

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

На правах рукописи

РОЖЧЕНКО
ЛАРИСА ВИТАЛЬЕВНА

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ
МАЛЬФОРМАЦИЙ, ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ НА ОСНОВАНИИ
ОСОБЕННОСТЕЙ АНГИОГЕНЕЗА

3.1.10. Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

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

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ, РОСТА, РЕЦИДИВИРОВАНИЯ, А ТАКЖЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1 Современные представления о механизмах формирования роста и рецидивирования церебральных артериовенозных мальформаций	17
1.1.1 Общие механизмы нарушения васкулогенеза и ангиогенеза для формирования церебральной сосудистой сети	19
1.1.2 Роль патологической экспрессии факторов ангиогенеза в формировании церебральных артеривенозных мальформаций	24
1.1.2.1 Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-Vascular endothelial growth factor)	24
1.1.2.2 Матриксные металлопротеиназы - семейство протеолитических ферментов, инициирующих процесс ангиогенеза в церебральных артериовенозных мальформациях	28
1.1.2.3 Трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и ангиопоэтины – факторы формирования и созревания сосудистой сети церебральных артериовенозных мальформаций	30
1.1.3 Механизмы, запускающие влияние частичной эмболизации церебральных артеривенозных мальформаций на их дальнейший рост и рецидивирование.....	38
1.1.4 АВМ головного мозга «De Novo» — гипотезы развития	42
1.2 Современные представления о хирургическом лечении церебральных артериовенозных мальформаций. «Ключевые вопросы и задачи».....	45
1.2.1 Эндоваскулярная эмболизация	45
1.2.2 Трансартериальная и трансвенозная эмболизация	55
1.2.3 Аденозининдуцированная кардиоплегия – новая опция в эмболизации	64

1.2.4 Осложнения при лечении артериовенозных мальформаций.....	68
1.2.5 Микрохирургическое удаление	71
1.2.6 Перспективы нехирургического лечения артериовенозных мальформаций.	72
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	77
2.1 Современные методы обследования пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.....	77
2.1.1 Оценка анамнеза и клинико-неврологический осмотр	79
2.1.2 Методы нейровизуализации и оценка структуры церебральных артериовенозных мальформаций.....	80
2.1.3 АВМ- ассоциированные аневризмы: классификация, методы выявления, принципы лечения.....	83
2.1.4 Методы определения степени эмболизации артериовенозных мальформаций и выявления новообразованных сосудов церебральной артериовенозной мальформации после частичной эмболизации артериовенозных мальформаций .	87
2.2 Методики проведения хирургического лечения артериовенозных мальформаций.....	92
2.3 Общая характеристика клинического материала	97
2.4 Методы определения факторов роста церебральных артериовенозных мальформаций (преданалитическая подготовка, хранение образцов, иммуноферментный анализ)	103
2.5 Статистическая обработка результатов	105
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	108
3.1 Предоперационный молекулярный статус пациентов с церебральными артеривенозными мальформациями (оценка базового уровня факторов ангиогенеза до начала лечения)	108
3.2 Особенности морфометрии артериовенозных мальформаций и их связь с молекулярным статусом пациентов (наличие анатомических особенностей	

кровообращения и дренирования артериовенозных мальформаций и их взаимосвязь с базовым уровнем факторов ангиогенеза).....	114
3.3 Взаимосвязь клинической формы течения церебральных артериовенозных мальформаций с молекулярными статусом пациентов (особенности факторов ангиогенеза при геморрагическом и эпилептическом типе течения).....	122
3.4 Динамика факторов ангиогенеза в зависимости от степени исключения артериовенозных мальформаций.....	126
3.5 Динамика факторов ангиогенеза после тотального исключения артериовенозных мальформаций (критерии радикальности эмболизации)	131
3.6 Динамика факторов ангиогенеза на фоне лечения у пациентов с базовым нормальным или сниженным их уровнем	135
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНЕВРИЗМАМИ	143
4.1 Особенности диагностики, клинического проявления АВМ-ассоциированных аневризм	143
4.2 Особенности факторов ангиогенеза при АВМ, ассоциированных с аневризмами.....	162
4.3 Образование АВМ-ассоциированных аневризм de novo, особенности динамики факторов ангиогенеза при образовании АВМ-ассоциированных аневризм de novo	169
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ, ОСНОВАННОГО НА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ АНГИОГЕНЕЗА.....	179
5.1 Структура группы пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями, оперированной с учетом особенностей ангиогенеза	179
5.2 Особенности базовых уровней факторов ангиогенеза у пациентов с артериовенозными мальформациями, оперированных с учетом анализа факторов ангиогенеза.....	185

5.3 Динамика факторов ангиогенеза в зависимости от эндоваскулярной эмболизации с использованием трансвенозного доступа.....	198
5.4 Кардиоплегия, как опция при выполнении эндоваскулярного вмешательства	202
ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ АНГИОГЕНЕЗА	213
6.1 Сравнение радикальности выключения из кровотока церебральных артериовенозных мальформаций в двух группах	213
6.2 Анализ результатов и осложнений хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций в двух группах	259
6.3 Динамика факторов ангиогенеза в зависимости от развившихся послеоперационных осложнений	286
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	310
ВЫВОДЫ	330
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	332
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ.....	333
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	334
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	335

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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

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

Причины спорадически возникающих АВМ, в целом, не известны. Многочисленные сообщения об АВМ, приобретенных "de novo" у пациентов после церебральной травмы или ишемического инсульта, отсутствие верификации АВМ на пренатальном УЗИ плода, активные ангиогенные процессы, а также рецидивы после хирургического лечения и заставили усомниться в статической, врожденной природе АВМ. Как следствие, парадигма сместилась в сторону признания того, что АВМ могут формироваться и постнатально, расти и рецидивировать после лечения

(Chen W., 2014; Pabaney AH., 2016; Shimoda Y., 2016; Dalton A., 2018; Jhaveri A., 2019, Le N., 2025 г).

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

Степень разработанности темы исследования

Хотя совместные усилия научного сообщества улучшили наше понимание биологии АВМ, до сих пор мы не можем получить точных данных о том, что представляют собой АВМ, не существует четкого консенсуса по поводу лечения этого опасного для жизни и динамичного заболевания. Как следствие, пациенты часто не получают оптимального лечения. По мере накопления научных данных и развития практического потенциала в области хирургического лечения мальформаций (Элиава Ш.Ш., 2020; Орлов К.Ю., 2022; Pezeshkpour P., 2020), были выявлены преимущества и недостатки в области эндоваскулярной, микро- и радиохирургии, как отдельных методик лечения. Эндоваскулярные вмешательства с применением адегивных композиций сопровождались большим количеством осложнений (Hartmann A., 2002; Haw C., 2006) и низкой радикальностью лечения -

проксимальное закрытие афферентов приводило к частым реканализациям (Crowley R.W., 2015). Совершенствование и разработка нового инструментария и эмболизаторов (Sato K., 2020; Chen C.J., 2021) позволило эндоваскулярной эмболизации из вспомогательного метода, уменьшающего размеры АВМ, только как подготовительного этапа перед микрохирургическим удалением, стать самостоятельной куративной методикой (Mendes G.A., 2018, Орлов К.Ю., 2022).

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

Эндоваскулярная хирургия является наиболее динамично развивающимся методом, в котором постоянно появляются новые техники и инструменты, снижается число осложнений, что способствует повышению радикальности внутрисосудистых вмешательств до 51-94% (Rangel-Castilla L., 2014; Zhang R., 2016, Le N., 2025). Однако, наиболее сложными для всех методов лечения являются АВМ крупных и гигантских размеров, расположенных в глубинных отделах мозга и функционально значимых зонах, не доступных для микрохирургического удаления. Для эндоваскулярного лечения используется многоэтапная эмболизация, постепенно уменьшающая размер и объем шунтирующей крови через АВМ. Частичная эмболизация АВМ не снижает риска кровоизлияний, он остается равным 3% в год. Реваскуляризация и реканализация АВМ за счет неоангиогенеза после эмболизации отмечается в 12% в течение первого года (Sandalcioglu IE., 2010, Winkler EA., 2018, 2019; Diéguez-Hurtado R. et al., 2019; Lin A., 2021). Стимуляция ангиогенеза после частичной эмболизации АВМ обусловлена гемодинамической перестройкой, гипоксией и воспалением. Изучение индивидуальных особенностей

и динамики факторов ангиогенеза как механизма прогрессии на фоне хирургического лечения у пациентов с АВМ является необходимым для создания новой оптимальной концепции их излечения.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

7. Разработать и внедрить новую концепцию эндоваскулярного нейрохирургического лечения больных с церебральными АВМ, основанную на индивидуальных особенностях ангиогенеза мальформации.

Научная новизна работы

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

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

высокий и продолжающий нарастать в динамике между этапами лечения уровень ММР9 при АВМ, ассоциированных с аневризмами ($p = 0,002$).

После 95(76%) тотальных эмболизаций АВМ развилось 6(6,3%) внутричерепных кровоизлияний с 1 летальным исходом (1,0%). Показана целесообразность дополнения эмболизации такими необходимыми опциями как аденозининдуцированная кардиоплегия и трансвенозная эмболизация, увеличивающих шансы выполнения тотального выключения АВМ из кровотока в 95,33 раза (95%, ДИ 12,214-744,070) без нарастания уровня осложнений и дополнительной стимуляции ангиогенеза.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

Разработаны подходы к хирургическому лечению АВМ-ассоциированных аневризм: в связи с высоким риском (88,9%) развития внутричерепных

кровоизлияний из проксимальных потоковых аневризм и из компартментов, содержащих интранидальные аневризмы, они должны выключаться на первом этапе лечения. Новообразование АВМ-ассоциированных аневризм выявлено у 13,2% пациентов с АВМ и ассоциированными аневризмами с высоким базовым уровнем ММР9, нарастающим в динамике от этапа к этапу лечения, являющимся достоверным биомаркером их появления ($p = 0,002$).

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

Соблюдение минимального интервала между этапами эмболизации в 3-4 месяца необходимо для снижения риска появления неоагиогенетических сетей АВМ на фоне стимуляции ростовыми факторами ($p=0,018$). Отсутствие возможности дальнейшего эндоваскулярного выключения АВМ при достижении субтотальной эмболизации диктует необходимость последующего микрохирургического или радиохирургического лечения в связи с крайне высоким риском развития фатального кровоизлияния, подготовленного максимальным ростом уровня ММР9($p=0,001$).

Методология и методы исследования

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

Проведен статистический анализ комплексного клинико-инструментального обследования, лечения, ближайших и отдаленных исходов операций у 396

пациентов, проходивших лечение по поводу АВМ с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

3. Выявленный высокий (88,9%) риск развития внутричерепных кровоизлияний из проксимальных потоковых аневризм и компартментов АВМ, содержащих интранидальные аневризмы (53,8%), обуславливает необходимость выключения этих аневризм в первую очередь, а высокий базовый уровень ММР9 (676 нг/мл) и его рост между этапами эмболизации, является достоверным предиктором риска развития послеоперационных кровоизлияний и биомаркером новообразования в 13,2% случаев АВМ-ассоциированных аневризм.

4. Разработанная новая концепция эндоваскулярной эмболизации АВМ, основанная на оценке молекулярного ангиогенетического профиля пациента, позволила достичь радикальности в 76% случаев и снизить риск геморрагических осложнений при лечении АВМ (с 17,7% до 6,3%) без рецидивов по сравнению с традиционным подходом.

Степень достоверности и апробация результатов

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

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 6-ом Съезде нейрохирургов России, объединённом с международной конференцией WFNS–ICRAN (Новосибирск, Россия, 2012), на 10 съезде нейрохирургов (Нижний Новгород, 2024), на 9 съезде нейрохирургов. (Москва, 2021), на Российской конференции по интервенционной нейрорадиологии «Дьявол кроется в деталях» (Санкт-Петербург, 2022, 2024) 8-м всероссийском съезде нейрохирургов (Санкт-Петербург, Россия, 2018), на первом всероссийском съезде ассоциации

рентгенэндоваскулярных хирургов им. акад. Ф.А. Сербиненко (Москва, 2023), на 17 Европейском конгрессе нейрохирургов EANS (Венеция, 2017), на 15 Европейском конгрессе нейрохирургов EANS (Братислава, 2012), на 5 Российско-Японском симпозиуме (Казань, 2016) на 8 Всероссийском съезде нейрохирургов (Санкт-Петербург, 2018), на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург 2012, 2015, 2016, 2017, 2018, 2021, 2022, 2023, 2024), на 7 Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные рентгенэндоваскулярные технологии в лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения» (Санкт-Петербург, 2025), на 2 Всероссийском съезде ассоциации рентгенэндоваскулярных хирургов имени академика Ф.А. Сербиненко (Москва, 2025).

Личный вклад автора

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

Публикации

По теме диссертации опубликовано 37 работ в виде статей в рецензируемых научных журналах, главах монографий, тезисов съездов, конференций и симпозиумов (Scopus – 19), а также 9 патентов на изобретения. Из них 20 статей в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура работы

Работа содержит оглавление, введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Объем диссертации составляет 364 страниц, работа иллюстрирована 57 рисунками, содержит 165 таблиц. Список литературы включает 12 отечественных и 292 зарубежных источника.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ, РОСТА, РЕЦИДИВИРОВАНИЯ, А ТАКЖЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления о механизмах формирования роста и рецидивирования церебральных артериовенозных мальформаций

Церебральные артериовенозные мальформации (АВМ) ранее считались «врожденными» пороками развития сосудов центральной нервной системы. Это означает, что АВМ существуют при рождении и обусловлены повреждением первичной сосудистой структуры, в основе развития которого лежит диспластический метаморфоз первичных капилляров эмбриональной сосудистой сети, приводящий к извращению процессов слияния, обратного развития первичных капилляров и нарушению процессов формирования сосудистой стенки у эмбрионов в интервале длины от 40 мм до 80 мм (приблизительно 10–14 недель беременности) (Мацко Д.Е., 1992; Mullan S., 1996). Но за последние два десятилетия было продемонстрировано, что новые генетические, молекулярные и клеточные факторы участвуют в процессе образования, роста и разрыва АВМ (Карамышева А.Ф. 2008; Moftakhar P., 2009; Tu J., 2010; Rangel-Castilla L, 2014, Wazhi K, 2025).

Ранее обсуждалось участие 860 генов в формировании церебральных АВМ, из них около 300 проявляются с повышенной экспрессией и 560 являются подавленными. Гены с повышенной регуляцией в церебральных АВМ кодируют воспалительные цитокины, секреторные продукты нейтрофилов и макрофагов, структуру цитоскелетного аппарата. Среди подавленных генов обнаружены гены, регулирующие состав внеклеточного матрикса, медиаторов воспаления, нарушение целостности сосудистой стенки.

Однако, сегодня исследование внутричерепных спорадических несиндромных АВМ подтверждает отсутствие генетических детерминантов в их формировании. Аберрации в образовании и сегрегации кровеносных сосудов во время эмбрионального развития, установление сосудистой идентичности (будь то артериальная или венозная) инициируется молекулярными сигналами, которые приводят к функциональным и, в последствии, к структурным изменениям. Существует гипотеза, предполагающая, что в основе быстротоковых изолированных несиндромных сосудистых мальформаций лежит модель "двух ударов", при которой повреждение мозга действует как "второй удар" по существующей генетической аберрантности (Sorenson T.J., 2018; Chen C.-J., 2020).

Пациенты со спорадическими АВМ не продемонстрировали мутаций зародышевой линии или структурных изменений, а причинные соматические мутации в генах-кандидатах (ACVRL1, ENG, SMAD4) не были идентифицированы. Несколько работ изучали различные однонуклеотидные полиморфизмы, представляющие собой последовательность вариаций ДНК в этих генах, связанные с образованием церебральных АВМ, хотя их влияние на экспрессию и функцию генов не были доказаны (Sturiale CL., 2013; Prado Do L. B., 2019). Дальнейшее изучение с использованием технологией секвенирования следующего поколения, возможно, сможет помочь в обнаружении генетических изменений при АВМ, которые ранее не были идентифицированы (Mikhak B., 2011; Rangel-Castilla L., 2014; Kim H., 2014; Hauer A.J., 2020).

Тем не менее, если бы большинство АВМ были «врожденными», то фенотипические проявления, такие как кровоизлияние и/или припадки, могли бы встречаться чаще среди более молодого населения. Это не соответствует действительности, поскольку средний возраст манифестации АВМ составляет около 30–40 лет (Al-Shahi R., 2003; Chen CJ., 2020, Le N., 2025). Тот факт, что многие проводимые дородовые ультразвуковые скрининги плода не позволяют обнаружить церебральные АВМ, также предполагает, что врожденными АВМ являются лишь мальформация вены Галена и аномалии дурального синуса с артериовенозными шунтами (Komiyama M., 2004).

1.1.1 Общие механизмы нарушения васкулогенеза и ангиогенеза для формирования церебральной сосудистой сети

Возникновение кровеносной сосудистой системы (васкулогенез) - одно из самых ранних событий в эмбриогенезе. В период раннего эмбрионального развития мезодермальные клетки дифференцируются в гемангиобласты, являющиеся общими предшественниками как клеток гемопоэза, так и эндотелиальных клеток, дающих начало кровеносным сосудам (Мнихович М В., 2012; Wazhi K, 2025). При дальнейшей дифференцировке из гемангиобластов образуются ангиобласты, агрегация которых приводит к формированию кровяных островков. Затем в результате слияния кровяных островков возникает первичное сосудистое сплетение, состоящее из мелких капилляров, сформированных клетками эндотелия. Интересно, что уже на этой стадии капилляры приобретают артериальный или венозный характер, указывая на то, что специфичность клеток генетически запрограммирована (Карамышева А.Ф., 2008; Vasanegra-Becerra JE., 2025). Васкулогенез сосудов мозга происходит вне мозга с формированием периневрального сплетения, капилляры которого прорастают в нервную трубку (ChenW., 2014; Wazhi K, 2025). Эндотелиальные клетки головного мозга имеют сложные плотные контакты, большее покрытие перицитов и образуют нервно-сосудистую единицу вместе с перицитами, гладкомышечными клетками, астроцитами и нейронами, которые вместе образуют примитивный ГЭБ, продолжающий созревать в течение короткого периода после рождения. Питательные вещества, энергетические метаболиты, метаболические отходы проходят через ГЭБ с помощью субстрат-специфических транспортеров, обеспечивая физиологическое функционирование мозга.

С формированием первичного сосудистого сплетения завершается стадия васкулогенеза, и все дальнейшие преобразования сосудистой сети происходят в процессе ангиогенеза, при котором новые сосуды образуются из уже существующих. На стадии ангиогенеза первичное сосудистое сплетение

значительно расширяется за счет ветвления капилляров и превращается в высокоорганизованную сосудистую сеть. Сосуды состоят из двух основных типов клеток: клеток эндотелия и клеток, формирующих стенки сосудов (Paredes I., 2018). Поэтому для понимания механизмов ангиогенеза важно знать процессы, регулирующие биологическую активность этих видов клеток, и их взаимодействие друг с другом, так как как избыточное образование кровеносных сосудов, так и недостаточность развития этой системы ведут к серьезным заболеваниям. В норме в организме процессы ангиогенеза развиваются с умеренной интенсивностью. При регенерации поврежденных тканей, ликвидации очагов воспаления, реканализации тромбов, образовании рубца, при некоторых процессах восстановления, росте и развитии организма они интенсивно активизируются.

Процесс неоангиогенеза является необходимым для длительной адаптации тканей в условиях повреждения. Главный механизм регуляции процессов неоангиогенеза – высвобождение ангиогенных факторов, под действием которых происходит активация эндотелиоцитов (преимущественно в посткапиллярных венулах) и миграция их за пределы базальной мембраны с формированием ответвлений основных сосудов. В стабильном состоянии эндотелиоциты не пролиферируют и лишь изредка (1 раз в 7–10 лет) делятся (ChenW., 2014; Le N., 2025). Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается ремоделированием сосуда, после чего вновь сформированный сосуд приобретает стабильное состояние. Рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами. При низком значении соотношения стимуляторов к ингибиторам образования сосудов неоангиогенез блокируется или становится малоинтенсивен. И, напротив, при высоких значениях соотношения происходит активный запуск неоангиогенеза.

Факторами ангиогенеза называют группу белковых молекул, индуцирующих синтез ДНК в клетке (Goustin A.S. et al., 1986). Главное отличие факторов роста от белковых гормонов – аутокринный (действие на структуры и функции тех же клеток, которые секретируют этот фактор роста) или

паракринный механизм действия (выделение в интрерстициальную жидкость воздействие на соседние клетки-мишени). Тирозинкиназные (ТК) рецепторы играют ведущую роль в процессах роста, развития и дифференцировки клеток. Их лиганды - факторы роста стимулируют рост клетки и ее прохождение через митоз. Каждый тип факторов роста связывается с внеклеточным доменом его собственного специфического рецептора с высокой степенью аффинности и не связывается с рецепторами для других факторов роста (соответствующий фактор роста "вставляется" как ключ в замок) и могут инициировать множественные эффекты: от процессов регуляции роста, дифференцировки и экспрессии генов до инициирования апоптоза (Deuel T.F., 1987; Wazhi K., 2025).

Факторы роста разделяют на индукторы и ингибиторы ангиогенеза. В норме секреция тканевых ингибиторов ангиогенеза превалирует над индукторами. В результате во взрослом организме процесс ангиогенеза подавлен и только 0,01% эндотелиальных клеток способны к делению. Уменьшение синтеза ингибиторов или увеличение секреции индукторов приводит к стимуляции ангиогенеза. Эффекты факторов роста, в отличие от гормонов, могут продолжаться в течение нескольких дней. В конечном счете клетка выходит из фазы отдыха и начинает делиться. Супрессия новообразования сосудов должна сопровождаться либо уменьшением местной концентрации стимуляторов, либо повышением уровня ингибиторов, либо тем и другим.

Выделяют 4 основные группы эндогенных ингибиторов ангиогенеза: интерфероны, фрагменты протеолитического расщепления экстраклеточного матрикса, интерлейкины, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ. Ингибиторы ангиогенеза снижают активность ростовых митогенных факторов, протеолитических ферментов и тем самым нарушают передачу ангиогенного сигнала. Среди них наиболее хорошо изучены ангиостатин (фрагмент плазминогена) и эндостатин (фрагмент коллагена XVIII), тромбоспондины (ТСП-1 и ТСП-2). Знания о факторах роста, контролирующих процессы ангиогенеза, способствуют выяснению механизмов развития сосудов и разработке способов воздействия на них при АВМ.

Процесс ангиогенеза можно условно разделить на несколько этапов:

- дилатация сосудов и повышение их проницаемости;
- констрикция эндотелиальных клеток и уменьшение плотности межклеточных контактов;
- разрушение базальной мембраны некоторыми протеазами, включая активатор плазминогена, ММР9;
- миграция эндотелиальных клеток через разрушенную базальную мембрану в паренхиму под действием ангиогенных факторов;
- пролиферация мигрирующих эндотелиальных клеток;
- формирование новых незрелых капиллярных петель (Chen W., 2014).

Морфологически АВМ представляют собой плотный клубок аномальных соединений между расширенными церебральными артериями и венами, расположенными в паренхиме головного мозга. Аномальная организация этих сосудов и отсутствие капиллярного русла приводят к образованию артериовенозного шунта с высоким потоком и низким сопротивлением. На функциональном уровне АВМ представляет собой совокупность сосудов, которые пропускают непропорционально больше на единицу объема крови по сравнению с окружающей сосудистой сетью (Guglielmi G., 2008; Solomon R.A., 2017; Ota T., 2020, Le N., 2025).

Артериовенозное шунтирование является патологическим не только в том смысле, что оно снижает или даже устраняет физиологический обмен газов крови, питательных веществ и продуктов жизнедеятельности, необходимых тканям, но также подвергает вены супрафизиологическому давлению. Вены головного мозга - это сосуды с истонченными стенками, бесклапанные, предназначенные для пассивного возврата крови в сердечно-легочный контур. При наличии артериовенозного шунтирования в АВМ стенки вены утолщаются в ответ на повышенное давление и со временем приводит к формированию стеноза, резкой извитости и /или закупорке вены (вен) (Vinuela F., 1985; Lv X., 2011; Shakur SF., 2017). Согласно общепринятой гистопатологической концепции, АВМ – это очаг,

в котором отсутствует истинное капиллярное ложе. Так как кровоток в мозге предпочитает шунт с низким сопротивлением через мальформацию, а не через здоровые сосуды, АВМ формирует феномен обкрадывания, причем степень обкрадывания сосудов обратно пропорциональна сопротивлению внутри самой АВМ. В конечном итоге, возникающая гипоперфузия вокруг АВМ в окружающих структурах мозга приводит к расширению перинидаальной капиллярной сети, связанной не только с нидусом АВМ, питающими артериями и дренирующими венами через артериолы и венулы, но и с нормальными капиллярами, артериолами и венулами мозга (Sato S., 2004; Lawton M.T., 2015). Наличие этой группы аномальных дилатированных капилляров (наблюдаются в 85% случаев), диаметр которых в 10–25 раз превышает диаметр нормальных (так называемых *giant bad capillaries*), находящихся в непосредственной близости от АВМ, влияет на гемодинамику, приводя к значительной ишемизации мозговой ткани. Вполне возможно, что эта аномальная капиллярная сеть является морфологическим резервом роста АВМ, способствует не только интраоперационному и послеоперационному кровоизлиянию, но и рецидиву АВМ после лечения. Клетки эндотелия, культивируемые из удаленных во время операции АВМ головного мозга, демонстрируют скорость пролиферации в 1,8–6,4 раза превышающую таковую в нормальных покоящихся цереброваскулярных эндотелиальных клетках и приближается к скорости роста эндотелиальных клеток в прогрессирующих опухолях (Couquet C., 2017). Выявленное структурное несовершенство и незрелость сосудистой стенки при АВМ, заметное расширение калибра сосудов, гипертрофия мышечного слоя, гиалинизация и аномальное увеличение эластических волокон, дезорганизованность коллагеновых волокон, являются результатом ремоделирования сосудов в ответ на изменение церебральной гемодинамики, вызванное артериовенозным шунтом (Isoda K., 1981; Guo Y., 2013). Артериализированные вены, прилегающие к шунтирующим сегментам, имеют сегментарную потерю внутренней эластической мембраны и/или гладкомышечных клеток (ГМК) и постепенно трансформируются в расширенные и извитые вены двух разных типов: большие вены с толстой и фиброзной стенкой (так называемые

«артериализированные» вены, для них характерны маркеры, экспрессирующиеся в мозговых артериях) и интрапаренхиматозные тонкостенные синусоидальные вены (Ноуа К., 2003; Niu H., 2012). Сосуды в АВМ хрупкие и склонные к разрыву, около 30% неразорвавшихся АВМ демонстрируют микроскопические признаки гемосидерина в сосудистой стенке (Winkler E.A., 2018). Изучение анатомо-функциональных особенностей структуры АВМ показало, что часть компартментов являются скрытыми, способными с течением времени дать возможность росту и рецидивированию АВМ.

1.1.2 Роль патологической экспрессии факторов ангиогенеза в формировании церебральных артеривенозных мальформаций

1.1.2.1 Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-Vascular endothelial growth factor)

Ангиогенез — сложный процесс, регулируемый различными сигнальными путями, который реагирует на многочисленные стимулы. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — мощный митоген эндотелиальных клеток, управляющий ангиогенезом через различные сигнальные пути, включая пути фосфоинозитолкиназы3, (PI3K)/протеинкиназыB, (АКТ)/мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) и пути MAPK/внеклеточной регулируемой киназы (ERK). В физиологических условиях активация этих путей поддерживает выживание эндотелиальных клеток, пролиферацию, миграцию и поддержание сосудистого гомеостаза, способствуя дифференциации эндотелиальных клеток. Главным регулятором как физиологического, так и патологического ангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-Vascular endothelial growth factor), стимулирующий рост и деление только эндотелиальных клеток. Он активирует два близких по строению мембранных тирозинкиназных рецептора VEGF, локализованных на поверхности клеток эндотелия (VEGFR1 и VEGFR2),

предварительно связываясь с ними. Экспрессия VEGF максимална во время эмбрионального развития, а во взрослой церебральной сосудистой сети этот фактор роста в норме подавлен. VEGF-ключевой медиатор роста сосудистой сети церебральных артериовенозных мальформаций. Тот факт, что в АВМ экспрессируются эмбриологические субстраты, подразумевает, что образование мальформаций является активным процессом, начинающимся внутриутробно и продолжающимся после рождения. Семейство VEGF состоит из 4 вариантов названной молекулы, которые выполняют различные функции. VEGF-A повышает сосудистую проницаемость и активирует ангиогенез, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D принимают участие главным образом в лимфоангиогенезе. Ангиогенез, наблюдающийся в физиологических условиях представляет собой адаптационный ответ организма на дефицит кислорода, который возникает при гипоксии или острой гипогликемии. Нетрудно представить себе, что такой подход обусловлен тем, что VEGF – кислородрегулируемый белок.

Если бы все клетки эндотелия реагировали на ангиогенный стимул VEGF в равной степени, то часть сосудистой сети, на которую было оказано воздействие, должна была бы разрушиться, и кровоснабжение ткани в этой области было бы нарушено. Чтобы этого не происходило, существует механизм, с помощью которого для инициации ангиогенного разрастания отбираются лишь некоторые из клеток эндотелия, находящихся внутри сосуда (так называемые "tip-клетки"). При вырастании новых сосудов они занимают лидирующее положение: реагируют на градиент VEGF, задающий направление их миграции и возглавляют продвижение растущего капилляра (Zhu Ge Q., 2009; Murphy PA., 2012, Wazhi K., 2025). Под действием ангиогенного стимула VEGF у tip-клеток кардинально меняется фенотип, они приобретают инвазивность и способность к перемещению, активируют поверхностные протеазы (MMP), разрушающие прилегающую базальную мембрану, что изменяет контактные взаимодействия между tip-клетками и окружающими клетками эндотелия. Отбор tip-клеток контролируется рецепторами семейства Notch и их трансмембранными лигандами Dll4 (Delta like ligand 4) (Murphy PA., 2014). VEGF воздействуя на клетки эндотелия, активирует

в них экспрессию Dll4 и его рецепторов Notch. В ответ на это tip-клетки выбрасывают филоподии в направлении градиента VEGF в ткани. При этом пролиферации самих tip-клеток в ответ на воздействие VEGF не происходит. Пониженные уровни экспрессии Dll4 или блокирование Notch-зависимого каскада сигнализации усиливают образование tip-клеток, приводящее к чрезмерному усилению локального ангиогенеза и к нарушению правильного формирования новых сосудов. Сверхэкспрессия VEGF при развитии мозга вызывает чрезмерное развитие аномальных кровеносных сосудов с формированием АВМ. В отсутствие эндотелиального эндоглина повышенная чувствительность к VEGF вызывает аномальную пролиферацию эндотелия в локальных областях с высокой экспрессией VEGF, что приводит к образованию АВМ (Phng LK., 2009; Tual-Chalot S., 2020). Эти данные свидетельствуют о том, что сигнальный путь, контролируемый рецептором Notch, наряду с VEGF-зависимым каскадом сигнализации может оказаться полезной мишенью для антиангиогенной терапии.

После того как отобрались и начали свое продвижение tip-клетки, вслед за ними начинают формироваться новые капилляры за счет пролиферации и миграции других клеток эндотелия (stalk-клеток). Пролиферация клеток, находящихся в растущей ветви капилляра, стимулируется в результате воздействия VEGFA на тот же самый рецептор VEGFR2. Следовательно, tip-клетки и клетки эндотелия, формирующие растущий капилляр, по-разному отвечают на активацию этого рецептора. Полученные данные свидетельствуют о том, что VEGFA независимо контролирует миграцию tip-клеток и пролиферацию клеток эндотелия, формирующих новый капилляр (Kim H., 2011, Le N., 2025). Различия в биологическом ответе на активацию VEGFR2, а также более высокие уровни экспрессии транскриптов Dll4, VEGFR2 и PDGF в tip-клетках свидетельствуют о том, что tip-клетки и клетки эндотелия, из которых растет капилляр (stalk-клетки) представляют собой две различные субпопуляции клеток эндотелия. Таким образом, VEGF независимо контролирует миграцию двух различных субпопуляций клеток эндотелия: tip-клеток и stalk-клеток (Hao Q., 2008; Benedito R., 2009; Hao Q., 2010; Walker EJ., 2011; Kim H., 2011). P.A. Murphy (2014) с

соавторами подтвердили, что белки, участвующие в передаче сигналов Notch избыточно экспрессируются в удаленных во время операции церебральных АВМ (Murphy PA., 2014).

Из множества генов, вовлеченных в регуляцию васкулогенеза и ангиогенеза, значительные дефекты развития сосудистой системы и гибель эмбрионов возникают лишь в случае потери участка ДНК только одного из аллелей генов VEGF и Dll4 (Zhang R., 2016). Эндотелиальная сверхэкспрессия Notch-4 и его лигандов (Jagged 1 и 2 - лигандов stalk-клеток и Dll 1,3,4 - лигандов tip-клеток) приводит к образованию церебральных АВМ у мышей (Walker EJ., 2011). Усиление экспрессии лигандов Notch (Jagged 1 и 2) изменяет синтез маркеров артериального и венозного эндотелия (Ephrin B2 и Ephrin B4) в сосудах, что приводит к нарушению специфичности эндотелиальных клеток (артериальных и венозных) при образовании АВМ (Murphy PA, 2008; Herbert SP., 2009; Gridley T., 2010; Li F., 2011; Murphy PA., 2014), а нормализация экспрессии Notch -4 приводит к регрессу поражения (Herbert S.P., 2009; Murphy PA., 2012; Larrivee B., 2012). Таким образом, Notch и его лиганды участвуют в патогенезе церебральных АВМ несколькими способами: (1) усиление ангиогенеза; (2) ухудшение конструкции стенки сосуда; и (3) изменение артериальной и венозной специфичности эндотелиальных клетках (Hofmann JJ., 2007; Walker EJ., 2011; Zhang R., 2016, Le N.,2025, Wazhi K..2025).

VEGF играет решающую роль как в развитии АВМ, приводя к повышенному индексу дисплазии и кластерной пролиферации эндотелиальных клеток в диспластических сосудах. Повышенные уровни VEGF в мозге мышей с АВМ, вызванными дефицитом ALK1, также были связаны с повышенной частотой кровотечений и смертностью, что позволяет предположить, что VEGF участвует не только в развитии АВМ, но и в последующих осложнениях (Chen W., 2014; Cheng P., 2020). В клетках резецированных спорадических церебральных АВМ выявлены более высокие уровни экспрессии нескольких проангиогенных факторов, включая VEGF по сравнению с нормальной мозговой тканью (Hashimoto T., 2005). Посредством глубокого секвенирования малых РНК в крови пациентов с церебральными АВМ авторы обнаружили новые микро РНК, которые нацелены на

сигнальные пути VEGF (Hauer A. J., 2020). Было обнаружено, что плазменные уровни VEGF повышены у некоторых пациентов с АВМ по сравнению со здоровыми контрольными лицами (Kim GH., 2008; Coulie J., 2025). Наконец, сверхэкспрессия VEGF способствует высокой частоте рецидивов не полностью АВМ, что позволяет предположить, что инвазивные методы лечения могут стимулировать реактивный ангиогенез и пролиферацию эндотелиальных клеток (Sandalcioglu I. E. et al., 2006).

1.1.2.2 Матриксные металлопротеиназы - семейство протеолитических ферментов, инициирующих процесс ангиогенеза в церебральных артериовенозных мальформациях

Важным звеном в передаче сигналов от VEGF и ANG-2, способствующим ангиогенному разрастанию и разрыву АВМ, являются матриксные металлопротеиназы (ММР). Это протеолитические ферменты, которые деградируют перицеллюлярные вещества и базальную мембрану, запуская процесс ангиогенеза. Экспрессия ММР-9 выше в церебральных АВМ, чем в контрольной ткани (Bicer A., 2010; Starke RM., 2010), а уровни ММР-9 в плазме у больных с рвавшимися АВМ до операции значительно выше по сравнению с АВМ без разрыва, и значительно увеличивались сразу после операции. Одиночные нуклеотидные полиморфизмы ММР-9 и тканевого ингибитора ММР (ТИМР) также связаны с повышенным риском разрыва АВМ головного мозга. Это было продемонстрировано у пациентов с АВМ, которым проводился анализ генотипирования (Sun B., 2012). АВМ головного мозга демонстрируют высокий уровень воспалительных сигналов, включая ММР-9, IL-6, ФНО α , и ИЛ-1, которые влияют на ангиогенез опосредованно, усиливая экспрессию PAI и продукцию ММР-9, способствующих миграции эндотелиальных клеток и VEGF (Bicer A., 2010; Starke RM, 2010; Xu M., 2014). Аномально большое количество макрофагов, синтезирующих ММР9, выявлено в стенках сосудов и вокруг них в

образцах АВМ, с кровотоком или без него, что позволяет предположить, что накопление макрофагов - это не просто реакция на кровотечение (Ota R., 2009). Выявленная стойкая инфильтрация макрофагов, провоспалительная дифференцировка моноцитов и клеток CD34+, выделенных из периферической крови может быть связаны с ремоделированием и дестабилизацией сосудов АВМ.

Однако, MMP9 обладают также способностью участвовать в запускающем механизме образования церебральных аневризм (Young WL., 2009; Nuki Y., 2009). Макрофаги, проникающие в зону образования аневризмы, продуцируют металлопротеиназы, которые разрушают коллагеновый матрикс стенки артерии. Их активность регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназы (TIMP), способными связываться с экстрацеллюлярным матриксом, локально угнетая действие MMP. При этом, MMP-9 обнаруживаются в более высоких концентрациях в сыворотке крови пациентов с аневризмами, а экспрессия TIMP снижена (GaoY., 2020), что приводит к увеличению разрушения макромолекул гликокаликса, являющихся механорецепторами, воспринимающими действующую на сосудистую стенку со стороны текущей крови силу вязкого трения-напряжение сдвига, которая обеспечивает регуляцию гидравлического сопротивления сосудов при изменении кровотока (Мелькумянц А.М., 2017). Ослабление стенки сосуда, повышение восприимчивости стенки артерии к гемодинамическому напряжению ведет к прогрессированию аневризмы и ее возможному разрыву. Это особенно важно учитывать, так как на фоне гемодинамической перестройки после частичной эмболизации АВМ, изменяющееся напряжение сдвига потока крови на морфологически измененную и неполноценно адаптированную к гемодинамическим нагрузкам стенку сосудов мальформации создает условия для развития АВМ-ассоциированных аневризм (Kanematsu Y., 2011; GaoY., 2020).

1.1.2.3 Трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и ангиопоэтины – факторы формирования и созревания сосудистой сети церебральных артериовенозных мальформаций

Процесс созревания сосудов включает в себя ступенчатый переход от активно растущего сосудистого русла к покоящейся, полностью сформированной и функциональной сети. При этом происходят подавление пролиферации эндотелия и появления новых эндотелиальных трубочек и инкорпорации клеток, формирующих стенки сосудов. Начальным этапом созревания является слияние вновь образованного капилляра с другими капиллярами. При этом должно измениться поведение tip-клеток: вступая в контакт с другими tip-клетками или с уже существующими капиллярами, tip-клетки должны перестать двигаться, и в месте контакта должны быть установлены высокоадгезивные межклеточные взаимодействия.

Одновременно с установлением контактов должен образоваться просвет сосуда, причем формирование просвета может происходить как до, так и после установления контакта с другими капиллярами. Возникающий поток крови способствует стабилизации вновь образованного сосуда, а доставка кислорода, приносимого потоком крови, снижает локальный уровень экспрессии VEGF и других ангиогенных сигналов, ранее индуцированных гипоксией.

В связи с открытием ангиогенных факторов и, особенно VEGF, основное внимание исследователей было привлечено к регуляции клеток эндотелия. Однако клетки, образующие стенки сосудов, также функционально важны, поскольку нарушение правильного формирования стенок вызывает повышение проницаемости сосудов, их расширение (дилатацию), что впоследствии приводит к отекам и даже к гибели эмбриона. Именно стадия созревания, связанная с формированием стенок вновь образовавшихся сосудов, часто нарушена в АВМ и состоит из плохо организованных, незрелых, геморрагических, "протекающих" сосудов с нарушенной артериовенозной дифференцировкой.

Важным этапом созревания сосуда является привлечение клеток, формирующих стенки сосудов, - перицитов и гладкомышечных клеток (ГМК). Перициты прилегают к эндотелию и формируют стенки капилляров и незрелых кровеносных сосудов, а накопление соединительных белков, включая клаудины, окклюдины и кадгерин эндотелия сосудов, белков внеклеточного матрикса в прилежащей к клеткам эндотелия базальной мембране способствуют созреванию сосуда и его переходу в покое состояние (Winkler EA., 2011; Sweeney MD., 2016; Lin A, 2021, Le N.,2025, Wazhi K..2025).

Перициты и гладкомышечные клетки различаются по четкому анатомическому распределению, клеточной морфологии и экспрессии определенных молекулярных маркеров: гладкомышечные клетки расположены вдоль артерий, где они образуют плотные слои концентрических колец и обладают сократительной функцией, опосредованной белками, такими как α -актин гладких мышц (α -SMA) (Vanlandewijck M. et al., 2018). По мере того, как артерии разветвляются на более дистальные артериолы, гладкомышечные клетки сосудов становятся менее многочисленными и больше не образуют концентрических колец, заменяясь перицитами в качестве основного клеточного компонента сосудистой стенки, который простирается, как пальцы, покрывающие большую часть эндотелиальных клеток. Потеря гладкомышечных клеток и перицитов связана с эктазией, повышением проницаемости сосудов, приводит к эндотелиальной гиперплазии (связанной с аномальными эндотелиальными соединениями) и чрезмерным складкам эндотелиальной базальной мембраны и коррелирует с нарушением целостности сосудов (Hellstrom M., 2001; Seker A., 2006; Kahle MP., 2012; Winkler EA., 2019; Darden J., 2019).

Перициты - это многофункциональные клетки, которые регулируют ангиогенез, целостность гематоэнцефалического барьера и стабильность стенок сосудов (Daneman R., 2010; Armulik A., 2010; Gautam J., 2016; Ogura S. et al., 2017). Перициты тесно связаны соединительными белками (клаудины, окклюдины и кадгерин) с эндотелием и базальной мембраной, и ослабление этой связи и потеря количества перицитов характерно для АВМ с более высокой скоростью

кровотока, а также для разовавшихся АВМ (Peppiatt CM., 2006; Winkler EA., 2010; Kim H, 2011; Walker EJ., 2011; Hill RA., 2015, Lin A., 2021). Количество перицитов обратно коррелирует со степенью явного симптоматического кровоизлияния или клинически скрытого микрокровоизлияния из АВМ (Lindahl P., 1997; Crosby JR., 1998; Hellstrom M., 2001; Bergers G., 2005; Bell RD., 2010, Diéguez-Hurtado R. et al., 2019). Количественный иммунофлуоресцентный анализ продемонстрировал 68% снижение количества перицитов в АВМ, которое коррелирует с тяжестью кровоизлияния и более высокой скоростью кровотока через нидус АВМ. По мнению Winkler et al., эти данные свидетельствуют о том, что перициты связаны с хрупкостью сосудов и гемодинамическими изменениями в АВМ и могут объяснять их. Является ли снижение покрытия перицитами следствием или причиной АВМ, и какие молекулярные пути участвуют в регуляции ассоциации перицитов с эндотелием, является предметом изучения (Crosby JR., 1998; Hellström M. et al., 2001; Sainson RC., Harris AL., 2008; Bell RD., 2010; Armulik A., 2011; Winkler EA., 2011; Hartmann DA., 2015; Kofler NM., 2015; Eilken HM. et al., 2017; Ogura S. et al., 2017; Solomon RA., 2017; Darden J., Winkler EA., 2018, 2019; Diéguez-Hurtado R. et al., 2019; Lin A., 2021).

Ключевым сигнальным механизмом, который играет критическую роль в формировании и поддержании кровеносных сосудов, является путь передачи сигналов Notch. Передача сигналов Notch участвует в дифференцировке и функционировании гладкомышечных клеток и перицитов, обеспечивает распределение гладкомышечных клеток по артерии, выживание перицитов, их адгезию к эндотелию и ограничивает их миграционное и инвазивное поведение (Henshall TL., 2015).

У мышей как усиление, так и потеря функции Notch вызывают формирование артериовенозных шунтов во время пренатального развития и приводит к формированию АВМ (Murphy PA., 2008; Gridley T., 2010; Murphy PA., 2014), а нормализация экспрессии Notch 4 приводит к регрессу поражения (Murphy PA., 2012).

Млекопитающие экспрессируют 4 трансмембранных рецептора Notch (1–4) и 5 мембраносвязанных лигандов (Jagged [Jag] 1, Jag2, D-подобный лиганд 1 [Dll1], Dll3 и Dll4). Передача сигналов начинается, когда лиганд Notch взаимодействует с внеклеточным доменом рецептора Notch соседней клетки, что сопровождается высвобождением внутриклеточного домена (ICD) рецептора, который попадает в ядро, где опосредует транскрипцию генов-мишеней Notch (Benedito R., 2009). Notch взаимодействует с передачей сигналов VEGF во время спецификации (tip) концевых и stalk (стеблевых) клеток (Phng LK., 2009). Dll4 преимущественно экспрессируется в tip концевых клетках, а Jagged-1 - в клетках stalk стеблевых клетках. Передача сигналов Dll4-Notch1 подавляет образование tip-(концевых клеток), Jagged-1 противодействует лиганду Dll4, тем самым способствуя продолжающемуся росту сосуда (Benedito R., 2008; Hao Q., 2008; Hao Q., 2010; Walker EJ., 2012), а блокирование Dll4каскада ведет к чрезмерно разветвленной, хаотической сосудистой сети и нарушению рекрутирования перицитов в стенку сосуда (Benedito R., 2009).

Недостаточность передачи сигналов Notch в перицитах приводит к усилению апоптоза перицитов и снижению покрытия перицитами сосудистой сети, что в конечном итоге приводит к образованию АВМ в результате неправильного ремоделирования сосудов незрелой сосудистой сети. Сигнальный путь Notch является критическим медиатором, обеспечивающим выживание перицитов посредством регуляции уровня тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), потеря передачи сигналов Notch в перицитах снижает уровень PDGF-BB и увеличивает апоптоз перицитов (Zhu Ge Q., 2009; Murphy PA., 2009; Kofler NM., 2015; Eilken HM. et al., 2017; Nadeem T., 2020).

В привлечении перицитов ключевую роль играет тромбоцитарный фактор роста (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) (Lindahl P., 1997; Hellstrom M., 2001; Yao H., 2011). PDGF-BB секретируется из эндотелия и сохраняется во внеклеточном матриксе в результате электростатических взаимодействий. Это обеспечивает высокий периваскулярный градиент концентрации PDGF-BB, необходимый для рекрутирования перицитов, их миграции, прикрепления и

пролиферации, а снижение его концентрации приводит к дефициту гладкомышечных клеток сосудов и перицитов и к разрушению ГЭБ, повышенной проницаемости циркулирующих белков плазмы в мозг.

В процессе ангиогенеза *tip*-клетки эндотелия сосудов экспрессируют PDGF-BB, повышенные уровни экспрессии PDGF-BB в *tip*-клетках генерируют градиент концентрации этого фактора, способствующий привлечению перицитов, на поверхности которых экспрессирован рецептор PDGFR β (Gerhardt H., 2003; Yao H., 2011, Le N., 2025, Wazhi K., 2025). В *stalk*-клетках эндотелия экспрессия рецептора PDGFR-BB не обнаружена, поэтому PDGF-BB не оказывает на них воздействия. Таким образом, PDGF-BB обеспечивает паракринную регуляцию между секретирующими этот фактор клетками эндотелия и экспрессирующими рецептор PDGFR-BB перицитами и гладкомышечными клетками, вызывая их пролиферацию, направленную миграцию и инкорпорацию в стенку сосуда. При этом для надлежащего формирования стенки сосуда важно, чтобы PDGF-BB экспрессировался именно клетками эндотелия. Перициты, в свою очередь, оказывают стабилизирующее действие на вновь образованные сосуды и останавливают их рост (Gerhardt H., 2003).

Удаление гена *Pdgf-b* или *Pdgfr- β* у мышей приводит к потере перицитов из сосудов (Lindahl P., 1997; Yao H., 2011), более низкая экспрессия PDGF-BB была обнаружена в резецированных образцах АВМ человека по сравнению с контрольной тканью (Yildirim O., 2010; Winkler EA., 2018). Таким образом, аномальная структура сосудов АВМ может формироваться следующими путями: делеция *ALK1*, эндоглина или матричного белка *Gla* (*MGP*) приводит к снижению экспрессии *Notch* дельта-подобного лиганда-4 (*DLL4*) в эндотелиальных клетках микрососудов; снижение *DLL4* приводит к снижению передачи сигналов тромбоцитарного фактора роста- β (PDGF β). Передача сигналов PDGF-B участвует в патогенезе АВМ головного мозга; повышающая регуляция передачи сигналов PDGF-B может снизить тяжесть фенотипа АВМ и, таким образом, может быть перспективна в терапевтической стратегии для лечения АВМ (Hashimoto T., 2005; Sainson RC., 2008; Yildirim O., 2010; Solomon RA., 2017).

Важную роль в процессе ангиогенеза играет фактор TGF- β 1 (transforming growth factor β 1), синтезируемый эндотелиальными клетками. Он активируется сразу после привлечения перицитов под действием сигналов PDGF-BB и возникновения контакта между клетками эндотелия и перицитами и является сильным ингибитором пролиферации эндотелиальных клеток. Активация TGF- β 1 под влиянием PDGF-BB, ANG2 и TIE-рецепторов приводит к угнетению пролиферации и миграции эндотелия и индуцирует дифференцировку мезенхимальных клеток-предшественников в перициты. Однако, роль в ангиогенезе TGF- β 1 более сложная, поскольку существует 2 типа рецепторов TGF- β с разнонаправленным действием - эндотелиально-специфичный подтип рецептора ALK1 увеличивает миграцию и пролиферацию эндотелия и ALK5-рецептор, наоборот, угнетает их пролиферацию и миграцию. Ген эндоглин кодирует белки в рецепторном комплексе TGF- β 1. В норме эндоглин блокирует рецептор ALK5 (угнетение пролиферации эндотелия) и усиливает работу рецептора ALK1 (активация пролиферации эндотелия). При возникновении мутации эндоглина и/или ALK1 происходит формирование избыточной сосудистой сети АВМ. Блокирование действия ALK5/эндоглина приводит к усилению развития эндотелия, что приводит к дефициту созревания капиллярного сплетения, перекрывающего артериовенозный интервал и развитию артериовенозных фистул. Кровеносные сосуды с нокаутом генов *Tgfb2*, интегрина β 8 (*Itgb8*), TGF- β или ALK5 неспособны проникать в нейроэпителиальные слои, что приводит к усилению пролиферации эндотелиальных клеток, нарушению взаимодействия между эндотелием и перицитами, вызывает чрезмерное разрастание, ветвление и пролиферацию диспластичных сосудов и формирование АВМ (Arnold T.D., 2014; Hirota S., 2015). Передача сигналов TGF- β участвует в регулировании плотных и адгезионных контактов эндотелиальных клеток и перицитов. Эндотелиальная передача сигналов Notch /TGF- β / SMAD4 активирует молекулу адгезии N-cadherin, чтобы облегчить взаимодействие эндотелия с перицитами (Li F., 2011). Инактивация SMAD4 в эндотелии головного мозга вызывает снижение экспрессии N-cadherin и отслоение перицитов. Таким образом,

TGF- β 1 может иметь важное значение в образовании и росте АВМ (Larrivee B., 2012; Chen W., 2013; Chen W., 2014).

Активация сигнального пути TGF- β является наиболее важным началом EndMT (Ma J., 2020). Переход от эндотелия к мезенхиме (EndMT) - это сложный биологический процесс, который приводит к образованию клеток с мультипотентным потенциалом и относится к транс-дифференцировке эндотелиальных клеток в мезенхимальные стволовые клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки или перициты. Во время процесса EndMT эндотелиальные клетки теряют экспрессию эндотелиальных маркеров, а мезенхимные клетки, полученные из EndMT, приобретают повышенную способность миграции и инвазии клеток за счет нарушения межклеточных связей. Нарушенная регуляция EndMT способствует возникновению АВМ головного мозга у людей (Shoemaker L. D., 2020). Авторы исследовали 43 человеческих АВМ для определения присутствия EndMT-ассоциированных маркеров, отложение коллагена и экспрессию PAI-1. Были описаны изменения, свидетельствующие о снижении сократимости сосудов АВМ, измененном внеклеточном протеолизе и ремоделировании тканей и подтверждает участие EndMT в патогенезе АВМ. Хотя недавние достижения показали, что коррекция передачи сигналов TGF- β 1 будет потенциальной стратегией лечения цереброваскулярных заболеваний, клиническая перспектива все еще остается достаточно отделенной.

В регуляции сложных взаимодействий между эндотелием и перицитами и гладкомышечными клетками принимает участие еще одна сигнальная система - экспрессируемый клетками эндотелия тирозинкиназный рецептор TIE2 и его лиганды ангиопоетины (ANG 1 и 2) (Hashimoto T., 2011). Хотя оба этих лиганда связываются с TIE2, последствия их взаимодействия с рецептором оказываются различными. ANG1 стимулирует фосфорилирование TIE2, ANG2 представляет собой конкурентный ингибитор ANG1. TIE2 активирует транскрипцию PDGF-BB и VEGF, стимулируя миграцию мезенхимных клеток к примитивному эндотелиальному сосуду. TIE2/ANG1 - зависимый каскад сигнализации обеспечивает ассоциацию перицитов и эндотелия, уменьшает проницаемость

сосудов и тем самым стабилизирует находящуюся в процессе созревания сосудистую систему. Подавление ангиопоэтином-2 каскада передачи сигнала через рецептор TIE2 ингибирует приток перицитов, нарушает созревание сосуда, вызывает быструю деструкцию гликокаликса, повышая проницаемость сосудов и придает сосудам гиперчувствительность к стимулирующему действию VEGF. В норме в зрелой сосудистой сети выработка ANG2 подавляется, но в периваскулярной области вокруг церебральных АВМ наблюдается его сверхэкспрессия, обеспечивающая формирование аномально расширенных сосудов без зрелой структуры стенок. Выявлено, что в церебральных АВМ уровень ANG1 на 30% ниже нормы, в то время как концентрация мРНК ANG2 на 40% выше по сравнению с контролем (Hashimoto T, 2011; Zhang R., 2016). Так же, как и каскад сигнализации, ассоциированный с VEGF и его рецепторами, сигнальная система Tie/Ang необходима для развития сосудистой системы в период эмбриогенеза. Трансгенные мыши с неработающим геном Tie2 погибают между 9,5 и 10,5 днями эмбрионального развития. При этом существенно нарушаются процессы созревания и стабилизации капилляров и первичное капиллярное сплетение не преобразуется в более сложно разветвленную сеть сосудов. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ANG1, связываясь с экспрессируемым на поверхности клеток эндотелия рецептором TIE2, активирует TIE2/ANG1-зависимый каскад сигнализации, который продвигает ассоциацию перицитов и эндотелия, уменьшает проницаемость сосудов, и тем самым, стабилизирует находящуюся в процессе созревания сосудистую систему (Holash, 1999).

Как уже было отмечено, ANG2 блокирует стабилизирующее действие ANG1, подавление каскада передачи сигнала через рецептор TIE2 ингибирует приток клеток, формирующих стенки сосуда, что приводит к нарушению стабилизации образующегося сосуда. В отличие от других ангиогенных факторов ангиопоэтины не вызывают митогенного ответа при связывании с рецепторами TIE2. Ангиопоэтин-2 выступает в качестве инициального ангиогенного сигнала, способствующего эффективному действию VEGF, а наличие мутантного гена SMAD4 (транскрипционного фактора, передающего сигналы от рецепторов TGF- β

в ядро клетки) увеличивает экспрессию ангиопоэтина-2 в эндотелиальных клетках (Crist A. M., 2019).

Таким образом, регуляция ангиогенеза во многом зависит от баланса факторов, стимулирующих и подавляющих те или иные этапы формирования сосудистой сети. Мы рассмотрели возможные роли факторов ангиогенеза в патогенезе церебральных АВМ: VEGF индуцирует эндотелиальный митогенез, мутация генов *ALK1*, *ENG*, *MPG* активируют измененный Notch-каскад, который затем снижает передачу сигналов PDGF-BB, а ангиогенный ответ приводит к образованию сосудов с аномальной структурой стенки. Исследования на животных показывают, что, либо коррекция сигналов Notch (Murphy PA., 2012), либо увеличение экспрессии PDGF-BB (Yao H, 2011) восстанавливает аномальную сосудистую структуру АВМ, следовательно, путем модуляции этих двух путей можно будет разрабатывать новые методы лечения АВМ.

1.1.3 Механизмы, запускающие влияние частичной эмболизации церебральных артериевенозных мальформаций на их дальнейший рост и рецидивирование

Частичная эмболизация АВМ не снижает риска кровоизлияний, он остается равным 3% в год. Реваскуляризация и реканализация АВМ после эмболизации отмечается в 12% в течение первого года. Стойкие неврологические нарушения после эмболизации возникают у 12,8-25% больных (легкие нарушения - в 72%, стойкие выпадения - в 18%), летальный исход - в 1,6-8% случаев. Внедрение в клиническую практику неадгезивных эмболизирующих композиций (ONYX) и специальных технологий для их введения способствовало повышению радикальности внутрисосудистых вмешательств до 51-94% (Rangel-Castilla L., 2014; Zhang R., 2016, Le N., 2025, Wazhi K., 2025). Выявлено, что VEGF и его рецепторы высоко экспрессируются в эндотелии 80% АВМ, резецированных после неполной эмболизации. В то же время, только одна четверть АВМ, которые не были подвергнуты предоперационной эмболизации, экспрессирует эти факторы

(Sandalcioglu IE., 2010). Это может объяснить, почему частично эмболизированные АВМ растут. Обсуждаются механизмы стимуляции ангиогенеза после частичной эмболизации АВМ:

1

.

А

н

г

и

о

г

е

н

е

з

,

о

п

о

с

р

е

д

о

в

а

н

н

ы

~

стимуляцию ангиогенеза и сосудистой пролиферации, пока метаболические потребности тканей не будут удовлетворены (Kim H., 2014). Чрезмерная экспрессия HIF-1 в АВМ человека заставила исследователей предположить потенциальную роль гипоксии в патогенезе мальформаций. Внутричерепная венозная гипертензия также вызывает экспрессию HIF-1 и, следовательно, стимулирует экспрессию VEGF (Lawton MT., 1997; Zhu Y., 2006; Gao P., 2009; Xu M., 2014; Li L., 2016).

2. Ангиогенез, опосредованный воспалением. Молекулярные и гистологические исследования образцов АВМ человека продемонстрировали инфильтрацию воспалительными клетками и повышенные уровни ангиогенных факторов. Воспаление и ремоделирование внеклеточного матрикса, как полагают, играют роль в росте и разрыве АВМ, поскольку нейтрофильная инфильтрация и увеличение ингибирующего фактора миграции макрофагов потенциально могут провоцировать нестабильность сосудистой сети АВМ (Pabaney AH, 2016; Chen CJ., 2020). Воспалительные клетки часто идентифицируются в сосудистой стенке сосудов АВМ головного мозга. Макрофаги и нейтрофилы проникают в ткань АВМ даже в отсутствие рентгенографически очевидного кровоизлияния. Гистологическое исследование выявило развитие асептического воспаления в АВМ через сутки после резекции или тотальной эмболизации ониксом, хроническое воспаление (более 4 дней) после эмболизации, и доказательства ангионекроза у некоторых пациентов (Yet M. et al., 2011). Гистологическое исследование выявило развитие асептического воспаления и ангионекроза у части пациентов в АВМ уже через сутки после эмболизации ониксом. Эта воспалительная реакция в стенке сосудов АВМ увеличивает высвобождение эндотелием тела АВМ интерлейкина-6 (IL6), активирует экспрессию MMP-9, которая повреждает эндотелий сосудов АВМ и может привести к ее разрыву. Влияние воспаления на ангиогенез усилено полиморфизмом в генах провоспалительных цитокинов у пациентов с АВМ (аллеля IL6-174G). Локальное интранидальное повышение уровня мРНК IL6 коррелирует с повышением уровня MMP-9. Исследования связывают металлопротеиназы с ростом и разрывом АВМ,

поскольку, разрушая перичеллюлярные вещества, эти протеолитические ферменты приводят к дестабилизации сосудов и инициации ангиогенеза (Song JW., 2011; Pinkiewicz M., 2022).

Выявленные в АВМ факторы воспаления включают: увеличенную экспрессию Е-селектина, VCAM-1 (васкулярная молекула клеточной адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток – иммуноглобулин участвующий в воспалении), ICAM-1, β -макроглобулина (B2M), компонента главного комплекса гистосовместимости класса 1, а также увеличение количества макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов вокруг АВМ головного мозга (Mouchtouris N., 2015; Kim YH., 2018).

3. Ангиогенез, опосредованный изменениями гемодинамики в АВМ. Перестройка кровотока после эмболизации АВМ может сопровождаться увеличением размеров высокопоточковых артериальных фидеров и сдвигом внутрипросветного напряжения потока крови в неэмболизированной порции АВМ. Увеличение потока крови в не эмболизированной части АВМ может способствовать неоваскуляризации путем экспрессии эндотелиальными клетками VEGF, MMP-9, увеличение размеров высокопоточковых артериальных фидеров АВМ со сдвигом внутрипросветного напряжения потока крови, воздействующего на клетки эндотелия, стимулирует экспрессию генов VEGF в клетках эндотелия АВМ (Malek A., 2000; Abumiya T., 2012; Starke RM., 2013; Buell T.J., 2014). Кроме того, работами Y. Chen с соавт. (2009) установлено, что резкие изменения гемодинамики в АВМ после эмболизации ониксом приводят к повышению уровня эндоглина, TGFR-ассоциированного гликопротеина эндотелиальных клеток, а также растворимой формы эндоглина, который может стимулировать патологическое ремоделирование сосудов путем увеличения активности MMP9. Также возможно, что микрогеморрагия стимулируют ангиогенез. В процессе, описанном как «геморрагическая ангиогенная пролиферация», гемосидерин, фибрин и продукты расщепления фибрина, описаны как стимуляторы роста сосудов. Аномальные сосуды в АВМ подвергаются воздействию пространственно неоднородного напряжения сдвига потока на стенки сосудов АВМ, в диапазоне от

29 до 72 дин/см. Напряжение сдвига является одной из наиболее важных гемодинамических сил воздействия циркулирующей крови на эндотелий, изменяя его физиологию, осуществляя механотрансдукцию, опосредованную гликокаликсом, и передачу внутрь сосудистой стенки сигнала пропорционального скорости кровотока. Повреждение гликокаликса, являющегося первой линией защиты эндотелия, ведет к эндотелиальной дисфункции, характерной для воспаления, нарушению проницаемости сосудов и отеку. Положительная корреляция между гемодинамическими изменениями и ангиогенной активностью происходит через активацию экспрессии VEGF и индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1 α) (Guglielmi G., 2008; Buell Th J., 2014; Xu M., 2014; Alaraj A., 2015; Donzelli GF., 2019, Le N., 2025, Wazhi K., 2025).

1.1.4 АВМ головного мозга «De Novo» — гипотезы развития

Появляется все больше сообщений о случаях, подробно описывающих АВМ, возникавших спорадически после получения достоверных доказательств их первоначального отсутствия в виде предшествующих адекватных визуализирующих исследований, либо интраоперационных обследований, которые затем обнаруживались через различные промежутки времени. Это свидетельствует о том, что некоторые из обнаруженных АВМ развиваются после рождения, то есть АВМ de novo являются результатом «второго удара» различного типа, например, предшествующего внутричерепного кровоизлияния, ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА) (Pabaney A.H., 2016, Pinkiewicz M., 2022). Внутричерепные опухоли с высоким васкулярным компонентом также были описаны как потенциальные триггеры ранее отсутствовавших АВМ (Gonzalez L.F., 2005; Song J.K., 2007; Lo Presti A., 2018). В литературе описано 58 случаев АВМ de novo, развившихся после первоначальной негативной нейровизуализации (КТ с контрастным усилением или КТ-АГ), МРТ (включая магнитно-резонансную венографию), чресродничковое УЗИ (УЗИ) в одном случае, церебральной

ангиографии или любой их комбинации, на основании которой сосудистая мальформация была обозначена как «de novo». Все возникшие АВМ de novo впоследствии были подтверждены ангиографией. Время от негативного диагностического исследования варьировало от трех месяцев до 25 лет в среднем 7,67 года и стандартное отклонение 6,008 года (95% ДИ 6,11) (Florian IA., 2021). Как свидетельствуют демографические данные, большинство пациентов с АВМ de novo (64,91%) на момент постановки диагноза были моложе 30 лет, что подчеркивает, что даже в условиях приобретенных сосудистых пороков развития это остается патологией молодого возраста.

Интересным представляется гипотеза, что стереотаксическая радиохирургия АВМ, либо способствовала, либо запускала развитие АВМ de novo. В области, окружающей облученный очаг выявлено радиационно-индуцированное воспаление (Kawashima M., 2020), воздействие радиации вызывает повреждение эндотелиальных клеток, тем самым вызывая ремоделирование сосудов и продукцию VEGF и TGF- β 1 (Zhou D., 2019; Zhou G., 2020), перераспределение кровотока, приводящее к постепенной облитерации сосудистых мальформаций, может ускорить развитие незрелых сосудов вокруг исходного очага поражения, создавая вторичную АВМ. Поэтому вполне вероятно, что радиация действительно играет роль настоящего «второго удара» в возникновении АВМ de novo.

Геморрагический инсульт является наиболее частым первичным повреждением головного мозга, приводящим к образованию de novo АВМ в пределах одной и той же локализации. АВМ могут развиваться не за счет расширения уже существующих сосудов, а за счет образования совершенно новых сосудов, инициированных увеличением уровня VEGF при воздействии на эндотелиальные клетки сосудов вокруг гематомы (Jeffrey R.L., 2009). M. Nakamura, и др. сообщили об уникальном случае, когда гематома левой лобной доли была удалена хирургическим путем с последующей местной имплантацией мезенхимальных стволовых клеток, секретирующих нейропротекторный глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) (Nakamura M., 2016). Авторы четко подтвердили отсутствие сосудистых мальформаций в месте операции. Через три

года после вмешательства в том же участке головного мозга был диагностирован разрыв АВМ. Возможно, GLP-1 также может играть роль в стимулировании ангиогенеза, пролиферации сосудов и способствовать прогрессированию сосудистых мальформаций.

Hangeul Park и др сообщают о пациентке, у которой после лечения абсцесса мозга развилась приобретенная АВМ (Hangeul P., 2021). Shimoda et al. продемонстрировал избыточное производство VEGF, TNF- α , IL-6, MMP-9, синтетазы оксида азота (NOS), а также снижение катаболизма эстрогенов при циррозе печени. В связи с этим авторы предположили роль патологии печени в возникновении de novo АВМ (Shimoda Y., 2011).

Aqueel H Pabaney и др сообщают о развитии de novo АВМ левой лобной доли, подтвержденной компьютерно-томографической ангиографией и цифровой субтракционной ангиографией у пациентки, перенесшей за 8 лет до этого острый ишемический инсульт вследствие окклюзии левой внутренней сонной артерии. (Pabaney A.H., 2016). Ишемический инсульт, тромбоз венозного синуса и транзиторные ишемические атаки (ТИА) действуют как «второй удар», который приводит к образованию АВМ de novo, поскольку ишемия может вызвать пролиферацию сосудов за счет усиленной экспрессии гипоксией индуцированного фактора (HIF-1), а повышенное венозное давление и последующая гипоксия в прилегающих тканях, приводят к усилению ангиогенной активности, повышенной экспрессии VEGF, MMP и IL-6. Проангиогенная стимуляция в виде инфаркта мозга была достаточной для развития АВМ именно в этом месте у пациентов с генетической предрасположенностью (Sun F.J., 2016; Santos R., 2018, Le N., 2025, Wazhi K., 2025).

Современные хирургические, эндоваскулярные и радиохирургические методы лечения высокопоточковых крупных АВМ сопровождаются относительно высокой инвалидизацией и смертностью. Текущая парадигма лечения АВМ не учитывает каких-либо факторов, связанных с молекулярной конституцией конкретного пациента. Становится актуальным проведение исследования, направленного на улучшение понимания механизмов образования и роста АВМ,

что может позволить нам изменить их естественное течение и оптимизировать тактику лечения. Выяснение молекулярных характеристик артериовенозных мальформаций и моделей их роста оказалось сложной задачей. Большинство лабораторных работ по изучению АВМ головного мозга были ограничены иммуногистохимическими исследованиями удаленных мальформаций, то есть биологически неактивной системой. Исследование моделей *in vivo*, таких как линии эндотелиальных клеток из образцов АВМ, а также изучение динамики факторов роста на фоне хирургического лечения АВМ позволит получить новые представления о патогенезе мальформаций и оптимизировать концепцию их лечения. В будущем развитие новой биологической медикаментозной терапии в сочетании с эндоваскулярными технологиями и микрохирургическими методами обязательно изменит возможности лечения АВМ.

1.2 Современные представления о хирургическом лечении церебральных артериовенозных мальформаций. «Ключевые вопросы и задачи»

1.2.1 Эндоваскулярная эмболизация

Появление возможности проводить эндоваскулярную эмболизацию АВМ стало революционным методом в лечении мальформаций. Пионерами эмболизации АВМ стали A.J. Luessenhop и W.T. Spence, впервые в 1960 году выполнившие неуправляемую, потоковую эмболизацию с помощью пластиковых эмболов (Luessenhop A.J., 1960). Этот метод широко применялся в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Хилько В.А., 1969). Однако, несмотря на техническую простоту процедуры, неселективный характер метода приводил к значительному риску окклюзии нормальных сосудов с развитием грубых неврологических нарушений (Лысачев А. Г., 1989; Wolpert S.M., 1988).

ПВА (поливинилалкоголь) частицы, относящиеся к твердым эмболизирующим композициям, активно применялись в 1980-1990 годах для

эндоваскулярной эмболизации АВМ с радикальностью до 14% случаев totally excluded АВМ (Sorimachi T., 1999). Авторы, анализируя результаты применения ПВА, отметили значительную реканализацию уже в течение первого года (12-43%), высокий процент развивающихся осложнений (21%-30%) с летальностью 3-8% и инвалидизацией 14-15% прооперированных больных и подтвердили нецелесообразность изолированного использования ПВА частиц для эмболизации АВМ.

В 70-е годы XX века были разработаны методы катетеризации церебральных артерий (Djindjian R., 1973), и окклюдизирующего баллон-катетера оригинальной конструкции (Сербиненко Ф.А., 1978). Однако, баллон позволял перекрывать лишь просвет крупных афферентов мальформации, а функционирующий шунтирующий процесс в невыключенном ядре АВМ стимулировал развитие неоангиогенеза с формированием новых коллатеральных путей кровоснабжения АВМ, что сводило долговременный эффект от операций к минимуму.

Задача облитерации или тромбирования собственно ядра АВМ, могла быть решена лишь при помощи методов суперселективной эмболизации, с применением жидких адгезивных и неадгезивных композиций либо их сочетанием. Впервые использование цианоакрилатов описано Р.Н. Zanetti, опубликовавшего в 1972 году применение isobutyl-2-cyanoacrylate для эндоваскулярной эмболизации почечных артерий у собак (Zanetti P.H., 1972). В дальнейшем этот модифицированный клей N-butyl cyanoacrylate (Histoacryl, TruFill®) стал одним из основных жидких эмболизатов, широко внедренным в эндоваскулярную практику (The n-BCA Trial Investigators 2002). Жидкий бутиловый цианакрилат, быстро полимеризующийся в присутствии гидроксильных групп крови, превращается в твердое химическое вещество при температуре 70 градусов Цельсия. Этот процесс приводит к окклюзии афферента АВМ с развитием вначале местно-воспалительных, а затем и фиброзных изменений сосудистой стенки. Проведенные гистологические исследования показали, что клей вызывает выраженные изменения в стенке сосуда, однако недостаточное проникновение его в тело мальформации стало существенным недостатком этой методики (Brothers M.F., 1989). Добавление

липиодола в разных пропорциях, приводит к снижению скорости полимеризации и уменьшает вязкость эмболизата, повышая тем самым его проникающую способность в тело мальформации. Однако, избыточное разведение становилось либо причиной ранней реканализации, либо развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений, вследствие миграции фрагментов эмболизата в венозную систему (Debrun GM, 1997). Таким образом, n-butyl cyanoacrylate обеспечивал тотальное выключение небольших мальформаций из кровотока в 10% - 40% случаев (Valavanis A., 2005.). Частичная эмболизация не снижает риска кровоизлияния, но создает благоприятные условия для роста АВМ (Han P.P., 2003). Стойкие неврологические нарушения после эмболизации клеевыми композициями развиваются в 10-50% с летальностью 1-8%. Послеоперационное кровоизлияние, возникает преимущественно за счет миграции эмболизата в венозное русло с окклюзией венозного оттока (Pinkiewicz M., 2022; De Leacy, 2022).

Наибольшее распространение среди неадгезивных эмболизирующих композиций получили сополимер этилен-винилового спирта (EVOH), также известный как жидкая эмболическая система Onyx® (Micro Therapeutics, Inc, Irvine, CA) или SQUID (Balt, Montmorency, France) и преципитирующая гидрофобная инъекционная жидкость (PHIL©; Microvention, Tustin, CA, USA) (Hu J., Albadawi H., 2019; Triano M.J., 2020; Vollherbst D.F., 2021). Появление неадгезивных эмболизирующих композиций, позволяющих осуществлять постепенное и более дистальное распространение смеси в структуре тела мальформации, обеспечило возможность выполнять максимально полноценную эмболизацию с высокой степенью радикальности, достигающей порой 80-90% за одну инъекцию, а также возможность интраоперационного контроля полноты облитерации тела мальформации и характера распространения эмболизата в структуре АВМ.

До сих пор не существует общепризнанной шкалы оценок для эндоваскулярной эмболизации АВМ (Meng X., 2021). Это связано с тем, что все предложенные шкалы для эндоваскулярной эмболизации, такие как Buffalo Score, AVM Neuroendovascular grade или AVM embocure score (AVMES), часто не коррелируют с осложнениями (Feliciano C.E., 2010; Levy E., 2015; Lopes D.K., 2015;

Gupta R., 2016). Как правило, вмешательство показано, когда предполагаемый суммарный риск кровоизлияния в течение жизни превышает риск лечения (Starke R.M., 2009; Saatci I., 2011; Chen C.-J., 2020). Выбор метода лечения должен осуществляться мультидисциплинарной командой и основываться на ангиоархитектонике АВМ, а также на ожиданиях и личном выборе пациента (Starke R.M., 2009). Последнее десятилетие ознаменовалось значительными достижениями в области создания катетеров, которые позволили существенно улучшить результаты эндоваскулярной эмболизации АВМ. Проблема осложнений, связанная с фиксацией катетера в эмболизате, была решена благодаря разработке микрокатетеров с отрывным кончиком, которые значительно облегчили извлечение катетера из затвердевшего неадгезивного эмболизата. Внедрение баллонных микрокатетеров улучшило защиту нормального сосудистого русла мозга, и, улучшая проникновение жидких эмболизатов в крупные АВМ, баллонные микрокатетеры привели к сокращению времени процедуры и лучевой нагрузки (Hu J., 2019; Triano MJ., 2020; Vollherbst DF., 2022). Появление двухпросветного баллонного катетера Scepter Mini позволило более эффективно и контролируемо вводить жидкие эмболические агенты в более дистальные артерии ($>1,7$ мм), снижая риск рефлюкса (Derdeyn CP., 2017; Pulli B., 2020; De Leacy R., 2022).

В тоже время, в опубликованном систематическом обзоре, включавшем 597 пациентов с АВМ градации по Spetzler-Martin I-III, полная облитерация сразу после эмболизации была зарегистрирована только у 58,3% АВМ (Wu EM., 2019).

С момента первой публикации результатов спорного исследования ARUBA (A Randomized trial of Unruptured Brain Arteriovenous mal-formations, 2014), в котором утверждалось, что консервативное лечение превосходит эндоваскулярную эмболизацию для профилактики смерти или симптоматического инсульта у пациентов с неразорвавшейся АВМ головного мозга, до сих пор не утихают серьезные дискуссии. В 2020 году исследователи ARUBA опубликовали окончательные результаты после длительного наблюдения, подтвердив свои первоначальные выводы (Mohr JP., 2020). Может ли эндоваскулярная процедура при неразорвавшихся АВМ обеспечить лечебный эффект при гораздо меньшем

риске инсульта или смерти, чем при естественном течении болезни, тем самым доказывая обоснованность выбора интервенции? (De Leacy R., 2022). Наводит на размышление тот факт, что после публикации результатов ARUBA, доля неразорвавшихся АВМ среди эндоваскулярных вмешательств снизилась с 28,1% до 22,3 % ($p < 0,0001$), а число госпитализаций с разрывом АВМ увеличилось с 14,7% до 18,6% после 2014 года ($p < 0,0001$). Среднегодовое процентное изменение частоты разрывов увеличилось на 0,49% ($p = 0,0001$), а частоты вмешательств уменьшилось на 1,17% ($p = 0,0001$), то есть ежегодная частота вмешательств на АВМ обратно коррелировала с ежегодной частотой разрывов АВМ (коэффициент Пирсона = -0,82, $p = 0,0002$). В 2017 году ежегодная частота разрывов АВМ (20,6%) превысила ежегодную частоту вмешательств на АВМ (19,7%). Это подтверждает опасения, что уменьшение числа вмешательств в АВМ без разрыва приведет к увеличению частоты кровоизлияний из АВМ (Luther E., 2023).

Очевидные недостатки исследования ARUBA, такие как неоднородность пациентов, несоответствующие первичные и вторичные конечные точки, отсутствие стандартизации показаний к той или иной операции, дизайна и первичной гипотезы в пользу консервативного лечения и несоответствующие выводы, заставляют проводить новые исследования лечения АВМ (Magro E., 2017).

Авторами NVQI-QOD Registry Investigators были проанализированы результаты хирургического лечения 173 пациентов с нервавшимися АВМ, отвечающими критериям ARUBA, медиана наблюдения составила 269 (25-722,5) дней. 75 пациентов получили микрохирургию ± эмболизацию, 37 - радиохимию и 61 - эмболизацию. При сравнении с группой ARUBA пациенты в этом исследовании значительно реже сталкивались со смертью/инсультом (8,7% против 30,7%; $P < 0,001$) и функциональными нарушениями (оценка по шкале mRS ≥ 2 25,4% против 46,2%; $P < 0,01$). Авторы утверждают, что вмешательство при неразорвавшихся АВМ головного мозга в специализированных инсультных центрах является безопасным (Alrohim A., 2024). Как показывают результаты оценки качества жизни у пациентов с нелеченными нервавшимися АВМ, больные демонстрируют снижение уровня здоровья, тревогу, депрессию, головную боль и

общий дискомфорт (Orosz P., 2021). По этой причине в случаях больших АВМ, которые могут приводить к неврологической симптоматике из-за хронической венозной гипертензии и обкрадывания мозга, окружающего АВМ, эндоваскулярная эмболизация АВМ с уменьшением потока может быть эффективным инструментом для улучшения качества жизни (Saatci I., 2011). Как правило, вмешательство показано, когда предполагаемый суммарный риск кровоизлияния в течение жизни превышает риск лечения. Возможная оценка риска по формуле: $X = 1 - (1 - a)^b$, где X - риск кровоизлияния в течение оставшихся лет жизни, a - ежегодный риск кровоизлияния (0.03) b - прогнозируемый оставшийся срок жизни (в годах) (Brown R.D., 1999, Gupta R., 2016).

