиэпилептической терапии	65
3.2.4 Динамика ЭЭГ-показателей	66
3.3 Функциональные исходы по шкале mRS.....	69
3.4 Анализ связи характеристик АВМ с типом эпилептических приступов	71
3.5 Влияние демографических и топографических факторов на эффективность лечения	73
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ.....	75
4.1 Общая характеристика исследованных образцов	75
4.2 Гистологические и иммуногистохимические особенности АВМ.....	76
4.3 Ультраструктурная организация сосудистой стенки и перифокальной зоны ..	82
4.4 Экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 типа (SSTR2)	83
4.5 Количественный анализ экспрессии маркеров	85
4.6 Клинические примеры	87
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ	134

ВВЕДЕНИЕ

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 эпилепсии (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 (эндотелиацитах, 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 ($p=0,0008$).

Уточнен клеточный состав сосудистых стенок церебральных АВМ и их перифокальной зоны, в которых выявлены NG2+-пероциты 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, пероцитов 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+), пероциты (NG2+) и телоциты (CD117+/CD34+), а также выявить

экспрессию маркеров ремоделирования сосудов (Ang1, Ang2, NeuroD1) и воспаления (МНС 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.

ГЛАВА 1. АВМ-АССОЦИИРОВАННАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1 Общая характеристика артериовенозных мальформаций головного мозга

Артериовенозные мальформации представляют собой врожденные сосудистые аномалии, характеризующиеся патологическим соединением артерий и вен без промежуточной капиллярной сети. Данный дефект ангиоархитектоники приводит к формированию конгломерата из переплетенных, морфологически неполноценных сосудов с нарушенной структурой стенок (Крылов В. В., 2016; Claro E., 2018; Xu H., 2019; Heit J. J., 2020; Wu E. M., 2020; Petrov A., 2023).

При локализации в головном мозге АВМ приобретают особую клиническую значимость в связи с высоким риском интракраниальных кровоизлияний. Патогенез геморрагических осложнений обусловлен следующими факторами:

1. Гемодинамической перегрузкой венозного русла
2. Структурной несостоятельностью стенок патологических сосудов
3. Нарушением ауторегуляции мозгового кровотока

Последствия разрыва АВМ варьируют от транзиторных неврологических нарушений до стойкого неврологического дефицита и летальных исходов (Heit J. J., 2020; Wu E. M., 2020). Особую опасность представляют массивные внутримозговые гематомы, субарахноидальные кровоизлияния, внутрижелудочковые гематомы с развитием окклюзионной гидроцефалии.

Риск геморрагических осложнений при церебральных АВМ оценивается в 2 – 4% ежегодно, причем вероятность повторного кровоизлияния существенно возрастает после первого эпизода (Wu E. M., 2020; Xu H., 2019).

Согласно данным Robert D. Brown (1996), у 50% пациентов с артериовенозными мальформациями дебют клинических проявлений происходит в виде внутричерепных кровоизлияний. Эпилептические приступы занимают второе место в структуре клинических проявлений АВМ и регистрируются у 20–50%

пациентов (Крылов В. В., 2017; Ding D., 2015; Zhang B., 2019; Soldozy S., 2020). Такой разброс данных, по-видимому, связан с неоднородностью исследуемых когорт: в них могут одновременно входить пациенты с истинной АВМ-ассоциированной эпилепсией и лица с впервые возникшими симптоматическими приступами, вызванными острыми церебральными событиями (например, интракраниальными геморрагиями).

1.2 Артериовенозные мальформации с эпилептическим типом течения: патогенез и предикторы

Диагностика эпилепсии, ассоциированной с АВМ, базируется на критериях Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE). Согласно действующим рекомендациям, для постановки диагноза требуется документальное подтверждение минимум двух неспровоцированных приступов (Fisher R. S., 2014; Fisher R. S., 2017). Вместе с тем даже единичный эпизод у пациента с верифицированной АВМ может расцениваться как потенциально связанный с мальформацией (Fisher R. S., 2005). Современный подход ILAE объединяет практическое клиническое определение заболевания и оперативную классификацию типов приступов. Углубленное изучение данной коморбидности, в свою очередь, способствовало расширению представлений о механизмах эпилептогенеза при сосудистой патологии головного мозга. Эпилепсия представляет собой полиэтиологическое заболевание с признаками нейросетевой дисфункции, поскольку в процессе хронизации эпилептического синдрома происходит вовлечение церебральных структур с формированием патологических нейрональных сетей, выходящих далеко за пределы первичного эпилептогенного очага (Whelan C. D., 2018).

Предикторы эпилепсии при АВМ, описанные в литературе, приведены ниже:

- детский и подростковый возраст (Hofmeister C., 2000; Stapf C., 2003);
- мужской пол (Jiang P., 2011; Englot D. J., 2012; Garcin B., 2012);

- локализация АВМ в лобной доле (Garcin B., 2012; Bonaventura A., 2020), височной доле (Josephson C. B., 2011; Galletti F., 2014) или в лобно- височной области (Englot D. J., 2012; Zhang B., 2019);
- прилежание АВМ к коре мозга (Turjman F., 1995; Jiang P., 2011; Ding D., 2015);
- большой размер мальформации (Beijnum J. van, 2011; Ding D., 2015; Soldozy S., 2020);
- отток крови из АВМ в поверхностные вены (Garcin B., 2012; Galletti F., 2014; Ding D., 2015);
- варикозное расширение дренирующей вены (Turjman F., 1995; Jiang P., 2011; Garcin B., 2012);
- питание мальформации из средней мозговой артерии (Turjman F., 1995);
- множественный тип артериального кровоснабжения АВМ (Zeal A. A., 1978; Garcin B., 2012).

В исследовании Н.А. Мамонова и соавт. (2022) была изучена взаимосвязь между морфометрическими параметрами венозного дренирования и клиническими вариантами течения артериовенозных мальформаций. Анализ 24 случаев с эпилептическим фенотипом продемонстрировал преобладание поверхностной локализации АВМ - данный признак был выявлен у 22 (91,7%) пациентов, что позволило авторам установить статистически значимую корреляцию между кортикальным расположением мальформации и эпилептическим синдромом ($p=0,01$).

Особый интерес представляют данные о роли специфических ангиоархитектонических особенностях в эпилептогенезе. Как показали некоторые исследования, такие характеристики как стеноз дренирующих вен (выявляемый у 21% пациентов с АВМ) и наличие протяженной пиальной венозной системы достоверно ассоциированы с развитием эпилептических приступов (Shankar J. J. S., 2013). При этом венозный стеноз коррелировал с возрастными факторами (Shakur

S. F., 2018) и маркерами атеросклеротического поражения (Mendoza-Elias N., 2018), что требует осторожной интерпретации результатов ввиду возможных смещений при формировании выборки.

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что ежегодный риск геморрагических осложнений при АВМ составляет 2,3% (Kim H., 2014). Особого внимания заслуживает выявленная зависимость между наличием очагового неврологического дефицита и вероятностью дебюта эпилепсии: у таких пациентов 5-летний риск развития первого приступа достигает 23%, тогда как при отсутствии очаговой симптоматики не превышает 8% (Josephson C.B., 2011). Эти наблюдения подтверждают, что предшествующие кровоизлияния и неврологический дефицит выступают значимыми предикторами формирования АВМ-ассоциированной эпилепсии (Heit J. J., 2020), что необходимо учитывать при стратификации риска и планировании лечебной тактики.

Развитие эпилептических приступов у пациентов с разорвавшимися АВМ объясняется формированием морфологических изменений в виде глиоза и структурных повреждений паренхимы, вызванных внутримозговым кровоизлиянием. Эти гистопатологические изменения приводят к хронической ирритации прилежащих корковых структур, создавая условия для формирования эпилептогенного очага. Аналогичный механизм наблюдается и при кавернозных ангиомах (Gault J., 2004).

В случае интактных (неразорвавшихся) АВМ патогенез эпилепсии носит более сложный характер. Согласно исследованиям J.J. Shankar et al. (2013) и R.T. Rajeswarie et al. (2022), ключевую роль играют:

1. Прогрессирующее сосудистое ремоделирование;
2. Хронические микрогеморрагии;
3. Перифокальное отложение гемосидерина;

Эти процессы инициируют каскад нейродегенеративных изменений, включая глиоз, что создает условия для эпилептогенеза.

Особый интерес представляет феномен сосудистого обкрадывания, который может нарушать перфузию гиппокампа (Бейн Б. Н., 2017; Moftakhar P., 2009).

Помимо перечисленных выше факторов, в ряде исследований в качестве независимого предиктора эпилептического синдрома выделяется васкуляризация АВМ из бассейна задней мозговой артерии (Улитин А. Ю., 2022; Zeal A. A., 1978; Heros R. C., 1990; Haegelen C., 2012; Huberfeld G., 2015; Ollivier I., 2020). Многофакторный анализ подтвердил значимую ассоциацию между кровоснабжением АВМ из ветвей задней мозговой артерии и развитием структурной эпилепсии. Предполагаемый механизм связан с тем, что ее ветви (включая нижнюю височную артерию) обеспечивают кровоснабжение гиппокампа – ключевой структуры в патогенезе височной эпилепсии. Это объясняет высокую эпилептогенную активность АВМ, васкуляризируемых из данного сосудистого бассейна.

1.3 Роль электроэнцефалографии в диагностике АВМ-ассоциированной эпилепсии

Электроэнцефалография занимает ключевое место в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с АВМ-ассоциированной эпилепсией, являясь основным методом верификации эпилептиформной активности и определения локализации эпилептогенного очага (Дарбинян В.Ж., 2016; Карлов В.А., 2020; Gomez E. G., 2025). В клинической практике ЭЭГ позволяет не только подтвердить эпилептическую природу пароксизмальных событий, но и оценить степень вовлечения церебральных структур в патологический процесс, а также выступает в качестве инструмента оценки результативности терапии (Зенков Л.Р., 2020).

Выбор метода ЭЭГ-исследования имеет определяющее значение для выявления эпилептиформной активности у пациентов с эпилепсией, в том числе ассоциированной с АВМ. В крупном наблюдательном исследовании К.В. Фирсова и А.С. Котова (2019), включавшем 1217 пациентов с верифицированной эпилепсией, была продемонстрирована существенная разница в диагностической

эффективности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга. При проведении рутинной ЭЭГ патологических изменений не было выявлено у 379 (41,42%) пациентов, тогда как при ночном ЭЭГ-видеомониторинге этот показатель составил лишь 34 (11,26%) случая. Фокальная epileptiformная активность регистрировалась в 2,5 раза чаще при использовании ночного мониторинга (55,3% против 22,19% при рутинной ЭЭГ), а генерализованная — в 1,6 раза чаще (29,8% против 18,58%). Полученные данные убедительно свидетельствуют, что вероятность обнаружения epileptiformной активности существенно выше при ночном ЭЭГ-видеомониторинге, что обусловлено большей продолжительностью записи и возможностью анализа биоэлектрической активности во время сна. Авторы обоснованно ставят под сомнение целесообразность широкого применения рутинной ЭЭГ у пациентов с заведомо установленным диагнозом эпилепсии, предлагая постепенное замещение этого метода ночным мониторингом (Фирсов К.В., 2019).

Особую значимость для диагностики АВМ-ассоциированной эпилепсии приобретает возможность выявления epileptических приступов и интериктальной активности во время сна. В исследовании М.Б. Миронова и соавт. (2016), посвященном миоклоническим абсансам, было показано, что у 87,5% пациентов с данным типом приступов epileptiformная активность регистрировалась во сне, причем в большинстве случаев (5 из 7) эти пароксизмы ранее не были известны ни родителям, ни лечащим врачам. Приступы возникали преимущественно в I и II стадиях сна, что соответствует периоду максимальной активации epileptических систем (Миронов М.Б., 2016).

Хотя данное исследование выполнено на модели идиопатической генерализованной эпилепсии, его выводы имеют прямое отношение к пациентам с АВМ. Эпилептогенный очаг при кортикально расположенных сосудистых мальформациях часто характеризуется максимальной активностью в фазы медленного сна, когда угасает десинхронизирующее влияние ретикулярной формации. Нерегистрируемые приступы, остающиеся незамеченными при рутинном обследовании, создают феномен псевдоремиссии и являются фактором

риска рецидивов эпилепсии, что подчеркивает необходимость обязательного включения ночного сна в протокол ЭЭГ-исследования у данной категории пациентов (Миронов М.Б., 2016; Котов А.С., 2013).

ЭЭГ-паттерны при АВМ. Нейрофизиологическая семиотика у пациентов с АВМ характеризуется значительной вариабельностью. Фоновая биоэлектрическая активность может оставаться в пределах нормы, однако наиболее часто регистрируются фокальные изменения в виде замедления или локального угнетения амплитуды корковой ритмики в области локализации мальформации (Могилев А.Г., 2012). Специфическим маркером эпилептогенности является наличие интериктальной эпилептиформной активности, представленной фокальными спайками или острыми волнами, пространственно связанными с зоной АВМ (Степанова Т.С., 2005). При развитии фокального эпилептического приступа иктальная ЭЭГ демонстрирует появление локальной ритмической эпилептиформной активности, коррелирующей по локализации с сосудистой мальформацией.

Проведение провокационных проб у пациентов с АВМ требует особой осторожности: гипервентиляция, вызывающая церебральную вазоконстрикцию, способна критически ухудшить перфузию в зоне поражения и спровоцировать неврологическую симптоматику, в связи с чем ее применение у данной категории пациентов ограничено. Более безопасными и информативными методами активации являются депривация сна и естественный сон, которые повышают вероятность регистрации эпилептиформной активности.

Особое значение в хирургии АВМ-ассоциированной эпилепсии приобретают методы интраоперационного картирования — электрокортикография (ЭкоГ) и электросубортикография (ЭСкоГ). Как показывают клинические наблюдения, дооперационные методы нейровизуализации и рутинной ЭЭГ не всегда позволяют точно определить границы эпилептогенного очага, который может располагаться на значительном расстоянии от сосудистой мальформации (Могилев А.Г., 2012; Холин А.В., 2007).

В исследовании А.Г. Могилева (2012), включавшем 69 пациентов с симптоматической эпилепсией различного генеза, было продемонстрировано, что интраоперационное применение ЭкоГ и ЭСкоГ позволяет уточнить локализацию эпилептического очага у 75% пациентов с неверифицированным до операции очагом. Более того, в 62% наблюдений данные, полученные в ходе интраоперационного мониторинга, приводили к изменению тактики нейрохирургического лечения. Автор приводит клинический пример, где у пациента с менингиомой теменной области и отсутствием эпилептиформной активности на скальповой ЭЭГ, проведение ЭСкоГ выявило патологическую активность в глубоких структурах височной доли (гиппокамп, поясная извилина), что потребовало выполнения расширенной резекции — височной лобэктомии. В послеоперационном периоде у данного пациента был достигнут полный контроль над приступами (Могилев А.Г., 2012).

Важнейшую роль в обследовании пациентов играет видео-ЭЭГ-мониторинг, который позволяет выявить истинное количество эпилептических приступов, дифференцировать их от пароксизмальных состояний неэпилептической природы и точно локализовать зону инициации приступа. Это имеет особое значение при планировании хирургического лечения, когда требуется определить точное соотношение между зоной АВМ и эпилептогенным очагом.

Исследование J.S. Keenan и соавт. (2024), посвященное педиатрическим пациентам с разрывом АВМ, показало, что ЭЭГ-подтвержденные приступы в остром периоде кровоизлияния встречаются относительно нечасто (у 16% пациентов), однако при их выявлении судорожная нагрузка оказывается значительной. Примечательно, что у части пациентов регистрируется электрографический эпилептический статус при полном отсутствии клинических проявлений, что подчеркивает необходимость рутинного ЭЭГ-мониторинга в отделениях реанимации у пациентов с разорвавшимися АВМ. Ключевым прогностическим фактором развития хронической эпилепсии в отдаленном периоде является наличие отсроченных (более 30 дней после разрыва) приступов,

тогда как острые симптоматические приступы статистически значимо не коррелируют с формированием эпилепсии (Keenan J.S., 2024).

Электроэнцефалография также служит объективным критерием эффективности терапевтических вмешательств. В исследовании А.Л. Кривошапкина и соавт. (2018) была продемонстрирована прямая зависимость между радикальностью выключения АВМ из кровотока и улучшением нейрофизиологических показателей. В группе пациентов с тотальной эмболизацией АВМ улучшение биоэлектрической активности (регресс эпилептической и медленноволновой активности, уменьшение межполушарной асимметрии) отмечалось в 17,1% случаев, тогда как при парциальной эмболизации – лишь в 2,5% ($p=0,065$), что коррелировало с достоверно лучшим контролем над приступами (I класс по шкале Engel достигнут у 74,8% пациентов после тотальной эмболизации).

1.4 Методы лечения АВМ, показания и объемы хирургического лечения

Современные методы лечения артериовенозных мальформаций головного мозга включают микрохирургическую резекцию, эндоваскулярную эмболизацию и стереотаксическую радиохирургию (СРХ), а также их различные комбинации. Каждый из этих методов имеет свои строгие показания, преимущества и ограничения, что требует тщательного подхода к выбору оптимальной тактики лечения (Крылов В. В., 2016; Petrov A., 2023). Идеальной целью любого вмешательства при АВМ считается достижение полной радикальной облитерации или удаления мальформации, поскольку частичная окклюзия не устраняет риск потенциальных кровоизлияний и может даже повышать вероятность осложнений (Lv X., 2012; Chen C.-J., 2019).

Особую дискуссию в научном сообществе вызывает вопрос выбора терапевтической стратегии при неразорвавшихся АВМ. Результаты крупного рандомизированного исследования ARUBA (Mohr J. P., 2014), в котором

сравнивались интервенционные методы и консервативное лечение, показали преимущество медикаментозного подхода в отношении контроля эпилептического синдрома. Однако это исследование подверглось серьезной методологической критике со стороны многих специалистов, которые отмечали ограниченную продолжительность наблюдения, неоднородность групп и другие существенные недостатки, ставящие под сомнение достоверность выводов.

Дополнительную сложность в формировании клинических рекомендаций вносят данные метаанализа 2016 года (Josephson C. B., 2016), который не выявил статистически значимых различий в эффективности между медикаментозной и интервенционной терапией в отношении контроля эпилептических приступов при АВМ. Эти противоречивые данные подчеркивают острую необходимость проведения дальнейших масштабных исследований с улучшенным дизайном, разработки более четких показаний к лечению и стандартизации протоколов ведения пациентов (Cenzato M., 2017).

В настоящее время общепризнанным стандартом становится мультидисциплинарный подход к лечению АВМ-ассоциированной эпилепсии, учитывающий комплекс факторов: характеристики самой мальформации (размер, локализация, особенности ангиоархитектоники), специфику эпилептического синдрома, индивидуальный профиль риска осложнений и предпочтения пациента. Такой персонализированный подход позволяет оптимизировать результаты лечения и минимизировать потенциальные риски.

Хирургическое лечение артериовенозных мальформаций преимущественно рекомендуется пациентам молодого возраста с высоким риском разрыва, что обусловлено лучшей переносимостью инвазивных вмешательств и более длительным периодом потенциальной профилактики геморрагических осложнений. В противоположность этому, при отсутствии убедительных данных о высоком риске разрыва, обоснованным считается консервативный подход. В рамках последнего применяются две основные группы лекарственных средств: антиконвульсанты для коррекции эпилептических проявлений и анальгезирующие препараты для купирования головной боли. Данная стратификация лечебной

стратегии, основанная на учете возраста и индивидуального профиля риска, соответствует современным клиническим рекомендациям (Cenzato M., 2017; Shovlin C. L., 2017; Mosimann P. J., 2018) и акцентирует значимость персонализированного ведения пациентов с АВМ.

Многочисленные исследования подтверждают, что предшествующий разрыв артериовенозной мальформации и пожилой возраст пациента представляют собой наиболее значимые прогностические факторы риска повторных внутричерепных кровоизлияний (Lv X., 2012; Petrov A., 2023). При этом ряд авторов расширяют спектр потенциальных факторов риска, включая в него наличие ассоциированных с АВМ аневризм, крупные размеры мальформации (диаметр более 3 см) и патологическое варикозное расширение дренирующих вен (Брусаянская А. С., 2019). Эти данные подчеркивают необходимость тщательной оценки ангиоархитектонических особенностей АВМ при определении индивидуального риска геморрагических осложнений. Следует отметить, что перечисленные морфологические характеристики не только увеличивают вероятность кровоизлияния, но и могут существенно влиять на выбор оптимальной тактики лечения, что особенно важно при планировании хирургического вмешательства или радиохирургического лечения (Ollivier I., 2020).

Микрохирургическое удаление остается золотым стандартом в лечении АВМ, демонстрируя особую эффективность у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений и при АВМ-ассоциированной эпилепсии (Ironsides N., 2018). Ключевое преимущество метода заключается в возможности достижения радикального удаления мальформации, что обеспечивает надежную профилактику повторных кровоизлияний и способствует достижению устойчивого контроля над эпилептическими приступами в отдаленном периоде (Englot D. J., 2012).

Однако инвазивный характер вмешательства, требующий выполнения краниотомии, обуславливает ряд существенных ограничений. Послеоперационный период характеризуется необходимостью более длительной госпитализации и реабилитации по сравнению с малоинвазивными методами. Кроме того, микрохирургическое вмешательство сопряжено с риском развития

неврологического дефицита, частота и выраженность которого зависят от локализации АВМ и сложности операционного доступа (Gault J., 2004; Mosimann P. J., 2018; Ironside N., 2018; Kocer N., 2019).

В исследовании Dario Englot и соавт. (2012), включавшем 440 пациентов с супратенториальными артериовенозными мальформациями, подвергшихся микрохирургическому удалению, были получены значимые данные относительно контроля эпилептических приступов. В данной когорте 50% пациентов (222 случая) получили предоперационную эмболизацию, а 5% (21 пациент) – радиохирургическое лечение перед резекцией АВМ.

Важным результатом исследования явилось выявление 5% пациентов (23 случая) с рецидивирующими приступами и развитием фармакорезистентной формы АВМ-ассоциированной эпилепсии. Микрохирургическая резекция в данной когорте продемонстрировала высокую эффективность: благоприятный исход I класса по шкале Энгеля достигнут у 93% пациентов с предоперационными приступами при среднем сроке наблюдения 20,7 месяцев. Примечательно, что среди 23 пациентов с фармакорезистентными формами положительное послеоперационное течение отмечено в 91% случаев (21 пациент), хотя детальная характеристика улучшения авторами не конкретизировалась. Сравнительный анализ показал, что частота возникновения новых послеоперационных приступов у пациентов без предшествующей эпилепсии составила всего 3%, что существенно ниже показателя 7,1%, зарегистрированного в исследовании Heros R.C. (1990). Полученные данные подчеркивают преимущества микрохирургического подхода как в лечении фармакорезистентных форм АВМ-ассоциированной эпилепсии, так и в профилактике эпилептических осложнений у пациентов без исходного эпилептического синдрома.

Дополнительные данные о эффективности хирургического лечения АВМ-ассоциированной эпилепсии получены в исследовании с участием 103 пациентов, в котором продемонстрирована прогрессивная динамика в достижении контроля над приступами: 77% случаев через 1 год после операции, 79% через 2 года и 84% при 10-летнем наблюдении (Fennell V. S., 2018). Эти результаты согласуются с

данными других авторитетных исследований в области хирургического лечения АВМ (Yeh H. S., 1993; Piepgras D. G., 1993; Baranoski J. F., 2014; Fennell V. S., 2018).

Особого внимания заслуживают результаты отечественных авторов под руководством Ш.Ш. Элиавы (2021). В работе проанализированы исходы лечения 160 пациентов с неразорвавшимися артериовенозными мальформациями, из которых 128 подверглись микрохирургической резекции, а 31 (19,4%) пациенту проведена предоперационная эмболизация. Эпилептические приступы наблюдались у 99 (61,9%) пациентов, причем в 86% наблюдений приступы носили генерализованный характер. При среднем сроке наблюдения 59 месяцев (от 13 до 108 месяцев) эффективность хирургического лечения в отношении контроля эпилептической активности оказалась высокой: благоприятный исход I класса по шкале Engel достигнут у 50 (84,8%) пациентов, исходы IIa, IIIa и IV класса зарегистрированы у 2, 4 и 3 пациентов соответственно.

Эти данные подтверждают высокую эффективность комбинированного хирургического подхода (микрохирургическое удаление с предоперационной эмболизацией) в лечении АВМ-ассоциированной эпилепсии, демонстрируя устойчивые положительные результаты в долгосрочной перспективе.

Анализ современных исследований убедительно демонстрирует, что микрохирургическая резекция мальформаций обеспечивает наиболее высокие показатели контроля эпилептических приступов, что подтверждается данными различных научных работ. Согласно опубликованным результатам, полное устранение приступов (I класс по шкале Engel) после хирургического вмешательства достигается у 52–100% пациентов (Cao Y., 2011; Hyun S.-J., 2012). Эти данные позволяют рассматривать микрохирургический метод как наиболее эффективный вариант лечения АВМ-ассоциированной эпилепсии (Крылов В. В., 2022; Lawton M. T., 2015; Soldozy S., 2020; Eliava S., 2021; Prablek M., 2021).

Стереотаксическая радиохирургия в настоящее время занимает важное место в арсенале методов лечения АВМ, представляя собой эффективную и безопасную альтернативу микрохирургическому удалению и эндоваскулярной эмболизации (Soldozy S., 2020). Суть метода заключается в точном фокусированном подведении

однократной высокой дозы ионизирующего излучения (18–28 Гр) непосредственно к патологическому сосудистому образованию с минимальным воздействием на окружающие здоровые ткани.

Основными показаниями к применению СРХ являются случаи, когда:

1. АВМ расположена в функционально значимых зонах головного мозга (речевые, моторные центры, стволовые структуры);
2. имеются высокие риски интраоперационных осложнений при традиционном хирургическом подходе;
3. существуют противопоказания к проведению эндоваскулярного вмешательства (Szeifert G. T., 2013).

Многочисленные клинические исследования подтверждают высокую эффективность СРХ при лечении АВМ диаметром менее 3 см, где показатели полной ее облитерации достигают 70–90% (Ding D., 2015). Важным преимуществом метода является его неинвазивность и возможность проведения у пациентов с высоким операционным риском. Однако следует учитывать, что эффект от радиохирургического лечения развивается постепенно (в течение 1–3 лет), что требует тщательного динамического наблюдения за пациентом в этот период.

Метаанализ N. Ironside и соавт. (2018) выявил статистически значимые предикторы успешного контроля эпилептических приступов после радиохирургического лечения АВМ. К ним относятся:

- генерализованный характер приступов
- малое количество предшествующих эпизодов (<5)
- наличие кровоизлияния в анамнезе
- достижение полной облитерации мальформации

Согласно данным исследования, полная облитерация АВМ является ключевым фактором успеха – среди пациентов с тотальным закрытием сосудистого русла 75,1% (330/450) достигли полного контроля приступов, тогда как при частичной облитерации этот показатель составил лишь 42,5% (145/321). Интересно, что предшествующие вмешательства (эмболизация в 13,5% случаев,

микрохирургическая резекция в 6,7%) не оказывали значимого влияния на конечные результаты, что было подтверждено в последующем исследовании Y. Hung и соавт. (2020).

В мета-анализе, выполненном J. van Beijnum et al. (2011), приводятся данные о низкой степени облитерации АВМ после проведения радиохирургии, что делает этот метод лечения менее приоритетным выбором для пациентов, требующих быстрого купирования эпилептического синдрома. Тем не менее, метод сохраняет свою ценность для лечения:

- небольших (<3 см) АВМ в функционально значимых зонах
- АВМ, связанных с высоким хирургическим риском
- рецидивов после других методов лечения.

Полученные данные согласуются с результатами более раннего метаанализа J. Baranoski et al. (2014), подтверждая важность достижения полной облитерации для долгосрочного контроля эпилепсии.

Современные исследования позволили выделить несколько специфических механизмов противоэпилептического эффекта стереотаксической радиохирургии при артериовенозных мальформациях. К ним относятся нейромодуляция мозговой паренхимы с формированием защитного глиального барьера, ишемические изменения в области мальформации и уменьшение феномена сосудистого обкрадывания (Levegrün S., 2004; Lv X., 2010; Ironside N., 2018). Указанные эффекты опосредованы вторичными изменениями мозговой ткани, выраженность которых зависит от дозы облучения (Chang S. D., 1997). Морфологическим субстратом данных изменений служат валлеровская дегенерация в прилежащих к АВМ нервных трактах, выявляемая при МР-трактографии (Yeo S. S., 2012), а также необратимое повреждение эндотелиальных клеток с последующей пролиферацией гладкомышечных клеток и сужением сосудистого просвета (Tu J., 2006). Совокупность этих процессов — стеноз как сосудов самой мальформации, так и питающих артерий — приводит к ишемическим изменениям в перифокальной зоне, что, в свою очередь, может влиять на характер и частоту эпилептических приступов.

Метаанализ J. Baranoski et al. (2014), включивший 137 исследований (13 698 пациентов), показал, что СРХ характеризуется:

- наименьшей смертностью (0,5 на 100 человеко-лет)
- минимальной частотой осложнений (5,1%)
- низкой частотой полной облитерации (38% против 96% при микрохирургии).

В 2018 году N. Ironside с соавт. опубликовали результаты масштабного метаанализа, обобщившего данные 27 исследований с общим числом участников 4826 пациентов, перенесших стереотаксическую радиохирургию по поводу АВМ-ассоциированной эпилепсии. Анализ эффективности продемонстрировал, что контроля над приступами удастся достичь у 73,1% пациентов (910 из 1312), причем полная ремиссия зафиксирована в 55,7% наблюдений (597 из 1245). Вместе с тем обращает на себя внимание частота развития жизнеугрожающих состояний: эпилептический статус в послеоперационном периоде зарегистрирован у 18,7% пациентов (219 из 914).

Полученные результаты демонстрируют, что по эффективности контроля эпилепсии СРХ сопоставима с хирургическим лечением (Heros R. C., 1990; Yeh H. S., 1993; Piergras D. G., 1993; Baranoski J. F., 2014; Fennell V. S., 2018), за исключением данных отдельных исследований с исключительно высокими показателями успеха микрохирургии (93% I класса по Engel) (Whelan C. D., 2018). Частота приступов de novo после СРХ (3 – 5,2%) также соответствует данным литературы, посвященной эффективности хирургических методов (Englot D. J., 2012).

Эмболизация в большинстве клинических протоколов применяется преимущественно в качестве подготовительного этапа перед микрохирургической резекцией или радиохирургией (Pierot L., 2013). Предполагаемый противоэпилептический механизм эмболизации связан с индуцированной гипоксией эпилептогенной мозговой ткани, однако этот процесс может сопровождаться нежелательными эффектами:

1. интранидальный ангиогенез с возможным рецидивом эпилептической активности

2. формирование остаточных глиозных изменений в перинидалиальной зоне
3. сохранение дистально расположенных эпилептогенных очагов (Jahan R., 2001; Lv X., 2010; Zhang B., 2019).

Эффективность эндоваскулярной эмболизации как метода лечения АВМ-ассоциированной эпилепсии была изучена в нескольких клинических исследованиях, демонстрирующих ее умеренную эффективность. В работе В. Zhang et al. (2019) с применением этиленвинилового спирта (Onyx) исследовались 68 пациентов с эпилептическими приступами на фоне АВМ, из которых 19 получали только эндоваскулярное лечение, а 18 – комбинированную терапию (эмболизация + гамма-нож). Результаты показали, что полная облитерация АВМ, достигнутая у 51,4% пациентов (19 из 37), напрямую коррелировала с контролем над приступами. При среднем сроке наблюдения 31,2 месяца, частота избавления от приступов составила 57,9% в группе с полной эмболизацией против 44,4% при частичной окклюзии.

Столь низкая частота полной облитерации подтверждается и исследованием Х. Lv с соавт. (2010), где среди 30 пациентов с АВМ-ассоциированной эпилепсией радикальное выключение мальформации из кровотока достигнуто лишь в 4 (13,3%) случаях, однако общий показатель контроля приступов составил 70% (21 из 30). Интересно, что положительный эффект достигался поэтапно: у 18 (60%) пациентов после первой эмболизации, у 2 (6,7%) – после второй и у 1 (3,3%) – после третьей операции. Данные результаты свидетельствуют о том, что степень облитерации действительно является ключевым фактором успеха, а повторные эмболизации могут улучшать клинические исходы.

Отечественные исследования также подтверждают гетерогенность исходов лечения АВМ с эпилептическим синдромом. В работе сотрудников РНХИ им. Поленова (2009 г.), включавшей 130 пациентов, эпилептический тип течения наблюдался у 34% больных. После эмболизации гистоакрилом результаты распределились следующим образом: регресс приступов на фоне терапии — 20%, отрицательная динамика (учащение и усложнение приступов) — 11%, отсутствие значимых изменений — 27% (Андреева Е. С., 2009).

Близкие к нашим результатам данные получены в крупном исследовании НИИ им. Е.Н. Мешалкина (Кривошапкин А.Л., 2018). На крупной когорте из 365 пациентов с АВМ (эпилептический синдром у 37,5%) продемонстрирована высокая эффективность эндоваскулярного лечения: в отдаленном периоде (1–5 лет) положительная динамика по шкале Engel достигнута у 120 из 137 (87,6%) пациентов, при этом более чем у половины (55,8%) зафиксировано полное прекращение приступов. Доля пациентов без улучшения составила 12,4%, а летальность — менее 1% (0,8%).

Проведенное исследование демонстрирует клиническую эффективность эндоваскулярного подхода в купировании эпилептического синдрома, ассоциированного с АВМ. Установленная зависимость между полнотой эмболизации и регрессом приступов согласуется с данными международной литературы и обосновывает целесообразность применения данной методики. Особую ценность эмболизация приобретает в ситуациях, когда микрохирургическое удаление мальформации представляет высокий риск для пациента. Однако, как подчеркивают авторы, реализация потенциала метода возможна только при соблюдении двух условий: тщательного отбора пациентов и обязательного сопровождения эндоваскулярного вмешательства адекватной антиэпилептической терапией.

1.5 Морфологические и молекулярные основы артериовенозной мальформации

Морфологической основой церебральных АВМ является патологическое сосудистое образование ("нидус"), представляющее собой конгломерат аномально развитых сосудов с прямым артериовенозным шунтированием без промежуточного капиллярного русла (Rodrigues de Oliveira L. F., 2020). Современные представления о патогенезе АВМ базируются на экспериментальных данных, полученных на животных моделях, которые выявили ключевые молекулярные механизмы развития этой патологии (Walker E. J., 2011; Choi E.-J.,

2012; Chen W., 2013). Ключевую роль в инициации и прогрессировании АВМ играют нарушения процессов ангиогенеза в сочетании с генетическими мутациями, преимущественно затрагивающими гены семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и компоненты RAS-MAPK сигнального пути. Эти генетические изменения приводят к глубокой дисфункции эндотелиальных клеток, что проявляется нарушением дифференцировки сосудистых структур, патологическим ремоделированием сосудистой стенки и формированием аномальных прямых артериовенозных соединений. Особое значение имеет выявленная связь между мутациями в TGF- β и RAS-MAPK путях и нарушением регуляции клеточной пролиферации, что создает предпосылки для развития нестабильности сосудистой стенки и потери нормальной гистологической архитектоники сосудов (Zlokovic B. V., 2008; Xu H., 2019).

Эндотелиальные клетки (ЭК) играют фундаментальную роль в формировании сосудистой сети головного мозга, образуя не только структурную основу просвета сосудов (капилляров, артерий и вен), но и функциональный гематоэнцефалический барьер, регулирующий взаимодействие между кровью и мозговой паренхимой. Эти клетки активно участвуют в ключевых физиологических процессах, включая ангиогенез, гемостаз (коагуляцию и фибринолиз), регуляцию сосудистого тонуса и модуляцию нейровоспалительных реакций. При этом их дисфункция рассматривается как центральное звено в патогенезе артериовенозных мальформаций (Walker E. J., 2011; Fish J. E., 2020).

Процесс нормального формирования сосудистого русла требует точной артериовенозной спецификации ЭК, которая определяется сложным взаимодействием генетических факторов (в первую очередь сигнального пути NOTCH) с микросредовыми влияниями, включая механические гемодинамические силы и паракринные сигналы от окружающих клеток (Liu F., 2020). Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что нарушения в системе NOTCH-сигналинга (как гиперфункция, так и потеря функции) ассоциированы с развитием АВМ, что подтверждается исследованиями как на больных людях (Murphy P. A., 2009; Li S., 2014), так и на животных моделях (ZhuGe Q., 2009).

Хотя ЭК действительно представляют собой первичную клеточную мишень для инициации АВМ (Walker E. J., 2011; Choi E.-J., 2012; Garrido-Martin E. M., 2014; Park H., 2021; Shaligram S. S., 2022), современные исследования выявляют важную роль и других клеточных популяций в этом процессе. В частности, продемонстрировано участие перицитов (клеток сосудистой стенки) и микроглии (церебральных макрофагов) в патогенезе АВМ через механизмы межклеточного взаимодействия и модуляции микроокружения (Zhang R., 2016; Winkler E. A., 2018; Krithika S., 2021; Scherschinski L., 2022).

Экспериментальные модели на мышах показали, что даже ограниченные соматические мутации в генах *Alk1* или *Eng* (кодирующих компоненты TGF- β рецепторного комплекса) в субпопуляции ЭК способны инициировать формирование АВМ *de novo* при условии наличия ангиогенного стимула у взрослых особей (Walker E. J., 2011; Choi E.-J., 2012). Интересно, что анализ спорадических АВМ (как церебральных, так и внечерепных) выявил мозаичный характер мутаций в генах RAS-MAPK пути, обнаруживаемых лишь в небольшой фракции ЭК (Couto J. A., 2017; Al-Olabi L., 2018; Nikolaev S. I., 2018), что подчеркивает сложный, многофакторный характер патогенеза этих сосудистых мальформаций.

Экспериментальные исследования демонстрируют, что активация онкогенных форм *Kras* (G12D и G12V) в эндотелиальных клетках головного мозга достаточна для индукции АВМ в мышинных моделях (Park H., 2021; Fish J. E., 2020). Эти данные указывают на критическую роль нарушений внутриклеточной сигнализации в ЭК через RAS/MAPK-путь в инициации сосудистых мальформаций. Помимо генетических изменений, важное значение имеют фенотипические трансформации ЭК, включая воспалительную активацию и эндотелиально-мезенхимальный переход, которые способствуют прогрессированию АВМ и повышают риск геморрагических осложнений (Fish J. E., 2020).

Морфологический анализ выявил характерную особенность сосудов АВМ — недостаточное покрытие перицитами и гладкомышечными клетками по сравнению

с нормальными сосудами, что является одним из ключевых факторов их структурной несостоятельности и склонности к кровоизлияниям (Winkler E. A., 2018).

Нейровоспалительные процессы также играют существенную роль в патофизиологии АВМ. В пораженной ткани как у человека, так и в экспериментальных моделях обнаруживается значительная инфильтрация иммунными клетками, включая макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты, даже при отсутствии кровоизлияний (Guo Y., 2012; Guo Y., 2014). В частности, исследования на мышях с дефицитом *Alk1* показали активное участие *Cx3cr1*⁺ микроглии и *Ccr2*⁺ макрофагов в формировании и прогрессировании АВМ (Zhang R., 2016), что подчеркивает важность нейроиммунных взаимодействий в патогенезе этих сосудистых мальформаций.

1.6 Роль микроглии и макрофагов в патогенезе артериовенозной мальформации

В физиологических условиях микроглия равномерно распределена в ткани головного мозга, выполняя важные гомеостатические функции. Однако при патологических состояниях, включая развитие артериовенозных мальформаций, происходит активация микроглии, степень которой коррелирует с тяжестью повреждения мозговой ткани (Speth C., 2005). Этот процесс активации сопровождается нарушением целостности гематоэнцефалического барьера за счет изменения экспрессии белков плотных контактов и повышения сосудистой проницаемости (Zlokovíc B. V., 2008).

Макрофаги, мигрирующие из костного мозга, составляют основную популяцию иммунных клеток, инфильтрирующих зону ангиогенеза при АВМ (НАО Q., 2008). Эти клетки выполняют ключевые функции в патологическом очаге, включая фагоцитоз и рекрутинг дополнительных иммунных клеток из периферической крови. Исследования показывают, что как микроглия, так и макрофаги активно накапливаются в зоне АВМ, причем их присутствие отмечается

как в образцах с кровоизлияниями, так и без них (Guo Y., 2014). Это свидетельствует о том, что инфильтрация макрофагами является не следствием, а скорее компонентом патологического процесса при АВМ.

Современные данные указывают на преобладание мононуклеарных клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов) среди воспалительных инфильтратов в ткани АВМ (Wright R., 2020). Особый интерес представляет фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), который демонстрирует повышенную экспрессию в АВМ и участвует в регуляции пролиферации и апоптоза сосудистых клеток (Chen G., 2012).

Парадоксальным образом, несмотря на нарушение миграционной способности моноцитов в моделях с дефицитом Eng (Zhu W., 2017), в зоне АВМ как в моделях с делецией Eng, так и Alk1 наблюдается увеличение количества макрофагов (Chen W., 2013; Choi E.-J., 2014). Это явление может объясняться стойкой инфильтрацией и провоспалительной дифференцировкой моноцитов в патологическом очаге (Zhang R., 2016), что подчеркивает сложный характер нейровоспалительных процессов при АВМ.

Исследование R. Zhang и соавт. (2016) продемонстрировало динамику рекрутинга макрофагов в ангиогенные зоны головного мозга при формировании АВМ. Было установлено, что на начальных этапах после ангиогенной стимуляции наблюдается относительно низкая инфильтрация макрофагами, тогда как на поздних стадиях развития АВМ их количество значительно возрастает. Наибольший интерес представляют данные о поведении Eng-дефицитных макрофагов, которые характеризуются замедленной, но более устойчивой инфильтрацией в церебральные ангиогенные очаги по сравнению с нормальными макрофагами. Эти наблюдения позволяют предположить, что накопление макрофагов в зоне АВМ может быть обусловлено двумя взаимосвязанными процессами: продолжительной инфильтрацией и нарушением клиренса макрофагов, происходящих из костного мозга (Shen F., 2014).

Современные исследования выявили новый патогенетический механизм, связанный с повышенным уровнем растворимого эндоглина (ENG) в тканях АВМ

человека. Биохимический анализ показал, что растворимый ENG способен активировать микроглию, индуцируя экспрессию широкого спектра ангиогенных и провоспалительных медиаторов, включая VEGF, TNF- α , IL-6, компоненты инфламмасомы (NLRP3, ASC, каспаза-1) и IL-1 β , а также протеолитические ферменты (MMP-2 и MMP-9). Эти молекулы играют ключевую роль в патологическом ремоделировании сосудистой стенки и формировании диспластических сосудов (Park E. S., 2022). Полученные данные свидетельствуют о существовании сложного взаимодействия между эндотелиальными клетками и микроглией, при котором растворимый ENG, продуцируемый ЭК, может опосредовать дисфункцию микроглии, что в свою очередь усугубляет патологические изменения сосудов через выработку воспалительных и ангиогенных факторов. Этот механизм может объяснять ранее наблюдаемые эффекты растворимого ENG в развитии АВМ (Chen C.-J., 2019).

Дополнительным фактором, способствующим агрегации макрофагов в зоне АВМ, является высокое напряжение сдвига стенки (WSS), характерное для патологических артериовенозных шунтов. Физиологические исследования показали, что WSS активирует провоспалительные сигнальные пути в ЭК, включая NF- κ B-зависимую экспрессию молекул адгезии (VCAM-1) и хемоаттрактантов (MCP-1), что приводит к усиленному рекрутингу макрофагов (Ahn S. M., 2016). Образующийся в результате порочный круг хронического воспаления способствует:

1. Патологическому ремоделированию сосудистой стенки
2. Прогрессированию структурных аномалий сосудов
3. Усугублению клинического фенотипа АВМ (Zhu W., 2017).

Таким образом, рассмотрение механизмов действия макрофагов при ремоделировании сосудов, патогенезе и прогрессировании АВМ может улучшить терапевтические стратегии, альтернативные хирургическому вмешательству.

Современные данные о ключевой роли макрофагов в патогенезе АВМ открывают новые возможности для разработки нехирургических терапевтических стратегий. Макрофаги существенно влияют на тяжесть фенотипа АВМ через

несколько взаимосвязанных механизмов: стимуляцию патологического ангиогенеза, активацию провоспалительных сигнальных путей (EP2-NF- κ B-COX2 и TLR4/MyD88), а также секрецию протеолитических ферментов, вызывающих деструкцию эндотелиальных клеток. Примечательно, что эти же клетки в физиологических условиях играют важную роль в процессах тканевого ремоделирования и репарации, выделяя широкий спектр протеаз и факторов роста (Krenkel O., 2017).

Многофункциональность макрофагов в сосудистом ремоделировании проявляется через четыре основных аспекта их активности:

1. Инициация воспалительного ответа посредством секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов, обеспечивающих рекрутинг других иммунных клеток
2. Очищение тканей от клеточного детрита и патогенов через механизмы фагоцитоза
3. Модификация внеклеточного матрикса за счет выработки матриксных металлопротеиназ
4. Регуляция ангиогенеза путем контроля пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки (La Sala A., 2012)

Отдельного внимания заслуживает подпопуляция TIE2-экспрессирующих макрофагов, обладающих выраженными ангиогенными свойствами, которые реализуются через ANGPT-TIE сигнальный путь (La Sala A., 2012). Последние исследования выявили способность микроглии и макрофагов модулировать ангиогенез через регуляцию субпопуляций эндотелиальных клеток посредством SPP и IGF сигнальных путей, что было продемонстрировано на модели повреждения спинного мозга (Yao C., 2022). Дополнительным механизмом участия макрофагов в сосудистом ремоделировании является их способность контролировать рекрутинг перицитов вокруг новообразованных сосудов через повышенную экспрессию PDGFB (Spiller K. L., 2014).

Важным аспектом регуляции ангиогенеза макрофагами является их способность активировать аутокринную петлю обратной связи через сигнальный

путь COX2-PGE2-EP2-NF-κB-COX2. Циклооксигеназа-2 (COX2) — ключевой фермент воспалительного ответа — демонстрирует повышенную экспрессию в эндотелиальных клетках и медиальном слое сосудов в АВМ человека, играя существенную роль в их патологическом росте и ремоделировании. Простагландин E2 (PGE2), основной продукт COX2 и важный медиатор сосудистого ремоделирования, обнаруживается в повышенных концентрациях как в эндотелиальных клетках АВМ, так и в периваскулярных воспалительных клетках (Keränen S., 2021).

Существенное значение имеет способность COX2 усиливать воспалительный ответ через активацию сигнального каскада COX2-PGE2-EP2-NF-κB в макрофагах. Клинические исследования подтвердили корреляцию между экспрессией EP2 и COX-2 с интенсивностью макрофагальной инфильтрации при сосудистых патологиях головного мозга (Aoki T., 2017). Экспериментальное применение антагонистов EP2 продемонстрировало значительное снижение инфильтрации макрофагов и замедление прогрессирования сосудистых поражений, что указывает на перспективность данного подхода для терапии АВМ.

Параллельно макрофаги участвуют в патогенезе АВМ через активацию толл-подобного рецептора 4 (TLR4), который в значительных количествах экспрессируется на их поверхности (Mitsui K., 2020). Активация TLR4 приводит к образованию сигнального комплекса с адаптерным белком MyD88 и IRAK-киназами, что инициирует выработку провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6) и хемокинов (MCP-1, CXCL) (Michelsen K. S., 2004). Этот процесс способствует переходу макрофагов в провоспалительный фенотип и играет важную роль в прогрессировании сосудистых повреждений. Ключевым звеном данного каскада является активация IKKβ-киназы, приводящая к фосфорилированию и деградации IκB с последующей ядерной транслокацией NF-κB и активацией генов воспаления (Aoki T., 2017).

1.7 Воспалительный и глиальный ответ при артериовенозной мальформации

Нейтрофилы как важные эффекторы врожденного иммунитета также вовлечены в патологические процессы при АВМ. Эти клетки обладают выраженной пластичностью, способны динамически изменять свой фенотип в ответ на микроокружение и играют ключевую роль в остром воспалительном ответе при повреждении тканей (Scalerandi M. V., 2018). При наличии АВМ нейтрофилы могут способствовать:

- Развитию окислительного стресса через выработку активных форм кислорода
- Дестабилизации сосудистой стенки за счет секреции протеолитических ферментов
- Поддержанию хронического воспаления через взаимодействие с другими иммунными клетками.

Несмотря на ограниченное количество исследований, посвященных роли нейтрофилов в патогенезе АВМ, имеющиеся данные свидетельствуют об их значительном участии в развитии сосудистой патологии. Гистологические исследования хирургических образцов АВМ головного мозга (n=85) выявили выраженную периваскулярную инфильтрацию нейтрофилами и их адгезию к сосудистым стенкам в 60% случаев (51/85 образцов) (Chen Y., 2008; Järvelin P., 2020). Высокую диагностическую ценность представляет нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, которое служит надежным маркером интенсивности воспалительного процесса в сосудистой стенке. Клинические наблюдения демонстрируют значимую корреляцию между повышенным нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением и неблагоприятным прогнозом при разрывах АВМ (Zhang J., 2017). Патогенное действие нейтрофилов при АВМ реализуется через несколько механизмов: образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) (Bonaventura A., 2020; Shimada K., 2021), стимуляцию патологического ангиогенеза (Massena S., 2015; Wang J., 2017), а также за счет формирования

устойчивых комплексов MMP-9/NGAL (нейтрофильная желатиназа-ассоциированный липокалин), которые усиливают протеолитическую активность матриксных металлопротеиназ и способствуют деструкции сосудистой стенки (Ardi V. C., 2007).

Что касается лимфоцитов, то их участие в патогенезе АВМ изучено значительно меньше. Иммуногистохимические исследования показывают, что в тканях АВМ присутствуют различные популяции иммунных клеток, включая нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги и лимфоциты, однако последние представлены в значительно меньшем количестве по сравнению с другими воспалительными элементами (Wright R., 2020). Работа Y. Chen et al. (2008) подтверждает относительно низкую представленность Т- и В-лимфоцитов в очагах АВМ по сравнению с макрофагами и нейтрофилами. Интересно, что Т-лимфоциты преимущественно обнаруживаются в интактных (неразорвавшихся) АВМ, тогда как В-лимфоциты и плазматические клетки встречаются редко и обычно ассоциированы с зонами скопления Т-клеток (Guo Y., 2014). Несмотря на эти наблюдения, конкретные механизмы влияния лимфоцитов на развитие и прогрессирование АВМ остаются малоизученными и требуют дальнейших исследований.

Особое место в патогенезе АВМ занимают астроциты, которые реагируют на сосудистую патологию посредством реактивного астроглиоза. В спорадических случаях АВМ человека отмечается появление аномальных астроцитов с повышенной экспрессией глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и виментина, что связано с нарушением сигнальных путей ретиноевой кислоты (Thomas J. M., 2021). Астроциты, являясь ключевым компонентом нейрососудистой единицы, формируют специализированные структуры — глиальные лимитансы, которые окружают эндотелиальные клетки мозговых сосудов и участвуют в регуляции капиллярообразования (Winkler E. A., 2019). Эти данные подчеркивают сложное взаимодействие между сосудистыми и глиальными элементами в патогенезе АВМ.

Совокупность представленных данных о клеточном составе АВМ и молекулярных механизмах их формирования открывает новые перспективы для разработки таргетных фармакологических подходов к лечению данной патологии. Понимание роли различных клеточных популяций в прогрессировании АВМ позволяет идентифицировать потенциальные мишени для терапевтического воздействия, направленного на предотвращение роста и разрыва сосудистых мальформаций.

1.8 Заключение

Являясь врожденными сосудистыми пороками развития, артериовенозные мальформации головного мозга наиболее часто диагностируются у лиц молодого возраста (20–40 лет) после дебюта таких клинических событий, как кровоизлияние, эпилептический приступ или появление очаговой неврологической симптоматики. Частота геморрагических осложнений при церебральных АВМ оценивается в 2–4% в год, а риск повторного кровоизлияния существенно возрастает после первого эпизода. Эпилепсия встречается у 20–25% пациентов и во многом определяется локализацией мальформации (лобные и височные доли, кортикальные участки), ангиоархитектоникой (питание из бассейна средней мозговой или задней мозговой артерии, поверхностное венозное дренирование, варикозное расширение вен) и наличием структурных изменений в перифокальной зоне (глиоз, отложения гемосидерина).

Современные методы лечения АВМ с эпилептическим типом течения включают:

- Консервативная терапия: противоэпилептические препараты при неразорвавшихся АВМ; эффект часто ограничен, особенно при фармакорезистентной форме;
- Микрохирургическая резекция: золотой стандарт для пациентов молодого возраста с высоким риском кровоизлияния и фармакорезистентной

эпилепсии – обеспечивает радикальное удаление очага и в 52–100% случаев достижение I класса по шкале Engel;

- Стереотаксическая радиохирургия (СРХ): неинвазивный метод, особенно эффективен при АВМ <3 см в функционально значимых зонах (полная облитерация в 70–90% случаев, контроль приступов у 55–75% пациентов в долгосрочной перспективе);

- Эндоваскулярная эмболизация: чаще используется как предоперационный этап; полная окклюзия связана с лучшим контролем эпилепсии, однако имеет ограниченную доказательную базу как самостоятельный метод.

Оптимальный выбор тактики лечения должен основываться на мультидисциплинарной оценке: возраст пациента, история кровоизлияний, ангиоархитектонические особенности АВМ и характеристики эпилептического синдрома. Важнейшими факторами риска повторных геморрагий являются пересечённый разрыв АВМ, крупный размер (>3 см), ассоциированные аневризмы и варикозное расширение дренирующих вен.

Таким образом, проблема АВМ с эпилептическим типом течения требует комплексного и междисциплинарного подхода, объединяющего хирургические и инновационные немедикаментозные методы лечения, а также углублённое изучение патогенетических и прогностических факторов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании проблемной комиссии «Нейронауки» (протокол № 9-2022 от 22 ноября 2022 г.) в РНХИ им. А.Л. Поленова – филиале ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Работа выполнена в соответствии с принципами биоэтики, с получением информированного согласия пациентов и одобрения этического комитета.

Диссертационная работа включает два независимых параллельных исследования:

1. Ретроспективное – анализ клинических данных 60 пациентов с АВМ с эпилептическим типом течения;
2. Проспективное – морфологическое исследование операционного материала 27 пациентов с АВМ (14 с эпилепсией, 13 без).

2.1 Характеристика ретроспективного исследования

Критерии включения: верифицированная супратенториальная АВМ (ангиография/МРТ-ангиография), наличие ≥ 1 эпилептического приступа в анамнезе, полные клинико-рентгенологические данные, ЭЭГ.

Критерии исключения: субтенториальная локализация АВМ, сопутствующая церебральная патология (опухоли, инсульты), возраст до 18 лет.

Для обеспечения сопоставимости групп применён метод псевдорандомизации (PSM) по полу и шкале Spetzler–Martin. Из 77 пациентов с эпилептическим синдромом отобраны 60 (по 30 в группу тотальной/субтотальной и частичной эмболизации).

Локализация АВМ определялась по данным ангиографии и МРТ с выделением следующих зон: лобная доля, теменная доля, височная доля, затылочная доля, глубинные и подкорковые структуры.

2.2 Клинико-неврологическое обследование

Обследование включало осмотр профильными специалистами (нейрохирург, невролог, офтальмолог, ЛОР, терапевт) и лабораторную диагностику. Функциональный статус оценивался по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Типы эпилептических приступов классифицированы по рекомендациям ILAE (Scheffer I. E., 2017), частота приступов – по критериям AANI (Munger Clary H., 2022). Исходы хирургического лечения оценены по шкале Энгеля (Engel J., 1993).

2.3 Нейровизуализационные методы

Диагноз АВМ верифицировался с применением комплекса нейровизуализационных методов: церебральной ангиографии (ЦАГ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Церебральная ангиография являлась наиболее информативным методом. Исследования проводились на ангиографическом оборудовании Philips Integris Allura и Allura Xper 20/20. Диагностический алгоритм включал панангиографию с последовательным контрастированием всех питающих бассейнов и, при необходимости, селективную ангиографию.

МСКТ выполнялась на томографе Brilliance 6S (Philips). Протокол исследования позволял верифицировать локализацию и объём АВМ, а также выявлять ишемические поражения, внутримозговые гематомы и гидроцефалию.

МРТ проводилась на аппарате Signa Excite 1.5T (General Electric). Стандартный протокол включал получение T1- и T2-взвешенных изображений, а также МР-ангиографию в режиме TOF.

2.4 Электроэнцефалография с видеомониторингом

ЭЭГ выполнялась до операции и в послеоперационном периоде (через 3, 6 и 12 месяцев) с использованием электроэнцефалографа NicOne (Viasys) по системе «10–20» с видеорегистрацией. Проводился 12-часовой ночной видео-ЭЭГ-мониторинг с функциональными пробами.

Анализ ЭЭГ включал:

1. Визуальный анализ и дифференциацию артефактов;
2. Количественную оценку ритмов (альфа, бета, тета, дельта) и выделение патологических графоэлементов (спайки, острые волны, комплексы «спайк–волна»);
3. Интерпретацию с учётом клинико-неврологического статуса.

Особое внимание уделялось фокальной или билатеральной медленноволновой активности и эпилептиформным паттернам.

2.5 Хирургическое лечение

2.5.1 Эмболизация артериовенозной мальформации

Эмболизация позиционировалась как первичный этап лечения, рассматриваемый как самостоятельный метод радикальной терапии. Вмешательство выполнялось под общей анестезией из трансфеморального доступа. Использовались неадгезивные эмболизирующие материалы.

На этапе суперселективной ангиографии анализировались характер кровотока в выбранном сегменте АВМ, наличие коллатеральных перетоков, особенности дренирующих вен. При возникновении рефлюкса введение материала приостанавливалось. Критическим требованием являлось предотвращение миграции эмболизата в дренирующие вены до полной окклюзии целевого

фрагмента АВМ. Контроль осуществлялся многовекторной ангиографией и трёхмерной визуализацией в режиме Xper-СТ.

2.5.2 Микрохирургическая резекция артериовенозной мальформации

Микрохирургическое удаление АВМ выполнялось при развитии геморрагических осложнений. Операции проводились с использованием операционного микроскопа. Для уточнения локализации АВМ, дифференцировки питающих артерий и дренирующих вен применялись контактная доплерография и интраоперационное УЗИ.

Удаление мальформации осуществляли по принципу «от артерий к венам»: сначала клипировались или коагулировались питающие сосуды, после полной мобилизации клубка окклюзировалась дренирующая вена. Контроль радикальности резекции осуществлялся методом интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зелёным.