Мультицентровое клиническое исследование TOBAS (NCT02098252) проводилось для ответа на вопрос, дает ли эндоваскулярное лечение АВМ преимущества, снизит ли оно риск смерти или инвалидизирующего инсульта (вследствие кровоизлияния или инфаркта) на абсолютную величину около 15% (за 10 лет) для неразорвавшихся АВМ (с 30% до 15%), повысит ли безопасность и эффективность хирургического вмешательства или радиохирургии по крайней мере на 10% (от 80% до 90%). Проанализированы результаты эмболизации, которая была выбрана в качестве основного метода лечения для 116 пациентов и предварительной эмболизации, выполненной перед операцией или радиохирургией 92 пациентам. Тотально эмболизировано 35,3% АВМ при 18% геморрагических осложнений и летальности или инвалидности (оценка mRS > 2) 13%. Исследование подтвердило преимущества хирургического лечения по сравнению с консервативным лечением по результатам ARUBA (Raymond J., 2022).

Степень облитерации АВМ после этапной эмболизации в основном определяется ее размером и ангиоархитектоникой АВМ. Во многих клиниках эмболизация решает лишь тактические задачи — уменьшение объема АВМ для проведения радиохирургического лечения; уменьшение шунтирования для обеспечения большей безопасности радикального микрохирургического удаления; исключение труднодоступных при прямом вмешательстве глубинных афферентов; исключение участков мальформаций, содержащих интранидальные

аневризмы. Частичная эмболизация не снижает риска кровоизлияний, он остается равным 3% в год. В то же время в публикации Z. Li, Y. Chen с соавт. (2022) проанализированы результаты эндоваскулярной эмболизации 74 супратенториальных АВМ и проведен количественный анализ гемодинамики в АВМ. Сравнив параметры до- и послеоперационной ангиографии в корреляции с разрывом, показали, что эмболизация может значительно изменить гемодинамику АВМ при степени эмболизации >50%, а частичная эмболизация может снизить риск разрыва АВМ. Факторами риска разрыва АВМ стали: замедление кровотока по основной питающей артерии, более короткое среднее время прохождения нидуса АВМ, изменение гемодинамических параметров основной дренирующей вены (замедление кровотока, снижение градиента притока и градиента оттока (Li Z., 2022).

В исследовании A. Jhaveri (2019), оценена прогностическая ценность МРТ с контрастным усилением и TOF-MRA в сравнении с МСКТ-ангиографией для определения рецидива АВМ после лечения. Чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения для рецидива были следующими: МРТ с контрастным усилением: 84,6%, 38,5%, 40,7%, 81,8%; TOF-MRA: 50,0%, 96,1%, 85,7%, 79,3%; оба метода: 75,0%, 90,9%, 85,7%, 83,3%. Изображения АВМ после эмболизации на МСКТ-ангиографии подтвердили или исключили рецидив АВМ, но для окончательной диагностики рецидива необходима обычная церебральная цифровая ангиография (Jhaveri A., 2019).

После эмболизации были изучены изменения церебральной гемодинамики у пациентов с церебральными АВМ, у которых до эндоваскулярного лечения наблюдалась гипоперфузия на однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Первая ОФЭКТ после эмболизации показала уменьшение гипоперфузии как у пациентов без новых ишемических изменений на КТ, так и у пациентов с новыми признаками ишемии на КТ после эмболизации. Церебральное кровообращение улучшилось и после частичной облитерации. Состояние гипоперфузии у пациентов в геморрагической группе оставалось неизменным, а при развитии нового инфаркта головного мозга после эмболизации

гипоперфузированная зона была расширена. Для улучшения мозгового кровообращения важно уменьшить поток в шунте, не вызывая нового инфаркта. У пациентов, у которых после эмболизации была гиперперфузированная область вокруг АВМ после эмболизации произошел отек мозга и кровоизлияние (Takeuchi S., 1994).

Методы оценки рецидивов после частичной эмболизации и тотального выключения были проанализированы в исследовании MATCH (Hao Q., 2023). Авторы изучили потенциальные факторы риска рецидива у 92 пациентов с ангиографически тотально эмболизированными АВМ. Рецидив оценивался с помощью цифровой субтракционной ангиографии (ДСА) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Рецидив при контрольном исследовании наблюдался в 19(20,6%) АВМ. Частота рецидивов после полной облитерации через 6 месяцев, 1 год и 2 года составила 4,35%, 9,78% и 13,0% соответственно. Диффузное строение узла АВМ, эмболизация в течение 7 дней после кровоизлияния были определены как независимые факторы риска рецидива. Риск повышается у пациентов с предшествующим кровотечением из АВМ, глубоким венозным дренажем, инфратенториальным или глубоким расположением АВМ и наличием аневризмы. Более высокая доля остаточных АВМ была связана с дренированием в глубокие вены (63,1%) по сравнению с дренажем в систему поверхностных вен и худшим показателем mRS при выписке и наблюдении в течение ≥ 12 месяцев.

A. Sultan et al. (2023), сообщили о ретроспективном исследовании 140 пациентов, перенесших эмболизацию церебральных АВМ. Ангиографические результаты эмболизации классифицировались как полная эмболизация, частичная эмболизация и полная облитерация после частичной эмболизации. Контрольная ангиография проводилась от 6 до 36 месяцев после эмболизации. Частота полной окклюзии у всех пациентов составила 61,43% (86 пациентов). Было выделено три группы пациентов: первая группа с полной окклюзией узла на момент эмболизации включала 68 (48,57%) пациентов. Во второй группе была выполнена частичная эмболизация с частичной окклюзией узла 54 пациентам (38,57%). В третью группу вошли 18 пациентов (12,85%) с полной окклюзией узла при последующем

наблюдении после частичной эмболизации. По мнению авторов, задержка венозного дренирования АВМ до поздней артериальной фазы или ранней венозной фазы со стазом потока была значимым предиктором будущей облитерации при последующем наблюдении после частичной эмболизации.

В ряде клиник эндоваскулярное вмешательство без микрохирургического удаления достигает полной окклюзии в 15 – 55% при использовании неадгезивного эмболизата. Однако, в отдельных сериях наблюдений с продолжительным катамнезом радикальность вмешательств была существенно выше, достигая 51-94% (Maimon S., 2010; Abud D.G., 2011).

Предоперационная эмболизация глубокой порции АВМ, доступной для микрохирургического удаления, используется для уменьшения интраоперационного кровотечения, способствуя безопасной и эффективной резекции и снижая риск прорыва нормального перфузионного давления после операции. Решение о проведении предоперационной эмболизации зависит от расположения, размера и сложности ангиоархитектоники АВМ. Недавний отчет Общества стандартов нейроинтервенционной хирургии рекомендует предоперационную эмболизацию, утверждая, что эмболизация глубоких артериальных фидеров, к которым сложнее всего получить хирургический доступ, может быть полезной (De Leacy R., 2022). В то же время, в большой серии, включающей 319 пациентов, не было отмечено существенной разницы в плане кровопотери и увеличения операционного времени при предоперационной эмболизации (Donzelli GF., 2019; Ghatge S., 2022).

АВМ головного мозга относящихся к низкой градации по шкале Spetzler-Martin (I-II), особенно в функционально значимых и глубоких областях, труднодоступных для микронейрохирургии, наиболее пригодны для полного излечения путем эндоваскулярной эмболизации с использованием неадгезивных эмболизатов (частота тотального выключения этих АВМ составила 76 %), при геморрагических осложнениях до 20% и нарастанием неврологического дефицита до 16%, с частотой рецидивов через три месяца до 4%, до 8% за шесть месяцев и смертностью от 3 до 4 % (Catapano JS., 2022). При этом авторы утверждают на

основании анализа 603 пациентов, что предоперационная эмболизация АВМ не улучшала неврологические исходы после микрохирургической операции, но имела более низкий процент кровоизлияний (41% против 55%, $P = 0,001$)

Аналогичным образом, рутинное использование предрадиохирургической эмболизации для того, чтобы уменьшить размер узла АВМ <3 см было оспорено. Систематический обзор с участием 2591 пациента показал, что предрадиохирургическая эмболизация не снижала частоту кровотечений после комбинированного лечения и была связана с существенно более низкой частотой облитерации по сравнению с пациентами, получавшими только радиохирургию. Это обусловлено тем, что неадгезивный эмболизат маскирует край узла АВМ, что приводит к ошибке нацеливания, и тем, что сразу после окклюзии проксимального афферента исчезает фрагмент узла АВМ и эта временная регрессия потока находится за пределами воздействия радиохирургии и может позже реканализироваться в результате гемодинамического ремоделирования и ангиогенеза (Russell D., 2018; Wu E.M., 2019; Jiang X., 2021).

Однако, некоторые авторы поддерживают мнение, что эмболизация имеет решающее значение для получения удовлетворительных результатов радиохирургического лечения (Miyachi S., 2017). В многоцентровом когортном исследовании сравнивались результаты лечения АВМ, перенесших только стереотаксическую радиохирургию, и тех, кто подвергся предварительной эмболизации, и не было выявлено общих различий в показателях облитерации. Более того, предварительная эмболизация не оказала негативного влияния на результаты полноты радиохирургической облитерации АВМ, кровотечения после радиохирургии и общего профиля осложнений (Russell D., 2018; Sheehan JP., 2021). Авторы проанализировали результаты эмболизации 1133 пациента. В общей сложности 914 (80,7%) пациентам была проведена эмболизация до радиохирургического лечения. Оникс был использован в качестве эмболизата у 340 (37,2%), средняя частота облитерации при этом составила 46,9% против 46,5% в когорте пациентов, которым проводилась только радиохирургия. Если частота окклюзий одинакова, то дополнительный риск предрадиохирургической

эмболизации может перевесить преимущества, за исключением селективной эмболизации ангиографических элементов высокого риска (интранидальные или пренидальные артериальные аневризмы и интранидальные высокопоточковые артериовенозные фистулы).

Проспективное многоцентровое исследование BRAVO оценивало безопасность и эффективность Оникса при лечении 117 пациентов. Тотальная окклюзия с использованием только эмболизации была достигнута в среднем у 24% пациентов (у 38% АВМ размером менее 3 см и у 7,5% пациентов с АВМ ≥ 3 см), а при сочетании с радиохирургией и микрохирургией – у 82%, с перипроцедуральными осложнениями в 5% и уровнем смертности 4% (Pierot L., 2013).

1.2.2 Трансартериальная и трансвенозная эмболизация

Эндоваскулярное лечение артериовенозных мальформаций за последние двадцать лет значительно эволюционировало. Куративная (самостоятельная лечебная) эмболизация АВМ сегодня является возможной и достаточно успешной. Раввавшиеся, гигантские, глубоко расположенные в функционально значимой зоне мальформации представляют собой подтип неблагоприятных для микрохирургии АВМ, и для которых при тщательном выборе может быть полезна трансвенозная эмболизация (Mosimann PJ., 2018; Baharvahdat H., 2019; Iosif C., 2019; Sun Y., 2020; Baharvahdat H., 2021; Hou K., 2021; Talaat M., 2022).

Возможности куративной эмболизации АВМ определяют благоприятные ангиографические характеристики, характеризующиеся наличием одного или нескольких афферентов, отсутствием перинидального ангиогенеза и высокопоточковой фистулы, диаметром менее 3 см. (Jordan J.A., 2014).

Несмотря на появление новых устройств доставки и эмболизаторов, лечение артериовенозных мальформаций, содержащих в своей структуре высокопоточковые фистулы сопряжено с высоким риском миграции эмболизирующего материала в

дренирующие вены и синусы с их окклюзией и развитием не только массивного внутричерепного кровоизлияния в результате разрыва АВМ, но и обширного венозного инфаркта головного мозга. Для профилактики этих опасных осложнений были предложены различные варианты решения: использование адгезивных клеевых композиций (Glubran, NBCA, Hystoacril), которые закономерно считаются более предсказуемыми за счет моментальной адгезии при контакте с сосудистой стенкой фистулы, либо, напротив, применение для этой же цели неадгезивных эмболизатов повышенной вязкости (Phil25, Onyx34).

Еще работая с адгезивными эмболизирующими материалами А. Valavanis (Valavanis A., 1998), предложил раздувать ассистирующий баллон в бассейне кровоснабжающей мальформации (BCA, CMA, ПМА) и, добиваясь значительного снижения скорости кровотока, выполнял эмболизацию АВМ. Использование современных двухпросветных DMSO-совместимых баллонов для остановки кровотока в афференте АВМ создает условия для проведения управляемой эмболизации, снижая риск миграции эмболизирующего агента. Применение DMSO-совместимых баллонов (Paramasivan S., 2013; Kim S.H., 2017) может быть ограничено диаметром самих шунтов мальформации (более 4 мм), превышающих номинал инфляции баллона, анатомией патологически извитых, дилатированных афферентов (особенно при конвексимальных АВМ), имеющих дополнительные риски повреждения при дистальной катетеризации. Но эти риски являются далеко не единственными ограничениями для DMSO-совместимых баллонов (Scepter, Eclipse). Большой проблемой является также удаление баллона по окончании эмболизации из афферента из-за риска диссекции афферента. Поэтому баллоны раздувают до остановки кровотока в фистуле, стараясь не создавать дополнительное давление на стенки афферента, а это создает условия для возникновения рефлюкса неадгезивного эмболизата между раздутым баллоном и стенкой афферента мальформации. В результате, после завершения введения неадгезива, при удалении и тракции дефлированного баллона высока вероятность возникновения диссекции и надрыва измененной, неполноценной стенки гипертрофированного сосуда мальформации, фиксировавшейся к баллону.

Увеличение времени, затрачиваемого на одну сессию и использование нескольких катетеров в просвете сосуда увеличивает риски тромбоэмболических осложнений, а использование дополнительных инструментов приводит к удорожанию лечения. Этими особенностями и рисками объясняется основная сфера применения нами баллонов – афференты из бассейна наружной сонной артерии.

Одним из крупнейших исследований в одной клинике, в которых сообщалось об эндоваскулярном лечении АВМ с помощью Оникса, является исследование Saatci et al. в 2011 г. 350 пациентов, из которых у 27% были выявлены большие и гигантские АВМ. Тотальная окклюзия АВМ была достигнута в 51% случаев (Saatci I., 2011).

Хотя идея венозной окклюзии для лечения АВМ существует уже более двух десятилетий, только сейчас, благодаря технологическому прогрессу в эндоваскулярной технике, а также постоянному совершенствованию суперселективной катетеризации внутричерепных вен, стало возможным рассмотреть трансвенозный подход в ранее некурабельных случаях, то есть АВМ с расположением в функционально значимой зоне, глубоким венозным дренажем и извилистыми афферентами (Iosif C., 2015; Koyanagi M., 2021). Авторы утверждают, что трансвенозный подход обеспечивает хорошие клинические результаты, без повышенного геморрагического риска по сравнению с внутриартериальными методами, при условии, что поддерживается соответствующая скорость инъекции неадгезива для полноценного выключения ядра АВМ до окклюзии начальной части основного венозного дренажа. Эти смелые заявления подкреплены реальными результатами, учитывая, что удалось достичь полной окклюзии у 19/20 пациентов с очень сложными АВМ - начальные оценки по шкале Spetzler-Martin были III-V у 90,0% пациентов, поражения были глубоко расположенными в 80% и в функционально значимой зоне в 90% случаев (Iosif C., 2015). Безопасность и эффективность трансвенозного подхода были дополнительно подтверждены Mendes et al., которые достигли анатомической облитерации в 95% случаев при 5% осложнений (Mendes GAC., 2018; He Y., 2022). Авторы сообщили о 22 (88%) из 25 пациентах с полной облитерацией АВМ в результате трансвенозной эмболизации.

У 7 из 25(28%) пациентов возникли периоперационные осложнения, включая три случая интраоперационного кровотечения, три случая послеоперационного кровотечения и один случай ишемического инфаркта. Не было значимых различий в частоте осложнений между пациентами с нидусом ≥ 3 см и < 3 см ($P = 0,659$), локализацией в функционально значимой и незначимой зонах ($P = 0,137$), глубоким расположением и поверхностным ($P = 0,637$), глубоким венозным дренажом и корковой веной ($P = 1,0$), количество венозных дренажей ($P = 0,49$), угол вхождения дренирующей вены в венозный синус $< 90^\circ$ и $\geq 90^\circ$ ($P = 1,0$), аневризмы ($P = 0,058$) и время между кровоизлиянием и ТПО ($P = 1,0$).

Несмотря на нерешенные разногласия относительно применяемого метода лечения, облитерация очага АВМ с сохранением нормального венозного оттока остается общим направлением всех вмешательств. Преждевременная венозная окклюзия или перевязка могут привести к перегрузке АВМ и тяжелым геморрагическим осложнениям. Последовательное выключение артериального питания АВМ перед окончательной перевязкой дренирующей вены является фундаментальным принципом резекции АВМ (Conger JR., 2016). Точно так же последовательная деваскуляризация АВМ посредством окклюзии афферентов каналов и заполнение ядра мальформации неадгезивными композициями может быть достигнута с помощью эндоваскулярной эмболизации из трансартериального доступа, которая может стать подготовкой к финальному трансвенозному выключению АВМ.

Навигация трансвенозным микрокатетером также осложняется вариабельностью и извилистостью венозной системы, с которой можно столкнуться. Хотя артериализированные вены АВМ имеют относительно более толстые стенки, хрупкость кортикальных вен, не связанных с АВМ, представляет большой риск перфорации, чем трансартериальная навигация (Chen CJ., 2018). Несмотря на проблемы с обеспечением адекватного доступа в очаг без преждевременного нарушения венозного оттока, трансвенозная эмболизация в последние годы была представлена как потенциальное куративное (лечебное) вмешательство для тщательно отобранных АВМ. Недоступные для

трансартериального доступа очаги АВМ, которые можно идентифицировать по стойкой дренирующей вене после предшествующих эмболизаций, неполной резекции после открытого вмешательства или неэффективного курса стереотаксической радиохирургии, также являются подходящими кандидатами для трансвенозной эмболизации. В качестве комбинированной терапии трансвенозный подход может использоваться в сочетании с трансартериальной эмболизацией. Мальформации с множественными дренирующими венами считаются более безопасными для трансвенозного доступа, поскольку рефлюкс избыточного эмболизата в дополнительные венозные оттоки позволяет избежать преждевременной окклюзии вены. Однако, АВМ с единственной дренирующей веной часто считаются более подходящими для трансвенозного доступа, из-за более короткого пути до тела АВМ (Chen CJ., 2018). Также оценивая извитость дренажных вен, углы, под которыми они впадают в венозные синусы, конфигурацию стока синусов, наличие стенозов и гипоплазий последних, можно оценить доступность трансвенозного подхода к АВМ (Lv X., 2017; He Y., 2022).

По данным GAC Mendes с соавт., куративная трансвенозная эмболизация является перспективной стратегией лечения церебральных артериовенозных мальформаций: 92,6% АВМ были анатомически излечены. Средний размер узла АВМ составил $2,8 \pm 1,2$ см, 41,5% АВМ низкой степени по шкале Spetzler-Martin, 56 % пациентов получили лечение за 1 сеанс. Было отмечено 1 (2,5%) геморрагическое осложнение, связанное с навигацией микрокатетера, и 1 (2,5%) венозный инфаркт без клинических последствий. Только у 1 (2,5%) пациента через полгода сохранялась значительная инвалидизация. Рецидивов в течение периода наблюдения не было. Общая смертность составила 2,5%, а смертность, связанная с процедурой - 0%. Эта проспективная современная серия демонстрирует высокую частоту полной облитерации АВМ и отличные функциональные результаты у пациентов как с разрывом АВМ, так и без разрыва. Проблема лечения глубоких АВМ и, до недавнего времени, недоступных ангиоархитектурных типов или остатков АВМ после лечения в последнее время решалась с помощью трансвенозной эмболизации с впечатляюще высокими показателями излечения

(Iosif C., 2015; Mendes GAC., 2018). Авторы описали новую адаптацию эндоваскулярной трансвенозной техники, направленной на дальнейшее увеличения ретроградного проникновения жидкого эмболического агента и повышения безопасности во время инъекции. Это первая клиническая серия лечения АВМ головного мозга с помощью селективной гипотензии с использованием гиперкомплаинсных артериальных баллонов, без трансартериального введения неадгезива без фармакологической остановки кровотока. Баллоны использовались для уменьшения притока в АВМ, создавая локальную остановку потока во время трансвенозного введения жидкого эмболического агента, тем самым избирательно уменьшая интранидальный приток, чтобы создать условия благоприятные для ретроградного, трансвенозного продвижения жидкого агента в нидус АВМ. Использование селективной баллонной окклюзии, позволило снизить давление и уменьшить/остановить поток без временной окклюзии вены и достичь полной окклюзии АВМ в >90% случаев при 0% смертности и 4,5% инвалидизации (Iosif C., 2022). При ангиографическом контроле было подтверждено у 100% излечение пациентов, 86,4% из которых имели высокую оценку по шкале Spetz-ler-Martin. В небольших группах тщательно отобранных пациентов и хорошо подготовленных нейроинтервенционных центрах результаты подтверждают мнение о том, что трансвенозная куративная эмболизация эффективна и безопасна.

Выбор яремного или бедренного доступа для трансвенозной эмболизации определяется выбранным микрокатетером (с отделяемым и неотделяемым кончиком и риском тракции микрокатетра в эмболизированной вене). Трансвенозная эмболизация может стать вариантом эндоваскулярного лечения отобранных и анатомически или морфологически благоприятных АВМ (в отношении как очага, так и дренирующих вен) в следующих обстоятельствах: небольшие АВМ, особенно в тех случаях, когда микрохирургия или радиохирургия не могут использоваться и / или эндоваскулярный доступ к артериям затруднен или опасен; и трансартериально недоступные остатки структуры АВМ, идентифицируемые по постоянному дренированию венозной вены после

трансартериальной эмболизации или неполной хирургии (что может привести к закупорке или ограничению фидеров, предотвращению доступа при последующей трансартериальной эмболизации) или после радиохирургии. Ретроградная инъекция эмболизата через одну дренирующую вену во время трансвенозной эмболизации изменяет интранидальное гемодинамическое равновесие чтобы обеспечить ретроградное распространение неадгезива по всему очагу.

Наконец, в 2021 году Koynagi et al. описали трансвенозную ретроградную технику *pressure cooker*, которая использует трансвенозную установку спиралей дополненную цианакрилатным клеем с последующей трансвенозной эмболизацией (Koynagi M., 2021), сообщив о 96% излечении и отсутствии смертности, связанной с процедурой, 20% интрапроцедурных геморрагических осложнений, у 51 пациента с АВМ высокой градации (Spetzler-Martin III-V у 71% пациентов), с глубоко расположенными АВМ у 30% и кортикальными у 41% больных (Koynagi M., 2021). В данном исследовании авторы попытались использовать полный арест потока – тотальный контроль потока – с помощью одновременных фармакологических и механических средств, преходящей окклюзии артериальных сосудов и постоянной окклюзии дренирующей вены.

Значительный опыт использования трансвенозного подхода побудил авторов описать ключевые моменты, которыми должны руководствоваться нейроинтервенционисты при рассмотрении возможности использования трансвенозного подхода. Учитывая, что крупные АВМ имеют большие дренажные вены, которые часто легче пройти, но сложнее окклюдировать без чрезмерного рефлюкса, трансвенозную ретроградную технику *pressure cooker* следует выполнять только после максимальной трансартериальной эмболизации с достижением снижения потока в АВМ с целью постепенного уменьшения калибра главного венозного дренажа. При АВМ с несколькими крупными венозными дренажами авторы рекомендуют выполнять трансвенозный подход к главному венозному коллектору, за исключением случаев, когда можно выделить и эффективно эмболизировать отдельные части компартмента мальформации, имеющие собственные афференты и дренирующие вены. Кроме того, диаметр

АВМ не должен превышать 3 см. Рекомендуется проводить после эмболизации плоскостельную КТ для быстрого выявления и лечения периперационного разрыва. Хотя трансвенный подход дает такие преимущества, как снижение риска ишемии, лучшая инфильтрация эмболизата в ядро АВМ, эффективное введение эмболизата с помощью трансвенного подхода может оказаться сложным в случае высокопоточных АВМ. Сегодня нет широкодоступных результатов, полученных на больших группах пациентов, поскольку все такие доклады были представлены только на конференциях. Как следствие, не все нейроинтервенционисты имеют доступ к полным данным об этом многообещающем, хотя и все еще экспериментальном методе лечения. Проведенное многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование ТАТАМ (NCT03691870) посвящено изучению гипотезы, что трансвенная эмболизация приводит к более высокой частоте ангиографической окклюзии артериовенозной мальформации, чем трансартериальная эмболизация. Участвующие центры имели опыт (>20 случаев эмболизации АВМ в год) или находились под наблюдением экспертов. Первичным результатом была полная окклюзия АВМ, подтвержденная катетерной ангиографией через 3–6 месяцев. Были проанализированы результаты 69 пациентов; 35 больным была выполнена трансвенная эмболизация и 34 - трансартериальная. Полная окклюзия была достигнута у 83% пациентов в результате трансвенной эмболизации по сравнению с 59% пациентов, получивших трансартериальную эмболизацию АВМ. Неблагоприятные исходы (оценка по модифицированной шкале Рэнкина >2 в течение 3–6 месяцев) наблюдались у 7 из 35 пациентов после трансвенной процедуры (20%) и 9 из 34 пациентов после трансартериальной эмболизации (27%), а связанные с ними серьезные нежелательные явления — у 12 из 35 пациентов после трансвенной эмболизации (34%) и 14 из 34 пациентов после трансартериальной (41%). Многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование ТАТАМ продемонстрировало, что трансвенная эмболизация была более эффективна, чем трансартериальная для радикального исключения АВМ, с

точки зрения ангиографических результатов в течение 3–6 месяцев. Заболеваемость была схожей, но высокой в обеих группах. Необходимы дополнительные исследования для определения роли лечебной эмболизации в лечении пациентов с АВМ головного мозга (Raymond J. et al., 2025). Артериовенозные мальформации головного мозга - невероятно сложная патология. Из-за значительной гетерогенности АВМ и отсутствия объективных данных, обусловленных скудностью оценочных или сравнительных исследований, не существует единого мнения о способах лечения АВМ. Мультидисциплинарная команда должна оценивать каждый случай независимо, принимая во внимание манифестацию, размер АВМ и ангиоархитектонику, а также потребности и ожидания пациента, прежде чем решить, какое лечение может принести излечение данному пациенту. Благодаря совершенствованию эндоваскулярных методик, а также достижениям в области изображений и катетерных технологий, эндоваскулярная эмболизация может быть использована в качестве единственного метода лечения у пациентов с АВМ размером менее 3 см, с более крупными и менее извилистыми питающими артериями. Учитывая, что АВМ могут существенно снижать качество жизни, для облегчения проявлений при не поддающихся лечению АВМ следует рассмотреть возможность частичной/паллиативной эндоваскулярной эмболизации. Неоднозначность в отношении использования прехирургической и прерадиохирургической эмболизации должна быть разрешена будущими исследованиями, которые четко определяют, есть ли какие-либо преимущества, и если да, то в каких клинических условиях. Трансвенозная эмболизация артериовенозных мальформаций становится безопасным и эффективным методом, а ведущие центры излечивают ранее не поддававшиеся лечению АВМ. Тем не менее, прежде чем можно будет делать какие-либо заявления об эффективности и безопасности, необходимо провести крупномасштабные исследования.

1.2.3 Аденозининдуцированная кардиоплегия – новая опция в эмболизации

Благодаря достижениям в области интервенционных методик трансвенозный подход может стать эффективным методом эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга. В отличие от трансартериального метода, трансвенозный подход может быть использован только у определенной группы пациентов и не подходит в качестве стандартной процедуры для всех АВМ. При АВМ с высоким потоком целенаправленное введение эмболизатов через трансвенозный доступ может быть затруднено. Поэтому временная остановка кровотока может оказаться полезной. По этой причине временная остановка кровотока, либо с помощью баллонной окклюзии, либо вызванной аденозином остановки кровообращения, может облегчить и улучшить эмболизацию (Mendes G., 2018). Ghorbani и др. проверили безопасность и эффективность вызванной аденозином остановки кровообращения при трансвенозной эмболизации у 47 пациентов со средним возрастом 42 ± 17 лет (диапазон 6-77 лет), которым была проведена процедура эмболизации АВМ с использованием дополнительной остановки кровообращения с аденозином. Всего было 4 мальформации отнесенных к 1 степени по шкале Spetzler-Martin (9%), 9 АВМ - 2 степени (18%), 15 АВМ -3 степени (32%), 8 АВМ -4 степени (18%) и 11 АВМ -5 степени (23%). 6 из 47 мальформаций были рвавшимися. Среднее количество процедур эмболизации на пациента составило $5,7 \pm 7,6$ (диапазон 1-37), в среднем $2,6 \pm 2,2$ (диапазон 1-14) процедуры эмболизации с использованием аденозина. Общая инвалидизация составила 17 % ($n = 8/47$), а смертность - 2,1 % ($n = 1/47$), причем постоянная инвалидизация наблюдалась в 10,6 % случаев ($n = 5/47$) после эмболизации, 93,5% пациентов имели $mRS \leq 2$ ($n = 43/46$). Таким образом, вызванная аденозином остановка сердца представляет собой эффективную стратегию лечения АВМ с высоким кровотоком, которая сопряжена с низким риском смертности и постоянного неврологического дефицита (Ghorbani M., 2021). Преходящая остановка сердца с помощью аденозина применяется в цереброваскулярной

хирургии, но не является обычной для эндоваскулярной эмболизации. Вызванная аденозином остановка сердца и системная гипотензия могут быть реальным и безопасным методом снижения потока и помощи в эндоваскулярной трансвенозной эмболизации некоторых АВМ (Hellstern V., 2022).

Несомненную пользу при эмболизации АВМ принесет уменьшения кровотока в ней путем достижения проксимальной артериальной гипотонии. Эта гипотензия может генерироваться на системном уровне или на локальном (фидерном или интранидальном) уровне. Индукция контролируемой системной гипотонии (например, с помощью вазодилататоров - нитропруссиды натрия, эсмолола или изофлурана, по отдельности или в комбинации) является обычной методикой при цереброваскулярной хирургической анестезии и также используется во время трансартериальной эмболизации АВМ. Систолическое артериальное давление пациента, по крайней мере временно, снижается приблизительно на 20% ниже нормального. Глубокой гипотонии избегают, чтобы минимизировать риск ишемии головного мозга, поддерживая средний уровень системного давления в 100 мм рт. С, обеспечивающего безопасность мозга. Местная гипотензия в отношении АВМ мозга может быть получена путем временной баллонной окклюзии артериальных фидеров. Было обнаружено, что при выключении основного питателя АВМ давление в дренажной вене падает с 18 мм рт. ст. до 10 мм.рт ст и поддерживается в течение не менее пяти секунд с потерей формы пульсирующего давления и венозного давления, падающего до нуля при полной окклюзии всех афферентов (Waqas M., 2021). Закрытие основного афферента АВМ может вызвать немедленное падение давления в дренажной вене. Следовательно, временная системная гипотензия и баллонная окклюзия основных фидеров могут обеспечить практический способ получения интранидальной гипотонии, которая была бы желательна для трансвенозной эмболизации.

Тщательная и максимальная трансартериальная эмболизация может быть выполнена перед трансвенозной эмболизацией не только для того, чтобы перекрыть трансвенозно недоступные части ядра АВМ, но также для обеспечения интранидального снижения кровотока / гипотонии, что приведет к более

эффективному ретроградному проникновению неадгезива. Это актуально для более крупных АВМ, в которых большой объем очага и питающие артерии должны быть уменьшены путем трансартериальной эмболизации до трансвенозной эмболизации.

Для достижения полного контроля потока в АВМ Н.Нasegawa с соавт использовали методики преходящей быстрой желудочковой электростимуляции, внутривенного аденозина и афферентной артериальной баллонной остановки потока для облегчения трансвенозной эмболизации церебральных артериовенозных мальформаций. Авторы сообщают, о полной эмболизации АВМ у 10 пациентов, у которых была одна первичная дренирующая вена. Полная облитерация узла АВМ с отличным неврологическим исходом была достигнута в девяти случаях, в двух случаях – только с помощью трансвенозной эмболизации, в остальных – с помощью поэтапной трансартериальной и последующей трансвенозной эмболизации. У 2 из 10 пациентов интраоперационно развились геморрагические осложнения (Hasegawa H., 2023).

Интраоперационная остановка сердца, вызванная аденозином, используется как для хирургии аневризм и артериовенозных мальформаций (АВМ), так и для эмболизации первые сообщения о применении этой методики в сосудистой нейрохирургии появились уже в 80х годах 20 века (Sollevi A., 1984; Owall A., 1987). При введении в виде внутривенного болюса аденозин может вызывать преходящую асистолию с сопутствующей остановкой кровотока (Layland J., 2014). Он имеет короткий период полураспада (<10 с), что связано с быстрым обратным захватом эритроцитами и эндотелиальными клетками сосудов, и ферментативным разрушением. Влияние на частоту сердечных сокращений наблюдается в течение 10-20 секунд после введения, при этом продолжительность асистолии достигает плато от 40 до 60 секунд при дозе 1 мг/кг. Относительный период гипотонии составляет менее минуты после асистолии (Malcolm AD., 1993). Аденозин является безопасным, дешевым, широкодоступным и легко применимым препаратом, а отсутствие склонности к тахифилаксии позволяет в случае необходимости применять эту методику повторно за короткий промежуток времени в различных

сценариях нейрохирургической практики. Он не требует сложной или инвазивной подготовки по сравнению с другими альтернативами. Несмотря на то, что концепция селективной остановки кровообращения является новой, системная остановка сердца и гипотония уже были направлены на лучший контроль жидкого эмболического агента и лучшие результаты. Тем не менее, риски осложнений не являются незначительными (Pile-Spellman J., 1999; Hashimoto T., 2000). Многократные периоды остановки сердца и гипотония могут привести к кардиологическим и неврологическим повреждениям, таким как повышение тропонина, желудочковым тахикардиям, фибрилляции предсердий и брадикардии (Bendok BR., 2011; Lee SH., 2015).

Таким образом, только совокупность использования известных приемов (аденозин индуцированной кардиоплегии и эмболизация АВМ неадгезивной композицией) позволяет не только позволяет повысить радикальность эмболизации, но создает возможность использования эндоваскулярной техники эмболизации для тех АВМ, которые ранее были признаны некурабельными внутрисосудистым способом. Речь идет о мальформациях, которые из-за своего строения, размера, объема и скорости шунтирования крови по высокопотокowym фистулам не подлежат и микрохирургическому удалению, а пациент вынужден был наблюдаться без лечения и подвергаться всем рискам естественного течения заболевания. Эндоваскулярное введение неадгезива в высокопотокowe фистулы в структуре АВМ на фоне аденозининдуцированной кардиоплегии недостаточно используется из-за опасения миграции неадгезива сразу после восстановления гемодинамики после брадисистолии в вены и в функционально значимые синусы мозга с их окклюзией, что привело бы к развитию фатального внутричерепного кровоизлияния. Необходимо совершенствование техники эмболизации, которое позволяет осуществить надежную фиксацию неадгезива в высокопотоковой фистуле.

1.2.4 Осложнения при лечении артериовенозных мальформаций

Проанализированы данные литературы с целью определения прогностических факторов развития неврологического дефицита после эндоваскулярных процедур. Авторы (Jordan J., 2014) выявили следующие факторы-предикторы неврологического дефицита: частичная обструкция дренажных вен (OR = 197,6; IC = 2,76 - 1416,0; P = 0,015), положительный результат теста с пропофолом (OR = 50,2; IC = 6,18 - 566,5; P = 0,000), диаметр АВМ менее 3 см (OR = 21,3; IC: 1,71 - 265,6; P = 0. 018), наличие интранидальных аневризм (OR = 11,2; IC = 1,09 - 114,2; P = 0,042), отсутствие постпроцедурной гипотензии (OR = 10,2; IC = 1,35 - 77,7; P = 0. 003), глубокого венозного дренажа (OR = 7,14; IC = 1,15 - 44,4; P = 0,035) и деваскуляризации более 40% за сеанс (OR = 3,3; IC = 1,11 - 16,8; P = 0,056). Было установлено, что частичная обструкция дренажных вен, небольшие АВМ, интракраниальные аневризмы, неправильный гемодинамический контроль и обширная деваскуляризация являются предикторами развития неврологического дефицита (Saleme Aymeric Rouchaud, 2021).

Осложнения, обычно связанные с эндоваскулярной эмболизацией АВМ, являются геморрагическими или ишемическими из-за окклюзии нормальных сосудов. Перипроцедурное кровотечение можно разделить на две основные группы: связанные с навигацией, и кровотечения, связанные с эмболизатами. Эта категоризация полезна для лучшей оценки и предотвращения этого потенциально катастрофического осложнения. Кровотечения, связанные с навигацией, обычно обусловлены ранением афферентов микропроводником. Использование неадгезивных эмболизатов может привести к особым осложнениям, которые должны своевременно распознаваться. Инъекции неадгезивного эмболизата требуют высокого давления, чтобы продвигать его материал внутрь ядра АВМ. DMSO-совместимые микрокатетеры могут выдерживать высокое внутрипросветное давление. Этот метод инъекции «высокого давления» может привести к разрыву стенок диспластических сосудов АВМ с распространением

эмболизата за пределы мальформации, что может привести к кровотечению. Зачастую это сопровождается непродолжительным субарахноидальным кровоизлиянием и/или не имеет никакого клинического эффекта. Если инъекция немедленно прекращается и неадгезиву дается время для осаждения, это может приостановить кровотечение. Традиционно для облитерации узла успешно применяется техника "plug-and-push". Эта техника предполагает формирование пробки вокруг кончика катетера для создания и увеличения градиента давления в дистальной части узла, что стимулирует проникновение эмболизирующего агента вперед (Siekman R., 2005; Waldeck S., 2021; Brosnan C., 2022). Тем не менее, из-за сложности контроля уровня рефлюкса и возможного риска окклюзии нецелевых артерий, в качестве альтернативы для успешного снижения рефлюкса сополимера и снижения риска ишемического инсульта или кровотечения были предложены трансартериальная техника «pressur cooker». R. Chapot с соавт (2014) предложили эту методику, при которой афферент катетеризируется двумя микрокатетерами, один катетер используется для создания двухкомпонентной пробки из микроспиралей с клеем, сразу после чего, через второй катетер выполняется эмболизация неадгезивным эмболизирующим материалом (Chapot R., 2014).

Cekirge и др. рекомендовали свою технику контроля потока с помощью нескольких пробок для эффективного контроля или остановки потока во время введения жидкого эмболического агента. Формирование нескольких пробок из микрокатетеров, помещенных во все или несколько афферентов АВМ, улучшает проникновение эмболического агента, что приводит к сокращению времени инъекции и этот метод управления потоком может быть потенциально лечебным. Однако его безопасность и эффективность требуют дальнейшей оценки в большей группе пациентов (Cekirge HS., 2021).

При лечении больших АВМ (диаметром > 3 см) карст (отливка из оникса) настолько затрудняет визуализацию, что становится проблемой определить, куда движется эмболизат. Из-за этого явления может произойти нежелательное заполнение венозного оттока с окклюзией нидального выхода. Чем крупнее и сложнее по форме поражение, тем опаснее оно становится. Когда за сеанс вводят >

7–8 флаконов неадгезива, существует риск закупорки части венозного оттока, до полной облитерации АВМ, что приводит к изменению внутреннего баланса венозного давления и приводит к отеку или венозному кровотечению. Это может произойти во время лечения или через несколько часов. Клиническая характеристика венозного кровотечения заключается в том, что массовый эффект гематомы слабее, чем ожидалось бы от гематомы при артериальном кровотечении. Из-за непрозрачности неадгезивного эмболизата контроль его инъекции может стать сложной задачей при лечении АВМ большого объема. Преодоление этой трудности требует использования изображения «нулевой дорожной карты» (road maps), которое без контрастной инъекции изображает уже присутствующий на месте слепок эмболизата. Цифровое вычитание изображения, полученное во время последующей инъекции эмболизата, облегчают обнаружение продвижения неадгезива. Необходимо изучение «дорожных карт» с разных позиций, чтобы лучше понять трехмерное распределение эмболического материала, а постоянное сравнение слепка эмболизата с супер-селективной и большой ангиографией перед эмболизацией помогает определить, какая часть очага в настоящее время заполняется. Прохождение неадгезива от маленьких к большим сосудам обычно является признаком того, что вена была достигнута. Ставя перед собой цель куративной эмболизации АВМ, оператор тем самым принимает на себя больше рисков во время эндоваскулярных процедур.

MS Jain и др. провели анализ компьютерной модели теоретических рисков разрыва очага для сравнения теоретических гемодинамических изменений при последовательной эмболизации сосудов АВМ (Jain MS., 2022). Авторы утверждают, что более низкий риск разрыва АВМ достигается при начальной окклюзии интранидальной фистулы. Это одновременно снижает скорость кровотока в дренирующих венах, гипертензию нижестоящих дренирующих сосудов и снижает риск разрыва прилежащего компартмента АВМ не вызывая опасного перераспределения гемодинамических сил.

Другие операторы сообщают о венозной извитости, как о биомаркере риска разрыва при артериовенозных мальформациях (Mosteiro A., 2022) и предлагают

простой индекс для прогнозирования кровотечения из АВМ, который состоял из венозной извитости (любая кривизна $>180^\circ$), единственной дренирующей вены и паравентрикулярного/субтенториального расположения (95% ДИ от 0,714 до 0,899),

Изучение молекулярного статуса пациента с АВМ позволяет выявить прогностические биомаркеры, ассоциированные с повышенным риском развития кровоизлияния. Н. Tanzadehpanah, и др. в своем исследовании подтвердили, что MMP9, интерлейкин-6 и VEGF являются биомаркерами, наиболее ассоциированными с частотой кровоизлияний, а их исследование позволит повысить оценку риска для конкретного пациента и улучшить выбор лечения (Tanzadehpanah H., 2023).

1.2.5 Микрохирургическое удаление

Традиционно считается, что наиболее радикальным методом лечения АВМ является тотальное микрохирургическое удаление мальформаций (Spetzler R.F., 1986). Для конвексимальных АВМ микрохирургия имеет самые высокие показатели полного излечения с приемлемым профилем безопасности. Отбор на микрохирургическое вмешательство определяется по оценочным шкалам дополненной шкалы Spetzlera-Martina и Lawton-Young (Lawton MT., 2010; Potts MB., 2015; Kim H., 2015). Эти системы оценки учитывали размер или морфологию ядра АВМ, характер венозного оттока, локализацию мальформации в функциональной зоне мозга, возраст и наличие разрыва. Обычно считается, что комбинированный балл ≤ 6 имеет профиль риска и пользы, благоприятный для хирургического вмешательства, тогда как оценка АВМ по баллам ≥ 7 не рекомендует микрохирургические способы лечения. Однако травматичность хирургического вмешательства, высокий процент послеоперационных и интраоперационных осложнений, возникающих при удалении глубоких, больших и находящихся в функционально-значимых зонах мальформаций,

несколько ограничивают повсеместное использование этого метода оперативного лечения (Никитин П.И., 2000; Hernesniemi J.A. et al., 2008). Существенное совершенствование в последнее время микрохирургической техники, оперативных доступов и анестезиологического пособия в сочетании с применением предоперационной эмболизации, позволило значительно снизить риски и послеоперационные осложнения операций и увеличить степень их радикальности. Тем не менее, 30-40 % АВМ не подлежат проведению полного удаления АВМ из-за крайне высоких рисков летального исхода и глубокой инвалидизации у этих больных (Hernesniemi J., 2010). Таким образом, микрохирургическое лечение АВМ возможно только у строго селекционированных пациентов, либо как хирургия осложненного внутримозговым кровоизлиянием течения АВМ.

1.2.6 Перспективы нехирургического лечения артериовенозных мальформаций

Современное лечение церебральных АВМ, различающихся по размеру, расположению, морфологии и ангиоархитектонике, направлено на полную облитерацию узла при помощи хирургической резекции, эмболизации, стереотаксической радиохирургии или мультимодальных стратегий лечения. На сегодняшний день из-за ограниченного понимания биологии АВМ фармакологические вмешательства основаны исключительно на неспецифическом контроле симптоматической патологии, такой как головная боль и судороги, при этом не существует специфической медикаментозной терапии для непосредственного лечения АВМ или снижения риска спонтанного разрыва. Открытие и распространение новых данных о молекулярных механизмах развития АВМ может стать стимулом к выявлению новых биомаркеров рисков и прогноза, а также появлению новых подходов с разработкой новых клеточных и молекулярных биологических методов лечения (Moftakhar P., 2009).

Концепция терапевтического лечения АВМ должна заключаться в стабилизации сосудистой стенки сосудов АВМ и предотвращения разрыва АВМ.

Стимуляция VEGF необходима для индукции образования АВМ, и регуляция этого фактора может быть терапевтической стратегией в лечении АВМ (Walker EJ., 2011; Chen W., 2014; Choi EJ., 2014). VEGF играет решающую роль в ремоделировании сосудов и ангиогенезе. Рецептор VEGF 1 (VEGFR-1) и рецептор VEGF 2 (VEGFR-2) являются двумя основными рецепторами, опосредующими функцию ангиогенеза VEGF. Ингибирование нижестоящей передачи VEGF может быть эффективной стратегией для снижения тяжести АВМ (Ola R., 2018; Alsina-Sanchis E., 2018). Траметиниб, биниметиниб, кобиметиниб и селуметиниб являющиеся высокоселективными ингибиторами MEK1/2, применяются для лечения онкологических заболеваний, но они также могут быть активны при лечении АВМ. Недавние исследования выявили соматический мозаицизм в сигнальном каскаде RAS-MAPK в эндотелиальных клетках спорадических АВМ головного мозга человека, подтверждая потенциальную причинную роль этих мутаций в патогенезе АВМ и прогнозируя потенциальные терапевтические мишени в рамках этого сигнального пути (Peterson K., 2021). Прямая анти-VEGF терапия бевацизумабом оказалась неэффективной и результаты клинических отчетов о применении бевацизумаба при АВМ оказались неудовлетворительными. В пилотном исследовании пациентов с большими, считающимися неоперабельными АВМ мозга получали бевацизумаб (5 мг/кг каждые 2 недели в течение 12 недель) без каких-либо существенных изменений в объеме АВМ (Dekeuleneer V. et al., 2020; Van Damme A. et al., 2020; Muster R. et al., 2021). Талидомид проявляет мощные антиангиогенные эффекты посредством различных механизмов, ингибирующих FGF и VEGF, а также образование капиллярных микрососудов и миграцию эндотелиальных клеток. Талидомид распознает VEGF и облегчает его деградацию, снижает экспрессию ангиопоэтина-2 и VEGF, увеличивает экспрессию PDGF- β , ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток (Wang L. et al., 2021). Талидомид обладает сильными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами (Zhu W. et al., 2018). Исследования *in vivo* показали, что лечение талидомидом способно стимулировать покрытие сосудов перицитами за счет увеличения экспрессии PDGF-BB в эндотелиальных клетках

(Lebrin F. et al., 2010). Талидомид также может быть перспективным в сочетании с эмболизацией и/или хирургическим вмешательством или после них.

Изучение нарушения покрытия перицитами сосудов АВМ и роли главного регулятора рекрутирования перицитов тромбоцитарного фактора роста В (PDGFB) в патогенезе АВМ является важной задачей. Используя индуцируемую тамоксифеном делецию гена *Pdgfb* в эндотелиальных клетках Lin Yanzhu (2024) показали, что нарушение опосредованного PDGFB набора и поддержания перицитов приводит к расширению капилляров и образованию АВМ-подобных структур, содержащих непролиферативные гиперпластические, гипертрофированные и неправильно ориентированные капиллярные эндотелиальные клетки с измененной судьбой. PDGFB поддерживает размер и калибр сосудов, ограничивает экспрессию TGF- β 1 и NOTCH-сигналикации в эндотелии. Авторы подчеркивают, что индуцирование или активация PDGF-BB-сигналикации может быть жизнеспособным терапевтическим подходом для лечения АВМ.

Понимание механизмов нарушенной передачи сигналов TGF- β , дало надежду на разработку фармакологических и генетических методов лечения АВМ. Действительно, ингибиторы рецептора TGF- β R1/pSMAD LY364947 и SB431542, а также ингибитор BMPR1 дорсоморфин (DMH1) резко снижают уровень pSMAD1 и pSMAD3, предотвращают экспрессию маркеров EndMT и уменьшают количество и размер повреждений АВМ у мутантных мышей. Существует несколько новых лекарств, направленных на передачу сигналов TGF- β , разработанных в ходе доклинических испытаний и дополнительно протестированных в клинических испытаниях, включая антилигандные антисмысловые олигонуклеотиды (ASO), лиганд-конкурентные пептиды, антитела, нацеленные на лиганды, рецепторы или ассоциированные белки, и ингибиторы против TGF- β рецепторные киназы при различных заболеваниях (Aykul S., Martinez-Hackert E., 2016; Wu J., 2017; Holmgaard R. B., 2018). Предстоит изучить, могут ли эти препараты-кандидаты, нацеленные на передачу сигналов TGF- β , быть эффективны для лечения АВМ.

Изучение Thrombospondin-1 (ТСП-1), естественного антагониста VEGF, имеющего очень низкую концентрацию в АВМ, может представлять интерес как альтернативный способ антиVEGF терапии. Недавно было доказано, что увеличение ТСП-1 может блокировать VEGF в АВМ, а микроРНК-18а, участвующая в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, увеличивает концентрацию ТСП-1 в АВМ. Это приводит к значительному снижению уровня VEGF в эндотелии мальформации, уменьшению его пролиферации и улучшению формирования сосудистой структуры, не влияя при этом на эндотелий здоровых сосудов. Более того, микроРНК-18а успешно проникает в клетки-мишени без дополнительных реагентов при внутривенной инфузии, что делает ее перспективным терапевтическим препаратом (Lucifero A., 2022). МикроРНК (miRNAs) – это класс некодирующих РНК, играющих множество важных ролей в регуляции экспрессии генов. Недавние работы продемонстрировали критическую роль микроРНК в прогрессировании церебральных АВМ. Снижение регуляции miR-137 и miR-195* в сосудах гладкомышечных клетках может способствовать активации воспаления, aberrantному ангиогенезу. Регулируемая miR-137 и miR-195* экспрессия ключевых сигнальных белков, участвующих в развитии сосудов, вызывает ингибирование аномального поведения гладкомышечных клеток в культуре клеток из АВМ, при этом miR-137 и miR-195* действуют как васкулогенные супрессоры, восстанавливая фенотипические свойства гладкомышечных клеток в АВМ (Armulik A., 2011; Hartmann DA., 2015). Отсутствие экспрессии miR-137 и miR-195* приводит к аномальному ангиогенезу. Сверхэкспрессия miR-7-5p, miR-629-5p, miR-199a-5p, miR-200b-3p и let-7b-5p может способствовать пролиферации эндотелия и прогрессированию АВМ (Huang J., 2017). Экспрессия микроРНК, по-видимому, имеет решающее значение для управления посттранскрипционными сигналами в АВМ. Мишени микроРНК регулируют каноническую пролиферацию и перестройку сосудов. Несмотря на необходимость дополнительных научных доказательств, идентификация сигнатур микроРНК в АВМ может способствовать разработке новых

прогностических/диагностических инструментов и молекулярных методов лечения АВМ.

Достижения в понимании патофизиологии АВМ, подкрепленные исследованиями *in vitro*, моделями животных и генетическим тестированием, в сочетании со знанием лечебных эффектов в терапии рака способствуют более быстрому переходу этих агентов в клинические испытания для пациентов с АВМ. Таким образом, будущее лечения АВМ может заключаться в мультимодальном подходе, объединяющем лекарственную терапию с эмболизацией или хирургической резекцией. Развитие таргетной терапии обещает улучшение результатов у пациентов с АВМ. Будущие испытания необходимы для выявления как клинических, так и геномных особенностей, которые могут предсказать эффективность лечения, а также оптимальную его продолжительность. Текущая парадигма лечения АВМ не учитывает каких-либо факторов, связанных с молекулярной конституцией конкретного пациента. Наступило время задуматься от том, что улучшение понимания механизмов роста АВМ может позволить нам изменить их естественное течение и оптимизировать тактику лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Современные методы обследования пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями

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

Первичная конечная точка:

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

Вторичные конечные точки:

- частичная или субтотальная окклюзия АВМ, оценка динамики факторов ангиогенеза;

- осложнения, связанные с лечением АВМ, необходимость их коррекции, особенности динамики факторов ангиогенеза их сопровождающие;

- инвалидизация (mRS 3-5) и летальные исходы (mRS 6);

Определение показаний к эндоваскулярной эмболизации АВМ осуществлялось на основании результатов мировых проспективных исследований, клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ, внутренних протоколов «РНХИ им. проф А.Л. Поленова».

Всем пациентам при поступлении на каждый этап лечения проводилось стандартное клинико-неврологическое обследование, включая оценку состояния больного по модифицированной шкале Рэнкина (mRS), нейровизуализационные, электрофизиологические и лабораторные методы исследования. Всем пациентам выполнялась эндоваскулярная эмболизация АВМ неадгезивными эмболизатами

Критериями включения в исследование являлись: возраст старше 18 лет, наличие церебральной АВМ вне острого периода разрыва мальформации, наличие проведенного исследования уровня факторов ангиогенеза в сыворотке крови, не имеющие противопоказаний к проведению эндоваскулярной эмболизации, которым было проведено многоэтапное (от 2 до 5 этапов) внутрисосудистое лечение.

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

2.1.1 Оценка анамнеза и клинико-неврологический осмотр

Нами оценивались жалобы и особенности анамнеза у пациентов с церебральными АВМ, как перенесшими кровоизлияния, так и без них. Клиническая манифестация АВМ была представлена кровоизлияниями, эпилептическими приступами, редко дебют заболевания был представлен постоянными головными болями, нарастающим неврологическим дефицитом, пульсирующим шумом. Наличие в анамнезе указания на кровоизлияние требовало тщательного поиска его источника как по представленным данным нейровизуализации, так и формирования диагностического алгоритма в стационаре.

Дебют клинической картины с развития эпилептических припадков либо сопровождается не верифицированное кровоизлияние из АВМ, либо свидетельствует о наличии венозной гипертензии, или о феномене обкрадывания с формированием ишемических изменений в низкопороговых для формирования эпилептогенеза структурах мозга. Характер приступов косвенно указывал на локализацию АВМ. Уточнения требовали данные анамнеза о дальнейшем прогрессировании заболевания с возможным развитием внутричерепного кровоизлияния у больных с эпилептическими припадками, так как, в течение 5 лет после начала припадков у 25% больных происходят внутричерепные кровоизлияния.

Неврологический дефицит был обусловлен нарастанием синдрома обкрадывания. Головные боли различной частоты и интенсивности могли быть как постоянными, не купируемыми анальгетиками, так и кратковременными, не требующими лечения.

При обследовании пациентов основное внимание уделялось очаговым признакам поражения нервной системы, которая имела решающее значение в клинической дифференциальной диагностике. При исследовании неврологического статуса оценивали функцию черепно-мозговых нервов. При оценке II пары черепных нервов учитывалась возможность зрительного сосредоточения, определение формы предметов, чтения. III, IV, VI черепные

глазодвигательные нервы оценивали по общепринятым правилам. Обращали внимание на форму зрачка, реакцию на свет, наличие и особенности косоглазия. VIII пара черепных нервов оценивалась по наличию односторонней или двусторонней гипоакузии, полного отсутствия слуха, наличие нарушений равновесия, его выраженность при проявлении гиперметрии, тремора; оценивали характеристики нистагма (наличие, выраженность, стойкость, провоцирующие факторы). Дисфункция X–IX пар черепных нервов проявлялась чаще нарушением глотания. Функцию XI нерва характеризовали по состоянию грудино-ключично-сосцевидной и трапецевидной мышц. Оценивали их напряжение, наличие слабости, гипотонии или атонии. Тонус и силу мышц конечностей оценивали по общепринятой методике.

Катамнез отслежен у 365 пациентов, в том числе у всех 156 пациентов с радикально исключенными из кровотока АВМ в срок от 6 месяцев до 8 лет.

2.1.2 Методы нейровизуализации и оценка структуры церебральных артериовенозных мальформаций

Методы визуализация церебральных АВМ существенно различаются в зависимости от наличия или отсутствия внутричерепного кровоизлияния. В наше исследование пациенты в геморрагическом периоде АВМ не включались. Для проведения обследования пациентов нами использованы следующие методики. Основным методом выявления мальформации вне разрыва является МР-исследование на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5Тл и 3 Тл в режимах T1, и T2 и режимах, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI: T2*GRE, SWAN). МРТ благодаря высокой тканевой контрастности изображения, позволяет визуализировать сосудистые структуры без введения контраста. МР картина АВМ представлена гроздьями круглых гипоинтенсивных очагов, соответствующих по форме и размерам телу АВМ, и линейными извитыми афферентами АВМ. При наличии перенесенного кровоизлияния в зависимости от

его давности на SWI-взвешенных томограммах обнаруживается гиперинтенсивный фокус от метгемоглобина или гипоинтенсивная «корона» от гемосидерина (в зависимости от давности кровоизлияния). Точность МР-диагностики АВМ составляет 97,2%, недостаточно точно диагностируются только микромальформации. МР-ангиография основана на разделении артериальной, капиллярной и венозной фаз контрастирования для выявления аномального наполнения питающих артерий, очага и дренирующих сосудов АВМ во время артериальной фазы. Очевидными преимуществами МР-ангиографии перед КТ-исследованиями являются исключение лучевой нагрузки и использования йодированного контрастного материала, однако, некоторые устройства (кардиостимуляторы), не являющиеся МР-совместимыми, а также имплантируемые в организм пациента хирургические аппаратные средства ограничивают использование этого метода в клинической практике, особенно в экстренных ситуациях (Парфенов В.Е., 2014; Mokin M., 2014; Alaraj A., 2015). На рисунке 1 представлены T1 и T2 взвешенное МРТ изображение АВМ задних отделов мозолистого тела.



Рисунок 1 – МРТ диагностика T1 (а) и T2 (б,в)) взвешенное МРТ изображение. Больной А., 42 года, и/б 5573-22, Диагноз: АВМ задних отделов мозолистого тела.(белыми стрелками показана)

Неинвазивные методы нейровизуализации уступают селективной церебральной ангиографии, которая позволяет проводить выборочную катетеризацию и микроангиографию каждого отдельного питающего сосуда АВМ. Исследование проводилось на аппаратах Phillips Azutuon7 Biplane и Phillips

Allura Integris Biplan. На рисунке 2 представлены данные церебральной ангиографии ангиография для диагностики АВМ мозолистого тела (Пациент А., 42 года, и/б 5573-22, с диагнозом: АВМ задних отделов мозолистого тела).

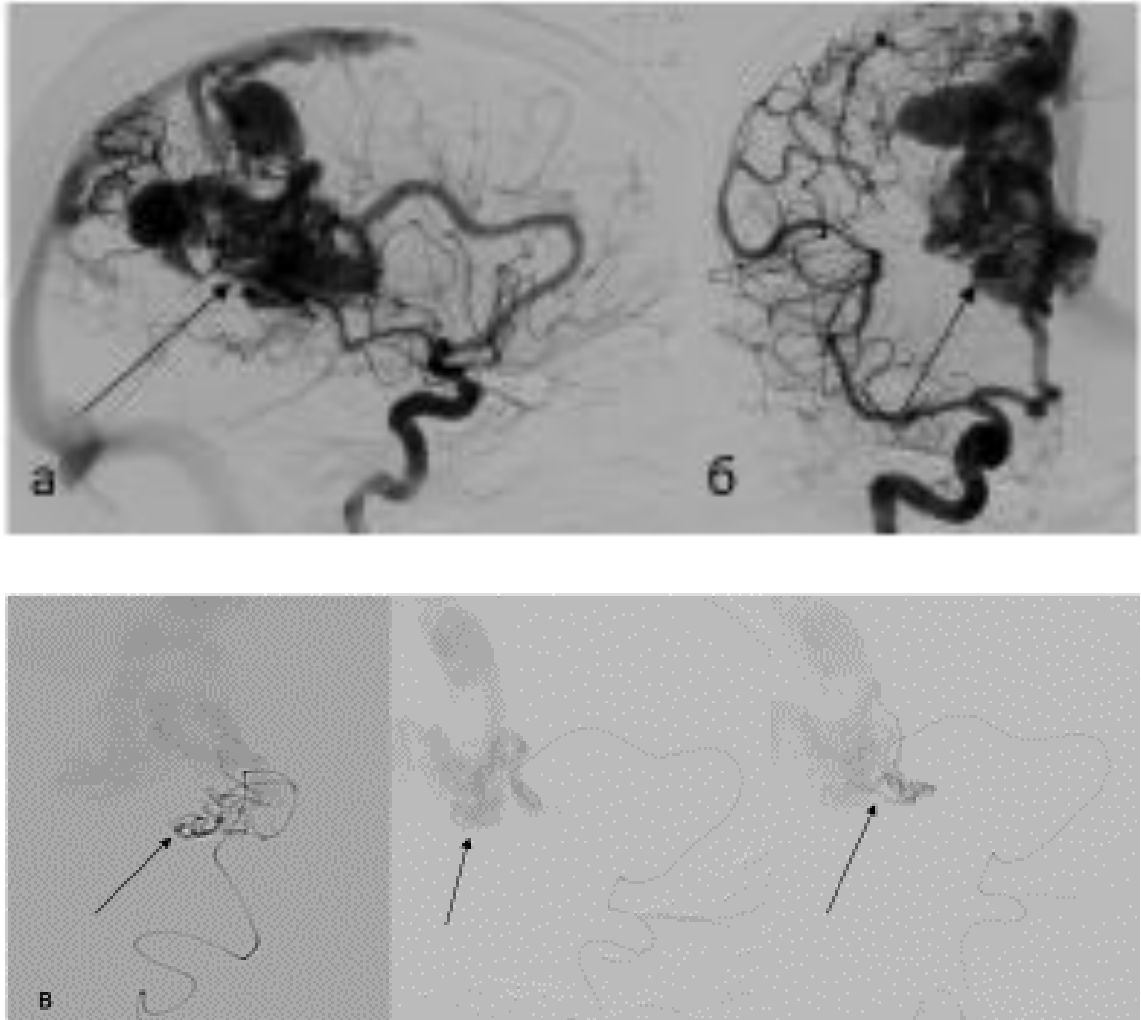


Рисунок 2 – Каротидная ангиография справа (а- боковая проекция, б- прямая проекция), демонстрирующая АВМ задних отделов мозолистого тела (указана стрелками), с афферентами из передней (основной основной афферент) и средней мозговой артерии со сбросом в верхний сагиттальный синус, и суперселективная ангиография(в) множественных афферентов (указаны стрелками) АВМ из бассейна передней мозговой артерии, дренирующие вены с крупными лакунами. (Пациент А., 42 года, иб 5573-22. Диагноз: АВМ задних отделов мозолистого тела, Spetzler-Martin IV, геморрагический тип течения)

При изучении источников кровоснабжения АВМ, дифференцировали поверхностные (ветви корковых ветвей мозговых артерий) и глубинные (ветви лентикулостриарных, перфорантных и ворсинчатых артерий) афференты,

представляющие наибольшие риски при всех видах лечения. Обладая высокой чувствительностью и специфичностью, способностью точно идентифицировать сосуды АВМ, возможностью отдельного исследования артериальной и венозной фаз (позволяя оценить раннее венозное дренирование), церебральная ангиография рассматривалась как наиболее ценный и информативный метод пред и постоперационной диагностики АВМ. Детально изучались приводящие артерии (количество афферентов АВМ, степень расширение их просвета и удлинения, наличие АВМ-ассоциированным аневризм). Афференты были разделены на «концевые», несущие кровь только в мальформацию и «транзитные» (отдавая ветви к мальформации, артерия преимущественно участвует в кровоснабжении мозга), клубок измененных сосудов (ядро, или нидус) мальформации, дренирующие вены (эфференты АВМ). Ядро АВМ оценивалось в соответствии с предложенными А. Valavanis, (1998) анатомическими вариантами: фистульный тип (артерия непосредственно переходит в вену, как правило, с выраженной эктазией переходного участка), плексиформный (связь артерий с венами осуществляется через клубок диспластичных сосудов) и смешанный (сочетание фистульного варианта с плексиформным), который встречался чаще всего (Valavanis A., 1998).

При оценке эфферентов АВМ выявлялось наличие локального расширения вен – варикс, их сужения — стеноз, направление дренирования в поверхностные корковые вены и/или в глубокие вены мозга.

2.1.3 АВМ- ассоциированные аневризмы: классификация, методы выявления, принципы лечения

Основным методом диагностики АВМ-ассоциированных аневризм является церебральная селективная ангиография. Расположение, гемодинамические особенности и гистопатология АВМ-ассоциированных аневризм используются для их классификации. Нами использовалась классификации Redekop G, 1998.

Связанные с кровотоком аневризмы мы считали проксимальными, если они расположены на бифуркациях, аналогично изолированным артериям, в области Вилизиева круга, средней мозговой артерии вплоть до первичной бифуркации, передней мозговой артерии, вплоть до передней соединительной артерии, в области отхождения ветвей от основной артерии. Все связанные с потоком аневризмы, расположенные дистально по отношению к вышеупомянутым точкам, считаются дистальными, возникают вдоль афферента и имеют неправильную форму и широкую шейку.

АВМ-ассоциированные аневризмы разделялись по отношению к АВМ на экстраинидальные, расположенные на стенках афферентов, и интранидальные, расположенные в границах ядра АВМ и ангиографически выявляемые уже при появлении венозного заполнения. Интранидальные аневризмы до операции визуализируются у пациентов с АВМ только в 40% до эмболизации, а полноценная визуализация осуществляется во время интраоперационной суперселективной ангиографии. Выделялись аневризмы на сосудах, которые не являются афферентами АВМ (несвязанные аневризмы) и гемодинамически связанные с мальформацией. АВМ-ассоциированные аневризмы верифицировались на значительном расстоянии от очага (проксимальные потоковые аневризмы) или в непосредственной близости от АВМ (дистальные потоковые аневризмы). Гемодинамически связанные с АВМ АВМ-ассоциированные аневризмы (проксимальные потоковые аневризмы) расположены преимущественно на бифуркациях, аналогично изолированным мешотчатым аневризмам (в супраклиноидном сегменте внутренней сонной артерии, области Вилизиева круга, средней мозговой артерии, вплоть до первичной бифуркации, передней мозговой артерии, вплоть до передней соединительной артерии или основной артерии). Аневризмы на афференте АВМ, расположенные дистально по отношению к вышеупомянутым точкам бифуркации, возникают вдоль афферента, имеют неправильную форму и широкую шейку, дистально по отношению к бифуркациям (дистальные потоковые аневризмы) (Рисунок 3).

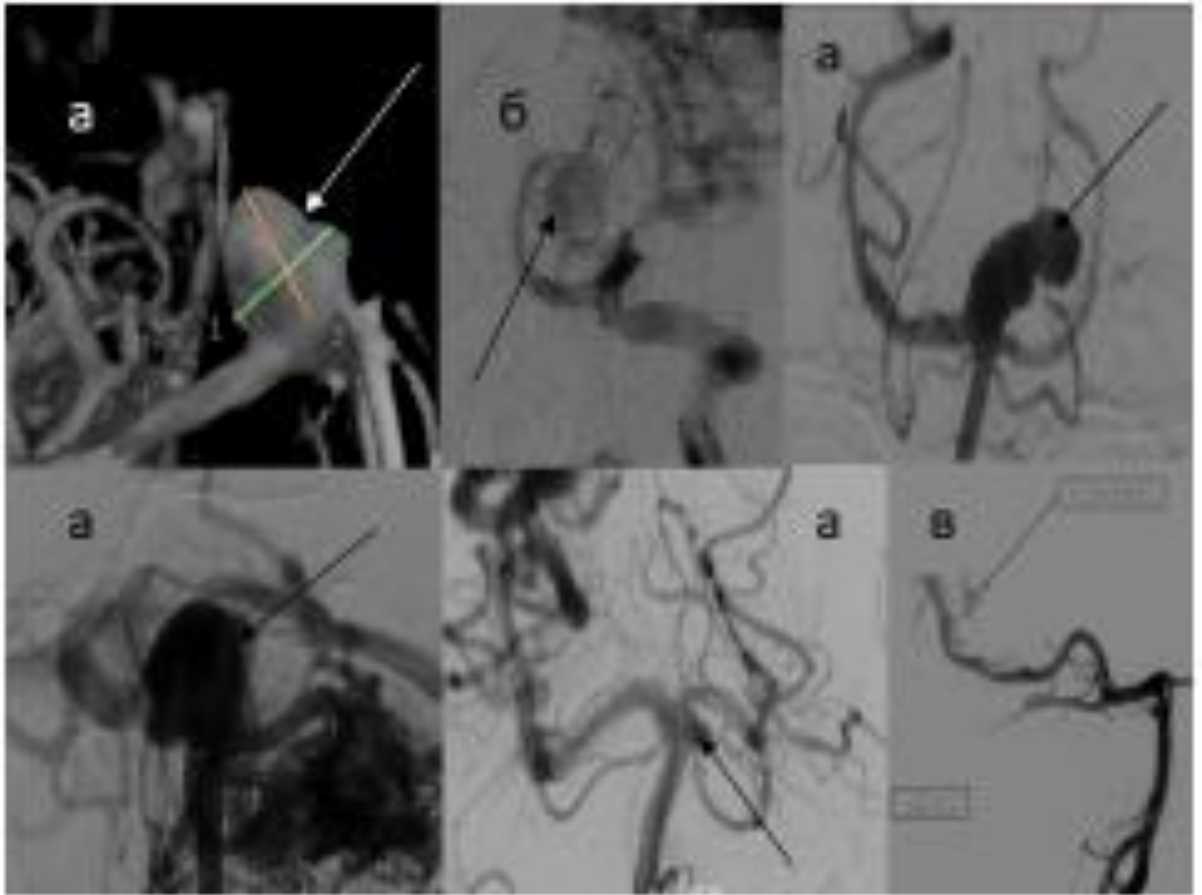


Рисунок 3 – Проксимальные(а), дистальная(б) и интранидальная(в) АВМ ассоциированные аневризмы (указаны стрелками), верифицированные при церебральной ангиографии

На рисунке 4 представлены T1- и T2 взвешенные МР изображения АВМ левой лобной доли с подозрением на интранидальную аневризмы и с крупным расширенным венозным дренажем в верхний сагиттальный синус.

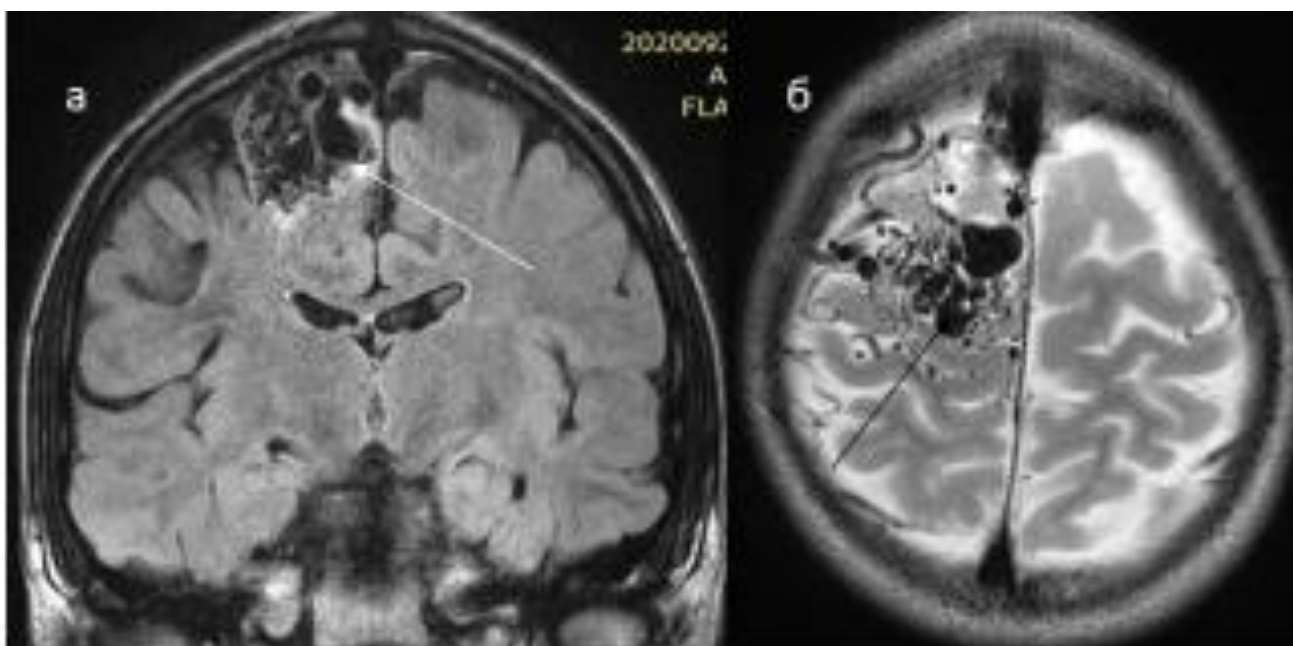


Рисунок 4 – T1(а)- и T2(б) взвешенные МРТ изображения паицента К. 19 лет, иб 28392-20 с диагнозом: АВМ левой лобной доли с подозрением на интранидальную аневризмы (указаны стредками) и с крупным расширенным венозным дренажем в верхний сагиттальный синус

R. Fluss (2020) отметил, что чрезмерное доверие к КТ-ангиографии может быть потенциально опасным, так как церебральная ангиография может выявить АВМ-ассоциированные аневризмы дополнительно в 15 % случаев при отрицательных результатах КТ-ангиографии (Fluss R., 2020). Таким образом, на дооперационном этапе получить полноценную и достоверную информацию о наличии внутри компартмента АВМ интранидальных аневризм, представляющих угрозу внутричерепного кровоизлияния, возможно не всегда. Только суперселективная интраоперационная ангиография с контрастированием каждого отдельного афферента (Shipping) позволяет достоверно выявлять компартменты АВМ, содержащие интранидальные аневризмы, что может существенно изменить во время операции запланированную тактику хирургического вмешательства.

Лечение АВМ-ассоциированных аневризм нами определялось после установления источника кровотечения. Субарахноидальное кровоизлияние без ассоциированного внутримозгового кровоизлияния, либо наличие внутримозговой гематомы, прилегающей к аневризме с субарахноидальным кровоизлиянием, указывает на проксимальную потоковую аневризму, как на возможный источник

кровотечения. Если АВМ-ассоциированная аневризма считалась источником кровоизлияния, то ее лечение осуществлялось нами первым этапом с использованием эндоваскулярной эмболизации спиралями со стент или баллон ассистенцией. На рисунке 5 представлены данные КТ и церебральной ангиографии, визуализирующие АВМ височной и теменной долей слева с рвавшейся проксимальной потоковой АВМ-ассоциированной аневризмой, эмболизированной первым этапом спиралями.

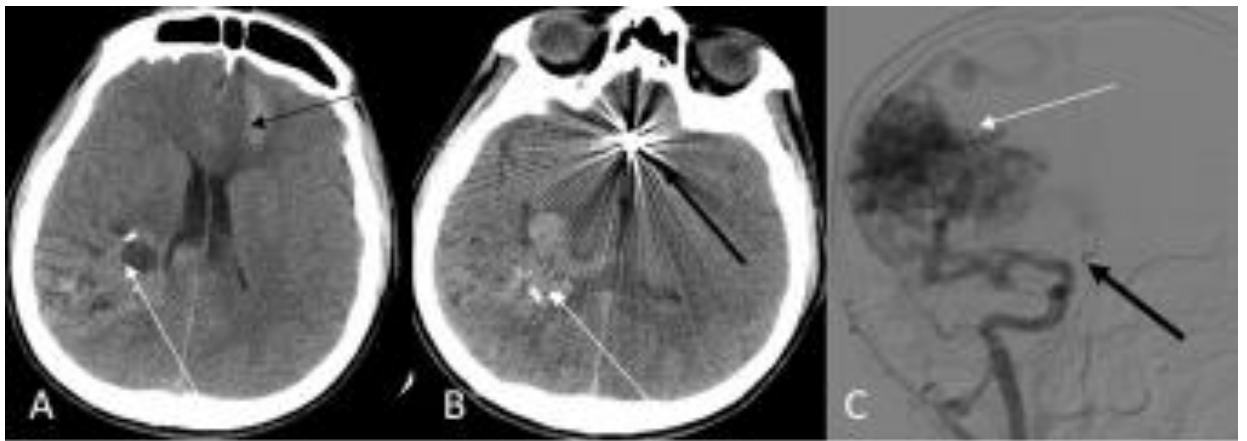


Рисунок 5 – КТ (А и В) головного мозга с частично лизировавшейся внутримозговой гематомой правой лобной доли (черная стрелка), образовавшейся вследствие разрыва проксимальной потоковой АВМ-ассоциированной аневризмы передней мозговой – передней соединительной артерии (черная жирная стрелка) и церебральная ангиография (С), визуализирующие АВМ височной и теменной долей слева (белые стрелки) с рвавшейся проксимальной потоковой АВМ-ассоциированной аневризмой, эмболизированной первым этапом спиралями(черная жирная стрелка) (Пациент С.,21, и/б № 2509-2015)

При выявлении во время проведения суперселективной ангиографии фрагментов нидуса АВМ с наличием интранидальных аневризм, этот компартмент мальформации был эмболизирован нами в первую очередь.

2.1.4 Методы определения степени эмболизации артериовенозных мальформаций и выявления новообразованных сосудов церебральной артериовенозной мальформации после частичной эмболизации артериовенозных мальформаций

Для оценки изменений заполнения АВМ после эмболизации нами

использована церебральная цифровая субтракционная ангиография, которая позволяла рассмотреть различные ангиоархитектурные характеристики: расширение питающих артерий, протоковые или интракраниальные аневризмы, перинищадальный ангиогенез, время артериовенозного транзита, тип узла, наличие венозной эктазии и перенаправление венозного потока, обструкция венозного оттока, афферент из наружной сонной артерии, появление лептоменингеальных и трансдуральных анастомозов, неоангиогенез. На рисунке 6 представлены ангиограммы до после операции и перед очередным этапом эмболизации АВМ с появлением новообразованной сосудистой сети после частичной эмболизации АВМ.