2.6 Послеоперационное наблюдение

Контрольное обследование проводилось через 6 и 12 месяцев после операции.

Оценивались:

- радикальность эмболизации (церебральная ангиография, МРТ с контрастированием);
- неврологическая динамика (очаговая симптоматика, шкала mRS);
- эпилептическая активность (ЭЭГ, частота и тип приступов, шкалы ILAE, AANI, Engel).

Радикальность окклюзии АВМ контролировалась МРТ в режиме 3D TOF с контрастным усилением. При подозрении на реканализацию выполнялась панангиография.

2.7 Характеристика проспективного исследования

Проведено морфологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование операционного материала 27 пациентов с АВМ головного мозга. Критерием включения в основную группу являлось наличие гистологически верифицированной АВМ в сочетании с клинической картиной эпилепсии. Контрольную группу составили пациенты с АВМ без эпилептического синдрома.

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 ×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.

2.8 Гистологическое и гистохимическое исследование

Образцы биопсии, полученные в ходе исследования, фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина на протяжении 24 часов. По завершении фиксации материал отмывали и обезвоживали с помощью изопропилового спирта с возрастающей концентрацией (реагент IsoPrep, производитель «БиоВитрум», Россия). После фиксации в формалине материал в кассетах промывался в проточной воде 20 минут. Затем кассеты помещались в корзину, которая загружалась в реторту гистопроцессора. В гистопроцессоре материал обезвоживался, проходил через промежуточную среду и уплотнялся парафином. Для гистопроцессора вакуумного закрытого типа SAKURA Tissue-Tek VIP (Япония) использовался следующий протокол проводки материала.

Протокол проводки

1. Спирт изопропиловый – 40 минут
2. Спирт изопропиловый – 1 час
3. Спирт изопропиловый – 1 час
4. Спирт изопропиловый – 1 час 10 минут
5. Спирт изопропиловый – 1 час 20 минут
6. Ксилол – 1 час
7. Ксилол - 1 час 30 минут
8. Парафин – 2 часа
9. Парафин – 2 часа
10. Парафин – 2 часа 30 минут
11. Парафин – 3 часа

Для изготовления парафиновых срезов использовался автоматизированный ротационный микротом Leica RM2265 (Германия). На данном микротоме

производились срезы толщиной 1-2мкм с их расправлением в водяной бане Leica HI1210 (Германия). Окрашивание срезов осуществлялось в гистостейнере Thermo Scientific Gemini AS (США).

Протокол окраски

Депарафинизация (общая для любой окраски в гистостейнере)

1. Ксилол – 5 минут
2. Ксилол – 10 минут
3. Ксилол – 5 минут
4. Этиловый спирт – 5 минут
5. Этиловый спирт – 10 минут
6. Дистиллированная вода – 1 минута
- Окраска гематоксилином и эозином
1. Гематоксин Майера (делаем сами) – 10 минут
2. Водопроводная вода – 1 минута
3. Эозин (делаем сами) – 5 сек
4. Дистиллированная вода – 20 сек
5. Изопропиловый спирт – 1 минута
6. Изопропиловый спирт – 2 минуты
7. Ксилол – 2 минуты
8. Ксилол – 1 минута

Для выявления соединительнотканых структур применялась окраска по ван Гизону с реактивами «БиоВитрум».

- Окраска по ван Гизону
- 1. Гематоксин – 30 минут
- 2. Водопроводная вода – 1 минута
- 3. Пикрофуксин – 10 минут
- 4. Спирт этиловый – 40 сек
- 5. Спирт этиловый – 1 минута
- 6. Спирт этиловый – 1 минута

7. Ксилол – 2 минуты

8. Ксилол – 1 минута

Для выявления эластических волокон вручную применялась окраска резорцин-фуксином Вейгерта с подкрашиванием по ван Гизону.

Гистохимическое исследование эластических волокон проводили с использованием окраски резорцин-фуксином Вейгерта в комбинации с методом ван Гизон. Протокол окрашивания включал следующие этапы: депарафинизацию срезов в ксилоле и этиловом спирте с последующей промывкой в дистиллированной воде; инкубацию в растворе резорцин-фуксина Вейгерта в течение 2 часов при температуре 56°C; промывку дистиллированной водой; докрашивание ядер гематоксилином Майера (5 минут) с последующей дифференцировкой в горячей водопроводной воде; заключительное окрашивание пикрофуксином (30 секунд) и быструю дифференцировку в трех сменах этилового спирта (по 3 секунды в каждой).

Окрашенные срезы заключались под покровное стекло при помощи аппарата для заключения гистологических срезов Leica CV5030 (Германия) с использованием гистологической монтирующей среды Biovitrum Mounting Media или Витрогель (Россия) и длинных покровных стекол 24x50/60мм.

При гистологической оценке интраоперационного материала анализировались все поля зрения образца. Повышенное внимание уделялось следующим структурным изменениям:

- Глиозу — выраженность астроцитарной реакции в перифокальной зоне.
- Периваскулярному отёку — расширение периваскулярного и перицеллюлярного пространства.
- Гемосидерозу — отложению продуктов распада крови в виде пигментных гранул вокруг сосудов.
- Тромботическим изменениям и наличию эмболизита в просвете сосудов.

- Патологическим изменениям сосудистой стенки — утолщению интимы, пролиферации гладкомышечных элементов, фиброза.
- Нарушениям микроциркуляции — ишемическим очагам и локальным кровоизлияниям.
- Воспалительным инфильтратам — периваскулярной и интерстициальной клеточной инфильтрации

Эти параметры оценивались с точки зрения их выраженности и распространённости, что обеспечивало качественно-количественную характеристику тканевых изменений, ассоциированных с АВМ и её окружающей зоной, в соответствии с классической методикой.

2.9 Иммуногистохимическое исследование и морфометрический анализ

Депарафинизированные и регидратированные тканевые срезы для подавления эндогенной пероксидазы обрабатывали 3% раствором пероксида водорода (экспозиция 5 минут) с последующей отмывкой в дистиллированной воде. Антигенная детекция проводилась методом теплового демаскирования: образцы нагревали на водяной бане (Thermo Scientific) в растворе ЭДТА (pH 9,0). После двукратной отмывки в трис-буфере с Tween 20 (по 5 минут) для блокировки неспецифического связывания наносили 5% раствор бычьего сывороточного альбумина (инкубация 20 минут). Инкубацию с первичными антителами выполняли при +4°C в течение 18 часов. Затем наносили вторичные антитела (30 минут), после чего следовала двукратная промывка в трис-буфере с Tween 20. Ядра клеток докрашивали гематоксилином, препараты заключали под покровное стекло. Учет и оценку экспрессии маркеров проводили двумя методами: визуально с использованием светового микроскопа Leica DM 1000 (Leica Microsystems, Япония) и путем цифрового анализа сканированных изображений, полученных на гистосканере Aperio AT2 (Leica Biosystems, США).

Реакция проводилась с антителами к: Ang1, Ang2, Ki-67, MHC1, CD34, NeuroD1, NG2, CD117, PrgRc, ErgRc, SSTR2, GH, SMA, GFAP, DOG1. Оценка уровня экспрессии осуществлялась количественно по каждой морфологической зоне: сосудистая стенка АВМ и перифокальная зона. Шкала оценки интенсивности экспрессии включала пять градаций: 0 баллов — отсутствие иммунореактивности; 1 балл — положительная экспрессия в 1–25% структур; 2 балла — в 26–50%; 3 балла — в 51–75%; 4 балла — при экспрессии более чем в 76% исследуемых клеток или структур (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика использованных антител.

Антитело	Фирма-производитель	Разведение	Выявляет
Ang1 (кролик)	abnova	1:50, pH 9,0	Ангиопозтин 1 типа
Ang2 (кролик)	Thermo scientific	1:100, pH 6,0	Ангиопозтин 2 типа
Ki-67 (мышь)	DAKO	1:100, pH 9,0	Индекс пролиферативной активности
MHC1 (мышь)	abcam	1:500, pH 6,0	Главный комплекс иммуногистосовместимости 1 типа
CD34 (мышь)	DAKO	1:50, pH 9,0	Маркер эндотелия, экспрессируется также на телоцитах
PrgRc (мышь)	DAKO	1:50, pH 9,0	Прогестероновые рецепторы
ErgRc (кролик)	Diagnostic biosystems	Rtu, pH 9,0	Эстрогеновые рецепторы
GH (кролик)	invitrogen	1:250, pH 9,0	Гормон роста
SSTR2 (кролик)	abcam	1:100, pH 9,0	Соматостатиновые рецепторы 2 типа
NeuroD1 (мышь)	Novus bio	1:100, pH 6,0	Транскрипционный фактор нейрогенной и эндокринной дифференцировки
NG2 (кролик)	abcam	1:200, pH 9,0	Перициты
CD117 (мышь)	Novus bio	1:100, pH 9,0	Телоциты
DOG1 (мышь)	Novus bio	Rtu, pH 9,0	Телоциты
SMA (мышь)	DAKO	1:100, pH 6,0	Гладкомышечные клетки и перициты
GFAP (мышь)	Diagnostic biosystems	1:100, pH 6,0	Астроциты

2.10 Иммунофлуоресцентное исследование

Трем пациентам с верифицированными АВМ (двое из которых имели эпилептический синдром) выполнено иммунофлуоресцентное исследование парафиновых срезов ткани головного мозга. Использовались следующие комбинации антител (коктейли): SSTR2/DOG1, SSTR2/CD34 и SSTR2/SMA. Концентрации антител и условия инкубации соответствовали описанным выше для иммуногистохимического метода. Alexa Fluor 488® goat anti-rabbit (Abcam, Великобритания, 1:1000) и Alexa Fluor 647® goat anti-mouse (Abcam, Великобритания) были использованы в качестве вторичных антител. Срезы были контрастно окрашены DAPI (AppliChem). В результате сигнал SSTR2 был виден как красная флуоресценция. Сигналы DOG1, CD34, SMA были видны как зеленая флуоресценция. Контрастированные ядра были видны как синяя флуоресценция. Препараты были проанализированы с помощью микроскопа Leica DM6000B (Германия).

2.11 Трансмиссионная электронная микроскопия

Электронная микроскопия АВМ проводилась 2 пациентам с АВМ с эпилептическим типом течения. Биопсийный материал, предназначенный для электронно-микроскопического анализа, был получен в течение первых шести часов после завершения хирургического вмешательства. Протокол пробоподготовки включал многоэтапную схему фиксации и дегидратации, соответствующую стандартам ультраструктурного исследования.

Фрагменты ткани АВМ размером не более 1–2 мм подвергали первичной фиксации в 2,5% растворе глутарового альдегида на 0,1 М фосфатном буфере (PBS) в течение 60 минут при контролируемом температурном режиме. По окончании фиксации образцы отмывали в PBS (30 минут). Постфиксацию проводили 1% раствором тетраоксида осмия (OsO_4) в течение 1 часа с последующим 30-минутным

промыыванием в том же буфере. Обезвоживание материала осуществляли в батарее спиртов возрастающей концентрации (30%, 50%, 70%, 96%). Экспозиция на каждом этапе составляла 15 минут, за исключением двух финальных промывок 96% спиртом (20 и 30 минут соответственно). Все манипуляции проводили при +4°C.

Далее образцы последовательно инкубировали в смеси этанола с ацетоном (1:1) в течение 30 минут и в чистом ацетоне, также в течение 30 минут. Пропитка эпоксидной смолой выполнялась поэтапно: в смеси ацетона со смолой в соотношениях 3:1 (2 часа), 1:1 (8–10 часов) и 1:3 (120 минут). Финальная инкубация в чистой смоле продолжалась 90 минут при 45°C, после чего материал заливали в формы и полимеризовали при 56°C в течение 24 часов. Далее образцы поочерёдно инкубировались: сначала в смеси этанола с ацетоном (1:1) на протяжении 30 минут, затем — в чистом ацетоне в течение аналогичного времени. После этого тканевые фрагменты поэтапно погружались в смесь ацетона с эпоксидной смолой в соотношении 3:1 (2 часа), 1:1 (8–10 часов) и 1:3 (120 минут). Завершающим этапом служила инкубация образцов в 100% смоле в течение 90 минут при температуре 45 °C, после чего материал заливался в формы и полимеризовался при 56 °C на протяжении 24 часов.

Ультратонкие срезы (60–80 нм) получали на ультратоме Leica UC7, монтировали на медные сетки и контрастировали спиртовым раствором уранил-ацетата (20 минут в темноте) и водным раствором цитрата свинца (5 минут в бескислородной среде) с промежуточным ополаскиванием в дистиллированной воде.

Изучение ультраструктуры и фоторегистрацию проводили на трансмиссионном электронном микроскопе HT7800 (Hitachi, Токио, Япония).

2.12 Статистическая обработка данных

Статистический анализ осуществлялся с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 28.0 (IBM Corp., США). Категориальные переменные описывались в виде абсолютных значений и долей (%), количественные — как среднее $\pm$ стандартное отклонение (при нормальном распределении) либо как медиана с межквартильным размахом (в случае ненормального распределения). Проверка нормальности распределения проводилась с применением критерия Шапиро–Уилка.

Для сравнения междугрупповых различий по демографическим и клиническим параметрам применялись χ^2 -критерий или точный тест Фишера (для малых выборок), а также t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и U-критерий Манна–Уитни (при его нарушении). Корреляционный анализ осуществлялся с использованием коэффициента Спирмена.

В рамках многофакторного анализа для оценки влияния клинко-анатомических параметров на послеоперационные исходы (оценка по шкале Engel и динамика частоты приступов) использовалась бинарная логистическая регрессия. В модель включались: степень АВМ по шкале Spetzler–Martin, объем эмболизации, анатомическая локализация мальформации, особенности ангиоархитектоники (ведущие питающие артерии, тип венозного дренажа — поверхностный, глубокий или смешанный), а также исходный неврологический статус, оцененный по модифицированной шкале Рэнкина (mRs).

Пропущенные значения, составлявшие менее 5% по всем изучаемым переменным, исключались из окончательного анализа. Уровень статистической значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов до эндоваскулярного лечения

В соответствии с дизайном исследования, после применения метода псевдорандомизации (PSM) из общей когорты пациентов с АВМ с эпилептическим типом течения были сформированы две сопоставимые группы по 30 человек в каждой, различающиеся по степени достигнутой впоследствии окклюзии мальформации: группа 1 – тотальная или субтотальная эмболизация (более 95% сосудистого русла); группа 2 – частичная эмболизация (менее 95% сосудистого русла). Анализ исходных клинических, нейрофизиологических и ангиоархитектонических характеристик пациентов до проведения эмболизации представлен ниже.

3.1.1 Демографическая и функциональная характеристика

В первую группу (тотальной эмболизации) вошли 30 пациентов – 19 (63,3%) мужчин и 11 (36,7%) женщин, средний возраст составил $39,2 \pm 13,9$ лет. Вторая группа (частичная эмболизация) была сформирована со сходными параметрами: 19 (63,3%) мужчин, 11 (36,7%) женщин, средний возраст — $34,3 \pm 12,5$ лет (Таблица 2). Распределение пациентов по возрастным категориям и полу представлено в таблице 3. Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп по полу и возрасту

	Группа 1 (тотальная/субтотальная эмболизация)		Группа 2 (частичная эмболизация)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Мужчины, n (%)	19	63,3	19	63,3
Женщины, n (%)	11	36,7	11	36,7
Средний возраст, лет (M ± SD)	39,2 ± 13,9		34,3 ± 12,5	

Таблица 3 – Распределение пациентов по полу и возрастным категориям (n=60)

Возраст	Мужчины		Женщины	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Менее 20 лет	2	3,3	1	1,7
От 20 до 40 лет	19	31,7	21	35
Свыше 40 лет	9	15	8	13,3
Всего	30	50	30	50

Результаты оценки функционального статуса по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) на дооперационном этапе показали, что в обеих группах преобладали пациенты с mRS 0–1 (93,3% в каждой группе). Доля пациентов с лёгкой инвалидизацией (mRS 2) составила по 6,7% в каждой группе. Статистически значимых различий между группами до операции не выявлено ($p > 0,05$), что подтверждает их сопоставимость по исходному функциональному статусу (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) в сравнительных группах на дооперационном этапе

Балл mRS	Клиническая характеристика	Тотальная/субтотальная эмболизация (n=30)	Частичная эмболизация (n=30)	p-value
0	Полное отсутствие симптомов	18 (60,0%)	16 (53,3%)	0,60
1	Минимальные симптомы (легкая слабость, головные боли) без ограничения повседневной активности	10 (33,3%)	12 (40,0%)	0,59
2	Легкая инвалидизация: сохранено самообслуживание, но ограничена трудоспособность	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1,0
3	Умеренная инвалидизация: требуется частичная помощь в повседневной жизни	0	0	-
4	Тяжелая инвалидизация: неспособность к самостоятельному передвижению	0	0	-
5	Глубокая инвалидизация: полная зависимость от посторонней помощи	0	0	-
6	Летальный исход	0	0	-

3.1.2 Характеристика эпилептических приступов

При оценке типов эпилептических приступов на дооперационном этапе (Рисунок 1) установлено, что в обеих группах преобладали генерализованные приступы. В группе тотальной эмболизации они зарегистрированы у 14 (46,7%) пациентов, в группе частичной эмболизации — у 12 (40%). Фокальные приступы наблюдались в 8 (26,7%) и 10 (33,3%) случаях соответственно, вторичная генерализация — в 6 (20%) и 5 (16,7%), приступы с неуточненным дебютом — в 2 (6,7%) и 3 (10%). Статистически значимых различий по типу приступов между группами не выявлено ($p > 0,05$).

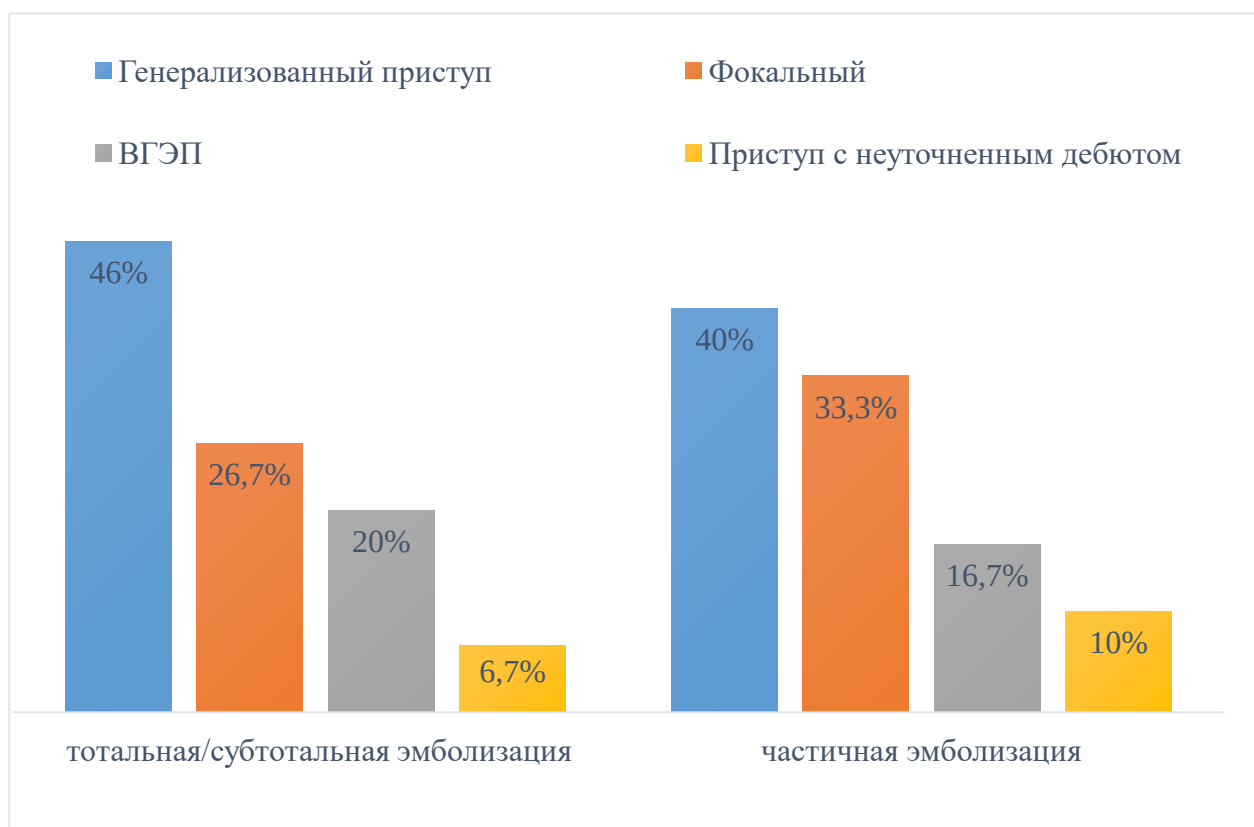


Рисунок 1 – Типы эпилептических приступов до операции ($p > 0,05$)

Анализ частоты эпилептических приступов (Таблица 5) также выявил сопоставимые показатели в обеих группах. В группе тотальной эмболизации у 8 (26,7%) пациентов отмечалось менее одного приступа в год, у 10 (33,3%) — от 1 до 10 приступов в год, у 7 (23,3%) — 1–3 приступа в месяц, у 3 (10%) — 1–3 приступа

в неделю, и более 3 приступов в неделю зарегистрировано у 2 (6,7%) пациентов. В группе частичной эмболизации распределение частот было следующим: 6 (20%) пациентов имели менее одного приступа в год, 12 (40%) — от 1 до 10 приступов ежегодно, 9 (30%) — 1–3 приступа в месяц, 2 (6,7%) — 1–3 приступа в неделю, и более 3 приступов в неделю зарегистрировано у 1 (3,3%) пациента.

Таблица 5 – Частота эпилептических приступов до операции

Частота приступов	Тотальная/субтотальная эмболизация n (%)	Частичная эмболизация n (%)
<1 приступа в год	8 (26,7%)	6 (20%)
1–10 приступов в год	10 (33,3%)	12 (40%)
1–3 приступа в месяц	7 (23,3%)	9 (30%)
1–3 приступа в неделю	3 (10%)	2 (6,7%)
>3 приступов в неделю	2 (6,7%)	1 (3,3%)

3.1.3 Ангиоархитектоническая характеристика артериовенозной мальформации

Локализация АВМ определялась на основании комплексного анализа данных церебральной ангиографии и МРТ с контрастным усилением. В обеих группах преобладала локализация узла АВМ в лобной и височной долях – 17 (56,6%) из 30 пациентов в первой группе, 15 (50%) – во второй. Локализация в теменной доле в первой группе была выявлена у 9 (30%) пациентов, во второй у 8 (26,7%), в затылочной у 3 (10%) в первой группе, и у 4 (13,3%) во второй. Подкорковые и другие глубинные структуры были поражены у 1 (3,3%) пациента в первой группе, и у 3 (10%) во второй (Рисунок 2).

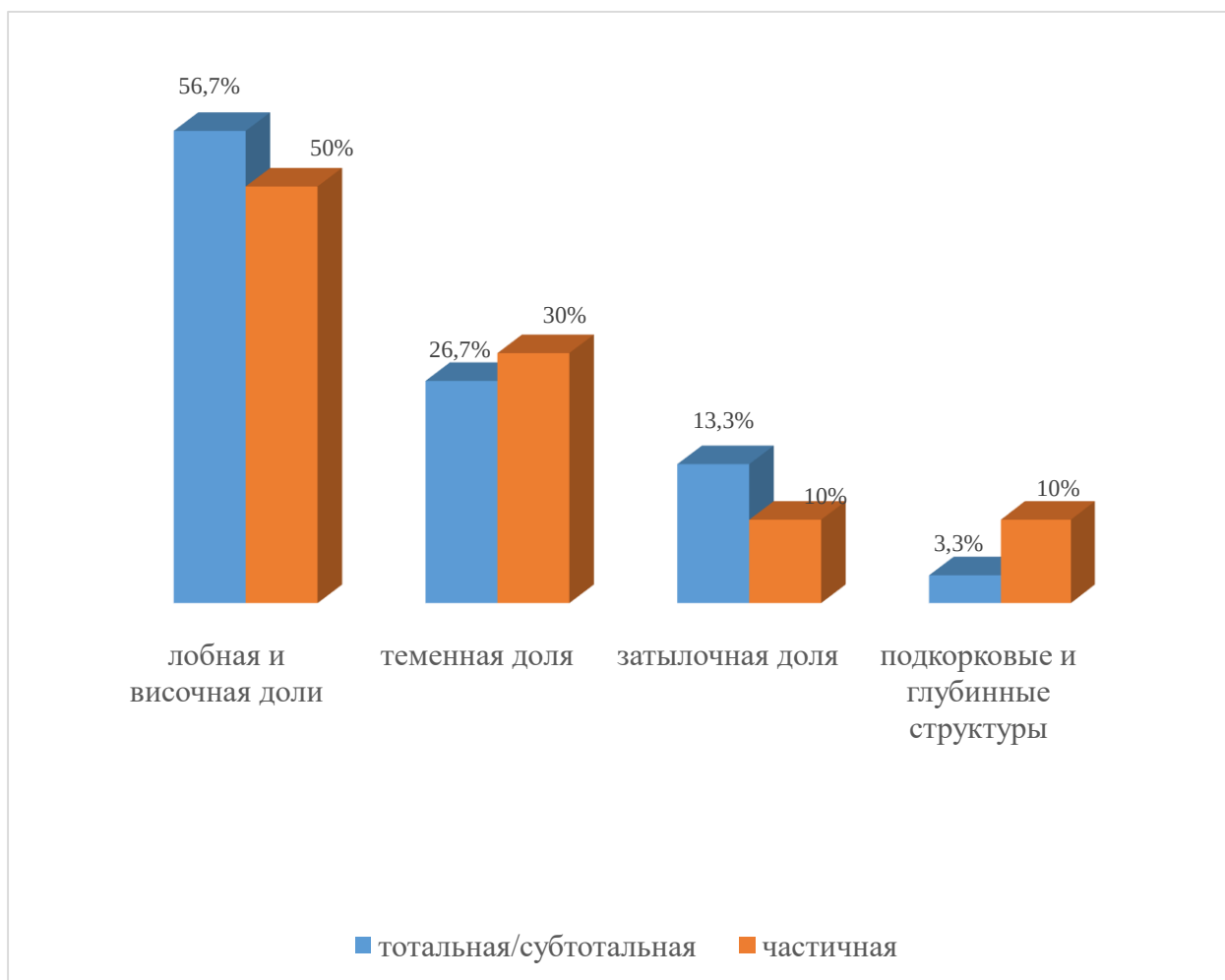


Рисунок 2 – Локализация АВМ и радикальность вмешательства, $p = 0,847$

Исследование ангиоархитектонических характеристик выявило значимые различия между группами. В группе тотальной эмболизации достоверно чаще отмечался поверхностный венозный дренаж (60,0% против 33,3%, $p=0,042$), тогда как глубокий дренаж преобладал при частичной эмболизации (43,3% против 16,7%). Смешанный тип дренажа встречался с равной частотой (23,3% в обеих группах), а различия по варикозному расширению вен не достигли статистической значимости (Таблица 6).

Таблица 6 – Ангиоархитектонические особенности вен артериовенозной мальформации

Характеристика	Тотальная/субтотальная эмболизация (n = 30)	Частичная эмболизация (n = 30)	p-значение
Поверхностный дренаж	18 (60%)	10 (33,3%)	0,042
Глубинный дренаж	5 (16,7%)	13 (43,3%)	
Смешанный дренаж	7 (23,3%)	7 (23,3%)	
Варикозное расширение вен	6 (20,0%)	11 (36,7%)	0,182

Анализ питающих артерий показал преобладание кровоснабжения из бассейна средней мозговой артерии в обеих группах (50,0% и 40,0% соответственно), что согласуется с типичной локализацией АВМ в каротидном бассейне. Статистически значимых различий в распределении по артериальным бассейнам не выявлено (Таблица 7). Множественное кровоснабжение отмечено в 6,7% и 10,0% случаев.

Таблица 7 – Распределение питающих артерий артериовенозной мальформации

Питающая артерия	Тотальная/субтотальная эмболизация (n=30)	Частичная эмболизация (n=30)	p-value
Передняя мозговая артерия	8 (26.7%)	6 (20.0%)	0.547
Средняя мозговая артерия	15 (50.0%)	12 (40.0%)	0.435
Задняя мозговая артерия	5 (16.7%)	9 (30.0%)	0.228
Множественное кровоснабжение	2 (6.7%)	3 (10.0%)	0.642

3.2.1 Непосредственные результаты эмболизации

В группе тотальной эмболизации (n=30) полная или субтотальная окклюзия мальформации (более 95% сосудистого русла) была подтверждена интраоперационной ангиографией. В группе частичной эмболизации степень окклюзии составила менее 95% (в среднем 60 – 80% по данным контрольной ангиографии). Интраоперационные геморрагические осложнения возникли у 3 (10%) пациентов группы тотальной эмболизации, из них 1 (3,3%) случай завершился летально, у 2 (6,7%) пациентов развился грубый неврологический

дефицит. В группе частичной эмболизации геморрагических осложнений не зафиксировано.

3.2.2 Контроль эпилептических приступов

Для более детальной оценки эффективности лечения проведён анализ частоты эпилептических приступов через 12 месяцев после операции (Таблица 8).

В данном анализе выявлены существенные различия: в группе тотальной эмболизации полный контроль (<1 приступа в год) достигнут у 17 (56,7%) пациентов, тогда как в группе частичной эмболизации — лишь у 7 (23,3%). Умеренная частота приступов (1–10 в год) зарегистрирована у 7 (23,3%) и 9 (30%) пациентов соответственно. Ежемесячные приступы (1–3 в месяц) наблюдались у 3 (10%) пациентов первой группы и у 6 (20%) — второй. Еженедельные приступы (1–3 в неделю) отмечены у 2 (6,7%) и 4 (13,3%) пациентов, а более 3 приступов в неделю — у 1 (3,3%) и 4 (13,3%) пациентов соответственно.

Таблица 8 – Частота эпилептических приступов после операции

Частота приступов	Тотальная/субтотальная эмболизация n (%)	Частичная эмболизация n (%)
<1 приступа в год	17 (56,7%)	7 (23,3%)
1–10 приступов в год	7 (23,3%)	9 (30%)
1–3 приступа в месяц	3 (10%)	6 (20%)
1–3 приступа в неделю	2 (6,7%)	4 (13,3%)
>3 приступов в неделю	1 (3,3%)	4 (13,3%)

Также нами была проведена оценка эффективности лечения в соответствии со шкалой Engel между группами тотальной и частичной эмболизации (Таблица 9).

В группе тотальной эмболизации (n=30) 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%), снижение частоты (Engel IIIa) – у 2 (6,7%). Отсутствие клинически значимой динамики (Engel

IVb) зафиксировано в 4 случаях (13,3%), а у 1 пациента (3,3%) наблюдалось ухудшение в виде учащения приступов (Engel IVc).

В группе частичной эмболизации (n=30) полный контроль над приступами (Engel Ia) наблюдался у 7 (23,3%) пациентов. Улучшение с модификацией структуры приступов (Engel Ib) достигнуто также у 7 (23,3%). Снижение частоты (Engel IIIa) получено у 3 (10%). Отсутствие положительной динамики (Engel IVb) отмечено у 6 (20%). Ухудшение течения эпилепсии (Engel IVc) выявлено у 5 (16,7%) пациентов.

В обеих группах зарегистрированы пациенты с рецидивами приступов после самостоятельной отмены антиэпилептических препаратов: в 1-й группе – 4 (13,3%) случая, во 2-й группе – 6 (26,7%) случаев.

Таблица 9 – Сравнительные результаты тотальной и частичной эмболизации АВМ по шкале Engel с минимальным сроком наблюдения 1 год

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 анализе зависимости достижения полного контроля приступов (Engel Ia) от локализации АВМ (Таблица 10) установлено, что в группе тотальной эмболизации частота достижения Engel Ia при теменной и затылочной локализации составила 66,7%, при лобно-височной локализации — 52,9%. В группе частичной эмболизации частота достижения Engel Ia во всех локализациях находилась в диапазоне 25,0–26,7%. У пациентов с глубинным расположением АВМ полного контроля приступов не достигнуто ни в одной из групп.

Таблица 10 – Зависимость достижения Engel Ia от локализации АВМ

Локализация АВМ	Тотальная эмболизация (n=30), Engel Ia	Частичная эмболизация (n=30), Engel Ia	Всего пациентов
Лобная и височная доли	9 из 17 (52,9%)	4 из 15 (26,7%)	32
Теменная доля	6 из 9 (66,7%)	2 из 8 (25,0%)	17
Затылочная доля	2 из 3 (66,7%)	1 из 4 (25,0%)	7
Глубинные и подкорковые структуры	0 из 1 (0%)	0 из 3 (0%)	4

При анализе результатов лечения в группе пациентов после частичной эмболизации (n=30) выявлена выраженная зависимость исхода от дооперационной частоты приступов (Таблица 11). 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 высокосignимы (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 11 – 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
Примечание: OR = 55,0 [95% ДИ 4,13–732,7], $p = 0,0008^*$		

3.2.3 Влияние радикальности эмболизации на потребность в антиэпилептической терапии

При оценке эффективности лечения важное значение имеет не только контроль приступов, но и возможность отмены антиэпилептических препаратов. Анализ приёма АЭП через 12 месяцев после операции показал, что в группе тотальной эмболизации полный контроль приступов (Engel Ia) достигнут у 17 (56,7%) пациентов. Из них 12 (70,6%) человек полностью отказались от

противоэпилептической терапии, тогда как 5 (29,4%) пациентов продолжали приём препаратов (в основном по причине сохраняющихся редких пароксизмов или по рекомендации лечащего врача).

В группе частичной эмболизации Engel Ia зафиксирован лишь у 7 (23,3%) пациентов. Из них только 3 человека (42,9%) смогли прекратить приём АЭП, тогда как 4 (57,2%) пациента продолжали получать антиэпилептическую терапию, что, вероятно, связано с сохраняющимся риском рецидива приступов на фоне остаточной мальформации (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляция исхода лечения (Engel Ia) с приёмом антиэпилептических препаратов через 12 месяцев после эмболизации

Показатель	Тотальная эмболизация (n=30)	Частичная эмболизация (n=30)	p-value
Достигнут Engel Ia, n (%)	17 (56,7%)	7 (23,3%)	0,0169
Принимают АЭП среди достигших Engel Ia, n (%)	5 (29,4%)	4 (57,1%)	—
Не принимают АЭП среди достигших Engel Ia, n (%)	12 (70,6%)	3 (42,9%)	<0,01

Различия в частоте отмены АЭП между группами достигли статистической значимости (70,6% против 42,9%; $p < 0,01$), что свидетельствует о существенном преимуществе тотальной эмболизации не только в отношении контроля приступов, но и в достижении медикаментозной ремиссии, позволяющей отказаться от постоянной противоэпилептической терапии.

3.2.4 Динамика ЭЭГ-показателей

При оценке электроэнцефалографических данных в динамике выявлены существенные различия между группами тотальной и частичной эмболизации (Таблица 13).

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%.

Таблица 13 – 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 (%)
1	2	3	4	5
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%)

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5
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 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 14).

Таблица 14 – 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

3.3 Функциональные исходы по шкале mRS

Проведенный анализ функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) через 12 месяцев после операции выявил существенные различия между группами (Таблица 15).

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.

При объединении пациентов с благоприятными функциональными исходами (mRS 0-2) статистически значимых различий между группами выявлено не было (90,0% vs 100%; p=0,237).

Полученные данные свидетельствуют о том, что тотальная эмболизация обеспечивает более полное восстановление функционального статуса, однако сопряжена с риском тяжелых осложнений. Частичная эмболизация, демонстрируя несколько меньшую эффективность в достижении полной ремиссии, характеризуется более стабильными результатами и отсутствием случаев глубокой инвалидизации.

Таблица 15 – Распределение функциональных исходов по шкале mRS через 12 месяцев после лечения

Балл mRS	Клиническая характеристика	Тотальная/субтотальная эмболизация (n=30)	Частичная эмболизация (n=30)	p-value
0	Полное отсутствие симптомов	25 (83,3%)	18 (60,0%)	0,042*
1	Минимальные симптомы (легкая слабость, головные боли) без ограничения повседневной активности	2 (6,7%)	10 (33,3%)	0,009*
2	Легкая инвалидизация: сохранено самообслуживание, но ограничена трудоспособность	0	2 (6,7%)	0,492
3	Умеренная инвалидизация: требуется частичная помощь в повседневной жизни	0	0	-
4	Тяжелая инвалидизация: неспособность к самостоятельному передвижению	2 (6,7%)	0	0,492
5	Глубокая инвалидизация: полная зависимость от посторонней помощи	0	0	-
6	Летальный исход	1 (3,3%)	0	1,000

3.4 Анализ связи характеристик АВМ с типом эпилептических приступов

При анализе зависимости типа приступов от локализации АВМ получены следующие описательные данные. У пациентов с мальформациями в лобной и височной долях генерализованные приступы зарегистрированы в 53,1% случаев (17 из 32 пациентов), при теменной локализации — в 41,2% (7 из 17), при затылочной — в 28,6% (2 из 7). В группе пациентов с локализацией АВМ в глубоких и подкорковых структурах генерализованные приступы не наблюдались. Проведённый статистический анализ с использованием критерия Манна–Уитни не выявил достоверных различий между группами ($p = 0,437$), что свидетельствует об отсутствии статистически значимой связи между локализацией АВМ и типом приступов (Таблица 16).

При сравнении в зависимости от стороны поражения выявлено, что в группе с поражением левого полушария генерализованные приступы наблюдались в 55,6% случаев (15 из 27 пациентов), тогда как в правополушарной группе — в 33,3% (11 из 33 пациентов). Фокальные приступы зарегистрированы у 22,2% (6 из 27) и 36,4% (12 из 33) пациентов соответственно, вторичная генерализация (ВГЭП) — у 14,8% (4 из 27) и 21,2% (7 из 33), приступы с неуточненным дебютом — у 7,4% (2 из 27) и 9,1% (3 из 33). Несмотря на тенденцию к более частому развитию генерализованных форм эпилепсии при левосторонней локализации АВМ, различие не достигло статистической значимости ($p = 0,088$).

Так, полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимой ассоциации между типом эпилептических приступов и анатомо-топографическими характеристиками АВМ.

Таблица 16 – Распределение типов эпилептических приступов в зависимости от локализации, стороны и степени АВМ

Переменная сравнения	Группы	Кол-во пациентов	Генерализованные приступы n=26	Фокальные приступы n=18	ВГЭП n=11	Приступ с неуточненным дебютом n=5	p-значение
Локализация АВМ	Лобная и височная доли	32	17	8	5	2	0,437
	Теменная	17	7	6	4	-	
	Затылочная	7	2	4	1	-	
	Подкорковые и глубокие структуры	4	-	-	1	3	
Сторона поражения	Левое полушарие (n=27)	27	15	6	4	2	0,088
	Правое полушарие (n=33)	33	11	12	7	3	
Степень по Spetzler–Martin	I	2	-	1	-	1	>0,05
	II	4	1	1	-	2	
	III	27	12	8	6	1	
	IV	20	8	7	4	1	
	V	7	5	1	1	-	

3.5 Влияние демографических и топографических факторов на эффективность лечения

При анализе зависимости достижения полного контроля приступов (Engel Ia) от стороны поражения, возраста и пола (Таблицы 17–19) установлено следующее.

Частота достижения Engel Ia в группе тотальной эмболизации составила 57,1% при левосторонней и 56,3% при правосторонней локализации АВМ; в группе частичной эмболизации — 23,1% и 23,5% соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Достижение Engel Ia в зависимости от стороны поражения АВМ

Сторона поражения	Тотальная эмболизация (n=30), Engel Ia	Частичная эмболизация (n=30), Engel Ia	Всего пациентов
Левое полушарие	8 из 14 (57,1%)	3 из 13 (23,1%)	27
Правое полушарие	9 из 16 (56,3%)	4 из 17 (23,5%)	33
Всего	17 из 30 (56,7%)	7 из 30 (23,3%)	60

Наилучшие результаты достигнуты в возрастной группе 20–40 лет: при тотальной эмболизации Engel Ia достигнут у 57,9% пациентов, при частичной — у 23,8%. У пациентов моложе 20 лет (единичные наблюдения) эффективность составила 100% в обеих группах. Пациенты старше 60 лет (n=2) не достигли контроля приступов ни в одной из групп (Таблица 18).

Таблица 18 – Достижение Engel Ia в зависимости от возрастной группы

Возрастная группа	Тотальная эмболизация (n=30), Engel Ia	Частичная эмболизация (n=30), Engel Ia	Всего пациентов
Менее 20 лет	2 из 2 (100%)	1 из 1 (100%)	3
20–40 лет	11 из 19 (57,9%)	5 из 21 (23,8%)	40
41–60 лет	4 из 8 (50,0%)	1 из 7 (14,3%)	15
Старше 60 лет	0 из 1 (0%)	0 из 1 (0%)	2
Всего	17 из 30 (56,7%)	7 из 30 (23,3%)	60

У женщин частота достижения Engel Ia была незначительно выше, чем у мужчин, как в группе тотальной (63,6% против 52,6%), так и в группе частичной

эмболизации (27,3% против 21,1%). Однако различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Достижение Engel Ia в зависимости от пола

Пол	Тотальная эмболизация (n=30), Engel Ia	Частичная эмболизация (n=30), Engel Ia	Всего пациентов
Мужчины	10 из 19 (52,6%)	4 из 19 (21,1%)	38
Женщины	7 из 11 (63,6%)	3 из 11 (27,3%)	22
Всего	17 из 30 (56,7%)	7 из 30 (23,3%)	60

Резюме

Таким образом, тотальная эмболизация АВМ ассоциируется с достоверно более высоким контролем эпилептических приступов (Engel Ia: 56,7% против 23,3%; $p = 0,0169$) и лучшей динамикой ЭЭГ-показателей по сравнению с частичной эмболизацией. Однако радикальное выключение мальформации сопряжено с риском геморрагических осложнений (10%), тогда как частичная эмболизация ассоциируется с более низким риском осложнений, но уступает в эффективности. Полученные данные обосновывают необходимость индивидуализированного подхода при выборе тактики эндоваскулярного лечения АВМ с эпилептическим типом течения.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

4.1 Общая характеристика исследованных образцов

Проведено комплексное морфологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование биоматериала 27 пациентов с АВМ головного мозга, распределённых на две группы: 14 пациентов с АВМ с эпилептическим синдромом и 13 пациентов без эпилептического синдрома. В основной группе было 5 мужчин (35,7%) и 9 женщин (64,3%), средний возраст составил 46 ± 11 лет. В контрольной группе – 4 мужчины (30,8%) и 9 женщин (69,2%), средний возраст – 45 ± 15 лет (Рисунок 3).

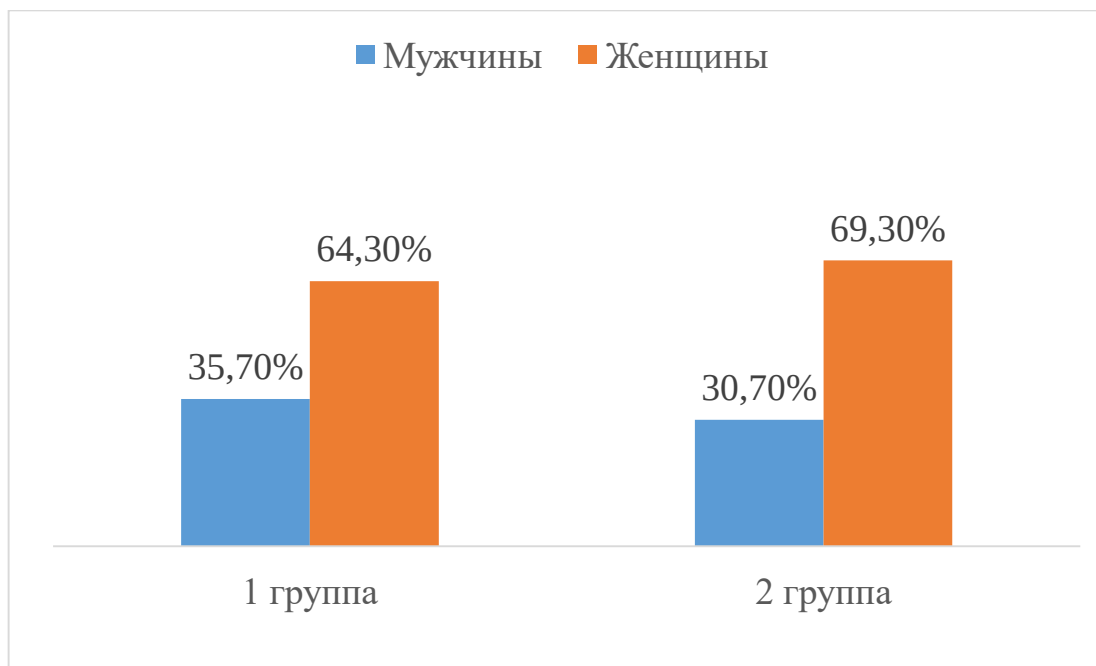


Рисунок 3 – Распределение по полу и возрасту

При сравнительном анализе локализации АВМ (Таблица 20) в обеих группах преобладало поражение височной доли: 64,3% (9/14) в группе с эпилептическим синдромом и 53,8% (7/13) – в группе без эпилепсии. Статистически значимых

различий в распределении АВМ по локализациям между группами не выявлено ($\chi^2 = 2,14$, $df = 4$, $p = 0,71$). Таким образом, группы сопоставимы по топографическому фактору.

Таблица 20 – Распределение АВМ по локализации и клиническому типу течения

Локализация АВМ	АВМ с эпилептическим типом течения (n=14)		АВМ без эпилептического синдрома (n=13)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Височная доля	9	64,3	7	53,8
Лобная доля	2	14,3	2	15,4
Теменная доля	2	14,3	2	15,4
Затылочная доля	1	7,1	1	7,7
Глубинные и подкорковые структуры	0	0	1	7,7
Всего	14	100	13	100

4.2 Гистологические и иммуногистохимические особенности АВМ

Во всех 27 наблюдениях при гистологическом исследовании выявлены однотипные патологические изменения сосудистой стенки, включающие: деструкцию и десквамацию эндотелиальных клеток интимы; фрагментацию гладкомышечного слоя с лизисом эластических волокон; неравномерную толщину или локальное отсутствие меди; разрывы адвентиции; диапедезные кровоизлияния различной давности. Последние сопровождались выраженной периваскулярной инфильтрацией, преимущественно макрофагально-лимфоцитарного типа, и накоплением сидерофагов (Рисунок 4).

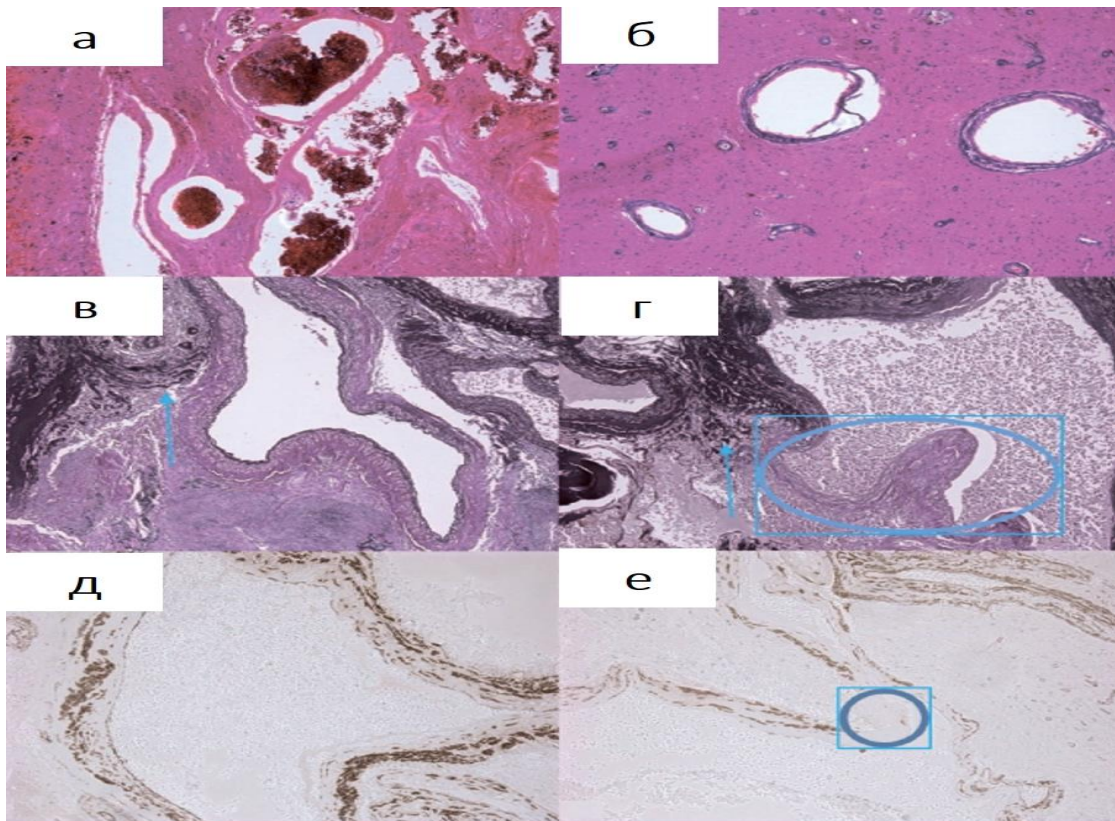


Рисунок 4 – а, б – ткань головного мозга между расширенными сосудами мальформации. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$; в, г – фрагментация эластического каркаса: разрывы (указаны стрелками) и лизис эластических волокон (темно-коричневое окрашивание) с обширными зонами их отсутствия в сосудистой стенке (выделено прямоугольником); кровоизлияние (выделено овалом). Окраска по Вейгерту–ван Гизону, $\times 100$; д, е – дезорганизация гладкомышечного слоя: неравномерное распределение SMA-позитивных клеток (коричневое окрашивание), участки полного отсутствия гладкомышечных элементов (выделены кругом). Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к гладкомышечному актину (SMA), $\times 100$.

При морфологическом исследовании отмечено, что артериальные и венозные сосуды имели сходное строение сосудистой стенки без отчетливых дифференциальных признаков. Во всех наблюдениях после проведенной эмболизации в стенках сосудов перифокальной зоны обнаруживались фрагменты эмболизирующего материала (Рисунок 5).

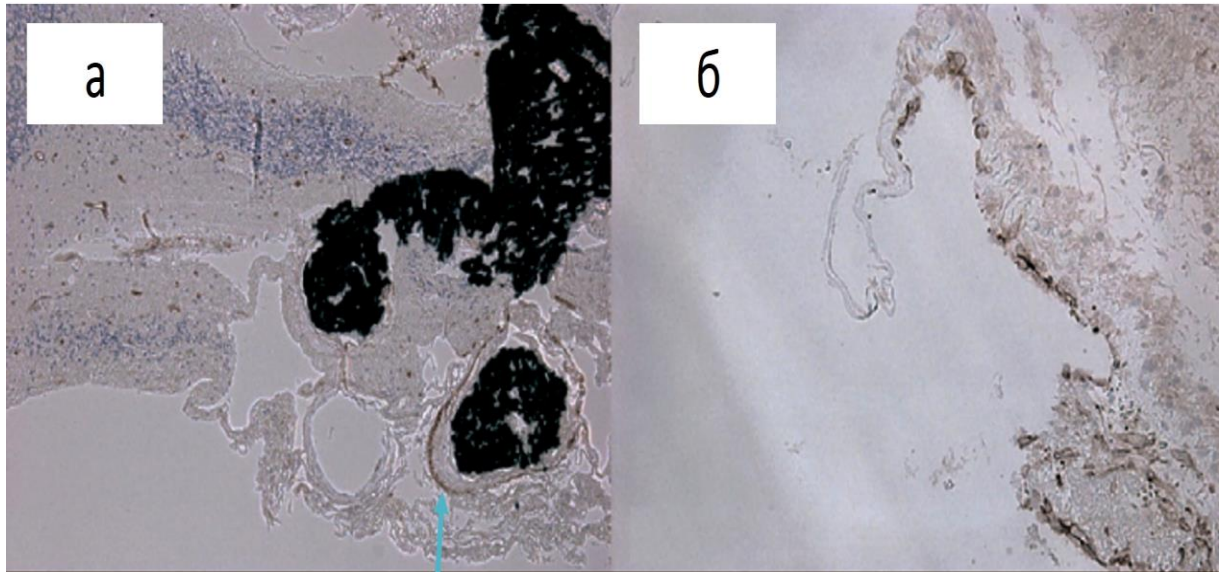


Рисунок 5 – Особенности клеточной экспрессии в стенке АВМ после эмболизации: а – в просвете сосуда определяется черный эмболизирующий материал, на телоцитах, ассоциированных с наружным контуром сосудистой стенки, выявляется экспрессия CD34 (стрелка); иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD34, $\times 100$; б – стенка крупного сосуда содержит NG2-позитивные перициты (коричневое окрашивание цитоплазмы); иммуногистохимическое окрашивание с антителами к NG2, $\times 200$

Во всех 27 наблюдениях отмечена выраженная экспрессия Ang 1, Ang 2 и МНС I в сосудах как самой АВМ, так и её перифокальной зоны (Рисунок 6). Индекс пролиферации по Ki-67 оставался низким — не превышал 1–2%, включая зоны активного ангиогенеза («сосудистые почки»). Клетки «сосудистых почек» демонстрировали экспрессию МНС I, CD34 и SMA, а в отдельных случаях также NeuroD1, CD117 и NG2 (Таблица 21).

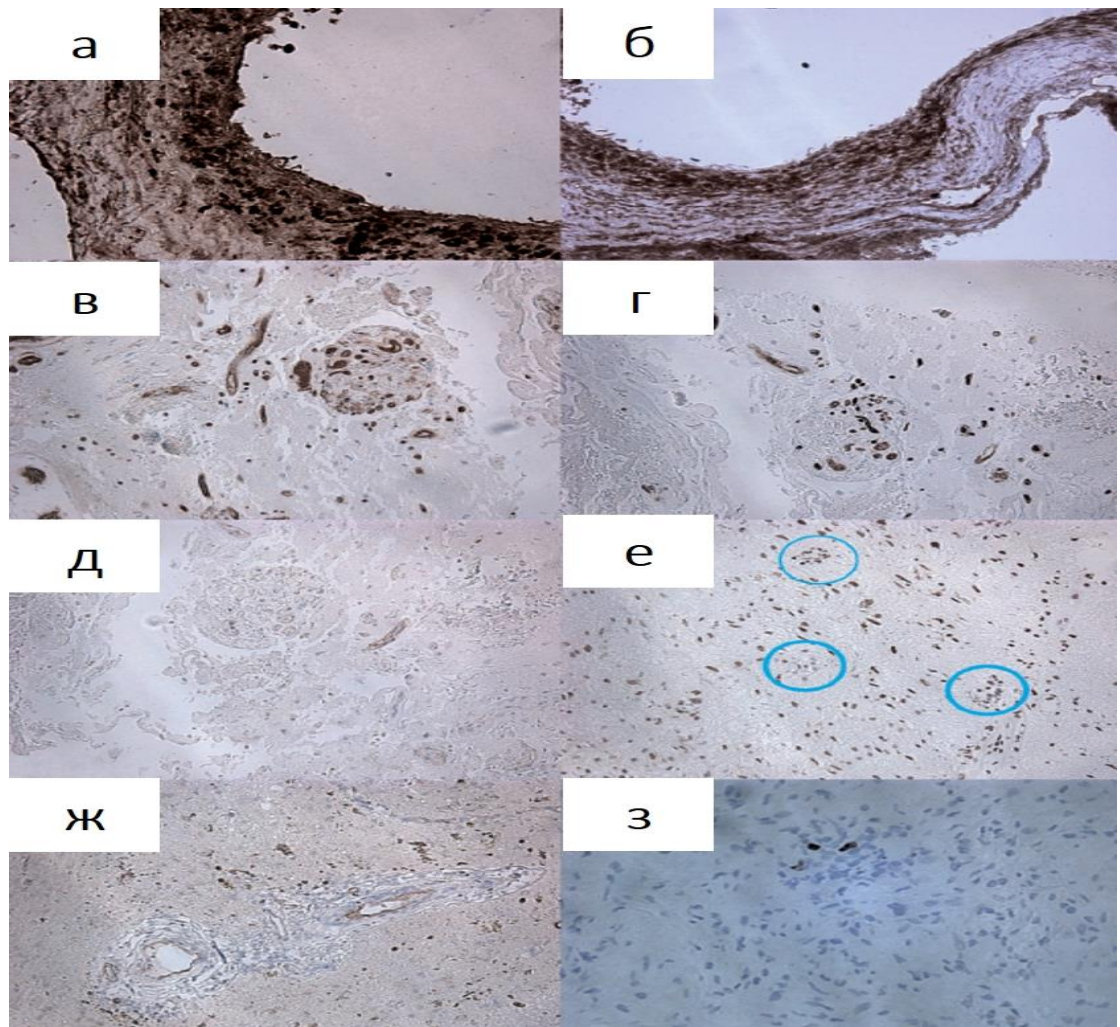


Рисунок 6 – Биоматериал пациента с АВМ с эпилептическим синдромом: а – Ang 1; б – Ang 2 на клетках стенок сосудов АВМ; в – МНС1; г – CD34; д – NG2; е – NeuroD1 (сосудистые почки обозначены кружками); ж – CD117; з – Ki-67 в клетках сосудистых почек; коричневое окрашивание; $\times 200$

Таблица 21 – Распределение и количество клеток с экспрессией CD117, NeuroD1, NG2 в сосудах артериовенозных мальформаций и их перифокальной зоны

Заболевание	CD117+-клетки	NeuroD1+-клетки	NG2+-клетки
В сосудистых почках			
АВМ без эписиндрома	В 1 случае: 8 клеток на 1 СП	В 2 случаях: 12–16 клеток на 1 СП	В 1 случае: 8 клеток на 1 СП
АВМ с эписиндромом	В 2 случаях: 6–8 клеток на 1 СП	В 1 случае: 13–17 клеток на 1 СП	В 3 случаях: 8–12 клеток на 1 СП
В крупных сосудах АВМ			
АВМ без эписиндрома	В 13 случаях: 6–17 кл./мм ²	В 13 случаях: 25–100 кл./мм ²	В 13 случаях: 18–49 кл./мм ²
АВМ с эписиндромом	В 14 случаях: 6–15 кл./мм ²	В 14 случаях: 26–115 кл./мм ²	В 14 случаях: 19–42 кл./мм ²
В сосудах перифокальной зоны			
АВМ без эписиндрома	В 13 случаях: 34–49 кл./мм ²	В 13 случаях: более 100 кл./мм ²	В 13 случаях: 25–62 кл./мм ²
АВМ с эписиндромом	В 14 случаях: 15–45 кл./мм ²	В 14 случаях: более 100 кл./мм ²	В 14 случаях: 23–69 кл./мм ²
Примечание: СП – сосудистая почка			

В составе сосудистой стенки АВМ как у пациентов с эпилепсией, так и без неё выявлялись: CD34+ эндотелиальные клетки; CD34+/CD117+/NeuroD1+ телоциты; SMA+ гладкомышечные клетки; NG2+ перициты. Рубцовая зона, сформированная CD117+ телоцитами с выраженной трёхмерной организацией, выявлялась у 50% пациентов с АВМ с эпилептическим синдромом (7 из 14) и у 46% пациентов с АВМ без эпилепсии (6 из 13) (Рисунок 7). При этом в одном случае АВМ без эпилепсии и в двух случаях с эпилепсией телоциты рубца экспрессировали NeuroD1, а в одном наблюдении без эпилепсии — CD34. CD117+ телоциты плотно окружали сосуды АВМ, интегрируясь в их стенки, в то время как GFAP+ астроциты не всегда демонстрировали непосредственный контакт с сосудистыми структурами (Рисунок 7 в, г).