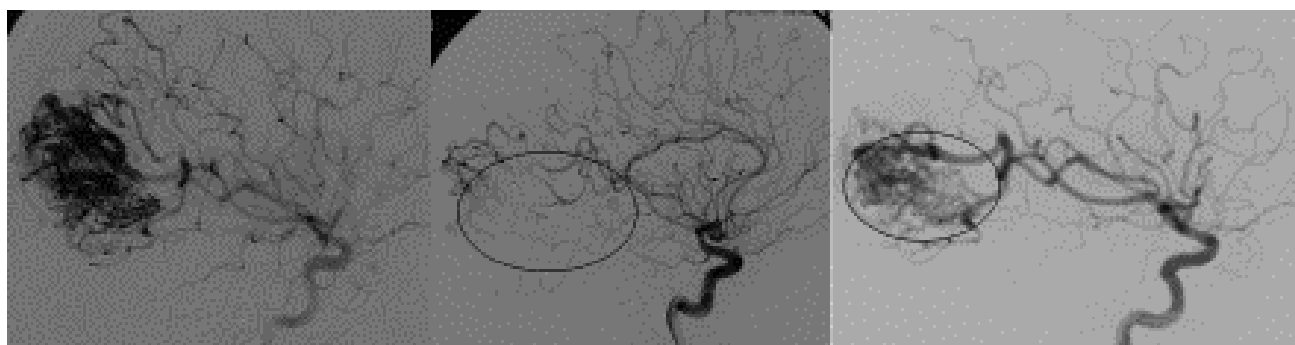


Рисунок 6 – Появление новообразованной сосудистой сети после частичной эмболизации АВМ (на 2 этапе эмболизации АВМ правой теменной и затылочной долей). Пациент Б, 26 лет, иб №2113-12 и № 8298-21 (Диагноз: АВМ правой теменной и затылочной долей)

На рисунке 7 представлены ангиограммы демонстрирующие появление сосудистой сети после ангиографически радикального выключения.

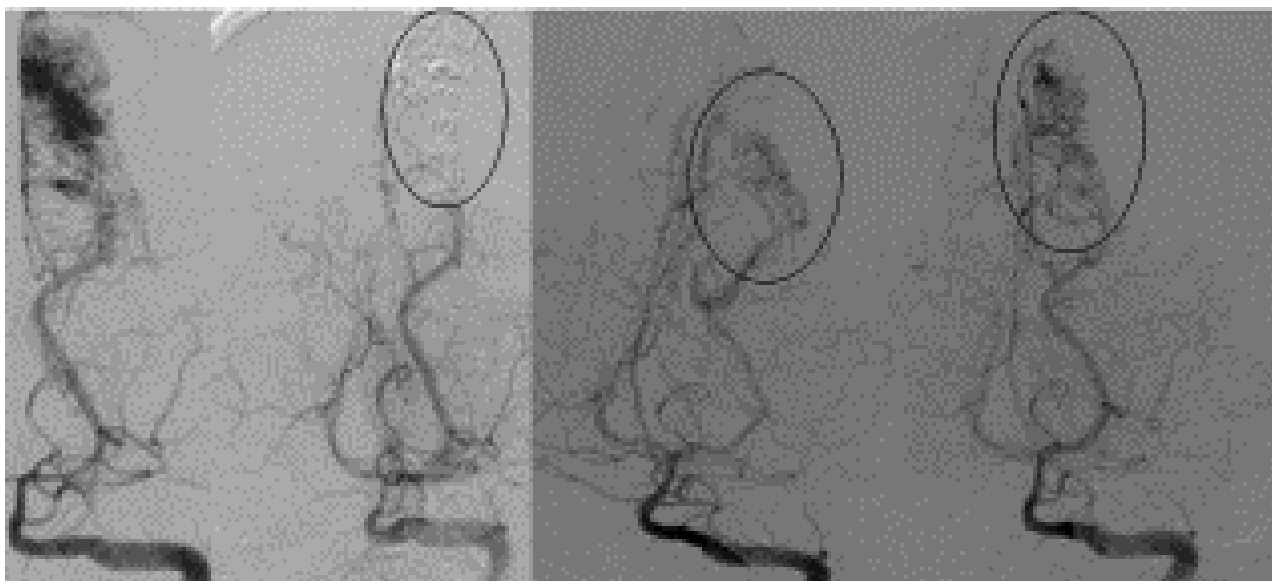


Рисунок 7 – Появление новообразованной сети АВМ через год и через 2 года после ее радикального (?) выключения. Пациентка З., 33 лет, Диагноз: АВМ левой затылочной доли, И/Б №.369-12., ИБ №311-15

На рисунке 8 продемонстрировано появление новообразованной сосудистой сети и рекрутирование нового афферентра из наружной сонной артерии через 3 года после частичной эмболизации субтенториальной АВМ.

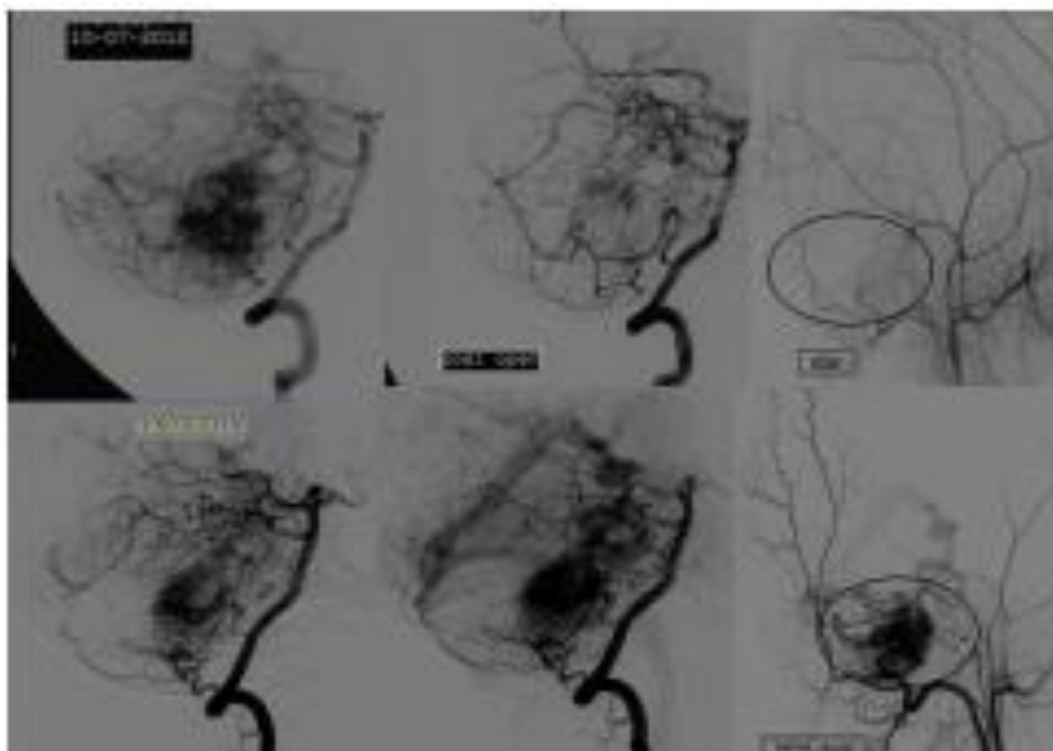


Рисунок 8 – Появление новообразованной сосудистой сети и рекрутирование нового афферентра из наружной сонной артерии через 3 года после частичной эмболизации субтенториальной АВМ. Пациент И., 21 год Диагноз АВМ правого полушария мозжечка ИБ № 496-12, ИБ № 2608-15

Во всех случаях препараты из удаленных во время микрохирургического вмешательства, предварительно эмболизированных АВМ нами были подвергнуты гистологическому исследованию, при котором выявлены новообразованные сосуды, являющиеся признаком активного неоангиогенного процесса в АВМ (Рисунок 9).

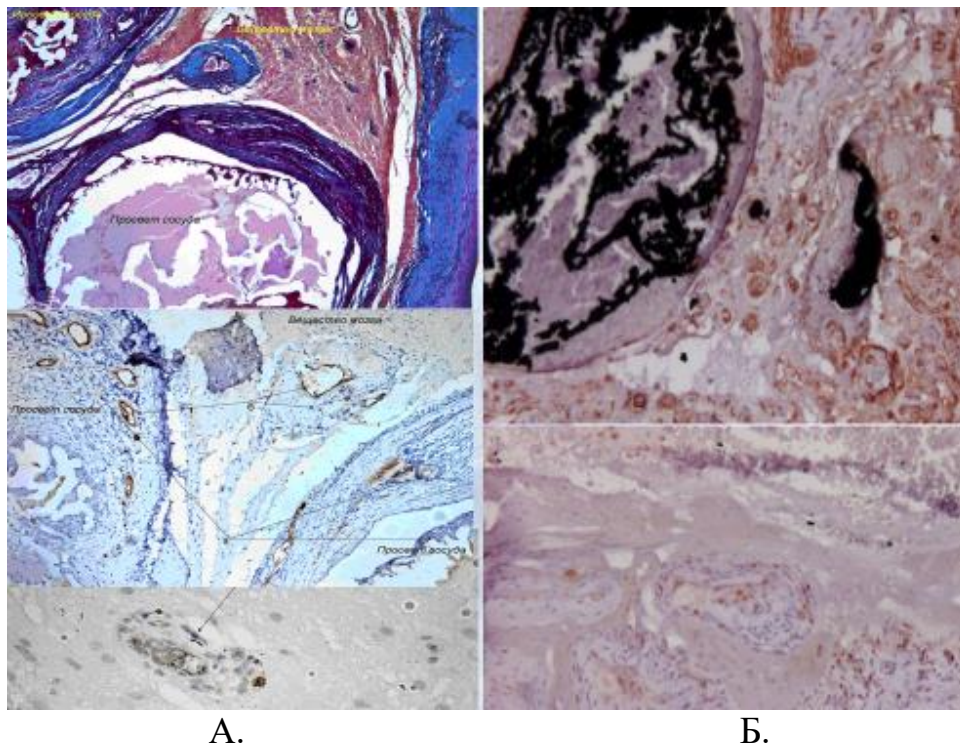


Рисунок 9 – Гистологическое исследование удаленной микрохирургически АВМ после предварительной эмболизации (А. после эмболизации адгезивной композицией гистоакрил и липоидол, Б. после эмболизации неадгезивной композицией Оникс)

Как видно на рисунке 9, внутри эмболизированных гистоакрилом (давность операции больше 6 месяцев) сосудов формируется конгломерат из отслоившихся от базальной мембраны эндотелиальных клеток и клеевой композиции. В промежутке между этим конгломератом и внутренней эластической мембраной имеет место выраженное разрастание эндотелия и сеть мелких сосудов в неравномерно утолщенной средней оболочке. При иммуногистохимическом исследовании (А. и Б.) обнаружено диффузное позитивное окрашивание мембран эндотелия сосудов антителами к VEGF, выявлено цитоплазматическое точечное окрашивание вновь ядер образованных эндотелиоцитов сосудах АВМ и в сосудах перифокальной зоны. При большом увеличении вокруг АВМ в мозге выявлены

формирующиеся новые сосуды, являющиеся признаками активного неоангиогенного процесса (активизирующегося вне зависимости от эмболизата).

МРТ, включающую динамическую магнитно-резонансную ангиографию (МРА) с контрастным усилением также была использована для оценки остаточных компартментов АВМ после эмболизации неадгезивным эмболизатом (Рисунок 10).

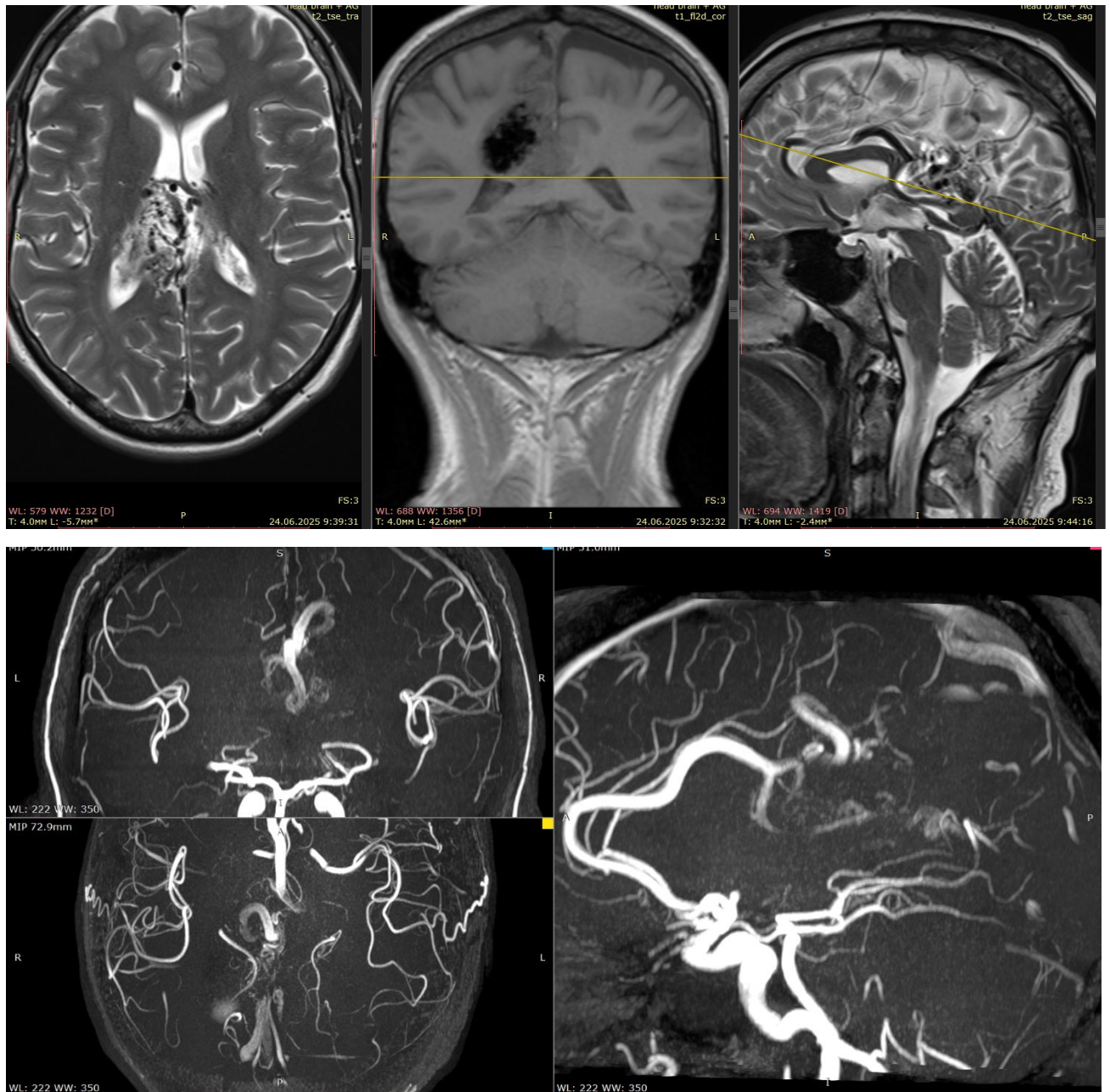


Рисунок 10 – МРТ головного мозга и МР ангиография после частичной эмболизации АВМ мозолистого тела неадгезивной композицией. (Пациент А. 42 года, и/б 5573-22, с диагнозом: АВМ задних отделов мозолистого тела)

Использование МСКТ и КТ-АГ представляет меньшую ценность после

эмболизации неадгезивной композицией из-за выраженных артефактов от тантала.

Таким образом, цифровая церебральная ангиография является оптимальным и достаточным для оценки результатов эмболизации АВМ и неоангиогенеза. При помощи церебральной ангиографии до и после эмболизации нами определялась эффективность эмболизации: минимальная эмболизация гистоакрилом только афферента АВМ, частичная эмболизация 40% структуры тела АВМ, субтотальная эмболизация от 85% тела АВМ и тотальная эмболизация – отсутствие заполнения структур АВМ с исключением начальных отделов всех дренирующих вен.

2.2 Методики проведения хирургического лечения артериовенозных мальформаций

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

Эндоваскулярную эмболизацию проводили в условиях тотальной внутривенной анестезии и искусственной вентиляции легких. В большинстве случаев осуществляли правосторонний чрезбедренный (трансфеморальный) трансартериальный доступ, используемый для нейрососудистых операций рутинно. При необходимости использовали комбинированный доступ: трансартериальный и трансвенозный чрезбедренный доступ с контралатеральной артерии стороны или трансюгулярный.

Катетеризацию сосуда осуществляли по Сельдингеру. После установки интродьюсера через него вводили ангиографический катетер, проводилась диагностическая селективная ангиография из всех сосудистых бассейнов в прямой, боковой и нестандартных проекциях. Составлялся план многоэтапных (если

необходимо) эмболизаций и/или комплексного лечения АВМ с определением последовательности эмболизации компартментов АВМ. После катетеризации артерии, из бассейна которой планировался основной этап эмболизации, производили замену ангиографического катетера на направляющий, диаметром 6F с помощью обменного проводника, модель катетера выбиралась с учетом степени извитости прецеребральной артерии. Для катетеризации афферентов АВМ использовали катетеров диаметром 1,2-1,5F с отделяемыми кончиками и проводников с конфигурацией кончика в форме J для минимально травматичной нидальной катетеризации. Далее производили суперселективную ангиографию в выбранной точке тела АВМ с оценкой перетоков в соседние компартменты, вен, осуществляющих дренаж из выбранной для эмболизации части тела АВМ, положения меток катетера.

После установки кончика катетера в теле АВМ осуществляли заполнение мертвого объема катетера DMSO - диметил сульфоксида (dimethyl sulfoxide), после чего вводили неадгезивную композицию. Введение первой порции эмболизата со скоростью не более 0,1-0,15 мл/мин. Для контроля дальнейшего введения неадгезива необходима опция Roadmap («нулевая дорожная карта»), изображающая уже присутствующий в АВМ неадгезив. Цифровые вычтенные изображения, полученные во время последующей инъекции неадгезивного эмболизата, облегчают обнаружение его продвижения. После каждого сеанса введения режим Roadmap обновлялся. При введении эмболизата в афференте АВМ проксимальнее метки на кончике катетера образуется рефлюкс, требующий постоянного контроля. Прекращение введения эмболизата на 30-90 секунд позволяло частично отвердеть пограничной части рефлюкса, чтобы затем, при повторном введении эмболизата сформировалась «опорная пробка», отталкиваясь от которой продолжается дальнейшее введение эмболизата в АВМ. Протяженность рефлюкса не должна превышать длины отрывного кончика катетера, обозначенного второй меткой. Нарушение этого правила приведет к затруднению отрыва отделяемого кончика микрокатетера, избыточной тракции афферента и риску его разрыва. В ходе эмболизации после каждого введения порции неадгезива,

выполняется повторно Roadmap с разных позиций, чтобы лучше понять трехмерное распределение неадгезива. Паузы, между введением эмболизата не превышали 90 секунд. Во время введения неадгезивного эмболизата необходимо регулярно выполнять полипроекционные ангиографии через направляющий катетер, чтобы определить, какая часть компартмента АВМ в настоящее время заполняется. При лечении больших АВМ (диаметром > 3 см) слепок (карст) неадгезива создает проблему для дальнейшей визуализации движения эмболизата, и это может привести к преждевременному нежелательному заполнению вен. Если АВМ не полностью эмболизирована, это приведет к изменению внутреннего баланса венозного давления и, как следствие, к отеку или к кровотечению во время или сразу после операции. Клиническая характеристика венозного кровотечения заключается в том, что массовый эффект гематомы слабее, чем ожидалось от размера, по сравнению с артериальным кровотечением. Следует помнить, что часть техники введения неадгезивного эмболизата включает в себя частичную окклюзию венозного оттока из эмболизированного компартмента, в результате чего следующая капля неадгезива выталкивается в область с более низким сопротивлением, открывая путь в неэмболизированные фрагменты нидуса АВМ. Мы не считаем абсолютным ограничением строгое количество введенного за сеанс объема неадгезивного эмболизата, а исходим из потребности, необходимой для достижения результата.

При тотальном выключении АВМ продолжается заполнение эмболизатом начальных отделов дренирующей вены. После прекращения введения неадгезива катетер удаляли с отделением кончика, остающегося в массе эмболизата, путем дозированного натяжения микрокатетера в условиях разрежения, создаваемого шприцем, через который вводился неадгезив. Заканчивали операцию проведением контрольной ангиографии из всех сосудистых бассейнов, а также выполнением исследования на ангиографе в режиме Xper-CT с целью экспресс-диагностики возможного кровоизлияния, после чего инструменты удалялись. Проводился мануальный гемостаз в местах пункции сосудов в течении 20-40 минут.

Риски развития раннего послеоперационного кровоизлияния из АВМ сохраняются в течение ближайших 2-24 часов, что требует нахождения больного в ОРИТ с мониторингом показателей системной гемодинамики и снижением среднего давления до уровня 100 мм рт.ст.

В наше исследование не были включены пациенты, которым планово АВМ удалялись микрохирургически. Микрохирургическое удаление АВМ использовалось только в случаях развития периоперационных кровоизлияний при эмболизации АВМ, а также в редких случаях, когда при проведении тотальной эмболизации не удавалось достичь полноценного выключения АВМ и эмболизация оставшейся части тела АВМ (минимальной порции АВМ, представляющей угрозу послеоперационного кровоизлияния при выключении дренирующих вен) была технически невозможна из-за отсутствия доступного для катеризации афферента.

Все микрохирургические операции выполняли в условиях тотальной внутривенной анестезии – пропофол, диприван (тиопентал натрия), фентанил, клофелин – с использованием операционных микроскопов Opton, Leica, ОРМІ Pentero.

Положение на операционном столе определяется локализацией АВМ и/или внутричерепной гематомы и выбранным доступом. В большинстве случаев использовалось положение с приподнятым головным концом для облегчения венозного оттока. Голову пациента жестко фиксировали в скобе Мэйфилда. Для определения локализации АВМ, применяли контактную доплерографию и УЗИ навигацию и/или флуоресцентную ангиографию с Индоцианином (ICGPulsion).

Костно-пластическим способом формировалось трепанационное окно размерами от 10х12 см до 13х15 см в лобно-височно-теменной области. В ряде случаев окно расширялось за счет подвисочной декомпрессии вплоть до основания черепа и орбиты. Твердая мозговая оболочка вскрывается дугообразно или Н-образным разрезом. Площадь трепанационного дефекта превышала размеры мальформации, чем обеспечивала свободный доступ к питающим артериям для выключения их на протяжении, дренирующим венам. Обязательно производилось широкое вскрытие твердой мозговой оболочки. Операционный доступ должен был

обеспечивать возможности подхода к начальным сегментам СМА, ПМА, ЗМА для проведения временного клипирования. Удаление АВМ осуществлялось способом «от артерий к венам», выключение артерий осуществлялось путем коагуляции и пересечения (для сосудов малого калибра); коагуляции (на протяжении нескольких миллиметров), клипирования и пересечения (для артерий калибра более 2 мм). Для клипирования питающих сосудов АВМ применялись МР-совместимые клипсы. В последнюю очередь выключалась дренажная вена. После удаления карста эмболизата в АВМ проводилась коагуляция или клипирование всех источников кровотечения. Качество гемостаза на стенках послеоперационной полости дополнялось аппликацией гемостатической марлей (Тахокомб).

У ряда больных осуществляли вскрытие терминальной пластинки III желудочка (операция Стуккея) либо проводили пункцию желудочковой системы мозга с последующей установкой наружного дренажа по Арендту с целью санации ликвора и коррекции ликвородинамических нарушений. Костный лоскут удалялся с обязательным проведением пластики ТМО. После гемостаза надкостнично-мышечный лоскут и кожа наглухо зашивались с установкой трубчатых дренажей.

Если АВМ оказывалась неоперабельна (её размеры более 100 см³, глубинное расположение, поражены две и более долей мозга), то осуществляли только удаление внутримозговой гематомы, а после стабилизации состояния больного проводили дальнейшее эндоваскулярное лечение.

Ведение послеоперационного периода включало длительную медикаментозную седацию, управляемую вентиляцию, контроль системной гемодинамики, обязательной профилактике геморрагических и инфекционных осложнений. Контроль радикальности удаления АВМ выполнялся при проведении послеоперационной церебральной ангиографии через сутки после операции.

Для коррекции гидроцефально-гипертензионно-дислокационного синдрома применялись, в основном, операции по наложению системы наружного дренирования по Арендту с катетеризацией переднего или заднего рога бокового желудочка в точке Кохера или Денди. С целью профилактики инфицирования ликворных полостей и ликвора, проводили туннелизацию катетера с герметизацией

подкожного хода. Ликворошунтирующие операции (вентрикулоперитонеостомия) осуществлялись после полноценной санации ликвора от крови для устранения краниocereбральной диспропорции из-за избыточного накопления ликвора, путём его постепенного и однонаправленного отведения из желудочков мозга при помощи специальных систем, обеспечивающих отток ликвора с установленной скоростью, зависящей от ликворного давления.

2.3 Общая характеристика клинического материала

С учетом возраста пациенты были распределены на следующие группы, соответствующие классификации Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, 2015): 18 - 44 лет - молодой возраст, 45 - 59 лет - средний возраст; старше 60 лет (до 74 лет) - пожилой возраст. Было выявлено, что среди пациентов преобладали больные молодого возраста: 292 (74%) из 396 пациентов, в то время как пациенты пожилого возраста в нашем исследовании встречались всего в 0,4% (16 из 396 больных).

Проанализирована взаимосвязь возрастной категории и пола пациентов (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Возрастная категория	Пол		Р
	Мужчины	Женщины	
Возрастная категория 18-44 года	164 (72,6%)	128 (75,3%)	0,126
Возрастная категория 45-59 лет	56 (24,8%)	32 (18,8%)	
Возрастная категория старше 60 лет	6 (2,7%)	10 (5,9%)	

Как следует из таблицы 1, мужчин в исследуемой группе было 226, женщин 170. Не выявлено зависимости возраста от пола пациентов ($p = 0,126$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

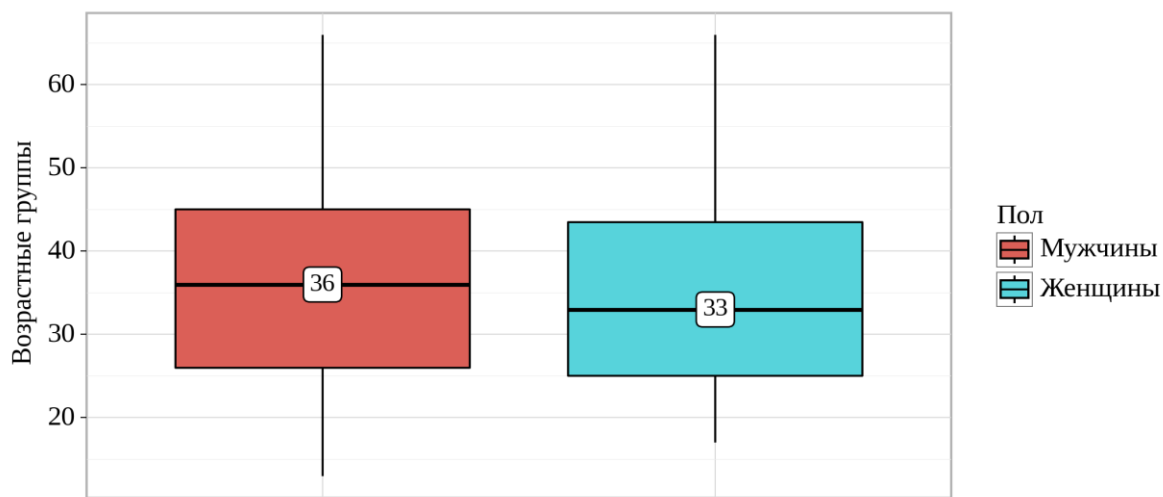


Рисунок 11 – Половозрастные характеристики наших наблюдений

Как видно на рисунке 11, средний возраст мужчин в исследуемой группе составил 36 лет, женщин - 33 года. Средний возраст пациентов в исследуемой группе 35,1 год.

Проведенный анализ связи локализации мальформации с полом пациентов представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Связь локализации АВМ и пола пациентов

Локализация АВМ	Пол		Р
	Мужчины	Женщины	
Супратенториальные АВМ	212 (58,6)	150 (41,4)	0,050
Субтенториальные АВМ	14 (41,2)	20 (58,8)	

Из таблицы 2 следует, что супратенториальные АВМ встречались у 91,4% пациентов (у 362 из 396 больных). Не выявлено статистических различий при оценке связи локализации АВМ с полом пациентов ($p = 0,050$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Среди женщин субтенториальные АВМ встречались чаще в 1,428 раза, по сравнению с группой мужчин, однако различия не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,915 – 3,872)

В таблице 3 представлена связь локализации мальформации и возраста пациентов.

Таблица 3 – Связь локализации мальформации и возраста пациентов.

Возрастная категория	Локализация АВМ		Р
	Супратенториальные АВМ	Субтенториальные АВМ	
Возрастная категория 18-44 года	266 (73,5%)	26 (76,5%)	0,705
Возрастная категория 45-59 лет	82 (22,7%)	6 (17,6%)	
Возрастная категория старше 60 лет	14 (3,9%)	2 (5,9%)	

Как следует из таблицы 3, у пациентов разных возрастных групп супратенториальная и субтенториальная локализация АВМ встречалась одинаково часто, различия были не достоверными ($p = 0,705$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Изученная связь градации АВМ по классификации Spetzler-Martin и возраста пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Связь градации АВМ по классификации Spetzler-Martin и возраста пациентов.

Градация по Spetzler-Martin	Возрастная категория			Р
	Возрастная категория 18-44 года	Возрастная категория 45-59 лет	Возрастная категория старше 60 лет	
Градация по Spetzler-Martin I	18 (6,2%)	4 (4,55)	0 (0,0%)	0,329
Градация по Spetzler-Martin II	62 (21,2%)	14 (15,9%)	1 (6,2%)	
Градация по Spetzler-Martin III	137 (46,9%)	41 (46,6%)	8 (50,0%)	
Градация по Spetzler-Martin IV	39 (13,4%)	19 (21,6%)	5 (31,2%)	
Градация по Spetzler-Martin V	36 (12,3%)	10 (11,4%)	2 (12,5%)	

Как следует из таблицы 4, большинство мальформаций в изученных группах оказалось больших и гигантских размеров (по классификации Spetzler-Martin III – V): 212(72,6%) из 292 молодых пациентов, 70 (79,5%) из 88 пациентов среднего возраста, а среди пациентов пожилого возраста большие и гигантские

мальформации встречались у 15(94%) из 16 пациентов, а АВМ малого размера не отмечены вообще. Тем не менее, эти различия оказались статистически не достоверны ($p = 0,329$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Проанализированная связь пола пациентов с градацией АВМ по классификации Spetzler-Martin представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Связь градации АВМ по классификации Spetzler-Martin и пола пациентов

Градация по Spetzler-Martin	Пол		P
	Мужчины	Женщины	
Градация по Spetzler-Martin I	13 (5,8%)	9 (5,3%)	0,062
Градация по Spetzler-Martin II	33 (14,8%)	44 (25,7%)	
Градация по Spetzler-Martin III	115 (51,6%)	71 (41,5%)	
Градация по Spetzler-Martin IV	38 (17,0%)	25 (14,6%)	
Градация по Spetzler-Martin V	24 (10,8%)	22 (12,8%)	

Как видно из таблицы 5, среди мужчин и женщин с практически с одинаковой частотой встречались АВМ различной градации ($p = 0,062$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

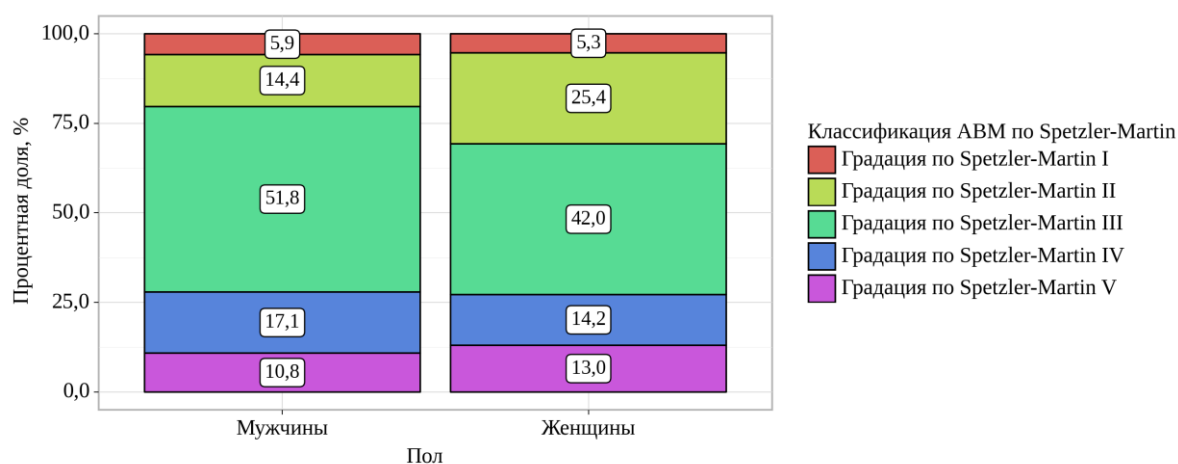


Рисунок 12 – Анализ встречаемости АВМ в соответствии с классификаций по Spetzler-Martin у пациентов разного пола

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

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

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

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

Проанализирована связь возраста пациентов с клиническим типом манифестации АВМ (Таблица 6).

Таблица 6 – Связи возраста пациентов с типом манифестации АВМ

Возрастная категория	Тип течения			Р
	Геморрагический тип	Эпилептический тип	Торпидный тип	
Возрастная категория 18-44 года	159 (73,3%)	125 (74,4%)	8 (72,7%)	0,541
Возрастная категория 45-59 лет	46 (21,2%)	39 (23,2)	3 (27,3%)	
Возрастная категория старше 60 лет	12 (5,5%)	4 (2,4%)	0 (0,0%)	

Как видно из таблицы 6, среди пациентов молодого и среднего возраста геморрагический и эпилептический тип течения АВМ встречался с одинаковой частотой, а в группе пациентов пожилого возраста в два раза чаще АВМ дебютировали кровоизлиянием, но различия оказались не достоверными ($p = 0,541$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Был проведен анализ связи наличия сопутствующих заболеваний у пациентов с АВМ от их возраста (анализирована частота встречаемости гипертонической болезни, сахарного диабета II типа, ишемической болезни сердца, гипохромной анемии).

Таблица 7 – Взаимосвязь сопутствующих заболеваний у пациентов с АВМ с их возрастом

Наличие сопутствующих заболеваний	Возраст			Р
	Me	Q ₁ – Q ₃	N	
Сопутствующих заболеваний нет	33,00	26,00 – 41,00	323	< 0,001*
Сопутствующие заболевания есть	46,00	36,00 – 55,00	73	

Согласно представленной таблице 7, выявлено, что сопутствующие заболевания у пациентов с мальформациями, так же как и в популяции в целом, чаще встречаются у пациентов старше 46 лет, различия статистически значимые ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Проанализирована частота встречаемости очаговой неврологической симптоматики у пациентов с различным клиническим типом течения АВМ (Таблица 8).

Таблица 8 – Взаимосвязь частоты встречаемости очаговой неврологической симптоматики у пациентов с различным клиническим типом течения АВМ

Тип клинического течения АВМ	Наличие очаговой симптоматики		Р
	Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует	Очаговая неврологическая симптоматика есть	
Геморрагический тип	175 (51,6%)	42 (73,7%)	0,008*
Эпилептический тип	154 (45,4%)	14 (24,6%)	
Торпидный тип	10 (2,9%)	1 (1,8%)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Согласно представленной таблице 8, очаговая неврологическая симптоматика чаще встречалась у пациентов, перенесших кровоизлияние из АВМ, по сравнению с эпилептическим типом течения, эти различия статистически значимые ($p = 0,008$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

2.4 Методы определения факторов роста церебральных артериовенозных мальформаций (преданалитическая подготовка, хранение образцов, иммуноферментный анализ)

Кровь для исследования забирали из периферической вены перед операцией и через сутки после операции. Использовали вакутейнеры с активатором свертывания для получения сыворотки и вакутейнеры с ЭДТА для получения плазмы. Пробирки с активатором свертывания оставляли при комнатной температуре для образования сгустка на 1 час, затем центрифугировали 30 минут при 3000 об/мин. Пробирки с ЭДТА центрифугировали сразу после поступления в лабораторию в течение 30 минут при 3000 об/мин при комнатной температуре. После центрифугирования сыворотку и плазму отбирали, аликвотировали, замораживали и хранили при -20С до исследования. Концентрацию факторов ангиогенеза определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом планшетном анализаторе Personal Lab (Италия). Концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), матриксной металлопротеиназы-9 (matrix metalloproteinase-9 – MMP-9), ангиопоэтина-2 (angiopoietin-2 – angio-2) и тромбоцитарного фактора роста-BB (platelet-derived growth factor-BB – PDGF-BB) определяли наборами фирмы R&DSYSTEMS (США), концентрацию трансформирующего фактора роста- β 1 (transforming growth factor- β 1 – TGF- β 1) набором фирмы Invitrogen (Австрия). Исследование VEGF, MMP-9, angio-2 проводили в сыворотке, а PDGF-BB и TGF- β 1 в ЭДТА-плазме. Референсные значения по данным производителей наборов реагентов составляли для VEGF 62-707 пг/мл; для MMP-9 169-705 нг/мл; для angio-2 1065-8907 пг/мл; для PDGF-BB 942-7366 пг/мл; для TGF- β 1 5222-13731 пг/мл. Нами проведено исследование уровней факторов ангиогенеза в сыворотке крови 108 здоровых добровольцев, каждый из которых был обследован на СКТ головного мозга или/и МРТ головного мозга для исключения церебральных АВМ и опухолевых процессов. Средний возраст добровольцев составил $35,79 \pm 13,31$ лет

(минимальный возраст - 18 лет максимальный - 61 год), средний возраст в контрольной группе был сопоставим со средним возрастом пациентов с церебральными АВМ, исследуемых в данной работе (35,1 год).

Таблица 9 – Уровни факторов ангиогенеза у здоровых добровольцев

Факторы ангиогенеза, исследованные у здоровых добровольцев	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	33,300th Персентиль	66,700th Персентиль
VEGF(пг/мл)	279,15	211,15	317,9	217	356
MMP9(нг/мл)	439,2	374,7	476,1	374,7	503
ANG2(пг/мл)	2176	1802,3	2455,6	1968	2541
TGF- β 1(пг/мл)	11020	10620	11240	10480	11350
PDGF-BB(пг/мл)	3580	2980	3980	2600	3640

Как видно из таблицы 9, в связи с отсутствием нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Таблица 10 – Сравнение сопоставимости сравниваемых групп по полу

Пол	Здоровые добровольцы	Основная группа	P
Мужчины	69 (63,89%)	226 (56,87%)	p= 0,191
Женщины	39 (36,11%)	170 (43,13%)	
Всего	108 (100%)	396(100%)	

При сравнении групп по полу также выявлена сопоставимость групп, различия не достоверны (p= 0,191). При проведении анализа уровней факторов ангиогенеза у лиц контрольной группы, проведены расчеты помимо средних значений, разброса данных, минимума, максимума, медианы и квартилей, тертильные значения для последующего использования оценок исследуемых показателей в основной группе. Особенности факторов ангиогенеза в основной группе впервые получены нами и были проанализированы в главе 3 с оценкой частот нахождения факторов ангиогенеза в тертильных интервалах.

2.5 Статистическая обработка результатов

Массив исходных данных по нашему исследованию состоял из 144 показателей, полученных у 396 пациентов на пяти этапах лечения. Характеристики количественных показателей рассчитывались описательной статистикой: среднее значение, разброс данных, минимум, максимум, медиана и квартили. Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачам работы группах.

Группу здоровых добровольцев составили 108 человек для VEGF, MMP9, ANG2 и 46 для TGF, PDGF. У них анализировались пол, возраст и уровни факторов ангиогенеза: VEGF, MMP9, ANG2, TGF, PDGF. Для них рассчитывались помимо средних значений, разброса данных, минимума, максимума, медианы и квартилей, тертильные значения для последующего использования оценок исследуемых показателей в качестве показателей, принятых нами за нормальные уровни.

Статистический анализ также проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, номер регистрации 2020615715, дата регистрации 29.05.2020 Включена в единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных (запись №14167 от 11.07.2022) RRID:SCR_023071.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа

наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014).

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Предоперационный молекулярный статус пациентов с церебральными артеривенозными мальформациями (оценка базового уровня факторов ангиогенеза до начала лечения)

При поступлении на лечение всем 396 больным проводилось исследование базового уровня факторов ангиогенеза до начала лечения. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). В контрольной группе здоровых добровольцев медиана составила для VEGF- 279,15 пг / мл (Q1 нижняя квартиль 217,9 пг/мл – Q3 верхняя квартиль 356 пг/мл), MMP-9 - 439,2 нг / мл (Q1 нижняя квартиль 374,7 нг/мл – Q3 верхняя квартиль 476,1 нг/мл), Ang 2 - 2176 пг/мл (Q1 нижняя квартиль 1802,3 пг/мл – Q3 верхняя квартиль 2455,6 пг/мл), TGF- β 1 11020 пг/мл (Q1 нижняя квартиль 10620 пг/мл – Q3 верхняя квартиль 11240 пг/мл), PDGF-BB 3580 пг/мл (Q1 нижняя квартиль 2980 пг/мл – Q3 верхняя квартиль 3980 пг/мл). Эти значения приняты нами в качестве контрольных. Факт превышения уровня факторов ангиогенеза в крови определялся по выходу пределов стандартного отклонения от результатов, полученных в группе здоровых добровольцев.

При анализе полученного материала выявлено, что базовый уровень для VEGF до операции был повышен у 65,12% больных (255 из 396 пациентов, ниже уровня контрольной группы уровень VEGF был у 141 пациента). Медиана для VEGF составила 292, 25 пг/мл (Q1 нижняя квартиль 184 пг/мл – Q3 верхняя квартиль 443 пг/мл), базовый уровень MMP9 до операции был повышен у 67,4% больных (у 267 из 396 пациентов, ниже уровня контрольной группы уровень MMP9 был зарегистрирован у 129 больных). Медиана для MMP9 составила 451 нг/мл (Q1 нижняя квартиль 300 нг/мл – Q3 верхняя квартиль 642 нг/мл), базовый уровень

Ang2 до операции был повышен у 74,5% больных (у 295 из 396 пациентов, ниже уровня контрольной группы уровень Ang2 был зарегистрирован у 101 больного). Медиана для Ang2 составила 2323,5 пг/мл (Q1 нижняя квартиль 1824,3 пг/мл – Q3 верхняя квартиль 2859,2 пг/мл). До операции были обследованы для определения базового уровня TGF- β 1 48 пациентов (27 пациентов составили контрольную группу), Выявлено снижение базового уровня TGF- β 1 до операции у 52% больных (у 25 из 48 пациентов, уровень TGF- β 1 выше уровня контрольной группы выявлен у 23 пациентов). Медиана для TGF- β 1 составила 9002 пг/мл (Q1 нижняя квартиль 6030 пг/мл – Q3 верхняя квартиль 12990 пг/мл), базовый уровень PDGF-BB до операции был снижен у 55,8% больных (у 43 из 77 пациентов, уровень PDGF-BB выше уровня контрольной группы выявлен у 34 пациентов). Медиана для PDGF-BB составила 2880 пг/мл (Q1 нижняя квартиль 2360 пг/мл, Q3 верхняя квартиль 3820 пг/мл),

Таблица 11 – Сравнение уровня факторов ангиогенеза у пациентов с АВМ и здоровыми добровольцами

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

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

Нами была проанализирована зависимость уровня базовых факторов ангиогенеза от пола пациентов таблица 12.

Таблица 12 – Связь базовых уровней факторов ангиогенеза и пола пациентов

Факторы ангиогенеза	Пол	Уровни факторов ангиогенеза			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
VEGF	Мужчины	316,00 пг/мл	190,95 – 486,75 пг/мл	226	0,091
	Женщины	270,40 пг/мл	168,25 – 404,50 пг/мл	170	
MMP9	Мужчины	400,20 нг/мл	424,60 – 699,25 нг/мл	200	0,072
	Женщины	417,00 нг/мл	263,00 – 574,50 нг/мл	150	
Ang2	Мужчины	2239,00 пг/мл	1746,50 – 2807,50 пг/мл	203	0,063
	Женщины	2408,00 пг/мл	1902,00 – 2911,00 пг/мл	151	
TGF- β 1	Мужчины	7936,36 пг/мл	5818,61 – 10054,12 пг/мл	22	0,700
	Женщины	8473,12 пг/мл	6541,21 – 10405,02 пг/мл	26	
PDGF-BB	Мужчины	2288,50 пг/мл	1960,00 – 2877,50 пг/мл	38	0,406
	Женщины	2320,00 пг/мл	1710,00 – 2677,50 пг/мл	39	

Как видно из таблицы, базовые уровни факторов ангиогенеза не зависят от пола пациентов, не выявлены статистически значимые различия при сравнении базовых уровней факторов ангиогенеза у пациентов мужского и женского пола ($p = 0,091$, $p = 0,072$, $p = 0,063$, $p = 0,700$, $p = 0,406$ соответственно) (используемые методы: t–критерий Стьюдента, U–критерий Манна–Уитни).

Нами была проанализирована зависимость уровня базовых факторов ангиогенеза от возраста пациентов (Таблица 13).

Таблица 13 – Связь уровня базовых факторов ангиогенеза и возраста пациентов

Факторы ангиогенеза	Возрастная категория	Базовые уровни факторов ангиогенеза			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
VEGF	Возрастная категория 18-44 года	280,00 пг/мл	183,50 – 439,50 пг/мл	292	0,669
	Возрастная категория 45-59 лет	313,10 пг/мл	167,75 – 472,43 пг/мл	88	
	Возрастная категория старше 60 лет	289,65 пг/мл	213,50 – 492,25 пг/мл	16	
MMP9	Возрастная категория 18-44 года	469,50 нг/мл	319,00 – 666,25 нг/мл	260	0,151
	Возрастная категория 45-59 лет	434,70 нг/мл	285,00 – 610,15 нг/мл	78	
	Возрастная категория старше 60 лет	412,20 нг/мл	239,00 – 498,60 нг/мл	12	
Ang2	Возрастная категория 18-44 года	2279,50 пг/мл	1752,25 – 2867,25 пг/мл	264	0,448
	Возрастная категория 45-59 лет	2340,00 пг/мл	1884,50 – 2866,00 пг/мл	75	
	Возрастная категория старше 60 лет	2350,00 пг/мл	2061,00 – 2759,50 пг/мл	15	
TGF- β 1	Возрастная категория 18-44 года	7884,03 $\pm$ 4327,28 пг/мл	6238,02 – 9530,04 пг/мл	29	0,516
	Возрастная категория 45-59 лет	8195,60 $\pm$ 5474,37 пг/мл	5164,00 – 11227,20 пг/мл	15	
	Возрастная категория старше 60 лет	10832,50 $\pm$ 5164,46 пг/мл	2614,69 – 19050,31 пг/мл	4	
PDGF – BB	Возрастная категория 18-44 года	2207,62 $\pm$ 748,52 пг/мл	1990,28 – 2424,97 пг/мл	48	0,122
	Возрастная категория 45-59 лет	2489,22 $\pm$ 944,22 пг/мл	2080,90 – 2897,53 пг/мл	23	
	Возрастная категория старше 60 лет	2878,83 $\pm$ 1169,34 пг/мл	1651,68 – 4105,98 пг/мл	6	

Не выявлено достоверной связи базового уровня факторов ангиогенеза с возрастом пациентов ($p = 0,669$, $p = 0,151$, $p = 0,448$, $p = 0,516$, $p = 0,122$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса, F–критерий Фишера, F–критерий Фишера).

Нами была проанализирована взаимосвязь уровня базовых факторов ангиогенеза от локализации АВМ (Таблица 14).

Таблица 14 – Связь уровня базовых факторов ангиогенеза и локализации АВМ

Факторы ангиогенеза	Локализация АВМ	Базовые уровни факторов ангиогенеза			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
VEGF	Супратенториальные АВМ	292,25 пг/мл	184,25 – 446,00 пг/мл	362	0,599
	Субтенториальные АВМ	303,50 пг/мл	150,50 – 444,00 пг/мл	34	
MMP9	Супратенториальные АВМ	456,50 нг/мл	303,50 – 648,60 пг/мл	320	0,901
	Субтенториальные АВМ	468,00 нг/мл	360,75 – 576,25 нг/мл	30	
Ang2	Супратенториальные АВМ	2309,00 пг/мл	1827,00 – 2879,00 нг/мл	323	0,771
	Субтенториальные АВМ	2340,00 пг/мл	1890,50 – 2517,00 пг/мл	31	
TGF-β1	Супратенториальные АВМ	8070,00 пг/мл	4777,50 – 12472,50 пг/мл	43	0,723
	Субтенториальные АВМ	7335,00 пг/мл	6825,00 – 11040,00 пг/мл	5	
PDGF-BB	Супратенториальные АВМ	2339,0 пг/мл	2123,32 – 2554,68 пг/мл	67	0,895
	Субтенториальные АВМ	2377,8 пг/мл	1885,52 – 2870,08 пг/мл	10	

Как следует из таблицы 14, в нашем исследовании было 362 супратенториальные мальформации и 34 - субтенториальные АВМ. При исследовании базовых уровней факторов ангиогенеза не было выявлено статистически значимых различий их уровня при АВМ супра- и субтенториальной локализации АВМ ($p = 0,599$, $p = 0,901$, $p = 0,771$, $p = 0,723$, $p = 0,895$ соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, t–критерий Стьюдента).

Был проанализирована связь уровня базовых факторов ангиогенеза у пациентов с сопутствующими заболеваниями (Таблица 15).

Таблица 15 – Связь уровня базовых факторов ангиогенеза и наличия сопутствующих заболеваний

Факторы ангиогенеза	Наличие сопутствующих заболеваний	Уровень факторов ангиогенеза			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
VEGF	Сопутствующих заболеваний нет	280,00 пг/мл	182,00 – 439,00 пг/мл	323	0,154
	Сопутствующие заболевания есть	330,00 пг/мл	181,00 – 470,70 пг/мл	73	
MMP9	Сопутствующих заболеваний нет	459,00 нг/мл	302,00 – 630,00 нг/мл	285	0,639
	Сопутствующие заболевания есть	462,00 нг/мл	311,50 – 684,70 нг/мл	65	
Ang2	Сопутствующих заболеваний нет	2340,00 пг/мл	1851,50 – 2902,25 пг/мл	290	0,156
	Сопутствующие заболевания есть	2204,00 пг/мл	1819,25 – 2624,50 пг/мл	64	
TGF-β1	Сопутствующих заболеваний нет	6592,50 пг/мл	4057,50 – 10852,50 пг/мл	34	0,121
	Сопутствующие заболевания есть	11797,50 пг/мл	7781,25 – 15468,75 пг/мл	14	
PDGF –BB	Сопутствующих заболеваний нет	2246,70 пг/мл	2036,59 – 2456,81 пг/мл	56	0,104
	Сопутствующие заболевания есть	2603,62 пг/мл	2147,55 – 3059,69 пг/мл	21	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

У 73(18,4%) пациентов из 396 выявлено наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, гипохромная анемия). При базовые уровни факторов VEGF, MMP9, Ang2, PDGF BB не имели статистически значимых различий в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний ($p = 0,154$, $p = 0,639$, $p = 0,154$, $p = 0,104$ соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, t–критерий Стьюдента).

Таким образом, не обнаружено связи повышения уровня факторов ангиогенеза с полом, возрастом, наличием сопутствующей патологии, локализацией АВМ (супра- и субтенторально расположенных).

3.2 Особенности морфометрии артериовенозных мальформаций и их связь с молекулярным статусом пациентов (наличие анатомических особенностей кровоснабжения и дренирования артериовенозных мальформаций и их взаимосвязь с базовым уровнем факторов ангиогенеза)

Наиболее востребованной в клинической практике является система градационного деления АВМ по степени хирургического риска, предложенная R.F. Spetzler, N.A. Martin в 1986 г. Классификация учитывает максимальный размер клубка АВМ (без учета дренирующих вен), наличие глубокого венозного дренирования (под глубокими венозными коллекторами понимаются дренирующие вены, впадающие в систему вены Галена) и локализацию АВМ в функционально значимых зонах (функционально значимыми зонами являются: двигательные и чувствительные зоны коры, речевые зоны, зрительная кора, зрительный бугор, гипоталамус, внутренняя капсула, ствол мозга, ядра и ножки мозжечка). Сумма баллов указывает на ее градационную степень от I до V. Модификация (Lawton M.T., Kim H., 2010) этой классификации с дополнением ее возрастом пациента, фактом наличия кровоизлияния и диффузного строения клубка мальформации позволяет оценить степень риска микрохирургического удаления АВМ. АВМ низкой степени риска соответствует сумма $< 2-4$ балла, высокой — > 7 баллов.

Нами была проанализирована взаимосвязь уровня базовых факторов ангиогенеза у пациентов с АВМ разной градации по шкале Spetzler-Martin.

Таблица 16 – Связь уровня базовых факторов ангиогенеза и АВМ разной градации по шкале Spetzler-Martin

Факторы ангиогенеза	Градация по Spetzler-Martin (S-M)	Уровень факторов ангиогенеза			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
VEGF	S-M I	331,70 пг/мл	227,25 – 408,75 пг/мл	22	0,032*
	S-M II	346,00 пг/мл	183,00 – 470,00 пг/мл	77	
	S-M III	397,00 пг/мл	295,25 – 425,00 пг/мл	186	
	S-M IV	298,00 пг/мл	276,50 – 473,30 пг/мл	63	
	S-M V	282,50 пг/мл	181,00 – 533,25 пг/мл	48	
MMP9	S-M I	414,90 нг/мл	334,00 – 711,88 нг/мл	22	0,041*
	S-M II	450,00 нг/мл	302,25 – 608,50 нг/мл	67	
	S-M III	500,70 нг/мл	305,00 – 675,35 нг/мл	160	
	S-M IV	477,00 нг/мл	299,75 – 512,75 нг/мл	60	
	S-M V	468,60 нг/мл	322,00 – 670,00 нг/мл	41	
Ang2	S-M I	2107,50 пг/мл	2125,00 – 3085,00 пг/мл	20	0,674
	S-M II	2238,00 пг/мл	1871,00 – 2751,00 пг/мл	71	
	S-M III	2342,00 пг/мл	1813,00 – 2826,75 пг/мл	164	
	S-M IV	2393,00 пг/мл	1919,00 – 2791,00 пг/мл	57	
	S-M V	2402,50 пг/мл	1727,50 – 3083,25 пг/мл	42	
TGF-β1	S-M I	0	0 – 0	0	0,050*
	S-M II	4485,00 пг/мл	1600,00 – 5460,00 пг/мл	9	
	S-M III	8070,00 пг/мл	5175,00 – 10620,00 пг/мл	23	
	S-M IV	10365,00 пг/мл	6825,00 – 11295,00 пг/мл	9	
	S-M V	11260,00 пг/мл	10895,00 – 12342,50 пг/мл	7	
PDGF-BB	S-M I	2620,00 пг/мл	2620,00 – 2620,00 пг/мл	1	0,026*
	S-M II	2560,00 пг/мл	1940,00 – 2935,00 пг/мл	16	
	S-M III	2260,00 пг/мл	1700,00 – 2727,00 пг/мл	35	
	S-M IV	2240,00 пг/мл	1990,50 – 2890,00 пг/мл	12	
	S-M V	2220,00 пг/мл	1733,00 – 2460,00 пг/мл	13	

Как видно из таблицы 16, в нашем исследовании АВМ, относящиеся к низкой градации Spetzler-Martin (I и II) составили 25% (у 99 из 396 больных), 75% мальформаций (297 из 396 пациентов) имели высокую градацию III-V. У всех пациентов медиана уровня VEGF была выше контрольных значений, при этом у АВМ градации по Spetzler-Martin III даже в нижнем квартиле уровень VEGF был выше средних контрольных значений. Базовый уровень MMP9 также был выше уровня контрольных значений у всех пациентов с АВМ градации по Spetzler-Martin II-V, только у АВМ градации по Spetzler-Martin I базовый уровень MMP9 был ниже средних контрольных значений. Такая же особенность выявлена при анализе

базового уровня Ang2. Уровень TGF- β 1 и PDGF-BB у всех проанализированных мальформаций был ниже уровня контрольных значений. Выявлено статистически значимое нарастание базовых средних повышенных уровней факторов VEGF, MMP 9, ($p = 0,032$, $p = 0,041$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса) от АВМ низкой градации по анализируемой шкале до АВМ высокой градации по шкале Spetzler-Martin, и тенденция к дальнейшему снижению пониженного базового уровня TGF- β 1 и PDGF-BB от АВМ низкой градации по анализируемой шкале до АВМ высокой градации по шкале Spetzler-Martin, различия между градациями были статистически значимыми ($p = 0,050$, $p = 0,026$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса). Таким образом, все мальформации демонстрируют высокие уровни VEGF, MMP 9, Ang2 и низкие уровни TGF- β 1 и PDGF-BB. Повышенные базовые факторы ангиогенеза VEGF, MMP 9, Ang2 обуславливают тенденцию к росту АВМ, а сниженные TGF- β 1 и PDGF-BB определяют наибольшие деформационные изменения венозных коллекторов, преимущественно при АВМ высокой градации по Spetzler-Martin.

Изучены особенности артериального кровоснабжения и венозного оттока от АВМ, а также их взаимосвязь с уровнями факторов ангиогенеза. Из особенностей венозного оттока от АВМ в нашем исследовании отдельно рассмотрены высокопоточковые доминирующие дренирующие вены (основной и наиболее крупный эфферент с диаметром вены в 3-4 раза больше её средних размеров в норме и с началом контрастирования ее в раннюю артериальную фазу) и наличие изолированного глубинного венозного дренажа. (Таблица 17)

Таблица 17 – Связь типа клинического течения АВМ и наличия в структуре мальформации высокопотоковой дренирующей вены

Тип течения	Высокопотоковая дренирующая вена		Р
	Высокопотоковой вены нет	Высокопотоковая вена есть	
Геморрагический тип (n= 217)	63 (43,4%)	154 (61,4%)	< 0,001*
Эпилептический тип (n= 168)	74 (51,0%)	94 (37,5%)	
Торпидный тип (n= 11)	8 (5,5%)	3 (1,2%)	
Итого	145(100%)	251(100%)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

В нашем исследовании из 396 больных с АВМ у 63% пациентов выявлено наличие высокопотоковой доминирующей вены, которая встречалась при геморрагическом типе течения почти вдвое чаще (61,4% против 37,5%). При этом у 154(70,9%) из 217 пациентов с геморрагическим типом течения выявлено наличие этой особенности венозного дренирования, в то время как при эпилептическом типе течения - только у 94 (55,9%) из 168 пациентов была выявлена высокопотоковая вена, различия были достоверными ($p < 0,001$) (Хи-квадрат Пирсона).

В таблице 18 представлена взаимосвязь типа клинического течения АВМ с наличием в структуре мальформации глубинного венозного дренажа.

Таблица 18 – Взаимосвязь типа клинического течения АВМ с наличием в структуре мальформации глубинного венозного дренажа

Тип течения	Глубинный венозный дренаж		Р
	глубинного дренажа нет	глубинный дренаж есть	
Геморрагический тип (n= 217)	74 (43,0)	143 (63,8)	< 0,001*
Эпилептический тип (n= 168)	89 (51,7)	79 (35,3)	
Торпидный тип (n= 11)	9 (5,2)	2 (0,9)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

При анализе таблицы выявлено, что из 396 АВМ у 224(56,6%) больных выявлено наличие глубинного венозного дренажа, у 143(65,9%) из 217 пациентов с геморрагическим типом течения был выявлен глубинный дренаж ($p < 0,001$) при этом при эпилептическом типе течения у 79(47%) из 168 пациентов с АВМ выявлена такая особенность венозного дренирования. При АВМ высокой градации по шкале Spetzler-Martin, расположенных на конвекситальной и базальной поверхности мозга, вблизи синусов твердой мозговой оболочки, участие в их кровоснабжении могут принимать оболочечные ветви наружной сонной артерии. Нами проведен анализ связи градации по Spetzler-Martin с участием в кровоснабжении АВМ оболочечных ветвей наружной сонной артерии (Таблица 19)

Таблица 19 – Связь особенностей афферентов в виде участия в кровоснабжении АВМ ветвей наружной сонной артерии с АВМ разной градации по шкале Spetzler-Martin

Градация по Spetzler-Martin	Особенности афферентов АВМ		Р
	Участия наружной сонной артерии нет	Участие наружной сонной артерии в питании АВМ есть	
Градация по Spetzler-Martin 1	20 (7,0%)	2 (1,8%)	< 0,001*
Градация по Spetzler-Martin II	66 (23,1%)	11 (10,0%)	
Градация по Spetzler-Martin III	144 (50,3%)	42 (38,2%)	
Градация по Spetzler-Martin IV	39 (13,6%)	24 (21,8%)	
Градация по Spetzler-Martin V	17 (5,9%)	31 (28,2%)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

В соответствии с представленной таблицей, у 286 пациентов в кровоснабжении АВМ не принимала участия наружная сонная артерия, у 110 АВ выявлена наружная сонная артерия как один из изначальных источников кровоснабжения. Наиболее характерно участие оболочечной артерии в кровоснабжении АВМ высокой градации (III-V по шкале Spetzler-Martin) (88,2% у 97 из 110 больных), нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами была проанализировано влияние особенностей венозного дренирования АВМ (наличия глубинного типа венозного дренирования, высокопоточковой доминирующей вены) на уровни базовых факторов ангиогенеза (Таблица 20).

Таблица 20 – Связь уровня базовых факторов ангиогенеза с особенностями венозного дренирования АВМ

Факторы ангиогенеза	Наличие особенностей венозного дренирования	Базовые уровни факторов ангиогенеза			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
1	2	3	4	5	6
VEGF	Нет особенностей венозного дренирования	277,50 пг/мл	173,00 – 441,00 пг/мл	145	0,432
	Есть особенности венозного дренирования	300,00 пг/мл	185,50 – 450,00 пг/мл	251	
MMP9	Нет особенностей венозного дренирования	444,00 нг/мл	288,00 – 666,50 нг/мл	131	0,931
	Есть особенности венозного дренирования	486,60 нг/мл	309,50 – 618,90 нг/мл	219	
Ang2	Нет особенностей венозного дренирования	2218,00 пг/мл	1872,00 – 2716,25 пг/мл	130	0,599
	Есть особенности венозного дренирования	2339,00 пг/мл	1813,00 – 2907,50 пг/мл	224	
TGF-β1	Нет особенностей венозного дренирования	8763,06 пг/мл	4795,11 – 9704,42 пг/мл	17	0,029*
	Есть особенности венозного дренирования	6931,05 пг/мл	5149,57 – 10489,56 пг/мл	31	

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6
PDGF-BB	Нет особенностей венозного дренирования	2420,00 пг/мл	1720,00 – 2800,00 пг/мл	25	0,037*
	Есть особенности венозного дренирования	2106,50 пг/мл	1854,00 – 2760,00 пг/мл	52	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При анализе таблицы 20 выявлена достоверная связь более низкого базового уровня PDGF-BB ($p = 0,037$) и TGF- β 1 ($p = 0,029$) с особенностями венозного дренирования АВМ (наличия глубинный тип венозного дренирования, высокопоточковой доминирующей вены и венозных лакун), и не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,432$, $p = 0,931$, $p = 0,599$) при анализе связи базового уровня VEGF, MMP9, Ang2 с особенностями венозного дренирования (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, t–критерий Стьюдента, U–критерий Манна–Уитни). Это подтверждает роль PDGF-BB и TGF- β 1 в формировании патологических венозных коллекторов АВМ.

Нами проанализирована связь базовых факторов ангиогенеза с участием в кровоснабжении АВМ оболочечных ветвей наружной сонной артерии (Таблица 21).

Таблица 21 – Анализ связи базовых факторов ангиогенеза с участием в кровоснабжении АВМ оболочечных ветвей наружной сонной артерии

Факторы ангиогенеза	Участие наружной сонной артерии в кровоснабжении АВМ	Базовые уровни факторов ангиогенеза			P
		Me	$Q_1 - Q_3$	N	
1	2	3	4	5	6
VEGF	Не принимает участие	281,25 пг/мл	176,25 – 439,00 пг/мл	286	0,028*
	Принимает участие	295,50 пг/мл	186,75 – 533,50 пг/мл	110	
MMP 9	Не принимает участие	442,10 нг/мл	288,00 – 648,60 нг/мл	252	0,117
	Принимает участие	494,00 нг/мл	356,75 – 627,50 нг/мл	98	

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6
Ang2	Не принимает участие	2330,50 пг/мл	1856,00 – 2898,75 пг/мл	260	0,363
	Принимает участие	2264,00 пг/мл	1779,25 – 2695,75 пг/мл	94	
TGF-β1	Не принимает участие	8029,46 пг/мл	6456,52 – 9602,40 пг/мл	37	0,016*
	Принимает участие	8891,91 пг/мл	5553,46 – 12230,36 пг/мл	11	
PDGF-BB	Не принимает участие	2452,51 пг/мл	2217,99 – 2687,03 пг/мл	59	0,044*
	Принимает участие	1988,2 пг/мл	1694,59 – 2282,41 пг/мл	18	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В соответствии с представленной таблицей, при сопоставлении базового уровня VEGF, PDGF-BB и TGF-β1 и участия в кровоснабжении АВМ ветвей наружной сонной артерии, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,028$, $p = 0,044$, $p = 0,016$ соответственно) остальные факторы ангиогенеза не продемонстрировали статистически значимых различий в зависимости от участия в кровоснабжении АВМ ветвей наружной сонной артерии ($p = 0,117$, $p = 0,363$ соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, t–критерий Стьюдента). Поскольку в нашем материале 75% АВМ были высокой градации по шкале Spetzler-Martin, и у 88,2% из них выявлено наличие афферентов из наружной сонной артерии, поэтому особенности базовых уровней факторов ангиогенеза характерны для АВМ высокой градации Spetzler-Martin (повышенный VEGF и сниженный уровень PDGF-BB и TGF-β1).

Таким образом, при анализе связи уровня базовых факторов ангиогенеза с морфометрическими особенностями АВМ выявлены следующие статистически значимые параметры: более высоким был уровень VEGF при АВМ высокой градации по Spetzler-Martin, отмечен более высокий уровень базовых средних повышенных уровней факторов VEGF, MMP 9, Ang2 при АВМ высокой градации по Spetzler-Martin и более сниженный базовый уровень TGF-β1 и PDGF-BB при АВМ высокой градации по Spetzler-Martin. При участии в кровоснабжении АВМ ветвей наружной сонной артерии, более низким был уровень PDGF-BB и TGF-β1 и

высокой уровень VEGF. При наличии глубинного типа венозного дренирования и высокопоточковой доминирующей вены выявлены более низкие базовые уровни PDGF-BB ($p = 0,037$) и TGF- $\beta 1$ ($p = 0,029$).

3.3 Взаимосвязь клинической формы течения церебральных артериовенозных мальформаций с молекулярными статусом пациентов (особенности факторов ангиогенеза при геморрагическом и эпилептическом типе течения)

Геморрагический тип течения демонстрировали 217(54,8%) из 396 мальформаций, у 168(42,4%) из 396 больных был выявлен эпилептический синдром и у 11 (2,8%) больных - АВМ имели торпидное течение.

Нами был проанализирована связь манифестации АВМ и локализации (Таблица22).

Таблица 22 – Связь манифестации АВМ и локализации

Локализация АВМ	Тип течения			Р
	Геморрагический тип	Эпилептический тип	Торпидный тип	
Супратенториальные АВМ	188 (86,6%)	163 (97,0%)	11 (100,0%)	< 0,001* РГеморрагический тип – Эпилептический тип = 0,001
Субтенториальные АВМ	29 (13,4%)	5 (3,0%)	0 (0,0)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

При сопоставлении локализации мальформации и клинического типа течения выявлено, что среди 362 АВМ супратенториальной локализации 188(52%) пациентов переносили внутричерепные кровоизлияния, при этом из 34 мальформаций субтенториальной локализации 29(85,3%) перенесли внутричерепное кровоизлияние (различия были достоверными ($p <$

0,001) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)). То есть, в нашем материале субтенториальные мальформации достоверно чаще супратенториальных имели геморрагический тип течения.

Нами была проанализирована зависимость уровня базовых факторов ангиогенеза от типа клинического течения АВМ (Таблица 23).

Таблица 23 – Зависимости уровня базовых факторов ангиогенеза от типа клинического течения АВМ

Факторы ангиогенеза	Тип течения	Базовые уровни факторов ангиогенеза			Р
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
VEGF	Геморрагический тип	342,10 пг/мл	208,00 – 548,00 пг/мл	217	РЭпилептический тип – Геморрагический тип < 0,001
	Эпилептический тип	266,00 пг/мл	169,00 – 373,48 пг/мл	168	
	Торпидный тип	217,80 пг/мл	150,00 – 333,70 пг/мл	11	
MMP 9	Геморрагический тип	515,00 пг/мл	372,00 – 709,98 пг/мл	192	РЭпилептический тип – Геморрагический тип < 0,001
	Эпилептический тип	385,00 пг/мл	260,25 – 527,00 пг/мл	151	
	Торпидный тип	273,00 пг/мл	254,00 – 412,50 пг/мл	7	
Ang2	Геморрагический тип	2399,00 пг/мл	1880,75 – 2959,25 пг/мл	190	0,147
	Эпилептический тип	2235,00 пг/мл	1807,75 – 2704,00 пг/мл	156	
	Торпидный тип	1682,00 пг/мл	1656,00 – 3156,00 пг/мл	8	
TGF-β1	Геморрагический тип	9870,00 пг/мл	6702,50 – 12907,50 пг/мл	23	0,033*
	Эпилептический тип	6240,00 пг/мл	4631,25 – 11358,75 пг/мл	22	
	Торпидный тип	5360,00 пг/мл	3560,50 – 8260,00 пг/мл	3	
PDG-BB	Геморрагический тип	2401,65 пг/мл	2092,35 – 2710,95 пг/мл	37	0,078
	Эпилептический тип	2248,69 пг/мл	1943,14 – 2554,23 пг/мл	32	
	Торпидный тип	2459,00 пг/мл	1999,45 – 2918,55 пг/мл	8	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

При анализе таблицы выявлено, что базовый уровень VEGF, MMP 9 и TGF-β1 при геморрагическом типе течения АВМ был достоверно выше, чем при других

вариантах течения заболевания ($p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,033$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса, F–критерий Фишера). При оценке связи среднего базового уровня Ang2, PDGF-BB, с типом течения АВМ не удалось выявить значимых различий ($p = 0,147$, $p = 0,078$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса). При анализе взаимосвязи типа клинического течения АВМ с наличием в структуре мальформации глубинного венозного дренажа выявлены достоверные различия (Таблица 24).

Таблица 24 – Взаимосвязь типа клинического течения АВМ с наличием в структуре мальформации глубинного венозного дренажа

Тип течения	Глубинный венозный дренаж		Р
	глубинного дренажа нет	глубинный дренаж есть	
Геморрагический тип n=217	74 (43,0)	143 (63,8)	< 0,001*
Эпилептический тип n=168	89 (51,7)	79 (35,3)	
Торпидный тип n=11	9 (5,2)	2 (0,9)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

При анализе таблицы 24 выявлено, что из 396 АВМ у 224 (56,6%) больных выявлено наличие глубинного венозного дренажа, и у 143(65,9%) из 217 пациентов с геморрагическим типом течения был выявлен глубинный дренаж, а при эпилептическом типе течения практически вдвое реже, чем при геморрагическом типе течения (у 79(35.3%)) выявлена такая особенность венозного дренирования (выявлены достоверные различия ($p < 0,001$)). Такая же закономерность выявлена при анализе взаимосвязи типа клинического течения АВМ с наличием в структуре мальформации высокопоточковой дренирующей вены (Таблица 25).

Таблица 25 – Анализ взаимосвязи типа клинического течения АВМ с наличием в структуре мальформации высокопотоковой дренирующей вены

Тип течения	Наличие высокопотоковой дренирующей вены		Р
	Высокопотоковой вены нет	Высокопотоковая вена есть	
Геморрагический тип (n =217)	63 (43,4%)	154 (61,4%)	< 0,001*
Эпилептический тип (n =168)	74 (51,0%)	94 (37,5%)	
Торпидный тип (n =11)	8 (5,5%)	3 (1,2%)	
Итого	145(100%)	251(100%)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

В нашем исследовании из 396 больных с АВМ у 251(63,4%) пациентов выявлено наличие высокопотоковой доминирующей вены, которая встречалась в структуре АВМ при геморрагическом типе течения почти вдвое чаще (61,4% против 37,5%) по сравнению с эпилептическим типом течения (статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)). Анализ базового уровня факторов ангиогенеза продемонстрировал связь более низкого базового уровня PDGF-BB ($p = 0,037$) и TGF- β 1($p = 0,029$) с особенностями венозного дренирования АВМ (наличия глубинный тип венозного дренирования, высокопотоковой доминирующей вены и венозных лакун).

Таким образом, выявлены достоверные различия базовых уровней факторов ангиогенеза и типа течения АВМ. Так, геморрагический тип течения чаще встречался при субтенториальных АВМ и при наличии особенностей венозного дренирования (глубинного дренажа и высокопотоковой доминирующей вены с лакунами), при этом средний базовый уровень VEGF, MMP 9 и TGF- β 1 при геморрагическом типе течения АВМ был существенно выше, чем при других типах течения, что свидетельствует о роли внутричерепного кровоизлияния в динамике факторов ангиогенеза.

3.4 Динамика факторов ангиогенеза в зависимости от степени исключения артериовенозных мальформаций

Проанализирована динамика факторов ангиогенеза до и после первого этапа эмболизации у 396 больных. В результате первого этапа операции частичная эмболизация (разного объема: эмболизация спиралями, минимальная, частичная и субтотальная) была достигнута у 311(78,5%) из 396 больных, тотальная эмболизация выполнена у 84(21,2%) из 396 пациентов. Летальный исход зарегистрирован у 5(1,2%) больных из 396 (у 1 пациента после тотальной эмболизации, у 4 больных - после частичной).

Нами проведен анализ динамики факторов ангиогенеза до и после операции и их взаимосвязь с результатами операций.

Таблица 26 –Сравнение уровней базовых факторов ангиогенеза и уровней факторов ангиогенеза после первого этапа эмболизации

Результат операции	Оценка факторов до (0) и после (1) операции	Уровень факторов ангиогенеза			P
		Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	N	
1	2	3	4	5	6
Минимальная эмболизация	VEGF 0	286,00 пг/мл	180,22 – 346,50 пг/мл	13	< 0,001 *
	VEGF 1	295,10 пг/мл	183,50 – 380,85 пг/мл		
Эмболизация аневризмы	VEGF 0	286,00 пг/мл	180,22 – 346,50 пг/мл	13	
	VEGF 1	298,00 пг/мл	213,00 – 409,00 пг/мл		
Частичная эмболизация	VEGF 0	301,65 пг/мл	185,75 – 461,50 пг/мл	184	
	VEGF 1	346,00 пг/мл	224,00 – 544,75 пг/мл	184	
Субтотальная эмболизация	VEGF 0	272,00 пг/мл	178,00 – 438,00 пг/мл	97	
	VEGF 1	342,00 пг/мл	193,00 – 492,80 пг/мл	97	
Тотальная эмболизация	VEGF 0	293,25 пг/мл	182,00 – 439,50 пг/мл	84	
	VEGF 1	233,50 пг/мл	175,00 – 262,50 пг/мл	84	
Летальный исход	VEGF 0	315,00 пг/мл	243,00 – 358,00 пг/мл	5	
	VEGF 1	440,00 пг/мл	376,00 – 452,00 пг/мл	5	

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5	6
Минимальная эмболизация	MMP9-0	435,00 пг/мл	293,75 – 580,97 пг/мл	13	
	MMP9-1	595,15 пг/мл	473,00 – 704,25 пг/мл	12	
Эмболизация аневризмы	MMP9-0	435,00 пг/мл	293,75 – 580,97 пг/мл	13	
	MMP9-1	663,30 пг/мл	543,00 – 1118,50 пг/мл		
Частичная эмболизация	MMP9-0	481,00 пг/мл	297,50 – 668,90 пг/мл	167	< 0,001 *
	MMP9-1	658,00 пг/мл	386,00 – 957,00 пг/мл	167	
Субтотальная эмболизация	MMP9-0	469,00 пг/мл	338,40 – 578,50 пг/мл	83	
	MMP9-1	647,00 пг/мл	435,00 – 858,35 пг/мл	80	
Тотальная эмболизация	MMP9-0	441,20 пг/мл	263,00 – 593,20 пг/мл	69	
	MMP9-1	359,50 пг/мл	287,75 – 445,00 пг/мл	68	
Летальный исход	MMP9-0	614,20 пг/мл	238,00 – 663,00 пг/мл	5	
	MMP9-1	1317,00 пг/мл	876,00 – 1397,00 пг/мл	5	
Минимальная эмболизация	Ang2 0	1735,30 пг/мл	1533,50 – 2619,00 пг/мл	14	0,333
	Ang2 1	2438,50 пг/мл	1702,50 – 2868,75 пг/мл	12	
Эмболизация аневризмы	Ang2 0	1735,30 пг/мл	1533,50 – 2619,00 пг/мл	12	
	Ang2 1	2674,50 пг/мл	2598,25 – 3128,50 пг/мл		
Частичная эмболизация	Ang2 0	2350,00 пг/мл	1889,00 – 2808,00 пг/мл	165	
	Ang2 1	2372,00 пг/мл	1974,75 – 3196,50 пг/мл	163	
Субтотальная эмболизация	Ang2 0	2300,50 пг/мл	1821,75 – 3045,25 пг/мл	86	
	Ang2 1	2462,00	1814,50 – 2926,00	86	
Тотальная эмболизация	Ang2 0	2263,50 пг/мл	1882,50 – 2898,75 пг/мл	73	
	Ang2 1	2174,00 пг/мл	1705,00 – 2497,00 пг/мл	73	
Летальный исход	Ang2 0	2408,00 пг/мл	1905,00 – 2614,00 пг/мл	5	
	Ang2 1	2550,00 пг/мл	2219,00 – 2990,00 пг/мл	5	
Минимальная эмболизация	0	0	0	0	Nan

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5	6
Эболизация аневризмы	TGF-β1 0	10365,00 пг/мл	7620,0 – 12960,0 пг/мл	5	
	TGF-β1 1	8212,50 пг/мл	6592,50 – 9858,75 пг/мл		
Частичная эмболизация	TGF-β1 0	10365,00 пг/мл	7620,0 – 12960,0 пг/мл	16	
	TGF-β1 1	12525,00 пг/мл	9000,0 – 15735,0 пг/мл		
Субтотальная эмболизация	TGF-β1 0	6390,00 пг/мл	3531,0 – 11227,5 пг/мл	11	
	TGF-β1 1	9180,00 пг/мл	5395,0 – 16320,0 пг/мл		
Тотальная эмболизация	TGF-β1 0	6075,00 пг/мл	3804,0 – 7518,75 пг/мл	16	
	TGF-β1 1	9062,50 пг/мл	7342,50 – 12867,0 пг/мл		
Летальный исход	0	0	0	0	
Минимальная эмболизация	0	0	0	0	
Эмболизация аневризмы	PDGF-BB 0	2320,00 пг/мл	1857,00 – 2580,00 пг/мл	5	p< 0,001
	PDGF-BB 1	3245,00 пг/мл	1396,82 – 7886,82 пг/мл		
Частичная эмболизация	PDGF-BB 0	2320,00 пг/мл	1857,00 – 2580,00 пг/мл	22	
	PDGF-BB 1	2731,50 пг/мл	2315,00 – 3009,50 пг/мл		
Субтотальная эмболизация	PDGF-BB 0	2192,00 пг/мл	1608,00 – 2600,00 пг/мл	17	
	PDGF-BB 1	2937,50 пг/мл	2630,00 – 3275,00 пг/мл		
Тотальная эмболизация	PDGF-BB 0	2360,00 пг/мл	1880,00 – 3060,00 пг/мл	33	
	PDGF-BB 1	3720,00 пг/мл	3383,75 – 3900,00 пг/мл		
Летальный исход	0	0	0	0	

При анализе динамики уровня VEGF у 396 пациентов до операции и после первого этапа операции выявлено, что любая частичная эмболизация приводит к росту уровня VEGF, наибольший рост наблюдается в группе субтотальной эмболизации. При этом наблюдается динамика в верхнем и нижнем квантиле: тенденция к уменьшению числа пациентов и роста среднего уровня этого показателя в нижнем квантиле и увеличения числа пациентов и роста среднего уровня этого показателя в верхнем квантиле. Наибольшая динамика роста уровня

VEGF наблюдалась у умерших пациентов. При выполнении тотальной эмболизации отмечается снижение уровня VEGF с восстановлением его до уровня контрольных значений, с динамикой в верхнем и нижнем квартиле: тенденция к уменьшению числа пациентов и снижения роста среднего уровня этого показателя в нижнем квартиле и снижение числа пациентов и снижения среднего уровня этого показателя в верхнем квартиле, до уровня средних контрольных значений. Таким образом, у всех пациентов при выполнении тотальной эмболизации происходит восстановление уровня VEGF до значений, принятых за нормальные. Различия были статистически достоверны ($p < 0,001$) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса).

Подобная динамика наблюдается и при оценке показателя MMP9. При анализе динамики уровня MMP9 у 350 пациентов до операции и после первого этапа операции выявлено, что любая частичная эмболизация приводит к росту уровня MMP9, наибольший рост наблюдается в группе субтотальной эмболизации. При этом наблюдается динамика в верхнем и нижнем квартиле: тенденция к уменьшению числа пациентов и роста среднего уровня этого показателя в нижнем квартиле и увеличения числа пациентов и роста среднего уровня этого показателя в верхнем квартиле. Наибольшая динамика роста уровня MMP9 наблюдалась у умерших пациентов. При выполнении тотальной эмболизации отмечается снижение уровня MMP9 с восстановлением его до уровня контрольных значений, с динамикой в верхнем и нижнем квартиле: тенденция к уменьшению числа пациентов и снижения роста среднего уровня этого показателя в нижнем квартиле и снижение числа пациентов и снижения среднего уровня этого показателя в верхнем квартиле, до уровня средних контрольных значений. Таким образом у всех пациентов при выполнении тотальной эмболизации происходит восстановление уровня MMP9 до значений, принятых за нормальные. Различия были статистически достоверны ($p < 0,001$). (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса)

Подобная тенденция в динамике уровней до операции и после первого этапа операции наблюдалась у 355 пациентов при оценке показателя Ang2, наибольший

рост уровня этого фактора был после минимальной эмболизации. Однако, при этом достоверной значимости в динамике результатов получено не было ($p=0,333$). Незначительные различия в количестве анализируемых образцов были связаны с техническими погрешностями при анализе материала, в связи с чем часть образцов была исключена из анализа.

Анализ динамики уровня PDGF-BB был выполнен у 77 пациентов до операции и после первого этапа операции, минимальной эмболизации выполнено не было, у 3 пациентов первым этапом выполнена эмболизация спиралями, частичная эмболизация достигнута у 41 пациентов, тотальное выключение АВМ выполнено у 33 больных. Базовый уровень этого фактора у всех обследованных больных был существенно ниже уровня, принятого за контрольный, при этом выявлено, что любая частичная эмболизация приводит к росту уровня PDGF-BB, наибольший рост наблюдается в группе субтотальной и тотальной эмболизации. При этом наблюдается динамика в верхнем и нижнем квартиле: тенденция к уменьшению числа пациентов и роста среднего уровня этого показателя в нижнем квартиле и увеличения числа пациентов и роста среднего уровня этого показателя в верхнем квартиле. Умерших пациентов в группе больных, у которых был исследован уровень PDGF-BB не было. При выполнении тотальной эмболизации у 33 пациентов отмечается значительный рост уровня PDGF-BB с восстановлением его до уровня контрольных значений, с динамикой в верхнем и нижнем квартиле: тенденция к уменьшению числа пациентов и увеличение роста среднего уровня этого показателя в нижнем квартиле и снижение числа пациентов и увеличение среднего уровня этого показателя в верхнем квартиле, до уровня средних контрольных значений. Таким образом, у всех пациентов при выполнении тотальной эмболизации происходит восстановление уровня PDGF-BB до значений принятых за нормальные. Различия были статистически достоверны ($p<0,001$).

Проанализировать закономерности динамики TGF- β 1 до и после операции достаточно сложно, из-за малого количества наблюдений (всего 48 больных, из них 16 пациентов с тотально выключенной АВМ и 18 пациентов с частично эмболизированной АВМ и 11 больных с субтотальным выключением, 3 пациентов

после эмболизации аневризмы спиралями) и разнонаправленной послеоперационной динамики уровней TGF- β 1: после частичной эмболизации АВМ уровень TGF- β 1 снижается, а после субтотального и тотального выключения АВМ растет, но не восстанавливаясь до уровня здоровых добровольцев. Статистически значимыми эти различия не являются (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса).

3.5 Динамика факторов ангиогенеза после тотального выключения артериовенозных мальформаций (критерии радикальности эмболизации)

Проанализированы результаты тотальной эмболизации церебральных АВМ у 154 (38,9%) из 396 пациентов. Для полного выключения АВМ понадобилось от 1 до 7 этапов эмболизации. Проведено сравнение уровня базовых факторов ангиогенеза с уровнем этих факторов после тотального выключения АВМ (Таблица 27)

Таблица 27 – Динамика уровней базовых факторов ангиогенеза и уровней факторов ангиогенеза после тотальной эмболизации

Оценка факторов до (0) и после (1) тотальной эмболизации	Уровень факторов ангиогенеза		
	Me	Q ₁ – Q ₃	N
VEGF 0	293,25 пг/мл	182,00 – 439,50 пг/мл	84
VEGF 1	233,50 пг/мл	175,00 – 272,50 пг/мл	84
MMP9-0	441,20 пг/мл	363,00 – 593,20 пг/мл	69
MMP9-1	431,50 пг/мл	387,75 – 445,00 пг/мл	68
Ang2 0	2263,50 пг/мл	1882,50 – 2898,75 пг/мл	73
Ang2 1	2174,00 пг/мл	1705,00 – 2497,00 пг/мл	73
TGF- β 1 0	6075,00 пг/мл	3804,0 – 7518,75 пг/мл	16
TGF- β 1 1	9062,50 пг/мл	7342,50 – 12867,0 пг/мл	
PDGF-BB 0	2360,00 пг/мл	1880,00 – 3060,00 пг/мл	33
PDGF-BB 1	3720,00 пг/мл	3383,75 – 3900,00 пг/мл	33

Таким образом, у всех пациентов при выполнении тотальной эмболизации происходит восстановление среднего уровня VEGF до значений, принятых за нормальные. Как выявлено уже при анализе таблицы 24, различия были

статистически достоверны ($p < 0,001$) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса). Так же у всех пациентов при выполнении тотальной эмболизации происходит восстановление среднего уровня MMP9 до значений принятых за нормальные, различия были статистически достоверны ($p < 0,001$) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса). При выполнении тотальной эмболизации у 33 пациентов отмечается значительный рост уровня PDGF-BB с восстановлением его до уровня контрольных значений, различия были статистически достоверны ($p < 0,001$).

Рисунок 13 демонстрирует результаты ангиографического исследования до и после тотальной эмболизации АВМ.

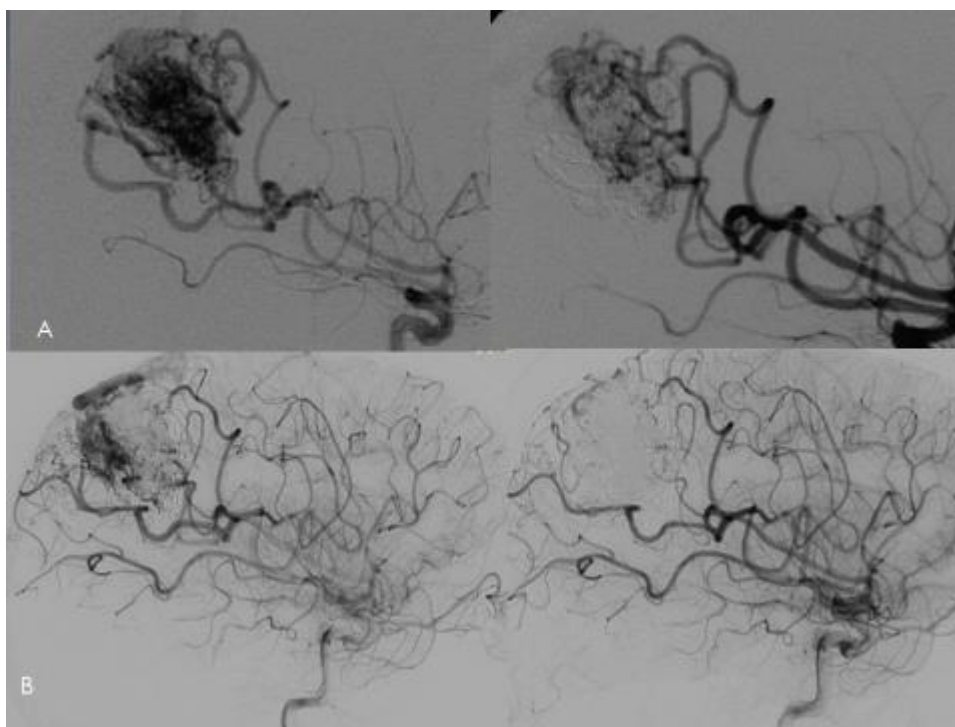


Рисунок 13 – Каротидные ангиограммы больного Л., 22 лет. Диагноз АВМ правой теменной и затылочной долей S-MIV, (ИБ №1471-11, ИБ № 2754-2011, до и после первого этапа эмболизации Базовые уровни факторов ангиогенеза 10.11.2011 VEGF– 721,7 pg/mL MMP-9 – 1227,1 ng/mL, ANG-2– 4465 pg/mL (A). И до и после тотальной эмболизации АВМ правой теменной доли (ИБ №2762-15, ИБ № 16486-17 (через 2 года после тотального выключения АВМ -контрольная ангиография). Уровни факторов ангиогенеза через сутки после операции 11.11.2015 VEGF– 261,3 pg/mL, MMP-9 – 437,8 ng/mL, ANG-2– 2785 pg/mL(B).

На рисунке 14 представлен пример ангиографически радикально выключенной АВМ правой затылочной и теменной долей в результате многоэтапной эмболизации.

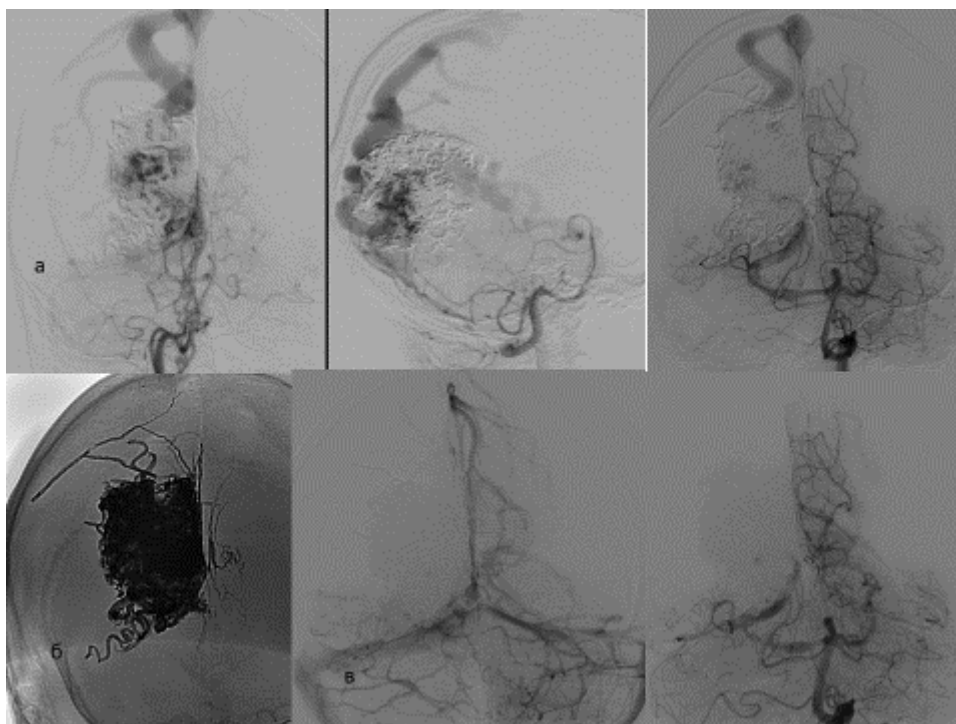
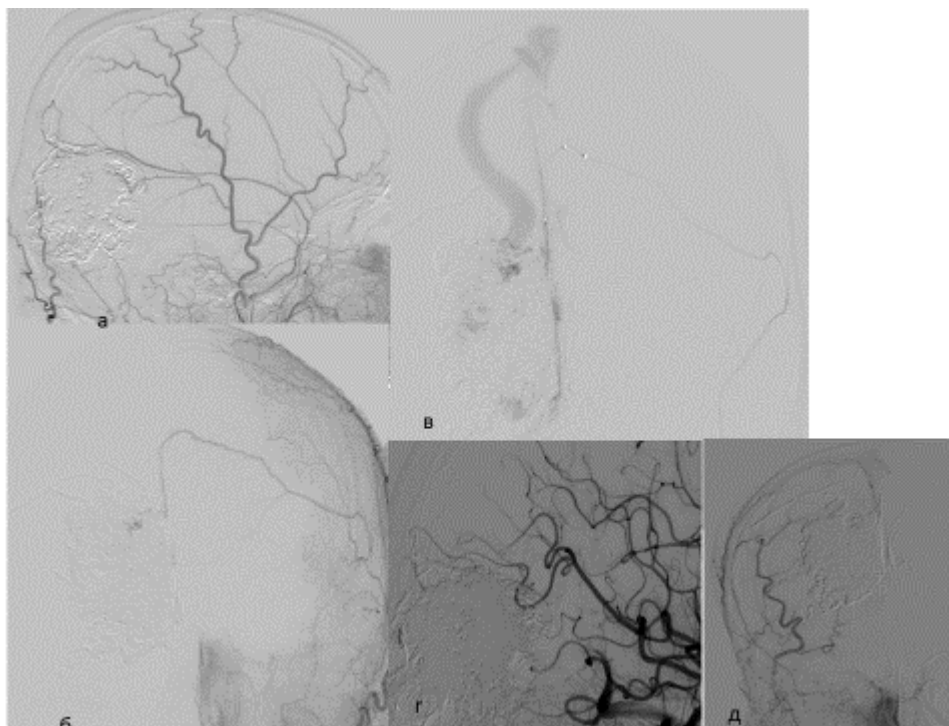


Рисунок 14 – Вертебральные ангиограммы больного У., 29 лет, ИБ№ 2605-15
 Диагноз: АВМ правой затылочной и теменной долей, S-MV до (а) и после
 радикальной эмболизации АВМ неадгезивной композицией(в), б-карст
 неадгезивного эмболизата.

Через сутки после операции отсутствует нормализация уровня VEGF при ангиографически полноценном выключении АВМ 15.01.2015: до операции VEGF– 367,2 pg/mL, MMP-9 – 480,3 ng/mL, ANG-2 – 1919 pg/mL 16.01.2015: после операции VEGF– 297,8 pg/mL, MMP-9 – 409,6 ng/mL ,ANG-2 – 2181 pg/mL

Через 3 года после операции проведена контрольная ангиография, при которой выявлено остаточное заполнение АВМ из бассейна наружной сонной артерии с противоположной стороны. Проведен очередной этап эмболизации АВМ неадгезивной композицией, после которого выявлена нормализация уровня VEGF и MMP9 (Рисунок 15).



Р
И
С

При проведении контрольной ангиографии выявлено появление остаточного заполнения АВМ из новообразованного афферента - противоположной наружной сонной артерии (а и б). Выполнен этап эмболизации АВМ неадгезивной композицией из НСА слева(в). Контрольные ангиограммы из внутренней сонной артерии (г) и наружной сонной артерии (д): достигнуто тотальное исключение АВМ. 11.08.2018: через сутки после операции нормализация уровней факторов ангиогенеза VEGF – 224 pg/mL, ММВ-9 – 417 ng/mL, ANG-2 – 2379 pg/mL

При анализе динамики уровня VEGF выявлено, что после ангиографически
Ангиографический результат до и после операции. Больной У., 29 лет, Диагноз:
тотальной АВМ эмболизацией неадаптивной композиции АВМ и ИБ№ 3450-18. Спрей и Martin,
эмболизации АВМ неадаптивной композицией, ИБ№ 3450-18.
через сутки после операции уровень VEGF не восстановился до уровня значений
принятых нами за нормальные. При дальнейшем наблюдении выявлено, что всех у
этих больных при контрольной ангиографии, выполненной через 8 -16 месяцев
после операции, радикального выключения АВМ не наблюдается, так как имеется
остаточное заполнение АВМ, потребовавшее повторной эмболизации. Таким
образом, если на контрольной ангиографии после операции мы видим полностью
выключенную АВМ, а уровень VEGF после операции остается повышенным,
говорить о радикальности выключения АВМ нельзя, а отсутствие нормализации
VEGF после эмболизации является критерием нерадикального выключения АВМ.

Частичная эмболизация АВМ, независимо от эмболизата, ведет к дальнейшему повышению уровня MMP-9 у больных с большими и гигантскими АВМ, а уровень VEGF во всех группах по Spetzler-Martin продолжает нарастать. Наличие феномена послеоперационного роста АВМ после частичной эмболизации объясняется тем, что у 70% больных с АВМ существуют дисбаланс молекулярных факторов роста с преобладанием индукторов ангиогенеза. Возникновение перестройки гемодинамики в частично эмболизированных АВМ, повышение уровня гипоксии и асептического воспаления с наличием предрасположенности к избыточному образованию ангиогенных факторов, приводит к образованию новых сосудов, активно принимающих участие в возобновлении кровоснабжения мальформации после нерадикального выключения. Тотальная эмболизация АВМ приводила к прекращению контакта крови с рецепторным полем в эндотелии сосудов АВМ и отсутствию выработки избыточного количества ангиогенных факторов. Всем пациентам с тотально эмболизированными АВМ выполнена контрольная ангиография через 6-11 месяцев после завершения лечения, подтвердившая радикальность выключения АВМ. Таким образом, отсутствие нормализации факторов ангиогенеза после эмболизации, может являться критерием нерадикального выключения АВМ.

3.6 Динамика факторов ангиогенеза на фоне лечения у пациентов с базовым нормальным или сниженным их уровнем

Выявлено, что 136 (34,3%) из 396 больных при базовом обследовании продемонстрировали низкий уровень VEGF (средний уровень 183 пг/мл, нижняя тертиль). Наибольшее количество больных 95(70%) из 136 с АВМ с низким уровнем факторов ангиогенеза было среди пациентов с II (56 (72,7%) из 77 больных) и V (39 больных(81,2%) из 48 пациентов) градацией по Spetzler-Martin.

Проанализирована динамика низких уровней VEGF в зависимости от радикальности эмболизации (Таблица 27).

Таблица 27 – Динамика низкого уровня VEGF на фоне лечения.

Уровень VEGF	Число пациентов с базовым низким уровнем факторов			
	Остался низким	Перешел в средний	Перешел в высокий	Всего
VEGF после первого этапа	97 (71,32%)	14(10,29%)	25(18,38%)	136 (100%)
VEGF после второго этапа	21(53,85%)	4(10,26%)	14 (35,90%)	39 (100%)
VEGF после 3-6 этапа	7 (70%)	2 (20%)	1(10%)	10 (100%)
VEGF после частичной эмболизации 1 этап	72(69,23%)	8 (7,69%)	24(23,08%)	104 (100%)
VEGF после тотальной эмболизации 1 этап	26 (80,00%)	6(20,00%)	0(0,00%)	32(100%)
VEGF после частичной эмболизации 2 этап	14(48,28%)	1(3,44%)	14(48,28%)	29 (100%)
VEGF после тотальной эмболизации 2 этап	5(62,50%)	3 (37,50%)	0 (0,00%)	8 (100%)
VEGF после частичной эмболизации 3-6 этап	6 (85,7%)	1(14,3%)	0 (0,00%)	7 (100%)
VEGF после тотальной эмболизации 3-6 этап	2 (66,6%)	1 (33,3%)	0 (0,00%)	3 (100%)

После частичной эмболизации уровень VEGF у 69,2% больных оставался низким, а у 23% перешел в высокий ($p=0,004$, статистически достоверные различия). После тотальной эмболизации у 80% пациентов уровень остался низким, а повышения до высокого не было выявлено вообще ($p=0,005$, статистически достоверные различия). После второго этапа низкими оставались только 48,3% уровней VEGF, в то время как высокими стали 48,3% уровней VEGF. После тотальной эмболизации в результате второго этапа эмболизации у 62,5% пациентов уровень остался низким, а повышения до высокого не было выявлено вообще ($p=0,002$, статистически достоверные различия). Таким образом, 34,3% пациентов

с АВМ имели базовый низкий уровень VEGF и у большинства больных, у которых АВМ исключена была тотально на фоне многоэтапной эмболизации он оставался низким, в то же время практически у половины пациентов (48,3%) на фоне частичной эмболизации уровень VEGF нарастал в динамике, что свидетельствует о том, что частичная эмболизации потенцирует рост VEGF даже в группе пациентов с базово низким его уровнем.

Выявлено несколько меньшее, чем больных с низким уровнем VEGF, количество больных с низким базовым уровнем MMP9 (средний уровень 300 нг/мл, нижняя тертиль) 124 (31,3%) из 396 больных. Наибольшее количество больных (88(71%) из 124) с АВМ с низким уровнем факторов ангиогенеза было среди пациентов с II (46(57%) из 77 больных) и IV (42(66,7%) из 63 больных) градацией по Градация по Spetzler-Martin. Проанализирована динамика низкого уровня MMP9 на фоне лечения(Таблица 28)

Таблица 28 - Динамика низкого уровня MMP9 на фоне лечения

MMP9 на фоне лечения	Число пациентов с базовым низким уровнем факторов			
	Остался низким	Перешел в средний	Перешел в высокий	Всего
MMP9 после первого этапа	62 50,00%	11 8,87%	51 41,13%	124 100%
MMP9 после второго этапа	14 42,42%	6 18,18%	13 39,39%	33 100%
MMP9 после 3-6 этапа	6 66,67%	3 33,33%	0	9 100%
MMP9 после частичной эмболизации 1 этап	38 40%	10 10,5%	47 49,5%	95 100%
MMP9 после тотальной эмболизации 1 этап	24 82,76%	1 3,45%	4 13,79%	29 100%
MMP9 после частичной эмболизации 2 этап	8 33,33%	5 20,83%	11 45,83%	24 100%
MMP9 после тотальной эмболизации 2 этап	5 71,43%	1 14,29%	1 14,29%	7 100%
MMP9 после частичной эмболизации 3-6 этап	2 40,00%	3 60,00%	0	5 100%
MMP9 после тотальной эмболизации 3-6 этап	4 100%	0	0	4 100%

После первого этапа лишь половина 50% АВМ сохраняли низкий уровень MMP9, у 8,87% пациентов уровень MMP9 поднялся до средней тертили, а у 41% стал высоким. Та же тенденция сохранилась и на протяжении 2-5 этапов эмболизации. Проанализирована динамика низких уровней MMP9 в зависимости от радикальности эмболизации. После частичной эмболизации на первом этапе уровень MMP9 у 40% больных оставался низким, а у половины (49,5%) перешел в высокий ($p=0,004$, статистически достоверные различия). После тотальной эмболизации у 82,8% пациентов уровень MMP9 остался низким, а повышение до высокого уровня выявлено у 13,7% ($p=0,002$, статистически достоверные различия). После второго этапа частичной эмболизации низким оставался уровень MMP9 только у 33,3% пациентов, в то время как высокими его значения стали у 45,8% больных ($p=0,05$, статистически достоверные различия). После тотальной эмболизации после второго этапа эмболизации у 71,4% пациентов уровень остался низким, а повышение до высокого было выявлено у 14,3%. После 3-5 этапов сохранилась та же тенденция, что свидетельствует о том, что частичная эмболизация резко активизирует уровень MMP9, в то время как тотальная эмболизация не влияет на низкий уровень MMP9 ($p=0,029$, статистически достоверные различия). Таким образом, низкий уровень MMP9 повышается после частичной эмболизации и остается низким после тотальной.

Базовый уровень PDGF-BB до операции был снижен у 55,8% больных (у 43 из 77 пациентов, уровень PDGF-BB выше уровня контрольной группы выявлен у 34 пациентов). Медиана для PDGF-BB составила 2880 пг/мл (Q1 нижняя квартиль 2360 пг/мл, Наибольшее количество больных 34(79%) из 43 с АВМ с низким уровнем PDGF-BB было среди пациентов с III (19 пациентов), IV (7 больных) и V(8 больных) градацией по Градация по Spetzler-Martin. После первого этапа лишь половина 53,7% АВМ сохраняли низкий уровень PDGF-BB, у 39,02% пациентов уровень PDGF-BB поднялся до средней тертили, а у 7,32% стал высоким. После второго и последующих этапов эмболизации у половины продолжал сохраняться низкий уровень, а у половины повышался, что

свидетельствует о продолжающем повышаться уровне PDGF-BB на фоне уменьшающегося от этапа к этапу степени шунтирующего процесса в АВМ.

Проанализирована динамика низких уровней PDGF-BB в зависимости от радикальности эмболизации (Таблица 29)

Таблица 29 Динамика низкого уровня PDGF-BB на фоне лечения

Фактор ангиогенеза	Число пациентов с базовым низким уровнем фактора			
	Остался низким	Перешел в средний	Перешел в высокий	Всего
PDGF-BB после первого этапа	24 53,66%	16 39,02%	3 7,32%	43 100%
PDGF-BB после второго этапа	5 50,00%	1 10,00%	4 40,00%	10 100%
PDGF-BB после 3-6 этапа	0	0	0	0
PDGF-BB после частичной эмболизации 1 этап	15 65,3%	6 26%	2 8,7%	23 100%
PDGF-BB после тотальной эмболизации 1 этап	7 35%	11 55%	2 10%	20
PDGF-BB после частичной эмболизации 2 этап	3 75,00%	1 25,00%	0	4
PDGF-BB после тотальной эмболизации 2 этап	1 17%	0	5 83%	6
PDGF-BB после частичной эмболизации 3-6 этап	2	3	0	5
PDGF-BB после тотальной эмболизации 3-6 этап	0	0	0	0

После частичной эмболизации на первом этапе уровень PDGF-BB у 65,3% больных оставался низким, а у 26% перешел в средний. После тотальной эмболизации у 35% пациентов уровень остался низким, а повысился до среднего у 55% ($p=0,007$). После второго этапа частичной эмболизации низкими оставались 75% уровней PDGF-BB, в то время как высоким уровень PDGF-BB стал у 25,0% пациентов. После тотальной эмболизации в результате второго этапа эмболизации у 17% пациентов уровень остался низким, а нормализация его была выявлена у 83%, что свидетельствует о том, что тотальная эмболизация приводит к повышению уровня PDGF-BB у большинства больных с низким уровнем PDGF-BB ($p=0,037$, статистически достоверные различия). Такая динамика была характерна только для пациентов с тотальной эмболизацией из трансвенозного доступа с

окклюзией начальных сегментов всех дренирующих АВМ вен. После 3-6 этапов тенденция сохранилась та же.

Резюме.

Изучение базового уровня молекулярных факторов роста у 396 пациентов с АВМ продемонстрировало, что он не связан с полом, возрастом наличием сопутствующих заболеваний и супра- или субтенторальной локализацией АВМ. При этом нами была выявлена общая закономерность, характерная для церебральных АВМ, демонстрирующая повышенные базовые уровни VEGF, MMP9, Ang2 и сниженные базовые уровни TGF- β 1 и PDGF-BB, более двух третей пациентов с АВМ демонстрировали, что базовый уровень всех изучаемых молекулярных ростовых факторов отличается от принятых нами за нормальные. Повышенные базовые факторы ангиогенеза VEGF, MMP 9, Ang2 обуславливают тенденцию к росту АВМ, а сниженные TGF- β 1 и PDGF-BB определяют наибольшие деформационные изменения венозных коллекторов, преимущественно при АВМ высокой градации по Spetzler-Martin. Выявлена достоверная связь более низкого базового уровня PDGF-BB ($p = 0,037$) и TGF- β 1 ($p = 0,029$) с выявленными высокопоточковыми доминирующими венами с венозными лакунами и глубинным типом венозного дренирования. Субтенториальные мальформации достоверно чаще супратенториальных имели геморрагический тип течения ($p = 0,002$).

После первого этапа операции частичная эмболизация была выполнена у 78,5%, тотальная эмболизация у 21,2%, летальный исход зарегистрирован у 5(1,2%) больных из 396 (у 1 пациента после тотальной эмболизации, у 4 больных после частичной). При анализе первого этапа операции выявлено, что частичная эмболизация не была достаточно эффективна, зачастую заключалась в выключении афферента адгезивном эмболизатором и не сопровождалась достаточным объемом выключения АВМ, а в результате это приводит к росту уровня VEGF после операции (наибольший рост наблюдается в группе субтотальной эмболизации). У всех пациентов при выполнении тотальной эмболизации происходит восстановление уровня VEGF до значений, принятых за нормальные. Всем

пациентам с тотально эмболизированными АВМ выполнена контрольная ангиография через 8-16 месяцев после завершения лечения, подтвердившая радикальность исключения АВМ, сопровождавшаяся проконтролированным нами нормальным уровнем VEGF. Тем не менее, у 7 пациентов при послеоперационной ангиографии, демонстрировавшей полностью исключенную АВМ, уровень VEGF через сутки после операции остался повышенным. При выполнении контрольной ангиографии у всех этих пациентов через 5-16 месяцев обнаружено остаточное функционирование мальформации, потребовавшее еще одного этапа эмболизации. Таким образом, отсутствие нормализации факторов ангиогенеза после эмболизации, может являться критерием нерадикального исключения АВМ (получен патент RU 2747661 № 2020123114 от 11.05.2021).

Наибольшая динамика роста уровня MMP9 наблюдалась у умерших пациентов. При выполнении тотальной эмболизации отмечается снижение уровня MMP9 с восстановлением его до уровня контрольных значений ($p < 0,001$). У всех пациентов при выполнении тотальной эмболизации происходит восстановление уровня PDGF-BB до значений, принятых за нормальные ($p < 0,001$).

Таким образом, изучение динамики ростовых молекулярных факторов на фоне проводимой эндоваскулярной эмболизации, осложнений операции и исходов дает основание для переосмысления существующего подхода к хирургическому лечению, направленному на снижение стимуляции неоангиогенеза в АВМ с достижением более безопасной радикальности.

В связи с этим для дальнейшего анализа влияния факторов ангиогенеза на развитие АВМ ее рост и рецидивирование после хирургического лечения, а также развитие осложнений наша когорта пациентов была разделена. Первая группа (271 пациент с АВМ) оперирована нами в 2010-2018 гг когда, в основном, эмболизация являлась частичной, часто ограничивалась проксимальным закрытием афферента АВМ, что приводило к рецидиву АВМ за счет стимуляции ангиогенеза. Низкая радикальность лечения с высоким количеством осложнений, во многом определяла низкую приверженность пациентов к повторному лечению. В этот период осуществлялся анализ динамики VEGF, MMP9 и Ang2, который позволил

сформулировать новый подход к тактике эмболизации АВМ, который был применен нами в период с 2019 по 2023 г у 125 пациентов (наша вторая группа больных). В отличие от прежней хирургической тактики применялась только методика интранидаальной эмболизации (интранидаальное позиционирование микрокатетера) с использованием неадгезивных эмболизатов, которая позволила эмболизировать с высокой радикальностью АВМ с различными анатомическими и физиологическими особенностями, в начале проводилась полноценная эмболизация периферических компартментов АВМ с отграничением тела АВМ от окружающего мозга (содержащего морфологические источники роста АВМ, а также большое количество клеток, вырабатывающих ангиогенные факторы) с сохранением афферентов и интактных сосудов, стремясь к полноценному выключению эмболизируемого компартмента. Такой подход максимально оптимизировал применение на финальном этапе трансвенозного доступа с использованием одного крупного дренажа и одного-двух катетеризируемых афферентов.

В дальнейшем мы подробно рассмотрим результаты лечения у пациентов этих двух групп.

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С АНЕВРИЗМАМИ

4.1 Особенности диагностики, клинического проявления АВМ-ассоциированных аневризм

Частота встречаемости АВМ-ассоциированных аневризм, по данным литературы варьирует в пределах 2,6–47% (Amin-Hanjani S., 2014, Orning J., 2016), что многократно выше частоты спорадических церебральных аневризм в популяции. Риск развития внутричерепного кровоизлияния при наличии АВМ-ассоциированных аневризм составляет 9,8% в год, тогда как при отсутствии такого сочетания кровоизлияния встречаются только у 1,7% больных с АВМ в год (Stein КР., 2019).

В нашем материале у 95 (24%) из 396 пациентов с церебральными АВМ выявлены АВМ-ассоциированные аневризмы (Таблица 30)

Таблица 30 – Характеристика АВМ-ассоциированных аневризм

АВМ-ассоциированные аневризмы	Число пациентов с аневризмами	%	95% ДИ
Аневризмы нет	301	76,0	60,7 – 77,5
Проксимальная потоковая аневризма	36	9,0	1,8 – 10,2
Дистальная потоковая аневризма	19	4,9	1,8 – 10,2
Интранидальная аневризма	31	7,8	8,1 – 20,9
Множественные аневризмы (проксимальные и интранидальные аневризмы)	9	2,3	1,3 – 13,2

Как видно из таблицы 30, у 36 из 95 пациентов были выявлены проксимальные аневризмы, у 19 больных - дистальные потоковые аневризмы, 31 пациент имел в компартменте АВМ только интранидальные аневризмы, у 8 пациентов с множественными аневризмами выявлены компартменты с

интранидальными аневризмами и у 1 пациента проксимальная потоковая аневризма. Точное количество интранидальных аневризм определить не всегда было возможным пока все имеющиеся афференты отдельно не контрастированы при суперселективной микроангиографии. У пациентов с гигантскими мальформациями выявление таких аневризм возможно после уменьшения нидуса АВМ в результате этапной эмболизации. В связи с этим, остается дискуссионным вопрос об истинной частоте встречаемости аневризм, сочетающихся с АВМ.

Нами была проведена оценка выявляемости АВМ-ассоциированных аневризм у пациентов разного пола (Таблица 31).

Таблица 31 – Встречаемость АВМ-ассоциированных аневризм у пациентов разного пола

Число больных с АВМ n =396	Пол		P
	Мужчины n=226	Женщины n=170	
АВМ без ассоциированных аневризм	179 (79,2)	122 (71,8)	0,420
АВМ с проксимальными потоковыми аневризмами	17 (7,5)	19 (11,2)	
АВМ с дистальными аневризмами	11 (4,9)	8 (4,7)	
АВМ с интранидальными аневризмами	16 (7,1)	15 (8,8)	
АВМ с множественными аневризмами	3(1,3)	6(3,5)	

Как видно из таблицы, встречаемость АВМ ассоциированных аневризм с полом не связана ($p = 0,420$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами был проведен анализ встречаемости АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами у пациентов разного возраста (Таблица 32).

Таблица 32 – Встречаемость АВМ-ассоциированных аневризм в пациентов разного возраста

Наличие АВМ ассоциированных аневризм	Средний возраст пациентов			P
	M $\pm$ SD	95%ДИ	Число пациентов	
1	2	3	4	5
АВМ без ассоциированных аневризм	37,37 $\pm$ 11,72	34,87 – 39,87	301	0,062
АВМ с проксимальными потоковыми аневризмами	48,83 $\pm$ 13,53	34,64 – 63,03	36	
АВМ с дистальными аневризмами	43,17 $\pm$ 11,55	31,05 – 55,29	19	

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5
АВМ с интранидальными аневризмами	36,06 ± 13,40	29,17 – 42,95	31	
АВМ с множественными аневризмами	44,44 ± 8,97	37,55 – 51,34	9	

Не обнаружено зависимости частоты встречаемости АВМ-ассоциированных аневризм от возраста больных ($p = 0,062$) (используемый метод: F–критерий Фишера).

Нами была проанализирована частота встречаемости АВМ-ассоциированных аневризм в структуре АВМ различной локализации.

Таблица 33 – Выявление АВМ-ассоциированных аневризм в структуре АВМ различной локализации.

Локализация АВМ	Число пациентов с АВМ и с АВМ ассоциированными аневризмами n=396					Рр
	Аневризмы нет n=301	АВМ с проксимальными аневризмами n=36	АВМ с дистальными аневризмами n=19	АВМ с интранидальными аневризмами n=31	АВМ с множественными аневризмами n=9	
Супратенториальная	275 (91,4)	32 (88,9)	18 (94,7)	28(90,3)	9 (100,0)	0,045*
Субтенториальная	26(8,6)	4 (11,1)	1(5,3)	3(9,7)	0 (0,0)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Как видно из таблицы 33, что при супратенториальных АВМ частота встречаемости АВМ-ассоциированных аневризм составила 24,6% (87 из 362 пациентов с супратенториальными АВМ), а при субтенториальных АВМ – 25% имели АВМ-ассоциированные аневризмы. Субтенториальные АВМ чаще сочетались с проксимальными потоковыми аневризмами (4(50%) из 8 АВМ-ассоциированных аневризм), а супратенториальные АВМ сочетались с проксимальными аневризмами у 32(36,8%) из 87 АВМ- ассоциированных аневризм, различия были значимыми ($p = 0,045$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Проанализирована зависимость частоты встречаемости АВМ с наличием АВМ-ассоциированных аневризм среди пациентов с маформациями разной градации по Spetzler-Martin.

Таблица 34 – Частота встречаемости АВМ-ассоциированных аневризм среди пациентов с АВМ разной градации по Spetzler-Martin

Классификация АВМ по Spetzler-Martin	Число пациентов с АВМ и с АВМ ассоциированными аневризмами n=396					P
	Аневризмы нет n=301	АВМ с проксимальными аневризмами n=36	АВМ с дистальными аневризмами n=19	АВМ с интранидальными аневризмами n=31	АВМ с множественными аневризмами n=9	
Spetzler-Martin I	20 (6,7)	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (0,03)	0 (0,0)	0,059
Spetzler-Martin II	62 (20,6)	4 (11,1)	5 (26,3)	5(26,3)	1 (11,1)	
Spetzler-Martin III	150 (49,8)	17 (47,2)	6(31,7)	9(29,0)	4 (44,4)	
Spetzler-Martin IV	43 (14,3)	6 (16,7)	4(21,0)	8(25,8)	2 (22,2)	
Spetzler-Martin V	26 (8,6)	8 (22,2)	4(21,0)	8(25,8)	2 (22,2)	

При анализе таблицы выявлено, АВМ-ассоциированные аневризмы чаще встречались при АВМ III градации по классификации Spetzler-Martin (36(37,9%) из 95 АВМ-ассоциированные аневризмы), при АВМ IV градации по классификации Spetzler-Martin АВМ-ассоциированные аневризмы встречались у 20(21%) из 95 АВМ-ассоциированных аневризм, но различия не были достоверными ($p = 0,059$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Был выполнен анализ связи типа клинического течения АВМ и наличия АВМ-ассоциированной аневризмы (Таблица 35).

Таблица 35 – Связь типа клинического течения АВМ с наличием АВМ-ассоциированной аневризмы

Тип течения АВМ	Число пациентов с АВМ и с АВМ ассоциированными аневризмами n=396					Р
	Аневризмы нет N =301	АВМ с проксимальными аневризмами n=36	АВМ с дистальными аневризмами n=19	АВМ с интранидальными аневризмами n=31	АВМ с множественными аневризмами n=9	
Геморрагический	152 (50,5)	32 (88,9)	10 (52,6)	21(67,7)	2(22,2)	0,009* Раневризмы нет – проксимальная аневризма = 0,005
Эпилептический	140 (46,5)	3 (8,3)	9(47,4)	9(29,0)	7(77,8)	
Торпидный	9 (3,0)	1 (2,8)	0(0,0)	1(3,3)	0(0,0)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

При анализе связи типа клинического течения АВМ с наличием АВМ-ассоциированных аневризм выявлено, что АВМ-ассоциированные аневризмы не были выявлены при геморрагическом клиническом типе течения в 50,5% наблюдений, и при эпилептическом типе – у 46,5% пациентов. Но при этом, геморрагический тип течения наблюдался у 64(67,4%) из 95 пациентов с АВМ, ассоциированными с аневризмами, а эпилептический тип течения был отмечен лишь у 27(28,4%) из 95 пациентов с АВМ, ассоциированными с аневризмами. Также, у 32 (88,9%) из 36 АВМ с проксимальными потоковыми аневризмами наблюдался геморрагический тип течения, что статистически достоверно чаще ($p=0,009$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), чем при эпилептическом типе (у 3 АВМ из 36(8,3%)), при торпидном типе течения АВМ ассоциированные потоковые аневризмы выявлены только в 2,8% (у 1 из 36 больных) наблюдений.

Таким образом, по нашим наблюдениям геморрагический тип течения достоверно чаще наблюдался при наличии АВМ-ассоциированных проксимальных аневризм. Такая же тенденция отмечена и при интранидальных аневризмах: у 21(67,7%) из 31 АВМ с интранидальными аневризмами наблюдался геморрагический тип течения и у 9 (29,0%) из 31 – эпилептический тип. Дистальные потоковые АВМ ассоциированные аневризмы практически с

одинаковой частотой встречались как при геморрагическом типе течения, так и при эпилептическом (52,7% и 47,4%). Субтенториальные АВМ сочетались с проксимальными потоковыми аневризмами в 50% наблюдений, но 29(85,3%) из 34 субтенториальных АВМ перенесли внутричерепное кровоизлияние, и среди них все 4 пациента с АВМ-ассоциированными проксимальными потоковыми аневризмами дебютировали кровоизлиянием и 3 пациента с интранидальными аневризмами также имели геморрагический тип течения.

Проанализировано сочетание АВМ-ассоциированных аневризм и особенностей венозного дренирования (Таблица 36)

Таблица 36 – Связь АВМ-ассоциированных аневризм с наличием глубокого дренажа в структуре АВМ

Наличие глубокого дренажа	Число пациентов с АВМ и с АВМ ассоциированными аневризмами n=396					P
	Аневризмы нет N =301	АВМ с проксимальными аневризмами n=36	АВМ с дистальными аневризмами n=19	АВМ с интранидальными аневризмами n=31	АВМ с множественными аневризмами n=9	
Нет глубокого дренажа	141 (46,8)	9 (25,0)	10 (52,6)	11 (35,5)	1(11,1)	0,239
Глубокий дренаж есть	160 (53,2)	27 (75,0)	9 (47,4)	20 (64,5)	8(88,9)	

Из анализа таблицы следует, что из 224 пациентов с АВМ с наличием глубинного венозного дренажа в структуре мальформации у 160 (53,2%) больного не выявлены АВМ-ассоциированные аневризмы ($p = 0,239$). Тем не менее, из 95 АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами 64 (67,4%) АВМ имели в структуре глубокий венозный дренаж, особенно часто при таком сочетании встречались проксимальные АВМ-ассоциированные аневризмы (75%) и множественные аневризмы (88,9%), в то время как отсутствие глубинного венозного дренажа выявлено только у 31(32,6%) из 95 АВМ, ассоциированными с аневризмами. Глубинный дренаж в структуре АВМ достоверно чаще сочетался с наличием

проксимальной и интранидаальной АВМ-ассоциированной аневризмы ($p=0,032$ и $p=0,043$ соответственно, Хи-квадрат Пирсона).

Проанализирована связь АВМ-ассоциированных аневризм с особенностью венозного дренирования в виде высокопоточковой фистулы (Таблица 37)

Таблица 37 – Встречаемость АВМ-ассоциированных аневризм среди АВМ с особенностью венозного дренирования в виде высокопоточковой фистулы

Наличие высокопоточкой фистулы	Число пациентов с АВМ и с АВМ ассоциированными аневризмами n=396					
	Аневризмы нет N =301	АВМ с проксимальными аневризмами n=36	АВМ с дистальными аневризмами n=19	АВМ с интранидаальными аневризмами n=31	АВМ с множественными аневризмами n=9	P
Высокопоточковой фистулы нет	115 (38,2)	12 (33,3)	4 (21,0)	11 (35,5)	3 (33,3)	0,044*
Высокопоточковая фистула есть	186 (61,8)	24 (66,7)	15(79,0)	20 (64,5)	6 (66,7)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

При анализе таблицы выявлено, что из 251 пациента с АВМ, имеющей высокопоточковую дренирующую вену было выявлено 65 (25,9%) АВМ, ассоциированных с аневризмами. В то же время, из 95 АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами у 65 (68,4%) больных встретился высокопоточковый венозный дренаж, и такое сочетание встречалось достоверно чаще ($p = 0,044$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Из 145 АВМ без наличия высокопоточковой доминирующей вены в структуре дренажей, только 30 (20,7%) АВМ имели АВМ ассоциированные аневризмы.

У 95 пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами выявлено 76 потоковых аневризм (49 проксимальных потоковых аневризм, 27 дистальные потоковые аневризмы) и 39 компартментов АВМ, содержащих интранидаальные аневризмы.

5 проксимальных потоковых аневризм были исключены с помощью микрохирургического клипирования, 3 дистальных потоковых аневризмы пока не

оперированы, 107 аневризм (68 потоковых аневризма и 39 компартментов АВМ с интраниадальными аневризмами) были оперированы эндоваскулярным способом. 34 аневризмы эмболизированы спиралями, 13 аневризм выключены спиралями с баллон-ассистенцией, спиралями со стент-ассистенцией радикально выключено 9 аневризм (из них 1 дистальная аневризма СМА в геморрагическом периоде), с помощью установки потокотклоняющего стента - 12 аневризм (7 дистальных потоковых и 5 проксимальных). Плановая установка стентов выполнялась на фоне стандартной двойной дезагрегантной терапии (плавикс 75 мг и аспирин 100 мг в сутки) назначенной на полгода, при этом частичная эмболизация мальформации проводилась как во время того же этапа операции (13 наблюдений), так и через 4-6 месяцев после установки стента (8 наблюдений). При возникновении необходимости (миграция витков спиралей в просвет несущего аневризму сосуда после дефляции баллона) интраоперационной установки ассистирующего стента, 2 больным назначалась нагрузочная доза – 2 таблетки 180 мг брилинты (3 пациентам). Несмотря на наличие функционирующей АВМ, ни в одной из 19 установок стентов, внутричерепных кровоизлияний не отмечено.

Нами был выполнен анализ способов лечения АВМ-ассоциированных аневризм.

Таблица 38 – Анализ способов лечения АВМ-ассоциированных аневризм.

Способ лечения аневризмы	Число оперированных АВМ с ассоциированными аневризмами n=107			Р
	АВМ с проксимальными аневризмами n=44	АВМ с дистальными аневризмами n=24	АВМ, содержащие компартменты с интранидальными аневризмами n=39	Р
Спирали	29 (65,9)	5 (20,8)	0 (0,0)	p < 0,001 *
Оникс	0 (0,0)	1 (4,2)	39 (100,0)	
Дивертер	5 (11,4)	7 (29,2)	0 (0,0)	
Спирали и баллон	6 (13,6)	6(25,0)	0 (0,0)	
Спирали и стент	4 (9,1)	5 (20,8)	0 (0,0)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Согласно представленной таблице, спиралями были чаще эмболизированы проксимальные потоковые аневризмы, спирали со стент-ассистенцией и с баллон ассистенцией применялись для выключения проксимальных и дистальных потоковых аневризм, потокперенаправляющие стенты чаще использовались при дистальных аневризмах и неадгезивной композицией выключались интранидальные аневризмы, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (*используемый метод: Хи-квадрат Пирсона*). Связь способов лечения различных АВМ-ассоциированных аневризм была относительно сильной (V Крамера = 0,69).

Рисунок 16 демонстрирует результаты эмболизации спиралями с баллон-ассистенцией проксимальной потоковой аневризмы левой верхней мозжечковой артерии, ассоциированной с АВМ правой затылочной доли.

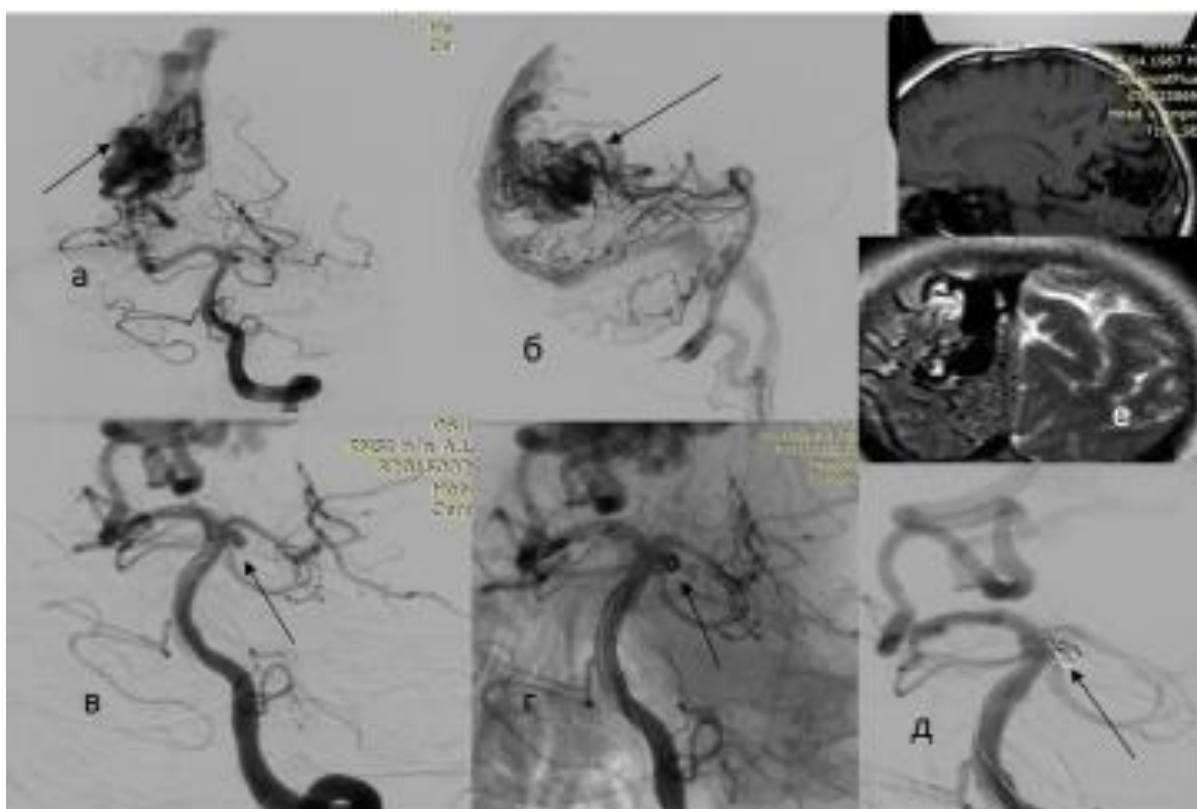


Рисунок 16 – Каротидные ангиограммы(а,б) и МРТ Т1-иТ2-взвешенные изображения(е) АВМ правой затылочной долей до операции (черные стрелки) и до (в) после эмболизации спиралями с баллон-ассистенцией(г,д) проксимальной потоковой аневризмы левой верхней мозжечковой артерии (указана стрелкой), ассоциированной с АВМ правой затылочной доли. (Пациент К, 47 лет, ИБ№695-15)

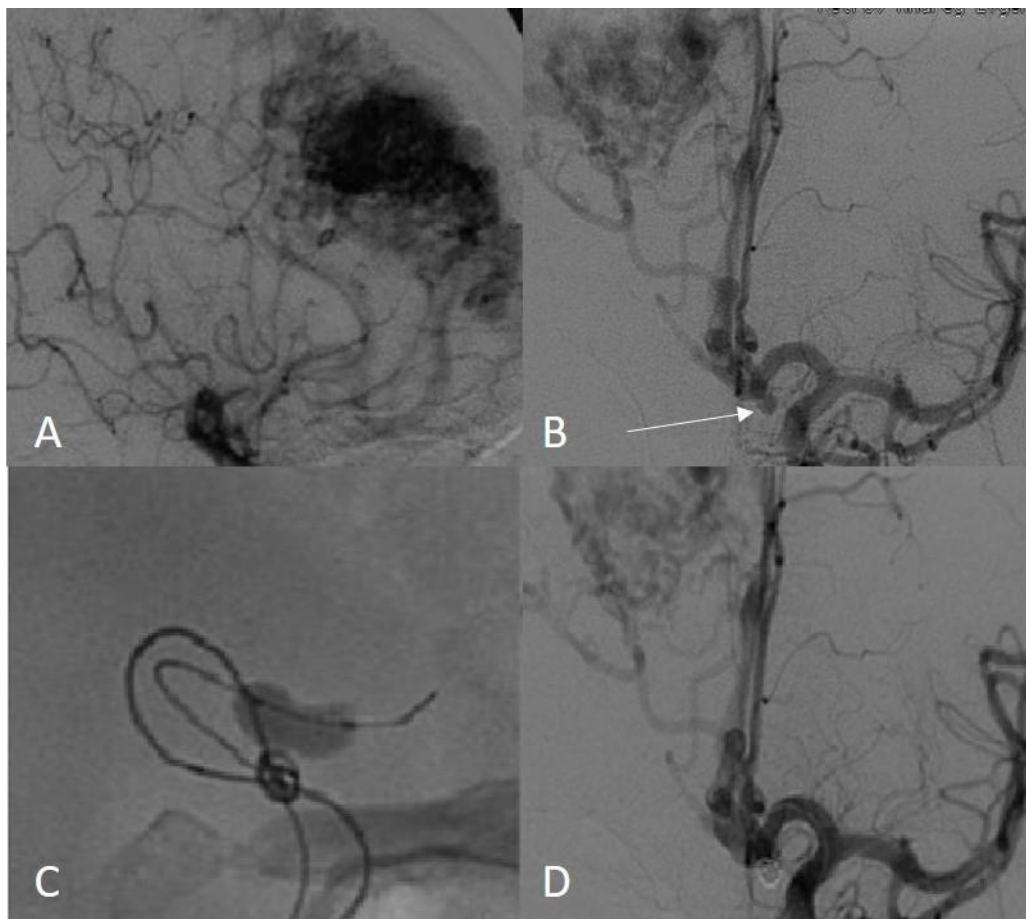


Рисунок 17 – Эмболизация аневризмы передней соединительной артерии, ассоциированной с АВМ правой лобной доли микроспиралями с баллон-ассистенцией. А – правосторонняя каротидная ангиография, боковая проекция, визуализируется АВМ правой лобной доли; В - левосторонняя каротидная ангиография, прямая проекция, белой стрелкой указана аневризма передней соединительной артерии; С – эмболизация аневризмы на фоне раздутого баллона; D - левосторонняя каротидная ангиография, прямая проекция, аневризма выключена из кровотока (Пациентка С., 38 лет, ИБ№3131-11)

После радикальной эмболизации АВМ, в связи с увеличением пришеечного заполнения аневризмы, эмболизированной спиралями с баллон-ассистенцией, у 1 больного для ремоделирования просвета разрушенного афферента и выключения аневризмы был установлен потококотлоняющий стент.

В нашей серии все аневризмы имели неправильную форму, широкую шейку и значительно разрушенный сегмент несущей артерии (Рисунок 18).

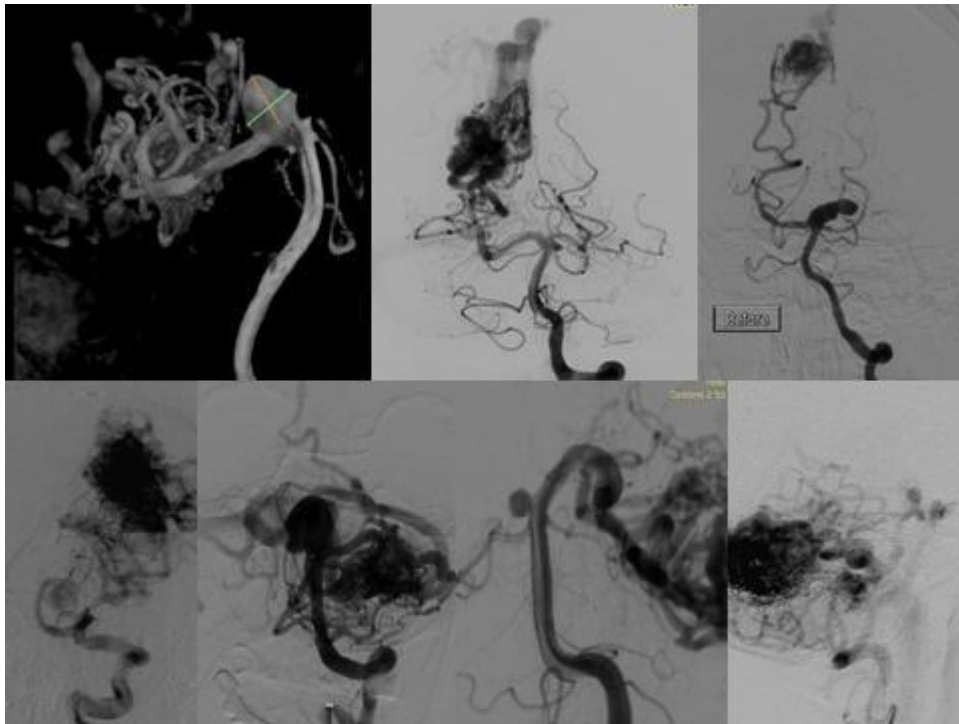


Рисунок 18 – Проксимальные потоковые аневризмы вертебробазилярного бассейна, ассоциированные с супратенториальными мальформациями

На рисунке 19 представлены результаты эмболизации крупной аневризмы Р1-сегмента правой задней мозговой артерии, ассоциированной с АВМ правой затылочной доли спиралями с баллон- ассистенцией и, затем, со стент-ассистенцией.



Рисунок 19 – Эмболизация крупной аневризмы P1-сегмента правой задней мозговой артерии, ассоциированной с АВМ правой затылочной доли А, В – эмболизация аневризмы спиралями с баллон-ассистенцией (Scepter), С – пролабирование комплекса спиралей в несущую артерию после дефляции баллона (указано белой стрелкой), D - установка ассистирующего стента LVIS в правую заднюю мозговую артерию; E, F, G – контрольные ангиограммы, визуализирующие сохранение просвета правой ЗМА, частичное заполнение аневризмы (Пациент К, 63 лет, ИБ9273-18)

В связи с этим, лечение таких аневризм не должно ограничиваться только эмболизацией спиралями, а необходимо проводить реконструкцию сегмента артерий с помощью стент-ассистенции. Лечение дистальных потоковых аневризм также было необходимым, так как ни в одном случае не выявлено спонтанного уменьшения дистальных аневризм после тотальной эмболизации АВМ (Рисунок 20).

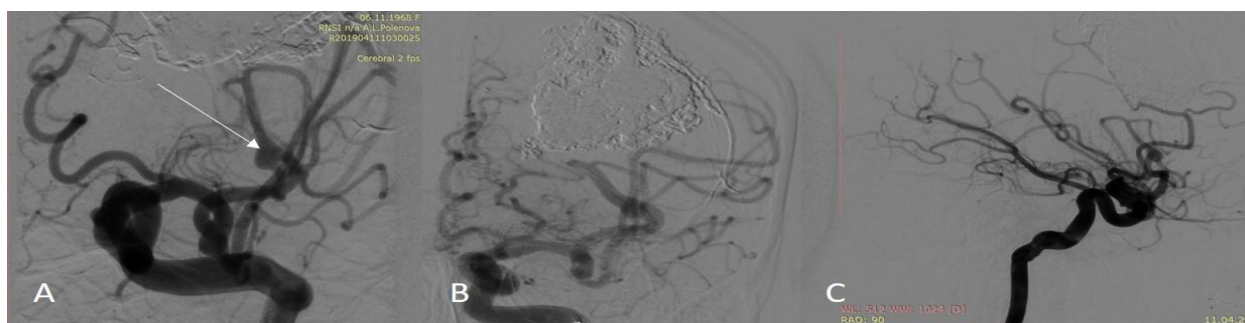


Рисунок 20 – Установка потокотклоняющего стента по поводу дистальной потоковой аневризмы средней мозговой артерии, ассоциированную с АВМ лобной и теменной долей. Аневризма не уменьшилась после тотальной эмболизации АВМ. Белой стрелкой указана дистальная аневризма средней мозговой артерии, которая после радикального выключения АВМ не уменьшилась. (Пациентка С., 57 лет. ИБ №626-13)

Нами был выполнен анализ осложнений после эмболизации АВМ-ассоциированных аневризм (Таблица 39).

Таблица 39 – Анализ развития послеоперационного кровоизлияния у пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами

Наличие послеоперационного кровоизлияния	Число пациентов с АВМ и с АВМ ассоциированными аневризмами n=396					P
	Аневризмы нет n =301	АВМ с проксимальными аневризмами и n=36	АВМ с дистальными аневризмами n=19	АВМ с интранидальными аневризмами n=31	АВМ с множественными аневризмами n=9	
Нет кровоизлияния	260 (66,4)	34 (94,4)	17 (89,5)	25 (80,6)	8 (88,9)	0,049* Pаневризмы нет – интранидальная аневризма
Есть кровоизлияние	41 (13,6)	2 (5,6)	2 (10,5)	6 (19,4)	1 (11,1)	
Примечание – * различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

При анализе таблицы выявлено, что из 52 пациентов с послеоперационными кровоизлияниями только 11 (21,2%) геморрагий развились у пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами, а 41 (78,8%) пациент с АВМ, перенесшими после операции внутричерепное кровоизлияние, не имели в структуре АВМ аневризм. Тем не менее, из 11 пациентов с АВМ, перенесшие кровоизлияния после операции, 6 (54,5%) имели АВМ-ассоциированные интранидальные аневризмы и 1 (11,1%)

множественные, в том числе интранидальные аневризмы, то есть наличие в АВМ интранидальных аневризм в 7(63,6%) из 11 случаев сопровождалось развитием послеоперационных кровоизлияний, удалось выявить статистически значимые различия ($p = 0,049$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). То есть, нельзя исключать роли не выключенных интранидальных аневризм в возникновении послеоперационного кровоизлияния после операции на АВМ.

Также нами был проведен анализ послеоперационных ишемических осложнений, развившихся после эмболизации АВМ у пациентов с АВМ ассоциированными аневризмами (Таблица 40).

Таблица 40 – Анализ послеоперационных ишемических осложнений, развившихся после эмболизации АВМ у пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами

Наличие послеоперационной ишемии	Число пациентов с АВМ n=396					p
	Аневризмы нет n=301	АВМ с проксимальными аневризмами n=36	АВМ с дистальными аневризмами n=19	АВМ с интранидальными аневризмами n=31	АВМ с множественными аневризмами n=9	
Нет ишемии	288 (95,7)	34 (94,4)	17 (89,5)	30 (96,8)	8(88,9)	0,103
Есть ишемия	13 (4,3)	2 (5,6)	2 (10,5)	1 (3,2)	1(11,1)	

При анализе послеоперационных ишемических осложнений выявлено, что ишемия после операции развилась почти у трети пациентов (6(31,6%) из 19 больных) с АВМ, имевшими в структуре АВМ-ассоциированные аневризмы, в то время как у пациентов с АВМ без АВМ-ассоциированных аневризм ишемические нарушения развились у 13(68,4%) из 19 больных, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,103$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Связь АВМ-ассоциированных аневризм и ишемических послеоперационных осложнений была несущественной (V Крамера = 0,1).

Был выполнен анализ послеоперационных осложнений, потребовавших проведения хирургических операций для их коррекции у пациентов с АВМ, в структуре которых выявлены АВМ-ассоциированных аневризм (Таблица 41).

Таблица 41 – Структура хирургических операций для коррекции послеоперационных осложнений при лечении АВМ с наличием АВМ-ассоциированных аневризм

Хирургические операции для коррекции осложнений	Число пациентов с АВМ и с АВМ ассоциированными аневризмами n=396					Р
	Аневризмы нет n =301	АВМ с проксимальными аневризмами n=36	АВМ с дистальными аневризмами n=19	АВМ с интранидальными аневризмами n=31	АВМ с множественными аневризмами n=9	
Операции нет	271 (90,0)	36 (100,0)	16 (83,3)	28 (90,3)	9 (100,0)	0,061
Декомпрессивная краниотомия	8(2,6)	0 (0,0)	2 (10,5)	1 (3,2)	0 (0,0)	
Вентрикулярные дренажи	10 (3,3)	0 (0,0)	1 (6,2)	2 (6,5)	0 (0,0)	
Удаление АВМ	12 (3,97)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

При анализе структуры послеоперационных осложнений у 396 пациентов выявлено, что геморрагические и ишемические осложнения развились у 71 (17,9%) пациента и наиболее тяжелые среди них, потребовавшие хирургической коррекции составили 36 (50,7%) больных. При этом 17 послеоперационных геморрагических и ишемических осложнений развились у пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами, а операции для их коррекции потребовались 6(35,3%) пациентам. В структуре операций (6(16,7%) из 36 операций) у пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами присутствовали декомпрессивные вмешательства, направленные на устранение внутричерепной гипертензии (наружное вентрикулярное дренирование и декомпрессивная краниотомия), нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,061$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Связь АВМ-ассоциированных аневризм и хирургических операций для коррекции осложнений была слабой (V Крамера = 0,14).

При анализе полученных результатов выявлено, что частота встречаемости внутричерепных кровоизлияний после операции составила 13,1% (у 52 из 396

пациента с АВМ), и 13,6% (41 из 301 пациентов) с АВМ без аневризм. 11(11,6%) из 95 больных с АВМ и АВМ-ассоциированными аневризмами перенесли интра- и послеоперационные кровоизлияния, 7 (63,6%) из 11 этих пациентов имели АВМ-ассоциированные интранидальные аневризмы и множественные, в том числе интранидальные аневризмы, то есть наличие в АВМ интранидальных аневризм сопровождалось чаще развитием послеоперационных кровоизлияний, удалось выявить статистически значимые различия ($p = 0,049$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

В ближайшем послеоперационном периоде у 3 пациентов с частично эмболизированными гигантскими АВМ развилось тяжелое внутричерепное кровоизлияние с формированием внутримозговой гематомы. Все эти пациенты были оперированы в экстренном порядке: двоим произведена декомпрессивная краниотомия и эвакуация внутримозговой гематомы, одному потребовалось только наружное дренирование желудочковой системы. Во всех случаях источником кровоизлияния стали интранидальные аневризмы в структуре не полностью эмболизированной гигантской АВМ, микрохирургическое удаление которых не представлялось возможным. В одном случае после декомпрессивной краниотомии и удаления гематомы пациент взят на эндоваскулярную операцию, при которой выявлены множественные интранидальные аневризмы (Рисунок 21).

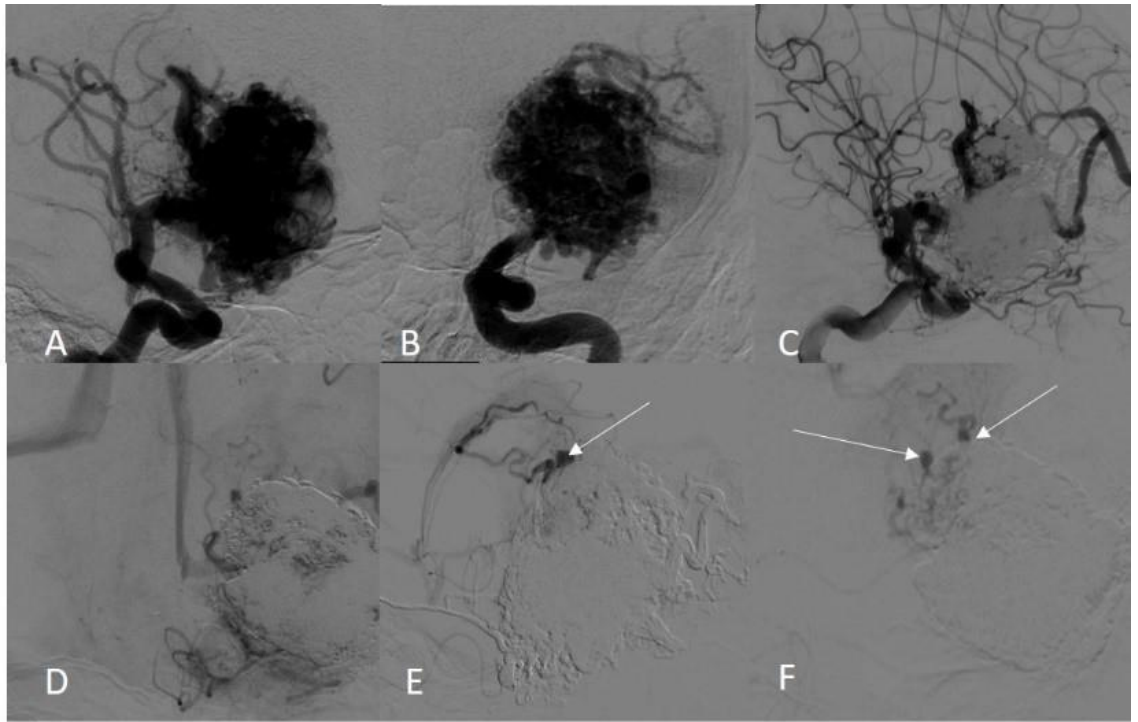


Рисунок 21 – АВМ левой лобной доли: А, В – прямая и боковая каротидные ангиограммы до операции; С, D - после первого этапа эмболизации, D, E - суперселективное контрастирование множественных интранидальных аневризм, выявленных после повторного кровоизлияния (указаны белыми стрелками). Порция АВМ, несущая аневризмы, была выключена из кровотока при помощи эмболизации неадгезивной композицией. (Пациент Г., 26 лет, ИБ№ 4692-20).

Больной выписан в реабилитационный стационар в компенсированном состоянии (по шкале Рэнкина 4 балла). Второй пациент, перенесший декомпрессивную краниотомию и удаление гематомы после стабилизации состояния был оперирован с использованием трансвенозной эмболизации, АВМ с интранидальной аневризмой тотально выключена из кровотока (по шкале Рэнкина 3 балла). Одна пациентка погибла от отека и острой дислокации головного мозга.

При проведении операции развилось 4 тромбоэмболических осложнений (1 случай - возникновение тромбов на витках мигрировавшей из аневризмы спирали, потребовавшей проведения внутриартериального тромболизиса (10 мг актилизе) и удаления спирали, 1 случай - тромбообразование в позвоночной артерии на фоне эмболизации аневризмы с баллон-ассистенцией потребовавшей проведения тромбэкстракции и тромболизиса (10 мг актилизе). Успешное лечения этих 2 осложнений не привело к развитию неврологических осложнений и

кровоизлияния. В 2 наблюдениях дистальная миграция тромбов, образовавшихся на спиралях, при эмболизации проксимальных потоковых аневризм в ветви средней мозговой артерии привели к развитию умеренного гемипареза. В 1 наблюдении в течение 1 суток после операции произошла тромбоэмболия с окклюзией задне-нижней мозжечковой артерии из полости частично эмболизированной спиралями дистальной гигантской аневризмы задне-нижней мозжечковой артерии ассоциированной с АВМ левого полушария мозжечка с развитием стволового инсульта (синдрома Валленберга Захарченко) (Рисунок 21-24).

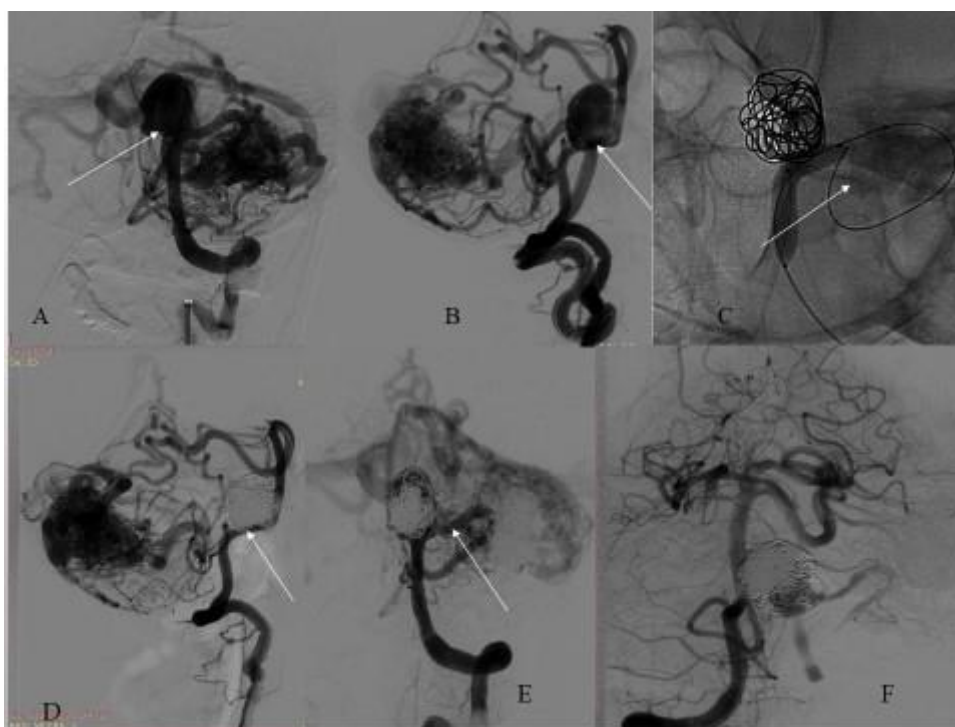


Рисунок 22 – Эмболизация спиралями с баллон-ассистенцией аневризмы левой задней нижней мозжечковой артерии, ассоциированной с АВМ левого полушария мозжечка (Пациентка Ш., 55 лет, ИБ3277-18)

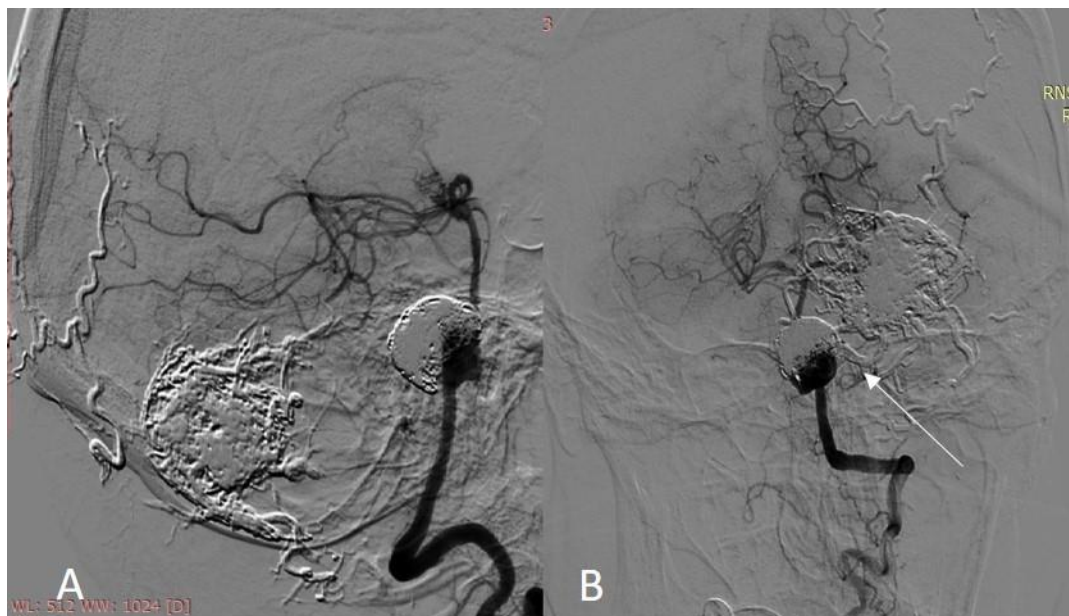


Рисунок 23 – Тромбоэмболия из полости частично эмболизированной аневризмы задней нижней мозжечковой артерии, на фоне гемодинамической перестройки, развившаяся через сутки после тотальной эмболизации неадгезивной композицией АВМ левого полушария мозжечка с окклюзией левой задненижней мозжечковой артерии и развитием стволового ишемического инсульта (синдром Валленберга –Захарченко). А – прямая проекция, В – боковая. Стрелкой указана тромбированная ЗНМА. (Пациентка Ш., 55 лет, ИБ3277-18)

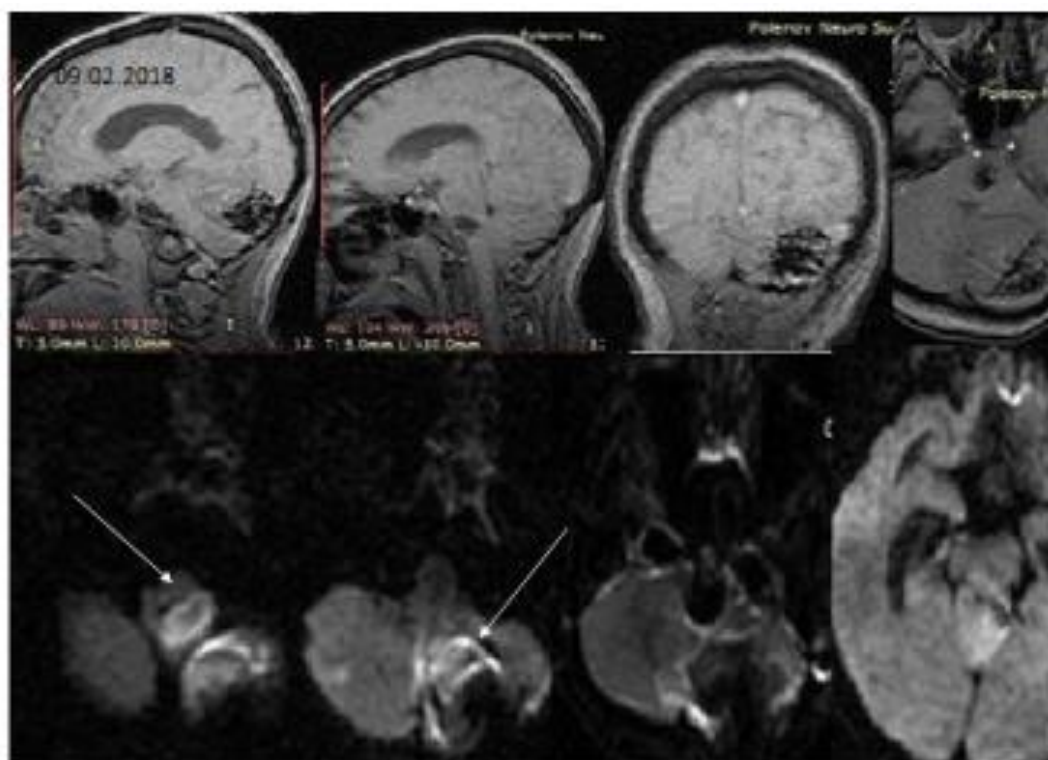


Рисунок 24 – МРТ головного мозга – ишемические изменения в стволе и полушарии мозжечка (белые стрелки) (через сутки после развития окклюзии ЗНМА) (Пациентка Ш., 55 лет, ИБ3277-18).