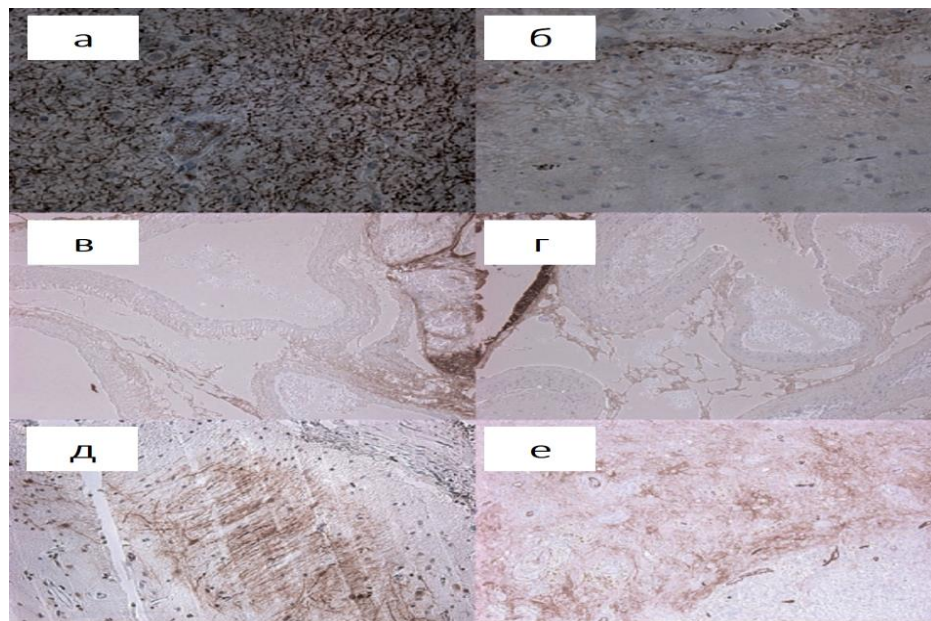


Рисунок 7 – Иммуногистохимическая характеристика перифокальной зоны АВМ без эпилептического синдрома: а – экспрессия CD117 на телоцитах рубцовой ткани, формирующих трехмерную структуру в перифокальной области; иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD117, $\times 400$; б – экспрессия CD117 на телоцитах, локализованных по наружному краю сосудистой стенки; иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD117, $\times 400$; в, г – экспрессия GFAP в астроцитарной глии, окружающей ткань мальформации; иммуногистохимическое окрашивание с антителами к GFAP, $\times 100$; д – экспрессия NeuroD1 на телоцитах в зоне глиального рубца; иммуногистохимическое окрашивание с антителами к NeuroD1, $\times 200$; е – экспрессия CD34 на телоцитах рубцовой ткани (коричневое окрашивание цитоплазмы); иммуногистохимическое окрашивание с антителами к CD34, $\times 100$

4.3 Ультраструктурная организация сосудистой стенки и перифокальной зоны

При ультраструктурном анализе в стенках мелких сосудов АВМ идентифицированы перициты и телоциты, телоподии которых охватывали сосудистую стенку (Рисунок 8). Эндотелиоциты имели неправильную форму, ядра с участками гетеро- и эухроматина, плазмолемма образовывала множественные выпячивания. В цитоплазме отмечались микровезикулы, немногочисленные органеллы и межклеточные контакты. В сосудах перифокальной зоны обнаружены перициты, контакты с астроцитами встречались редко. Сосуды были окружены отеком аморфным матриксом без организованного коллагена, а также участками некроза с макрофагами, детритом, гемосидерином и липидами.

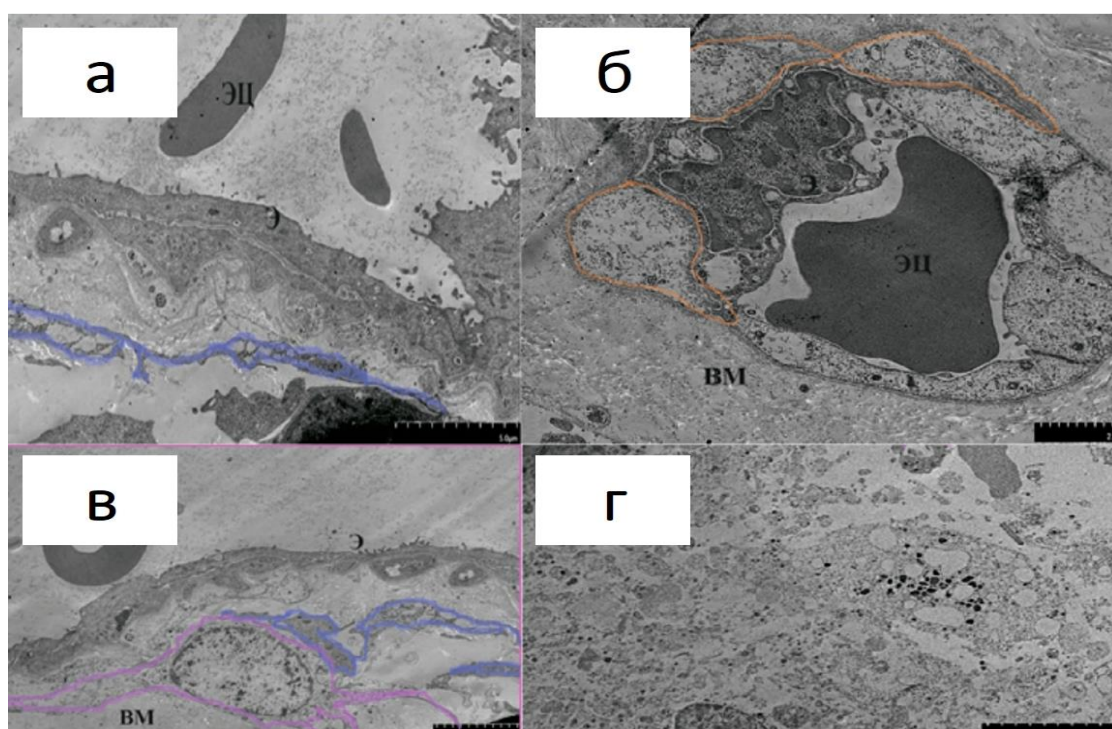


Рисунок 8 – Ультраструктурная организация АВМ у пациента с эпилептическим синдромом: а – в – фрагменты сосудистой стенки с периваскулярными клетками (перицитами и телоцитами), визуализируется отечный внеклеточный матрикс, лишенный организованных коллагеновых структур; г – участок некротически измененной ткани с клеточным детритом. Условные обозначения: Э – эндотелий, ЭЦ – эритроциты, ВМ – внеклеточный матрикс, телоциты маркированы синим цветом, астроцит – сиреневым, перициты – оранжевым

4.4 Экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 типа (SSTR2)

Ни в одном из 27 наблюдений не выявлено экспрессии рецепторов к прогестерону (PrgRc), эстрогену (ErgRc) и соматотропному гормону (GH). В то же время рецепторы соматостатина 2 типа (SSTR2) стабильно экспрессировались в клетках сосудов всех АВМ и окружающей перифокальной зоны (Рисунок 9).

Экспрессия SSTR2 определялась не только в эндотелиоцитах, но и в более глубоких слоях сосудистой стенки — предположительно, на перицитах. Кроме того, SSTR2 выявлялись в структурах, напоминающих «сосудистые почки», а также в сосудах перифокальной зоны, что расширяет представление о зоне влияния соматостатиновой сигнальной системы.

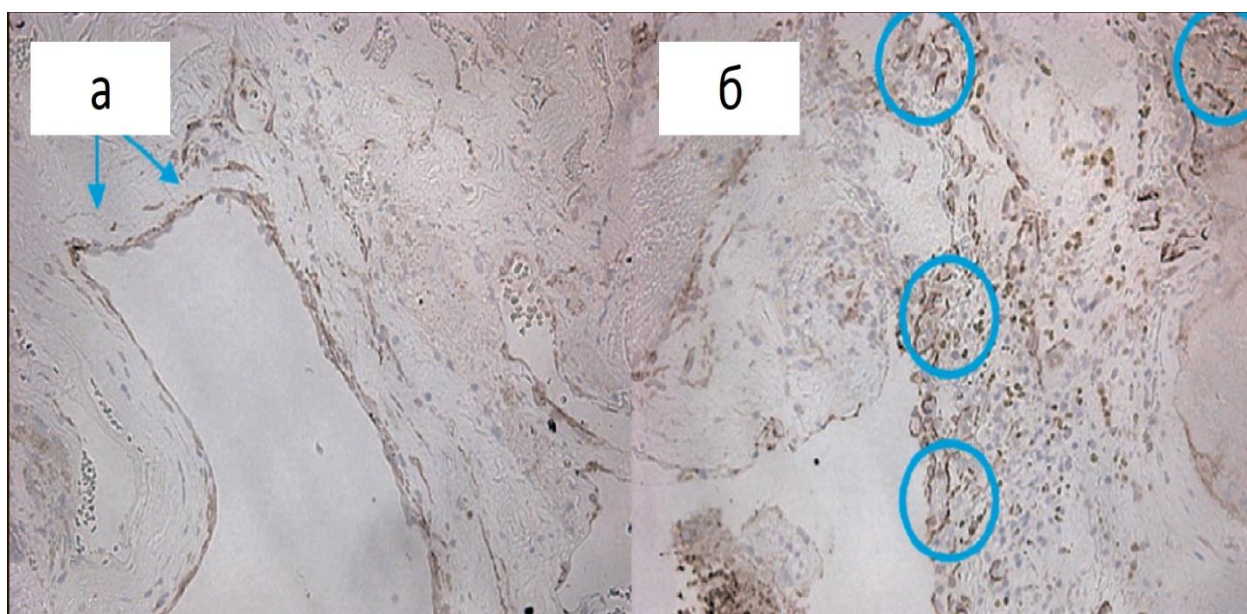


Рисунок 9 – Экспрессия рецепторов соматостатина 2 типа (SSTR2) в ткани АВМ:
а – иммуногистохимическое окрашивание выявляет экспрессию SSTR2 (коричневое окрашивание) в клетках сосудистых стенок, включая клетки в толще стенки (указаны стрелками) $\times 200$; б – экспрессия SSTR2 также определяется в структурах, напоминающих сосудистые почки (обведены кружочками) $\times 200$

При флуоресцентном исследовании с использованием коктейлей антител к SSTR2 и DOG1 (маркер интерстициальных клеток Кахаля — телоцитов) выявлена экспрессия SSTR2 на телоцитах (Рисунок 10). Кроме того, экспрессия SSTR2 определялась на эндотелиоцитах (маркированных CD34), а также на

гладкомышечных клетках и перицитах (SMA-позитивных) в структуре «сосудистых почек» (Рисунок 11).

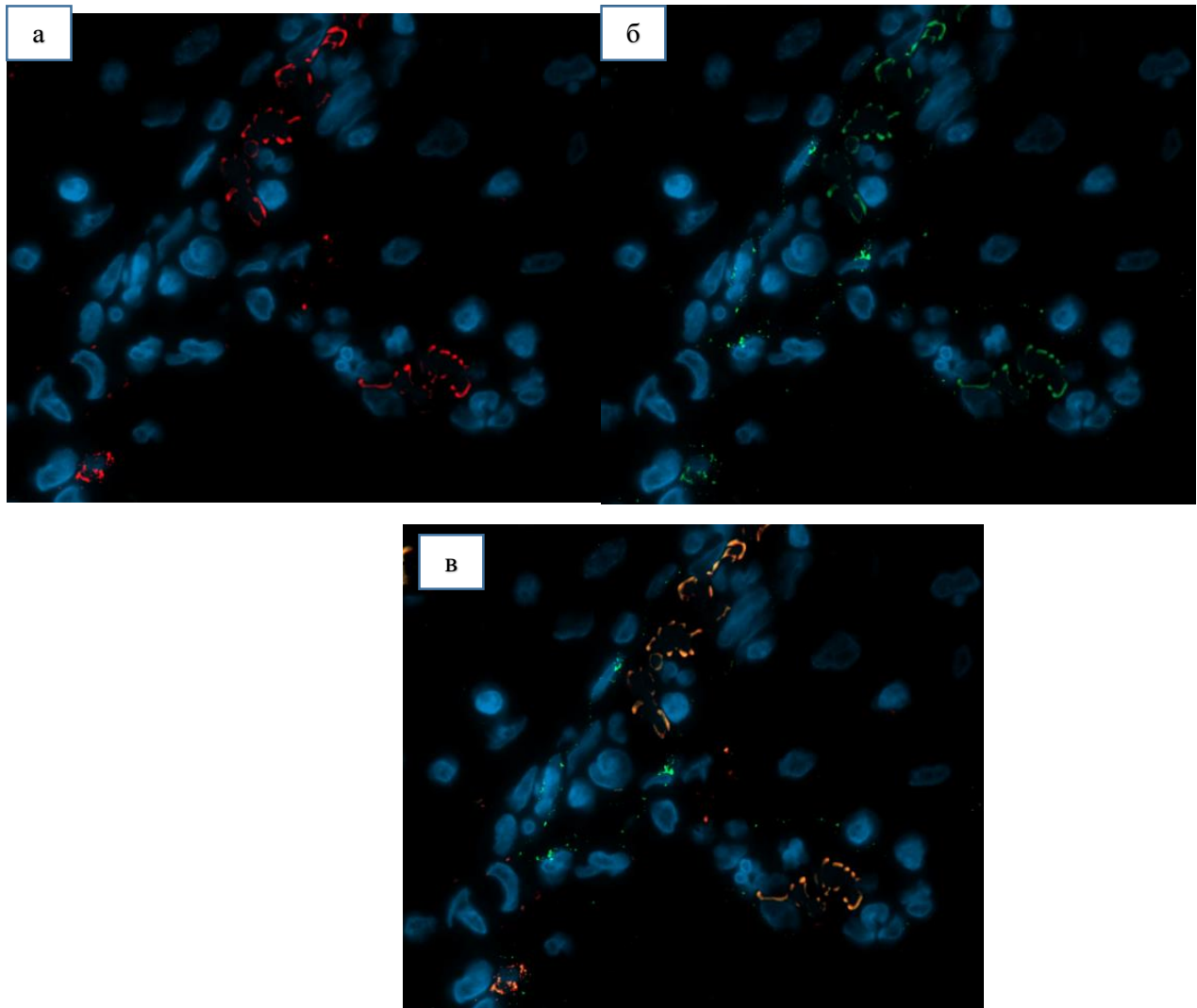


Рисунок 10 – Иммунофлуоресцентное исследование АВМ с коктейлем SSTR2/DOG1: а – красная флюоресценция SSTR2; б – зеленая флюоресценция DOG1; в – оранжевая – колокализация SSTR2 и DOG1 на одних и тех же клетках; синяя флюоресценция ядер (DAPI) x 680

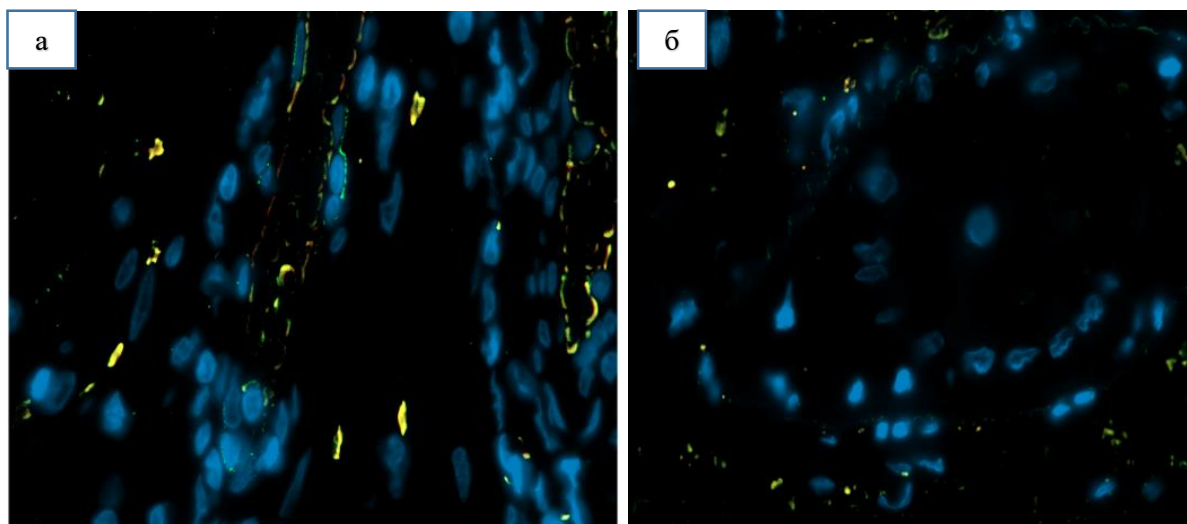


Рисунок 11 – Иммунофлуоресцентное исследование АВМ с коктейлями SSTR2/SMA и SSTR2/CD34. Желтая флюоресценция на одних и тех же клетках сосудистой почки; синяя флюоресценция ядер (DAPI) x 680

4.5 Количественный анализ экспрессии маркеров

При количественной оценке уровня экспрессии различных маркеров выявлены статистически значимые различия между исследуемыми зонами (Рисунок 12):

- 1) уровень экспрессии МНС I оказался достоверно выше в сосудах АВМ по сравнению с перифокальной областью ($p < 0,001$);
- 2) экспрессия NeuroD1 в сосудах мальформации значимо превышала таковую в зонах активного ангиогенеза («сосудистых почках») ($p < 0,001$);
- 3) NG2-позитивные перициты достоверно чаще локализовались в перифокальной зоне, нежели в пределах самой АВМ ($p = 0,02$);
- 4) количество CD117+ телоцитов было значимо выше как в ткани АВМ, так и в перифокальной области по сравнению с «сосудистыми почками» ($p < 0,001$).

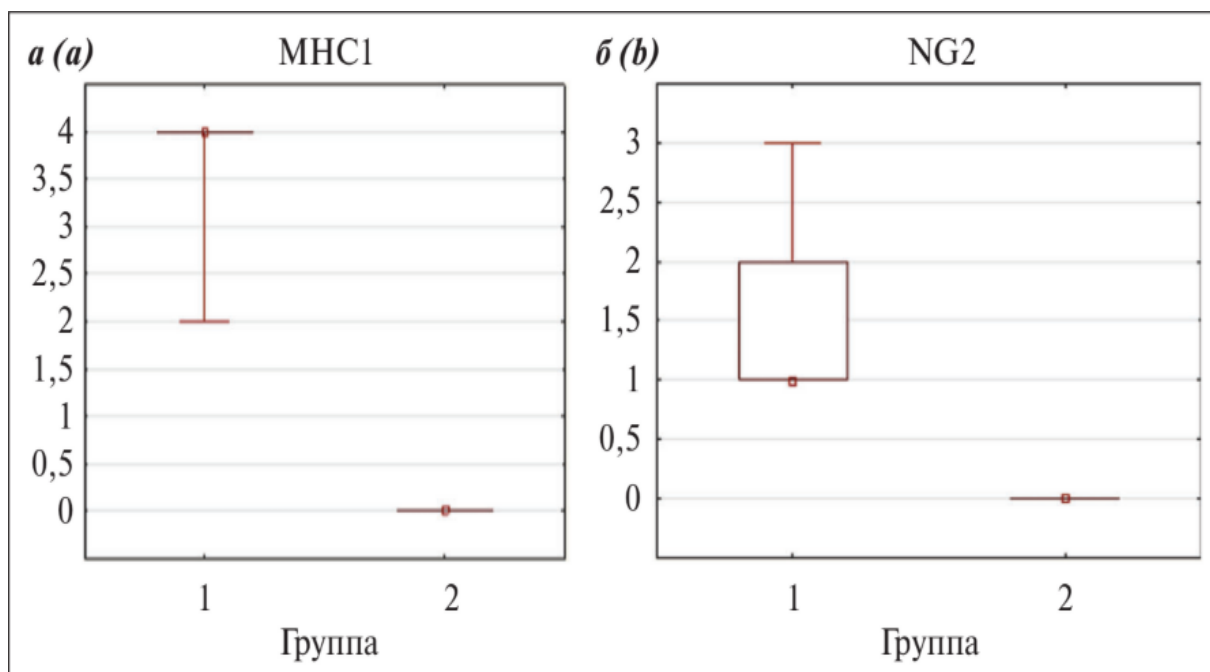


Рисунок 12 – Диаграммы распределения МНС I и NG2-позитивных клеток. а – МНС I в сосудах АВМ (1) и перифокальной области (2); б – NG2-позитивных перицитов в ткани АВМ (1) и перифокальной зоне (2)

Резюме

Таким образом, в ходе работы уточнён клеточный состав АВМ и ее перифокальной зоны. В сосудистой стенке вне зависимости от наличия в клинической картине эпилепсии идентифицированы NG2+ перициты и CD34+/CD117+/NeuroD1+ телоциты. В перифокальной зоне АВМ у части пациентов отмечено формирование трёхмерных рубцовых структур из CD117+ телоцитов. Достоверных межгрупповых различий по уровню экспрессии исследованных маркеров не выявлено.

Кроме того, вне зависимости от клинического фенотипа, в сосудах АВМ и их перифокальной зоне отмечалась стойкая экспрессия SSTR2 на телоцитах, перицитах, гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах, что может иметь значение для понимания патогенеза и возможной фармакологической модуляции эпилептогенеза при АВМ.

4.6 Клинические примеры

Пример 1. Пациент П-ко Р.Н., 36 лет (и/б №20050/2022)

Диагноз: Артериовенозная мальформация правой лобной доли (S-M IV).
Эпилептический тип течения.

Анамнез. Считает себя больным с 2014 года, когда впервые возник генерализованный тонико-клонический приступ. К врачу не обращался. В 2020 году отмечает серию немоторных генерализованных эпилептических приступов (абсансов) частотой 1 раз в 3 месяца. В 2021 году отмечается повторный генерализованный тонико-клонический приступ, после чего госпитализирован городскую больницу, где на КТ выявлена артериовенозная мальформация головного мозга. Госпитализирован в НМИЦ им. В.А. Алмазова для диагностики и лечения, выполнена церебральная ангиография (Рисунок 13), выявившая АВМ правой лобной доли, S-M IV. Принято решение о выполнении частичной эмболизации АВМ (Рисунок 14).

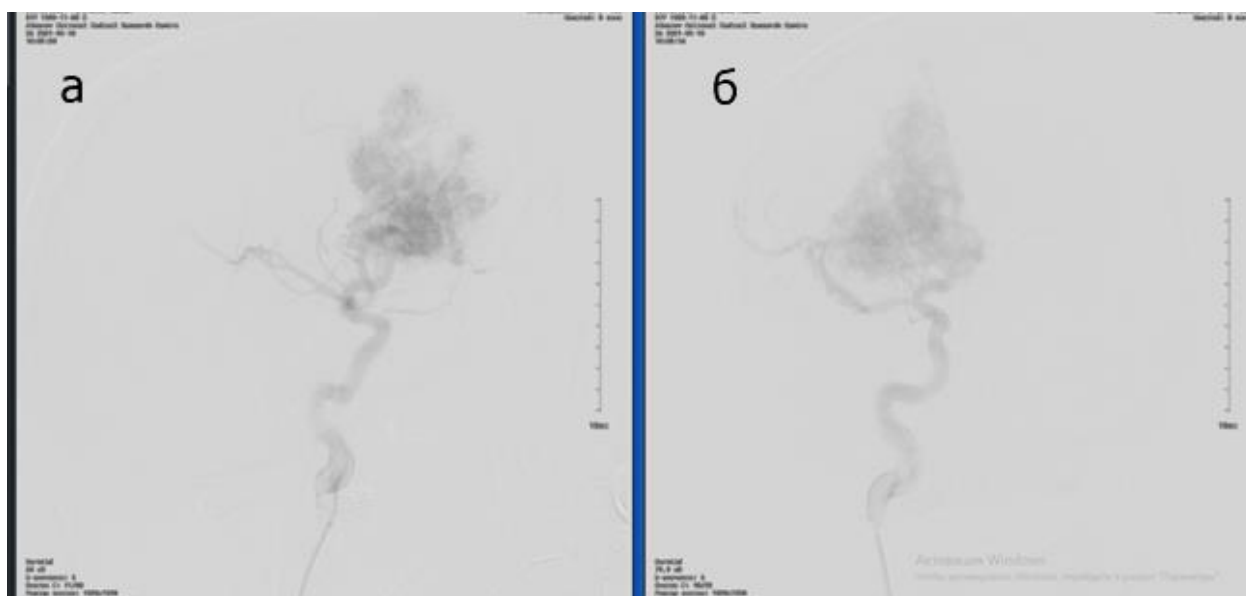


Рисунок 13 – Дооперационная церебральная ангиография (2021г) пациента П-ко Р.Н. (а – сагиттальная проекция; б – коронарная проекция)

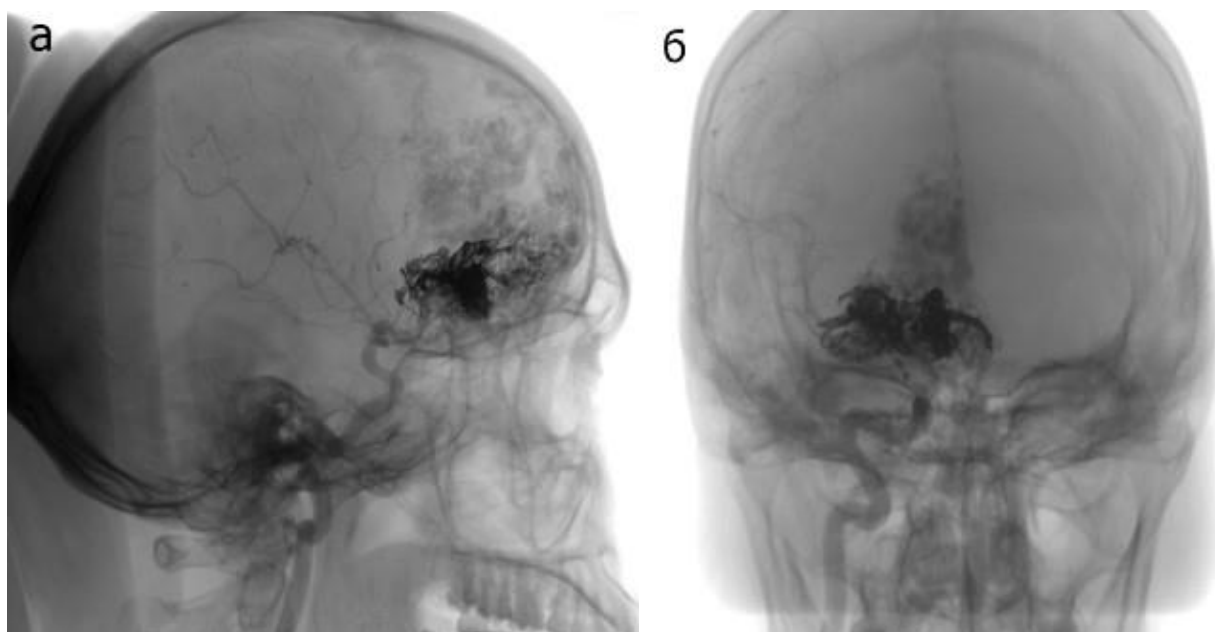


Рисунок 14 – Церебральная ангиография пациента П-но Р.Н. (и/б №20050/2022) после выполнения частичной эмболизации АВМ правой лобной доли (S-M IV) (а – сагиттальная проекция; б – коронарная проекция)

При анализе ЭЭГ на догоспитальном этапе выявлены следующие изменения: основной ритм недостаточно регулярен, с амплитудой до 50 мкВ и разбросом частот 9,5–11,5 Гц, модулирован, несколько лучше представлен в правой задне-височно-затылочной и левой затылочной областях; зональные различия прослеживаются.

В фоновой записи регистрируется большое количество диффузной низко- и высокочастотной бета-активности, а также единичные короткие группы синхронных полиморфных волн альфа- и тета-диапазона в левой передне-височной области (F7, T3) с амплитудой, не превышающей фоновые значения.