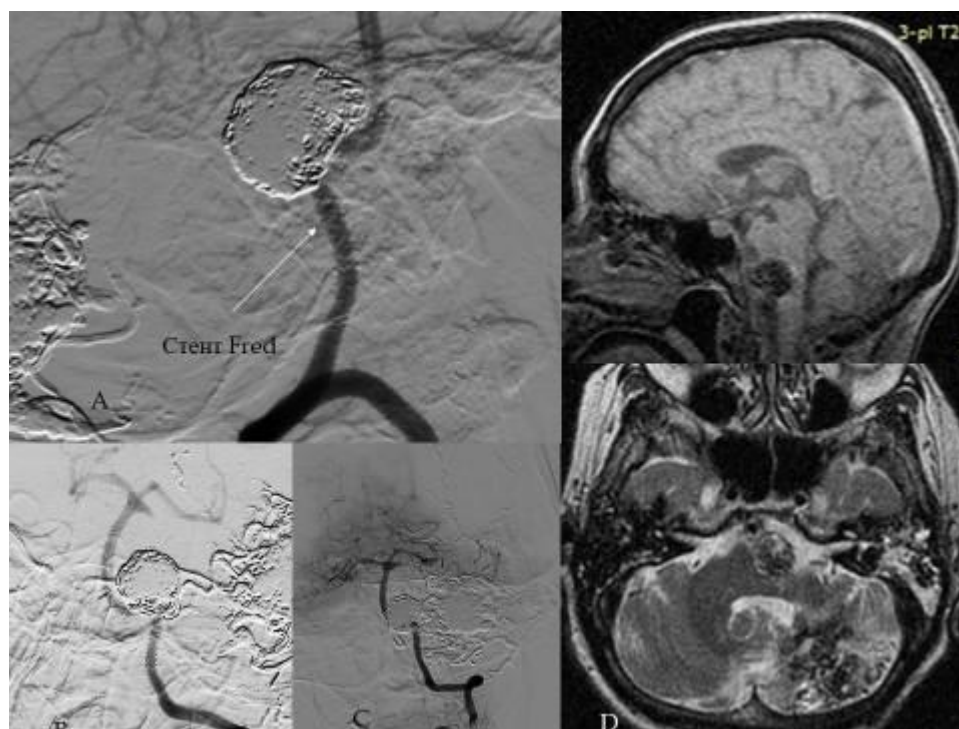


Рисунок 25 – Вертебральные ангиограммы и МРТ головного мозга через полгода после развития стволового инсульта и успешной неврологической реабилитации.

Установлен потокотклоняющий стент Fred, аневризма ЗНМА и АВМ левого полушария мозжечка тотально выключены из кровотока (Пациентка Ш., 55 лет, ИБ3277-18)

В течение полугода пациентка получала комплексную реабилитацию, после чего проведена установка потокперенаправляющего стента для радикального выключения частично эмболизированной гигантской аневризмы ЗНМА и тотальная эмболизация неадгезивной композицией АВМ левого полушария мозжечка. Неврологический дефицит практически регрессировал (по шкале Рэнкина 2 балла).

4.2 Особенности факторов ангиогенеза при АВМ, ассоциированных с аневризмами

Проведен анализ базового уровня факторов ангиогенеза у пациентов с АВМ и АВМ-ассоциированными аневризмами. В исследование уровня факторов ангиогенеза не было включено 5 пациентов с микрохирургически клипированными 5 проксимальными потоковыми аневризмами. Доступны для анализа были данные

уровня VEGF у 391 пациента, уровней MMP9 и Ang2 у 386 больных, уровня PDGF-BB у 77 больных и уровня TGF- β 1 у 48 пациентов с АВМ. Меньшее число пациентов, у которых удалось исследовать уровень MMP9 и Ang2 объясняется меньшим количеством проб, доступных для анализа по техническим причинам (Таблица 42).

Таблица 42 – Особенности базового уровня факторов ангиогенеза у пациентов с АВМ, ассоциированных с аневризмами

Факторы ангиогенеза	АВМ ассоциированные аневризмы	Общее число пациентов 391			Р
		М $\pm$ SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	Число больных/ количество аневризм	
1	2	3	4	5	6
VEGF	Аневризмы нет	299,40 пг/мл	181,00 – 456,00	301	0,565
	Проксимальная потоковая аневризма	249,85 пг/мл	168,25 – 352,50 пг/мл	38/63	
	Дистальная аневризма	305,10 пг/мл	232,82 – 436,50 пг/мл	16/25	
	Интранидальная аневризма	279,00 пг/мл	195,85 – 457,00 пг/мл	24	
MMP9	Аневризмы нет	454,00 нг/мл	311,00 – 630,00 нг/мл	301	0,004* РИнтранидальная аневризма – аневризмы нет = 0,017 РИнтранидальная аневризма – проксимальная потоковая аневризма = 0,003 РИнтранидальная аневризма – Дистальная аневризма = 0,022
	Проксимальная потоковая аневризма	471,50 нг/мл	346,00 – 608,45 нг/мл	35/60	
	Дистальная аневризма	414,00 нг/мл	230,00 – 524,00 нг/мл	16/25	
	Интранидальная аневризма	614,80 нг/мл	500,00 – 766,00 нг/мл	24	
ANG2	Аневризмы нет	2300,50 пг/мл	1837,75 – 2858,00 пг/мл	301	0,472
	Проксимальная потоковая аневризма	2450,00 пг/мл	1912,50 – 3279,00 пг/мл	35/60	
	Дистальная аневризма	2483,00 пг/мл	1801,00 – 2937,25 пг/мл	16/25	
	Интранидальная аневризма	2200,00 пг/мл	1792,00 – 2632,00 пг/мл	24	

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4	5	6
TGF-β1	Аневризмы нет	7015,00 пг/мл	4200,00 – 11287,50 пг/мл	27	0,473
	Проксимальная поточковая аневризма	9907,50 пг/мл	6132,50 – 11689,00 пг/мл	8/11	
	Дистальная аневризма	10942,50 пг/мл	6922,50 – 14962,50 пг/мл	6/8	
	Интранидальная аневризма	10080,00 пг/мл	1903,50 – 11167,50 пг/мл	7	
PDGF- BB	Аневризмы нет	2304,62 ± 770,13 пг/мл	2092,35 – 2516,90 пг/мл	52	0,124
	Проксимальная поточковая аневризма	2045,43 ± 730,82 пг/мл	1369,53 – 2721,32 пг/мл	8/11	
	Дистальная аневризма	3106,67 ± 1298,53 пг/мл	1743,94 – 4469,39 пг/мл	6/8	
	Интранидальная аневризма	2308,00 ± 958,72 пг/мл	1663,93 – 2952,07 пг/мл	11	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Согласно полученным данным, у пациентов с АВМ-ассоциированными интранидальными и проксимальными аневризмами базовый уровень MMP9 был достоверно повышен по сравнению с больными без аневризм ($p = 0,004$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Наиболее высоким уровень MMP9 был выявлен у пациентов с интранидальными аневризмами по сравнению с проксимальными ($p < 0,003$), дистальными аневризмами ($p = 0,022$) и пациентами без аневризм ($p = 0,017$). Базовые уровни остальных факторов ангиогенеза VEGF, ANG2, TGF- β 1 и PDGF-BB достоверно не отличались от уровней ангиогенных факторов, определенных у пациентов с АВМ, но без АВМ-ассоциированных аневризм ($p = 0,565$, $p = 0,472$, $p = 0,473$, $p = 0,124$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса, F–критерий Фишера).

Изучен средний базовый уровень MMP9 при АВМ, сочетающихся с АВМ-ассоциированными аневризмами (Таблица 43)

Таблица 43 – Анализ среднего базового уровня MMP9 в зависимости от наличия АВМ ассоциированных аневризм

Средний базовый уровень MMP9	АВМ-ассоциированные аневризмы	Me (нг/мл)	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	N–Число пациентов	p
MMP-9	Аневризмы есть	676,25	504,75–1097,88	95	p=0,05*
	Аневризмы нет	480,00	378,42 – 903,48	301	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Как видно из таблицы, средний базовый уровень MMP9 статистически значимо выше в группе АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами. Базовый уровень MMP9 можно рассматривать как статистически значимый предиктор формирования АВМ-ассоциированных аневризм (AUC = 0,634; 95% ДИ: 0,505 – 0,764, p = 0,05).

Пороговое значение среднего базового уровня MMP9 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 692,000 нг/мл. Отсутствие АВМ-ассоциированной аневризмы прогнозировалось при значении среднего базового уровня MMP9 ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 73,1% и 86,3%, соответственно.

Рассмотрим особенности среднего базового уровня MMP9 при геморрагическом и эпилептическом типе течения у пациентов с наличием и без АВМ-ассоциированных аневризм (Таблица 44)

Таблица 44 – Особенности среднего базового уровня MMP9 при геморрагическом и эпилептическом типе течения у пациентов с наличием и без АВМ-ассоциированных аневризм

Средний базовый уровень MMP9	Наличие АВМ ассоциированной аневризмы	M ± SD / Me	P
1	2	3	4
	Геморрагический тип течения n= 217		
MMP9	Аневризмы нет n= 152	504,00 нг/мл	p аневризма – аневризмы нет = 0,047

Продолжение таблицы 43

1	2	3	4
	Аневризма есть n= 65	626,8 нг/мл	
	Эпилептический тип течения n= 168		
ММР9	Аневризмы нет n= 140	456,9 нг/мл	0,059
	Аневризма есть n= 28	472 нг/мл	

Как следует из таблицы, средний базовый уровень ММР9 у пациентов с геморрагическим типом течения, имеющих АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами, был выше чем среди АВМ без аневризм, более высокий уровень ММР9 у пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами после кровоизлияния свидетельствовал о важности ММР9 в формировании аневризм, различия были достоверны ($p=0,047$) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса). У пациентов без перенесенного в анамнезе кровоизлияния (с эпилептическим типом течения) средний базовый уровень ММР9 у пациентов с аневризмой также повышен, но различия были статистически не достоверными ($p=0,059$) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса).

Был выполнен анализ числа пациентов с АВМ в группах без аневризм и с АВМ-ассоциированными аневризмами в зависимости от отличия среднего базового уровня ММР9 от значений принятых нами за нормальные (Таблица 44).

Таблица 44 – Сравнение числа пациентов в группах с АВМ без аневризм и с АВМ-ассоциированными аневризмами в зависимости от отличия среднего базового уровня ММР9 от значений принятых нами за нормальные

Средний базовый уровень ММР9	Уровни ММР9 отличающиеся от нормальных	АВМ ассоциированные аневризмы		p
		Число больных с АВМ ассоциированными аневризмами (n = 95)	Число больных без аневризм (n = 301)	
ММР-9	Ниже нормы	29 (30,5%)	198 (65,8%)	0,022*
	Выше нормы	66 (69,5%)	103 (34,2%)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Согласно полученным данным, число пациентов с повышенным средним базовым уровнем MMP9 в группе без аневризм существенно ниже, чем в группе с АВМ-ассоциированными аневризмами, и различия были статистически достоверны ($p = 0,022$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Этот факт еще раз подтверждает, что повышенный уровень MMP9 является важным фактором формирования АВМ-ассоциированных аневризм. Таким образом, в исследуемом материале выявлено достоверное значимое участие повышенного уровня MMP9 в формировании АВМ-ассоциированных аневризм и характерное только для этих пациентов. При наличии АВМ-ассоциированных аневризм повышение уровня MMP9 сохраняется в течение длительного времени после перенесенного внутричерепного кровоизлияния. Пациенты с АВМ, переносившие кровоизлияние, но не имеющие АВМ-ассоциированных аневризм, демонстрируют более быстрое снижение уровня MMP9. Проведено сравнение уровня факторов ангиогенеза у пациентов с различными АВМ-ассоциированными аневризмами после первого этапа лечения у 391 пациента (Таблица 45)

Таблица 45 – Сравнение уровня факторов ангиогенеза у пациентов с различными АВМ - ассоциированными аневризмами после первого этапа лечения

Факторы ангиогенеза	АВМ ассоциированные аневризмы	Общее число больных			Р
		Me(нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	n=391	
1	2	3	4	5	6
VEGF 1-1	Аневризмы нет	283,50	197,00 – 453,25	301	0,886
	Проксимальная потоковая аневризма	267,00	192,00 – 433,00	37	
	Дистальная аневризма	256,00	224,00 – 413,75	16	
	Интранидальная аневризма	318,50	235,32 – 437,50	37	
MMP9 1-1	Аневризмы нет	533,00	359,00 – 843,70	301	0,010* РИнтранидальная аневризма – аневризмы нет = 0,005
	Проксимальная потоковая аневризма	598,00	399,50 – 836,50	37	
	Дистальная Аневризма	651,60	387,23 – 853,50	16	
	Интранидальная аневризма	820,90	653,00 – 1184,00	37	

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5	6
Ang2 1-1	Аневризмы нет	2368,00	1823,00 – 2996,00	301	0,027*
	Проксимальная потоковая аневризма	2848,50	2310,75 – 3383,50	37	Р _{проксимальная потоковая аневризма} – аневризмы нет = 0,027
	Дистальная аневризма	2443,00	2107,00 – 3115,00	16	
	Интранидальная аневризма	2313,50	1839,00 – 2906,75	37	
TGF-β1 1-1	Аневризмы нет	9570,00	6945,00 – 13523,00	27	0,508
	Проксимальная потоковая аневризма	10852,50	6592,50 – 13245,00	11	
	Дистальная аневризма	13290,00	10308,75 – 15146,25	8	
	Интранидальная аневризма	15885,00	7507,50 – 16252,50	7	
PDGFBB 1-1	Аневризмы нет	3440,00	2953,25 – 3759,25	52	0,068
	Проксимальная потоковая аневризма	2560,00	1759,50 – 3082,50	8	
	Дистальная аневризма	2910,00	2790,00 – 3735,00	6	
	Интранидальная аневризма	2780,00	2670,00 – 3139,00	11	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Исходя из полученных данных, при сравнении уровня MMP9, ANG2, PDGF-BB в зависимости от наличия различных АВМ-ассоциированных аневризм, было выявлено, что уровень MMP9 после операции статистически значимо был выше у пациентов с интранидальными аневризмами ($p = 0,010$) и ANG2 и PDGF-BB - при наличии проксимальных аневризм ($p = 0,027$, $p = 0,048$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса). При сравнении уровня VEGF и TGF-β1 после операции, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,886$, $p = 0,508$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса). Наиболее значимо увеличивается уровень MMP9 при наличии в структуре АВМ интранидальных аневризм. Во время частичной эмболизации компартмента АВМ, содержащего интранидальные

аневризмы, не всегда удавалось исключить все интранидальные аневризмы. В этом случае, сохраняющиеся невыключенными интранидальные аневризмы, часто являвшиеся источником послеоперационных кровоизлияний, при этом прирост уровня MMP9 после операции существенно выше, чем после частичной эмболизации порции АВМ, не содержащей аневризм. Эмболизация проксимальных и дистальных потоковых аневризм без осложнений не сопровождалась значимой динамикой уровня факторов ангиогенеза. Именно наличием осложнений, в основном, объясняется такая динамика факторов ангиогенеза после эмболизации аневризм.

4.3 Образование АВМ-ассоциированных аневризм de novo, особенности динамики факторов ангиогенеза при образовании АВМ-ассоциированных аневризм de novo

Был проведен анализ динамики MMP9 у пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами между этапами эмболизации в зависимости от появления аневризмы de novo, у пациентов, которые перенесли частичную эмболизацию АВМ на первом этапе. В результате первого этапа было totally excluded из кровотока 16 АВМ и 2 пациента умерли от послеоперационных осложнений, 2 пациента выпали из анализа из-за неявки на госпитализацию. Были госпитализированы на 2 этап эндоваскулярного лечения 67 пациентов с АВМ из 95 пациентов, которые имели при поступлении АВМ-ассоциированные аневризмы. Следует отметить, что первым этапом у всех пациентов были исключены проксимальные потоковые аневризмы и половина дистальных аневризм, а также были эмболизированы выявленные компартменты, содержащие интранидальные аневризмы.

У 9 пациентов при ангиографии перед вторым этапом лечения выявлено появление аневризм de novo. Появление новообразованных аневризм было обнаружено при проведении суперселективной ангиографии всех афферентов

АВМ перед очередным этапом лечения. Всем пациентам была произведена оценка базового уровня ММР9 и его динамика между этапами госпитализации. Поэтому пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа без выявленных новообразованных аневризм и 2 группа с выявленными аневризмами de novo (Таблица 46).

Таблица 46 – Динамика ММР9 в зависимости от появления аневризмы de novo

Появление аневризмы de novo	Этапы наблюдения								P
	ММР 1-0 перед операцией		ММР 1-1 после 1 этапа		ММР 2-0 перед 2 этапом		ММР2-1 после 2 этапа		
	Me(нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	
Аневризмы de novo нет	444,50 (n=79)	294,25 – 652,55	551,10 (n=79)	359,00 – 816,98	551,65 (n=58)	436,00 – 811,35	708,00 (n=58)	503,00 – 1100,75	< 0,001 *
Аневризма de novo есть	489,65 (n=9)	274,50 – 570,75	671,10 (n=9)	512,67 – 759,42	707,50 (n=9)	568,50 – 781,25	797,50 (n=9)	615,00 – 880,75	0,034 *
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)									

Анализ показал, что базовый уровень ММР9 до операции был повышен и не различался в двух анализируемых группах. В группе пациентов с АВМ и АВМ-ассоциированными аневризмами, у которых при повторной госпитализации не были выявлены новообразованные аневризмы отмечено нарастание уровня ММР9 через сутки после операции, характерное для проведенной частичной эмболизации АВМ, но между этапами средний уровень в динамике не менялся.

В процессе анализа в группе, где при поступлении на следующий этап лечения выявлены аневризмы de novo, уровень ММР9 повышался как после операции, так и продолжал нарастать между этапами, были установлены статистически значимые изменения (p = 0,034) (используемый метод: критерий Фридмана). Важно отметить, что среди 29 пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами и с базовым нормальным уровнем ММР9 не выявлено формирования АВМ-ассоциированным аневризм de novo.

Уровень MMP9 2-0 перед вторым этапом операции является статистически значимым предиктором появления аневризмы de novo (AUC = 0,510; 95% ДИ: 0,207 – 0,812, $p = 0,049$). Пороговое значение уровня MMP9 перед вторым этапом операции в группе пациентов с обнаруженными аневризмами de novo в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 701,000 нг/мл. Появление аневризмы de novo прогнозировалось при значении уровня MMP9 перед вторым этапом выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 100,0% и 42,1%, соответственно. Кроме того, проведен прогностический анализ по методу построения классификационных деревьев (Таблица 47).

Таблица 47 – Анализ уровня MMP9 после операции при новообразовании АВМ ассоциированных аневризм

Уровень MMP9 2-0(нг/мл) после операции	Аневризмы de novo		Всего	Р
	Проксимальные и дистальные потоковые	Интранидальные		Р
≤750	1	1	3	$p=0,00783$
>750	3	4	6	$p=0,01302$
Всего	4	5	9	$p=0,03152$
OR	11,52941			

При этом обнаружен прогностический порог уровня MMP9 в 750 нг/мл. OR = 11,53 означает, что, если MMP9 2-0 перед вторым этапом лечения >750 нг/мл, то риск формирования интранидальных аневризм de novo к моменту проведения очередного этапа лечения увеличивается в 11,53 раз.

Проведено сравнение уровня MMP9 в группах с наличием АВМ-ассоциированных аневризм при поступлении и без них при развитии кровоизлияния после первой операции для оценки роли повышения MMP9 в формировании новообразованных аневризм (Таблица 48).

Таблица 48 – Динамика ММР9 после первого этапа частичной эмболизации в зависимости от геморрагических осложнений

Наличие послеопераци онного кровоизлияни я	АВМ-ассоциированные аневризмы 1 группа n=87		АВМ без аневризм 2 группа n=301	
	Число больных	Уровень ММР9 после операции	Число больных	Уровень ММР9 после операции
Кровоизлиян ие есть	11 (12,6%)	1438±183,5 нг\мл	41 (13,6%)	1399±147,2 нг\мл
Кровоизлиян ия нет	76 (87,4%)	782±72,8 нг\мл	260(86,4%)	526±69,1 нг\мл

Таким образом, в группе больных с АВМ без аневризм у 13,6% резкий рост ММР9 был обусловлен послеоперационным кровоизлиянием, а у остальных (86,4%) больных высокий уровень ММР9 обусловлен, в большей степени, гемодинамическими перестройками после частичной эмболизации (в большинстве описываемых наблюдений частичная эмболизация не была достаточно эффективна, зачастую заключалась в выключении афферента адгезивном эмболизатором и не сопровождалась достаточным объемом выключения АВМ), создающей условия для инициации дальнейшей прогрессии ангиогенеза в АВМ. Однако, в этой группе АВМ без наличия АВМ-ассоциированных аневризм при поступлении, ни у одного пациента не выявлено АВМ-ассоциированных аневризм de novo. В группе пациентов с выявленными при поступлении АВМ-ассоциированными аневризмами наблюдалась аналогичная динамика: у 11 пациентов (12,6%) пациентов резкий рост уровня ММР9 был обусловлен развитием послеоперационного кровоизлияния, а у 87,4% больных дальнейший рост обусловлен частичной эмболизацией. Таким образом, обе группы должны были бы быть подвержены риску инициации ангиогенеза и образования аневризм de novo в одинаковой степени. Тем не менее, в группе АВМ, не имевших при поступлении АВМ-ассоциированных аневризм, аневризмы de novo не выявлены вообще. Интересным является также тот факт, что новообразование аневризм выявленное у 9 пациентов, не было связано в перенесенным кровоизлиянием. Только 1 пациент из 9 больных переносил гемоорагические осложнения после первого этапа

операции, остальные 8 больных не демонстрировали послеоперационных крововизлияний.

Таким образом, только базово повышенный и продолжающий нарастать после операции и между этапами лечения уровень MMP9 в группе пациентов имеющих при поступлении АВМ-ассоциированные аневризмы, не обусловленный перенесенным кровоизлиянием после операции, является достоверным маркером новообразования, ассоциированным аневризмом. Нам сегодня не известны все молекулярные механизмы, обуславливающие образование АВМ-ассоциированных аневризм, поэтому только в группе пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами феномен динамического роста MMP9 можно рассматривать как прогностический маркер риска новообразования аневризм (получен патент РФ RU 2783901 № 2022106382 от 21.11.2022). Проанализирована динамика уровня VEGF между этапами операции в зависимости от появления аневризмы de novo у пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами (Таблица 49)

Таблица 49 – Динамика уровня VEGF между этапами операции в зависимости от появления аневризмы de novo среди пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами

Появление аневризмы de novo	Этапы наблюдения				P
	Средний уровень VEGF после операции		Средний уровень VEGF перед вторым этапом		
	Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	
Аневризмы de novo нет (n-число больных)	298,00 (n=79)	201,00 – 524,00	327,00 (n=67)	232,00 – 413,00	0,635
Аневризма de novo есть (n-число больных)	393,00 (n=9)	225,00 – 550,00	309,00 (n=9)	203,00 – 340,00	0,401

Проведенный анализ показал, что в группе без новообразованных аневризм нам не удалось установить статистически значимых изменений уровня VEGF между 1 и 2 этапами лечения ($p = 0,635$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). В процессе анализа в группе пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами, где были выявлены новообразованные аневризмы, также не удалось

установить статистически значимых изменений ($p = 0,401$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Таким образом, вклад VEGF в новообразование АВМ ассоциированных аневризм не был выявлен.

Приводим пример наблюдения пациента, у которого к второму этапу лечения обнаружено появление АВМ-ассоциированной аневризмы (Пациент с диагнозом: АВМ левой височной доли и интранидальными аневризмами при поступлении, геморрагический тип течения, Spetzler-Martin III) (Рисунок 26)

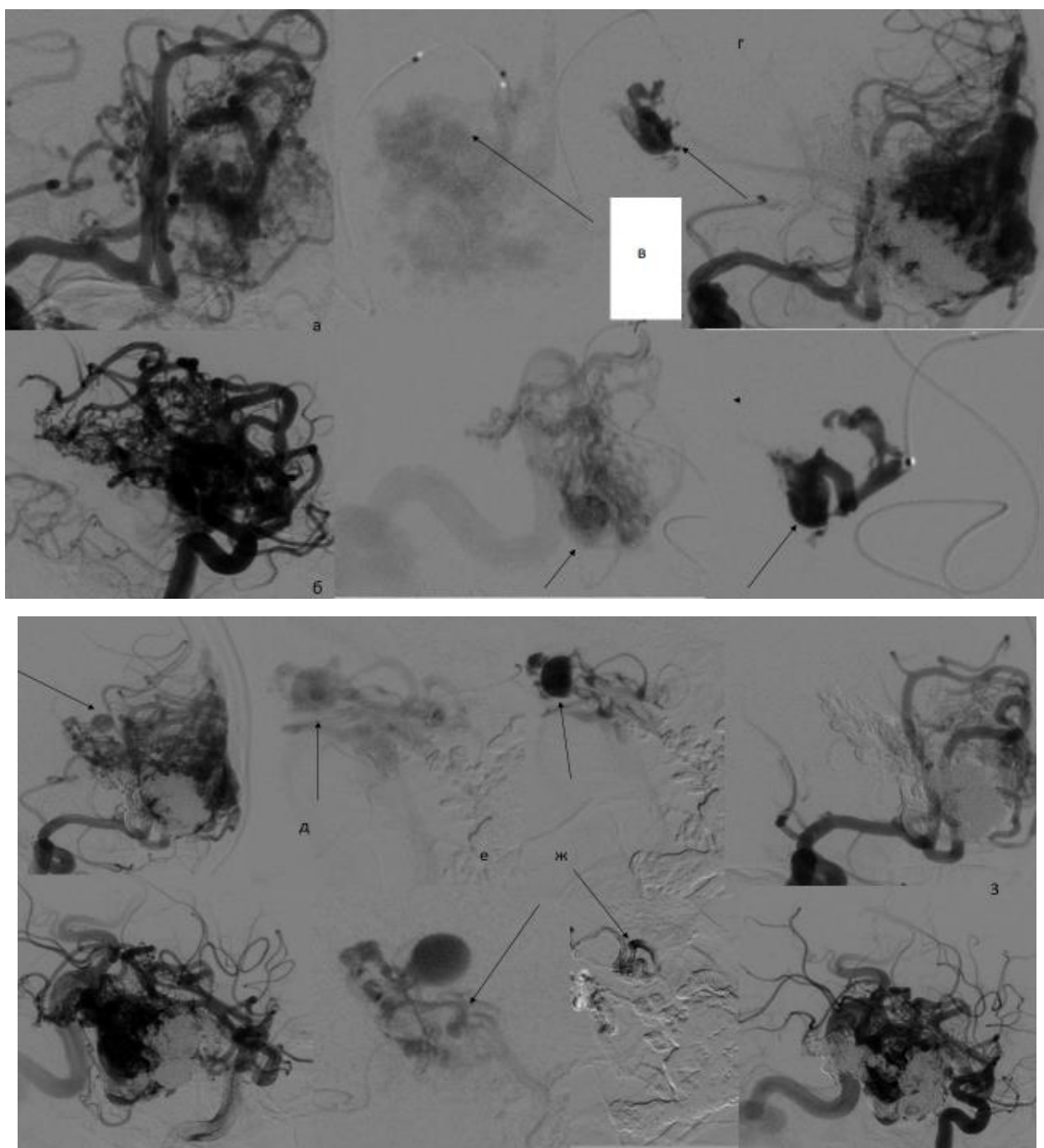


Рисунок 26 – Каротидная ангиография. АВМ левой височной доли с крупной интранидаальной аневризмой - а, б) до операции прямая и боковая проекции (ММР-9 – 748,6 ng/mL (N 432,5 ± 48,4 ng/mL), в) катетеризация афферента заполняющего часть компартмента АВМ, содержащего интранидаальную аневризму и эмболизация его неадгезивной композицией с исключением интранидаальной аневризмы, г) боковая проекция после частичной эмболизации АВМ. Интранидаальная аневризма не заполняется, д) через 11 месяцев после первого этапа операции - выявлено появление интранидаальной аневризмы de novo перед операцией (ММР-9 – 926,7 ng/mL (N 432,5 ± 48,4 ng/mL), е) катетеризация афферента заполняющего часть компартмента АВМ, содержащего интранидаальную аневризму и ж) эмболизация интранидаальной аневризмы неадгезивной композицией, з) боковая проекция после второго этапа частичной эмболизации АВМ, аневризмы не заполняются (Пациент И., 30 лет, ИБ №6563-23)

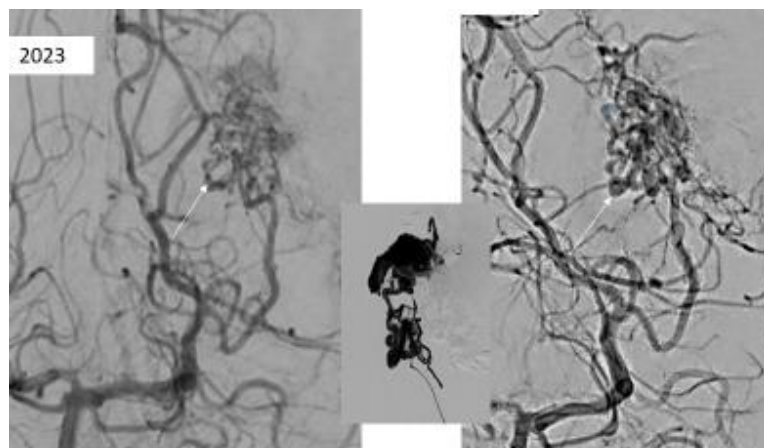


Рисунок 27 – АВМ ассоциированная интранидальная аневризма de novo, образовавшаяся между этапами эмболизации АВМ правой теменной доли (Пациент Я., 54 года, ИБ№ 13129-22)

Все 9 новообразованных аневризм выявлены у пациентов с большими и гигантскими АВМ: две АВМ были отнесены к III градации по классификации Spetzler-Martin, три АВМ были отнесены к IV градации по классификации Spetzler-Martin и четыре – к V градации. Интранидальные аневризмы de novo выявлены в 5 наблюдениях у пациентов с АВМ-ассоциированными множественными интранидальными и проксимальными потоковыми аневризмами. Одна дистальная потоковая аневризма de novo образовалась у пациентки с проксимальной потоковой аневризмой, выключенной спиралями на первом этапе лечения. Проксимальная потоковая аневризма de novo выявлена у 3 пациентов с АВМ ассоциированными множественными проксимальными и дистальными аневризмами.

Таким образом, новообразование интранидальных аневризм обнаружено у всех пациентов с АВМ, в структуре которых изначально имелись интранидальные аневризмы, в то время как проксимальные и дистальные потоковые аневризмы de novo формировались на афферентах АВМ, изначально имевших потоковые аневризмы. Все выявленные при повторном поступлении АВМ ассоциированные аневризмы de novo были выключены из кровотока по время очередного этапа эмболизации.

Нами был выполнен анализ появления АВМ ассоциированных аневризм de novo в зависимости от времени между первым и вторым этапом лечения (Таблица 49).

Таблица 49 – Анализ появления АВМ ассоциированных аневризм de novo в зависимости от промежутка между этапами лечения.

Появление АВМ-ассоциированных аневризм de novo	Время между этапами		p
	до 6 мес	год и более	
Нет аневризм	46 (97,8)	110 (93,2)	0,086
Есть аневризма	1 (2,1)	8 (6,8)	

При анализе появления АВМ-ассоциированных аневризм de novo в зависимости от времени между этапами выявлено, что из 9 новообразованных аневризм 8(88,9%) аневризм появились у пациентов, поступивших на второй этап лечения спустя 6 и более месяцев после первого этапа. Таким образом, чем больше промежуток между этапами лечения, тем больше вероятность появления нововозникших аневризм.

Резюме. Общая частота аневризм, связанных с АВМ, по данным литературы варьирует в пределах 2,6–47% (Amin-Hanjani S., 2014), а в задней черепной ямке их выявление достигает 20,8–47% (Orning J., 2016), что многократно выше частоты церебральных аневризм в популяции. В нашем материале у 95 (24%) из 396 пациентов с церебральными АВМ выявлены АВМ-ассоциированные аневризмы, геморрагический тип течения наблюдался у 64(67,4%) из 95 пациентов с АВМ и АВМ-ассоциированными аневризмами, а эпилептический тип течения был отмечен у 27(28,4%) из 95 пациентов с АВМ и АВМ-ассоциированными аневризмами. Причем, у 32 (88,9%) из 36 АВМ с проксимальными потоковыми аневризмами наблюдался геморрагический тип течения, что статистически достоверно чаще ($p=0,009$), чем при эпилептическом типе течения, у 21(53,8%) из 39 АВМ, в компартменте которых выявлены интранидальные аневризмы наблюдался геморрагический тип течения и у 9 (23,0%) из 31 – эпилептический тип. Дистальные потоковые АВМ ассоциированные аневризмы практически с

одинаковой частотой встречались как при геморрагическом типе течения, так и при эпилептическом (52,7% и 47,4%).

Среди разорвавшихся АВМ с ассоциированными аневризмами, аневризма была источником кровотечения в 49,2%, из них разорвавшиеся проксимальные потоковые аневризмы составили 78,5%, 7(87,5%) из 8 пациентов с субтенториальными АВМ, ассоциированными с аневризмами перенесли кровоизлияние.

Лечение АВМ-ассоциированных аневризм следует начинать с проксимальной потоковой аневризмы, нервавшиеся дистальные потоковые аневризмы не регрессируют после окончательного лечения АВМ, и требуют хирургического лечения после окончательной эмболизации АВМ, в том числе с помощью установки потокоперенаправляющего стента, имплантация стентов при необходимости выключения потоковой аневризмы при функционирующей АВМ с назначением двойной дезагрегантной терапии не приводит к развитию внутричерепного кровотечения.

У всех пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами базовый уровень ММР9 был повышен по сравнению с больными с АВМ без аневризм ($p = 0,004$) Наиболее высоким уровень ММР9 был выявлен у пациентов с интранидальными аневризмами по сравнению с проксимальными ($p < 0,003$), дистальными аневризмами ($p = 0,022$) и пациентами без аневризм ($p = 0,017$). ММР9 является статистически значимым предиктором образования АВМ-ассоциированных аневризм ($AUC = 0,634$; 95% ДИ: 0,505 – 0,764, $p = 0,05$). Выявление базового повышенного уровня ММР9 и нарастающего между этапами лечения, является маркером риска новообразования АВМ-ассоциированных аневризм в тех АВМ, которые изначально были ассоциированы с аневризмами. Получение такой информации требует повышенного внимания при проведении суперселективной ангиографии каждого афферента при планировании очередного этапа лечения.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ, ОСНОВАННОГО НА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ АНГИОГЕНЕЗА

5.1 Структура группы пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями, оперированной с учетом особенностей ангиогенеза

Проанализирована группа пациентов, оперированных с учетом особенностей ангиогенеза в 2019-2023 годах. В период с 2010 по 2018 г нами осуществлялся анализ динамики VEGF, MMP9 и Ang2, который позволил выявить недостатки имевшегося подхода к лечению АВМ, преодолеть их и сформулировать новый подход к тактике эмболизации АВМ: полноценная эмболизация в начале периферических компартментов АВМ с отграничением тела АВМ от окружающего мозга (техника «обкусанного» яблока), содержащего морфологические источники роста АВМ, а также большое количество клеток, вырабатывающих ангиогенные факторы с сохранением афферентов, вен и интактных сосудов, стремясь к тотальному выключению эмболизируемого компартмента с использованием только методики интранидаальной эмболизации (интранидаальное позиционирование микрокатетера) с использованием неадгезивных эмболизатов, которая позволяет эмболизировать с высокой радикальностью АВМ. Нами проанализирована структура группы, морфометрические особенности мальформаций, базовые уровни факторов ангиогенеза, в том числе во второй группе появилась возможность изучения факторов роста (PDGF-BB, TGF- β 1), отвечающих за адекватную артериовенозную дифференцировку и качество стенки сосудов прежде всего эфферентов АВМ для оценки результативности смены парадигмы лечения.

Группу составили 125 пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями, из них 66 мужчин и 59 женщин в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст составил $38,53 \pm 12,12$ лет). Из них 113 АВМ были

супратенториальной локализации и 12 пациентов с АВМ субтенториальной локализации. В таблице 50 представлена структура анализируемой группы.

Таблица 50 – Структура анализируемых АВМ

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Мужчины	66	52,8	43,7 – 61,8
	Женщины	59	47,2	38,2 – 56,3
Локализация	Супратенториальные АВМ	113	90,4	83,8 – 94,9
	Субтенториальные АВМ	12	9,6	5,1 – 16,2
Наличие высокопоточковой фистулы	Высокопоточковой фистулы нет	37	29,6	21,8 – 38,4
	Высокопоточковая фистула есть	88	70,4	61,6 – 78,2
Глубинный дренаж	Глубинного дренажа нет	49	39,2	30,6 – 48,3
	Глубинный дренаж есть	76	60,8	51,7 – 69,4
АВМ ассоциированные аневризмы	Аневризмы нет	87	69,6	60,7 – 77,5
	Проксимальная потоковая аневризма	6	4,8	1,8 – 10,2
	Дистальная потоковая аневризма	6	4,8	1,8 – 10,2
	Интрадигитальная аневризма	17	13,6	8,1 – 20,9
	Множественные аневризмы	9	7,2	3,3 – 13,2
Классификация Spetzler-Martin	Spetzler-Martin I	2	1,6	0,2 – 5,7
	Spetzler-Martin II	28	22,4	15,4 – 30,7
	Spetzler-Martin III	55	44,0	35,1 – 53,2
	Spetzler-Martin IV	19	15,2	9,4 – 22,7
	Spetzler-Martin V	21	16,8	10,7 – 24,5
Участие в кровоснабжении АВМ наружной сонной артерии	Участия наружной сонной артерии нет	93	74,4	65,8 – 81,8
	Участие наружной сонной артерии есть	32	25,6	18,2 – 34,2

Как видно из таблицы 50, в соответствии с классификацией по Spetzler-Martin 2 пациентов были I градации, 28 пациентов - II градации, 55 пациентов - III градации, 19 пациентов с градацией по Spetzler-Martin IV, 21 пациент - Spetzler-Martin V. Таким образом, 95(76%) из 125 пациентов имели большие и гигантские мальформации. В структуре мальформаций выявлена высокопоточковая фистула у 88 (70,4%) из 125 пациентов и глубинный дренаж у 76 (60,8%) из 125 пациентов, у 38 (30,4%) пациентов выявлены АВМ-ассоциированные аневризмы, у 32(25,6%) больных в кровоснабжении АВМ принимала участие наружная сонная артерия.

59 из 125 АВМ проявились внутричерепным кровоизлиянием, такое же количество было пациентов с эпилептическим типом течения и у 7 из 125 пациентов отмечен торпидный тип течения мальформаций. В таблице 51 представлена взаимосвязь типов клинического течения с структурой АВМ

Таблица 51 – Взаимосвязь типов течения АВМ с ее структурой

Показатели	Категории	Тип клинического течения АВМ			Р
		Геморрагический тип	Эпилептический тип	Торпидный тип	
Локализация, абс. (%)	Супратенториальные АВМ	48 (81,4%)	58 (98,3%)	7 (100,0%)	0,005* РГеморрагический тип – Эпилептический тип = 0,007
	Субтенториальные АВМ	11 (18,6%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	
Наличие высокопотоковой фистулы, абс. (%)	Высокопотоковой фистулы нет	13 (22,0%)	19 (32,2%)	5 (71,4%)	0,021* РГеморрагический тип – Торпидный тип = 0,017
	Высокопотоковая фистула есть	46 (78,0%)	40 (67,8%)	2 (28,6%)	
Глубинный дренаж, абс. (%)	Глубинного дренажа нет	16 (27,1%)	28 (47,5%)	5 (71,4%)	0,015*
	Глубинный дренаж есть	43 (72,9%)	31 (52,5%)	2 (28,6%)	
АВМ ассоциированные аневризмы, абс. (%)	Есть АВМ ассоциированные аневризмы	20 (33,9%)	17 (28,8%)	1 (14,3%)	0,640
	Аневризмы нет	39 (66,1)	42 (71,2)	6 (85,7)	
Классификация Spetzler-Martin, абс. (%)	Spetzler-Martin I	0 (0,0%)	1 (1,7%)	1 (14,3%)	0,034* РГеморрагический тип – Торпидный тип = 0,017
	Spetzler-Martin II	12 (20,3%)	12 (20,3%)	4 (57,1%)	
	Spetzler-Martin III	30 (50,8%)	23 (39,0%)	2 (28,6%)	
	Spetzler-Martin IV	8 (13,6%)	11 (18,6%)	0 (0,0%)	
	Spetzler-Martin V	9 (15,3%)	12 (20,3%)	0 (0,0%)	
Участие в кровоснабжении АВМ наружной сонной артерии, абс. (%)	Участия наружной сонной артерии нет	43 (72,9%)	45 (76,3%)	5 (71,4%)	0,899
	Участие наружной сонной артерии есть	16 (27,1%)	14 (23,7%)	2 (28,6%)	

Как видно из таблицы 51, из 113 супратенториальных мальформаций внутричерепными кровоизлияниями проявили себя 48 (42,5%) АВМ, эпилептический тип течения выявлен у 58 (51,3%) из 113 больных и торпидный

Был выполнен анализ частоты встречаемости глубинного дренажа в АВМ с различной градацией по классификации Spetzler-Martin.

Таблица 52 – Анализ глубинного дренажа в зависимости от классификации Spetzler-Martin

Наличие глубинного дренажа	Классификация Spetzler-Martin					P
	Spetzler-Martin I	Spetzler-Martin II	Spetzler-Martin III	Spetzler-Martin IV	Spetzler-Martin V	
Глубинного дренажа нет	2 (100,0)	13 (46,4)	28 (50,9)	3 (15,8)	3 (14,3)	0,002* p _{Spetzler-Martin I – Spetzler-Martin V} = 0,045
Глубинный дренаж есть	0 (0,0)	15 (53,6)	27 (49,1)	16 (84,2)	18 (85,7)	p _{Spetzler-Martin III – Spetzler-Martin V} = 0,037

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно представленной таблице глубинный дренаж наиболее характерен для мальформаций IV и V по классификации Spetzler-Martin, ($p = 0,002$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами был выполнен анализ наличия высокопотоковой фистулы в структуре АВМ с различной градацией по классификации Spetzler-Martin (Таблица 53).

Таблица 53 – Наличие высокопотоковой фистулы в структуре АВМ различной градации по классификации Spetzler-Martin

Наличие высокопотоковой фистулы	Классификация Spetzler-Martin					P
	Spetzler-Martin I	Spetzler-Martin II	Spetzler-Martin III	Spetzler-Martin IV	Spetzler-Martin V	
Высокопотоковой фистулы нет	2 (100,0)	12 (42,9)	15 (27,3)	5 (26,3)	3 (14,3)	0,045* pSpetzler-Martin I – Spetzler-Martin V = 0,050
Высокопотоковая фистула есть нет	0 (0,0)	16 (57,1)	40 (72,7)	14 (73,7)	18 (85,7)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

В соответствии с представленной таблицей, наличие высокопотоковой фистулы чаще встречалось в структуре мальформаций III - V градации по классификации Spetzler-Martin, установлены статистически значимые различия для мальформаций V градации по классификации Spetzler-Martin, ($p = 0,045$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Был выполнен анализ участия в кровоснабжении АВМ наружной сонной артерии и классификации по Spetzler-Martin (Таблица 54).

Таблица 54 – Участие в кровоснабжении АВМ наружной сонной артерии в АВМ различной градации по классификации Spetzler-Martin

Классификация Spetzler-Martin	Участие в кровоснабжении АВМ наружной сонной артерии		P
	Участия наружной сонной артерии нет	Участие наружной сонной артерии есть	
Spetzler-Martin I	1 (1,1)	1 (3,1)	< 0,001*
Spetzler-Martin II	26 (28,0)	2 (6,2)	
Spetzler-Martin III	45 (48,4)	10 (31,2)	
Spetzler-Martin IV	13 (14,0)	6 (18,8)	
Spetzler-Martin V	8 (8,6)	13 (40,6)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Согласно представленной таблице при сопоставлении классификации Spetzler-Martin в зависимости от участия в кровоснабжении АВМ наружной сонной артерии, было установлено достоверно более частое кровоснабжение наружной сонной артерией структур АВМ по градации Spetzler-Martin V ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

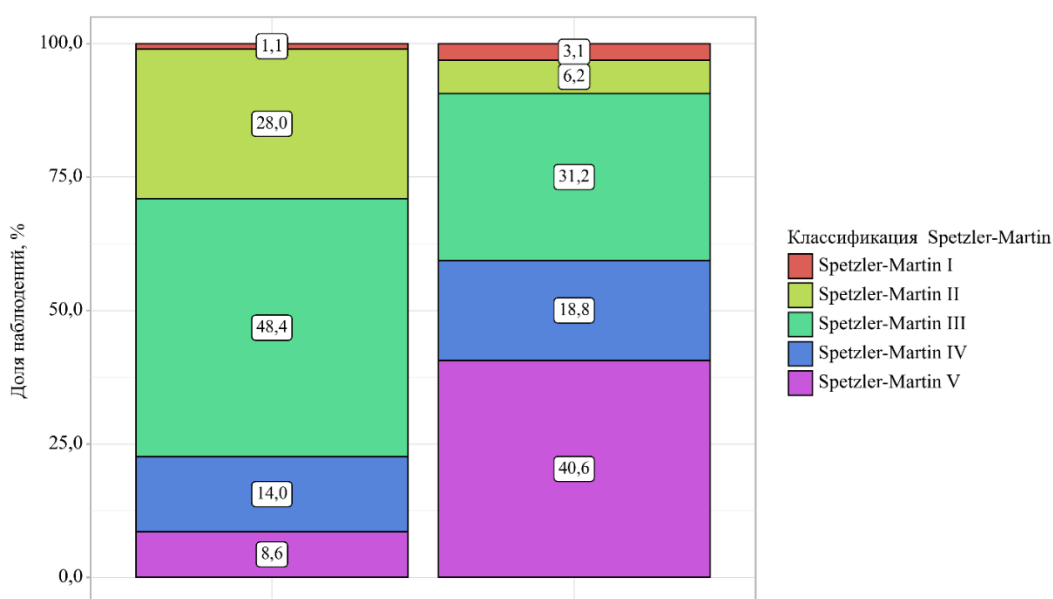


Рисунок 28 – Анализ участия в кровоснабжении АВМ наружной сонной артерии при мальформациях различной градации по классификации Spetzler-Martin

Из проанализированных данных следует, что структура второй группы по морфометрическим и клиническим данным практически не отличается от первой группы.

5.2 Особенности базовых уровней факторов ангиогенеза у пациентов с артериовенозными мальформациями, оперированных с учетом анализа факторов ангиогенеза

Нами проведено изучение среднего базового уровня сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF до 1 этапа операции (Таблица 55).

Таблица 55 – Средний базовый уровень сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF до 1 этапа операции

Базовый уровень VEGF	Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	Число наблюдений	min	max
VEGF 1-0	286,25	169,75 – 469,75	125	157,20	1344,80

Как видно из таблицы, средний базовый уровень VEGF составил 286,25 пг/мл, что выше уровня, принятого нами за нормальный.

Исследован средний базовый VEGF до 1 этапа операции при супратенториальных и субтенториальных АВМ. В таблице 56 представлена зависимость среднего базового уровня VEGF от локализации АВМ.

Таблица 56 – Средний базовый уровень VEGF при АВМ различной локализации

Средний базовый уровень (пг/мл)	Локализация		Р
	Супратенториальные АВМ (пг/мл)	Субтенториальные АВМ (пг/мл)	
VEGF, Me [IQR]	293,15 [175,00; 470,52]	286,90 [252,25; 395,50]	0,08

При оценке среднего базового уровня VEGF выявлено его превышение как при супратенториальных, так и при субтенториальных АВМ выше уровня принятого нами за нормальный, но различия не были достоверными ($p = 0,08$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Нами проведен анализ среднего базового уровня VEGF при АВМ различной градации по классификации Spetzler-Martin (Таблица 57).

Таблица 57 – Средний базовый уровень VEGF АВМ различной градации по классификации Spetzler-Martin

Классификация Spetzler-Martin	Средний базовый уровень VEGF			p
	Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	n	
Spetzler-Martin I	330,37	166,50– 327,75	2	0,002*
Spetzler-Martin II	320,50	167,75 – 466,75	28	
Spetzler-Martin III	379,00	355,25 – 428,75	55	
Spetzler-Martin IV	376,00	276,50 – 481,45	19	
Spetzler-Martin V	416,00	284,00 – 580,00	21	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

При анализе среднего базового уровня VEGF до операции у пациентов с АВМ различной градации по Spetzler-Martin, выявлено, что все средние значения VEGF не зависимо от градации АВМ по Spetzler-Martin превышали уровень VEGF, принятый нами за нормальный и наибольшим он оказался при больших и гигантских мальформациях (p = 0,002) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Проведена оценка количества пациентов со средним базовым уровнем VEGF выше и ниже значений, принятых нами за нормальные, при АВМ различной градации по классификации Spetzler-Martin (Таблица 58)

Таблица 58 – Число пациентов со средним базовым уровнем VEGF выше и ниже значений, принятых нами за нормальные, при АВМ различной градации по классификации Spetzler-Martin.

Классификация Spetzler-Martin	Количество пациентов с АВМ		p
	Средний уровень VEGF ниже нормы	Средний уровень VEGF выше нормы	
Spetzler-Martin I	0 (0,0)	2 (2,7)	0,246
Spetzler-Martin II	13 (26,0)	15 (20,0)	
Spetzler-Martin III	23 (46,0)	32 (42,7)	
Spetzler-Martin IV	7 (14,0)	12 (16,0)	
Spetzler-Martin V	7 (14,0)	14 (18,6)	
	50(100%)	75(100%)	

При сравнении количества пациентов, у которых оценивался средний базовый уровень VEGF в каждой градации по Spetzler-Martin выявлено, что во всех группах количество больных с уровнем VEGF выше уровня, принятого за нормальный было больше, чем пациентов с низким уровнем, но не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,246$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами проведена оценка среднего базового уровня VEGF при АВМ с различным типом течения (Таблица 59)

Таблица 59- Связь среднего базового уровня VEGF с типом клинического течения АВМ

Средний базовый уровень VEGF(пг/мл)	Тип клинического течения АВМ			Р
	Геморрагический тип	Эпилептический тип	Торпидный тип	
Me [IQR]	337,50 [208,95; 551,50]	265,00 [168,50; 424,00]	160,00 [141,50; 346,50]	0,05

При анализе таблице выявлено, что самый высокий средний базовый уровень VEGF был выявлен у пациентов, перенесших кровоизлияние из АВМ, различия были статистически значимыми ($p=0,05$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Нами проанализирована связь среднего базового уровня VEGF с наличием в структуре АВМ глубинного дренажа (Таблица 60).

Таблица 60 – Связь среднего базового уровня VEGF с наличием в структуре АВМ глубинного дренажа

Средний базовый уровень VEGF(пг/мл)	Глубинный дренаж		
	Глубинного дренажа нет	Глубинный дренаж есть	Р
VEGF, Me [IQR]	223,00 [164,50; 434,75]	313,20 [180,50; 482,30]	0,049

В группе АВМ с наличием в структуре мальформаций глубинного дренажа средний базовый уровень VEGF был существенно выше, чем в группе с отсутствием такой особенности венозного дренирования.

Нами проанализирована связь среднего базового уровня VEGF с наличием в структуре АВМ высокопотоковой фистулы (Таблица 61)

Таблица 61 – Связь среднего базового уровня VEGF с наличием в структуре АВМ высокопотоковой фистулы

Средний базовый уровень VEGF(пг/мл)	Наличие высокопотоковой фистулы		Р
	Высокопотоковой фистулы нет	Высокопотоковая фистула есть	
VEGF 1-0, Me [IQR]	235,50 [157,50; 475,50]	293,90 [184,25; 465,50]	0,427

Как видно из таблицы, средний базовый уровень VEGF при АВМ с наличием в структуре высокопотоковой фистулы, был выше чем уровень, принятый нами за нормальный, однако эти различия не были статистически достоверными ($p = 0,427$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Проанализировано количество пациентов в группах, где средний базовый уровень VEGF был выше и ниже значений, принятых нами за нормальные в зависимости от морфометрических особенностей АВМ (Таблица 62).

Таблица 62 – Число пациентов в группах, где средний базовый уровень VEGF был выше и ниже значений, принятых нами за нормальные, в зависимости от морфометрических особенностей АВМ

Особенности строения АВМ	Наличие морфометрических особенностей АВМ	Средний базовый уровень VEGF		
		Число больных с уровнем VEGF ниже нормы (n)	Число больных с уровнем VEGF выше нормы (n)	Р
Глубинный дренаж	Глубинного дренажа нет	24 (49,0%)	25 (51,0%)	0,237
	Глубинный дренаж есть	30 (39,5%)	46 (69,5%)	
Наличие высокопотоковой фистулы	Высокопотоковой фистулы нет	19 (51,3%)	18 (48,7%)	0,392
	Высокопотоковая фистула есть	38 (43,2%)	50 (56,8%)	
АВМ ассоциированные аневризмы	Наличие АВМ-ассоциированных аневризм	11 (36,7%)	19 (63,3%)	0,671
	Аневризмы нет	41 (43,2%)	54 (56,8%)	

При сравнении числа пациентов в группах АВМ, имевших в структуре глубинный

дренаж, высокопотокую фистулу и АВМ-ассоциированные аневризмы выявлено, что во всех группах число пациентов с повышенным средним базовым уровнем VEGF было выше, чем в группах без особенностей строения, но различия не были статистически значимыми.

Нами проведено сравнение динамики уровня VEGF, MMP9 и Ang2 до и после каждого этапа при многоэтапной эмболизации АВМ в первой и второй группе больных и результаты будут изложены в главе 6. Только во второй группе из 125 пациентов нами проведен анализ динамики уровня факторов ангиогенеза (PDGF-BB, TGF- β 1), ответственных за формирование и созревание сосудистой сети церебральных артериовенозных мальформаций, при дисбалансе которых отмечено нарушение артериовенозной дифференцировки в сосудах АВМ, появление их эктазии и чрезмерных складок эндотелиальной базальной мембраны особенно в эфферентах, повышение проницаемости сосудов, появление эндотелиальной гиперплазии (связанной с аномальными эндотелиальными соединениями), что коррелирует с образованием аномальных венозных коллекторов АВМ.

Было выполнено изучение среднего базового уровня PDGF-BB и его динамики на фоне первого этапа лечения в зависимости от наличия в структуре АВМ высокопотокковой фистулы у 77 пациентов (Таблица 63).

Таблица 63 – Динамика PDGF-BB до и после операции при АВМ в зависимости от наличия высокопотокковой фистулы в структуре АВМ

Средний уровень PDGF (пг\мл)	Наличие высокопотоковой фистулы	Me (пг\мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг\мл)	n	p
Базовый уровень PDGF-BB	Высокопотоковой фистулы нет	2470,00	2148,00 – 2867,50	30	0,037*
	Высокопотоковая фистула есть	2110,00	1877,00 – 2280,00	47	
Средний уровень PDGF- BB после первого этапа операции	Высокопотоковой фистулы нет	3728,50	3092,50 – 3863,00	30	0,045*
	Высокопотоковая фистула есть	3140,00	2683,00 – 3682,50	47	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В соответствии с представленной таблицей, средний базовый уровень PDGF-BB был значительно ниже уровня, принятого нами за нормальный, перед операций. У пациентов с АВМ, в структуре которых выявлено наличие высокопоточковой фистулы АВМ, уровень PDGF-BB был ниже, чем уровень PDGF-BB при АВМ с отсутствием такой особенности венозного дренирования, были выявлены статистические различия ($p = 0,037$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). После операции средний уровень PDGF-BB в группе с наличием высокопоточковой фистулы был статистически значимо меньше, чем в группе без такой особенности венозного дренирования ($p = 0,045$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В группе пациентов, оперированных в соответствии с предложенной нами концепцией эмболизации, наиболее высокопоточковая фистула оставляется на последний этап лечения. Динамика PDGF-BB подтверждает отсутствие восстановления уровня этого фактора до значений, принятых за нормальные у пациентов с функционирующей высокопоточковой фистулой. PDGF-BB является статистически значимым предиктором наличия высокопоточковой фистулы в структуре АВМ ($AUC = 0,650$; 95% ДИ: 0,506 – 0,794, $p = 0,037$). Пороговое значение уровня PDGF-BB в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2276,000 пг/мл, то есть выявление наличия высокопоточковой фистулы в структуре АВМ прогнозировалось при значении PDGF-BB ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 68,1% и 72,7%, соответственно.

Проведено сравнение количества пациентов с уровнем PDGF-BB выше и ниже значений, принятых за нормальные в группах с наличием и без высокопоточковой фистулы (Таблица 64).

Таблица 64 – Сравнение числа пациентов с уровнем PDGF-BB выше и ниже значений, принятых за нормальные в зависимости от наличия высокопотоковой фистулы

Средний базовый уровень PDGF-BB	Число пациентов с наличием или без высокопотоковой фистулы (n)		p
	Высокопотоковой фистулы нет (n= 30)	Высокопотоковая фистула есть (n=47)	
Ниже нормы	7 (17,5)	33 (82,5)	0,004 *
Выше нормы	23 (62,2)	14 (37,8)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

В соответствии с представленной таблицей выявлено, что в группе с наличием в структуре АВМ высокопотоковой фистулы число пациентов с уровнем PDGF-BB ниже значений, принятых за нормальные статистически значимо в 1,709 раза больше, чем в группе без такой особенности венозного дренирования (p = 0,004) (используемый метод: Точный критерий Фишера, различия рисков были статистически значимыми (OR = 0,585; 95% ДИ: 0,391 – 0,875).

Таким образом, наличие высокопотоковой фистулы в структуре АВМ характеризовалось наиболее низким уровнем базовым PDGF-BB, что подтверждает данные о том, что снижение уровня PDGF-BB приводит к формированию аномально расширенных венозных коллекторов в АВМ.

Такая же тенденция динамики уровня PDGF-BB была выявлена в группе с наличием глубинного дренажа в структуре АВМ. Нами был выполнен анализ динамики PDGF-BB в зависимости от наличия в структуре АВМ глубинного дренажа (Таблица 65).

Таблица 65 – Динамика уровня PDGF-BB до и после первого этапа операции в зависимости от наличия в структуре АВМ глубинного дренирования

Средний уровень PDGF-BB	Наличие глубинного дренажа	Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	n	p
Базовый уровень PDGF BB	Глубинного дренажа нет	2760,00	1804,00 – 2945,00	35	0,759
	Глубинный дренаж есть	2330,00	2160,00 – 2740,00	42	
Уровень PDGF-BB после 1 этапа операции	Глубинного дренажа нет	3700,00	2790,00 – 3920,00	35	0,059
	Глубинный дренаж есть	3200,00	2675,00 – 3664,25	42	

В соответствии с представленной таблицей, при анализе базового среднего уровня PDGF-BB перед операций в группах с наличием или отсутствием глубинного дренажа в структуре АВМ, не было выявлено статистических различий ($p = 0,759$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни), в обеих группах базовый уровень PDGF-BB 1-0 был значительно ниже уровня, принятого нами за нормальный. Динамика PDGF-BB подтверждает отсутствие восстановления уровня этого фактора до значений, принятых за нормальные у пациентов с сохраняющимся глубинным дренированием. После операции средний уровень PDGF-BB в группе с наличием глубинного дренажа был ниже, чем в группе без такой особенности венозного дренирования, не были выявлены существенные различия ($p = 0,059$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Из 77 пациентов с АВМ, которым выполнено исследование уровня PDGF-BB на фоне лечения, тотальная эмболизация в результате первого этапа лечения выполнена 30 пациентам, 24 пациентов была выполнена частичная эмболизация.

Таблица 66 – Динамика PDGF-BB в зависимости от результата операции

Результат операции (число больных)	Средний уровень PDGF-BB Ме (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃	P
Частичная и субтотальная эмболизация (n=27)	2780,00	2482,00 – 3120,00	< 0,001*
Тотальная эмболизация (n=30)	3860,00	3682,00 – 4082,00	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Как видно из таблицы, уровень PDGF-BB после тотальной эмболизации АВМ в отличии от частичного и субтотального исключения мальформации восстанавливается до уровня нормальных значений, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Uкритерий Манна–Уитни). Шансы восстановления уровня PDGF-BB, принятого за нормальный в группе тотальной эмболизации были выше в 78,000 раза, по сравнению с группой

частичной и субтотальной эмболизации, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 16,072 – 378,556). Эти данные подтверждают представление о роли PDGF-BB в формировании патологических венозных дренажей АВМ, которые развиваются в условиях дефицита PDGF-BB и радикальное выключение мальформации с прекращением доступа крови к локализованным преимущественно в венах АВМ рецепторам PDGF-BB, ведет к восстановлению значений этого фактора до уровня, принятого за нормальный после радикального выключения АВМ.

Проведен анализ динамики уровня ангиопоэтина Ang2 у 98 пациентов в зависимости от наличия высокопоточковой фистулы в структуре АВМ (Таблица 67).

Таблица 67– Динамика уровня Ang2 в зависимости от наличия высокопоточковой фистулы

Наличие высокопотоковой фистулы	Этапы наблюдения				P
	Ang2 1-0		Ang2 1-1		
	Me (пг/мл)	Q1–Q3	Me (пг/мл)	Q1–Q3	
Высокопотоковой фистулы нет (n–число пациентов)	2241,00 (n=33)	850,50 – 3038,75	2404,00 (n=33)	2255,25 – 3287,25	0,194
Высокопотоковая фистула есть (n–число пациентов)	2271,00 (n=65)	1867,00 – 2884,00	2771,00 (n=65)	2028,00 – 3072,00	0,093
P	0,747		0,215		–

В процессе анализа взаимосвязи среднего базового уровня Ang2 с наличием или отсутствием высокопоточковой фистулы нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,747$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Проведен анализ взаимосвязи динамики уровня Ang2 в зависимости от наличия глубинного дренажа в структуре АВМ (Таблица 68).

Таблица 68 – Динамика уровня Ang2 в зависимости от наличия глубинного дренажа в структуре АВМ

Наличие глубинного дренажа	Этапы наблюдения				Р
	Средний базовый уровень Ang2 1-0		Средний уровень после 1 этапа операции Ang2 1-1		
	Ме (пг/мл)	Q1–Q3	Ме(пг/мл)	Q1–Q3	
Глубинного дренажа нет (n-число больных)	2351,00 (n=44)	1780,00 – 2936,50	2765,00 (n=44)	2291,00 – 3125,50	0,124
Глубинный дренаж есть (n-число больных)	2236,00 (n=54)	1871,50 – 2807,75	2359,00 (n=54)	2031,00 – 3083,50	0,132
Р	0,613		0,178		–

В ходе сравнения среднего базового уровня Ang-2 1-0 у всех пациентов в группе АВМ с наличием и с отсутствием в структуре мальформации глубинного дренажа, выявлено превышение уровня принятого за нормальный, но различия между группами были статистически не значимы ($p = 0,613$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В процессе анализа в группе АВМ с наличием в структуре мальформации глубинного дренажа после 1 этапа операции с группой АВМ, в структуре которых нет такой особенности венозного дренирования, выявлено в обеих группах существенное нарастание среднего уровня Ang-2 после операции, но в группе с глубинным дренажем уровень Ang-2 был существенно ниже, но различия статистически не достоверны ($p = 0,093$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Таким образом, наличие базового повышенного уровня Ang2 у пациентов с особенностями венозного дренирования в виде высокопоточковой фистулы и глубинного дренажа наряду с низким уровнем PDGF-BB подтверждает роль этих факторов в формировании патологических венозных дренажей в АВМ.

Был выполнен анализ динамики уровня Ang2 до и после 1 этапа операции. Проведен анализ числа пациентов с АВМ в группах, в которых средний уровень Ang2 был выше и ниже уровня, принятого за нормальный (Таблица 69).

Таблица 69 – Число пациентов до и после первого этапа операции с уровнем Ang2, который был выше и ниже уровня, принятого за нормальный.

Средний уровень Ang2	Этапы наблюдения				P
	Количество пациентов, у которых исследован Ang2 до операции		Количество пациентов, у которых исследован Ang2 после операции		
	Абс.	%	Абс.	%	
Уровень Ang2 ниже нормы	39	39,8	35	35,7	0,039*
Уровень Ang2 выше нормы	59	60,2	63	64,3	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В процессе анализа выявлено, что в группе с высоким средним базовым уровнем Ang2, количество пациентов после 1 этапа операции увеличивается до 63 (64,3%) из 98 пациентов, что статистически значимо отличается от группы пациентов с низким уровнем среднего базового уровня Ang2, в этой группе происходит уменьшение количества пациентов с низким уровнем Ang2 ($p = 0,039$) (используемый метод: тест Макнемара).

Проведен анализ взаимосвязи динамики уровня Ang2 с результатом операции (Таблица 70)

Таблица 70 – Динамика Ang2 в зависимости от результата операции

Результат операции	Этапы наблюдения				P
	Ang2 1-0		Ang2 1-1		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Частичная и субтотальная эмболизация	2293,00 (n=59)	1861,50 – 2936,50	2457,00 (n=59)	2008,00 – 3152,50	0,119
Тотальная эмболизация	2647,50 (n=39)	2313,25 – 2892,50	2141,00 (n=39)	2244,00 – 2493,75	0,117

Исходя из полученных данных, в группе АВМ, где мальформация выключалась частично или субтотально отмечен рост базово повышенного уровня Ang2 (различия были не достоверны ($p = 0,119$) (используемый метод: используемый метод: критерий Уилкоксона), в то же время после выполнения тотальной эмболизации у 34 пациентов отмечалось снижение базово повышенного уровня Ang2 до уровня значений принятых за нормальные, однако различия также

были статистически не достоверными ($p = 0,117$) (используемый метод: используемый метод: критерий Уилкоксона).

Таким образом, после тотальной эмболизации мальформации отмечается тенденция к снижению базово повышенного уровня Ang2. Ангиопоэтин2 подавляет каскад передачи сигнала через рецептор Tie2, ингибирует приток перицитов, формирующих стенки сосуда, что приводит к нарушению стабилизации образующегося сосуда. В отличие от других ангиогенных факторов ангиопоэтины не вызывают митогенного ответа при связывании с рецепторами Tie2. Ангиопоэтин-2 выступает в качестве инициального ангиогенного сигнала, способствующего эффективному действию VEGF. Возможно, это посредническое действие ангиопоэтина-2 в ангиогенном каскаде отражается в статистически не достоверных различиях в динамике ангиопоэтина -2 на фоне лечения, обозначив лишь тенденцию к восстановлению нормального его уровня после тотальной эмболизации, связанную с аналогичной динамикой VEGF.

Был проведен анализ еще одного фактора, отвечающего за формирование аномальных расширенных дренажей в мальформации TGF- β 1 у 44 пациентов.

Нами было выполнено изучение базового уровня TGF- β 1 в зависимости от наличия глубинного дренажа в структуре АВМ (Таблица 71).

Таблица 71 – Связь базового уровня TGF- β 1 с наличием глубинного дренажа в структуре АВМ

Наличие глубинного дренажа в структуре АВМ	Средний базовый уровень TGF- β 1			MD (95% ДИ)	p
	M $\pm$ SD (пг/мл)	95% ДИ (пг/мл)	Число пациентов (n)		
Глубинного дренажа нет	9971,00 $\pm$ 4022,33	8140,06 – 11801,94	21	884,00 (- 1657,86 – 3425,86)	0,487
Глубинный дренаж есть	9855,00 $\pm$ 4449,90	8018,17 – 12691,83	25		

При оценке среднего базового уровня TGF- β 1 в группах АВМ без глубинного дренажа в их структуре, так и с наличием глубинного дренажа выявлено снижение базового уровня ниже значений, принятых нами за нормальные

без статистически значимых различий ($p = 0,487$) (используемый метод: t -критерий Стьюдента).

Нами был проведен анализ среднего базового уровня TGF- $\beta 1$ в зависимости от наличия высокопоточковой фистулы.

Таблица 72 – Анализ среднего базового уровня TGF- β в зависимости от наличия высокопоточковой фистулы в структуре АВМ

Наличие высокопоточковой фистулы в структуре АВМ	Базовый уровень TGF- β			MD (95% ДИ)	p
	M $\pm$ SD (пг/мл)	95% ДИ (пг/мл)	n		
Высокопоточковой фистулы нет	10820,73 $\pm$ 3923,27	8648,10 – 12993,37	15	-547,99 (-3258,80 – 2162,81)	0,686
Высокопоточковая фистула есть	10272,74 $\pm$ 4431,76	8647,16 – 11898,33	31		

При сравнении среднего базового уровня TGF- β без высокопоточковой фистулы в структуре АВМ, так и ее наличием выявлено снижение базового уровня ниже значений, принятых нами за нормальные без статистически значимых различий ($p = 0,686$) (используемый метод: t -критерий Стьюдента). Таким образом, роль TGF- β в формировании особенностей венозного дренирования в АВМ нами не была доказана.

Нами был проведен анализ динамики уровня TGF- $\beta 1$ в зависимости от результата операции (Таблица 73).

Таблица 73 – Динамика TGF- $\beta 1$ в зависимости от результата операции

Результат операции	Этапы наблюдения				MD (95% ДИ)	P
	Средний базовый уровень TGF-β1 (пг/мл)		Средний уровень TGF-β1 после операции (пг/мл)			
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ		
Частичная и субтотальная эмболизация (n-число больных)	10717,37 ± 4202,55 (n=30)	9148,11 – 12286,63	11720,57 ± 4659,27 (n=30)	9980,77 – 13460,37	1003,20 (-2874,71 – 868,31)	0,282
Тотальная эмболизация(n-число больных)	9952,81 ± 4392,86 (n=16)	7612,02 – 12293,60	11575,38 ± 4284,58 (n=16)	9292,28 – 13858,47	1622,56 (-4257,42 – 1012,29)	0,209
MD (95% ДИ)	764,55(-1898,48 – 3427,58)		145,19(-2684,19 – 2974,57)		–	

В соответствии с представленной таблицей, после выполнения как частичной так и тотальной эмболизации выявлено восстановление базово сниженного уровня TGF- β 1 до значений принятых нами за нормальные, однако установить статистически значимые различия не удалось ($p = 0,282$ и $p = 0,209$) (используемый метод: парный t–критерий Стьюдента). Возможно, восстановление уровня TGF- β 1 до значений принятых нами за нормальные после любого вмешательства на АВМ связано с нашей небольшой выборкой, но выявленная тенденция позволяет нам заключить, что роль TGF- β в формировании АВМ также существенна.

5.3 Динамика факторов ангиогенеза в зависимости от эндоваскулярной эмболизации с использованием трансвенозного доступа

В группе пациентов, оперированных в соответствии с сформулированной нами концепцией, был выполнен анализ влияния примененных нами впервые различных особенностей хирургической тактики на результат операции. В таблице 74 представлен анализ результатов операций в зависимости от применения трансвенозного доступа.

Таблица 74 – Связь результатов операций с применением трансвенозной эмболизации

Этапы операций	Результат операции	Использование трансвенозной эмболизации		Р
		Трансвенозного доступа нет	Трансвенозный доступ есть	
1	2	3	4	5
Результат эмболизации 1 этап	Частичная и субтотальная эмболизация	76 (98,7)	1 (1,3)	0,001*
	Тотальная эмболизация	21 (43,7)	27 (56,3)	
Результат операции 2 этап	Частичная эмболизация	5 (100,0)	0 (0,0)	0,003*
	Субтотальная эмболизация	25 (89,3)	3 (10,7)	
	Тотальная эмболизация	13 (46,4)	15 (53,6)	
Результат операции 3 этап	Субтотальная эмболизация	6 (85,7)	1 (14,3)	0,059
	Тотальная эмболизация	3 (25,0)	9 (75,0)	

Продолжение таблицы 74

1	2	3	4	5
Результат операции 4 этап	Субтотальная эмболизация	2 (33,3)	4 (66,6)	0,054
	Тотальная эмболизация	1 (16,7)	5 (83,4)	
Результат 5 этап	Тотальная эмболизация	0 (0,0)	1 (100,0)	—
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Таким образом, при проведении многоэтапной эмболизации из 125 пациентов тотальная эмболизация выполнена 95(76%) пациентам с АВМ, с летальным исходом у 1(0,8%) пациента из 125, еще одна пациентка погибла после субтотально эмболизированной АВМ. Согласно представленной таблице, при изучении роли применения трансвенозной эмболизации для достижения результата операции выявлено, что при частичной и субтотальной эмболизации использовался трансартериальный доступ в 98,7% на первом этапе лечения с увеличением на последующих этапах частоты применения транвенозной эмболизации от 55,3% до 100% операций, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

При выполнении тотальной эмболизации использование трансвенозной эмболизации увеличивает шансы в 95,333 раза, по сравнению с группой частичной и субтотальной эмболизации, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 12,214 – 744,070).

В таблице 75 проанализирована частота использования различных эмболизатов для достижения результата операции.

Таблица 75 – Связь используемого эмболизата с результатами операции

Эмболизат	Результат операции		Р
	Частичная и субтотальная эмболизация	Тотальная эмболизация	
Гистоакрил	4 (5,1)	0 (0,0)	0,018*
Неадгезивный эмболизат	66 (84,6)	48 (100,0)	
Эмболизация аневризмы	8 (10,3)	0 (0,0)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0.05)			

При анализе частоты использования адгезивного и неадгезивного эмболизата выявлено, что для проведения тотальной эмболизации в 100% случаев использовался неадгезивный эмболизат (различия были статистически значимы ($p = 0,018$) (Точный критерий Фишера).

В нашем исследовании 125 пациентам выполнено 218 этапов эндоваскулярной эмболизации. Проанализирована связь наличия в структуре АВМ глубинного дренажа и высокопоточковой фистулы при применении для эмболизации трансвенозного доступа (Таблица 76).

Таблица 76 – Связь наличия в структуре АВМ особенностей венозного дренирования (глубинного дренажа и высокопоточковой фистулы) и использования для эмболизации трансвенозного доступа

Этапы операции (n =218)	Использование трансвенозного доступа для эмболизации	Особенности венозного дренирования		Р
		Нет	Есть	
1 этап (n=125)	Трансвенозного доступа нет	37 (38,1%)	60 (61,9%)	0,146
	Трансвенозная эмболизация есть	12 (42,9%)	16 (57,1%)	
2 этап (n=61)	Трансвенозного доступа нет	22 (51,1%)	21 (48,9%)	0,049*
	Трансвенозная эмболизация есть	2 (11,1%)	16 (88,9%)	
3 этап (n=18)	Трансвенозного доступа нет	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,037*
	Трансвенозная эмболизация есть	3 (30,0%)	7 (70,0%)	
4 этап (n=12)	Трансвенозного доступа нет	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,041*
	Трансвенозная эмболизация есть	3 (33,3%)	6(66,7%)	
5 этап (n=1)	Трансвенозная эмболизация есть	0 (0,0)	1 (100,0%)	–
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Как видно из представленной таблицы, частота использования трансвенозного доступа на всех этапах многоэтапной эмболизации мальформации нарастала от этапа к этапу в группе с наличием особенностей венозного дренирования, что свидетельствует о применяемой нами практике оставления фрагмента АВМ с высокопоточковой фистулой и глубинным дренажем на финальный этап (существенные различия были установлены для 2,3,4 этапов операции ($p = 0,049$, $p = 0,037$, $p = 0,041$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами был проведен анализ влияния использования трансвенозного доступа во время эмболизации на динамику уровня факторов ангиогенеза (Таблица 77).

Таблица 77 – Влияние использования трансвенозного доступа во время эмболизации на динамику уровней факторов ангиогенеза

Факторы ангиогенеза	Наличие трансвенозной эмболизации	Трансвенозная эмболизация			Р
		Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	Число больных (n)	
VEGF 0	До операции	292,25	184 – 443	125	
VEGF1	Трансвенозная эмболизация есть	229,00	174,00 – 268,50	28	< 0,001*
	Трансвенозной эмболизации нет	300,50	208,00 – 476,25	97	
MMP9 0	До операции	451,80 (нг/мл)	300 - 642 (нг/мл)	125	
MMP9 1	Трансвенозная эмболизация есть	384,50 (нг/мл)	360,50 – 539,00 (нг/мл)	28	00,007 *
	Трансвенозной эмболизации нет	607,00 (нг/мл)	361,00 – 896,00 (нг/мл)	97	
Ang2 0	До операции	2320,00	1849,50 – 2865,50	125	
Ang2 1	Трансвенозная эмболизация есть	2488,00	2093,00 – 2849,00	28	00,712
	Трансвенозной эмболизации нет	2395,00	1900,50 – 3093,00	97	
TGF- β1 0	До операции	9002	6030-12990	46	
TGF- β1 1	Трансвенозная эмболизация есть	11380,00	9062,50 – 13275,00	28	00,932
	Трансвенозной эмболизации нет	10095,00	6480,00 – 15735,00	18	
PDGF-BB 0	До операции	2880	2360-3820	77	
PDGF-BB 1	Трансвенозная эмболизация есть	3700,00	3365,00 – 3900,00	28	00,001 *
	Трансвенозной эмболизации нет	3000,00	2700,00 – 3500,00	49	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Исходя из полученных данных, при оценке связи динамики уровня факторов ангиогенеза до и после первого этапа с использованием трансвенозного доступа нами были установлены статистически значимые различия уровней: достоверное снижение VEGF 1 и MMP9 1 и повышение PDGF BB1 до уровня контрольных добровольцев ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,001$ соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, U–критерий

Манна–Уитни). Это обусловлено тем, что при использовании трансвенозной эмболизации наиболее часто осуществлялась тотальная эмболизация АВМ. При анализе динамики Ang2 1, TGF- β 1 нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,712$, $p = 0,932$ соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни). И при тотальной эмболизации из трансартериального доступа также наблюдается снижение VEGF 1 и MMP9 1 до уровня контрольных добровольцев. В это же время выявлены отличия по динамике PDGF-BB: после трансартериальной эмболизации уровень этого фактора остается ниже значений принятых нами за нормальные (3358 пг/мл), то есть не возвращается к уровню здоровых добровольцев, а при трансвенозной эмболизации в связи с полноценным исключением дренирующих вен и расположенных в них рецепторов к PDGF-BB, его уровень восстанавливается полностью, так как только отсутствие доступа крови к рецепторному аппарату этого фактора ангиогенеза приводит к восстановлению его уровня, принятого за нормальный.

5.4 Кардиоплегия, как опция при выполнении эндоваскулярного вмешательства

Проанализирована взаимосвязь сочетания во время операции трансвенозной эмболизации и кардиоплегии (Таблица 78)

Таблица 78 – Связь применения во время первого этапа операции трансвенозной эмболизации и кардиоплегии

Наличие кардиоплегии	Доступ для эмболизации		P
	Трансартериальная эмболизация (n = 97)	Трансвенозный доступ есть (n = 28)	
Кардиоплегии нет	64 (66%)	13 (46,4%)	P= 0,03*
Кардиоплегия есть	33 (34%)	15(53,5%)	

В результате анализа таблицы выявлено, что на первом этапе лечения кардиоплегия применялась совместно с трансвенозной эмболизацией в 53,5% операций, а при использовании трансартериального доступа на первом этапе лечения кардиоплегия применялась в 34% случаев, эти различия были статистически значимы ($p = 0,03$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Частота кардиоплегии при выполнении трансвенозной эмболизации была выше в 89,097 раза, по сравнению с группой трансартериальной эмболизации (95% ДИ: 33,545 – 422,837). Был проведен анализ результата операции в зависимости от использования кардиоплегии (Таблица 79)

Таблица 79 – Связь результата операции с использованием кардиоплегии

Этапы операции (число пациентов)	Результат операции	Кардиоплегия		p
		Кардиоплегии нет	Кардиоплегия есть	
Результат операции 1 этап N=125	Частичная и субтотальная эмболизация	64 (83,1)	13 (16,9)	< 0,001*
	Тотальная эмболизация	13 (27,0)	35 (72,9)	
Результат операции 2 этап N=61	Частичная и субтотальная эмболизация	26 (86,7)	4 (13,3)	0,008*
	Тотальная эмболизация	12 (42,9)	16 (57,1)	
Результат операции 3 этап N=18	Субтотальная эмболизация	8 (80,0)	2 (20,0)	0,007*
	Тотальная эмболизация	3 (25,0)	9 (75,0)	
Результат операции 4 этап N=12	Субтотальная эмболизация	2 (100,0)	0 (0,0)	0,003*
	Тотальная эмболизация	1 (16,7)	5 (83,3)	
Результат операции 5 этапа N=1	Тотальная эмболизация	1 (100,0)	1 (0,0)	–
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

В соответствии с представленной таблицей, при оценке результатов многоэтапного лечения выявлено, что при использовании кардиоплегии достижение радикального выключения АВМ было выше, чем без нее, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи- квадрат Пирсона). Связь использования кардиоплегии и результата операции была относительно сильной (V Крамера = 0,54), использование кардиоплегии статистически значимо повышало возможность выполнения тотальной эмболизации АВМ. Из 95 выполненных тотальных эмболизаций 85(89,5%) проводилось с использованием кардиоплегии. Возможность выполнения тотальной

эмболизации при использовании кардиоплегии была выше в 4,196 раза, по сравнению с группами частичной и субтотальной эмболизации, различия были статистически значимыми (95% ДИ: 2,475 -7,112).

Был выполнен анализ влияния кардиоплегии на динамику факторов ангиогенеза (таблица 80)

Таблица 80– Влияние использования во время операции кардиоплегии на динамику уровня факторов ангиогенеза

Факторы ангиогенеза	Наличие кардиоплегии	Уровни факторов ангиогенеза			Р
		Me	Q ₁ – Q ₃	N	
VEGF 1-1	кардиоплегии нет	301,50	208,00 – 468,75	77	0,012*
	кардиоплегия есть	243,40	176,00 – 303,25	48	
MMP9 1-1	кардиоплегии нет	607,00	359,00 – 896,50	77	0,139
	кардиоплегия есть	458,00	374,25 – 626,25	48	
ANG21-1	кардиоплегии нет	2368,00	1893,00 – 3085,50	77	0,314
	кардиоплегия есть	2639,00	2144,00 – 2978,50	48	
TGF 1-1	кардиоплегии нет	10672,50	6802,50 – 15836,25	16	0,496
	кардиоплегия есть	9362,50	7541,25 – 13327,50	30	
PDGF1-1	кардиоплегии нет	2925,00	2680,00 – 3470,00	29	< 0,001*
	кардиоплегия есть	3560,00	3161,50 – 3900,00	48	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В соответствии с представленной таблицей при анализе уровня VEGF 1 после операции при использовании кардиоплегии во время операции было выявлено статистически значимое его снижение по сравнению с операциями без использования кардиоплегии, достоверный рост уровня PDGF-BB после операции, получены значимые различия ($p = 0,012$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни). При сравнении динамики уровней MMP9 1, Ang2 и TGF 1 после использования во время операции кардиоплегии, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,139$, $p = 0,314$, $p = 0,496$ соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни). Подобные результаты были получены при анализе факторов ангиогенеза в зависимости от применения во время операции трансвенозного доступа. Это объясняется тем, что наиболее часто опция кардиоплегии, использованная совместно с трансвенозной эмболизацией, приводила к радикальному выключению АВМ, а различия

обусловлены тем, что опция кардиopleгии использовалась также и при трансартериальной эмболизации.

Использование кардиopleгии на всех этапах эмболизации было применено у 85 пациентов. В 76 случае была достигнута кардиopleгия с асистолией от 5 до 35 секунд, в 9 наблюдениях – брадикардия с гипотонией. Однократно препарат вводился в 70 случаях, двукратно - в 11, более двух – во время 4 операций. В случае крупных и гигантских АВМ с высокопотокowymi фистулами введение неадгезивного эмболизирующего материала начинали после достижения кардиopleгии и/или выраженной гипотонии, что позволяло сформировать стабильную и массивную пробку, а также одновременно добиться значительного и равномерного распространения эмболизата по компартменту мальформации, связанному с данным шунтом. После восстановления сердечного ритма эмболизация АВМ продолжалась в штатном режиме. В работе мы использовали неадгезивные эмболизирующие материалы различных производителей SQUID12/18 (Balt, Extrusion) и ONYX18/34 (Medtronic). Во всех операциях применялись DMSO-совместимые микрокатетеры с отрывным кончиком, чаще всего Sonic 4,5 см и Apollo 5 см. Во время 11 операций (из 12 случаев выявленных интранидальных аневризм в АВМ) произведено выключение порции АВМ, содержащей интранидальные аневризмы, во время 1 эмболизации выключена порция АВМ с дистальными потоковыми аневризмами на афференте (Рисунок 29).

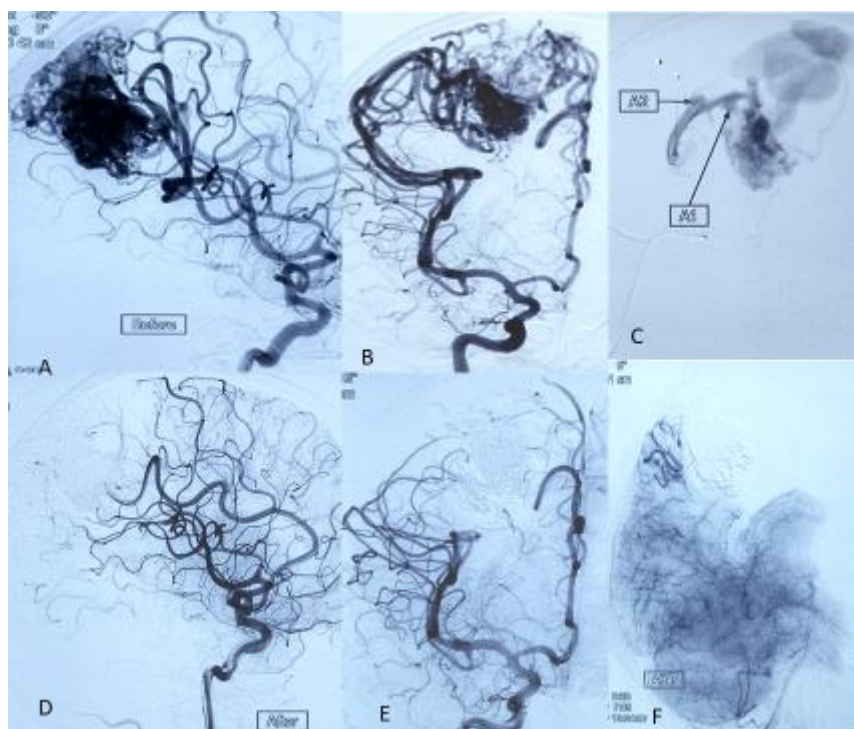


Рисунок 29 – Пациент К., 36 лет, ИБ № 7518-18 с диагнозом: Артериовенозная мальформация правой теменной и височной долей. SM IV. Геморагический тип течения, ЦСАК в 2018. При ангиографии выявлено заполнение мальформации из правой ЗМА, правой СМА и ПМА, а также из бассейна левой ВСА перетоком через ПСА. Первым этапом была оценена структура АВМ, выявлены дистальные аневризмы на гипертрофированном афференте и крупная интранидальная аневризма в компартменте АВМ. (А - прямая проекция проекция, В - боковая проекция, С – микроангиография, при которой верифицированы аневризмы, D,E,F - контрольные ангиографии, АВМ не функционирует).

Выполнена одномоментная эндоваскулярная тотальная эмболизация АВМ неадгезивной композицией на фоне аденозин-индуцированной кардиоплегии.

На фоне внутривенного введения аденозинтрифосфата в дозировке 1 мг/кг была достигнута асистолия длительностью 12 секунд с последующей брадисистолией до 30 секунд, на фоне которой введено 3 ml Squid18, затем эмболизация АВМ была продолжена и в результате выключено одномоментно около 70 % АВМ, интранидальная аневризма и две дистальные аневризмы на афференте. Принято решение продолжить эмболизацию АВМ через второй микрокатетер и другой афферент из бассейна СМА. В результате введения 6 флаконов неадгезивного эмболизата Squid 18 АВМ totally выключена из кровотока. В послеоперационном периоде нарастания неврологической

симптоматики нет, mRS 0. При контрольной ангиографии через год заполнения АВМ нет.

На рисунке 28 представлены каротидные гигантской АВМ лобной доли с наличием в структуре АВМ интранидальных аневризм и крупных высокопоточковых фистул, дренирующихся в верхний сагиттальный и сигмовидный синус.

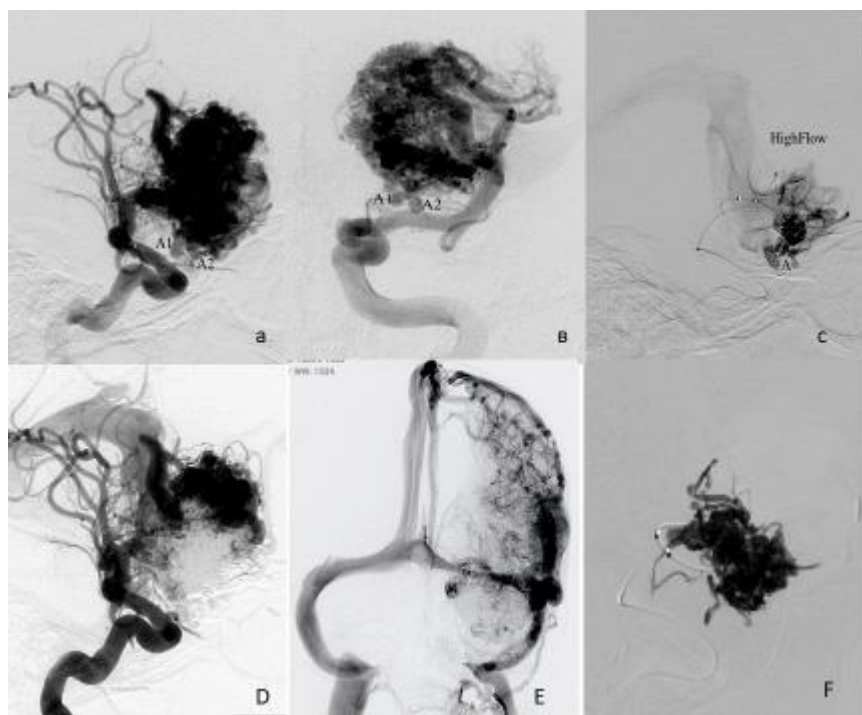


Рисунок 30 – Больной Г, 24 лет. ИБ № 4692-20. Диагноз: Гигантская артериовенозная мальформация левой лобной доли. Spetzler-Martin V. САК от 2009 г. Смешанный тип течения - эпилептический синдром с наличием частых вторично генерализованных припадков. На каротидных ангиограммах представлена АВМ левой лобной доли: А, В, – прямая и боковая каротидные ангиограммы до операции, верифицированы две аневризмы; С - микроангиография зоны высокопоточковой фистулы, D, E, - Ангиография после эмболизации, F – неадгезивный эмболизат одномоментно введенный на фоне кардиopleгии

На фоне внутривенного введения аденозинтрифосфата в дозировке 1 мг/кг массы тела (масса пациента 84 кг, длительность достигнутой асистолии 29 секунд) выполнена частичная трансартериальная эмболизация порции АВМ, в структуре которой находилась высокопоточковая фистула, неадгезивной композицией ONYX. За время асистолии в гипертрофированный до 4 мм афферент АВМ из правой средней мозговой артерии, питающий фрагмент мальформации с высокопоточкой

фистулой, введено через микрокатетер Sonic 1,2 3,5 мл ONYX 18, что позволило снизить скорость кровотока в фистуле, миграции эмболизата после восстановления кровотока не произошло. Затем через тот же микрокатетер продолжена плановая эмболизация порции АВМ, заполняющейся из выбранного афферента, введено еще 2.5 флакона ONYX 18 и 1 флакон SQUID 18. Достигнуто выключение из кровотока части АВМ, заполняющейся из средней мозговой артерии слева, уменьшение скорости шунтирования крови, выключена базальная порция АВМ, содержащая высокопотоктовую часть с сохранением всех дренирующих вен и отсутствием миграции эмболизата в них. Послеоперационное течение гладкое, неврологическая симптоматика не выросла, mRs1, больной выписан с рекомендацией последующей госпитализации для второго этапа эмболизации АВМ через пол года.

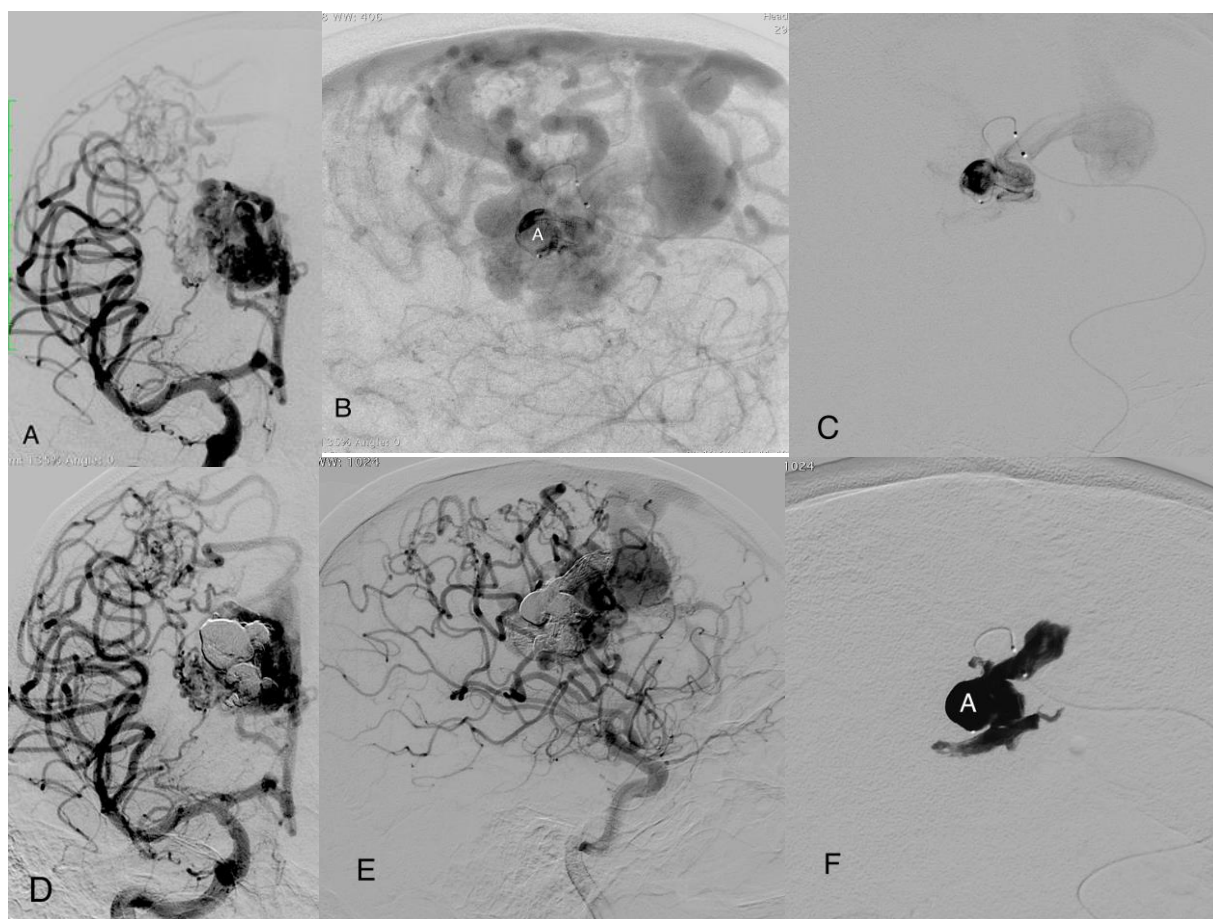


Рисунок 31 – Пациент К., 19 лет ИБ№28392-20 Диагноз: АВМ правой лобной доли. К: А, В, – прямая и боковая каротидные ангиограммы до операции, верифицирована аневризма; С - микроангиография зоны высокопотоктовой фистулы и аневризмы, D, E, - Ангиография после эмболизации, F - неадгезив одномоментно введенный на фоне кардиopleгии

Зона фистулы и аневризмы катетеризирована микрокатетером Sonic 1.5F. фоне аденозин-трифосфат индуцированной кардиopleгии длительностью до 20 с выполнена эмболизация аневризмы, фистулы и части тела АВМ. После восстановления сердечного ритма эмболизация АВМ продолжена, еще введено 2.5 ml ONYX/Squid 18. Достигнуто значимое уменьшение шунтирования из бассейна ПМА. Миграции эмболизата в дренирующие вены и синусы не отмечено. После операции нарастания неврологического дефицита не отмечено.

Интраоперационное кровоизлияние в группе пациентов, которым применялась аденозининдуцированная кардиopleгия отмечено у 1 пациентки, в одном наркозе произведена ДКПТЧ тотальное удаление частично эмболизированной АВМ и гематомы. Послеоперационное течение гладкое неврологическая симптоматика к выписке из стационара полностью регрессировала (по шкале Рэнкин 1).

Следует отметить, что только совокупность использования известных приемов (аденозин индуцированной кардиopleгии и эмболизация АВМ неадгезивной композицией использованием трансвенозной и трансартериальной эмболизации) позволяет не только повысить радикальность эмболизации, но создает возможность использования эндоваскулярной техники эмболизации для тех АВМ, которые ранее были признаны некурабельными внутрисосудистым способом. Речь идет о мальформациях, которые из-за своего строения, размера, объема и скорости шунтирования крови по высокопотокowym фистулам не рекомендованы к микрохирургическому удалению, а пациенты вынуждены были наблюдаться без лечения и подвергаться всем рискам естественного течения заболевания. Эндоваскулярное ведение неадгезива в высокопотокowe фистулы в структуре АВМ на фоне аденозининдуцированной кардиopleгии ранее не проводилось из-за опасения миграции неадгезива сразу после восстановления гемодинамики после брадисистолии в вены и в функционально значимые синусы мозга с их окклюзией, что привело бы к развитию фатального внутричерепного кровоизлияния. Предложенная нами техника позволяет расширить показания к использованию высокотехнологичной помощи пациентам с АВМ, в строении

которых имеются множественные крупные (диаметр сосудов более 4 мм, что исключает использование DMSO-совместимых двухпросветных баллонов для временной окклюзии артерии при эмболизации) высокопоточковые артериовенозные фистулы, ранее признанные некурабельными. Разработанная нами техника эмболизации на фоне введения трифосфаденина (препарата содержащего аденозин) не только предотвращает эти риски, но и позволяет осуществить надежную фиксацию неадгезива в высокопоточковой фистуле, которая после восстановления нормальной гемодинамики не сможет оторваться и мигрировать в нормальное венозное русло. После завершения эмболизации фистулы на фоне кардиopleгии и восстановления гемодинамики, микрокатетер не удаляется, а через него же проводится дальнейшая (из того же афферента) эмболизация части компартмента АВМ, связанной с ней, которая заполняется неадгезивным эмболизирующим материалом равномерно и максимально полно. Это достигается за счет того, что при остановке гемодинамики и гипотонии полностью исчезает конкурентный кровоток в теле АВМ из других афферентов, наличие которого всегда препятствует равномерному распределению неадгезива по телу мальформации. Данное состояние можно охарактеризовать как «гемодинамический штиль». Это особенно отчетливо проявлялось у пациентов, у которых период асистолии длился более 10 секунд. 20 секунд было более чем достаточно, чтобы добиться одномоментной действительно емкой и, что особенно важно, равномерной дистрибуции по компартменту мальформации (~2,5 - 3 мл неадгезива). Никакой миграции эмболизата в венозное русло, дренажные вены и синусы зафиксировано не было. Скорость и техника введения неадгезивного эмболизирующего материала в условиях асистолии проводилась достаточно интенсивно, периодически прерывисто, с постоянным контролем зоны рефлюкса. При необходимости для снижения рисков миграции эмболизата в венозную систему, технику эмболизации на фоне кардиopleгии можно использовать повторно во время одной операции, причем не было зафиксировано явлений тахифилаксии при повторном применении аденозина. В результате, значительно увеличивалась порция одномоментно выключенного компартмента АВМ, за счет чего создавались

дополнительные условия для радикального выключения всей мальформации при продолжении эмболизации, либо уменьшалось количество этапов, необходимых для полноценного выключения АВМ. Еще одним важным фактором являлась возможность работать неадгезивным эмболизатором средней вязкости, такими как Squid 18 и ONYX 18. Так как в условиях полной асистолии, при возникновении «гемодинамического штиля» эмболизаторы повышенной вязкости ONYX34/Phil25 теряют свое основное преимущество, замедленную в сравнении с ONYX/Squid18 дистрибуцию по структуре функционирующей АВМ. Таким образом, нет необходимости более формировать комбинацию из эмболизаторов разной вязкости непосредственно для высокопоточковых АВМ.

Аденозин-трифосфат индуцированная кардиopleгия является безопасным, доступным и легко исполняемым анестезиологами пособием в сосудистой нейрохирургии и не требует сложной или специальной подготовки (получен патент РФ RU 2747661 № 2020123114 от 11.05.2021). При внутрисосудистом лечении АВМ с высокопоточковыми фистулами неадгезивными эмболизирующими композициями, она позволяет повысить безопасность выключения фистулезного компонента и выполнить более радикальную эмболизацию АВМ, не ухудшая при этом функциональный исход.

Резюме.

Достижение радикального выключения АВМ как из трансартериального, так и трансвенозного доступа с использованием кардиopleгии и без нее приводило к достоверному снижению уровня VEGF и MMP9 и повышению PDGF BB до уровня здоровых добровольцев ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,001$ соответственно). Кардиopleгия применялась совместно с трансвенозной эмболизацией и с трансартериальным доступом, позволяя увеличить радикальность выключения АВМ при минимальных осложнениях. Аденозин-трифосфат индуцированная кардиopleгия является безопасным, доступным и легко исполняемым анестезиологами пособием в сосудистой нейрохирургии и не требует сложной или специальной подготовки.

Анализ динамики факторов ангионенеза на фоне различных подходов к эмболизации, позволил выявить и подтвердить на практике приемы, которые позволили достичь минимальной стимуляции процессов неоангиогенеза, повышения радикальности, снижения рецидивов после лечения и выявить биомаркеры подтверждающие радикальность выключения АВМ. Использование разработанной нами техники этапной эмболизации АВМ оп периферии к центру с отсечением клубка АВМ от окружающего мозга, в котором находятся морфологические источники роста АВМ, активизирующиеся при частичной эмболизации, привело к минимальному (4%) росту индуктора ангиогенеза VEGF после операции и между этапами. Выявление биомаркера радикальности выключения АВМ из кровотока позволило повысить достоверность и надежность безрецидивной эмболизации. Повышение радикальности эмболизации до 76% позволяет говорить о перспективах возможности проведения куративной эмболизации АВМ.

ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АРТЕРИОВЕНОЗНЫМИ МАЛЬФОРМАЦИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ АНГИОГЕНЕЗА

6.1 Сравнение радикальности выключения из кровотока церебральных артериовенозных мальформаций в двух группах

Проведено сравнение двух групп пациентов с церебральными АВМ, которым проведена эндоваскулярная операция в ЗНХО РНХИ им проф А.Л.Поленова. Первую группу составил 271 пациент, оперированный с 2010 по 2018, без учета особенностей факторов ангиогенеза (в группу вошли пациенты с эмболизацией, выполненной по технологии заклеивания афферентов АВМ адгезивной и неадгезивной композицией), проводился сбор данных до и послеоперационных уровней факторов ангиогенеза. 2 группа – 125 пациентов с АВМ, оперированные с 2019 по 2023 г в соответствии с разработанной нами новой концепцией, основанной на анализе динамики факторов ангиогенеза. В таблице 81 представлена структура 1 группы пациентов.

Таблица 81 – Анализ структуры АВМ пациентов, оперированных без учета факторов ангиогенеза (1 группа)

Показатели	Категории	Абс	%	95% ДИ
1	2	3	4	5
Пол	Мужской	160	59,0	52,9 – 65,0
	Женский	111	41,0	35,0 – 47,1
Средний возраст	34,00 года	271		26,0-43,0
Локализация	Супратенториальная	251	92,6	88,4 – 95,1
	Субтенториальная	20	7,4	4,9 – 11,6
Наличие в структуре АВМ высокопоточковой фистулы	фистулы нет	108	39,9	34,0 – 46,0
	фистула есть	163	60,1	54,0 – 66,0
Наличие глубинного дренажа в структуре АВМ	Глубинного дренажа нет	123	45,4	39,4 – 51,5
	Глубинный дренаж есть	148	54,6	48,5 – 60,6
Наличие АВМ ассоциированной аневризмы	Аневризмы нет	214	79,0	47,2 – 59,4
	Аневризма есть	57	21,0	40,4 – 53,5

Продолжение таблицы 81

1	2	3	4	5
Классификация по Spetzler-Martin	Spetzler-Martin I	19	7,0	4,6 – 11,2
	Spetzler-Martin II	50	18,4	14,3 – 24,0
	Spetzler-Martin III	132	48,7	41,9 – 54,1
	Spetzler-Martin IV	44	16,2	11,7 – 20,8
	Spetzler-Martin V	26	9,6	6,7 – 14,2
Участие наружной сонной артерии в кровоснабжении АВМ	Участия НСА нет	194	71,6	65,8 – 76,9
	Участие НСА есть	77	28,4	23,1 – 34,2
Тип течения	геморрагический	157	57,9	51,8 – 63,9
	эпилептический	110	40,6	34,7 – 46,7
	Торпидный	4	1,5	0,4 – 3,7
Средний базовый уровень VEGF до операции	Уровень нормальных значений	22	8,1	5,2 – 12,0
	Ниже нормальных значений	121	44,6	38,6 – 50,8
	Выше нормальных значений	128	47,2	41,2 – 53,4

В таблице 82 проанализировано сравнение возраста пациентов в двух группах при различных типах течения АВМ.

Таблица 82 – Сравнение возраста пациентов в двух группах при различных типах течения АВМ

	Тип клинического течения АВМ			Р
	Геморрагический тип	Эпилептический тип	Торпидный тип	
Возраст, М (SD) пациент 2 группы	39,51	37,63	37,86	0,696
Возраст, М (SD) пациент 1 группы	35,00	32,50	33,50	0.290

Как видно из таблицы, средний возраст пациентов в двух группах существенно не отличался (пациенты второй группы были немного старше). Статистически достоверной разницы не получено.

Проанализирована структура 2 группы пациентов (Таблица 83)

Таблица 83 – Структура анализируемых АВМ, оперированных с учетом факторов ангиогенеза (2 группа)

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Мужчины	66	52,8	43,7 – 61,8
	Женщины	59	47,2	38,2 – 56,3
Средний возраст	38,2 лет	125		
Локализация	Супратенториальные АВМ	113	90,4	83,8 – 94,9
	Субтенториальные АВМ	12	9,6	5,1 – 16,2
Наличие высокопотоковой фистулы	Высокопотоковой фистулы нет	37	29,6	21,8 – 38,4
	Высокопотоковая фистула есть	88	70,4	61,6 – 78,2
Глубинный дренаж	Глубинного дренажа нет	49	39,2	30,6 – 48,3
	Глубинный дренаж есть	76	60,8	51,7 – 69,4
Средний базовый уровень VEGF до операции	Ниже нормальных значений	55	44,0	36,1 – 54,3
	Выше нормальных значений	70	56,0	45,7 – 63,9
Наличие АВМ ассоциированных аневризм	Аневризма есть	38	30,4	
	Аневризмы нет	87	69,6	48,4 – 66,4
Классификация Spetzler-Martin	Spetzler-Martin I	2	1,6	0,2 – 5,7
	Spetzler-Martin II	28	22,4	15,4 – 30,7
	Spetzler-Martin III	55	44,0	35,1 – 53,2
	Spetzler-Martin IV	19	15,2	9,4 – 22,7
	Spetzler-Martin V	21	16,8	10,7 – 24,5
Участие в кровоснабжении АВМ наружной сонной артерии	Участия наружной сонной артерии нет	93	74,4	65,8 – 81,8
	Участие наружной сонной артерии есть	32	25,6	18,2 – 34,2

Как видно из представленных таблиц, нами проведено сравнение двух групп: выявлено, что группы сопоставимы по полу в 1 группе 59% мужчин и 41% женщин, во 2 группе 53% мужчин и 47% женщин, по локализации супратенториальных АВМ в 1 группе 92,3% супратенториальных АВМ и 7,8% субтенториальных АВМ, во 2 группе было 90,4% и субтенториальных 9,6%. В 1 группе по градации S-M было больше АВМ малого размера S-M I - 7,4%, а во 2 группе - 1,6%. S-M II в 1 группе - 18,8% АВМ, во 2 группе - 22,4%, S-M III в 1 группе - 48,0% АВМ, во 2 группе - 44%, S-M IV в 1 группе 15,9% АВМ, во 2 группе - 15,2% и S-M V в 1 группе - 10% АВМ, во 2 группе - 16,8%. Таким образом, в 1 группе 200 (73,8%) из 271 имели большие и гигантские АВМ, а во второй группе 95(74,2%) из 125 пациентов имели большие и гигантские мальформации, то есть

группы были сопоставимы представлены, в основном, супратенториальными АВМ большого и гигантского размера.

В 1 группе у 163(60,1%) из 271 пациента в структуре АВМ была выявлена высокопотоковая фистула, во 2 группе в структуре мальформаций высокопотоковая фистула встречалась чаще: у 88 (70,4%) из 125 пациентов. Глубинный дренаж в первой группе был выявлен у 148 (54,6%) и во второй группе - у 76 (60,8%) из 125 пациентов, то есть особенности венозного дренирования были несколько чаще у пациентов 2 группы.

У 57 (21,0%) пациентов из 271 выявлены АВМ ассоциированные аневризмы, у 38 (30,4%) пациентов из 125 больных выявлены АВМ ассоциированные аневризмы. У 77(28,5%) пациентов 1 группы и у 32(25,6%) больных 2 группы в кровоснабжении АВМ принимала участие наружная сонная артерия.

Геморрагический тип течения среди пациентов 1 группы был выявлен у 57,9%, у 2 группы - 47,2%, эпилептический тип течения в 1 группе встречался в 40,6%, в 2 группе - 47,2% и торпидный тип в 1 группе - 1,5% в 2 группе - 5,6%. Таким образом, в 1 группе несколько чаще встречался геморрагический тип течения, а во 2 - эпилептический тип течения АВМ, что связано с некоторым преобладанием во 2 группе пациентов с большими и гигантскими АВМ. Таким образом, в двух группах морфометрические параметры АВМ существенно не различались.

Проведено сравнение среднего базового уровня факторов ангиогенеза в двух группах (таблицы 84, 85)

Таблица 84 – Исследование среднего базового уровня VEGF, MMP 9 и ANG2 в 1 группе до операции.

Фактор ангиогенеза	Средний базовый уровень факторов ангиогенеза Ме	Q ₁ – Q ₃	Min	Max
VEGF	297,50 пг/мл	186,25 – 444,75 пг/мл	153,90 пг/мл	1667,00 пг/мл
MMP9	469,90 нг/мл	393,00 – 613,40 нг/мл	259,00 нг/мл	1771,00 нг/мл
ANG2	2333,00 пг/мл	1820,00 – 2865,00 пг/мл	940,00 пг/мл	8360,00 пг/мл

Как видно из таблицы, все средние базовые уровни анализируемых факторов роста в 1 группе больных с АВМ выше значений принятых нами за нормальные.

Таблица 85 – Исследование среднего базового уровня VEGF, MMP 9 и Ang2 в 2 группе до операции

Фактор ангиогенеза	Средний базовый уровень факторов ангиогенеза Me	Q ₁ – Q ₃	min	Max
VEGF	286,25 пг/мл	169,75 – 469,75 пг/мл	157,20 пг/мл	1344,80 пг/мл
MMP9	520,30 нг/мл	470,86 – 569,75 нг/мл	346,00 нг/мл	976,00 нг/мл
Ang2	2239,00 пг/мл	1856,00 – 2894,00 пг/мл	1295,00 пг/мл	6584,00 пг/мл

Как видно из таблиц, все средние базовые уровни анализируемых факторов роста в 1 и во 2 группе больных с АВМ выше значений принятых нами за нормальные (в 1 группе выше нормальных значений уровень VEGF был у 47,2% больных, во 2 группе выше нормальных значений уровень VEGF был у 53,6% пациентов).

Был выполнен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи изменений среднего базового уровня до операции VEGF 1-0 и среднего уровня после первого этапа эмболизации VEGF 1-1 в 1 группе (Таблица 86) .

Таблица 86 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи VEGF 1-0 и VEGF 1-1 в 1 группе пациентов

Фактор ангиогенеза	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
VEGF 1-0 – VEGF 1-1	0,772	Высокая	< 0,001*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

При оценке связи среднего уровня VEGF после операции и среднего базового уровня VEGF до операции была установлена высокой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость VEGF 1-1 от VEGF 1-0 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{VEGF 1-1}} = 0,811 \times X_{\text{VEGF 1-0}} + 85,069$$

При увеличении среднего базового уровня VEGF на 1 следует ожидать увеличение среднего уровня VEGF после операции на 0,811. Полученная модель объясняет 59,1% наблюдаемой дисперсии VEGF 1-1.

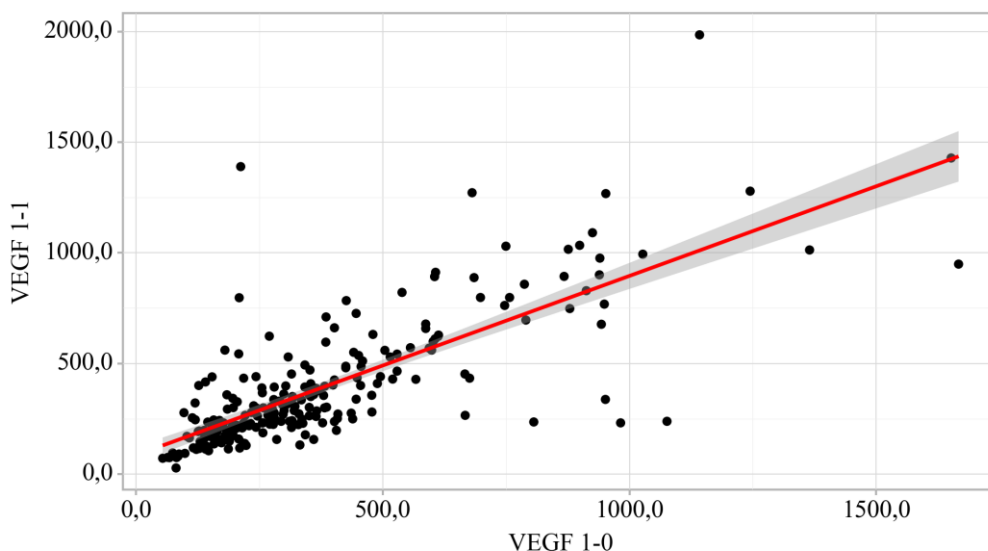


Рисунок 32 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость VEGF после операции от базового уровня VEGF в 1 группе пациентов

Таким образом, после первого этапа эмболизации АВМ в 1 группе пациентов, оперированных без учета индивидуальных факторов роста, было выявлено отчетливое повышение среднего уровня VEGF после операции (средний уровень VEGF до операции 297,50 пг/мл, средний уровень VEGF после операции 430,5 пг/мл), что подтверждает выраженную стимуляцию неоангиогенеза после частичной эмболизации АВМ в 1 группе пациентов.

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи среднего базового уровня до операции VEGF 1-0 и среднего уровня после первого этапа эмболизации VEGF 1-1 во 2 группе пациентов (Таблица 87).

Таблица 87 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи VEGF 1-0 и VEGF 1-1 во 2 группе пациентов

Фактор ангиогенеза	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
VEGF 1-0 – VEGF 1-1	0,531	Заметная	< 0,01*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

При оценке связи среднего уровня VEGF после операции и среднего базового уровня VEGF была установлена заметной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость VEGF 1-1 от VEGF 1-0 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{VEGF 1-1}} = 0,481 \times X_{\text{VEGF 1-0}} + 172,32$$

При увеличении базового уровня VEGF 1-0 на 1 следует ожидать увеличение среднего уровня VEGF 1-1 после операции на 0,481. Полученная модель объясняет 31,3% наблюдаемой дисперсии VEGF 1-1 (Рисунок 33).

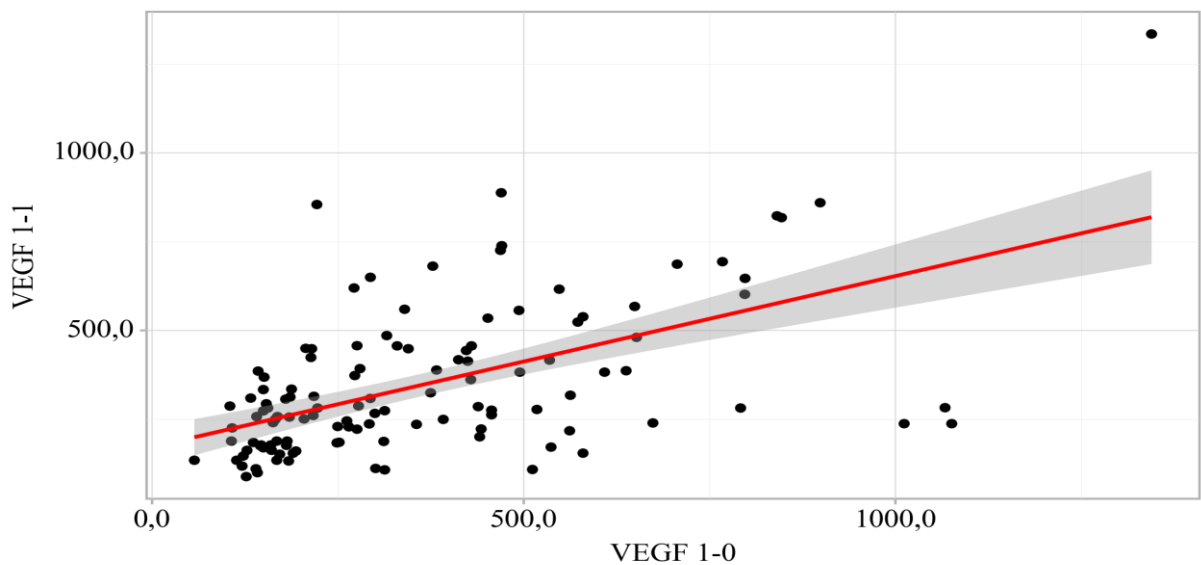


Рисунок 33 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость VEGF 1-1 от VEGF 1-0

Таким образом, после первого этапа эмболизации АВМ во 2 группе пациентов, было выявлено статистически значимое повышение уровня VEGF после операции, однако по сравнению с 1 группой уровень VEGF повышался значительно меньше, что свидетельствует о существенно меньшей стимуляции фактора роста при модифицированной нами тактике лечения (средний уровень VEGF до операции - 286,25 пг/мл, средний уровень VEGF после операции - 398 пг/мл). Был выполнен анализ зависимости уровня VEGF 1-1 после первого этапа операции от результата первого этапа операции в 1 группе пациентов с АВМ (Таблица 88).

Таблица 88 – Связь среднего послеоперационного уровня VEGF 1-1 и результата первого этапа операции в 1 группе больных

Результат операции	VEGF 1-1 (пг/мл)			Р
	Me	Q ₁ – Q ₃	N=271	
Минимальный	270,00	198,00 – 416,65	27	0,002* Р _{тотальный – частичный} < 0,001
Частичный	336,70	224,00 – 544,50	136	
Субтотальный	338,00	216,00 – 542,00	66	
Тотальный	232,25	192,00 – 281,75	39	Р _{тотальный – субтотальный} = 0,011
Летальный	376,00	295,00 – 408,00	3	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (р < 0,05)				

В 1 группе пациентов, согласно представленной таблице, при анализе уровня VEGF 1-1 после первого этапа операции выявлено, что наиболее высокий уровень был зарегистрирован у умерших пациентов, а также у пациентов с выполненной субтотальной эмболизацией. В то время как после достижения тотального выключения АВМ уровень VEGF восстанавливался до значений, принятых за нормальные, нами были установлены статистически значимые различия (p = 0,002) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Был проведен анализ среднего уровня VEGF 1-1 после первого этапа операции в зависимости от ее результата во 2 группе пациентов. Следует отметить, что анализу подвергнуты 123 уровня VEGF, у которых он оценивался до и после операции из 125 пациентов с АВМ (у 2 пациентов данные из-за технических погрешностей потеряны) (Таблица 89).

Таблица 89 – Связь среднего послеоперационного уровня VEGF 1-1 в зависимости от результата первого этапа операции во 2 группе больных

Результат операции	VEGF 1-1 пг/мл			Р
	Me	Q ₁ – Q ₃	N=123	
Частичная	373,50	254,65 – 581,05	47	< 0,001* p _{Тотальная эмболизация – Частичная эмболизация} < 0,001 p _{Тотальная эмболизация – Субтотальная эмболизация} = 0,004
Субтотальная	383,00	247,00 – 449,50	27	
Тотальная эмболизация	233,15	163,00 – 277,50	48	
Летальный исход	823,00	823,00 – 823,00	1	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Согласно представленной таблице при оценке среднего уровня VEGF1-1 после операции в зависимости от ее результата во 2 группе пациентов, установлено, что наиболее высокий уровень был зарегистрирован у умерших пациентов, а также у пациентов с выполненной субтотальной эмболизацией. В то время как, после достижения тотального выключения АВМ уровень VEGF восстанавливался у всех пациентов до значений, принятых за нормальные, также как и в 1 группе, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Проанализированы результаты анализа среднего уровня VEGF после второго этапа операции в зависимости от ее результата у 104 пациентов 1 группы пациентов (Таблица 90).

Таблица 90 – Связь среднего уровня VEGF 2-1 после второго этапа операции и ее результата в 1 группе пациентов

Результат операции	Средний уровень VEGF 2-1 после второго этапа операции (пг/мл)			Р
	Me(пг/мл)	$Q_1 - Q_3$ (пг/мл)	N=104	
Частичная	379,10	296,00 – 585,00	55	$p_{\text{тотальная} - \text{частичная}} < 0,001$
Субтотальная	347,60	241,25 – 453,50	34	
Тотальная	231,00	205,25 – 320,25	14	
Летальный исход	395,00	395,00 – 395,00	1	$p_{\text{тотальная} - \text{субтотальная}} = 0,020$
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Согласно полученным данным при анализе получены аналогичные результаты, как и после первого этапа: наиболее высокий уровень был зарегистрирован у умерших пациентов, а также у пациентов с выполненной частичной эмболизацией. В то время как, после достижения тотального выключения АВМ средний уровень VEGF восстанавливался до значений, принятых за нормальные, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Тем не менее, у 5 из 12 пациентов не была достигнута нормализация уровня VEGF (320,3 пг/мл) и у них через полгода было выявлено заполнение АВМ.

Нами был выполнен анализ среднего уровня VEGF 2-1 в зависимости от результата второго этапа операции в 2 группе пациентов у 58 пациентов из 61 больного, поступившего на 2 этап лечения (таблица 91).

Таблица 91 – Связь среднего уровня VEGF после операции и результата второго этапа операции в 2 группе пациентов

Результат операции 2 этап	Средний уровень VEGF после второго этапа (пг/мл)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	N=58	
Частичная эмболизация	435,15	292,50 – 596,27	4	0,213
Субтотальная эмболизация	299,00	201,00 – 488,00	26	
Тотальная эмболизация	231,00	222,25 – 249,00	27	
Летальный исход	395,00	395,00 – 395,00	1	

Согласно полученным данным при анализе получены аналогичные результаты, как и после первого этапа: наиболее высокий уровень был зарегистрирован у умерших пациентов, а также у пациентов с выполненной частичной эмболизацией. В тоже время, при выполнении субтотальной эмболизации уровень VEGF снижался, хотя и не достигал нормальных значений, что свидетельствовало о положительном влиянии новой концепции эмболизации АВМ, которая минимально индуцирует ангиогенез, а после достижения тотального выключения АВМ уровень VEGF восстанавливался до значений, принятых за нормальные, и различия между субтотальной и тотальной эмболизацией не были статистически значимы ($p=0,213$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). После тотальной эмболизации во 2 группе не было ни у одного пациента установлено повышенного уровня VEGF (даже в верхнем квартиле). Был проведен анализ среднего уровня VEGF после третьего этапа операции в зависимости от результата эмболизации в 1 группе больных у 23 пациентов (Таблица 92).

Таблица 92 – Анализ среднего уровня VEGF в 1 группе больных после третьего этапа операции в зависимости от результата эмболизации

Результат операции	Средний уровень VEGF после третьего этапа операции (пг/мл)			P
	Me	Q ₁ – Q ₃	N=23	
Частичная	392,00	352,00 – 432,00	2	
Субтотальная	350,00	283,00 – 471,50	17	
Тотальная	311,00	218,50 – 428,00	4	

Полученные результаты, где уровень VEGF при тотальной эмболизации, хотя и снизился по сравнению с его уровнем в группах с нерадикальной эмболизацией, но не вернулся у 2 пациентов (471,5 пг/мл) к значениям, принятым за нормальные. При этом выявлено, что у этих пациентов при ангиографии через полгода после операции отмечено заполнение АВМ.

Нами был выполнен анализ среднего уровня VEGF после третьего этапа операции в зависимости от ее результата у 22 пациентов в 2 группе больных (Таблица 93)

Таблица 93– Связь среднего уровня VEGF после третьего операции в зависимости от ее результата во 2 группе больных

Результат операции 3 этап	Средний уровень VEGF после третьего этапа операции (пг/мл)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	N=22	
Субтотальная эмболизация	587,95	292,00 – 645,12	10	0,019*
Тотальная эмболизация	234,00	219,55 – 257,00	12	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

В результате сравнения VEGF3-1 в зависимости от результата 3 этапа операции во 2 группе больных, были установлены статистически значимые различия (p = 0,019) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни) между группами субтотальной трехэтапной эмболизации и тотальной эмболизации. Значительно повышенный уровень VEGF в группе субтотальной эмболизации обусловлен наличием в этой группе 2 из 10 больных послеоперационных осложнений (у одного пациента развилась послеоперационное кровоизлияние и у 1 больного ишемические нарушения, не потребовавшие хирургической коррекции)

Таким образом, в 1 группе пациентов на фоне проанализированной динамики трех этапов операций уровень VEGF несколько нарастает у 7 пациентов после ангиографически радикального выключения АВМ. При дальнейшем анализе выявлено, что у этих больных говорить о тотальной эмболизации АВМ не приходится, так как при контрольной ангиографии, выполненной через 5-8 месяцев после операции, отмечается остаточное заполнение АВМ, потребовавшее

повторной эмболизации. Таким образом, отсутствие нормализации VEGF после эмболизации является критерием нерадикального выключения АВМ. Следует отметить, что во 2 группе больных не наблюдалось ни у одного пациента отсутствия нормализации уровня VEGF, всем пациентам выполнена контрольная ангиография, при которой подтверждено тотальное выключение АВМ, что еще раз подтверждает эффективность предложенной нами стратегии лечения.

Проанализирована зависимость результата первого этапа операции в 1 группе пациентов от используемого эмболизата. У 6 пациентов из 271 первым этапом проводилось только выключение аневризмы без эмболизации АВМ, у остальных пациентов с АВМ и АВМ-ассоциированными аневризмами выключение аневризмы сочеталось с эмболизацией АВМ (таблица 94).

Таблица 94 – Анализ зависимости результата первого этапа операции в 1 группе пациентов от используемого эмболизата

Результат выключения АВМ	Эмболизат		
	Гистоакрил	Неадгезив	P
Минимальный	17 (15,6%)	9 (5,8%)	0,259
Частичный	50 (45,9%)	82 (52,6%)	
Субтотальный	23 (21,1%)	41 (26,3%)	
Тотальный	17 (15,6%)	23 (14,7%)	
Летальный	2 (1,8%)	1 (0,6%)	

При оценке зависимости результата первого этапа операции в 1 группе пациентов от используемого эмболизата выявлено, что для эмболизации практически с одинаковой частотой использовался как неадгезив (оникс), так и гистоакрил, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,259$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами был выполнен анализ связи результата первого этапа операции в 2 группе пациентов от используемого эмболизата (у 8 пациентов из 125 первым этапом проводилось только выключение аневризмы без эмболизации АВМ, у остальных пациентов с АВМ, с ассоциированными аневризмами, выключение аневризмы сочеталось с эмболизацией АВМ) (таблица 95).

Таблица 95 – Связь результата первого этапа операции в 2 группе пациентов от используемого эмболизата

Результат выключения АВМ	Эмболизат		
	Гистоакрил	Оникс	Р
Частичная эмболизация	3 (75,0)	39 (34,5)	0,048*
Субтотальная эмболизация	1 (25,0)	25 (22,1)	
Тотальная эмболизация	0 (0,0)	48 (42,5)	
Летальный исход	0 (0,0)	1 (0,9)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

При сравнении зависимости результата первого этапа операции в 2 группе пациентов от используемого эмболизата, выявлено что тотальная эмболизация выполнялась только неадгезивной композицией (оникс), субтотальная эмболизация чаще достигалась при использовании оникса, различия были статистически значимы ($p = 0,048$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Проведена ангиографическая оценка роста АВМ между этапами эмболизации. Рост АВМ нами рассматривался в случае появления ангиографически выявленной новообразованной сети АВМ, заполняющейся как из имевшихся афферентов, так и присоединившихся новых источников кровоснабжения АВМ, в том числе из оболочечных ветвей наружной сонной артерии.

Нами был выполнен анализ зависимости появления новообразованной сети АВМ в зависимости от результата первого этапа операции в 1 группе (таблица 96).

Таблица 96 – Связь появления новообразованной сети АВМ и результата первого этапа операции в 1 группе больных

Наличие новообразованной сети АВМ	Результат 1 этапа			
	Частичная эмболизация	Субтотальная эмболизация	Тотальная эмболизация	Р
Есть сеть de novo(п-число больных)	24 (28,9%)	5 (23,8%)	0 (0,0)	0,029*
Нет сети de novo(п –число больных)	59 (71,1%)	16 (76,2%)	40(100,0%)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

В результате первого этапа операции в 1 группе пациентов выключено totally 40 АВМ, 3 пациента умерли после субтотальной эмболизации. На второй

этап лечения поступили 104(45,6%) пациента из 228. У 29(27,9%) из 104 пациентов выявлено появление новообразованной сети АВМ перед вторым этапом операции. Появление сети de novo перед вторым этапом лечения происходило после частичной эмболизации АВМ, заключающейся в выключении афферента без значительного проникновения в тело АВМ и частичного выключения менее 30 % АВМ, нам удалось установить статистически значимые различия ($p = 0,029$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). В 1 группе пациентов, оперированных без учета особенностей факторов ангиогенеза проанализирована динамика VEGF между первым и вторым этапами эмболизации в зависимости от появления сети de novo АВМ, свидетельствующей о продолжающемся росте АВМ (таблица 97).

Таблица 97 – Динамика уровня VEGF между этапами эмболизации в зависимости от появления сети de novo в 1 группе пациентов

Появление сети de novo	Этапы наблюдения				P
	Средний уровень VEGF после операции (пг/мл)		Средний уровень VEGF перед вторым этапом лечения (пг/мл)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Нет сети de novo	243,65 (n=75)	170,75 – 383,75	258,00 (n=75)	199,75 – 255,00	0,201
Есть сеть de novo	466,00 (n=29)	353,50 – 641,80	591,00 (n=29)	491,50 – 688,50	0,036*
P	< 0,001*		< 0,001*		–
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Признаки роста АВМ в виде появления новообразованной сети ко второму этапу лечения выявлены у 29 пациентов. В процессе анализа 104 пациентов, у которых был выполнен первый и второй этап операции, выявлено, что средний уровень VEGF после первого этапа операции статистически достоверно различался в двух группах: в группе из 75 (72,1% из 104 больных) АВМ, где не было выявлено к моменту начала второго этапа появления новообразованной сети фрагмента АВМ, средний уровень VEGF был незначительно повышен и составил 243,65 пг/мл, и ко второму этапу практически не изменился (258,00 пг/мл) (не были установлены статистически значимые различия ($p=0,201$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В то же время, в группе из 29 пациентов (27,9% из 104 больных), у которых было выявлено перед вторым этапом появление

новообразованной сети сосудов, средний уровень VEGF после первого этапа операции, был существенно повышен (466,00 пг/мл) и ко второму этапу продолжал нарастать (591,0 пг/мл) (различия между этапами были статистически значимы ($p=0,036$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Таким образом, новообразованная сеть АВМ появляется чаще в АВМ, подвергшихся частичной эмболизации, стимулирующей рост уровня VEGF сразу после операции и его нарастание между этапами эмболизации. Это еще раз подтверждает ведущую роль повышенного сосудистого фактора роста VEGF в неоангиогенезе мальформации. Различия между группами без новообразованной сети и с ее появлением, где АВМ продемонстрировала признаки роста, перед вторым этапом операции были также статистически достоверны ($p=0,001$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Во 2 группе пациентов нами проведен анализ изменения ангиоархитектоники АВМ (появления ко второму этапу новообразованной сети АВМ, присоединение к кровоснабжению АВМ нового афферента из наружной сонной артерии, появление различных АВМ ассоциированных аневризм) и влияние на эти процессы факторов ангиогенеза (Таблица 98).

Таблица 98 – Изменение ангиоархитектоники АВМ после первого этапа операции во 2 группе больных

Изменения ангиоархитектоники АВМ после 1 этапа лечения	Показатель	Абс.	%	95% ДИ
Результат операции	Частичная эмболизация	49	39,2	30,6 – 48,3
	Субтотальная эмболизация	27	21,6	15,4 – 30,7
	Тотальная эмболизация	48	38,4	29,1 – 46,7
	Летальный исход после субтотальной эмболизации	1	0,8	0,0 – 4,4
Присоединение НСА к кровоснабжению АВМ к второму этапу	Присоединение НСА нет	50	82,0	62,1 – 85,3
	Присоединение НСА есть	11	18,0	14,7 – 37,9
Появление аневризмы de novo к второму этапу	Аневризмы de novo нет	57	93,1	83,8 – 98,2
	Аневризма de novo есть	4	6,9	1,8 – 16,2
Появление сети de novo к второму этапу	Нет сети de novo	52	85,2	51,6 – 76,9
	Есть сеть de novo	9	14,8	23,1 – 48,4
Результат 2 этапа операции	Частичная эмболизация	7	6,9	1,8 – 16,2
	Субтотальная эмболизация	25	43,1	36,8 – 63,2
	Тотальная эмболизация	28	48,3	29,1 – 55,1
	Летальный исход	1	1,7	0,0 – 8,9

Во 2 группе пациентов в результате первого этапа операции выключено 48 (38,4%) АВМ, 1(0,8%) пациент умер. Второй этап выполнен 61(80,3%) из 76 пациентов, в то время как в 1 группе totally выключено 40 (14,7%) из 271 АВМ, при летальности 3(1,1%) из 271 пациента и второй этап выполнен только 104(45,6%) из 228 пациентов. Таким образом, уже после первого этапа отмечается более высокая радикальность при меньшей летальности во 2 группе больных

После первого этапа операции во 2 группе пациентов, появление новообразованной сети АВМ перед вторым этапом лечения выявлено у 9 (14,8%) из 61 пациента, чаще происходило после частичной эмболизации АВМ, статистически значимые различия не выявлены ($p = 0,106$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). При этом, в 1 группе пациентов появление новообразованной сети обнаружено вдвое чаще в 27,9% (во 2 группе (14,8%). То есть, в результате применения разработанной нами стратегии эмболизации отмечается значительно меньший рост уровня VEGF после операции и между этапами лечения, меньшая стимуляция ангиогенеза и роста АВМ.

Во 2 группе, оперированной с учетом особенностей факторов ангиогенеза, нами был проведен анализ динамики VEGF (обследовано 58 из 61 пациента) между этапами эмболизации и при поступлении на второй этап лечения в зависимости от появления сети de novo.

Таблица 99 – Динамика VEGF между этапами эмболизации в зависимости от появления сети de novo во 2 группе пациентов

Появление сети de novo	Этапы наблюдения				P
	Средний уровень VEGF после операции (пг/мл)		Средний уровень VEGF перед вторым этапом (пг/мл))		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Нет сети de novo (n-число больных)	254,65 (n=49)	176,25 – 409,25	214,50 (n=49)	174,00 – 420,70	0,063
Есть сеть de novo (n-число больных)	449,00 (n=9)	291,50 – 641,80	464,00 (n=9)	385,00 – 484,50	0,619
P	0,016*		< 0,001*		–
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В процессе анализа выявлено, что средний уровень VEGF после первого этапа операции статистически достоверно различался: среди АВМ, где не было выявлено к моменту начала второго этапа появления новообразованной сети фрагмента АВМ, средний уровень VEGF был в пределах значений, принятых за нормальные, и составил 254,65 пг/мл. Среди тех АВМ, где было выявлено к моменту начала второго этапа появление новообразованной сети сосудов АВМ, средний уровень VEGF был существенно повышен (449,00 пг/мл) (различия были статистически значимы ($p=0,016$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Перед вторым этапом эмболизации в группе без выявления новообразованной сети АВМ уровень VEGF был 214,5 пг/мл, а в группе растущих АВМ уровень VEGF перед вторым этапом составил 464,0 пг/мл, то есть стал несколько выше чем после первого этапа лечения (449,00 пг/мл) (различия между группами статистически достоверны ($p=0.016$ и $p<0,001$). По сравнению с 1 группой, оперированной без учета факторов ангиогенеза, во 2 группе наблюдается уменьшение количества АВМ, у которых от этапа к этапу растет новая сеть АВМ, несмотря на то, что в обеих группах еще до операции выявлены АВМ с высокой потенцией к росту (у 47,2% в 1 группе и 53,6% во 2 группе базовый средний уровень VEGF был выше значений принятых за нормальные). Однако, важным является тот факт, что от этапа к этапу во 2 группе уровень VEGF не растет при АВМ без новообразованной сети, а с появлением у пациентов новообразованной сети, растет незначительно. Таким образом, мы подтвердили, что применение нашей стратегии незначительно стимулирует рост главного индуктора ангиогенеза VEGF и, поэтому, снижается количество пациентов с растущими АВМ.

При оценке дискриминационной способности появления сеть *de novo* от среднего базового уровня VEGF 1-0 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 34).

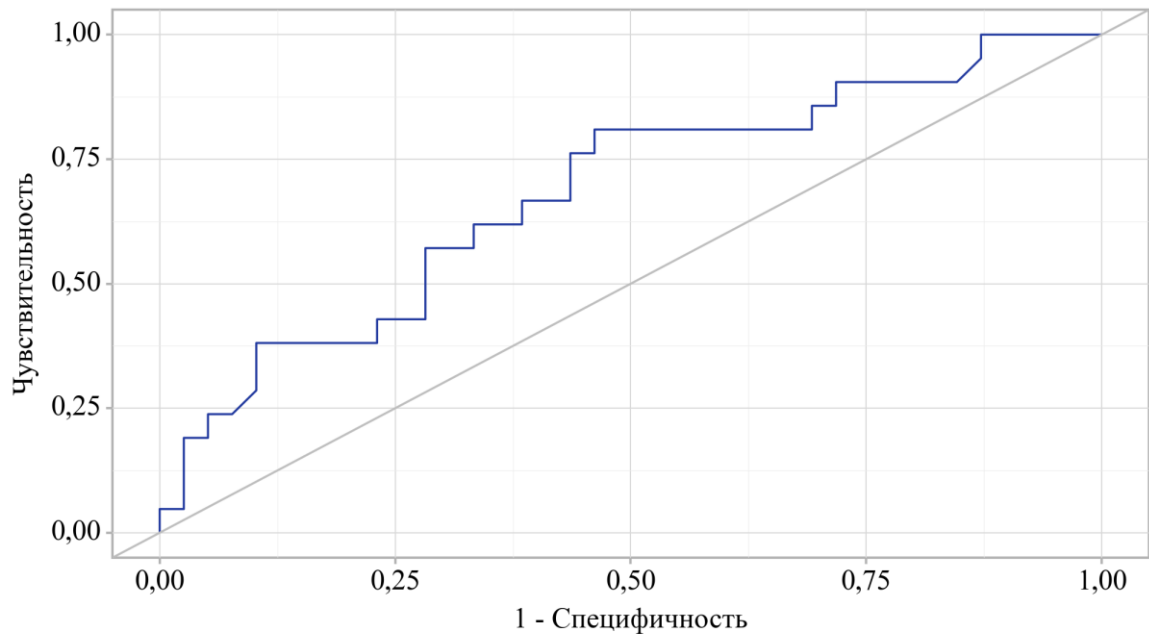


Рисунок 34 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность базового уровня VEGF при прогнозировании появления сети de novo

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

В 1 группе больных был проведен анализ динамики VEGF в зависимости от присоединения наружной сонной артерии к кровоснабжению АВМ, свидетельствующей также о гемодинамической перестройке и росте АВМ у 29 из 104 пациентов (Таблица 100).

Таблица 100 – Динамика уровня VEGF при присоединении наружной сонной артерии к кровоснабжению АВМ в 1 группе больных.

Появление афферента из наружной сонной артерии	Этапы наблюдения				Р
	VEGF 1-1 пг/мл		VEGF 2-0 пг/мл		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Присоединения НСА нет (n-число больных)	287,00 (n=75)	197,00 – 433,00	292,00 (n=75)	227,00 – 400,00	0,221
Присоединение НСА есть (n-число больных)	344,70 (n=29)	270,00 – 569,35	352,50 (n=29)	257,25 – 586,25	0,004*
Р	0,04*		0,026*		
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Согласно полученному анализу 104 пациентов 1 группы, поступивших на второй этап лечения, 75(72,1%) из 104 больных АВМ не продемонстрировали присоединения к кровоснабжению АВМ наружной сонной артерии и 29(27,8%) из 104 АВМ - с таким новым афферентом. После первого этапа операции уровень VEGF 1-1 различался: среди АВМ с присоединением нового афферента из наружной сонной артерии уровень VEGF 1-1 (344,7 пг/мл) был выше, чем среди АВМ без нового афферента (287,0 пг/мл), различия были статистически значимы ($p = 0,040$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). Такая же статистически значимая динамика отмечена и перед вторым этапом операции. Проведенный анализ показал, что среди АВМ без присоединения к второму этапу наружной сонной артерии к кровоснабжению АВМ, не отмечено статистически значимого увеличения уровня VEGF между этапами ($p = 0,221$) (используемый метод: критерий Фридмана). Среди АВМ с новым афферентом из наружной сонной артерии отмечено увеличение уровня VEGF между этапами до 352,5 пг/мл (были установлены статистически значимые изменения уровня VEGF ($p = 0,004$) (используемый метод: критерий Фридмана), что также было значимо выше, чем уровень VEGF на втором этапе лечения в АВМ без присоединения НСА ($p=0,026$).

Нами была проанализирована динамика уровня VEGF при присоединении наружной сонной артерии к кровоснабжению АВМ во 2 группе больных (Таблица 101).

Таблица 101 – Динамика уровня VEGF при присоединении НСА к кровоснабжению АВМ во 2 группе больных

Присоединение НСА к кровоснабжению АВМ	Этапы наблюдения				Р
	VEGF 1-1 пг/мл		VEGF 2-0 пг/мл		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Присоединения НСА нет (n-число больных)	359,10 (n=47)	187,90 – 513,25	278,25 (n=47)	201,50 – 398,00	0,100
Присоединение НСА есть (n-число больных)	368,00 (n=11)	223,00 – 544,05	374,00 (n=11)	249,00 – 421,50	0,515
Р	0,938		0,501		–

Во 2 группе больных из 61 пациента, поступившего на второй этап лечения, у 50 (82,0%) больных не было выявлено присоединения наружной сонной артерии к кровоснабжению АВМ и у 11(18,0%) пациентов такой новый афферент появился (среди пациентов 1 группы - у 27,8% пациентов появился новый афферент из НСА). Как видно из таблицы, средний уровень VEGF после операции в группе, где будет выявлен рост АВМ и без роста мальформации, статистически значимо не различался ($p = 0,938$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Однако, в группе без присоединения НСА к кровоснабжению АВМ средний уровень VEGF между этапами снижался, а в группе с присоединением нового афферента средний уровень VEGF между этапами продолжает расти, хотя эти различия были не достоверны ($p = 0,100$ и $p = 0,515$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Таким образом, группа, оперированная по предложенной нами методике, не демонстрирует значительного роста среднего уровня VEGF между этапами операций даже в группе, где перед вторым этапом выявлено присоединение нового афферента к кровоснабжению АВМ.

Проанализирована динамика уровня VEGF между этапами операции в зависимости от появления аневризмы de novo в 1 группе больных (Таблица102)

Таблица 102 – Динамика уровня VEGF между этапами операции при появлении аневризмы de novo в 1 группе больных

Наличие аневризмы de novo	Этапы наблюдения				Р
	Средний уровень VEGF после операции (пг/мл)		Средний уровень VEGF перед вторым этапом лечения (пг/мл)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Аневризмы de novo нет(п-число больных)	298,00 (n=99)	201,00 – 524,00	327,00 (n=99)	232,00 – 413,00	0,635
Аневризма de novo есть(п-число больных)	363,00 (n=5)	225,00 – 550,00	389,00 (n=5)	203,00 – 340,00	0,401

Проведенный анализ показал, что среди АВМ, где не было выявлено появления аневризмы de novo, отмечено статистически недостоверное нарастание уровня VEGF между этапами операции ($p = 0,635$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). В процессе анализа выявлено появление аневризмы de novo у 5(4,8%) из 104 АВМ, поступивших на 2 этап лечения, и уровень VEGF был выше и также статистически значимо не нарастал между этапами ($p = 0,401$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Учитывая, что 16 из 57 АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами тотально исключены по время первого этапа, 41 больной из группы АВМ с аневризмами поступил на второй этап лечения и, соответственно, у 5(12,2%) из 41 АВМ выявлены аневризмы de novo. Таким образом, появление аневризмы de novo отмечено только среди АВМ, имевших АВМ-ассоциированные аневризмы при поступлении, с частотой 12,2% не зависящей от динамики уровня VEGF.

Проанализирована динамика уровня VEGF между этапами операции в зависимости от появления аневризмы de novo в 2 группе больных (Таблица 103).

Таблица 103 – Динамика уровня VEGF между этапами операции при появлении аневризмы de novo во 2 группе больных

Появление аневризмы de novo	Этапы наблюдения				P
	Средний уровень после операции (пг/мл)		Средний уровень VEGF перед вторым этапом (пг/мл)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Аневризмы de novo нет(п-число больных)	335,20 (n=44)	189,00 – 524,00	271,00 (n=44)	201,00 – 396,00	0,054
Аневризма de novo есть(п-число больных)	391,50 (n=4)	352,50 – 416,50	407,00 (n=4)	370,50 – 430,00	0,875
P	0,905		0,151		—

При анализе таблицы выявлено, что уровень VEGF определен у 58 из 61 пациента, поступившего на 2 этап лечения. АВМ-ассоциированные аневризмы de novo выявлены у 4(6,6%) из 61 АВМ, проанализированных до и после 2 этапа лечения (14 из 38 АВМ с имевшимися АВМ-ассоциированными аневризмами totally excluded по время первого этапа, и 24 пациента с АВМ-ассоциированными аневризмами, с исключенными первым этапом проксимальными потоковыми аневризмами и компартментами АВМ, содержащими интранидальные аневризмы, поступили на второй этап лечения). То есть, новообразование аневризм происходит в группе пациентов с АВМ, имевших ассоциированные аневризмы при поступлении, в группе без аневризм - аневризмы de novo не образуются. Проанализированная взаимосвязь новообразования аневризм с динамикой уровня VEGF во 2 группе пациентов, не выявила статистически значимых различий между группами как после первого этапа операции ($p = 0,905$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни), так и перед вторым этапом операции ($p = 0,151$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни). Тем не менее, в группе без новообразованной аневризмы отмечалось между этапами снижение уровня VEGF, статистически не значимое ($p = 0,054$) (используемый метод: критерий Уилкоксона), а в группе в появлении аневризмы de novo отмечен рост среднего уровня VEGF, однако, нам не удалось выявить

статистически значимых изменений ($p = 0,875$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Таким образом, появление аневризмы *de novo* отмечено только среди АВМ, имевших АВМ ассоциированные аневризмы при поступлении, с частотой 6,6% сопровождавшееся недостоверным повышением уровня VEGF. Таким образом, в обеих анализируемых группах выявлены новообразованные аневризмы: в 1 группе с частотой 12,2% и во 2 группе с частотой 6,6%, не зависящее от уровня VEGF.

Проанализирована динамика уровня MMP9 на фоне лечения в двух группах пациентов (Таблица 104).

Таблица 104 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи среднего базового уровня MMP9 1-0 и MMP9 1-1 в 1 группе пациентов до после первого этапа эмболизации

Уровень MMP9	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
MMP9 1-0 – MMP9 1-1	0,522	Заметная	< 0,001*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

При оценке связи MMP9 после операции и базового уровня MMP9 1-0 была установлена заметной тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость среднего уровня MMP9 после операции от базового уровня MMP9 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{MMP 1-1}} = 0,713 \times X_{\text{MMP 1-0}} + 295,264$$

При увеличении MMP9 1-0 на 1 следует ожидать увеличение MMP9 1-1 на 0,713. Полученная модель объясняет 24,7% наблюдаемой дисперсии MMP9 1-1 (Рисунок 35).

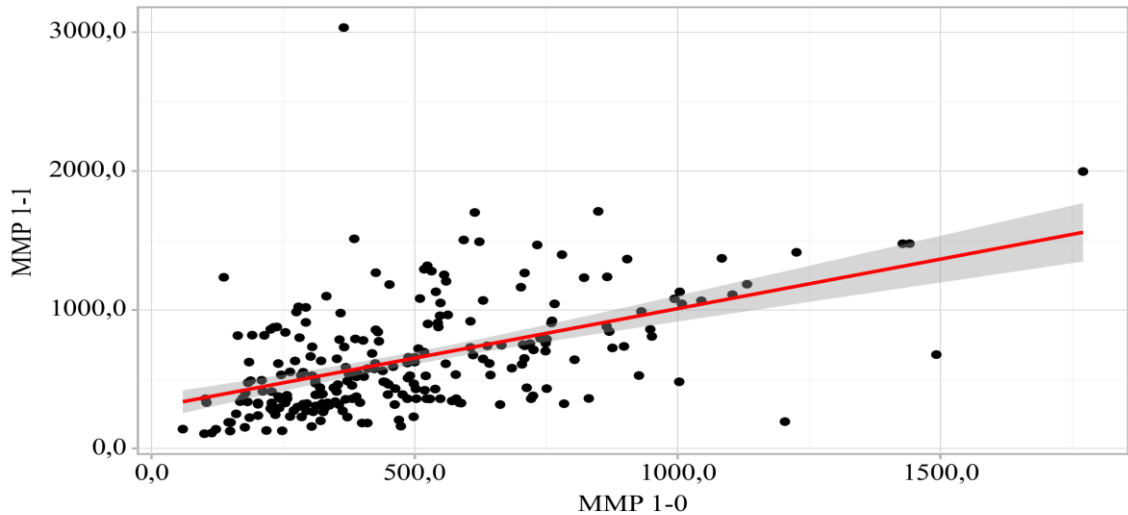


Рисунок 35 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость среднего уровня MMP9 после операции от базового уровня MMP9.

Таким образом, после первого этапа эмболизации АВМ в 1 группе пациентов, оперированных без учета индивидуальных факторов роста было выявлено отчетливое повышение среднего уровня MMP9 после операции (695,4 нг/мл) по сравнению со средним дооперационным уровнем (464,5 нг/мл)

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи среднего базового уровня MMP9 и уровня MMP9 после первого этапа операции во 2 группе пациентов (Таблица 105).

Таблица 105 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи среднего базового уровня MMP9 и уровня MMP9 после первого этапа операции во 2 группе пациентов.

Уровень MMP9	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
MMP9 1-0 – MMP9 1-1	0,174	Слабая	0,155

При оценке связи MMP9 после операции и базового уровня MMP9 была установлена слабой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость MMP9 после операции от базового уровня MMP9 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{MMP 1-1}} = 0,37 \times X_{\text{MMP 1-0}} + 580,22$$

При увеличении ММР 1-0 на 1 следует ожидать увеличение ММР 1-1 на 0,37. Полученная модель объясняет 2,7% наблюдаемой дисперсии ММР 1-1 (Рисунок 36).

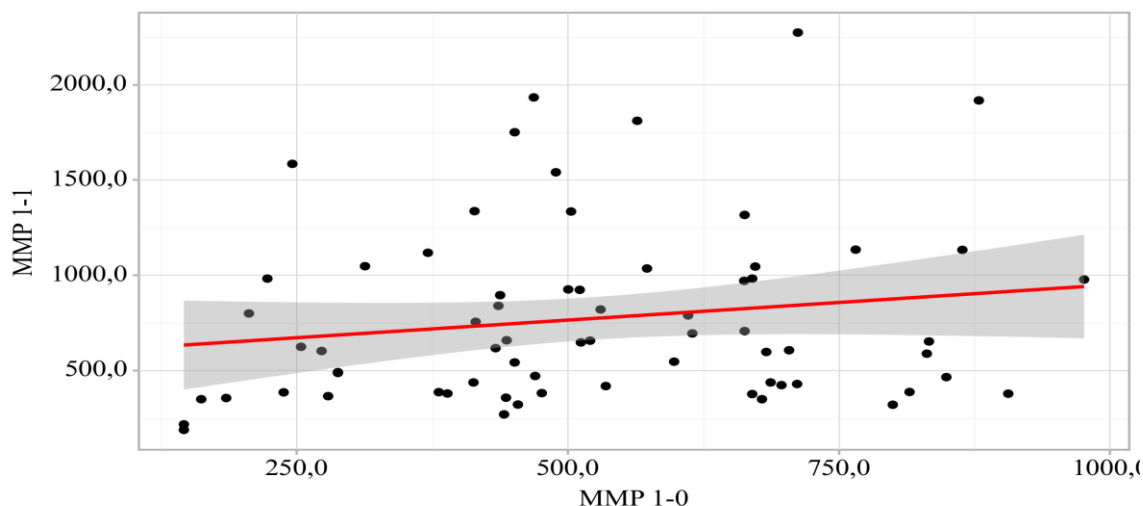


Рисунок 36 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ММР9 после операции от базового уровня ММР9

Таким образом, после первого этапа эмболизации АВМ во 2 группе пациентов, оперированных с учетом индивидуальных факторов роста, не было выявлено достоверного повышения среднего уровня ММР9 после операции (585,4 нг/мл) по сравнению с средним дооперационным уровнем (607,6 нг/мл)

Был проведен анализ связи уровня ММР9 и результата операции (Таблица 105).

Таблица 105 – Связь послеоперационного уровня ММР9 в 1 группе в зависимости от результата первого этапа операции ($p < 0,05$)

Результат операции	Средний уровень ММР9 после операции (нг/мл)			P
	Me	$Q_1 - Q_3$	N=271	
Только эмболизация афферента	611,20	479,00 – 732,00	27	$p_{\text{тотальный} - \text{минимальный}} = 0,008$ $p_{\text{тотальный} - \text{частичный}} < 0,001$ $p_{\text{тотальный} - \text{субтотальный}} = 0,001$ $p_{\text{летальный} - \text{тотальный}} = 0,005$
Частичный	614,50	359,00 – 876,75	136	
Субтотальный	534,00	390,20 – 865,67	65	
Тотальный	321,00	249,00 – 419,00	40	
Летальный	1397,00	1128,00 – 1549,00	3	

В соответствии с представленной таблицей при сопоставлении среднего послеоперационного уровня ММР9 в 1 группе больных выявлено, что наибольший уровень ММР9 был отмечен у умерших пациентов и у пациентов после субтотальной эмболизации и минимальной эмболизации с исключением только афферента, а проведение тотального выключения АВМ сопровождается снижением уровня этого фактора до значений принятых нами за нормальные, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Был проведен анализ связи послеоперационного уровня ММР9 и результата операции во 2 группе больных (Таблица 106).

Таблица 106 – Связь послеоперационного уровня ММР9 в 2 группе и результата первого этапа операции

Результат операции	Средний уровень ММР9 после операции (нг/мл)			p
	Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Частичная эмболизация	789,80	547,00 – 1133,70	49	< 0,001* Р_{Тотальная эмболизация – Частичная эмболизация} < 0,001 Р_{Тотальная эмболизация – Субтотальная эмболизация} = 0,001
Субтотальная эмболизация	659,30	605,00 – 911,50	27	
Тотальная эмболизация	380,00	350,00 – 429,80	48	
Летальный исход	1317,00	1317,00 – 1317,00	1	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Как видно из таблицы, при сопоставлении среднего послеоперационного уровня ММР9 выявлено, что наибольший уровень ММР9 был отмечен у умерших пациентов и у пациентов после частичной и субтотальной эмболизации, также как и в 1 группе, а проведение тотального выключения АВМ сопровождается снижением уровня этого фактора до значений принятых нами за нормальные, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). В результате сравнения послеоперационного уровня ММР9 в зависимости от результата операции, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Таким образом, как в 1 группе, так и во 2 группе нарастание среднего уровня ММР9 после операции происходило у умерших больных и после субтотальной эмболизации.

В 1 группе была проанализирована динамика уровня ММР9 при появлении сети de novo АВМ (Таблица 107).