При выполнении функциональных проб получены следующие результаты. Проба с ритмической фотостимуляцией: отмечается устойчивая реакция следования ритму на частотах от 4 до 16–18 Гц, несколько более выраженная справа; на частотах 6 и 16 Гц зафиксированы воспроизводимые деформированные комплексы «острая-медленная волна» с максимальной амплитудой до 290 мкВ в отведении F4 с распространением на всю правую гемисферу и билатеральной синхронизацией в левых височных отведениях.

Проба с гипервентиляцией: на 122-й секунде зарегистрированы комплексы «острая-медленная волна» в правой заднелобно-передневисочной области с амплитудой до 190 мкВ; на 149-й секунде – кратковременный (до 3 секунд) субклинический паттерн эпилептического приступа по типу простого абсанса с частотой около 3–3,5 Гц, с зоной инициации в отведениях Fr2, F4, F8, с быстрой билатеральной синхронизацией и генерализацией активности, амплитудой до 1070 мкВ; указанный пароксизм повторился на 172-й секунде пробы.

Заключение по данным дооперационного ЭЭГ-исследования (Рисунок 15). Выявлены лёгкие диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, на фоне которых определяются локальные изменения в левой лобно-передне-височной области, а также эпилептиформная активность в проекции правой заднелобно-передневисочной области (преимущественно отведение F4), актуализирующаяся при функциональных нагрузках. При гипервентиляции дважды зафиксированы субклинические паттерны эпилептических приступов по типу простых абсансов.

Послеоперационная динамика. После выполнения частичной эмболизации на контрольной ЭЭГ отмечена положительная динамика в виде улучшения общемозговых показателей биоэлектрической активности, нарастания модулированности ритма, уменьшения представленности диффузной бета-ритмики, отсутствия эпилептиформной активности в проекции медиобазальных отделов левой задневисочной области и отсутствия паттернов эпилептических приступов (Рисунок 16).



Рисунок 15 – ЭЭГ пациента П. (и/б №20050/2022) на догоспитальном этапе

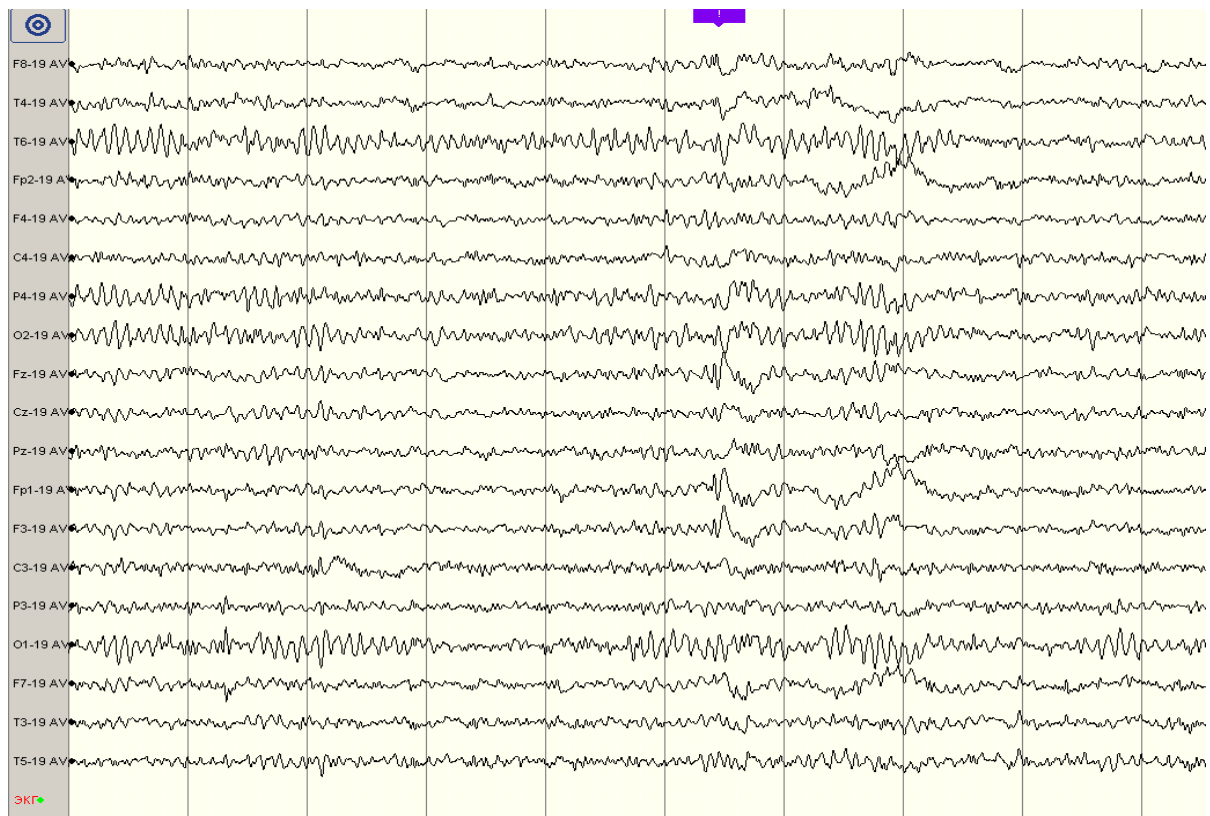


Рисунок 16 – Послеоперационное контрольное ЭЭГ (через 12 месяцев) пациента П. (и/б №20050/2022)

Пример 2. Пациент К-ль С.В., 49 лет

Диагноз: Артериовенозная мальформация левой лобной доли (S-M III).
Эпилептический тип течения.

Анамнез. Считает себя больным с 1999 года, когда впервые возник фокальный эпилептический приступ в виде подергивания в правой руке. Других жалоб не предъявлял. В 2015 году отмечает усложнение эпилептического приступа в виде переходящего состояния нарушения речи и подергивания правого угла рта. Выполнено КТ головного мозга, выявлена АВМ левой лобной доли. Госпитализирован в НМИЦ им. В.А. Алмазова для диагностики и лечения. При выполнении церебральной ангиографии (2015 год) визуализирована АВМ левой лобной доли, S-M III (Рисунок 17). От оперативного лечения отказался. В 2022 году обратился в НМИЦ для выполнения оперативного лечения. Выполнена субтотальная эмболизация АВМ (Рисунок 18).

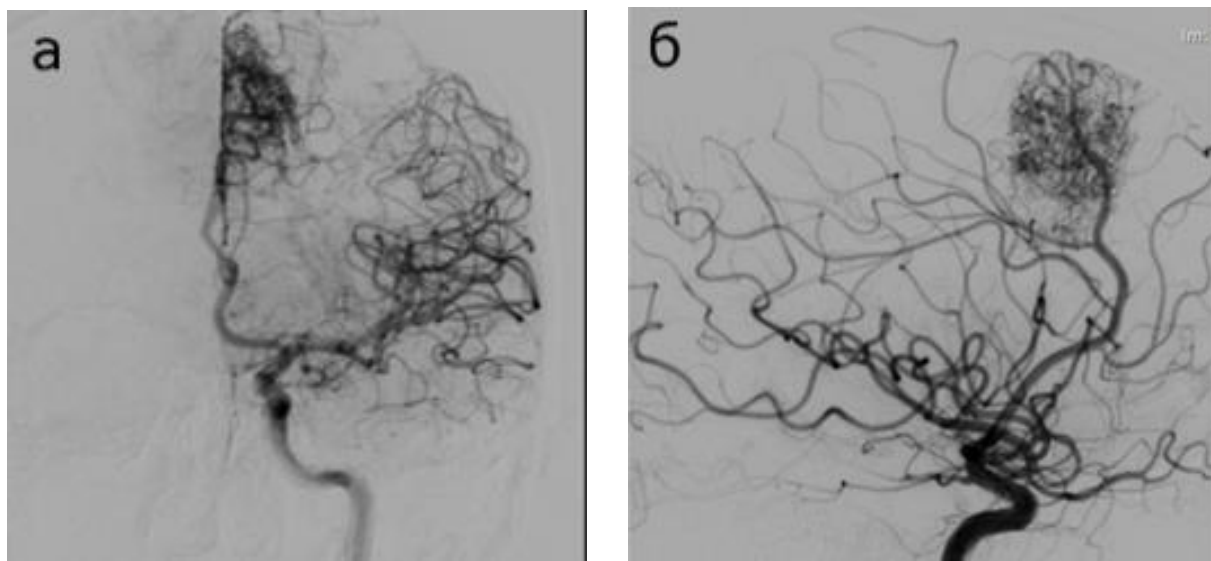


Рисунок 17 – Церебральная ангиография (2015г) пациента К-ль С.В. (а – сагиттальная проекция; б – коронарная проекция)

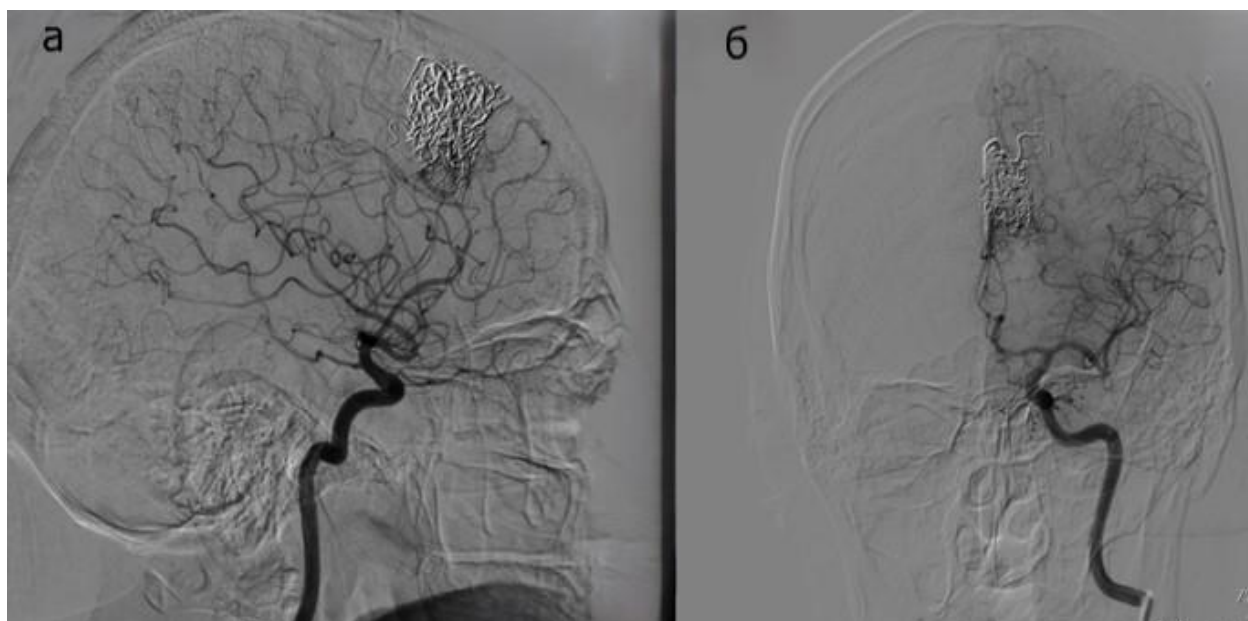


Рисунок 18 – Церебральная ангиография от 2022 пациента К. (и/б №5002/2022) после выполнения субтотальной эмболизации АВМ левой лобной доли (S-M III) (а – сагиттальная проекция; б – коронарная проекция)

При анализе ЭЭГ на догоспитальном этапе выявлены следующие изменения (Рисунок 19): основной ритм нерегулярен, с разбросом частот от 8,5 до 10,3 Гц, амплитудой до 20–25 мкВ, недостаточно модулирован, наиболее выражен в затылочных отведениях с некоторой левосторонней акцентуацией; зональные различия сглажены; реакция активации сохранена.

В фоновой записи регистрируются частые группы синхронных полиморфных волн альфа-, тета- и дельта-диапазона в левых височных отведениях (Т3, F7), содержащие множественные комплексы «острая-медленная волна», «пик-медленная волна» амплитудой до 170–185 мкВ (однократно до 224 мкВ), исходящие из средних отделов левой височной области (Т3) с вторичной генерализацией в отведения F3, Fp1, F7.

При выполнении функциональных проб получены следующие результаты. Проба с гипервентиляцией: отмечено умеренное нарастание амплитуды фоновой активности и значительное увеличение частоты встречаемости синхронных групп волн с увеличением количества комплексов «острая-медленная волна» в левых височных отведениях амплитудой до 370 мкВ. В постгипервентиляционном

периоде зафиксированы множественные комплексы «острая-медленная волна» максимальной амплитудой до 350 мкВ в отведениях Т3, F7 с вторичной генерализацией в левую теменную область.

ЭЭГ дневного сна. Засыпание характеризовалось снижением индекса, фрагментацией и последующей редукцией альфа-активности с нарастанием медленноволновой активности тета-дельта-диапазона не только в левой височной, но и в правой лобно-височной области с амплитудой до 350 мкВ. Во 2-й стадии сна зарегистрированы «веретена сна» и К-комплексы. Паттерны 3-й стадии сна и REM-сон не зарегистрированы.

Заключение по данным дооперационного ЭЭГ-исследования. Выявлены умеренно выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде нарушения пространственного распределения и неустойчивости основного ритма, на фоне которых определяются выраженные локальные нарушения и стойкий очаг эпилептиформной активности в проекции левой височной области с явлениями вторичной генерализации, усиливающейся при гипервентиляции.



Рисунок 19 – ЭЭГ пациента К. (и/б №5002/2022) на догоспитальном этапе

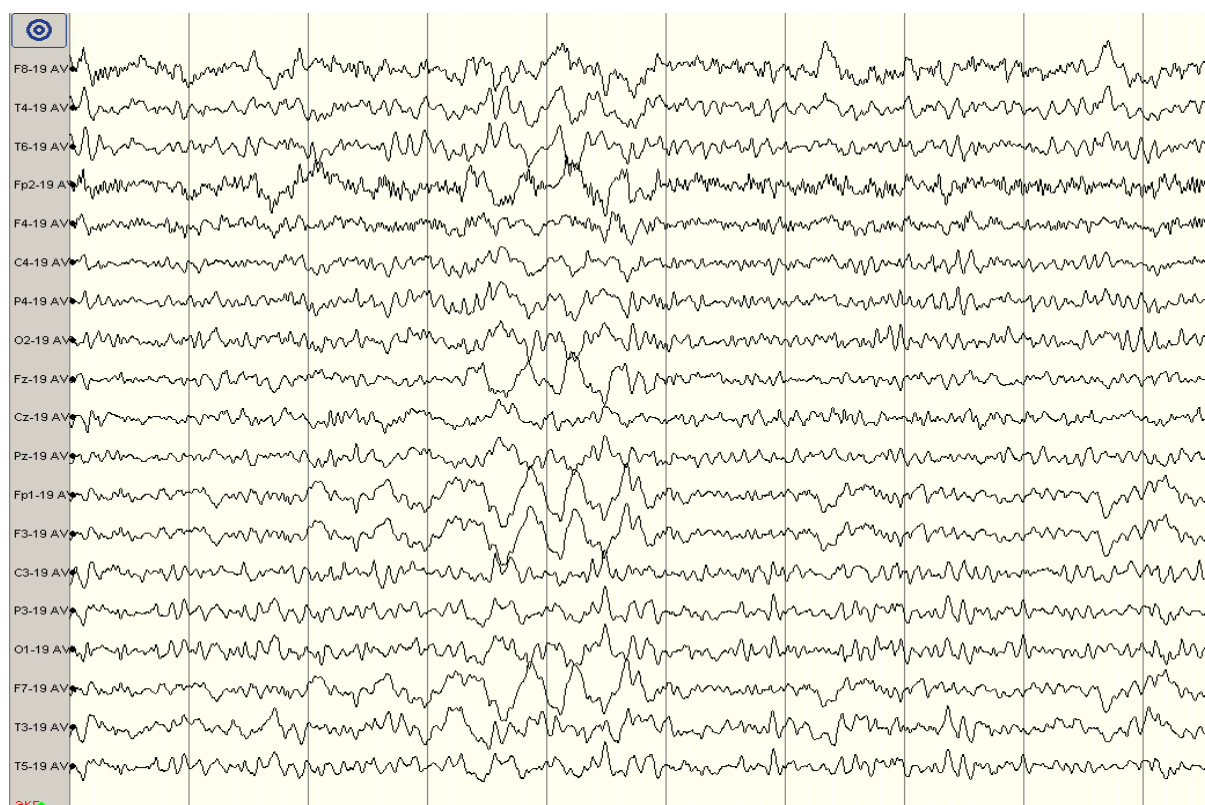


Рисунок 20 – Послеоперационное контрольное ЭЭГ (через 6 месяцев) пациента К. (и/б №5002/2022) после выполнения субтотальной эмболизации АВМ

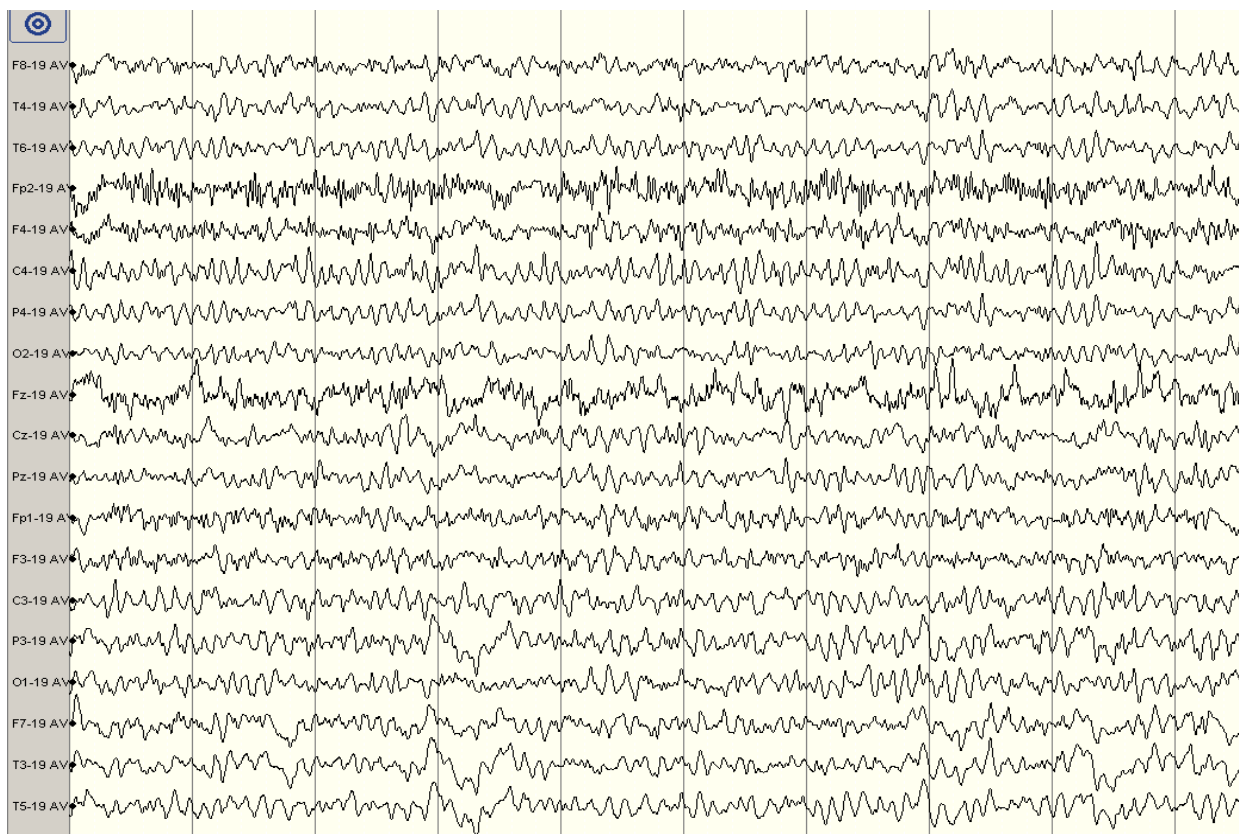


Рисунок 21 – Послеоперационное контрольное ЭЭГ (через 12 месяцев) пациента К. (и/б №5002/2022) после выполнения субтотальной эмболизации АВМ

Послеоперационная динамика. После выполнения субтотальной эмболизации на контрольной ЭЭГ отмечена положительная динамика в виде улучшения общемозговых показателей, снижения сосудистых нарушений, однако появилась вторичная генерализация разрядов эпилептиформной активности в левые лобные отведения и тенденция к билатеральной синхронизации (Рисунок 20). Через 12 месяцев после операции положительная динамика сохранялась в виде дальнейшей редукции эпилептиформной активности и сосудистых нарушений; регистрировались умеренно выраженные локальные изменения в проекции левой височной области (Рисунок 21).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование подтвердило, что эндоваскулярное лечение пациентов с АВМ, ассоциированными с эпилептическим синдромом, может служить эффективным методом контроля приступов при условии индивидуализированного подхода, учитывающего ангиоархитектонику мальформации и клинический фенотип пациента. Частота стойкой ремиссии после тотальной эмболизации подтверждает гипотезу о сосудистой природе эпилептогенеза при данной патологии.

Радикальность вмешательства существенно влияла на исходы лечения: контроль над приступами (Engel IA) в группе тотальной эмболизации достигнут у 55% пациентов, тогда как при частичной эмболизации — лишь у 25% ($p < 0,01$). Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, демонстрирующих, что полная облитерация АВМ значительно повышает вероятность долгосрочного контроля приступов независимо от метода лечения (Lv X., 2010; Baranoski J. F., 2014; Zhang B., 2019; Tadevosyan A. R., 2019). Доля неблагоприятных исходов по шкале Engel при тотальной окклюзии оказалась вдвое ниже (20% против 50% в группе частичной эмболизации; $p < 0,05$).

Особый интерес представляют данные о прогностической роли исходной частоты приступов. В подгруппе пациентов с редкой частотой проявления эпилептических приступов (менее одного в год) даже субтотальная эмболизация обеспечивала контроль над приступами в 72,7% наблюдений. Отношение шансов достижения ремиссии составило 13,3 при 95% доверительном интервале 1,8–98,1 ($p=0,012$). Этот вывод перекликается с результатами метаанализа N. Ironside с соавторами, где наличие менее пяти генерализованных припадков в анамнезе фигурировало как достоверный предиктор успешного контроля эпилепсии после радиохирургического лечения ($p<0,001$). Совокупность этих данных позволяет рассматривать частоту приступов как универсальный прогностический маркер, значимый независимо от терапевтической стратегии. Напротив, такие параметры,

как топическая характеристика мальформации и клинический тип приступов, в настоящем исследовании не обнаружили статистически значимой связи с исходами ($p > 0,05$).

Сопоставление полученных результатов с исследованием А.Л. Кривошапкина и соавт. (2018), подчеркивает важность стратификации пациентов по степени сложности АВМ. В цитируемом исследовании отсутствовала псевдорандомизация по шкале Spetzler–Martin, что привело к дисбалансу распределения: в группе тотальной эмболизации не было пациентов с V градацией, тогда как в группе частичной эмболизации их доля превышала 20%. Подобное смещение существенно ограничивает сопоставимость групп и интерпретацию результатов.

Настоящее исследование преимущественно включало пациентов с АВМ III–V степени по шкале Spetzler–Martin, что позволило оценить эффективность эндоваскулярного подхода в наиболее сложной категории пациентов, часто исключаемой из проспективных исследований. Тем самым уменьшен существующий пробел в данной проблеме и ставится вопрос о пересмотре традиционно сдержанного отношения к эмболизации как самостоятельному методу лечения высокоградуированных АВМ с эпилептическим типом течения.

Ретроспективный дизайн, умеренный объем выборки и отсутствие стандартизации противосудорожной терапии составляют основные ограничения работы, однако применение методов псевдорандомизации и многомерной регрессии позволило минимизировать их влияние. Дальнейшее развитие направления требует организации мультицентровых проспективных исследований с нейрофизиологическим мониторингом и оценкой потенциала частичной эмболизации как паллиативной стратегии у пациентов с исходно низкой частотой приступов.

Впервые в составе сосудистой стенки артериовенозных мальформаций выявлены телоциты, независимо от наличия или отсутствия у пациентов эпилептического синдрома. Телоциты представляют собой клетки с небольшим

телом (в среднем $9,39 \pm 3,26$ мкм) и характерными длинными, тонкими отростками — телоподиями, количество которых коррелирует с формой клеточного тела. На сегодняшний день с применением электронной микроскопии и иммуногистохимии телоциты обнаружены в различных структурах головного мозга человека: в твёрдой мозговой оболочке, сосудистом сплетении, субвентрикулярной зоне, коре больших полушарий, базальных ядрах, продолговатом мозге, мосту, мозолистом теле, гиппокампе, мозжечке, а также в аденогипофизе и эпифизе (Popescu В. О., 2012; Mitrofanova L. В., 2022). В коре больших полушарий они описываются как единичные клетки, локализующиеся преимущественно в стенках отдельных сосудов. Предполагается, что присутствие телоцитов в зонах нейрогенеза связано с их возможной регуляторной функцией в отношении нейральных стволовых клеток.

Иммунофенотип телоцитов головного мозга включает CD117+, CD34+, NeuroD1+ и connexin43+, что совпадает с фенотипом интерстициальных «пейсмекеров» других органов. В частности, недавние исследования подтвердили присутствие телоцитов с данным маркерным профилем в сосудах глиобластомы, где их плотность была в 10 раз выше, чем в астроцитоме, а количество значимо коррелировало с уровнем Ki-67, что указывает на связь с ангиогенезом и агрессивностью опухоли (Pataskar А., 2016; Mitrofanova L., 2020). Если в отношении глиобластомы роль телоцитов остаётся дискуссионной, то в контексте АВМ результаты настоящего исследования позволяют говорить об их положительном эффекте в виде укрепления сосудистой стенки. Мы впервые показали, что телоциты участвуют в укреплении сосудистой стенки, располагаясь как внутри её структуры, так и вдоль наружного контура. Одновременно с этим в периваскулярной зоне были выявлены признаки деструкции ткани, включая разрушение клеточных элементов и матрикса, ассоциированное с кровоизлияниями и тромбозами — данные изменения подтверждены как на уровне гистологического, так и электронно-микроскопического анализа.

В результате регенеративных процессов в перифокальной зоне формируется трёхмерная рубцовая структура, представленная телоцитами, обладающими широким спектром функциональных свойств. Как известно, телоциты участвуют в воспалительных и репаративных реакциях, активно вовлечены в ангиогенез, обеспечивают межклеточную координацию между различными типами тканей, а также экспрессируют медиаторы воспаления и ростовые факторы, включая компоненты ангиогенеза (Bei Y., 2015). Таким образом их участие в стабилизации сосудистой стенки АВМ можно расценивать как адаптивное и защитное. Однако, при этом формирование плотного рубца из телоцитов может иметь и отрицательные последствия с точки зрения нейрофизиологии. С учётом их электрофизиологических свойств — способности к проведению, а потенциально и к генерации биоэлектрического импульса (аналогично телоцитам сердца) (Митрофанова Л. Б., 2020) подобные рубцовые структуры могут способствовать формированию зон патологической нейрональной активности, т.е. участков эпилептогенеза.

Особый интерес представляет наблюдение, в котором в составе телоцитарного рубца была выявлена экспрессия транскрипционного фактора NeuroD1. С одной стороны, это может свидетельствовать о пластичности и потенциале к трансдифференцировке телоцитов в нейроноподобные клетки. С другой — подчёркивает их способность модифицировать собственный иммунофенотип в ответ на локальные сигналы микросреды, что отражает функциональную адаптивность интерстициальных пейсмекеров в пределах одного органа.

В ходе исследования установлено присутствие перицитов в различных компартментах: в сосудистых стенках АВМ, в зонах активного ангиогенеза (сосудистых почках), а также в перифокальной области. Подобно телоцитам, перициты демонстрировали статистически значимо более высокую плотность в перифокальной зоне, что, вероятно, отражает компенсаторно-регенераторные процессы в окружающих тканях. Полученные данные согласуются с результатами

Е.А. Winkler с соавт. (2018), показавших, что снижение плотности перицитов характерно для спорадических АВМ, особенно в случаях с предшествующим кровоизлиянием. В неразорвавшихся мальформациях уменьшение количества перицитов коррелировало с выраженностью микрокровоизлияний и повышенной скоростью кровотока, что свидетельствует об участии этих клеток в регуляции сосудистой проницаемости и устойчивости к гемодинамическому стрессу. Таким образом, аналогично телоцитам, перициты, по-видимому, выполняют важную регенераторную и стабилизирующую функцию в сосудистой стенке, участвуя в поддержании ангиоархитектоники и микроваскулярной целостности артериовенозных мальформаций.

Перициты представляют собой многофункциональные клетки, локализованные в сосудистой стенке и участвующие в ключевых процессах церебрального ангиогенеза, поддержании целостности гематоэнцефалического барьера и стабилизации микрососудистого русла. Согласно данным Т. Nadeem с соавт. (2020), дефицит перицитов предшествует патологическому расширению сосудов, что позволило авторам предположить их протективную роль в предотвращении артериовенозного шунтирования в сосудистой сети сетчатки. В работе также отмечено, что количество перицитов варьирует в зависимости от типа артериовенозной мальформации. В частности, при некоторых АВМ, вызванных гиперпролиферацией эндотелиальных клеток (что наблюдалось в большинстве изученных случаев), перициты, а также телоциты и экспрессия NeuroD1 в сосудистых клубках отсутствовали. Это позволяет предположить, что снижение числа перицитов может быть адаптивным механизмом при ангиогенных АВМ. Напротив, в АВМ, ассоциированных с нарушением сигнального пути Notch1 (опосредованных Rbpj – Recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region), образование мальформаций происходит без значительной пролиферации эндотелия (Murphy P. A., 2014; Nielsen C. M., 2014). Более поздние исследования (Selhorst S., 2022; Nadeem T., 2022) показали, что для развития таких АВМ дефицит перицитов не является обязательным условием. На модели Rbpj-

зависимых церебральных артериовенозных мальформаций было обнаружено, что, несмотря на увеличение количества перицитов, их морфология была аномальной, а взаимодействие с эндотелиальными клетками – нарушенным. Кроме того, эндотелиальная делеция Rbpj у мышей приводила к формированию нейроваскулярных патологий, включая артериовенозные шунты (Chapman A. D., 2023).