Таблица 107 – Связь динамики уровня ММР9 и появления новообразованной сети АВМ в 1 группе пациентов

Этапы определения MMP9	Наличие новообразованной сети АВМ	Уровень MMP9			P
		Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	N=104	
MMP9 1-0	Есть сеть de novo	486,00	358,75 – 695,50	29	0,032*
	Нет сети de novo	468,35	291,75 – 614,00	75	
MMP9 1-1	Есть сеть de novo	627,00	442,50 – 800,10	29	0,021*
	Нет сети de novo	527,00	352,75 – 744,45	75	
MMP9 2-0	Есть сеть de novo	798,00	457,00 – 994,60	29	0,033*
	Нет сети de novo	539,00	382,40 – 765,00	75	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В соответствии с представленной таблицей, при анализе среднего базового уровня ММР9 и уровня ММР9 после операции, выявлены статистически значимые различия между группами, где появится сеть de novo и без нее (p = 0,032, p = 0,021 соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни). Выявлена зависимость появления новообразованной сети АВМ от нарастания в динамике уровня этого фактора между этапами у 29(27,9%) из 104 пациентов (p = 0,033) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни). У 5(17,2%) из 29 больных с растущими АВМ было выявлено кровоизлияние между первым и вторым этапами операций, а в группе из 75 больных, не продемонстрировавших роста АВМ, 5 (6,6%) пациентов перенесли внутричерепное кровоизлияние между этапами, то есть втрое больше было кровоизлияний между этапами у пациентов с растущими АВМ, что возможно, объясняется появлением между этапами склонной к разрыву незрелой неполноценной новообразованной сети. Таким образом, статистически достоверное повышение уровня ММР9 перед вторым этапом операции выявлено только у пациентов с растущими АВМ (с

появлением новообразованной сети перед вторым этапом лечения). По нашим данным, факт перенесенного между этапами лечения кровоизлияния не всегда сопровождается нарастанием в динамике уровня MMP9. Интересным является тот факт, что нарастающий в динамике уровень MMP9, также совпадает с нарастающим в динамике уровнем VEGF, обуславливающим продолжающийся рост мальформации. Таким образом, мы видим подтверждение взаимодействия двух факторов роста: протеолитический фермент MMP9 подготавливает эндотелий к стимулирующему новообразование сосудов воздействию VEGF, а появление новообразованной сети АВМ сопровождалось повышением частоты кровоизлияний между этапами лечения из незрелой новообразованной сети АВМ.

При оценке дискриминационной способности появления сети de novo от уровня MMP9 перед вторым этапом лечения в 1 группе больных с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 37, 38).

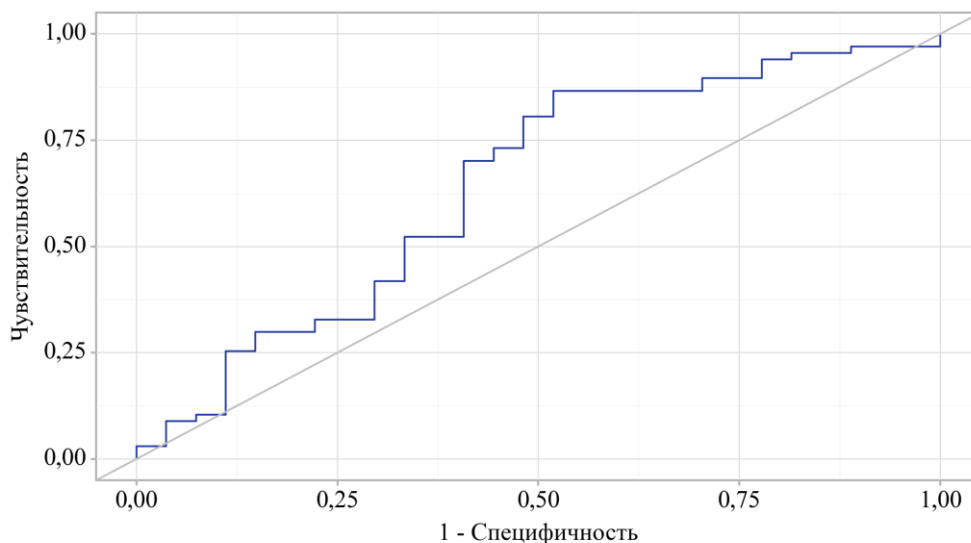


Рисунок 37 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность MMP9 перед вторым этапом лечения при прогнозировании наличия новообразованного сети АВМ

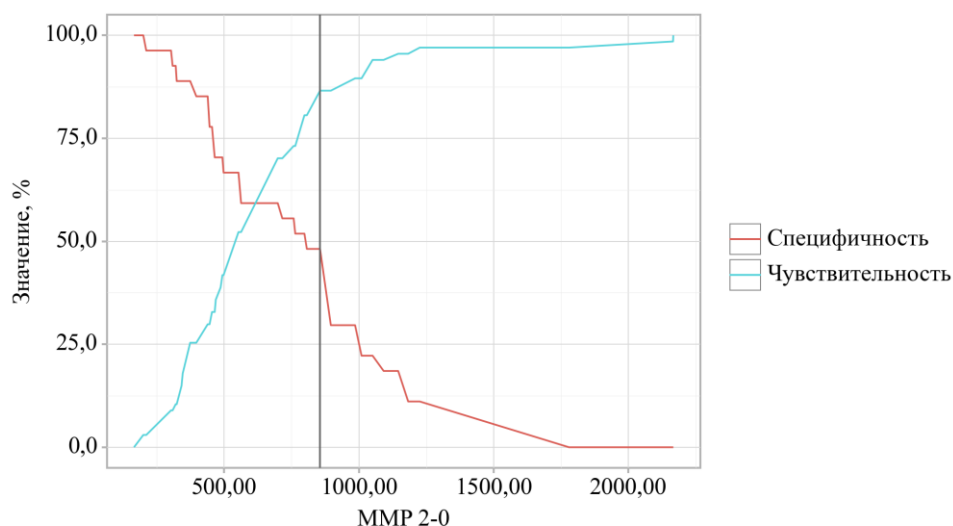


Рисунок 38 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности наличия новообразованной сети АВМ

Средний уровень ММР9 перед вторым этапом лечения является статистически значимым маркером наличия новообразованной сети АВМ (AUC = 0,641; 95% ДИ: 0,513 – 0,769, $p = 0,033$). Пороговое значение ММР9 перед вторым этапом лечения в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 836,000 нг/мл. Появление новообразованной сети АВМ прогнозировалось при значении ММР9 перед вторым этапом лечения выше данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 86,6% и 58,1%, соответственно.

Нами проведен анализ взаимосвязи динамики ММР9 между этапами лечения и появлением новообразованной сети АВМ во 2 группе больных. Исследованию уровня ММР9 подвергнуто 58 проб из 61 пациента, поступившего на второй этап лечения (Таблица 108).

Таблица 108 – Связь уровня MMP9 и появления сети de novo во 2 группе больных

Фактор ангиогенеза	Наличие новообразованной сети АВМ	Уровень MMP9			P
		Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Число пациентов N	
MMP9 1-0	Нет сети de novo	501,49	413,64 – 589,34	49	0,797
	Есть сеть de novo	518,64	409,81 – 627,47	9	
MMP9 1-1	Нет сети de novo	789,80	424,00 – 1133,70	49	0,487
	Есть сеть de novo	771,35	529,25 – 1190,00	9	
MMP 2-0	Нет сети de novo	625,50	415,00 – 656,35	49	< 0,016*
	Есть сеть de novo	792,90	544,50 – 763,15	9	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

У 9(14,8%) из 61 пациента, поступившего на второй этап лечения, было выявлено появление сети de novo. При сравнении с пациентами 1 группы, где рост новообразованной сети АВМ был выявлен у 29 (27,9%) из 104 пациентов, отмечено уменьшение количества пациентов с растущими АВМ. Средний уровень MMP9 перед вторым этапом лечения у пациентов с появлением новообразованной сети АВМ достоверно отличался от группы пациентов без появления сети de novo (< 0,016) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни). При оценке дискриминационной способности появления сети de novo от MMP9 перед вторым этапом лечения во 2 группе больных с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 39).

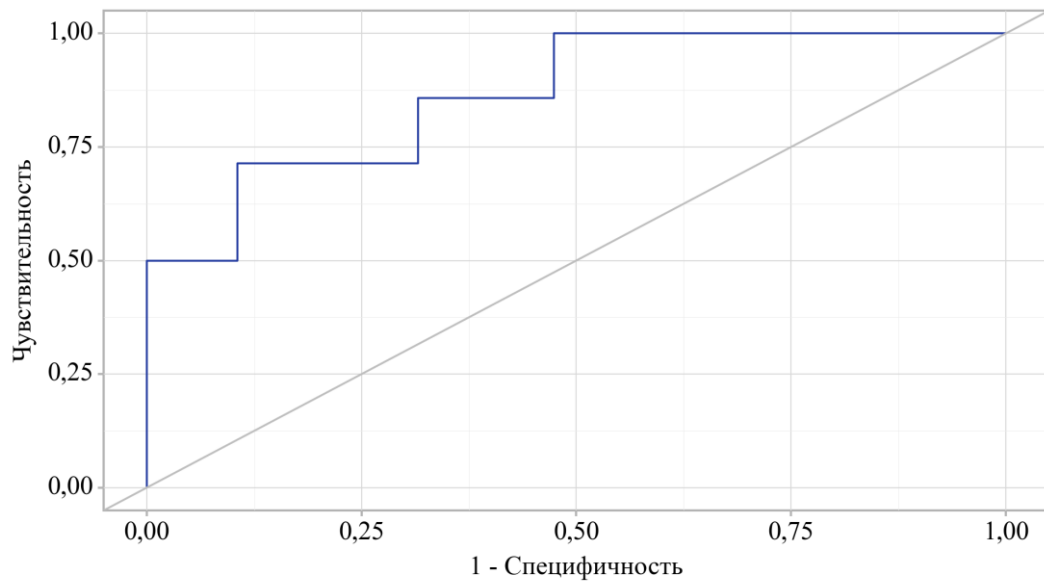


Рисунок 39 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность MMP9 перед вторым этапом лечения при прогнозировании появления сети de novo

Уровень MMP9 перед вторым этапом лечения во 2 группе пациентов является статистически значимым маркером появления сети de novo (AUC = 0,865; 95% ДИ: 0,729 – 1,000, $p < 0,001$). Пороговое значение уровня MMP9 перед вторым этапом лечения в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 724,000 нг/мл. Появление сети de novo прогнозировалось при значении MMP9 перед вторым этапом выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 71,4% и 89,5%, соответственно.

Согласно полученным данным, до и после первого этапа операции средний базовый уровень MMP9 был повышен как среди АВМ с растущей новообразованной сетью АВМ, так и без появления новообразованной сети (нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,797$ и $0,487$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни), однако ко второму этапу среди пациентов с растущими АВМ выявлено достоверное ($p < 0,016$) нарастание MMP9. Из 9 больных 2 группы, продемонстрировавших рост АВМ, 2(22,2%) пациента перенесли САК между этапами лечения. В группе из 52 больных без признаков неоагиогенеза 5(9,6%) пациентов перенесли кровоизлияние

Был выполнен анализ динамики уровня ММР9 в зависимости от присоединения наружной сонной артерии к кровоснабжению АВМ ко второму этапу лечения в 1 группе пациентов (таблица 109).

Таблица 109 – Динамика MMP9 в зависимости от присоединения НСА к кровоснабжению АВМ ко второму этапу лечения в 1 группе пациентов

Появление афферента из НСА	Этапы наблюдения						
	ММР9 1-0		ММР9 1-1		ММР9 2-0		P
	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	
Нет появления нового афферента из НСА(п- число больных)	498,40 (n=75)	293,50 – 663,70	552,20 (n=75)	359,00 – 742,25	560,00 (n=75)	407,60 – 797,15	< 0,001* P _{ММР 1-0} – ММР 2-0 = 0,046
Есть появление нового афферента из НСА(п- число больных)	354,00 (n=29)	290,50 – 433,15	542,00 (n=29)	405,60 – 901,85	603,00 (n=29)	457,00 – 835,40	< 0,001* P _{ММР 1-0} – ММР 1-1 = 0,007 P _{ММР 1-0} – ММР 2-0 = 0,017
P	0,035*		0,613		0,526		–

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Анализ показал, что у 29 пациентов ко второму этапу лечения АВМ присоединился новый источник кровоснабжения из НСА, в них отмечено существенное повышение ММР9 в динамике как после первого этапа так и перед вторым этапом лечения были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). В группе АВМ без нового афферента из НСА также отмечено повышение уровня ММР9 в динамике, но в меньшей степени, были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Был выполнен анализ динамики ММР9 у 58 из 61 пациента, поступившего на второй этап лечения, в зависимости от присоединения наружной сонной артерии к кровоснабжению АВМ во 2 группе пациентов (Таблица 110).

Таблица 110 – Динамика ММР9 в зависимости от присоединения НСА к кровоснабжению АВМ во 2 группе пациентов

Этап исследования уровня MMP9	Наличие присоединения наружной сонной артерии к кровоснабжению АВМ	Присоединение НСА к кровоснабжению АВМ			Р
		M ± SD / Me (нг/мл)	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	N	
MMP9 1-0	Присоединение НСА нет	496,40 ± 216,53	414,03 – 578,76	48	0,573
	Присоединение НСА есть	536,60 ± 201,12	415,07 – 658,13	10	
MM9P 1-1	Присоединение НСА нет	830,45	434,50 – 1069,42	48	0,823
	Присоединение НСА есть	653,00	492,00 – 1751,00	10	
MMP9 2-0	Присоединение НСА нет	399,09	327,14 – 471,04	48	0,019*
	Присоединение НСА есть	616,07	397,12 – 835,02	10	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Согласно представленной таблице, у 10 из 11 пациентов с присоединением НСА к кровоснабжению АВМ, было выявлено нарастающее в динамике повышение уровня ММР9, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,019$) (используемый метод: t–критерий Стьюдента). Интресным является факт,

что во 2 группе больных с выявленным нарастанием в динамике MMP9 у 10 (17,2%) из 58 больных перед вторым этапом лечения, также выявлено нарастание среднего уровня VEGF у 11(18,9%) из 58 обследованных пациентов (для сравнения - у 27,8% пациентов 1 группы). Перед вторым этапом 48 пациентов не продемонстрировали присоединения НСА к кровоснабжению АВМ, хотя в этой группе выявлено резкое нарастание уровня MMP9 после первого этапа операции, обусловленного интра и послеоперационным кровоизлиянием у 6 пациентов. Однако, высокий уровень MMP9 не сохранился при поступлении к второму этапу лечения, отмечено его снижение ко второму этапу. MMP9 является протеолитическим ферментом и его резкий рост в момент кровоизлияния не является продолжительным. Таким образом, нарастание в динамике уровня MMP9 перед вторым этапом лечения в группе из 10 больных, продемонстрировавших подключение нового афферента из НСА к АВМ не было связано с перенесенным между этапами кровоизлиянием.

При оценке дискриминационной способности риска присоединения НСА к питанию АВМ от уровня MMP9 перед вторым этапом лечения с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 40, 41).

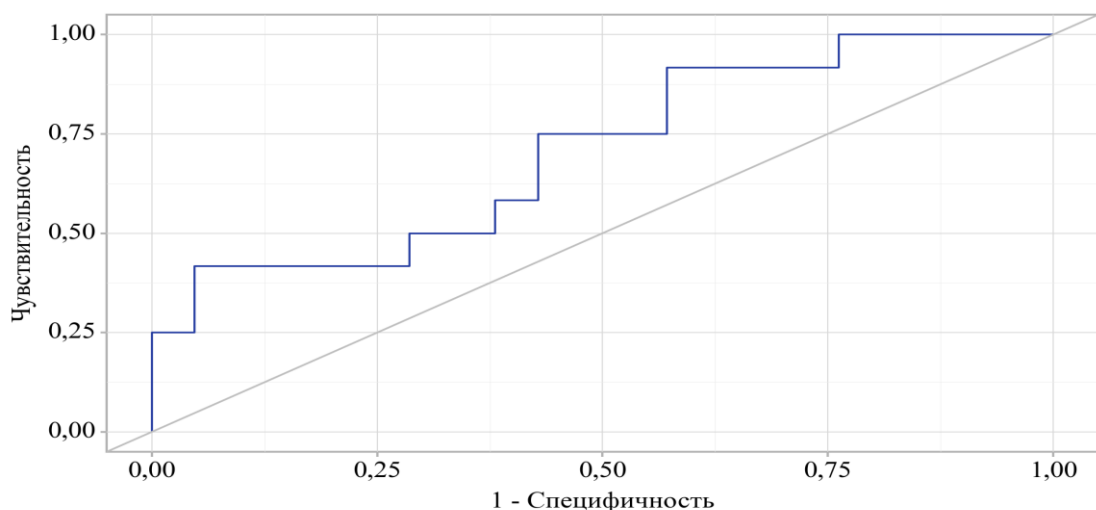


Рисунок 40 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность MMP9 перед вторым этапом лечения во 2 группе пациентов при прогнозировании присоединения НСА к кровоснабжению АВМ

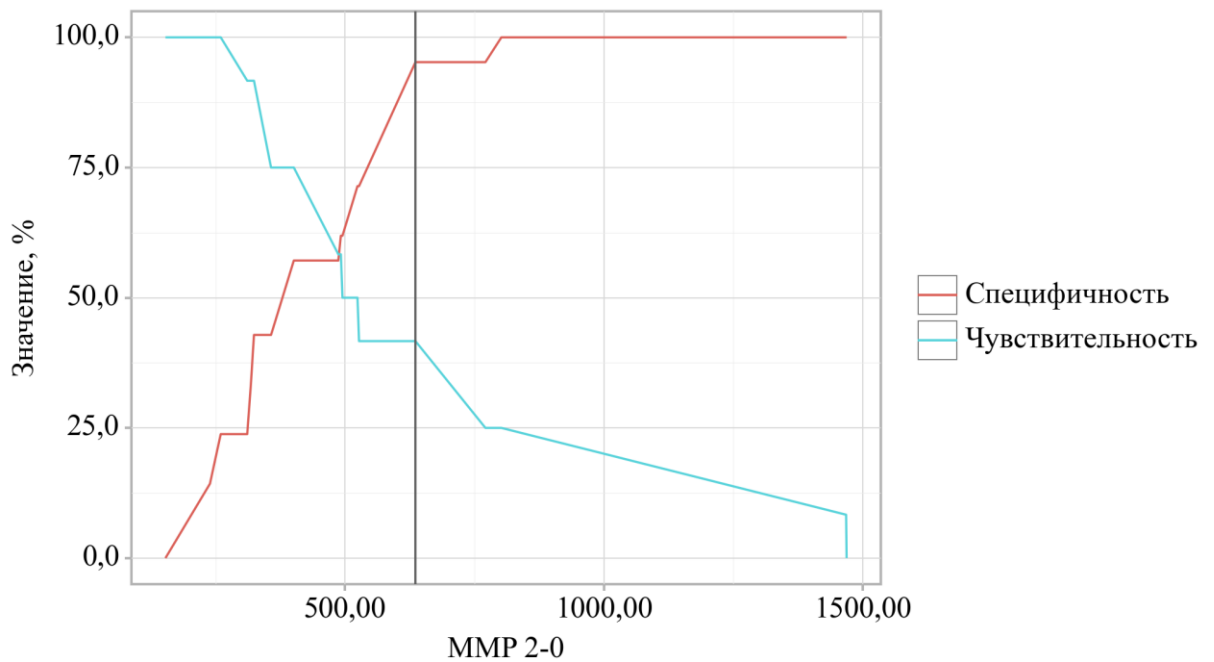


Рисунок 41 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности присоединения НСА

Уровень MMP9, определенный перед вторым этапом лечения, является статистически значимым предиктором присоединения НСА к кровоснабжению АВМ (AUC = 0,706; 95% ДИ: 0,513 – 0,899, $p = 0,050$).

Пороговое значение среднего уровня MMP9 перед вторым этапом в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 636,000 нг/мл. Присоединение нового афферента из наружной сонной артерии прогнозировалось при значении MMP9 перед вторым этапом лечения выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 41,7% и 95,2%, соответственно. Таким образом, присоединение к кровоснабжению АВМ между этапами нового афферента из наружной сонной артерии зависело от высокого базового уровня MMP9 и нарастания его в динамике между этапами.

Нами был проведен анализ динамики уровня MMP9 в зависимости от наличия кровоизлияния между этапами лечения в 1 группе пациентов, чтобы ответить на вопрос: не связано ли нарастание уровня MMP9 между этапами с перенесенным внутричерепным кровоизлиянием между этапами (Таблица 111).

Таблица 111 – Динамика MMP9 в зависимости от наличия кровоизлияния между этапами лечения в 1 группе пациентов

Наличие кровоизлияния между этапами	Этапы наблюдения						Р
	Базовый уровень MMP9		Уровень MMP9 после операции		Уровень MMP9 перед вторым этапом		
	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	
Нет кровоизлияния	439,90 (n=94)	292,50 – 620,10	555,00 (n=94)	359,00 – 771,60	551,65 (n=94)	440,50 – 812,00	0,061
Есть кровоизлияние	400,00 (n=10)	307,62 – 595,42	513,10 (n=10)	412,40 – 850,25	511,50 (n=10)	514,20 – 801,85	0,291

В ходе анализа выявлено, что 94 пациента не переносили между этапами лечения внутричерепного кровоизлияния, уровень MMP9 в динамике не нарастал между этапами, не отмечались статистически значимые изменения в виде нарастания уровня MMP9 ($p=0,061$) (используемый метод: критерий Фридмана). Проведенный анализ показал, что в группе из 10 пациентов, у которых между этапами верифицированы кровоизлияния, уровень MMP9 к моменту поступления на второй этап лечения не вырос, статистически значимые изменения не выявлены ($p = 0,291$) (используемый метод: критерий Фридмана). Половина из этих пациентов (5 из 10 больных) продемонстрировала признаки неоангиогенеза ко второму этапу лечения (присоединение нового афферента и появление сети *de novo*). Таким образом, факт перенесенного кровоизлияния между этапами лечения не сопровождается нарастанием в динамике ко второму этапу лечения уровня MMP9, так как увеличение уровня этого протеолитического фермента после кровоизлияния не может быть длительным. Только рост АВМ за счет появления нововозрожденной сети и новых афферентов между этапами сопровождается нарастанием уровня MMP9 и VEGF.

Был проведен анализ динамики уровня MMP9 в зависимости от наличия кровоизлияния между этапами лечения во 2 группе пациентов (Таблица 112).

Таблица 112 – Динамика ММР9 в зависимости от наличия кровоизлияния между этапами лечения во 2 группе пациентов

Наличие кровоизлияния между этапами лечения	Этапы наблюдения				Р
	ММР9 после операции		ММР9 перед очередным этапом		
	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	
Кровоизлияния нет(п-число больных)	627,50 (n=51)	414,98 – 999,25	487,00 (n=51)	318,0 – 556,8	0,002*
Кровоизлияние между этапами есть(п-число больных)	807,40 (n=7)	653,00 – 955,0	563,00 (n=7)	557,0 – 872,00	0,025*
Р	0,453		0,624		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В ходе анализа зависимости наличия кровоизлияния между этапами и уровня ММР9 после операции и перед вторым этапом лечения выявлено, что уровень ММР9 между этапами значимо снижался в группе пациентов без кровоизлияния ($p = 0,002$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). При этом, в группе из 7 пациентов, перенесших кровоизлияние между этапами, высокий уровень ММР9, продолжает снижаться ко второму этапу операции, различия были статистически значимы ($p = 0,025$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

Таким образом, между первым и вторым этапом лечения, нарастание уровня ММР9 было выявлено только у тех пациентов с кровоизлиянием между этапами лечения, которые продемонстрировали признаки роста мальформации за счет неоангиогенетических сетей: при присоединении нового афферента к кровоснабжению АВМ из бассейна наружной сонной артерии, при выявлении новообразованной сети, питающей АВМ.

Был выполнен анализ динамики уровня ММР9 у пациентов с появлением аневризмы de novo в 1 группе пациентов (Таблица 113).

Таблица 113 – Динамика уровня ММР9 в зависимости от появления аневризмы de novo в 1 группе пациентов

Появление новообразованной аневризмы	Этапы наблюдения						P
	Базовый уровень MMP9		Уровень MMP9 после операции		Уровень MMP9 перед вторым этапом		
	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	
Нет аневризмы de novo	434,50 (n=99)	294,25 – 652,55	551,10 (n=99)	359,00 – 816,98	551,65 (n=99)	436,00 – 811,35	0,06
Есть аневризмы de novo	489,65 (n=5)	274,50 – 570,75	571,10 (n=5)	512,67 – 709,42	707,50 (n=5)	568,50 – 781,25	0,034*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

На второй этап лечения поступило 104 пациента 1 группы. Учитывая, что 16 из 57 АВМ, с ассоциированными аневризмами исключены по время первого этапа, 41 больной из группы АВМ с аневризмами поступил на второй этап лечения. У 5(12,2%) из 41 АВМ выявлены аневризмы de novo. Среди АВМ без новообразования аневризмы отмечено статистически не достоверное нарастание уровня ММР9 в динамике ($p=0,06$) (используемый метод: критерий Фридмана), среди 5 пациентов с АВМ, у которых выявлены аневризмы de novo - уровень ММР9 был выше, как до операции, так и в нарастал в динамике, более значимо, чем в группе без аневризм, были установлены статистически достоверные изменения ($p = 0,034$) (используемый метод: критерий Фридмана). То есть, пациенты с новообразованными аневризмами демонстрируют базово повышенный и продолжающий нарастать между этапами уровень ММР9.

Был выполнен анализ динамики ММР9 в зависимости от появления аневризмы de novo во 2 группе пациентов (Таблица 114).

Таблица 114 – Динамика ММР9 в зависимости от появления аневризмы de novo во 2 группе пациентов

Наличие аневризмы de novo	Этапы наблюдения						Р
	Базовый уровень MMP9		Уровень MMP9 после операции		Уровень MMP9 перед вторым этапом		
	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me (нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	
Аневризмы de novo нет (n-число больных)	564,00 (n=54)	313,00 – 697,00	680,20 (n=54)	427,50 – 1047,50	362,00 (n=54)	311,75 – 527,75	< 0,001*
Есть аневризма de novo (n-число больных)	512,00 (n=4)	481,50 – 563,40	648,00 (n=4)	595,50 – 671,65	656,00 (n=4)	625,50 – 687,50	0,368
Р	0,853		0,830		0,033*		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Как уже упоминалось выше, 14 из 38 АВМ с ассоциированными аневризмами totally excluded по время первого этапа, 24 поступили на второй этап лечения и, соответственно, 4 (16,7%) из 24 АВМ имели аневризмы de novo во 2 группе пациентов. Анализ уровня ММР9 подвергнуты 58 пациентов, среди которых у 36 больных не было выявлено появления АВМ-ассоциированной аневризмы de novo ко второму этапу, и 4 пациента, продемонстрировавших АВМ-ассоциированные аневризмы de novo ко второму этапу. Исходя из полученных данных, средний базовый уровень ММР9 до операции в обеих группах был повышен и не отличается статистически достоверно ($p = 0,853$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни). В ходе сравнения среднего уровня ММР9 после операции в анализируемых группах выявлен его значительный рост, но не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,830$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни). Следует отметить что в группе без новообразованных аневризм после операции отмечено 2 внутричерепных кровоизлияния, поэтому средний уровень ММР9 после операции был очень высок. В процессе анализа перед началом второго этапа операции в группе, где появились АВМ-ассоциированные аневризмы de novo уровень ММР9 был существенно выше, ($p = 0,033$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни), при этом среди этих 4 пациентов не было перенесших послеоперационное или межэтапное кровоизлияние. Таким образом, этот анализ подтвердил ранее полученные данные

о том, что АВМ-ассоциированные аневризмы de novo развиваются в группе АВМ с высоким базовым и продолжающим нарастать от этапа к этапу уровнем ММР9 ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона) (Рисунок 42).

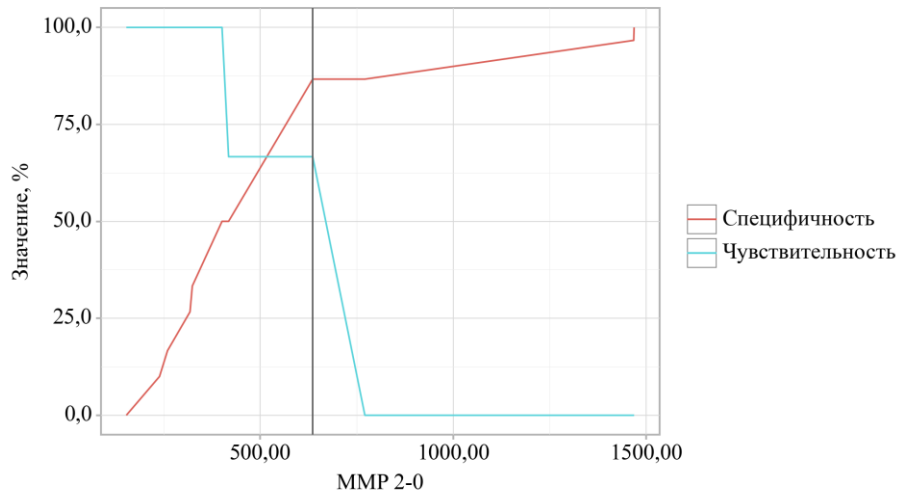


Рисунок 42 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности появления аневризмы de novo. Уровень ММР9 перед вторым этапом лечения является статистически значимым предиктором появления аневризмы de novo (AUC = 0,744; 95% ДИ: 0,410 – 1,000, $p = 0,033$)

Пороговое значение уровня ММР9 перед вторым этапом лечения в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 636,000 нг/мл. Аневризма de novo прогнозировалось при уровне ММР9 перед вторым этапом операции выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 66,7% и 86,7%, соответственно.

Проанализирована динамика Ang2 на фоне лечения в двух группах (Таблица 115).

Таблица 115 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи Ang2 до и после операции в 1 группе больных ($p < 0,05$)

Уровень Ang2	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
Ang2 1-0 – Ang2 1-1	0,749	Высокая	< 0,001*

При оценке связи уровня Ang2 после операции и базового уровня Ang2 была установлена высокой тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость среднего уровня Ang2 после операции от среднего базового уровня Ang2, описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{ANG1-1} = 0,691 \times X_{ANG1-0} + 947,013$$

При увеличении базового уровня Ang2 на 1 следует ожидать увеличение послеоперационного уровня Ang2 на 0,691. Полученная модель объясняет 14,9% наблюдаемой дисперсии Ang2 (Рисунок 43).

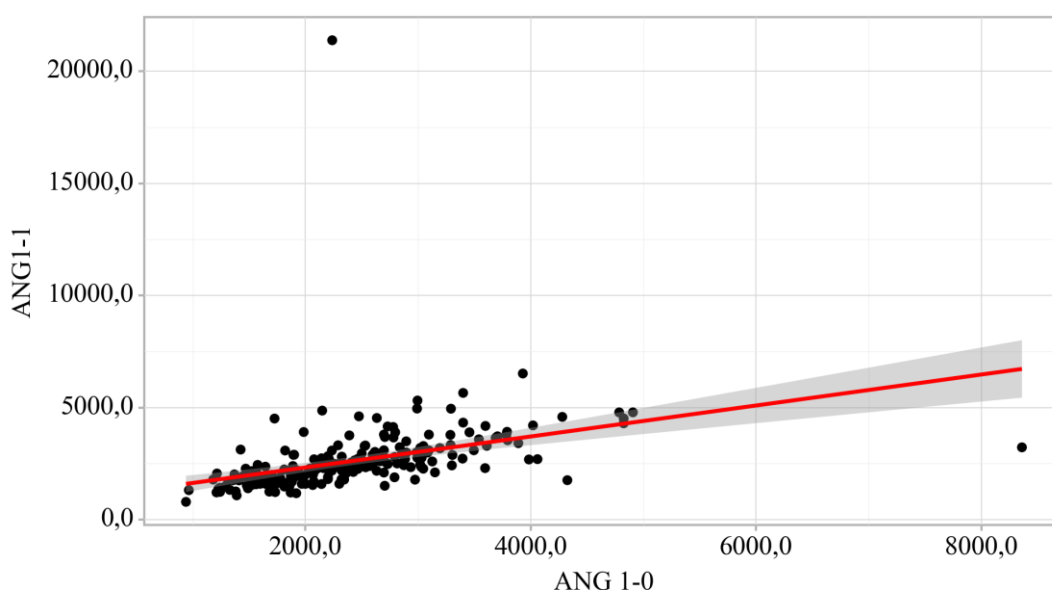


Рисунок 43 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня после операции Ang2 от базового уровня Ang2 в 1 группе больных.

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи базового уровня Ang2 и уровня Ang2 после операции в 2 группе больных (Таблица 116)

Таблица 116 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня Ang2 1-1 после операции и базового уровня Ang2 1-0 в 2 группе больных ($p < 0,05$)

Уровень Ang2	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	Р
Ang2 1-0 – Ang2 1-1	0,572	Заметная	< 0,001*

При оценке связи Ang2 после операции и базового уровня Ang2 была установлена заметной тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость Ang2 1-1 от Ang2 1-0 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ANG1-1}} = 0,534 \times X_{\text{ANG 1-0}} + 1214,716$$

При увеличении среднего базового уровня Ang2 на 1 следует ожидать увеличение уровня Ang2 после операции на 0,534. Полученная модель объясняет 31,6% наблюдаемой дисперсии Ang2 после операции (Рисунок 44).

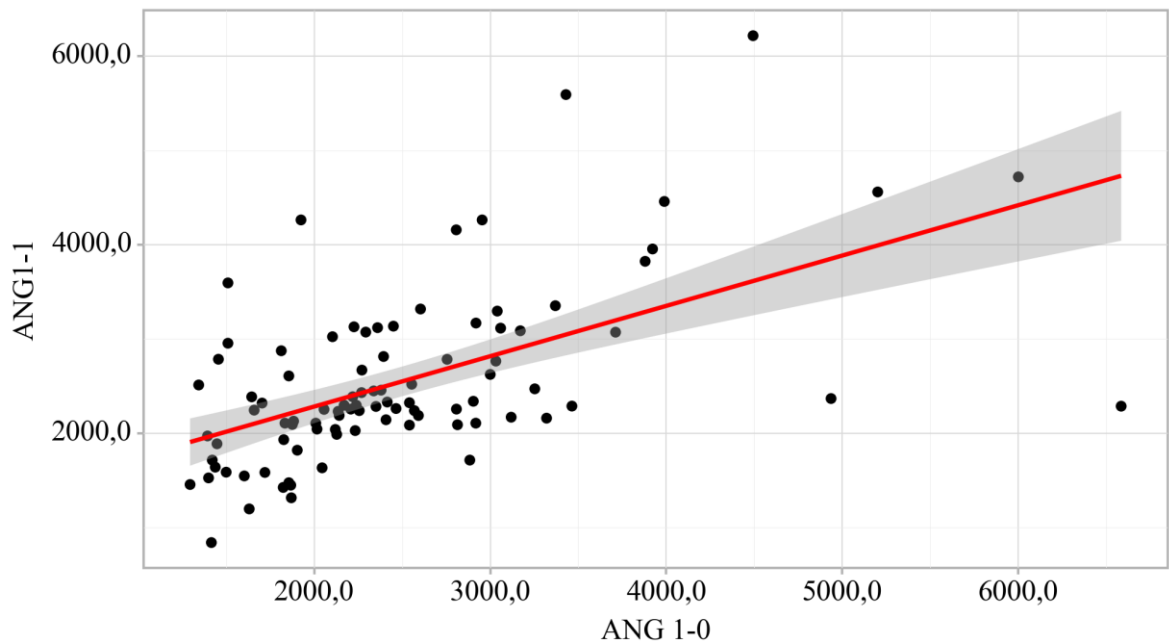


Рисунок 44 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость Ang2 после операции от базового уровня Ang2

Нами был проведен анализ динамики уровня Ang2 в зависимости от результата операции у 256 из 271 пациента 1 группы больных (образцов, пригодных для анализа после операции было 244 из 256 и перед вторым этапом лечения 99 из 104 поступивших на второй этап лечения) (Таблица 117).

Таблица 117 – Динамика Ang2 после операции в зависимости от результата операции в 1 группе больных

Уровень Ang2	Результат операции	Средний уровень Ang 2			P
		Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	N=256	
Средний базовый уровень Ang2	Минимальная эмболизация	1726,00	1537,00 – 2604,00	27	0,061
	Частичная эмболизация	2382,00	1914,25 – 2866,50	124	
	Субтотальная эмболизация	2172,50	1688,25 – 2863,75	62	
	Тотальная эмболизация	2452,00	1999,00 – 3002,75	40	
	Летальный исход	2408,00	2156,50 – 2511,00	3	
Средний уровень Ang2 после первого этапа операции	Минимальная эмболизация	2395,00	1620,00 – 2839,00	25	0,427
	Частичная эмболизация	2363,00	1980,00 – 3195,00	117	
	Субтотальная эмболизация	2222,00	1684,00 – 2765,00	59	
	Тотальная Эмболизация	2237,50	1814,50 – 2995,25	40	
	Летальный исход	2550,00	2384,50 – 2770,00	3	
Средний уровень Ang2 перед вторым этапом операции	Минимальная эмболизация	2022,00	1852,50 – 2508,00	19	Nan
	Частичная эмболизация	2106,00	1725,00 – 2749,00	61	
	Субтотальная Эмболизация	2105,00	1734,75 – 2271,00	18	
	Тотальная Эмболизация	2268,00	2268,00 – 2268,00	1	
	Летальный Исход	0	nan – nan	0	

При сопоставлении среднего уровня Ang 2 до, после и между этапами операции в зависимости от ее результата, нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,061$, $p = 0,427$, $p = \text{nan}$, $p = \text{nan}$ соответственно) (используемые методы: Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса, Критерий Краскела–Уоллиса).

Нами был проведен анализ Ang2 в зависимости от результата операции в у 98 из 125 пациентов 2 группы (таблица 118).

Таблица 118 – Анализ Ang2 после операции в зависимости от результата операции

Результат операции	Средний уровень Ang2 после операции			p
	Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	N=98	
Частичная эмболизация	2431,00	1979,50 – 3152,50	39	0,165
Субтотальная эмболизация	2608,00	2107,00 – 3072,00	21	
Тотальная эмболизация	2262,00	2143,00 – 2386,00	37	
Летальный исход	3353,00	3353,00 – 3353,00	1	

При анализе среднего уровня Ang2 после операции выявлено, что наиболее высоким он был после субтотальной эмболизации, а после радикального выключения АВМ из кровотока снижается до уровня, принятого нами за нормальный, не были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,165$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Нами был проведен анализ динамики Ang2 в зависимости от появления новообразованной сети АВМ в 1 группе пациентов (Таблица 119).

Таблица 119 – Динамика Ang2 в зависимости от наличия новообразованной сети АВМ в 1 группе пациентов ($p < 0,05$)

Наличие новообразованной сети АВМ	Этапы наблюдения						p
	Средний базовый уровень Ang2		Средний уровень Ang2 после операции		Средний уровень Ang2 перед вторым этапом		
	Me (пг/мл)	Me (пг/мл)	Me (пг/мл)	Me (пг/мл)	Me (пг/мл)	Me (пг/мл)	
Есть сеть de novo (n-число больных)	2615,50 (n=27)	2246,50 – 2826,75	2552,00 (n=27)	1945,75 – 3018,75	2944,50 (n=27)	1959,75 – 2597,75	0,01* pANG1-1 – ANG 2-0 = 0,020
Нет сети de novo (n-число больных)	2341,50 (n=72)	1803,25 – 2992,00	2360,00 (n=72)	1979,75 – 3292,50	2124,00 (n=72)	1828,75 – 2539,25	0,150
P	0,407		0,761		0,311		

В соответствии с представленной таблицей, при анализе динамики между этапами среднего уровня Ang2 после операции 1-1 и Ang2 перед вторым этапом лечения 2-0 выявлена статистически значимая зависимость появления

новообразованной сети АВМ от нарастания в динамике уровня этого фактора между этапами, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,020$). В ходе сравнения остальных показателей на этапе Ang2 нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,407$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Анализ показал, что в группе без появления сети de novo не были выявлены статистически значимые изменения ($p = 0,150$) (используемый метод: критерий Фридмана). Достоверно нарастающий в динамике от этапа к этапу уровень Ang2 коррелирует с такой же динамикой VEGF и MMP9, что свидетельствует о синхронной работе стимуляторов ангиогенеза на неоангиогенез.

Был выполнен анализ динамики Ang2 в зависимости от появления сети de novo во 2 группе пациентов (Таблица 120).

Таблица 120 – Динамики Ang2 в зависимости от появления сети de novo во 2 группе пациентов

Появление сети de novo	Этапы наблюдения				P
	Средний уровень Ang2 после операции		Средний уровень Ang2 перед вторым этапом		
	Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	
Нет сети de novo(п-число больных)	2622,00 (n=89)	2255,25 – 3139,00	2214,50 (n=89)	1846,25 – 3085,25	0,430
Есть сеть de novo(п-число больных)	2028,00 (n=9)	1782,50 – 3104,50	2791,00 (n=9)	1986,50 – 2996,00	0,859
P	0,167		0,934		–

Исходя из полученных данных, уровень ANG2 после операции и уровень ANG2 перед вторым этапом операции в группе пациентов без признаков сети de novo снижается, а при появлении признаков сети de novo нарастает, однако, статистически достоверно не менялся. В группе, где появляется новообразованная сеть АВМ также как и без нее, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,430$) (используемый метод: критерий Уилкоксона) и ($p = 0,859$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

Нами был проведен анализ динамики уровня Ang2 в зависимости от появления аневризмы de novo в 1 группе больных (Таблица 121).

Таблица 121 – Динамика уровня Ang2 в зависимости от появления аневризмы de novo в 1 группе больных

Фактор ангиогенеза	Наличие аневризмы de novo	Уровень Ang2			P
		Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	Число пациентов N	
Средний базовый уровень Ang2	Аневризмы de novo нет	2450,00	1860,75 – 2949,00	94	0,514
	Аневризмы de novo есть	2436,00	1526,00 – 2697,00	5	
Средний уровень Ang2 после операции	Аневризмы de novo нет	2424,50	1751,75 – 3080,25	94	0,449
	Аневризма de novo есть	2885,00	2198,00 – 3127,00	5	
Средний уровень Ang2 перед вторым этапом	Аневризмы de novo нет	2071,00	1748,50 – 2518,50	94	0,387
	Аневризма de novo есть	2259,00	1966,00 – 3256,00	5	

Как следует из таблицы, как в группе АВМ с образованием АВМ-ассоциированных аневризм de novo, так и без нее, не удалось установить статистически значимых различий в динамике уровня Ang2 ($p = 0,514$, $p = 0,449$, $p = 0,387$, $p = 0,816$ соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни). Таким образом, не выявлено отчетливого влияния динамики Ang2 на новообразование аневризм.

Нами был проведен анализ динамики Ang2 в зависимости от появления аневризмы de novo во 2 группе больных (Таблица 122).

Таблица 122 – Динамика Ang2 в зависимости от появления аневризмы de novo

Появление аневризмы de novo	Этапы наблюдения				P
	Средний уровень Ang2 после операции		Средний уровень Ang2 перед вторым этапом		
	Me(пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	
Аневризмы de novo нет (n-число больных)	2488,00 (n=94)	2018,00 – 3130,75	2124,50 (n=94)	1846,25 – 3003,00	0,424
Аневризма de novo есть(n-число больных)	3073,00 (n=4)	2353,00 – 3615,50	2968,00 (n=4)	2879,50 – 3356,00	0,10
P	0,789		0,256		

Согласно полученным данным, средний уровень Ang2 после операции в группах с аневризмой de novo и без нее существенно не различался, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,789$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни), уровень Ang2 перед вторым этапом операции также существенно не различался, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,256$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Также не выявлено различий в динамике Ang2 между этапами ($p = 0,424$) (используемый метод: критерий Уилкоксона) и ($p = 1,000$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Таким образом, роль Ang2 в появлении новообразованной сети и аневризм de novo не подтверждена в обеих группах.

6.2 Анализ результатов и осложнений хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций в двух группах

Нами произведен анализ результатов лечения, послеоперационных осложнений в двух группах, как ишемических, так и геморрагических, и изучена динамика факторов ангиогенеза в зависимости от результатов операции и развития осложнений (Таблица 123).

Таблица 123 - Результаты многоэтапной эмболизации в 1 группе пациентов

Результат	Категории	Абс.	%	95% ДИ
1	2	3	4	5
Результат 1 этапа	Минимальная эмболизация	30	10,0	6,7 – 14,2
	Частичная	136	50,1	44,9 – 56,1
	Субтотальная	65	24,4	19,4 – 30,0
	Тотальная	40	14,4	10,5 – 19,2
	Летальный исход (из них)	3	1,1	0,2 – 3,2
Результат 2 этапа	Частичная	57	53,9	43,8 – 63,8
	Субтотальная	33	31,4	22,5 – 41,3
	Тотальная	14	13,7	7,7 – 22,0
	Летальный исход(из них)	1	1,0	0,0 – 5,3

Продолжение таблицы 123

1	2	3	4	5
Результат 3 этапа	Частичная	3	6,9	0,8 – 22,8
	Субтотальная	19	75,9	56,5 – 89,7
	Тотальная	5	13,8	3,9 – 31,7
	Летальная (из них)	1	3,4	0,1 – 17,8
Результат 4 этапа	Частичная	3	16,7	0,4 – 64,1
	Субтотальная	4	66,7	22,3 – 95,7
	Тотальная	1	16,7	0,4 – 64,1
Результат 5 этапа	Частичная	1	33,3	0,8 – 90,6
	Субтотальная	1	33,3	0,8 – 90,6
	Тотальная	1	33,3	0,8 – 90,6

Как видно из таблицы, в 1 группе больных, оперированных без анализа динамики факторов ангиогенеза и модификации тактики лечения, 271 пациенту выполнено 413 операций во время проведения от 2 до 5 этапов лечения. В результате достигнуто тотальное выключение АВМ у 61(22,5%) из 271 пациента. При этом летальные исходы после операции отмечены у 5(1,8%) из 271 больных с АВМ (4 пациента скончались от послеоперационного кровоизлияния и 1 – от ишемических осложнений).

Был выполнен анализ результатов многоэтапной эмболизации в зависимости от локализации АВМ в 1 группе больных (Таблица 124).

Таблица 124 – Результаты эмболизации АВМ в 1 группе больных

Результат многоэтапной эмболизации (413 операций)	Локализация АВМ	
	Супратенториальная	Субтенториальная
Минимальная эмболизация	28	2
Частичная эмболизация	189	11
Субтотальная эмболизация	110	12
Тотальная эмболизация	56	5
Летальный исход(из них)	5	0

Таким образом, в результате многоэтапной эмболизации (проведено 413 этапов лечения) удалось радикально выключить 56(22,3%) из 251 АВМ супратенториальной локализации и 5(25%) из 20 субтенториальной локализации.

Был выполнен анализ результата многоэтапной эмболизации в зависимости от локализации АВМ в 2 группе больных (Таблица 125).

Таблица 125 – Результаты многоэтапной эмболизации АВМ различной локализации в 2 группе больных

Результат 218 этапов операции	Локализация		p
	Супратенториальные АВМ	Субтенториальные АВМ	
Частичная эмболизация(п-число этапов)	50(24,5%)	3 (21,4%)	0,510
Субтотальная эмболизация(п-число этапов)	68(33,3%)	2 (14,3%)	
Тотальная эмболизация(п-число этапов)	86(42,1%)	9 (64,3%)	
Летальный исход(из них)	2 (0,1%)	0 (0,0)	

Таким образом, в результате многоэтапной эмболизации (проведено 218 операций) удалось радикально исключить 86 (76,1%) из 113 АВМ супратенториальной локализации и 9 (75,0%) из 12 субтенториальных АВМ, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,510$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). По сравнению с 1 группой радикальность выключения супратенториальных и субтенториальных АВМ практически в три раза выше.

Проанализирована связь наличия послеоперационного кровоизлияния из АВМ в зависимости от ее локализации в 1 группе больных (Таблица 126).

Таблица 126 – Анализ геморрагических послеоперационных осложнений в зависимости от локализации в 1 группе больных после первого этапа лечения

Геморрагические послеоперационные осложнения	Локализация		P
	Супратенториальные АВМ(n=251)	Субтенториальные АВМ(n=20)	
Внутричерепного кровоизлияния нет(п-число больных)	213 (84,9%)	19 (95,0%)	0,326
Внутричерепное кровоизлияние есть(п-число больных)	38 (15,1%)	1 (5,0%)	

При оценке наличия послеоперационного кровоизлияния в зависимости от локализации, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,326$)

(используемый метод: Точный критерий Фишера). Шансы развития послеоперационного кровоизлияния при субтенториальной локализации были ниже в 3,390 раза, по сравнению с супратенториальными АВМ, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,295; 95% ДИ: 0,038 – 2,269).

Проанализирована связь геморрагических осложнений с локализацией АВМ во 2 группе больных после первого этапа операции (Таблица 127).

Таблица 127 – Связь геморрагических послеоперационных осложнений с локализацией АВМ во 2 группе больных после первого этапа лечения

Геморрагические послеоперационные осложнения	Локализация		p
	Супратенториальные АВМ(п-число больных)	Субтенториальные АВМ(п-число больных)	
Внутричерепного кровоизлияния нет	100 (88,5%)	12 (100,0%)	0,613
Внутричерепное кровоизлияние есть	13 (11,5%)	0 (0,0)	

При оценке геморрагических послеоперационных осложнений в зависимости от локализации, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,613$) (используемый метод: Точный критерий Фишера). Связь локализации и геморрагических послеоперационных осложнений была слабой (V Крамера = 0,11).

Нами был выполнен анализ ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от локализации АВМ в 1 группе больных (Таблица 128)

Таблица 128 – Связь ишемических послеоперационных осложнений с локализацией АВМ в 1 группе больных после первого этапа лечения.

Наличие ишемических послеоперационных осложнений	Локализация		p
	Супратенториальные АВМ(п-число больных)	Субтенториальные АВМ(п-число больных)	
Послеоперационной церебральной ишемии нет	237 (94,4%)	20 (100,0%)	0,609
Послеоперационная ишемия есть	14 (5,6%)	0 (0,0)	

При оценке ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от локализации, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,609$) (используемый метод: Точный критерий Фишера). Шансы развития

послеоперационной ишемии при субтенториальной АВМ были ниже в 2,503 раза, по сравнению с супратенториальными мальформациями, различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,399; 95% ДИ: 0,023 – 6,941).

Нами был выполнен анализ ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от локализации АВМ во 2 группе больных после первого этапа операции (Таблица 129).

Таблица 129 – Анализ ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от локализации во 2 группе больных после первого этапа лечения

Наличие ишемических послеоперационных осложнений	Локализация		Р
	Супратенториальные АВМ(п-число больных)	Субтенториальные АВМ(п-число больных)	
Послеоперационной церебральной ишемии нет	106 (93,8%)	12 (100,0%)	1,000
Послеоперационная ишемия есть	7 (6,2%)	0 (0,0)	

При оценке ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от локализации, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 1,000$) (используемый метод: Точный критерий Фишера). Связь локализации и ишемических послеоперационных осложнений была несущественной (V Крамера = 0,08). Риск развития послеоперационной ишемии в группе субтенториальных АВМ были ниже в 1,711 раза, по сравнению с группой супратенториальных АВМ, различия рисков не были статистически значимыми (ОР = 0,585; 95% ДИ: 0,035 – 9,658).

Таким образом, в 1 группе больных геморрагические осложнения произошли у 38(15,1%) пациентов и церебральная ишемия развилась у 14 (5,6%) из 251 АВМ супратенториальной локализации. Внутричерепное кровоизлияние и церебральная ишемия не осложнили эмболизацию АВМ у 20 пациентов субтенториальной локализации. Во 2 группе пациентов геморрагические осложнения произошли у 13(11,5%) и церебральная ишемия развилась у 7(6,2%) из 113 АВМ супратенториальной локализации. Внутричерепное кровоизлияние и церебральная ишемия не осложнили эмболизацию АВМ у 12 пациентов субтенториальной локализации.

Нами был проведен анализ наличия послеоперационного кровоизлияния в зависимости от типа дебюта клинического течения в 1 группе больных (Таблица 130).

Таблица 130 – Связь послеоперационного кровоизлияния и типа дебюта клинического течения в 1 группе больных после первого этапа лечения

Наличие послеоперационного кровоизлияния	Тип течения (n=271)			p
	Геморрагический	Эпилептический	Торпидный	
Нет кровоизлияния(п-число больных)	134 (84,3%)	95 (88,0%)	4 (100,0%)	0,583
Есть кровоизлияние(п-число больных)	25 (15,7%)	13 (12,0%)	0 (0,0)	

При анализе наличия послеоперационного кровоизлияния в зависимости от типа течения, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,583$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Был проведен анализ развившейся послеоперационной ишемии у пациентов с различным типом течения АВМ в 1 группе больных (Таблица 131).

Таблица 131 – Связь развившейся послеоперационной ишемии с различным типом течения АВМ в 1 группе больных

Наличие послеоперационной ишемии	Тип течения (n=271)			p
	Геморрагический	Эпилептический	Торпидный	
Нет ишемии(п-число больных)	153 (96,2%)	101 (93,5%)	3 (75,0%)	0,121
Есть ишемия(п-число больных)	6 (3,8%)	7 (6,5%)	1 (25,0%)	

Как видно из таблицы, на развитие послеоперационной ишемии не повлиял тип клинического течения АВМ, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,121$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Проанализирована взаимосвязь геморрагических послеоперационных осложнений с типом клинического течения АВМ во 2 группе больных (Таблица 132).

Таблица 132 – Взаимосвязь геморрагических послеоперационных осложнений с типом клинического течения АВМ во 2 группе больных после первого этапа лечения

Геморрагические послеоперационные осложнения	Тип клинического течения АВМ(n=125)			Р
	Геморрагический тип	Эпилептический тип	Торпидный тип	
Внутричерепного кровоизлияния нет(п-число больных)	52 (88,1%)	54 (91,5%)	6 (85,7%)	0,785
Внутричерепное кровоизлияние есть(п-число больных)	7 (11,9%)	5 (8,5%)	1 (14,3%)	

Как видно из таблицы, среди 59 пациентов с АВМ геморрагическим типом течения геморрагические послеоперационные осложнения перенесли только 7 (11,9%), что статистически достоверно не отличалось от других типов дебюта АВМ. Геморрагические послеоперационные осложнения случились у 8,5% пациентов с эпилептическим типом течения и у 14,3% с торпидным нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,785$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Связь типа клинического течения АВМ и геморрагических послеоперационных осложнений была несущественной (V Крамера = 0,06).

Нами был выполнен анализ ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от типа клинического течения АВМ во 2 группе больных (Таблица 133).

Таблица 133 – Связь ишемических послеоперационных осложнений и клинического течения АВМ во 2 группе больных после первого этапа лечения

Ишемические послеоперационные осложнения	Тип клинического течения АВМ(n=125)			Р
	Геморрагический тип	Эпилептический тип	Торпидный тип	
Послеоперационной церебральной ишемии нет(п-число больных)	57 (96,6%)	54 (91,5%)	7 (100,0%)	0,390
Послеоперационная ишемия есть(п-число больных)	2 (3,4%)	5 (8,5%)	0 (0,0)	

Как видно из таблицы, после первого этапа операции во 2 группе больных частота ишемических послеоперационных осложнений не зависели от типа клинического течения АВМ($p = 0,390$, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Связь типа клинического течения АВМ и ишемических послеоперационных

осложнений была слабой (V Крамера = 0,12). Таким образом, развитие послеоперационных геморрагических и ишемических осложнений в обеих группах не была связана с типом дебюта и дальнейшего течения заболевания.

Нами был выполнен анализ результатов многоэтапного лечения в зависимости от градации АВМ по классификации Spetzler-Martin в 1 группе больных (Таблица 134).

Таблица 134 – Результаты многоэтапного лечения в зависимости от градации АВМ по классификации Spetzler-Martin в 1 группе больных ($p < 0,05$)

Результат лечения(п- число больных)	Градация АВМ по классификации Spetzler-Martin(n=271пациент)					P
	S-M I n=19	S-M II n=50	S-M III n=132	S-M IV n=44	S-M V n=26	
Минимальная эмболизация	0(0,0)	2 (4,0%)	12 (9,1%)	8 (18,2%)	7(27%)	$p_{SM1-SM3} < 0,001$ $p_{SM2-SM3} < 0,001$
Частичная эмболизация	2(10,5%)	13(26,0%)	54(40,9%)	25(56,8%)	11(42,3%)	
Субтотальная эмболизация	3(15,8%)	14(28,0%)	48(36,4%)	6(13,6%)	5(19,2%)	
Тотальная эмболизация	14(73,7%)	21(42%)	18(13,6%)	5(11,4%)	3(11,5%)	
Летальный исход(из них)	0	0	3	1	1	

Согласно представленной таблице, при сопоставлении результатов лечения 1 группы больных в зависимости от градации АВМ по S-M I-V, радикально выключено 14(73,7%) из 19 АВМ S-M I, 21(42%) из 50 АВМ S-M II, 18(13,6%) из 132 АВМ S-M III, 5(11,4%) из 44 АВМ S-M IV, 3 (11,5%)из 26 АВМ S-M V, только АВМ малого размера были выключены в 73,7% наблюдений. В то время как большие и гигантские АВМ были эмболизированы только на 11%-13% ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Были проанализированы результаты многоэтапного лечения в зависимости от градации АВМ по классификации Spetzler-Martin во 2 группе больных (Таблица 135).

Таблица 135 – Результаты многоэтапного лечения АВМ различной градации А

Классификация АВМ по Spetzler-Martin	Результат операции (n=125 больных)				Р
	Частичная эмболизация	Субтотальная эмболизация	Тотальная эмболизация	Летальный исход(из них)	
Spetzler-Martin I(n=2)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	$p < 0,001^*$ рЧастичная эмболизация – Тотальная эмболизация $< 0,001$ рТотальная эмболизация – Летальный исход = 0,018
Spetzler-Martin II(n=28)	0(0,0%)	1 (4,7%)	27(96,4%)	0 (0,0%)	
Spetzler-Martin III(n=55)	3(33,3%)	3(14,3%)	49(89,0%)	1 (50,0%)	
Spetzler-Martin IV(n=19)	3 (33,3%)	6(28,6%)	10(52,6%)	0 (0,0%)	
Spetzler-Martin V(n=21)	3 (33,3%)	11(52,4%)	7(33,3%)	1 (50,0%)	

При сопоставлении результатов лечения 2 группы больных и градации АВМ по S-M I-V, радикально выключено 95 АВМ: 2(100,0%) из 2 АВМ S-M I, 27(96,4%) из 28 АВМ S-M II, 49(89,0%) из 55 АВМ S-M III, 10(52,6%) из 19 АВМ S-M IV, 7 (33,3%) из 21 АВМ S-M V, были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Наименьшая радикальность была при АВМ Spetzler-Martin IV (53%) и V(33,3%). Ожидают лечения: 1 пациент с АВМ S-M II, 6 пациентов АВМ S-M III, 9 пациентов с АВМ S-M IV и 14 пациентов с АВМ S-M V, пациентам будет проводиться хирургическое лечение уже после окончания сбора материалов и обработки результатов нашего исследования.

Нами произведен анализ взаимосвязи частоты развития послеоперационных кровоизлияний с результатом многоэтапной эмболизации (Таблица 136).

Таблица 136 – Частота развития послеоперационных кровоизлияний после многоэтапной эмболизации в 1 группе пациентов.

Наличие послеоперационного кровоизлияния	Результат многоэтапной эмболизации(п=413 больных)					
	Минимальная эмболизация	Частичная эмболизация	Субтотальная эмболизация	Тотальная эмболизация	Летальный исход (из них)	Р
Нет кровоизлияния (п-число больных)	28(93,3%)	158 (79,0%)	99 (81,2%)	56(91,8%)	0 (0,0)	0,619
Есть кровоизлияние (п-число больных)	2 (7,0%)	42(21,0%)	23(18,8%)	5(8,2%)	4(100,0%)	

При анализе таблицы выявлено, что развитие послеоперационного кровоизлияния произошло у 72(17,4%) больных из 413 проведенных многоэтапных эмболизаций и чаще встречалось после субтотальной и частичной эмболизации АВМ, при проведении тотальной эмболизации кровоизлияние случилось у 5(8,2%) из 61 больного и привело к летальному исходу 4 пациентов из 5 умерших после многоэтапного лечения, однако, нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,619$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами был проведен анализ развития послеоперационной ишемии в зависимости от результата многоэтапной эмболизации в 1 группе пациентов (Таблица 137).

Таблица 137 – Анализ развития послеоперационной ишемии в зависимости от результата многоэтапной эмболизации в 1 группе пациентов.

Наличие послеоперационной ишемии	Результат многоэтапного лечения(п=413 больных)					
	Минимальная эмболизация	Частичная эмболизация	Субтотальная эмболизация	Тотальная эмболизация	Летальный исход (из них)	Р
Нет ишемии(п-число больных)	29(96,7%)	191(95,5%)	106 (96,8%)	58(95,1%)	0(0,0)	0,098
Есть ишемия(п-число больных)	1 (3,3%)	9(4,5%)	16(13,1%)	3(4,9%)	1(100,0%)	

При анализе таблицы выявлено, что послеоперационная ишемия осложнила многоэтапное лечение у 29 (7%) пациентов после 413 этапов лечения и чаще всего после достижения субтотального выключения АВМ, после тотальной эмболизации ишемия развилась у 4,9% пациентов и привела в одном случае к летальному исходу, однако, различия не были достоверными ($p = 0,098$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

В 1 группе пациентов первый этап лечения выполнен 271 пациенту, 39 АВМ тотально эмболизированны в результате первого этапа лечения и 3 пациента умерли, из 229 оставшихся 8 пациентов направлены на радиохирургическое лечение, 2 больных умерло от внутричерепного кровоизлияния из АВМ в отдаленном периоде (6-9 месяцев). Второй этап эндоваскулярного лечения выполнен 104 (47,5%) из 219 больных, 14 АВМ было вылечено и 1 пациент умер, 115 (52,5%) из 219 больных не явились на второй этап лечения в силу разных причин, 7 пациентов направлены на радиохирургическое лечение, в отдаленном периоде (6-13 месяцев) умерло 2 больных от внутричерепного кровоизлияния). Третий этап лечения выполнен 29 (36,3%) из 80 больных с частично эмболизированными АВМ, которые планировались на проведение третьего этапа лечения, 4 АВМ тотально выключено из кровотока, 51 (63,7%) из 80 пациентов не явился на второй этап лечения в силу разных причин, 1 пациент умер от внутричерепного кровоизлияния в отдаленном периоде (через 8 месяцев после операции), 5 больных направлено на радиохирургическое лечение. Четвертый этап лечения выполнен 6 (31,6%) пациентам из 19 больных. На пятом этапе эмболизации АВМ 3 пациента оперировано, из них – 1 тотальная эмболизация АВМ, не было выявлено развития послеоперационной ишемии, но было 1 кровоизлияние после субтотальной эмболизации, которое потребовало удаления АВМ и внутримозговой гематомы и привело к положительному результату.

В результате многоэтапного лечения в 1 группе пациентов тотальное выключение АВМ достигнуто у 61 (22,5%) из 271 больного. Интраоперационные и послеоперационные кровоизлияния в первые часы после операции развились в результате многоэтапного лечения у 73 (17,7%) пациентов после 413 проведенных

операций, и явились причиной 4(1,5%) летальных исходов. Следует отметить, что наибольшее число кровоизлияний выявлено после 1 и 2 этапа лечения. Послеоперационные ишемические изменения развились у 29(7%) пациентов после 413 эмболизаций и явились причиной летального исхода у 1(0,4%) из 271 пациента. 23(31,5%) из 73 послеоперационных кровоизлияний и 16(55,2%) из 29 эпизодов церебральной ишемии развились после субтотального выключения АВМ из кровотока. То есть, после 122 субтотально выполненных эмболизаций АВМ развилось 23(18,9%) кровоизлияния, в 3 случаях потребовавших удаления АВМ и гематомы в экстренном порядке и 16(13,1%) ишемических осложнений. После 61 тотальной эмболизации АВМ выявлено 5(8,2%) послеоперационных кровоизлияний и 3(4,9%) ишемических осложнения, что существенно меньше, чем осложнений после субтотально выключенных АВМ.

Кроме того, в отдаленном периоде после операции (более 6 месяцев) от кровоизлияния из АВМ умерло еще 5 пациентов с субтотально эмболизированными АВМ, что увеличивает число геморрагических осложнений после субтотально эмболизированной АВМ до 35,9% (28 из 78 геморрагических осложнений). Это свидетельствует о наибольшем риске осложнений, как геморрагических, так и ишемических, при субтотально эмболизированных АВМ и свидетельствует о недопустимости такой практики. Субтотально эмболизированные АВМ при невозможности радикальной эмболизации должны быть удалены микрохирургически или направлены на радиохирургическое лечение.

Во 2 группе пациентов, оперированных в соответствии с предложенной нами концепцией, был выполнен анализ зависимости послеоперационных осложнений от результатов операции (Таблица 138).

Таблица 138 – Анализ зависимости послеоперационных осложнений от результатов операции во 2 группе пациентов

Этапы лечения	Результат операции	Абс.	%	95% ДИ
1	2	3	4	5
Результат операции 1 этап	Частичная эмболизация	49	39,2	30,6 – 48,3
	Субтотальная эмболизация	27	22,4	15,4 – 30,7
	Тотальная эмболизация	48	37,6	29,1 – 46,7
	Летальный исход после субтотальной эмболизации	1	0,8	0,0 – 4,4
Геморрагические послеоперационные осложнения	Внутричерепного кровоизлияния нет	112	89,6	82,9 – 94,3
	Внутричерепное кровоизлияние есть	13	10,4	5,7 – 13,1
Ишемические послеоперационные осложнения	Послеоперационной церебральной ишемии нет	118	94,4	88,8 – 97,7
	Послеоперационная ишемия есть	7	5,6	2,3 – 11,2
Результат операции 2 этап	Частичная эмболизация	4	6,7	1,8 – 16,2
	Субтотальная эмболизация	29	50,0	36,8 – 63,2
	Тотальная эмболизация	27	41,7	29,1 – 55,1
	Летальный исход после тотального выключения АВМ	1	1,7	0,0 – 8,9
Геморрагические послеоперационные осложнения	САК нет	57	93,4	81,6 – 97,2
	САК есть	4	6,6	2,8 – 18,4
Ишемические послеоперационные осложнения	Ишемии нет	55	90,2	79,5 – 96,2
	Ишемия есть	6	9,8	3,8 – 20,5
Результат операции 3 этап	Субтотальная эмболизация	11	47,8	26,8 – 69,4
	Тотальная эмболизация	12	52,2	30,6 – 73,2
Геморрагические послеоперационные осложнения	САК нет	22	95,7	78,1 – 99,9
	САК есть	1	4,3	0,1 – 21,9
Ишемические послеоперационные осложнения	послеоперационной ишемии нет	22	95,7	78,1 – 99,9
	послеоперационная ишемия есть	1	4,3	0,1 – 21,9

Продолжение таблицы 138

1	2	3	4	5
Результат операции 4 этап	Субтотальная эмболизация	2	25,0	3,2 – 65,1
	Тотальная эмболизация	6	75,0	34,9 – 96,8
Геморрагические послеоперационные осложнения	САК нет	6	77,8	40,0 – 97,2
	САК есть	2	22,2	2,8 – 60,0
Ишемические послеоперационные осложнения	Ишемии нет	7	88,9	51,8 – 99,7
	Ишемия есть	1	11,1	0,3 – 48,2
Результат 5 этапа	Тотальная эмболизация	1	100,0	2,5 – 100,0
Геморрагические послеоперационные осложнения	Кровоизлияния нет	0	100,0	2,5 – 100,0
Ишемические послеоперационные осложнения	Ишемия есть	1	100,0	2,5 – 100,0

При анализе таблицы выявлено, во 2 группе больных, оперированных по модифицированной тактике лечения, 125 пациентам выполнено 218 операций во время проведения от 2 до 5 этапов лечения. Тотальная эмболизация в результате 1 этапа во 2 группе достигнута в 48(38,4%) из 125 наблюдений (в 1 группе пациентов тотально выключено 14,4% АВМ, 1 больной умер после операции, 2 пациентов направлены на радиохирургическое лечение). Второй этап лечения выполнен 61(80,3%) пациенту из 76 больных с частично эмболизированными АВМ, 13 больных не явились на второй этап лечения в силу разных причин, умерших пациентов в отдаленном периоде не было. Тотальная эмболизация в результате второго этапа лечения достигнута у 28(46%) из 61 пациента во 2 группе пациентов (в 1 группе у 14(13,5%) из 104 больных). Третий этап лечения выполнен во 2 группе всем частично эмболизированным в результате двух этапов 33 (100%) больным (в первой группе - 32,6% больных). Тотальная эмболизация в результате третьего этапа лечения во 2 группе пациентов достигнута у 12(36,4%) из 33 больных, 2 пациентов направлены на радиохирургическое лечение, умерших больных не было (в первой группе у 4(13,8%) из 29 пациентов). Четвертый этап лечения во 2 группе больных выполнен 8 (42,1%) из 19 пациентов с частично эмболизированными АВМ

в результате трех этапов лечения (11 пациентов не явились на лечение) (в первой группе -31,6%). Тотальная эмболизация в результате четвертого этапа лечения во 2 группе достигнута у 6(75%) из 8 пациентов (в первой группе у 1(16,7%) из 6 оперированных больных). В результате пятого этапа лечения во 2 группе достигнуто тотальное выключение 1 АВМ (из 8 пациентов, перенесших четыре этапа эмболизации 6 больных было тотально выключено из кровотока, 1 пациент умер через 7 месяцев после операции) (в 1 группе пять этапов было выполнено 3 пациентам, из них одна АВМ эмболизирована тотально).

Был проведен анализ геморрагических послеоперационных осложнений в зависимости от результата многоэтапной эмболизации во 2 группе больных (Таблица 139).

Таблица 139 – Анализ геморрагических послеоперационных осложнений в зависимости от результата многоэтапной эмболизации во 2 группе больных ($p < 0,05$)

Наличие внутричерепного кровоизлияния	Результат многоэтапной эмболизации($n=218$ этапов лечения)				Р
	Частичная эмболизация	Субтотальная эмболизация	Тотальная эмболизация	Летальный исход (из них)	
Внутричерепного кровоизлияния нет(n -число больных)	49 (94,2%)	59 (83,1%)	89 (93,7%)	0 (0,0)	0,018*
Внутричерепное кровоизлияние есть(n -число больных)	3 (5,8%)	12(16,9%)	6 (6,3%)	1 (100,0%)	

При оценке геморрагических послеоперационных осложнений выявлено, что наиболее часто они встречались после субтотальной эмболизации ($p = 0,018$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Связь результата операции и геморрагических послеоперационных осложнений была слабой (V Крамера = 0,28).

Нами был проведен анализ ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от результата многоэтапной эмболизации во 2 группе больных (Таблица 140).

Таблица 140 – Анализ ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от результата многоэтапной эмболизации во 2 группе больных ($p < 0,05$)

Ишемические послеоперационные осложнения	Результат многоэтапной эмболизации($n=218$ этапов лечения)				P
	Частичная эмболизация	Субтотальная эмболизация	Тотальная эмболизация	Летальный исход	
Послеоперационной церебральной ишемии нет(n -число больных)	50 (95,9%)	64 (90,1%)	88(92,6%)	0 (0,0)	0,291
Послеоперационная ишемия есть(n -число больных)	2 (4,1%)	7 (9,8%)	7 (7,3%)	1 (100,0%)	

Исходя из полученных данных при оценке ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от результата операции, были выявлены не существенные различия ($p = 0,291$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). В 7,3% ишемические послеоперационные изменения развились после тотальной эмболизации и в 9,8% после субтотального выключения АВМ.Связь результата операции и послеоперационной ишемии была средней (V Крамера = 0,4).

Таким образом, при сравнении результатов лечения в двух группах, выявлено отчетливое преобладание как радикальности выключения АВМ, так и снижение осложнений во 2 группе пациентов, обеспеченное изменением стратегии лечения. В результате многоэтапного лечения во 2 группе пациентов достигнуто тотальное выключение АВМ у 95(76%) из 125 больных (в первой группе 22,5%). Следует отметить, что на момент проведения анализа во 2 группе не явились по разным причинам на очередной этап лечения 24 пациента, их лечение будет продолжено. То есть, многоэтапное лечение (от двух до пяти этапов) фактически проведено 101 из 125 пациентов, из них 95 (94%) АВМ выключены тотально (в 1 группе 61(66,3%) из 92 больных). Послеоперационные геморрагические осложнения наблюдались во 2 группе в результате 21(9,6%) из 218 операций и ишемические осложнения развились в 16(7,3 %) из 218 операций. Общее количество послеоперационных осложнений – 37(16,9%) из 218 операций, при 1,6% летальных исходов (2 из 125 больных: 1 пациент скончался после кровоизлияния и 1 от ишемических осложнений и отека мозга). В 1 группе больных частота геморрагических

осложнений составила 17,7% (почти в два раза чаще), ишемических - 7% (сопоставимо со 2 группой), общее количество послеоперационных осложнений в 1 группе 102(24,7%) из 413 операций, при 1,8% летальных исходов (5 из 271 больного: 4 пациента умерли после кровоизлияния и 1- от ишемических осложнений и отека мозга).

В отдаленном периоде (через 7 месяцев после субтотального выключения АВМ) от внутричерепного кровоизлияния умерла 1 пациентка из 2 группы, что увеличивает геморрагические осложнения до 10% (22 из 218 операций) и летальность до 2,4% (3 из 125 больных). В отдаленном периоде (более года после операции) в 1 группе больных умерло от внутричерепных кровоизлияний еще 5 пациентов (3 пациента между 1 и 2 этапами лечения, и 2 больных после 3 и 4 этапа эмболизации), частота геморрагических осложнений среди пациентов 1 группы увеличивается до 21,5% (78 из 413 операций) и летальность до 3,7%(10 из 271 больного).

Кроме того, нами был проведен анализ частоты развития кровоизлияния из АВМ между этапами лечения в зависимости от продолжительности промежутка между первой и второй эмболизациями в 1 группе пациентов (Таблица 141).

Таблица 141 – Анализ частоты развития кровоизлияния из АВМ между этапами лечения в зависимости от продолжительности промежутка между первым и вторым этапом лечения в 1 группе пациентов ($p < 0,05$)

Наличие кровоизлияния между этапами	Промежуток между первым и вторым этапами эмболизации		p
	до 6 мес	год и более	
Нет кровоизлияния(п-число больных)	12 (92,3%)	82 (90,1%)	0,018*
Есть кровоизлияние между этапами(п-число больных)	1 (7,7%)	9 (9,9%)	

Как видно из таблицы, между первым и вторым этапами лечения в 1 группе пациентов 9 внутричерепных кровоизлияний произошли в промежуток более года после лечения. В то же время, при сокращении межэтапного промежутка до 6 месяцев внутричерепные кровоизлияния встречались у 1 из 10 осложнений,

различия были достоверными ($p = 0,018$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

Нами был проведен анализ частоты развития кровоизлияния из АВМ между этапами лечения в зависимости от продолжительности промежутка между первой и второй эмболизациями во 2 группе пациентов (Таблица 142).

Таблица 142 – Анализ частоты развития кровоизлияния из АВМ между этапами лечения в зависимости от продолжительности промежутка между первым и вторым этапом лечения во 2 группе пациентов ($p < 0,05$)

Наличие кровоизлияния между этапами	Промежуток между первым и вторым этапами эмболизации		P
	6 мес	год и более	
Нет кровоизлияния (n-число больных)	42(100,0%)	18 (94,7%)	0,031*
Есть кровоизлияние между этапами(n-число больных)	0 (0,0)	1 (5,3%)	

Как видно из таблицы, между первым и вторым этапами лечения во 2 группе было выявлено только одно внутричерепное кровоизлияние в срок более 7 месяцев после операции, различия были достоверными ($p = 0,031$) (используемый метод: Точный критерий Фишера).

Нами был выполнен анализ геморрагических послеоперационных осложнений в зависимости от градации АВМ по классификации Spetzler-Martin при многоэтапной эмболизации в 1 группе больных (Таблица 143).

Таблица 143 – Анализ геморрагических послеоперационных осложнений после многоэтапной эмболизации в зависимости от градации АВМ по классификации Spetzler-Martin в 1 группе пациентов

Классификация Spetzler-Martin (количество этапов n=413/количество больных 271)	Наличие послеоперационного кровоизлияния		P
	Нет геморрагии n=340	Есть геморрагия n=73	
Spetzler-Martin I 19/19	18 (5,3%)	1 (1,4%)	0,214
Spetzler-Martin II 82/50	70 (20,6%)	12 (16,4%)	
Spetzler-Martin III 187/132	141(41,5%)	46 (63,0%)	
Spetzler-Martin IV81/44	75 (22,0%)	6 (8,2%)	
Spetzler-Martin V 44/26	36 (10,6%)	8(11,0%)	

При сравнении геморрагических послеоперационных осложнений в зависимости от градации АВМ по классификации Spetzler-Martin, выявлено

наиболее частое развитие кровоизлияний после операций при АВМ Spetzler-Martin III, однако, различия были не достоверными ($p = 0,214$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона),

Нами был выполнен анализ геморрагических послеоперационных осложнений в зависимости от градации АВМ по классификации Spetzler-Martin при многоэтапной эмболизации во 2 группе больных (Таблица 144)

Таблица 144 – Анализ геморрагических послеоперационных осложнений в зависимости от градации АВМ по классификации Spetzler-Martin при многоэтапной эмболизации во 2 группе больных

Геморрагические послеоперационные осложнения/ количество этапов n= 218	Градация АВМ по классификации Spetzler-Martin(n= 218 количество этапов/ количество пациентов)					P
	Spetzler-Martin I n= 2 /2	Spetzler-Martin II n= 45/28	Spetzler-Martin III n= 95/55	Spetzler-Martin IV n= 40/19	Spetzler-Martin V n= 36 /21	
Внутричерепного кровоизлияния нет	2 (100,0%)	42 (93,3%)	85 (89,5%)	35 (77,9%)	33 (91,7%)	0,754
Внутричерепное кровоизлияние есть	0 (0,0)	3 (6,7%)	10(10,5 %)	5(11,1%)	3 (8,3%)	

При сравнении геморрагических послеоперационных осложнений, развившихся после 5 этапов (218 пациентов) в зависимости от классификации Spetzler-Martin, выявлено наиболее частое развитие кровоизлияний после операций при АВМ Spetzler-Martin III и IV, однако, нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,754$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами был выполнен анализ ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от классификации Spetzler-Martin в 1 группе больных.

Таблица 145 – Анализ ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от классификации Spetzler-Martin в 1 группе больных

Классификация Spetzler-Martin (количество этапов n=413/количество больных 271)	Наличие послеоперационной ишемии/ количество этапов n=413/ количество больных n= 271		P
	Нет ишемии n= 384	Есть ишемия n= 29	
Spetzler-Martin I 19/19	19 (5,0%)	0 (0,0)	0,441
Spetzler-Martin II 82/50	80 (20,8%)	2 (6,8%)	
Spetzler-Martin III 187/132	169 (44,0%)	18 (62,0%)	
Spetzler-Martin IV 81/44	75 (19,5%)	6 (20,7%)	
Spetzler-Martin V 44/26	41 (10,7)	3 (10,3)	

При сравнении ишемических послеоперационных осложнений, развившихся после многоэтапной эмболизации в зависимости от классификации Spetzler-Martin, наиболее часто ишемические изменения выявлены у пациентов III и IV градации по Spetzler-Martin, однако, нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,441$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Нами был выполнен анализ ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от классификации Spetzler-Martin во 2 группе больных (Таблица 146).