Несмотря на высокую распространенность артериовенозных мальформаций головного мозга, ультраструктурные исследования этого порока развития остаются крайне немногочисленными. В работе R.E. Clatterbuck et al. (2001) описан единичный случай АВМ, при котором сосудистые стенки состояли исключительно из эндотелиального слоя, окруженного плотными коллагеновыми пучками, без участия астроцитов. Наши наблюдения согласуются с этими данными, подтверждая, что астроциты не всегда формируют контакт с сосудистой стенкой. Авторы также отмечали наличие щелей шириной до 1 микрона между соседними эндотелиальными клетками, через которые просвет синусоидов непосредственно контактировал с базальной мембраной. В нашем исследовании были выявлены три типа клеток в составе сосудистой стенки, что расширяет существующие представления о гистологическом разнообразии АВМ. Кроме того, электронно-микроскопический анализ крысиной модели АВМ (Jia Y.-C., 2020) продемонстрировал ультраструктурные повреждения, включая: дегенерацию митохондрий (вплоть до лизиса), набухание эндоплазматического ретикулума. Эти изменения указывают на тяжелые метаболические нарушения в эндотелиальных клетках при АВМ.

В нашем исследовании не была обнаружена экспрессия прогестероновых и эстрогеновых рецепторов и гормона роста в ткани артериовенозных мальформаций, что противоречит данным некоторых предыдущих работ (Duyka L. J., 2009; Kulungowski A. M., 2012; Zhang J., 2021), но мы впервые обнаружили соматостатиновые рецепторы в сосудах АВМ и перифокальной зоне, тогда как ранее их экспрессия описывалась преимущественно в хороидальном сплетении и

арахноидальных грануляциях (Katz S. E., 2002). Известно, что SSTR2 опосредует нейромодулирующие эффекты соматостатина и кортистатина в коре головного мозга. Активация этих рецепторов не только усиливает экспрессию гена SSTR2, но также может способствовать постишемической нейродегенерации (Stumm R. K., 2004). Это позволяет предположить, что SSTR2 может играть роль в патогенезе АВМ, влияя на сосудистую и нейрональную пластичность.

Согласно данным литературы, соматостатин демонстрирует гиперэкспрессию в эпилептогенных зонах головного мозга, что указывает на его участие в патогенезе эпилепсии (Martel G., 2012). Подобно другим нейропептидам, этот медиатор способен модулировать возбудимость центральной нервной системы через пресинаптические механизмы. Экспериментальные исследования на крысиных моделях показали, что противозепептический эффект соматостатина (SRIF) реализуется преимущественно через взаимодействие с рецептором SSTR2 (Aourz N., 2011). Особый интерес представляет антипролиферативное действие аналогов соматостатина (Gomes-Porrás M., 2020), которое может играть ключевую роль в подавлении эндотелиальной пролиферации — одного из основных механизмов формирования АВМ. В настоящем исследовании выявлена экспрессия SSTR2 не только на эндотелиоцитах, но и в глубоких слоях сосудистой стенки АВМ, что, согласно данным Ćorović A. с соавт. (2023), вероятно, соответствует локализации на перицитах. Данное наблюдение открывает перспективы для разработки таргетных методов воздействия на АВМ, развивающиеся по альтернативным патогенетическим сценариям.

Проведенное исследование продемонстрировало идентичность клеточного состава ткани АВМ и перифокальной области, наличие трехмерной сети телоцитов в рубцовой ткани, а также сходный профиль экспрессии SSTR2 в сосудах независимо от наличия эпилептического синдрома. Эти находки свидетельствуют о приобретенном характере изменений головного мозга при АВМ, ассоциированных с эпилепсией, что имеет важное значение для понимания патогенеза фокальной кортикальной дисплазии.

Важно отметить, что воспаление, как предполагается многими авторами, способствует прогрессированию АВМ (Ricciardelli A. R., 2023). В этой связи неудивительно, что во всех случаях мы обнаружили выраженную экспрессию Ang 1, Ang 2 и МНС I в сосудах как самой артериовенозной мальформации, так и её перифокальной зоны. Воспаление может быть вызвано множеством факторов, включая гемодинамические изменения, а также повышенные уровни ангиогенных факторов и цитокинов в очаге поражения. Ангиопоэтины являются частью семейства факторов роста сосудов, которые участвуют в эмбриональном и постнатальном ангиогенезе, в контроле проницаемости микрососудов, вазодилатации и вазоконстрикции путем передачи сигналов в гладкомышечные клетки окружающих сосудов. Существует четыре идентифицированных ангиопоэтина. Сигнальный путь ангиопоэтина-Tie2 является критическим регулятором формирования, стабильности и функционирования кровеносных сосудов. Он включает взаимодействие ангиопоэтинов (Ang1 и Ang2) с рецепторной тирозинкиназой Tie2, в первую очередь экспрессируемой на эндотелиальных клетках. Этот путь играет важную роль в поддержании нормального статуса сосудов и участвует в различных заболеваниях, характеризующихся их аномальным ростом или дисфункцией. Ang-1 участвует в созревании сосудов и обеспечивает миграцию, адгезию и выживание эндотелиальных клеток. Ang-2 нарушает связь между эндотелием и периваскулярными клетками, что приводит к гибели клеток и регрессии сосудов, однако, в сочетании с VEGF, Ang-2 способствует неоваскуляризации. Повышенная экспрессия Ang-2 по сравнению с Ang-1 в опухолях коррелирует с неблагоприятным прогнозом (Fagianì E., 2013). Мы не выявили преобладание экспрессии Ang-2 над Ang-1 в АВМ и перифокальной зоне в отличие от T. Hashimoto (2001).

В литературе мы не встретили исследований о том, что МНС I (главный комплекс гистосовместимости класса I) напрямую участвуют в развитии или прогрессировании АВМ, хотя известно, что цитотоксические Т-клетки активируются посредством презентации антигенов на рецепторах МНС I,

вырабатываемых микроглией и нейронами. Е.А. Winkler et al. (2022) выявили, что более 90% циркулирующих иммунных клеток, таких как Т-клетки CD8+, были ограничены покоейшей цереброваскулярной сетью, но проникали в периваскулярное пространство или прилегающий мозг в зоне АВМ.

Чтобы определить, активно ли пролиферируют клетки АВМ головного мозга, мы также исследовали экспрессию Ki-67 - маркера пролиферации клеток. Индекс пролиферации в клетках сосудистой стенки АВМ (эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках, перицитах) оказался низким — не превышал 1–2%, включая зоны активного ангиогенеза ("сосудистые почки"), клетки которых демонстрировали экспрессию МНС I. Данный факт противоречит результатам работы L.D. Shoemaker et al. (2014), которые выявили сильную, гетерогенную экспрессию Ki-67 в эндотелиоцитах всех 29 образцов АВМ.

Таким образом, наша работа подтвердила участие воспаления, факторов ангиогенеза в формировании АВМ, уточнила клеточный состав этих образований и выявила экспрессию SSTR2 на всех типах клеток сосудистых стенок, что открывает альтернативный путь для таргетной терапии аналогами соматостатина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Церебральные артериовенозные мальформации являются одной из самых сложных для диагностики и лечения патологий головного мозга, представляя собой порок развития сосудов с шунтированием артериальной крови непосредственно в венозную систему, минуя капиллярную фазу. Наряду с риском внутримозгового кровоизлияния, эпилептический синдром занимает второе место в структуре клинических проявлений АВМ, регистрируясь у 20–50% пациентов и существенно снижая качество жизни, особенно у молодых трудоспособных пациентов. Вопросы выбора оптимальной тактики лечения АВМ-ассоциированной эпилепсии, оценки эффективности эндоваскулярных вмешательств и прогнозирования исходов остаются дискуссионными, что и определило цель настоящего исследования.

В международной нейрохирургической практике показания к лечению церебральных АВМ определяются на основании анализа клинического течения болезни и сравнения риска хирургического вмешательства с риском естественного течения заболевания. Абсолютным показанием к хирургическому вмешательству считается наличие в анамнезе верифицированного кровоизлияния. Другие клинические проявления АВМ, в том числе и эпилептический синдром, являются относительными показаниями. В нашей работе показания к лечению и выбор метода лечения определялись не только на основании результатов мировых проспективных исследований и рекомендаций международных протоколов, но также с учётом результатов собственных работ. Оценивались не только клиническое состояние пациентов и тип течения АВМ, но и ангиоархитектоника мальформации, изменения церебральной гемодинамики, а также качество жизни пациентов.

В диссертационной работе представлены результаты комплексного анализа клинических, нейрофизиологических, ангиоархитектонических и морфологических данных у 60 пациентов с АВМ-ассоциированной эпилепсией, распределённых после псевдорандомизации на две сопоставимые группы

(тотальная/субтотальная и частичная эмболизация). Применение метода «propensity score matching» позволило выровнять группы по ключевым параметрам (пол, степень по шкале Spetzler–Martin) и повысить уровень доказательности полученных результатов. Фундаментом работы стало не только клиническое наблюдение, но и углублённое морфологическое исследование 27 случаев АВМ, включая иммуногистохимический и электронно-микроскопический анализ.

Тотальная эмболизация АВМ продемонстрировала достоверное преимущество в контроле эпилептических приступов по сравнению с частичной: полная ремиссия (Engel Ia) достигнута у 56,7% пациентов против 23,3% в группе частичной эмболизации ($p = 0,0169$). Доля неблагоприятных исходов (Engel IVb и IVc) при тотальной окклюзии оказалась в 2,5 раза ниже (16,7% против 36,7%). Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, демонстрирующих, что полная облитерация АВМ значительно повышает вероятность долгосрочного контроля приступов независимо от метода лечения.

Особый интерес представляет прогностическая роль исходной частоты приступов. В подгруппе пациентов с редкими приступами (<1 в год) даже частичная эмболизация обеспечивала полный контроль (Engel Ia) в 83,3% случаев, тогда как среди пациентов с частотой ≥ 1 в год – лишь в 8,3% ($p = 0,0008$; OR = 55,0). Этот вывод перекликается с данными метаанализов, где меньшее количество приступов в анамнезе фигурирует как достоверный предиктор успешного контроля эпилепсии. Совокупность этих данных позволяет рассматривать частоту приступов как универсальный прогностический маркер, значимый независимо от терапевтической стратегии. Напротив, топическая характеристика мальформации и клинический тип приступов не обнаружили статистически значимой связи с исходами лечения ($p > 0,05$).

Тотальная эмболизация ассоциировалась с достоверно более выраженной положительной динамикой ЭЭГ-показателей: регресс эпилептиформной активности через 12 месяцев достигнут у 57,7% пациентов против 27,3% в группе частичной эмболизации ($p = 0,024$); нормализация фоновой ритмики – у 53,3%

против 20,0% ($p = 0,008$); устранение межполушарной асимметрии – у 68,0% против 27,3% ($p = 0,003$). Эти данные свидетельствуют о нейрофизиологическом преимуществе радикального выключения мальформации и коррелируют с лучшим клиническим исходом.

Тотальная эмболизация обеспечивает более полное восстановление функционального статуса по шкале mRS (полное отсутствие симптомов – 83,3% против 60,0% в группе частичной эмболизации; $p = 0,042$), однако сопряжена с риском тяжёлых осложнений (геморрагические осложнения – 10%, летальный исход – 3,3%). Частичная эмболизация демонстрирует более низкий риск осложнений, но уступает в эффективности.

Среди пациентов, достигших Engel Ia, отмена антиэпилептических препаратов оказалась возможной в 70,6% случаев в группе тотальной эмболизации и лишь в 42,9% – в группе частичной эмболизации, что подчёркивает преимущество радикального лечения для достижения полноценной медикаментозной ремиссии.

Впервые в сосудистой стенке АВМ идентифицированы CD34+/CD117+/NeuroD1+ телоциты, а также NG2+ перициты, что существенно расширяет представления о гистологическом разнообразии этих мальформаций. Телоциты, располагаясь как внутри сосудистой стенки, так и вдоль её наружного контура, участвуют в укреплении сосудистой стенки, а в перифокальной зоне формируют трёхмерные рубцовые структуры у 50% пациентов с эпилепсией и 46% без неё. Выявлена стойкая экспрессия рецепторов соматостатина 2 типа (SSTR2) на всех типах клеток сосудистой стенки АВМ (эндотелиоцитах, перицитах, гладкомышечных клетках, телоцитах), что открывает новые перспективы для таргетной терапии аналогами соматостатина. Индекс пролиферации по Ki-67 оставался низким (1–2%), что отличает АВМ от высокопролиферативных сосудистых новообразований.

ВЫВОДЫ

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

2. На эндотелиоцитах, тeloцитах, перicyтах 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

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 СОКРАЩЕНИЙ

ABM – артериовенозная мальформация

ГЭБ – гематозенцефалический барьер

MPT – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

СРХ – стереотаксическая радиохирургия

ЦАГ – церебральная ангиография

ЭК – эндотелиальные клетки

ЭЭГ – электроэнцефалография

AANI – Институт Американской академии неврологии

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

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

COX2 – циклооксигеназа-2

ENG – эндоглин, трансмембранный гликопротеин

EP2 – рецептор простагландина E2 типа 2

ErgRc – рецептор эстрогена

GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок

GH – соматотропный гормон

IL-1 β , IL-6 – интерлейкин-1 бета, интерлейкин-6

ILAE – Международная лига против эпилепсии

Ki-67 – ядерный белок, индекс пролиферативной активности

MIF – фактор ингибирования миграции макрофагов

MMP – матриксные металлопротеиназы

mRS – модифицированная шкала Рэнкина

NETs – внеклеточные ловушки нейтрофилов

NeuroD1 – нейрогенный фактор дифференцировки 1

NF- κ B – ядерный фактор каппа В

NG2 – нейроглиальный антиген 2

NGAL – нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

NLRP3 – инфламмасома семейства NOD-подобных рецепторов, содержащих пирин-домен

NOTCH – сигнальный путь Notch

PBS – фосфатно-солевой буфер

PDGFB – фактор роста тромбоцитов В

PGE2 – простагландин E2

PrgRc – рецептор прогестерона

PSM – Propensity Score Matching

RAS/MAPK – сигнальный путь Ras/митоген-активируемая протеинкиназа

SPP – сигнальный путь секретируемых фосфопротеинов

TGF- β – трансформирующий фактор роста бета

TLR4 – толл-подобный рецептор 4

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

VCAM-1 – сосудистая клеточная молекула адгезии-1

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

WSS – напряжение сдвига стенки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, Е. С. Отдаленные результаты эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга гистаакрилом / Е. С. Андреева, В. С. Панунцев, Н. Е. Иванова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 3(2). – С. 97–99.
2. Бейн, Б. Н. Симптоматическая эпилепсия сосудистого генеза (обзор) / Б. Н. Бейн, К. Б. Якушев // Медицинский альманах. – 2017. – № 5 (50). – С. 55–62.
3. Взаимосвязь между морфометрическими характеристиками венозных дренажей артериовенозных мальформаций головного мозга и типами клинического течения / Н.А. Мамонов, Л.В. Рожченко, С.А. Горощенко, К.А. Самочерных // Трансляционная медицина. - 2022. – Т. 9, № 3. - С. 24–34.
4. Видео-ЭЭГ-мониторинг в диагностике миоклонических абсансов / М. Б. Миронов, К. Ю. Мухин, М. О. Абрамов [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 66–74.
5. Дарбинян, В. Ж. Эпилепсия и пароксизмальные состояния: клиника, диагностика, лечение / В. Ж. Дарбинян. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 258 с.
6. Зенков, Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства / Л. Р. Зенков. – 4-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2020. – 280 с.
7. Исследование электрофизиологических свойств телоцитов атриовентрикулярного узла и перифокальной зоны синусного узла у человека и свиньи / Л. Б. Митрофанова, Д. Е. Бобкова, М. Г. Оганесяна [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 12 (25). – С. 3927.
8. Карлов, В. А. Пароксизмальный мозг: клинические и нейрофизиологические аспекты / В. А. Карлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – № 4 (7). – С. 9–15.
9. Карлов, В. А. Эпилепсия в терминах, визуальных и ЭЭГ паттернах / В. А. Карлов, С. О. Айвазян. – Москва : Невромед-Клиника, 2020. – 71 с.

10. Контроль эпилептических приступов у больных с артериовенозными мальформациями после эндоваскулярного лечения / А. Л. Кривошапкин, А. С. Брусянская, К. Ю. Орлов [и др.] // Нейрохирургия. – 2018. – № 3. – С. 27–33.

11. Митрофанова, Л. Б. Морфологическое исследование телоцитов в различных отделах нормального головного мозга взрослого человека / Л. Б. Митрофанова, А. У. Хазратов, П. В. Красношлык // Medline. – 2018. – Т. 19. – С. 281-306.

12. Нейрофизиологические и морфологические особенности формирования патологической гиппокампальной системы при структурной эпилепсии (обзор литературы) / А. Ю. Улитин, А. В. Василенко, А. В. Иваненко [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – № 1 (2). – С. 83–92.

13. Новые технологии в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний / В. В. Крылов, В.Г. Дашьян, О.В. Левченко [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2016. – № 3. – С. 48–54.

14. Радиохирургическое лечение симптоматической эпилепсии. Обзор литературы и клиническое наблюдение / В.В. Крылов, А.С. Токарев, В.А. Рак [и др.] // Неврологический журнал. - 2017. – Т. 22, № 4. - С. 160–170.

15. Ранние и отдаленные результаты хирургического лечения фармакорезистентных форм эпилепсии / В. В. Крылов, А. Б. Гехт, И. С. Трифонов [и др.] // Российский неврологический журнал. - 2022. – Т. 27, № 1. - С. 52–61.

16. Результаты инвазивного лечения больных с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга / А. Л. Кривошапкин, А. С. Брусянская, К. Ю. Орлов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38, № 6. – С. 145–153.

17. Сравнение результатов и выявление предикторов неблагоприятного исхода после эндоваскулярной эмболизации у больных с разными типами течения артериовенозных мальформаций головного мозга / А.С. Брусянская, А.Л.

Кривошапкин, К.Ю. Орлов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – № 1 (23). – С. 54–60.

18. Степанова, Т. С. Методы активации эпилептических очагов в ЭЭГ, ЭКоГ, ЭСКоГ перед и во время оперативного вмешательства : пособие для врачей / Т. С. Степанова, Р. Д. Касумов, В. П. Берснев [и др.]. – Санкт-Петербург, 2005. – 25 с.

19. Телоциты в сердце и головном мозге человека в норме и при патологии / Л. Б. Митрофанова, А.О. Хазратов, Б.Э. Гальковский [и др.] // Medline. – 2020. – Т. 21. – С. 1074-1088.

20. Фирсов, К. В. Наблюдательное исследование информативности рутинной ЭЭГ и ночного ЭЭГ-видеомониторинга у взрослых пациентов с эпилепсией в условиях реальной клинической практики / К. В. Фирсов, А. С. Котов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 153–163.

21. Холин, А. В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы / А. В. Холин. – Санкт-Петербург : Гиппократ, 2007. – 256 с.

22. A revised classification of the temporal branches of the posterior cerebral artery / C. Haegelen, E. Berton, P. Darnault, X. Morandi [et al.] // Surgical and Radiologic Anatomy. – 2012. – Vol. 34, № 5. – P. 385–391.

23. A single-cell atlas of the normal and malformed human brain vasculature / E.A Winkler, C. N Kim, J.M. Ross [et al.] // Science. – 2022. – Vol. 375, № 6584.

24. Aberrant regulation of retinoic acid signaling genes in cerebral arteriovenous malformation nidus and neighboring astrocytes / J. M. Thomas, D. Sasankan, S. Surendran [et al.] // Journal of Neuroinflammation. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 61.

25. Abnormal balance in the angiopoietin-tie2 system in human brain arteriovenous malformations / T. Hashimoto, T. Lam, N. J. Boudreau [et al.] // Circulation Research. – 2001. – Vol. 89, № 2. – P. 111–113.

26. Angioarchitecture of brain AVM determines the presentation with seizures: proposed scoring system / J. J. S. Shankar, R.J. Menezes, B. Pohlmann-Eden [et al.] // AJNR. American Journal of Neuroradiology. – 2013. – Vol. 34, № 5. – P. 1028–1034.
27. Arterial-spin labeling MRI identifies residual cerebral arteriovenous malformation following stereotactic radiosurgery treatment / J. J. Heit, N. H. Thakur, M. Iv [et al.] // Journal of Neuroradiology. – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 13–19.
28. Arteriovenous malformation in the adult mouse brain resembling the human disease / E. J. Walker, H. Su, F. Shen [et al.] // Annals of Neurology. – 2011. – Vol. 69, № 6. – P. 954–962.
29. Arteriovenous malformations and epileptic seizures in children: risk factors of seizures and efficacy of their control depending on the surgical treatment modality / A. R. Tadevosyan, K. V. Sysoev, K. A. Samochernykh, V. A. Khachatryan // Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko. – 2019. – Vol. 83, № 1. – P. 83.
30. Arteriovenous Malformations-Associated Epilepsy in Pediatrics / M. Prablek, M. A. LoPresti, R. Du, S. Lam // Child's Nervous System. – 2021. – Vol. 37, № 7. – P. 2261–2268.
31. Bipolar electrocoagulation on cortex after AVMs lesionectomy for seizure control / Y. Cao, R. Wang, Li. Yang [et al.] // The Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2011. – Vol. 38, № 1. – P. 48–53.
32. Bone Marrow-Derived Alk1 Mutant Endothelial Cells and Clonally Expanded Somatic Alk1 Mutant Endothelial Cells Contribute to the Development of Brain Arteriovenous Malformations in Mice / S. S. Shaligram, R. Zhang, W. Zhu [et al.] // Translational Stroke Research. – 2022. – Vol. 13, № 3. – P. 494–504.
33. Brain arteriovenous malformation modeling, pathogenesis, and novel therapeutic targets / W. Chen, E.J. Choi, C.M. McDougall [et al.] // Translational Stroke Research. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 316–329.
34. Brain arteriovenous malformations / M. T. Lawton, D. Ding, C.P. Derdeyn [et al.] // Nature Reviews. Disease Primers. – 2015. – № 1. – P. 15008.

35. Brain arteriovenous malformations and endovascular treatment: effect on seizures / X. Lv, Y. Li, C. Jjiang [et al.] // *Interventional Neuroradiology*. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 39–45.
36. Brain arteriovenous malformations and seizures: an Italian study / F. Galletti, C. Costa, L. M. Cupini [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 284–288.
37. British Thoracic Society Clinical Statement on Pulmonary Arteriovenous Malformations / C. L. Shovlin, R. Condliffe, J.W. Donaldson [et al.] // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72, № 12. – P. 1154–1163.
38. Cerebral arteriovenous malformation draining vein stenosis is associated with atherosclerotic risk factors / N. Mendoza-Elias, S. F. Shakur, F. T. Charbel, A. Alaraj // *Journal of Neurointerventional Surgery*. – 2018. – Vol. 10, № 8. – P. 788–790.
39. Cerebral Arteriovenous Malformations and Epilepsy, Part 1: Predictors of Seizure Presentation / D. Ding, R.M. Starke, M. Quigg [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 84, № 3. – P. 645–652.
40. Cerebral arteriovenous malformations and seizures: differential impact on the time to seizure-free state according to the treatment modalities / S.-J. Hyun, D.-S. Kong, J.-I. Lee [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. – 2012. – Vol. 154, № 6. – P. 1003–1010.
41. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology / P. Moftakhar, J.S. Hauptman, D. Malkasian, N.A. Martin // *Neurosurgical Focus*. – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. E11.
42. Cerebrovascular casting of the adult mouse for 3D imaging and morphological analysis / E. J. Walker, F. Shen, W.L. Young, H. Su // *Journal of Visualized Experiments*. – 2011. – № 57. – P. e2958.
43. Characteristics of Brain Arteriovenous Malformations Presenting with Seizures without Acute or Remote Hemorrhage / P. Jiang, X. Lv, Z. Wu [et al.] // *The Neuroradiology Journal*. – 2011. – Vol. 24, № 6. – P. 886–888.

44. Characterization of Endothelial Cells Associated with Cerebral Arteriovenous Malformation / Y.-C. Jia, J.-Y. Fu, P. Huang [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2020. – № 16. – P. 1015–1022.

45. Common and distinctive pathogenetic features of arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia 1 and hereditary hemorrhagic telangiectasia 2 animal models – brief report / E. M. Garrido-Martin, H.-L. Nguyen, T.A. Cunningham [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2014. – Vol. 34, № 10. – P. 2232–2236.

46. Complete seizure-free rates following interventional treatment of intracranial arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis / J. C. Mamaril-Davis, P. Aguilar-Salinas, M.J. Avila [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2022. – Vol. 45, № 2. – P. 1313–1326.

47. Constitutively active Notch4 receptor elicits brain arteriovenous malformations through enlargement of capillary-like vessels / P. A. Murphy, T. N. Kim, L. Huang [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2014. – Vol. 111, № 50. – P. 18007–18012.

48. Contribution of bone marrow-derived cells associated with brain angiogenesis is primarily through leukocytes and macrophages / Q. Hao, J. Liu, R. Pappu [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28, № 12. – P. 2151–2157.

49. Cyclo-oxygenase 2, a putative mediator of vessel remodeling, is expressed in the brain AVM vessels and associates with inflammation / S. Keränen, S. Suutarinen, R. Mallick [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. – 2021. – Vol. 163, № 9. – P. 2503–2514.

50. De Novo Intracranial Arteriovenous Malformation – Case Report and Literature Review / L. F. Rodrigues de Oliveira, L. Henrique de Castro-Afonso, R. Kiyuze de Freitas [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2020. – № 138. – P. 349–351.

51. Defective Flow-Migration Coupling Causes Arteriovenous Malformations in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia / H. Park, J. Furtado, M. Poulet [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144, № 10. – P. 805–822.

52. Defective vascular signaling & prospective therapeutic targets in brain arteriovenous malformations / E. A. Winkler, A.Y. Lu, K. P. Raygor [et al.] // *Neurochemistry International*. – 2019. – № 126. – P. 126–138.
53. Deficiency of Notch signaling in pericytes results in arteriovenous malformations / T. Nadeem, W. Bogue, B. Bigit, H. Cuervo // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5, № 21. – P. e125940.
54. Deletion of Rbpj from postnatal endothelium leads to abnormal arteriovenous shunting in mice / C. M. Nielsen, H. Cuervo, V.W. Ding [et al.] // *Development*. – 2014. – Vol. 141, № 19. – P. 3782–3792.
55. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation / C. Hofmeister, C. Stapf, A. Hartmann [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, № 6. – P. 1307–1310.
56. Distinctive distribution of lymphocytes in unruptured and previously untreated brain arteriovenous malformation / Y. Guo, T. Tihan, H. Kim [et al.] // *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. – 2014. – Vol. 1, № 3. – P. 147–152.
57. Effect of Age on Cerebral Arteriovenous Malformation Draining Vein Stenosis / S. F. Shakur, D. Brunozzi, R. Ismail [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2018. – № 113. – P. 654–658.
58. Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation / C. Stapf, A.V. Khaw, R. R. Sciacca [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34, № 11. – P. 2664–2669.
59. Electroacupuncture ameliorates memory impairments by enhancing oligodendrocyte regeneration in a mouse model of prolonged cerebral hypoperfusion / S. M. Ahn, Y. R. Kim, H. Neui Kim [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – № 6. – P. 28646.
60. Electrographic Seizures and Predictors of Epilepsy after Pediatric Arteriovenous Malformation Rupture / J. S. Keenan, D. B. Harrar, C. Har [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2025. – Vol. 276. – P. 114325.

61. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients / R. Jahan, R. D. Lobato, J. Ramón Ricoy, J. Campollo // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 48, № 5. – P. 984–995.
62. Embolization of brain arteriovenous malformations with intent to cure: a systematic review / E. M. Wu, T.Y. E. Ahmadi, C.M. McDougall [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 132, № 2. – P. 388–399.
63. Embolization of brain arteriovenous malformations with the diluted Onyx technique: initial experience / H. Xu, Li Wang, S. Guan [et al.] // *Neuroradiology*. – 2019. – Vol. 61, № 4. – P. 471–478.
64. Endoglin deficiency impairs stroke recovery / F. Shen [et al.] // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45, № 7. – P. 2101–2106.
65. Endothelial Notch signaling is upregulated in human brain arteriovenous malformations and a mouse model of the disease / P. A. Murphy, G. Lu, S. Shiah [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 2009. – Vol. 89, № 9. – P. 971–982.
66. Endothelial Rbpj Is Required for Cerebellar Morphogenesis and Motor Control in the Early Postnatal Mouse Brain / A. D. Chapman, S. Selhorst, J. LaComb [et al.] // *Cerebellum*. – 2023. – Vol. 22, № 4. – P. 613–627.
67. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations using a liquid embolic agent: results of a prospective, multicentre study (BRAVO) / L. Pierot, C. Cognard, D. Herbreteau [et al.] // *European Radiology*. – 2013. – Vol. 23, № 10. – P. 2838–2845.
68. Endovascular treatment of cerebral aneurysms associated with arteriovenous malformations / X. Lv, Z. Wu, Y. Li [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2012. – Vol. 81, № 6. – P. 1296–1298.
69. Engel, J. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992) / J. Engel // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43, № 8. – P. 1612–1617.
70. Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angioarchitectural characteristics / F. Turjman, T. F. Massoud, J.

W. Sayre [et al.] // AJNR. American Journal of Neuroradiology. – 1995. – Vol. 16, № 2. – P. 345–350.

71. Epilepsy Secondary to a Giant AVM: A Case Report / E. G. Gómez, D. C. P. Saona, J. R. Valencia [et al.] // Case Reports in Vascular Medicine. – 2025. – Vol. 2025. – P. 5668999.

72. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) / R. S. Fisher, W. van Emde Boas, W. Blume [et al.] // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46, № 4. – P. 470–472.

73. Epileptic seizures at initial presentation in patients with brain arteriovenous malformation / B. Garcin, E. Houdart, R. Porcher [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 78, № 9. – P. 626–631.

74. European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment (Supported by EANS, ESMINT, EGKS, and SINCH) / M. Cenzato, E. Boccardi, E. Beghi [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 2017. – Vol. 159, № 6. – P. 1059–1064.

75. Evaluating the Role of Perilesional Tissue in Pathobiology of Epileptogenesis of Vascular Malformations of the Central Nervous System / R. T. Rajeswarie, HR. Aravinda, A. Arivazhagan [et al.] // Journal of Epilepsy Research. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 53–61.

76. Evidence of inflammatory cell involvement in brain arteriovenous malformations / Y. Chen, W. Zhu, A.W. Bollen [et al.] // Neurosurgery. – 2008. – Vol. 62, № 6. – P. 1340–1349.

77. Expression of androgen, estrogen, progesterone, and growth hormone receptors in vascular malformations / A. M. Kulungowski, A.H. Hassanein, V. Nosé [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2012. – Vol. 129, № 6. – P. 919–924.

78. Expression of somatostatin receptors 1 and 2 in human choroid plexus and arachnoid granulations: implications for idiopathic intracranial hypertension / S. E. Katz, D. D. Klisovic, M. Sue O'Dorisio [et al.] // Archives of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 120, № 11. – P. 1540–1543.

79. Fagiani, E. Angiopoietins in angiogenesis / E. Fagiani, G. Christofori // *Cancer Letters*. – 2013. – Vol. 328, № 1. – P. 18–26.
80. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota / R. D. Brown, D.O. Wiebers, J.C. Torner, W. M. O'Fallon // *Journal of Neurosurgery*. – 1996. – Vol. 85, № 1. – P. 29–32.
81. Genetics and Emerging Therapies for Brain Arteriovenous Malformations / L. Scherschinski, R. Rahmani, V. M. Srinivasan [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2022. – № 159. – P. 327–337.
82. Gomes-Porras, M. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review / M. Gomes-Porras, J. Cárdenas-Salas, C. Álvarez-Escolá // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. 1682.
83. Hemodynamics Associated With Intracerebral Arteriovenous Malformations: The Effects of Treatment Modalities / V. S. Fennell, N. L. Martirosyan, G. S. Atwal [et al.] // *Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 83, № 4. – P. 611–621.
84. Heros, R. C. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results / R. C. Heros, K. Korosue, P. M. Diebold // *Neurosurgery*. – 1990. – Vol. 26, № 4. – P. 570–577.
85. Histopathology of brain AVMs part I: microhemorrhages and changes in the nidus vessels / P. Järvelin, R. Wright, H. Pekonen [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. – 2020. – Vol. 162, № 7. – P. 1735–1740.
86. Histopathology of brain AVMs part II: inflammation in arteriovenous malformation of the brain / R. Wright, P. Järvelin, H. Pekonen [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. – 2020. – Vol. 162, № 7. – P. 1741–1747.
87. Huberfeld, G. Hippocampus and epilepsy: Findings from human tissues / G. Huberfeld, T. Blauwblomme, R. Miles // *Revue Neurologique*. – 2015. – Vol. 171, № 3. – P. 236–251.

88. Human brain arteriovenous malformations express lymphatic-associated genes / L. D. Shoemaker, L.F. Fuentes, S.M. Santiago [et al.] // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. – 2014. – Vol. 1, № 12. – P. 982–995.
89. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis / V. C. Ardi, T. A. Kupriyanova, E.I. Deryugina, J. P. Quigley [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2007. – Vol. 104, № 51. – P. 20262–20267.
90. Identification and characterization of VEGF-A-responsive neutrophils expressing CD49d, VEGFR1, and CXCR4 in mice and humans / S. Massena, G. Christoffersson, E. Vågesjö [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 126, № 17. – P. 2016–2026.
91. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I. E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 512–521.
92. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 475–482.
93. Inefficient N2-Like Neutrophils Are Promoted by Androgens During Infection / M. V. Scalerandi, N. Peinetti, C. Leimgruber [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – № 9. – P. 1980.
94. Involvement of Neutrophil Extracellular Traps in Cerebral Arteriovenous Malformations / K. Shimada, I. Yamaguchi, M. Ishihara [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2021. – № 155. – P. 630–636.
95. Krenkel, O. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease / O. Krenkel, F. Tacke // *Nature Reviews. Immunology*. – 2017. – Vol. 17, № 5. – P. 306–321.
96. Krithika, S. Neurovascular inflammation in the pathogenesis of brain arteriovenous malformations / S. Krithika, S. Sumi // *Journal of Cellular Physiology*. – 2021. – Vol. 236, № 7. – P. 4841–4856.

97. Kuss, O. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects / O. Kuss, M. Blettner, J. Börgermann // *Deutsches Arzteblatt International*. – 2016. – Vol. 113, № 35–36. – P. 597–603.

98. la Regulation of collateral blood vessel development by the innate and adaptive immune system / A. la Sala, L. Pontecorvo, A. Agresta [et al.] // *Trends in Molecular Medicine*. – 2012. – Vol. 18, № 8. – P. 494–501.

99. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E / K. S. Michelsen, M. H. Wong, P.K. Shah [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2004. – Vol. 101, № 29. – P. 10679–10684.

100. Macrophage migration inhibitory factor reduces apoptosis in cerebral arteriovenous malformations / G. Chen, M. Zheng, H. Shu [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2012. – Vol. 508, № 2. – P. 84–88.

101. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial / J. P. Mohr, M. K. Parides, C. Stapf [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9917. – P. 614–621.

102. Medical vs. invasive therapy in AVM-related epilepsy: Systematic review and meta-analysis / C. B. Josephson, K. Sauro, S. Wiebe [et al.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 86, № 1. – P. 64–71.

103. Minimal homozygous endothelial deletion of Eng with VEGF stimulation is sufficient to cause cerebrovascular dysplasia in the adult mouse / E.-J. Choi, E.J. Walker, F. Shen [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 540–547.

104. Morphological and immunophenotypic characterization of perivascular interstitial cells in human glioma: Telocytes, pericytes, and mixed immunophenotypes / L. Mitrofanova, A. Hazratov, B. Galkovsky [et al.] // *Oncotarget*. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 322–346.

105. Morphological observations in brain arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery / G. T. Szeifert, M. Levivier, J. Lorenzoni [et al.] // *Progress in Neurological Surgery*. – 2013. – № 27. – P. 119–129.

106. Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy / L. Al-Olabi, S. Polubothu, K. Dowsett [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2018. – Vol. 128, № 11. – C. 5185.

107. Mosimann, P. J. Contemporary endovascular techniques for the curative treatment of cerebral arteriovenous malformations and review of neurointerventional outcomes / P. J. Mosimann, R. Chapot // *Journal of Neurosurgical Sciences*. – 2018. – Vol. 62, № 4. – P. 505–513.

108. NeuroD1 reprograms chromatin and transcription factor landscapes to induce the neuronal program / A. Pataskar, J. Jung, P. Smialowski [et al.] // *The EMBO Journal*. – 2016. – Vol. 35, № 1. – P. 24–45.

109. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update / A. Bonaventura, A. Vecchié, A. Abbate [et al.] // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 231.

110. Non-traumatic Hematomyelia: A Rare Finding in Clinical Practice / E. Claro, A. Dias, G. Girithari [et al.] // *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 5, № 11. – P. 000961.

111. Notch-1 signalling is activated in brain arteriovenous malformations in humans / Q. ZhuGe, M. Zhong, W. Zheng [et al.] // *Brain*. – 2009. – Vol. 132, № Pt 12. – P. 3231–3241.

112. Novel brain arteriovenous malformation mouse models for type 1 hereditary hemorrhagic telangiectasia / E.-J. Choi, W. Chen, K. Jun [et al.] // *PLOS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e88511.

113. Ogaki, A. Vascular Abnormalities and the Role of Vascular Endothelial Growth Factor in the Epileptic Brain / A. Ogaki, Y. Ikegaya, R. Koyama // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – № 11. – P. 20.

114. Okoroafor, F. Neurophysiologic Biomarkers of Invasive Neuromodulation Therapy for Epilepsy / F. Okoroafor // *Neuromodulation*. – 2026.

115. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 522–530.

116. Ozpinar, A. Epidemiology, clinical presentation, diagnostic evaluation, and prognosis of spinal arteriovenous malformations / A. Ozpinar, G. M. Weiner, A. F. Ducruet // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2017. – № 143. – P. 145–152.

117. Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance / J. Gault, H. Sarin, N. A. Awadallah [et al.] // *Neurosurgery*. – 2004. – Vol. 55, № 1. – P. 1–16.

118. Pathological pericyte expansion and impaired endothelial cell-pericyte communication in endothelial Rbpj deficient brain arteriovenous malformation / S. Selhorst, S. Nakisli, S. Kandalai [et al.] // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2022. – № 16. – P. 974033.

119. Pathophysiologic Role of Molecules Determining Arteriovenous Differentiation in Adult Life / F. Liu, Z. Yao, P. Lü [et al.] // *Journal of Vascular Research*. – 2020. – Vol. 57, № 5. – P. 245–253.

120. Pericyte dynamics in the mouse germinal matrix angiogenesis / T. Nadeem, A. Bommarreddy, L. Bolarinwa, H. Cuervo // *FASEB Journal*. – 2022. – Vol. 36, № 6. – P. e22339.

121. Persistent infiltration and pro-inflammatory differentiation of monocytes cause unresolved inflammation in brain arteriovenous malformation / R. Zhang, Z. Han, V. Degos [et al.] // *Angiogenesis*. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 451–461.

122. Predictive factors of epilepsy in arteriovenous malformation / I. Ollivier, H. Cebula, J. Todeschi [et al.] // *Neuro-Chirurgie*. – 2020. – Vol. 66, № 3. – P. 144–149.

123. Progesterone receptors identified in vascular malformations of the head and neck / L. J. Duyka, C.Y. Fan, J.M. Coviello-Malle [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2009. – Vol. 141, № 4. – P. 491–495.

124. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke / J. Zhang, Q. Ren, Y. Song [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, № 45. – P. e8624.

125. Prostaglandin E2-EP2-NF- κ B signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysms / T. Aoki, J. Frösen, M. Fukuda [et al.] // *Science Signaling*. – 2017. – Vol. 10, № 465. – C. eaah6037.

126. Radiation-induced changes of brain tissue after radiosurgery in patients with arteriovenous malformations: correlation with dose distribution parameters / S. Levegrün, H. Hof, M. Essig [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2004. – Vol. 59, № 3. – P. 796–808.

127. Rat hippocampal somatostatin sst3 and sst4 receptors mediate anticonvulsive effects in vivo: indications of functional interactions with sst2 receptors / N. Aourz, D. De Bundel, B. Stragier, [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2011. – Vol. 61, № 8. – P. 1327–1333.

128. Receptors of the Notch signaling pathway are associated with hemorrhage of brain arteriovenous malformations / S. Li, R. Wang, Y. Wang [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. 2233–2238.

129. Reduced mural cell coverage and impaired vessel integrity after angiogenic stimulation in the Alk1-deficient brain / W. Chen, Y. Guo, E. J. Walker [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2013. – Vol. 33, № 2. – P. 305–310.

130. Reductions in brain pericytes are associated with arteriovenous malformation vascular instability / E. A. Winkler, Ha. Birk, J.-K. Burkhardt [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 129, № 6. – P. 1464–1474.

131. Results of multimodality treatment for 141 patients with brain arteriovenous malformations and seizures: factors associated with seizure incidence and seizure outcomes / B. L. Hoh, P.H. Chapman, J.S. Loefer [et al.] // *Neurosurgery*. – 2002. – Vol. 51, № 2. – P. 303–309.

132. Rozhchenko, L. V. Molecular mechanisms of growth and relapse of cerebral arteriovenous malformations / L. V. Rozhchenko // *Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. – 2020. – Vol. 84, № 1. – P. 94.

133. Seizure control for intracranial arteriovenous malformations is directly related to treatment modality: a meta-analysis / J. F. Baranoski, R. A. Grant, L. J. Hirsch [et al.] // *Journal of Neurointerventional Surgery*. – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 684–690.

134. Seizure Frequency Process and Outcome Quality Measures: Quality Improvement in Neurology / H. Munger Clary, S. A. Josephson, G. Franklin [et al.] // *Neurology*. – 2022. – Vol. 98, № 14. – P. 583–590.

135. Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations / D. G. Piepgras, T. M. Sundt Jr, A. T. Ragoowansi, L. Stevens // *Journal of Neurosurgery*. – 1993. – Vol. 78, № 1. – P. 5–11.

136. Seizure Outcomes After Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / N. Ironside, C.-J. Chen, D. Ding [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2018. – № 120. – P. 550–562.

137. Seizure predictors and control after microsurgical resection of supratentorial arteriovenous malformations in 440 patients / D. J. Englot, W. L. Young, S.J. Han [et al.] // *Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 71, № 3. – P. 572–580.

138. Seizure predictors and outcome after Onyx embolization in patients with brain arteriovenous malformations / B. Zhang, X. Feng, F. Peng [et al.] // *Interventional Neuroradiology*. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 124–131.

139. Seizure presentation and incidence-associated factors in treated cerebral arteriovenous malformations: a secondary analysis of the MISTA consortium / D. Sconzo, F. Ramirez-Velandia, S. Muram [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2025. – Vol. 48, № 1. – P. 263.

140. Seizure Presentation in Patients with Brain Arteriovenous Malformations Treated with Stereotactic Radiosurgery: A Multicenter Study / C.-J. Chen, L.M. Shabo, D. Ding [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2019. – № 126. – P. 634–640.

141. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study / C. B. Josephson, J-P. Leach, R. Duncan [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 76, № 18. – P. 1548–1554.

142. Silent intralesional microhemorrhage as a risk factor for brain arteriovenous malformation rupture / Y. Guo, T. Saunders, H. Su [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 5. – P. 1240–1246.

143. Single-cell sequencing reveals microglia induced angiogenesis by specific subsets of endothelial cells following spinal cord injury / C. Yao, Y. Cao, D. Wang [et al.] // *FASEB Journal*. – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. e22393.

144. Single-stage planning for total cure of grade III-V brain arteriovenous malformations by embolization alone or in combination with microsurgical resection / N. Kocer, S. G. Kandemirli, R. Dashti [et al.] // *Neuroradiology*. – 2019. – Vol. 61, № 2. – P. 195–205.

145. Soluble Endoglin Stimulates Inflammatory and Angiogenic Responses in Microglia That Are Associated with Endothelial Dysfunction / E. S. Park, S. Kim, D.C. Yao [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1225.

146. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain / S. I. Nikolaev, S. Vetiska, X. Bonilla [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378, № 3. – P. 250–261.

147. Somatic Gain of KRAS Function in the Endothelium Is Sufficient to Cause Vascular Malformations That Require MEK but Not PI3K Signaling / J. E. Fish, C. P. Flores Suarez, E. Boudreau [et al.] // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 127, № 6. – P. 727–743.

148. Somatic MAP2K1 Mutations Are Associated with Extracranial Arteriovenous Malformation / J. A. Couto, A.Y. Huang, D.J. Konczyk [et al.] // *American Journal of Human Genetics*. – 2017. – Vol. 100, № 3. – P. 546–554.

149. Somatostatin receptor 2 is activated in cortical neurons and contributes to neurodegeneration after focal ischemia / R. K. Stumm, C. Zhou, S. Schulz [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2004. – Vol. 24, № 50. – P. 11404–11415.

150. Somatostatin Receptor PET/MR Imaging of Inflammation in Patients With Large Vessel Vasculitis and Atherosclerosis / A. Ćorović, C. Wall, M. Nus [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81, № 4. – P. 336–354.

151. Somatostatinergetic systems: an update on brain functions in normal and pathological aging / G. Martel, P. Dutar, J. Epelbaum, C. Viollet // *Frontiers in Endocrinology*. – 2012. – № 3. – P. 154.

152. Speth, C. HIV-infection of the central nervous system: the tightrope walk of innate immunity / C. Speth, M. P. Dierich, S. Sopper // *Molecular Immunology*. – 2005. – Vol. 42, № 2. – P. 213–228.

153. Spetzler, R. F. A proposed grading system for arteriovenous malformations / R. F. Spetzler, N. A. Martin // *Journal of Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 65, № 4. – P. 476–483.

154. Stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: pathologic changes in resected tissue / S. D. Chang, D. L. Shuster, G. K. Steinberg [et al.] // *Clinical Neuropathology*. – 1997. – Vol. 16, № 2. – P. 111–116.

155. Stieg, P. E. Intracranial Arteriovenous Malformations / P. E. Stieg, H. H. Batjer, D. Samson. – Boca Raton : CRC Press, 2006. – 496 p.

156. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study / C. D. Whelan, A. Altmann, J.A. Botía [et al.] // *Brain*. – 2018. – Vol. 141, № 2. – P. 391–408.

157. Surgical Treatment of Unruptured Brain AVMs: Short- and Long-Term Results / S. Eliava, S. Eliava, V. Gorozhanin, O. Shekhtman [et al.] // *Acta Neurochirurgica. Supplement*. – 2021. – № 132. – P. 87–90.

158. Systematic Review of Functional Mapping and Cortical Reorganization in the Setting of Arteriovenous Malformations, Redefining Anatomical Eloquence / S.

Soldozy, D. K. Akyeampong, D. L. Barquin [et al.] // *Frontiers in Surgery*. – 2020. – № 7. – P. 514247.

159. Telocytes in meninges and choroid plexus / B. O. Popescu, M. Gherghiceanu, S. Kostin [et al.] // *Neuroscience Letters*. – 2012. – Vol. 516, № 2. – P. 265–269.

160. Telocytes in regenerative medicine / Y. Bei, F. Wang, C. Yang, J. Xiao [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2015. – Vol. 19, № 7. – P. 1441–1454.

161. The Advantages of Non-Adhesive Gel-like Embolic Materials in the Endovascular Treatment of Benign Hypervascularized Lesions of the Head and Neck / A. Petrov, A. Ivanov, E. Kolomin [et al.] // *Gels*. – 2023. – Vol. 9, № 12. – P. 954.

162. The epidemiology of brain arteriovenous malformations / M. F. Berman, R.R. Sciacca, J. Pile-Spellman [et al.] // *Neurosurgery*. – 2000. – Vol. 47, № 2. – P. 389–396.

163. The impact of preradiosurgery embolization on intracranial arteriovenous malformations: a matched cohort analysis based on de novo lesion volume / Y.-C. Hung, N. Mohammed, T. J. Eluvathingal Muttikkal [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 133, № 4. – P. 1156–1167.

164. The Role and Therapeutic Implications of Inflammation in the Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformations / A. R. Ricciardelli, A. Robledo, J. E. Fish [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 11. – P. 2876.

165. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds / K. L. Spiller, R. Anfang, K. J. Spiller [et al.] // *Biomaterials*. – 2014. – Vol. 35, № 15. – P. 4477–4488.

166. The roles of endoglin gene in cerebrovascular diseases / W. Zhu, L. Ma, R. Zhang, H. Su // *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. – 2017. – № 4. – P. 199–210.

167. TLR4 (Toll-Like Receptor 4) Mediates the Development of Intracranial Aneurysm Rupture / K. Mitsui, T. Ikeda, Y. Kamio [et al.] // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, № 2. – P. 468–476.
168. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis / J. van Beijnum, H. B. van der Worp, D. R. Buis [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306, № 18. – P. 2011–2019.
169. Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations / R. E. Clatterbuck, C.G. Eberhart, B. J. Crain [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2001. – Vol. 71, № 2. – P. 188–192.
170. Ultrastructure of perinidal capillaries in cerebral arteriovenous malformations / J. Tu, M. A. Stoodley, M. K. Morgan, K. P. Storer // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 58, № 5. – P. 961–970.
171. Untreated brain arteriovenous malformation: patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors / H. Kim, R. Al-Shahi Salman, C.E. McCulloch [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 83, № 7. – P. 590–597.
172. Validation of the supplemented Spetzler-Martin grading system for brain arteriovenous malformations in a multicenter cohort of 1009 surgical patients / H. Kim, A.A. Abula, J. Nelson [et al.] // Neurosurgery. – 2015. – Vol. 76, № 1. – P. 25–31.
173. Visualizing the function and fate of neutrophils in sterile injury and repair / J. Wang, M. Hossain, A. Thanabalasuriar [et al.] // Science. – 2017. – Vol. 358, № 6359. – P. 111–116.
174. Yeh, H. S. Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations / H. S. Yeh, J. M. Tew, M. Gartner // Journal of Neurosurgery. – 1993. – Vol. 78, № 1. – P. 12–18.
175. Yeo, S. S. Delayed neural degeneration following gamma knife radiosurgery in a patient with an arteriovenous malformation: a diffusion tensor imaging study / S. S. Yeo, S. H. Jang // NeuroRehabilitation. – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 131–135.

176. Zeal, A. A. Microsurgical anatomy of the posterior cerebral artery / A. A. Zeal, A. L. Rhoton // *Journal of Neurosurgery*. – 1978. – Vol. 48, № 4. – P. 534–559.
177. Zhang, J. Calm the raging hormone – A new therapeutic strategy involving progesterone-signaling for hemorrhagic CCMs / J. Zhang, J. S. Abou-Fadel // *Vessel Plus*. – 2021. – № 5. – P. 48.
178. Zlokovic, B. V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders / B. V. Zlokovic // *Neuron*. – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 178–201.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список пациентов, вошедших в ретроспективное исследование

№	ФИО	№ и/б
1	А-ва В.А.	19746/C2022
2	Б-ов Г.В.	33085/C2022
3	Б-ва А.О.	30969/C2022
4	Б-ва Ф.В.	24288/C2022
5	Б-да Е.И.	18869/C2022
6	Б-ук С.В.	35153/C2023
7	Б-ий Д.А.	37361/C2022
8	Б-ов И.А.	34058/C2023
9	В-ин В.Д.	25391/C2022
10	Г-ов А.Н.	7149/C2022
11	Г-юк П.А.	23574/C2022
12	Г-ов Р.Н.	14132/C2022
13	Г-ин И.Н.	34201/C2023
14	Г-ов Д.В.	16269/C2022
15	Д-ва О.П.	23825/C2023
16	Д-ев И.В.	24449/C2022
17	Д-на Н.Н.	35762/C2022
18	З-ий А.Г.	33950/C2023
19	И-ва Н.М.	23722/C2023
20	И-ва В.В.	19611/C2023
21	К-ко Е.Н.	31414/C2022
22	К-ен М.А.	17130/C2022
23	К-ий К.В.	26777/C2022
24	К-ов М.Д.	21074/C2022
25	К-ва О.Ю.	12923/C2022
26	К-ль С.В.	5002/C2022
27	К-ва И.А.	20686/C2022
28	К-ов А.Ю.	7728/C2022

29	М-ян А.М.	37171/C2023
30	М-ов С.А.	19951/C2022
31	Н-ко Г.П.	31914/C2022
32	Н-ов А.Е.	3212/C2022
33	Н-ва Е.Г.	31213/C2022
34	О-ва О.Г.	23802/C2023
35	П-ов В.Н.	33840/C2023
36	П-ов А.И.	28020/C2022
37	П-ко Р.Н.	20050/C2022
38	П-ак Е.В.	17065/C2022
39	П-ов А.Н.	34102/C2023
40	П-ва А.Н.	10309/C2022
41	П-ов А.Н.	31944/C2022
42	Р-ко Е.А.	16978/C2022
43	Р-ов А.В.	25825/C2023
44	С-ко Е.Н.	24810/C2022
45	С-ев В.А.	33385/C2023
46	С-ов А.В.	20848/C2022
47	С-ва Т.М.	33965/C2023
48	С-ов С.С.	17263/C2022
49	Т-ий Д.И.	32930/C2023
50	У-ов М.Ю.	26135/C2022
51	У-як Д.А.	21864/C2023
52	Ф-ко С.А.	36530/C2022
53	Ч-ев Ю.Е.	18694/C2022
54	Ч-ня С.М.	6069/C2022
55	Ш-ра А.А.	10788/C2022
56	Ш-ва Д.Х.	24382/C2022
57	Ш-ев А.В.	33676/C2023
58	Ш-ин С.Ф.	35016/C2022
59	Ш-ин М.В.	17525/C2022
60	Э-ва Т.Э.	31861/C2022

Список пациентов, вошедших в проспективное исследование

№	ФИО	№ и/б
1	А-ва И.Д.	16107/C2022
2	Б-ва А.О.	30969/C2022
3	Б-ин Д.Ф.	39408/C2022
4	Б-ов В.П.	1019/C2023
5	В-ев В.С.	18618/C2022
6	Г-ва Д.В.	934/C2023
7	Г-на Д.А.	30690/C2022
8	Г-на М.С.	30824/C2022
9	Д-ко К.К.	76079
10	И-ва Т.В.	12218
11	К-ва М.С.	21996/C2022
12	К-ва Н.А.	31071/C2022
13	К-ва Н.В.	26335/C2022
14	К-ко А.И.	32539/C2022
15	К-ко И.А.	15835/C2020
16	К-ов М.Н.	32227
17	М-ва О.Ю.	37275/C2022
18	О-ва Т.Н.	29586/C2022
19	П-зе А.З.	28119
20	Ф-ва Т.В.	16925/C2022
21	Х-ов Д.А.	30941/C2022
22	Ч-ов С.Н.	37794/C2022
23	Ч-ий И.С.	17856
24	Ш-ов Л.К.	39625
25	Щ-ин В.А.	3544/C2022
26	Э-ов Г.М.	1022
27	Я-ев А.С.	23312

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель главного врача по нейрохирургии

«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова»

(филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»)



АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Наименование предложения для внедрения: Улучшение эффективности лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Автор предложения: Расулов Заур Махачевич, аспирант кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Тактика хирургического лечения и морфологические особенности супратенториальной артериовенозной мальформации и ее перифокальной зоны».

Предложение усовершенствует существующий алгоритм лечебной тактики пациентов с артериовенозными мальформациями с эпилептическим типом течения.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций и обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: нейрохирургическое отделение №3 РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова)

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Заведующий 3 нейрохирургическим отделением

РНХИ им. проф. А.Л. Поленова

(филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова)

к.м.н., Петров А.Е.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач СПб ГБУЗ

«Городская Мариинская больница»

к.м.н., врач высшей квалификационной категории

Реутский И.А.



«24» 2025 г.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Наименование предложения для внедрения: Улучшение эффективности лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Автор предложения: Расулов Заур Махачевич, аспирант кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Тактика хирургического лечения и морфологические особенности супратенториальной артериовенозной мальформации и ее перифокальной зоны».

Предложение усовершенствует существующий алгоритм лечебной тактики пациентов с артериовенозными мальформациями с эпилептическим типом течения.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций и обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», нейрохирургическое отделение №1.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Заместитель главного врача по хирургии

д.м.н., профессор Соловьев И.А.

Заведующий нейрохирургическим отделением №1

к.м.н., Павлов О.А.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач СПб ГБУЗ

«Александровская больница»

д.м.н., профессор Линец Ю.П.



« 14 » 05 2025 г.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Наименование предложения для внедрения: Улучшение эффективности лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Автор предложения: Расулов Заур Махачевич, аспирант кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Тактика хирургического лечения и морфологические особенности супратенториальной артериовенозной мальформации и ее перифокальной зоны».

Предложение усовершенствует существующий алгоритм лечебной тактики пациентов с артериовенозными мальформациями с эпилептическим типом течения.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций и обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ «Александровская больница», 1 нейрохирургическое отделение.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Заместитель главного врача по хирургии

к.м.н., Калинин Е.Ю.

Заведующий 1 нейрохирургическим отделением

к.м.н., Гоман П.Г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач СПб ГБУЗ
«Городская больница №26»

д.м.н., врач высшей квалификационной категории

Дорофеев В.И.

« 21 » 2025 г.

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Наименование предложения для внедрения: Улучшение эффективности лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Автор предложения: Расулов Заур Махачевич, аспирант кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Тактика хирургического лечения и морфологические особенности супратенториальной артериовенозной мальформации и ее перифокальной зоны».

Предложение усовершенствует существующий алгоритм лечебной тактики пациентов с артериовенозными мальформациями с эпилептическим типом течения.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций и обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ «Городская больница №26», нейрохирургическое отделение №2.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Заместитель главного врача по хирургии

Рыбас А.В.

Заведующий нейрохирургическим отделением №2

к.м.н., Лосев Ю.А.