Таблица 146 – Связь ишемических послеоперационных осложнений после многоэтапной эмболизации и типа АВМ по классификации Spetzler-Martin во 2 группе больных

Ишемические послеоперационные осложнения/ количество этапов n=218/количество больных	Классификация Spetzler-Martin					P
	Spetzler-Martin I n=2	Spetzler-Martin II n=45/28	Spetzler-Martin III n=95/55	Spetzler-Martin IV n=40/19	Spetzler-Martin V n=36/21	
Послеоперационной церебральной ишемии нет n=202	2 (100,0%)	45 (100,0%)	86 (90,5%)	37 (92,5%)	32 (88,9%)	0,185
Послеоперационная ишемия есть n=16	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (9,5%)	3 (7,5%)	4 (11,1%)	

При сравнении ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от классификации Spetzler-Martin, наиболее часто ишемические изменения выявлены у пациентов III и V градации по Spetzler-Martin, однако, нам не удалось выявить статистически значимых различий после первого этапа операции ($p = 0,185$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Таким образом, как в 1 группе, так и во 2 группе больных частота развития геморрагических и ишемических послеоперационных осложнений не была связана с градацией АВМ по классификации Spetzler-Martin.

Был выполнен анализ осложнений в зависимости от необходимости их хирургической коррекции на каждом этапе в отдельности в 1 группе больных (Таблица 147).

Таблица 147 – Анализ осложнений в зависимости от необходимости их хирургической коррекции на каждом этапе в отдельности в 1 группе больных

Наличие послеоперационного кровоизлияния/Этап операции	Хирургическая коррекция осложнений	Абс.	%	95% ДИ
Операция 1 этап	Без операции	253	93,4	89,7 – 96,0
	Декомпрессивная краниотомия	8	3,0	1,3 – 5,7
	Наружный вентрикулярный дренаж	3	1,1	0,2 – 3,2
	КПТЧ удаление АВМ	7	2,6	1,0 – 5,2
Наличие послеоперационного кровоизлияния	Нет кровоизлияния	233	86,0	81,3 – 89,9
	Есть кровоизлияние	38	14,0	10,1 – 18,7
Наличие послеоперационной ишемии	Нет ишемии	257	94,8	91,5 – 97,1
	Есть ишемия	14	5,2	2,9 – 8,5
Операции 2 этап	Без операции	100	96,2	90,4 – 98,9
	Декомпрессивная краниотомия	1	1,0	0,0 – 5,2
	КПТЧ удаление АВМ	3	2,9	0,6 – 8,2
Есть послеоперационное кровоизлияние	Нет кровоизлияния	71	68,3	58,4 – 77,1
	Есть кровоизлияние	33	31,7	22,9 – 41,6
Наличие Послеоперационной ишемии	Нет ишемии	93	89,4	86,6 – 97,3
	Есть ишемия	11	10,6	2,7 – 13,4
Операции 3 этап	Без операции	27	93,1	81,7 – 99,9
	КПТЧ удаление АВМ	2	6,9	0,1 – 18,3
Послеоперационное кровоизлияние	Нет кровоизлияния	27	93,1	81,7 – 99,9
	Есть кровоизлияние	2	6,9	0,1 – 18,3
Ишемия после операции	Нет ишемии	26	89,7	76,5 – 99,1
	Есть ишемия	3	10,3	0,9 – 23,5
Операция 4 этап	Без операции	6	100,0	54,1 – 100,0
Послеоперационное кровоизлияние	Нет кровоизлияния	6	100,0	54,1 – 100,0
	Есть кровоизлияние	0	0,0	0,0
Ишемия после операции	Нет ишемии	6	100,0	35,9 – 99,6
	Есть ишемия	0	0,0	0,0
Операции 5 этап	Без операции	3	100,0	19,4 – 99,4
Послеоперационное кровоизлияние	Есть кровоизлияние	0	0,0	0,0
	Нет кровоизлияния	3	100,0	29,2 – 100,0
Ишемия после операции	Нет ишемии	2	66,6	58,4 – 77,1
	Есть ишемия	1	33,3	22,6 – 41,1

Как видно из таблицы, частота осложнений после каждого этапа операции оставалась на одном уровне. После первого этапа потребовалось выполнение

18(6,6%) операций для коррекции осложнений из 271 выполненной операции, после второго этапа 4(3,8%) из 104 выполненных операций, после 3 этапа 2(7,4%) из 27 выполненных операций на 3 этапе и после 4 и 5 этапа операции для коррекции осложнений не потребовались. Следует отметить, что необходимость микрохирургического удаления АВМ после субтотальной эмболизации вследствие развития осложнений в 1 группе больных возникла у 12 пациентов и таким образом радикальность выключения АВМ при дополнении эндоваскулярной эмболизации микрохирургически удалением составила 73(26,9%) из 271 больных.

Был выполнен анализ осложнений в зависимости от необходимости их хирургической коррекции на каждом этапе в отдельности в 2 группе больных (Таблица 148)

Таблица 148 – Анализ осложнений в зависимости от необходимости их хирургической коррекции на каждом этапе в отдельности в 2 группе больных

Этапы лечения	Наличие операции	Абс.	%	95% ДИ
1	2	3	4	5
Хирургические операции для коррекции осложнений 1 этап	Операции нет	108	86,4	79,1 – 91,9
	Декомпрессивная краниотомия удаление гематомы	3	2,4	0,5 – 6,9
	Вентрикулярный дренаж	9	7,2	3,3 – 13,2
	КПТЧ, удаление АВМ и гематомы	5	4,0	1,3 – 9,1
Геморрагические послеоперационные осложнения	Внутричерепного кровоизлияния нет	112	89,6	82,9 – 94,3
	Внутричерепное кровоизлияние есть	13	10,4	5,7 – 17,1
Ишемические послеоперационные осложнения	Послеоперационной ишемии нет	118	94,4	88,8 – 97,7
	Послеоперационная ишемия есть	7	5,6	2,3 – 11,2
Хирургические операции для коррекции осложнений 2 этап	Операции нет	59	96,8	88,8 – 99,6
	Декомпрессивная краниотомия удаление гематомы	1	1,6	0,0 – 8,7
	КПТЧ, удаление АВМ	1	1,6	0,0 – 8,7
Послеоперационное кровоизлияние	Кровоизлияния нет	57	91,9	82,2 – 97,3
	Кровоизлияние есть	5	8,1	2,7 – 17,8
Послеоперационная ишемия	Ишемии нет	56	90,3	80,1 – 96,4
	Ишемия есть	6	9,7	3,6 – 19,9

Продолжение таблицы 148

1	2	3	4	5
Хирургические операции для коррекции осложнений 3 этап	Операции нет	24	100,0	85,8 – 100,0
Внутричерепное кровоизлияние	Кровоизлияния нет	23	95,8	78,9 – 99,9
	Кровоизлияние есть	1	4,2	0,1 – 21,1
Ишемия после операции	Послеоперационной ишемии нет	23	95,8	78,9 – 99,9
	Послеоперационная ишемия есть	1	4,2	0,1 – 21,1
Хирургические операции для коррекции осложнений 4 этап	Операции нет	9	100,0	66,4 – 100,0
Послеоперационное кровоизлияние	Кровоизлияния нет	7	77,8	40,0 – 97,2
	Кровоизлияние есть	2	22,2	2,8 – 60,0
Послеоперационная ишемия	Ишемии нет	8	88,9	51,8 – 99,7
	Ишемия есть	1	11,1	0,3 – 48,2
Хирургические операции для коррекции осложнений 5 этап	Декомпрессивная краниотомия	1	100,0	2,5 – 100,0
Послеоперационное кровоизлияние	Кровоизлияния нет	1	100,0	2,5 – 100,0
Послеоперационная ишемия	Ишемия есть	1	100,0	2,5 – 100,0

Как видно из таблицы, частота осложнений после каждого этапа операции оставалась на одном уровне во 2 группе больных. После первого этапа потребовалось выполнение 17(6,6%) операций для коррекции осложнений из 125 выполненной операции, после второго этапа 2(3,8%) из 61 выполненных операций, после 3 и 4 этапа операции для коррекции осложнений не потребовались, после 5 этапа 1 операция для коррекции послеоперационной ишемии. Следует отметить, что необходимость микрохирургического удаления АВМ после субтотальной эмболизации вследствие развития осложнений в 2 группе больных возникла у 6 пациентов и, таким образом, радикальность исключения АВМ при дополнении эндоваскулярной эмболизации микрохирургически удалением составила 101(80,8%) из 125 больных.

Был выполнен анализ необходимости хирургической коррекции осложнений после первого этапа операции в 1 группе больных (Таблица 149).

Таблица 149 – Анализ необходимости хирургической коррекции осложнений после первого этапа операции в 1 группе больных ($p < 0,05$)

Наличие осложнений	Категории	Хирургическая коррекция осложнений				Р
		Без операции	Декомпрессивная краниотомия	Наружный вентрикулярный дренаж	КПТЧ удаление АВМ	
Наличие послеоперационного кровоизлияния	Нет	233(90,6%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	Есть	24 (9,4)	4 (100,0)	3 (100,0)	7 (100,0)	
Наличие послеоперационной ишемии	Нет	257 (96,6)	0(0,0)	0 (0,0)	0(0,0)	< 0,001*
	Есть	9 (3,4)	4 (100,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	

Согласно представленной таблице, послеоперационные кровоизлияния в 1 группе больных после первого этапа операции развились у 38(14%) из 271 больных и потребовали хирургической коррекции у 18(47,4%) из 38 пациентов, а ишемические поражения – разлились у 14(5,1%) из 271 пациента и требовали хирургической коррекции в 4(28,6%) из 14 наблюдений. Кровоизлияния встречались чаще, чем ишемия после операции. В хирургической коррекции ишемических послеоперационных осложнений чаще применялась декомпрессивная краниотомия, а при геморрагии – КПТЧ, удаление АВМ и гематомы ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат Пирсона). Таким образом, в 1 группе больных, у 52(19,2%) из 271 пациентов развились на первом этапе ишемические и геморрагические осложнения, и 22(42,3%) из 52 осложнений потребовали хирургических мероприятий, направленных на устранение внутричерепной гипертензии (наружный вентрикулярный дренаж, декомпрессия, удаления субтотально эмболизированных АВМ и гематомы).

Был выполнен анализ необходимости хирургической коррекции осложнений после первого этапа во 2 группе больных (Таблица 150).

Таблица 150 – Анализ геморрагических и ишемических послеоперационных осложнений в зависимости от необходимости их хирургической коррекции после 1 этапа операции во 2 группе больных ($p < 0,05$)

Наличие осложнений		Операции				Р
		Операции и нет	Декомпрессионная краниотомия и /или удаление гематомы	Наружный вентрикулярный дренаж	КПТЧ, удаление АВМ	
Геморрагические послеоперационные осложнения	Кровоизлияния нет	112 (96,%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	Кровоизлияния есть	4 (3,4%)	2 (100,0%)	4(100,0%)	3(100,0%)	
Ишемические послеоперационные осложнения	Церебральной ишемии нет	118 (98,3%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001* Р Операции и нет – Декомпрессионная краниотомия < 0,001
	Ишемия есть	2 (1,7%)	3 (100,0%)	2 (100,0%)	0(0,0)	

В результате анализа выявлено, что после первого этапа операции во 2 группе больных из 13(10,4%) геморрагических послеоперационных осложнений 9(69,2%) потребовали хирургической коррекции ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Связь хирургических операций для коррекции осложнений и геморрагических послеоперационных осложнений была сильной (V Крамера = 0,79). Из 7(5,6%) ишемических послеоперационных осложнений, развившихся после первого этапа во 2 группе больных 5(71,4%) потребовали хирургических операций для их коррекции ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Связь хирургических операций для коррекции осложнений и ишемических послеоперационных осложнений была средней (V Крамера = 0,43).

То есть, ишемические изменения после операции встречаются с одинаковой частотой и тяжестью в обеих группах, и приводили с одинаковой частотой к летальным исходам, а послеоперационные кровоизлияния чаще развивались у больных 1 группы, в основном, после субтотальной эмболизации, и в три раза чаще приводили к летальному исходу. Нам представляется, что изменение концепции

лечения пациентов, направленной на снижение стимуляции ангиогенеза, отграничение АВМ от морфологических источников их роста, снижение от этапа к этапу нововозрождение наиболее неполноценных и склонных к разрыву сосудов АВМ, устранение резких изменений гемодинамики в АВМ за счет оставления на последний этап лечения макрофистулы, все это приводит к снижению риска внутричерепных кровоизлияний.

Были проанализированы результаты многоэтапной эмболизации в зависимости от оценки исходов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS 1-6) во 2 группе больных (Таблица 151).

Таблица 151 – Анализ связи результатов многоэтапной эмболизации в зависимости от оценки исходов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS 1-6) в 1 группе больных.

Результат операции N=413	mRS 1-6					P
	mRS1 N=162	mRS2 N=151	mRS3 N=58	mRS4 N=37	mRS6 N=5	
Частичная эмболизация N=230	92 (56,8%)	94 (62,3%)	28 (48,30%)	16 (43,2%)	0 (0,0)	$< 0,001^*$ $P_{mRS1 - mRS6} < 0,001$ $P_{mRS2 - mRS6} < 0,001$
Субтотальная эмболизация N=122	42 (25,9%)	44 (29,1%)	21 (36,2%)	13(35,1%)	2 (40,0%)	
Тотальная эмболизация N=61	28 (17,3%)	13 (8,6%)	9(15,5%)	8 (21,6%)	3(60,0%)	
Летальный исход	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (100,0%)	

При сопоставлении результата многоэтапной эмболизации и исходов по шкале Рэнкина выявлено, что 162(39,2%) из 413 этапов лечения завершились для пациентов отсутствием существенных нарушений жизнедеятельности(mRS1), 151(37,6%) из 413 этапов эмболизации привели к легким нарушениям жизнедеятельности(mRS2), 58(14,0%) из 218 - к умеренным нарушениям(mRS3) 37(8,9%) из 413 этапов лечения к выраженным нарушениям (mRS4), 5(1,2%) пациентов скончались (mRS6), были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). При анализе результатов лечения также установлено, что 23 (37,7%) из 61 пациентов с тотально

эмболизированными АВМ при выписке не имели существенных нарушений жизнедеятельности (mRS1), после частичной эмболизации – 92(40,0%) из 230 после субтотальной эмболизации – только 42(34,4%) из 122 больных выписались без существенных нарушений жизнедеятельности (mRS1), что обусловлено наибольшим количеством осложнений в группа частичной и субтотальной эмболизации. Выраженные нарушения жизнедеятельности (mRS4) продемонстрировали 43,2% пациентов подвергнутых частичной эмболизации, 21,6% после тотальной эмболизации.

Нами проанализированы результаты многоэтапной эмболизации в зависимости от оценки исходов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS 1-6) во 2 группе больных (Таблица 152).

Таблица 152 – Связь результатов многоэтапной эмболизации и исходов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS 1-6) во 2 группе больных ($p < 0,05$)

Результат операции N=218	mRS 1-6					P
	mRS1 N=168	mRS2 N=38	mRS3 N=7	mRS4 N=3	mRS6 N=2	
Частичная эмболизация N=52	43 (25,6%)	9 (23,7%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$< 0,001^*$ $P_{mRS1} -$ $mRS6 <$ $0,001$ $P_{mRS2} -$ $mRS6 <$ $0,001$
Субтотальная эмболизация N=71	45 (26,8%)	20 (52,6%)	2 (28,6%)	2 (66,7%)	0 (0,0)	
Тотальная эмболизация N=95	80 (47,6%)	9 (23,7%)	5(71,4%)	1 (33,3%)	0 (0,0)	
Летальный исход (из них)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0%)	

При сопоставлении результата многоэтапной эмболизации и исходов по шкале Рэнкина выявлено, что 168(77%) из 218 этапов лечения завершились для пациентов отсутствием существенных нарушений жизнедеятельности(mRS1), 38(17,4%) из 218 этапов эмболизации привели к легким нарушениям жизнедеятельности(mRS2), 7(3,2%) из 218 - к умеренным нарушениям(mRS3) 3(1,4%) из 218 этапов лечения к выраженным нарушениям (mRS4), 2(0,9%) пациентов скончались (mRS6), были установлены статистически значимые

различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). При анализе результатов лечения также установлено, что 80 (84,2%) из 95 пациентов с тотально эмболизированными АВМ при выписке не имели существенных нарушений жизнедеятельности (mRS1), после частичной эмболизации - 82,6%, после субтотальной эмболизации – только 63,4% пациентов выписались с mRS1, что обусловлено наибольшим количеством осложнений в группе субтотальной эмболизации.

Таким образом, применяемая нами новая стратегия эмболизации приводила к послеоперационным геморрагическим осложнениям вдвое реже (в 1 группе у 73 (17,7%) пациентов из 413 этапов лечения, а во 2 группе- у 21(9,6%) из 218 этапов операций), которые в трети случаев развивались после субтотальной эмболизации. На развитие послеоперационных осложнений не влиял тип дебюта заболевания, градация АВМ по классификации Spetzler-Martin, супра- или субтенториальная локализация АВМ, осложнения не зависели от использованного эмболизата, и достоверно чаще встречались при наличии в АВМ интранидальных аневризм. Также необходимо учитывать, что при увеличении промежутка между этапами эмболизации более полугода, достоверно увеличивается риск развития кровоизлияния.

6.3 Динамика факторов ангиогенеза в зависимости от развившихся послеоперационных осложнений

Проанализирована динамика факторов ангиогенеза в зависимости от развившихся осложнений после операции.

Был выполнен анализ динамики VEGF в зависимости от наличия послеоперационного кровоизлияния в 1 группе больных после первого этапа (Таблица 153).

Таблица 153 – Динамика VEGF в зависимости от наличия послеоперационного кровоизлияния в 1 группе больных ($p < 0,05$)

Наличие послеопераци онного кровоизлияни я	Этапы наблюдения								Р
	VEGF 1-0		VEGF 1-1		VEGF 2-0		VEGF 2-1		
	Ме(пг/ мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/ мл)	Ме(пг/ мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/ мл)	Ме(пг/ мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/ мл)	Ме(пг/ мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/ мл)	
Нет кровоизли- яния	280,20 (n=233)	188,25 – 454,00	282,50 (n=233)	200,00 – 434,82	324,50 (n=71)	233,50 – 406,25	359,50 (n=71)	251,10 – 515,50	0,00 2*
Есть кровоиз Лияние	344,50 (n=38)	261,12 – 528,50	396,00 (n=38)	280,25 – 563,00	358,00 (n=33)	257,00 – 440,00	445,00 (n=33)	339,00 – 603,50	< 0,00 1*
Р	0,349		0,048*		0,299		0,016*		–

Проведенный анализ показал, что при сравнении среднего базового уровня VEGF 1-0 в группе с послеоперационным кровоизлиянием и без него до операции нам не было значимых различий ($p = 0,349$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Однако, в группе пациентов с наличием послеоперационного кровоизлияния уровень VEGF достоверно растет после развития осложнения ($p=0,048$) (используемый метод: критерий Фридмана). В группе пациентов без кровоизлияния уровень VEGF достоверно повышался после эмболизации после каждого этапа и между этапами, как уже было показано ранее ($p = 0,002$) (используемый метод: критерий Фридмана). Такая динамика была характерна для проведенной у большинства пациентов 1 группы частичной эмболизации АВМ. В группе пациентов с наличием послеоперационного кровоизлияния уровень VEGF статистически достоверно вырос после развития геморрагического осложнения после второго этапа ($p=0,016$) (используемый метод: критерий Фридмана). Таким образом, развитие послеоперационного кровоизлияния наблюдалось у пациентов с базово повышенным уровнем и нарастающим в динамике уровнем VEGF, однако, такая же динамика была выявлена и у пациентов без послеоперационной геморрагии и была характерна для проведенной частичной эмболизации АВМ.

Нами был проведен анализ динамики VEGF в зависимости от наличия послеоперационной ишемии в 1 группе пациентов (Таблица 154).

Таблица 154 – Динамика VEGF в зависимости от наличия послеоперационной ишемии в 1 группе пациентов ($p < 0,05$)

Наличие послеопе- рацион- ной ишемии	Этапы наблюдения								P
	VEGF 1-0		VEGF 1-1		VEGF 2-0		VEGF 2-1		
	Me(пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/м л)	Me(пг/ мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/ мл)	Me(пг/ мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/ мл)	Me(пг/ мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	
Нет ишемии	280,00 (n=257)	187,00 – 478,00	299,00 (n=257)	201,00 – 440,30	314,00 (n=93)	228,0 0 – 413,0 0	282,00 (n=93)	246,00 – 485,00	0,01
Есть ишемия	305,00 (n=14)	288,30 – 332,00	374,00 (n=14)	310,00 – 529,00	365,00 (n=11)	290,0 0 – 399,0 0	409,50 (n=11)	237,20 – 759,50	0,05 *
P	0.391		0.046*		0.733		0.022*		

Проведенный анализ показал, что при анализе базового уровня VEGF в группах с наличием и без послеоперационной ишемии не выявлены статистически различия ($p = 0,391$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Однако, после операции в случае развития послеоперационных ишемических осложнений уровень VEGF статистически значимо был выше как после первого, так и после второго этапа ($p < 0,05$). Проведенный анализ показал, что в группе с наличием послеоперационной ишемии было выявлено достоверное нарастание уровня VEGF после развития ишемического осложнения ($p < 0,05$) (используемый метод: критерий Фридмана). Анализ показал, что при сравнении уровня VEGF после первого ($p = 0,046$) и после второго ($p = 0,022$) этапов при развитии послеоперационной ишемии были выявлены значимые различия (используемый метод: критерий Фридмана) с группой без ишемии. Таким образом, послеоперационная ишемия сопровождается значимым нарастанием в динамике уровня VEGF.

Был выполнен анализ динамики VEGF 0-1 в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений во 2 группе больных после первого этапа операции (таблица 155).

Таблица 155 – Динамика уровня VEGF в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений во 2 группе больных

Уровень VEGF	Категории	Геморрагические послеоперационные осложнения			P
		Me(пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	N	
VEGF 1-0	Внутричерепного кровоизлияния нет	293,90	170,00 – 466,00	112	0,639
	Внутричерепное кровоизлияние есть	298,65	206,50 – 551,75	10	
VEGF 1-1	Внутричерепного кровоизлияния нет	282,00	189,00 – 421,20	109	0,575
	Внутричерепное кровоизлияние есть	326,00	222,35 – 485,12	10	

Анализу подвергнуты уровни VEGF до и после операции у 112 из 125 пациентов, перенесших первый этап эмболизации без осложнений и 10 пациентов с послеоперационными геморрагическими осложнениями. При оценке среднего базового уровня VEGF не выявлено различий в группах с развитием геморрагических послеоперационных осложнений или без них ($p = 0,639$) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни). В послеоперационном периоде уровень VEGF в группе пациентов после перенесенного кровоизлияния был выше, чем в группе пациентов без осложнений ($p = 0,575$) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни).

Проведена оценка дискриминационной способности развития внутричерепного кровоизлияния в зависимости от среднего базового уровня VEGF после операции во 2 группе пациентов с помощью ROC-анализа, была получена следующая кривая (Рисунок 45).

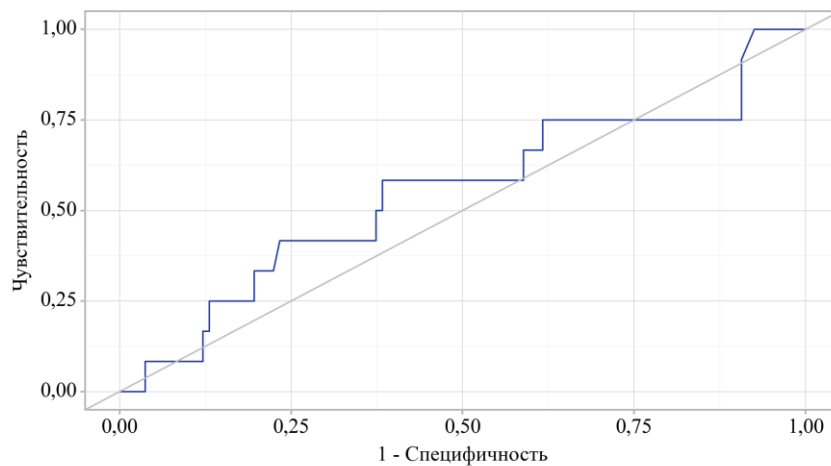


Рисунок 45 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность VEGF0-1 при прогнозировании геморрагических послеоперационных осложнений

Базовый уровень VEGF не является статистически значимым предиктором геморрагических послеоперационных осложнений (AUC = 0,549; 95% ДИ: 0,373 – 0,726, $p = 0,575$).

Нами был проведен анализ динамики VEGF в зависимости от ишемических послеоперационных осложнений после первого этапа операции во 2 группе пациентов (Таблица 156).

Таблица 156 – Динамика VEGF в зависимости от ишемических послеоперационных осложнений во 2 группе больных ($p < 0,05$)

Фактор ангиогенеза	Категории	Ишемические послеоперационные осложнения			P
		Me (пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	N	
VEGF 1-0	Послеоперационная церебральная ишемия есть	277,00	178,25 – 426,50	116	0,009*
	Послеоперационной ишемии нет	197,50	170,00 – 281,00	6	
VEGF 1-1	Послеоперационная церебральная ишемия есть	363,00	201,00 – 529,00	113	0,042*
	Послеоперационной ишемии нет	266,25	245,25 – 287,62	6	

В результате оценки базового уровня VEGF у пациентов с ишемическими послеоперационными осложнениями был выявлен его более высокий базовый уровень ($p = 0,009$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При оценке

уровня VEGF после операции в группе больных с развитием ишемических послеоперационных осложнений был выявлен его рост ($p = 0,062$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

При оценке дискриминационной способности появления послеоперационной ишемии от базового уровня VEGF по 2 группе больных с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 46).

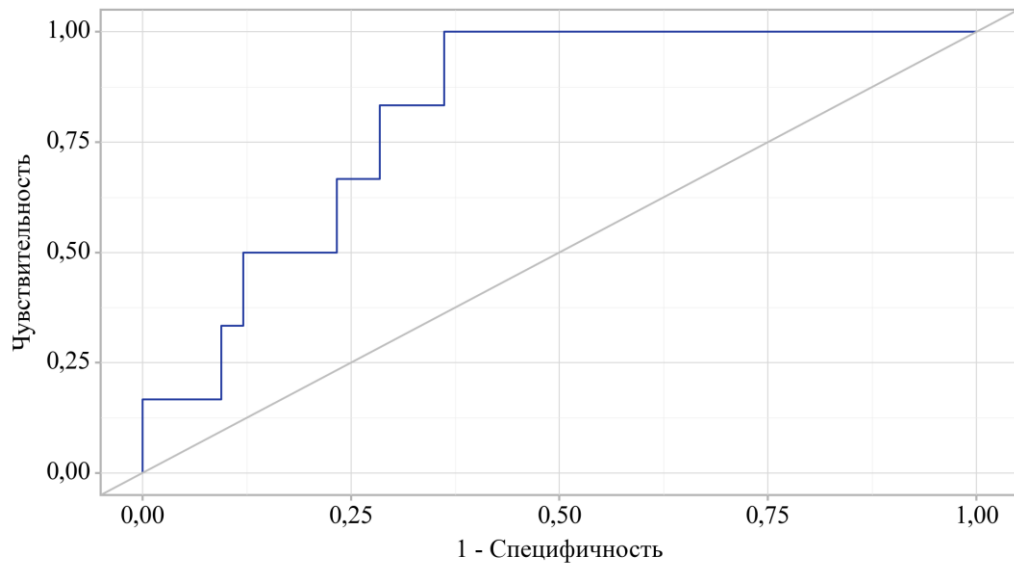


Рисунок 46 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность базовый уровень VEGF 1-0 при прогнозировании ишемических послеоперационных осложнений

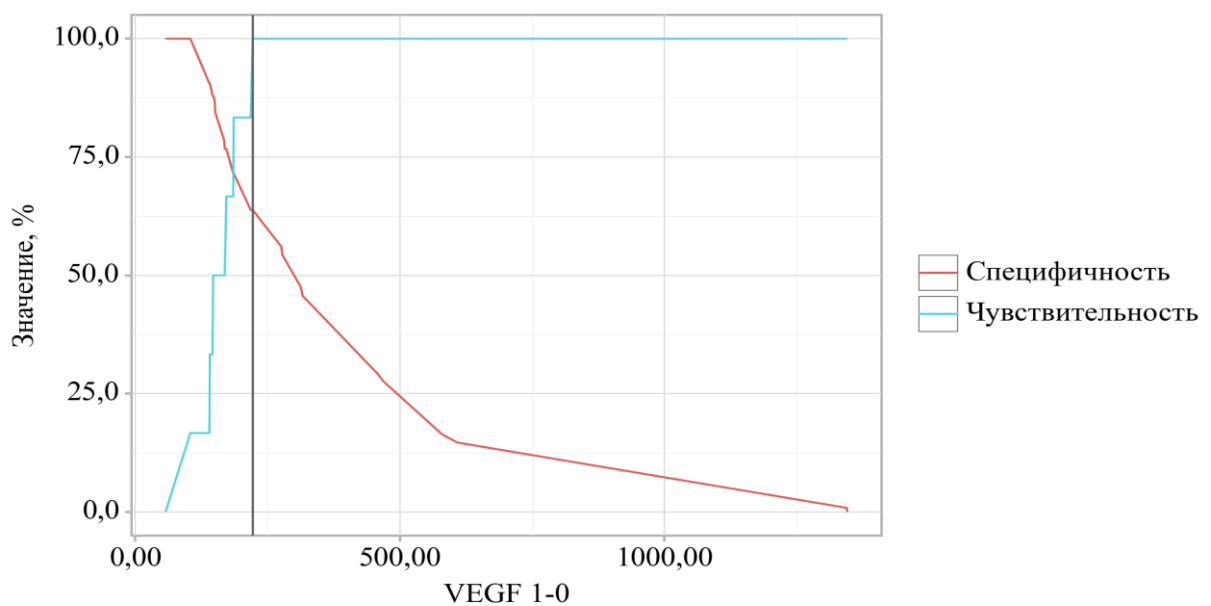


Рисунок 46 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности ишемических послеоперационных осложнений

Базовый уровень VEGF 1-0 является статистически значимым предиктором ишемических послеоперационных осложнений (AUC = 0,818; 95% ДИ: 0,686 – 0,949, $p = 0,009$).

Пороговое значение базового уровня VEGF 1-0 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 312,000 пг/мл. Послеоперационная ишемия есть прогнозировалось при значении VEGF 1-0 ниже данной величины. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 100,0% и 63,8%, соответственно.

Таким образом, подтверждено представление о том, что VEGF является кислородрегулируемым белком и его уровень быстро реагирует ростом для стимуляции неангиогенеза на развитие ишемических изменений.

Был проведен анализ динамики уровня VEGF в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений во 2 группе больных после первого этапа (Таблица 157).

Таблица 157– Динамика уровня VEGF в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений во 2 группе больных после первого этапа.

Фактор ангиогенеза	Категории	Геморрагические послеоперационные осложнения			p
		Me(пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	N	
VEGF 1-0	Внутричерепного кровоизлияния нет	293,90	170,00 – 466,00	110	0,639
	Внутричерепное кровоизлияние есть	288,65	266,50 – 551,75	12	
VEGF 1-1	Внутричерепного кровоизлияния нет	282,00	189,00 – 421,20	107	0,575
	Внутричерепное кровоизлияние есть	326,00	222,35 – 485,12	12	

При сравнении VEGF 1-0, VEGF 1-1 в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений, не удалось установить различий ($p = 0,639$, $p = 0,575$ соответственно) (используемые методы: U–критерий Манна–Уитни, U–критерий Манна–Уитни).

Был выполнен анализ базового уровня VEGF 2-0 в зависимости от послеоперационных геморрагических осложнений во 2 группе больных на втором эмболизации (Таблица 158).

Таблица 158 – Связь предоперационного уровня VEGF 2-0 и послеоперационных геморрагических осложнений во 2 группе больных на втором этапе эмболизации.

Фактор ангиогенеза	Наличие внутричерепного кровоизлияния	VEGF 2-0			MD (95% ДИ)	p
		M ± SD (пг/мл)	95% ДИ(пг/мл)	N		
VEGF 2-0	Внутричерепного кровоизлияния нет	321,89 ± 130,61	280,66 – 363,12	41	-49,09 (-174,43 – 76,25)	0,434
	Внутричерепное кровоизлияние есть	272,80 ± 137,93	101,53 – 444,07	5		
VEGF 2-1	Внутричерепного кровоизлияния нет	279,00	208,50 – 477,50	39		0,144
	Внутричерепное кровоизлияние есть	495,00	370,00 – 519,00	5		

Анализу подвергнуты 46 пациентов, которым выполнен 2 этап эмболизации. При оценке среднего базового уровня VEGF 2-0 у пациентов без внутричерепного послеоперационного кровоизлияния и с послеоперационной геморрагией нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,434$) (используемый метод: t-критерий Стьюдента). VEGF не является статистически значимым предиктором развития внутричерепного кровоизлияния ($AUC = 0,593$; 95% ДИ: 0,340 – 0,845, $p = 0,434$).

Был проведен анализ динамики среднего уровня VEGF во 2 группе пациентов на втором этапе лечения в зависимости от развития ишемических послеоперационных осложнений (Таблица 159).

Таблица 159 – Связь динамики предоперационного среднего уровня VEGF во 2 группе пациентов на втором этапе лечения в зависимости от развития ишемических послеоперационных осложнений ($p < 0,05$)

Фактор ангиогенеза	Наличие послеоперационной ишемии	VEGF 2-1			P
		Me(пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	N	
VEGF 2-0	Ишемии нет	418,00	318,00 – 555,90	31	0,035*
	Ишемия есть	527,00	353,50 – 664,50	3	
VEGF 2-1	Ишемии нет	272,50	204,75 – 474,00	38	0,042*
	Ишемия есть	485,00	373,75 – 629,25	6	

При анализе среднего уровня VEGF перед вторым этапом лечения во 2 группе пациентов, где будут развиваться ишемические послеоперационные осложнения, выявлен более высокий его уровень, удалось установить различия ($p = 0,035$) (используемый метод: t-критерий Стьюдента). При развитии послеоперационных ишемических осложнений во 2 группе больных уровень VEGF после второго этапа эмболизации значимо растет ($p = 0,042$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни).

При оценке дискриминационной способности риска развития послеоперационной ишемии от уровня VEGF после второго этапа с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 47).

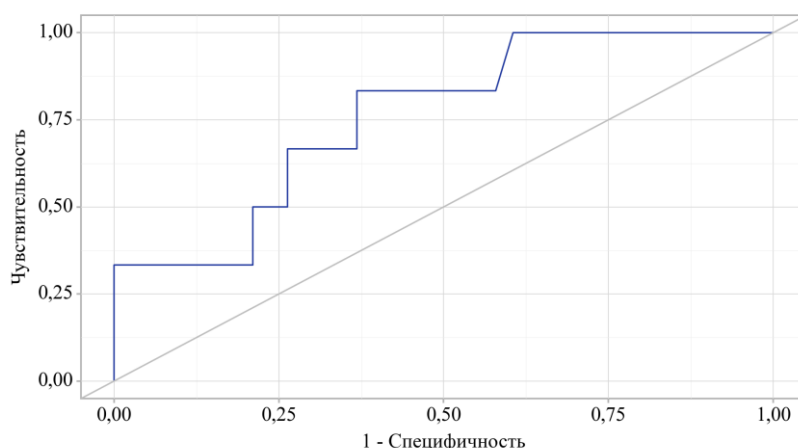


Рисунок 47 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность VEGF перед вторым этапом лечения при прогнозировании послеоперационной ишемии.

Уровень VEGF перед вторым этапом операции является статистически значимым предиктором развития послеоперационной ишемии (AUC = 0,761; 95% ДИ: 0,526 – 0,996, $p = 0,042$). Пороговое значение уровня VEGF перед вторым этапом лечения в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 440,000 пг/мл. Развитие послеоперационной ишемии сопровождалось увеличением уровня VEGF и прогнозировалось при значении VEGF 2-1 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 83,3% и 63,2%, соответственно.

Таким образом, как в 1 группе, так и во 2 группе пациентов с АВМ развитие послеоперационной ишемии сопровождается нарастанием в динамике уровня VEGF, особенно у пациентов с высоким базовым уровнем VEGF1-0. Таким образом, подтверждено представление о том, что VEGF является кислородрегулируемым белком и его уровень быстро реагирует ростом на развитие ишемии. Этот механизм необходим для стимуляции неоангиогенеза и роста новообразованных сосудов с целью для компенсации возникшей ишемии, и является достоверным предиктором развития ишемических послеоперационных осложнений.

Был проведен анализ динамики MMP9 в зависимости от наличия послеоперационного кровоизлияния в 1 группе больных (Таблица 160).

Таблица 160 – Динамика MMP9 в зависимости от послеоперационного кровоизлияния в 1 группе больных ($p < 0,05$)

Фактор ангиогенеза	Наличие послеоперационного кровоизлияния	Средний уровень MMP9			P
		Me(нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	N	
MMP9 1-0	Нет	430,00	293,00 – 588,30	221	0,108
	Есть	545,00	305,00 – 733,00	37	
MMP9 1-1	Нет	492,00	333,50 – 740,15	207	< 0,001*
	Есть	1021,00	785,00 – 1251,80	37	
MMP9 2-0	Нет	576,00	441,00 – 807,00	85	0,771
	Есть	488,00	370,70 – 954,00	10	
MMP9 2-1	Нет	688,50	466,00 – 879,50	85	0,0006*
	Есть	982,80	463,00 – 1109,50	10	

В соответствии с представленной таблицей, средний базовый уровень ММР9 до операции в группе с последующим кровоизлиянием был выше, чем базовый уровень ММР9 в группе без кровоизлияния, что может свидетельствовать о наличии предрасположенности к кровоизлиянию в больных с базово высоким уровнем ММР9, однако, различия не были достоверными ($p=0,108$). При сравнении среднего базового уровня ММР9 и ММР9 после операции в зависимости от наличия внутричерепного кровоизлияния после первого этапа и после второго этапа, отмечен существенный рост его уровня ($p < 0,001$ и $p = 0,0006$ соответственно) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). То есть, развитие кровоизлияния сразу после операции связано с резким ростом уровня ММР9.

При оценке дискриминационной способности развития послеоперационного кровоизлияния от ММР9 1-1 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 48, 49).

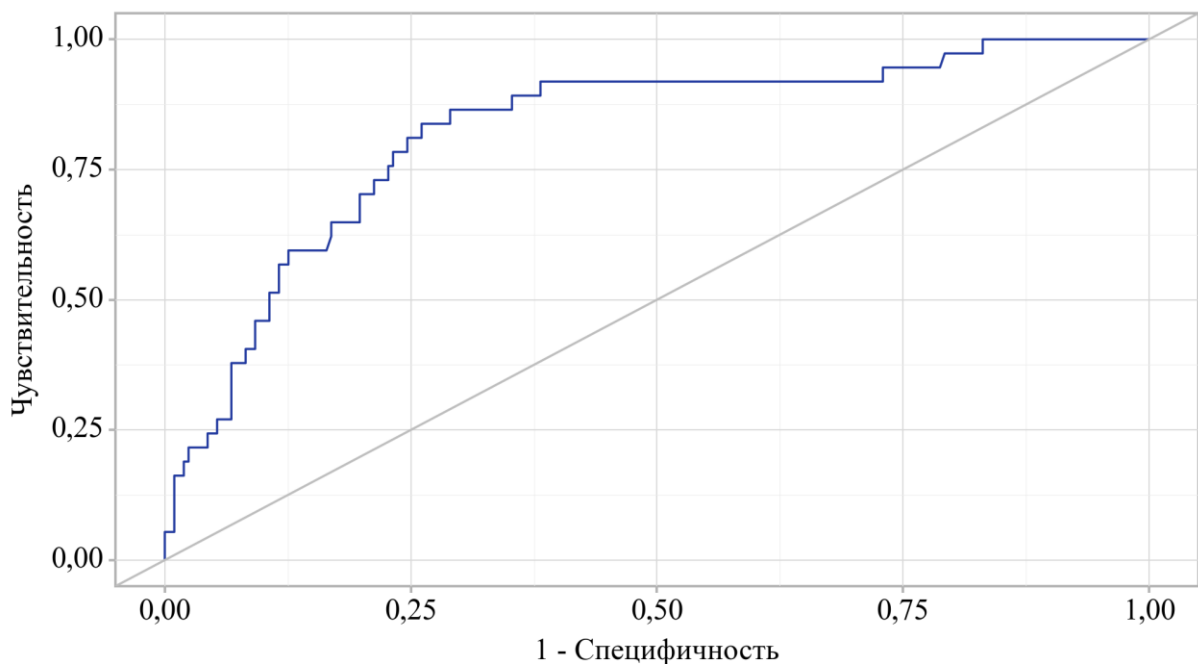


Рисунок 48 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ММР9 после операции при прогнозировании послеоперационного кровоизлияния

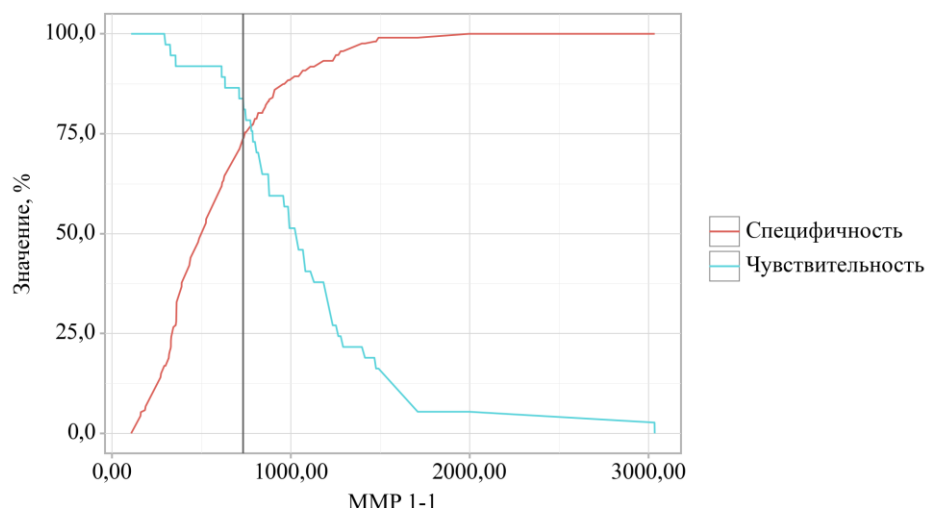


Рисунок 49 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности кровоизлияния Уровень ММР9 после операции является статистически значимым маркером кровоизлияния (AUC = 0,822; 95% ДИ: 0,737 – 0,908, $p < 0,001$)

Пороговое значение уровня ММР9 1-1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 779,000 нг/мл. Кровоизлияние прогнозировалось при значении ММР9 1-1 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 83,8% и 73,9%, соответственно.

Нами был проведен анализ динамики ММР9 в зависимости от развития послеоперационной ишемии в 1 группе больных (Таблица 161).

Таблица 161 – Динамика ММР9 в зависимости от послеоперационной ишемии в 1 группе больных ($p < 0,05$)

Фактор ангиогенеза	Наличие послеоперационной ишемии	Уровень ММР9			P
		Me(нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	N	
1	2	3	4	5	6
ММР9 1-0	Нет	438,80	291,75 – 630,00	257	0,659
	Есть	526,50	356,25 – 585,72	14	
ММР9 1-1	Нет	538,50	355,25 – 842,78	257	0,044*
	Есть	706,50	526,25 – 1124,45	14	

Продолжение таблицы 161

1	2	3	4	5	6
ММР9 2-0	Нет	563,00	441,00 – 812,80	93	0,561
	Есть	495,65	326,80 – 833,25	11	
ММР9 2-1	Нет	768,00	515,00 – 1054,60	93	0,007*
	Есть	940,30	669,15 – 1194,65	11	

В соответствии с представленной таблицей, средний базовый уровень ММР9 до операции в группе с развившейся впоследствии ишемией был выше, чем этот уровень в группе без будущей ишемии, однако, различия не были достоверными ($p=0,659$). При сравнении среднего базового уровня ММР9 и уровня ММР9 после операции в зависимости от наличия послеоперационной ишемии после первого этапа, выявлено его существенный рост ($p = 0,044$) и после второго этапа ($p=0,007$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни. То есть, развитие ишемии сразу после операции связано с резким ростом уровня ММР9.

При оценке дискриминационной способности послеоперационной ишемии от ММР9 после операции с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 50, 51).

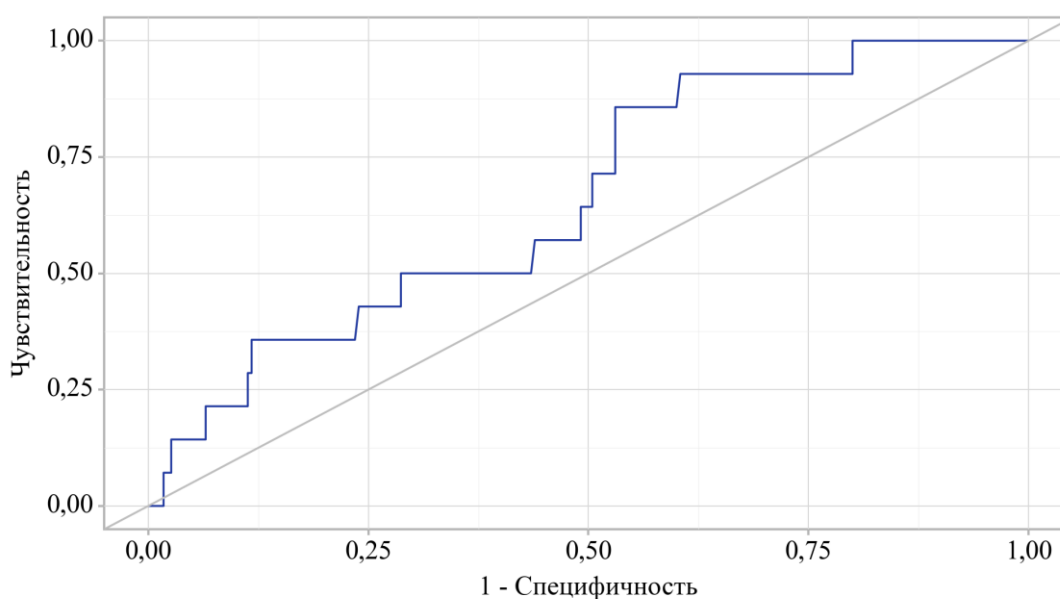


Рисунок 50 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ММР9 1-1 при прогнозировании послеоперационной ишемии

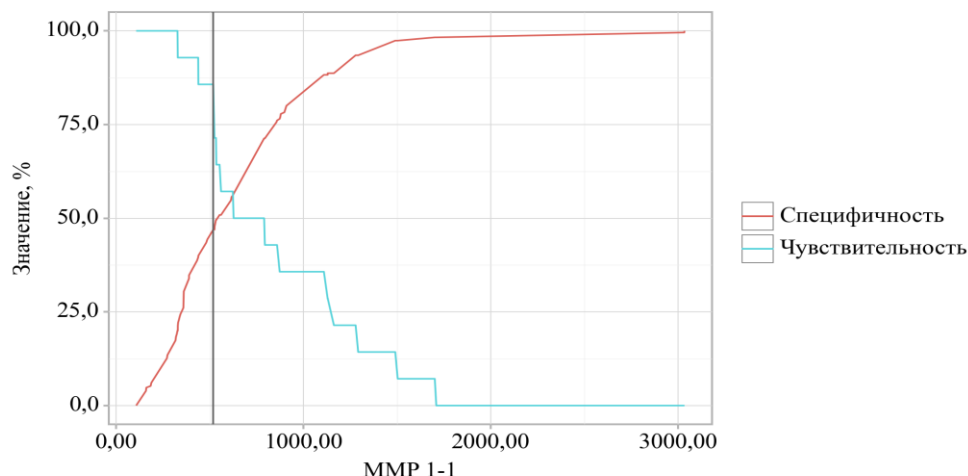


Рисунок 51 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности постоперационной ишемии. Уровень MMP9 после операции является статистически значимым маркером развития послеоперационной ишемии (AUC = 0,660; 95% ДИ: 0,500 – 0,820, $p = 0,044$)

Пороговое значение уровня MMP9 после операции в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 623,400 нг/мл и развитие послеоперационной ишемии прогнозировалось при значении уровня MMP9 после операции выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 85,7% и 47,0%, соответственно. Нами был проведен анализ динамики MMP9 в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений во 2 группе больных на первом этапе операции (Таблица 162).

Таблица 162 – Динамика MMP9 в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений во 2 группе больных ($p < 0,05$)

Этап операции	Геморрагические послеоперационные осложнения	Уровень MMP9			P
		M ± SD / Me(нг/мл)	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃ Me(нг/мл)	N	
MMP9 1-0	Внутричерепного кровоизлияния нет	513,05 ± 207,42	460,81 – 565,29	63	0,415
	Внутричерепное кровоизлияние есть	577,44 ± 226,11	388,41 – 766,47	8	
MMP9 1-1	Внутричерепного кровоизлияния нет	601,00	386,50 – 948,60	63	0,021*
	Внутричерепное кровоизлияние есть	983,00	729,65 – 1429,00	8	

Анализу уровня ММР9 были подвергнуты 71 из 125 пациентов второй группы. Согласно представленной таблице, при сравнении среднего уровня ММР9 после операции в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений, выявлен более высокий уровень ММР9 в группе с геморрагическими осложнениями, нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,021$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Так же как и в 1 группе средний базовый уровень ММР9 в группе пациентов, которые после операции перенесут кровоизлияние был выше, чем средний базовый уровень ММР9 в группе без осложнений, однако различия не были статистически значимыми ($p = 0,415$) (используемые методы: t–критерий Стьюдента, U–критерий Манна–Уитни). Однако, высокий средний базовый уровень ММР9 различался только у пациентов с разным типом дебюта заболевания и не может быть предрасполагающим фактором развития кровоизлияния после операции. Это подтверждается данными оценки дискриминационной способности прогнозирования риска развития внутричерепного кровоизлияния в зависимости от базового уровня до операции ММР9 1-0 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 52, 53).

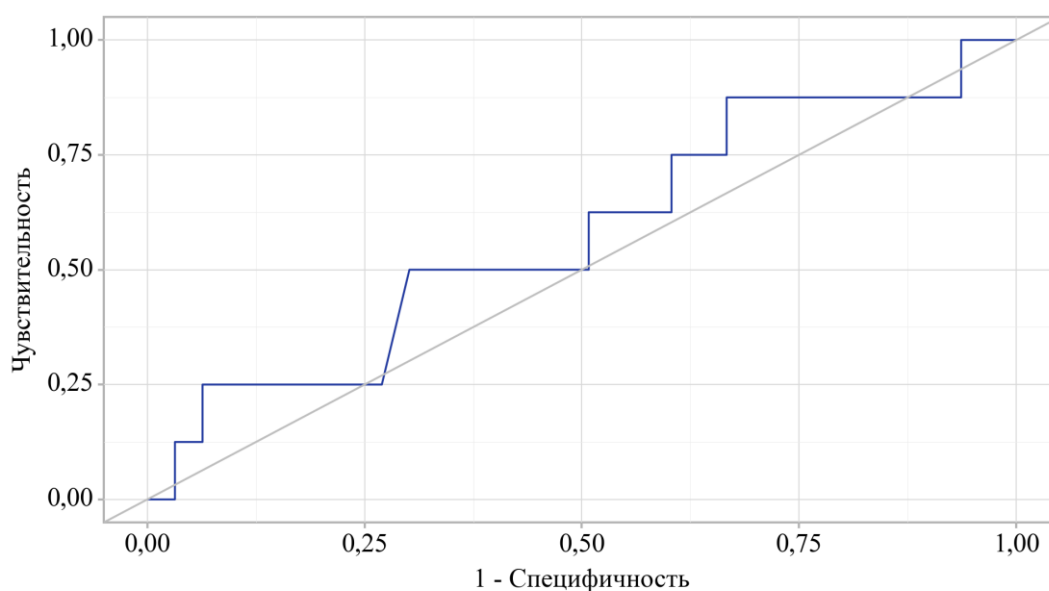


Рисунок 52 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность базового уровня ММР9 1-0 при прогнозировании геморрагических послеоперационных осложнений

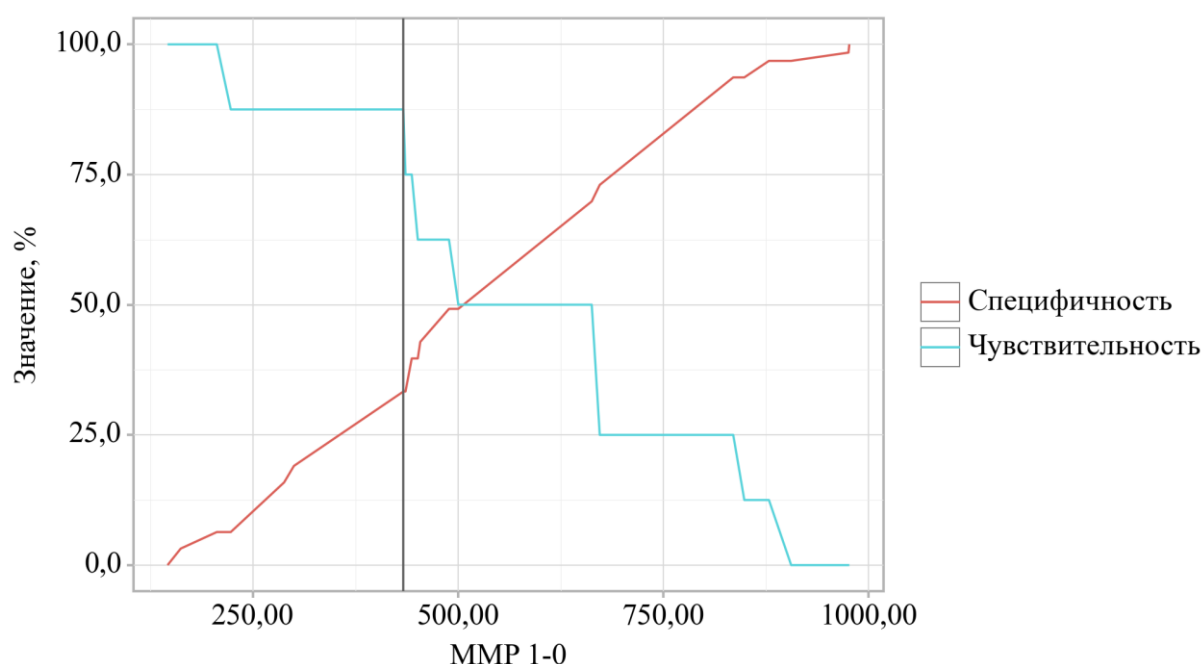


Рисунок 53 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности геморрагических послеоперационных осложнений

Средний базовый уровень MMP9 до операции не является статистически значимым предиктором геморрагических послеоперационных осложнений ($AUC = 0,577$; 95% ДИ: $0,358 - 0,796$, $p = 0,478$). Таким образом, базовый повышенный уровень MMP9 не является предпосылкой для развития внутричерепного кровоизлияния, но значительно повышается в связи с его развитием.

Нами был выполнен анализ динамики MMP9 в зависимости от ишемических послеоперационных осложнений во 2 группе больных на первом этапе операции (Таблица 163).

Таблица 163 – Анализ динамики ММР9 в зависимости от ишемических послеоперационных осложнений во 2 группе больных на первом этапе операции ($p < 0,05$)

Ишемические послеоперационные осложнения	Этапы наблюдения				Р
	Средний базовый уровень ММР9 до операции		Средний уровень ММР9 после операции		
	Me(нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	Me(нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	
Послеоперационной церебральной ишемии нет	501,70 (n=68)	413,25 – 677,45	621,40 (n=68)	395,67 – 981,75	0,001*
Послеоперационная ишемия есть	477,30 (n=6)	326,90 – 630,25	791,65 (n=6)	533,83 – 968,25	0,031*

Анализ показал, что в группе пациентов без послеоперационной церебральной ишемии средний уровень ММР9 статистически достоверно снижался после операции ($p = 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона), в группе пациентов с послеоперационной ишемией отмечались статистически значимое нарастание среднего базового уровня ММР9 ($p = 0,031$) (используемый метод: критерий Уилкоксона). Был выполнен анализ динамики ММР9-1 в зависимости от послеоперационного внутричерепного кровоизлияния во 2 группе пациентов на втором этапе операции (Таблица 164).

Таблица 164 – Анализ динамики ММР9-1 в зависимости от послеоперационного внутричерепного кровоизлияния во 2 группе пациентов на втором этапе операции ($p < 0,05$)

Фактор ангиогенеза	Наличие послеоперационного внутричерепного кровоизлияния	ММР9 2-1			Р
		Me(нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	n	
ММР9 2-1	Внутричерепного кровоизлияния нет	459,20	357,75 – 720,25	28	0,018*
	Внутричерепное кровоизлияние есть	1086,00	797,00 – 1189,00	5	
ММР9 2-0	Внутричерепного кровоизлияния нет	401,00	318,00 – 555,00	29	0,422
	Внутричерепное кровоизлияние есть	528,00	491,90 – 563,00	5	

Проведен анализ 34 исследований уровня ММР9 до и после второго этапа операции во 2 группе пациентов. При сопоставлении среднего базового уровня ММР 2-0 до операции в группе без кровоизлияния и с геморрагическим осложнением не выявлены различия ($p = 0,422$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В то время как при оценке ММР2-1 после операции среди пациентов с кровоизлиянием был выявлен существенный рост ($p = 0,018$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

Был выполнен анализ динамики ММР9 2-1 в зависимости от послеоперационной ишемии во 2 группе пациентов на втором этапе операции(таблица165).

Таблица 165 – Анализ динамики ММР9 2-1 в зависимости от послеоперационной ишемии во 2 группе пациентов на втором этапе операции ($p < 0,05$)

Фактор ангиогенеза	Наличие послеоперационной ишемии	Уровень ММР9 2-0			P
		Me(нг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (нг/мл)	N	
ММР9 2-0	Ишемии нет	418,00	318,00 – 555,90	31	0,785
	Ишемия есть	527,00	353,50 – 664,50	3	
ММР9 2-1	Ишемии нет	517,80	392,75 – 847,97	30	0,021*
	Ишемия есть	797,00	562,00 – 1010,00	3	

Произведен анализ уровня ММР9 до и после операции у 34 пациентов после второго этапа операции. При оценке зависимости наличия послеоперационной ишемии от дооперационного уровня ММР9 не выявлено различий ($p = 0,785$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). При этом уровень ММР9 после второго этапа при развитии послеоперационной ишемии достоверно вырос после операции ($p = 0,021$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). Таким образом, как и после первого этапа, после второго этапа эмболизации при развитии кровоизлияния уровень ММР9 резко повышается и при наличии ишемических осложнений нарастает в меньшей степени. Важно отметить, что базовый уровень

ММР9, в основном, отражающим тип дебюта заболевания, не является предиктором развития послеоперационного кровоизлияния.

Нами был проведен анализ уровня Ang2 после первого этапа операции в 1 группе больных в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений (таблица 166).

Таблица 166 – Анализ уровня Ang2 после операции в зависимости от геморрагических послеоперационных осложнений в 1 группе больных

Геморрагические послеоперационные осложнения	Средний базовый уровень Ang2 после операции			p
	Me(пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	N	
Внутричерепного кровоизлияния нет	2297,00	2089,00 – 2791,50	88	0,288
Внутричерепное кровоизлияние есть	2904,50	1942,75 – 4035,50	10	

При анализе среднего уровня Ang2 после операции выявлено недостоверное его повышение у пациентов с геморрагическими послеоперационными осложнениями ($p = 0,288$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

При оценке дискриминационной способности прогнозирования внутричерепного кровоизлияния от уровня Ang2 после операции с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 54, 55).

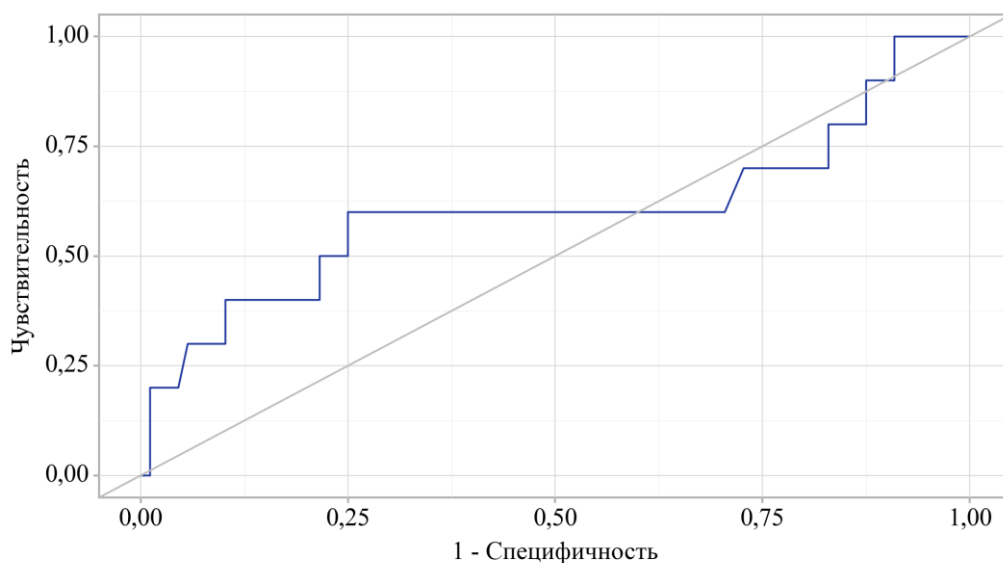


Рисунок 54 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность Ang1-1 при прогнозировании геморрагических послеоперационных осложнений

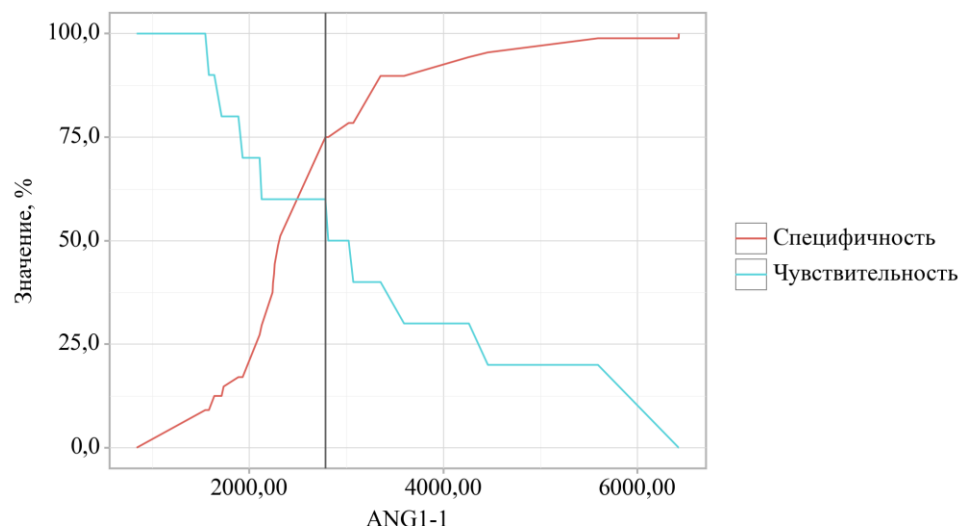


Рисунок 55 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности геморрагических послеоперационных осложнений

Уровень ANG2 после операции не является статистически значимым предиктором геморрагических послеоперационных осложнений ($AUC = 0,603$; 95% ДИ: 0,408 – 0,798, $p = 0,288$). Пороговое значение ANG21-1 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2785,000 пг/мл.

Нами был выполнен анализ уровня Ang2 после операции в зависимости от ишемических послеоперационных осложнений после первого этапа операции во 2 группе больных (Таблица 167).

Таблица 167 – Анализ уровня Ang2 после операции в зависимости от ишемических послеоперационных осложнений после первого этапа операции во 2 группе больных

Ишемические послеоперационные осложнения	Средний уровень Ang2 после операции			p
	Me(пг/мл)	Q ₁ – Q ₃ (пг/мл)	n	
Послеоперационной церебральной ишемии нет	2297,00	2087,00 – 2935,00	94	0,615
Послеоперационная ишемия есть	2479,00	2295,25 – 2851,25	4	

При анализе среднего уровня Ang2 после операции выявлено недостоверное его повышение у пациентов с ишемическими послеоперационными осложнениями ($p = 0,615$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни).

При оценке дискриминационной способности послеоперационная ишемия есть от Ang2 1-1 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 56, 57).

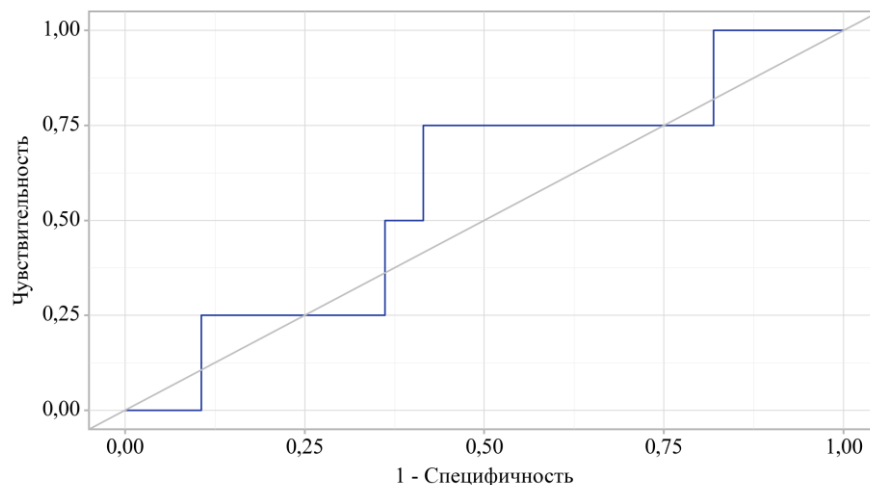


Рисунок 56 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность Ang2 1-1 при прогнозировании ишемических послеоперационных осложнений

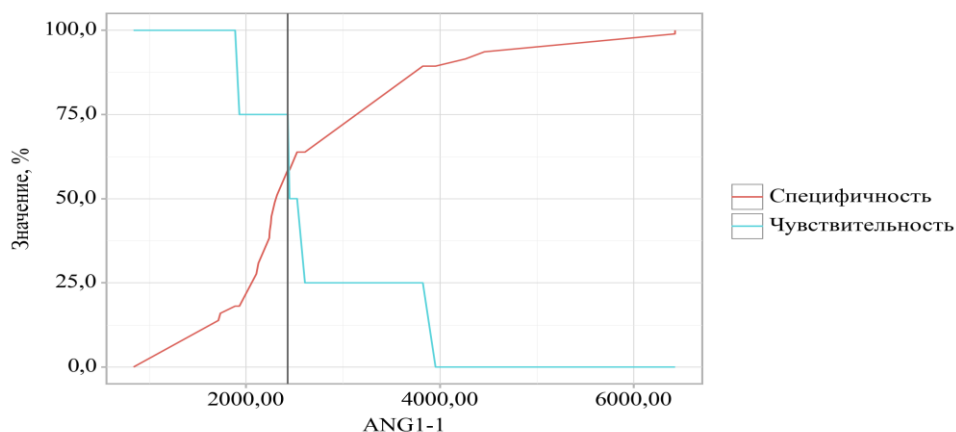


Рисунок 57 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности ишемических послеоперационных осложнений

Средний уровень Ang2 после первого этапа операции не является статистически значимым предиктором ишемических послеоперационных осложнений ($AUC = 0,574$; 95% ДИ: 0,275 – 0,874, $p = 0,615$).

Резюме

В этой главе мы сравнили две группы: 1 группа пациентов, оперированных без учета индивидуальных факторов ангиогенеза (271 пациент), с группой пациентов, оперированных по модифицированной методике, учитывающей особенности ангиогенетического профиля АВМ - 2 группа (125 пациентов).

Выявлено, что группы сопоставимы по полу, по локализации, по наличию особенностей венозного дренирования и по градации АВМ по классификации Spetzler-Martin, в группах существенных различий выявлено не было.

Все средние базовые уровни анализируемых факторов роста в 1 и во 2 группе больных с АВМ были выше значений принятых нами за нормальные.

В обеих группах пациентов после первого этапа операции выявлен наиболее высокий уровень VEGF 1-1 у умерших пациентов, а также у пациентов с выполненной субтотальной эмболизацией. После достижения тотального выключения АВМ, уровень VEGF восстанавливался до значений, принятых за нормальные ($p = 0,002$).

В 1 группе пациентов после ангиографически подтвержденной тотальной эмболизации у 7 пациентов не нормализовался уровень VEGF. Отсутствие нормализации VEGF после эмболизации стало критерием нерадикального выключения АВМ. Следует отметить, что во 2 группе таких пациентов не было, что подтверждает эффективность предложенной стратегии лечения.

В 1 группе пациентов, у 27(25,9%) из 104 больных, поступивших на второй этап эмболизации, выявлено появление новообразованной сети АВМ. Сеть *de novo* в АВМ появляется чаще после частичной эмболизации мальформаций, демонстрирующих высокий базовый уровень VEGF и динамически нарастающий между этапами операции ($p = 0,029$). Во 2 группе пациентов появление новообразованной сети сосудов АВМ выявлено только у 9(14,8%) из 61 пациента, что существенно ниже чем в 1 группе пациентов, где выявлено появление сети *de novo* в 25,9%. Важным является и тот факт, что от этапа к этапу во 2 группе уровень VEGF не растет после операции при АВМ без новообразованной сети, а с наличием новообразованной сети растет незначительно. То есть, в результате применения разработанной нами стратегии эмболизации отмечается меньшая стимуляция ангиогенеза и роста АВМ. В обеих группах появление новообразованной сети АВМ происходило у пациентов, демонстрировавших высокий уровнем MMP9 нарастающий от этапа к этапу у пациентов с нерадикально выключенной АВМ ($p < 0,001$).

При сравнении результатов многоэтапного лечения в двух группах, выявлено, что в 1 группе пациентов тотальное выключение АВМ достигнуто у 61(22,5%) из 271 больного. Интраоперационные и послеоперационные кровоизлияния в 1 группе больных развились у 73 (17,7%) пациентов после 413 проведенных операций, и явились причиной 4(1,5%) летальных исходов из 271 больного. Послеоперационные ишемические изменения развились у 29(7%) пациентов после 413 эмболизаций и явились причиной летального исхода у 1(0,4%) из 271 пациента. В результате многоэтапного лечения во 2 группе пациентов достигнуто тотальное выключение АВМ у 95(76%) из 125 больных. Послеоперационные геморрагические осложнения наблюдались во 2 группе развились у 21(9,6%) больного после 218 операций и ишемические осложнения развились в 16(7,3 %) из 218 операций.

То есть, ишемические изменения после операции встречаются с одинаковой частотой и тяжестью в обеих группах, а послеоперационные кровоизлияния чаще развивались у больных 1 группы, в основном, после субтотальной эмболизации.

На развитие послеоперационных кровоизлияний не влиял тип дебюта заболевания, градация АВМ по классификации Spetzler-Martin, супра- или субтенториальная локализация АВМ, не влиял тип эмболизата. Достоверно чаще осложнения развивались при наличии в АВМ интранидальных аневризм ($p=0.002$) и при увеличении промежутка между этапами эмболизации более полугода

Результатом наших клинических наблюдений и биохимических исследований стала разработанная нами концепция лечения АВМ, которую мы внедряем в нашу практику с 2019 г

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

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

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

4. На основании изучения динамики прежде всего уровня WEGF, а также MMP9, PDGF мы изменили практику эндоваскулярной эмболизации АВМ так, чтобы в результате эмболизации осуществить отсечение эмболизатором АВМ от основных морфологических резервов роста в окружающей мозговой ткани, поэтому проведение частичной эмболизации допустимо только для крупных и гигантских АВМ с выполнением полноценного выключения каждого компартмента АВМ от периферии к центру («обкусанное яблоко»), с подготовкой завершающего этапа с формированием участка компартмента с одним крупным венозным дренажем и одним или двумя афферентами доступными для катетеризации. Такая практика наименее стимулирует рост ангиогенных факторов после частичной эмболизации.

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Хотя совместные усилия научного сообщества улучшили наше понимание биологии АВМ, до сих пор мы не можем получить точных данных о том, что представляют собой АВМ, не существует четкого консенсуса по поводу лечения этого опасного для жизни и динамичного заболевания и, как следствие, пациенты часто не получают оптимального лечения.

Механизмы, регулирующие формирование и прогрессирование АВМ, остаются практически неизвестными, однако современные исследования все чаще указывают на значимую роль патологического ангиогенеза в патофизиологии АВМ (Rangel-Castilla L., 2014; Xu M, 2014; Komiyama M., 2016, Moftakhar P, 2009, Jhaveri A., 2019, Le N., 2025 г).

Нами предпринято исследование роли ангиогенеза в механизмах прогрессии АВМ на фоне хирургического лечения для создания новой концепции их излечения. Нами проведено исследование уровней факторов ангиогенеза в сыворотке крови 108 здоровых добровольцев, каждый из которых был обследован на СКТ головного мозга или/и МРТ головного мозга для исключения церебральных АВМ и опухолевых процессов. Средний возраст добровольцев составил $35,79 \pm 13,31$ лет (минимальный возраст - 18 лет, максимальный - 61 год), средний возраст в контрольной группе был сопоставим со средним возрастом пациентов с церебральными АВМ, исследуемых в данной работе (35,1 год).

В настоящее исследование были включены 396 пациентов с АВМ головного мозга, проходившие многоэтапное эндоваскулярное лечение с 2010 по 2023 гг. на

базе нейрохирургического отделения №3 РНХИ им профессора А.Л.Поленова МЗ Рф (с 2014 г. филиал ФГБУ «НМИЦ ми В.А.Алмазова» МЗ РФ).

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

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

При поступлении на лечение всем 396 больным с церебральными АВМ, включенными в исследование, проводилось изучение базового уровня факторов ангиогенеза до операции. Базовые уровни факторов ангиогенеза у пациентов с церебральными АВМ были представлены повышенными MMP9 (у 67,4% больных), VEGF (у 65,12% больных) и Ang2 (у 74,5% больных), и сниженными TGF- β 1 (у 52% больных), PDGF-BB (у 55,8% больных) по сравнению с уровнем этих факторов в крови у здоровых добровольцев. Не обнаружено связи повышения базового уровня факторов ангиогенеза с полом, возрастом, наличием сопутствующей патологии, локализацией АВМ (супра- и субтенториально расположенных).

В нашем исследовании АВМ, относящиеся к низкой градации Spetzler-Martin (I и II) составили 25% (у 99 из 396 больных), 75% мальформаций (297 из 396 пациентов) имели высокую градацию III-V. У всех пациентов медиана среднего уровня VEGF была выше контрольных значений, при этом у АВМ градации по Spetzler-Martin III даже в нижнем квартиле уровень VEGF был выше средних контрольных значений. Средний базовый уровень MMP9 также был выше уровня

контрольных значений у всех пациентов с АВМ градации по Spetzler-Martin II-V, только у АВМ градации по Spetzler-Martin I базовый уровень MMP9 был ниже средних контрольных значений. Такая же особенность выявлена при анализе среднего базового уровня Ang2. Средний базовый уровень TGF- β 1 и PDGF-BB у всех проанализированных мальформаций был ниже уровня контрольных значений.

В нашем исследовании у 217 (54,8%) из 396 пациентов АВМ дебютировали внутримозжечковым кровоизлиянием, у 168(42,4%) из 396 больных выявлен эпилептический тип течения, и лишь у 11(2,8%) пациентов заболевание отнесено к торпидному типу течения. Среди 362 АВМ супратенториальной локализации 188(52%) пациентов переносили внутримозжечковые кровоизлияния, при этом из 34 мальформаций субтенториальной локализации 29 (85,3%) дебютировали геморрагией. То есть, в нашем материале субтенториальные мальформации достоверно чаще супратенториальных имели геморрагический тип течения ($p=0,002$). Средний базовый уровень VEGF, MMP9 и TGF- β 1 при геморрагическом типе течения АВМ был существенно выше, чем при других вариантах течения, различия были статистически значимы ($p<0,001$, $p<0,001$ и $p=0,033$ соответственно).

При анализе связи уровня базовых факторов ангиогенеза с морфометрическими особенностями АВМ выявлены следующие статистически значимые параметры: отмечен более высокий уровень базовых средних повышенных уровней факторов VEGF, MMP 9, Ang2 при АВМ высокой градации по Spetzler-Martin и более сниженный базовый уровень TGF- β 1 и PDGF-BB при АВМ высокой градации по Spetzler-Martin. При участии в кровоснабжении АВМ ветвей наружной сонной артерии, более низким был уровень PDGF-BB и TGF- β 1 и высокой уровень VEGF. При наличии глубинного типа венозного дренирования и высокопоточковой доминирующей вены выявлены более низкие базовые уровни PDGF-BB ($p = 0,037$) и TGF- β 1($p = 0,029$).

При анализе динамики уровня VEGF и MMP9 у 396 пациентов до операции и после первого этапа операции выявлено, что любая частичная эмболизация приводит к росту уровня VEGF, наибольший рост наблюдается в группе

субтотальной эмболизации. При этом наблюдается динамика в верхнем и нижнем квартиле: тенденция к уменьшению числа пациентов и роста среднего уровня этого показателя в нижнем квартиле и увеличения числа пациентов и роста среднего уровня этого показателя в верхнем квартиле. Наибольшая динамика роста уровня VEGF наблюдалась у умерших пациентов. При выполнении тотальной эмболизации отмечается снижение уровня VEGF с восстановлением его до уровня контрольных значений, с динамикой в верхнем и нижнем квартиле: тенденция к уменьшению числа пациентов и снижения роста среднего уровня этого показателя в нижнем квартиле и снижение числа пациентов и снижения среднего уровня этого показателя в верхнем квартиле, до уровня средних контрольных значений. Таким образом, у всех пациентов при выполнении тотальной эмболизации происходит восстановление уровня VEGF до значений принятых за нормальные ($p < 0,001$).

Базовый уровень PDGF-BB у всех обследованных больных был существенно ниже уровня принятого за контрольный, при этом выявлено, что любая частичная эмболизация приводит к росту уровня PDGF-BB, наибольший рост наблюдается в группе субтотальной и тотальной эмболизации. Умерших пациентов в группе больных, у которых был исследован уровень PDGF-BB не было. При выполнении тотальной эмболизации отмечается значительный рост уровня PDGF-BB с восстановлением его до контрольных значений, с динамикой в верхнем и нижнем квартиле: тенденция к уменьшению числа пациентов и увеличение роста среднего уровня этого показателя в нижнем квартиле и снижение числа пациентов и увеличение среднего уровня этого показателя в верхнем квартиле, до уровня средних контрольных значений. Таким образом, у всех пациентов при выполнении тотальной эмболизации происходит восстановление уровня PDGF-BB до значений принятых за нормальные ($p < 0,001$).

Общая частота аневризм, ассоциированных с АВМ, по данным литературы варьирует от 2,6 до 47% [Amin-Hanjani S., 2014 Orning J, 2016], что многократно выше частоты церебральных аневризм в популяции. В нашем исследовании, у 95 (24%) из 396 пациентов с церебральными АВМ выявлены АВМ-ассоциированные аневризмы: 36 пациентов - с проксимальными аневризмами, 19 больных - с

дистальными аневризмами потоковыми аневризмами, в том числе 9 пациентов с множественными аневризмами (11 проксимальных аневризмы, 2 дистальных и 8 интранидальных аневризм) и 31 пациент имел только интранидальные аневризмы, часть из них была множественными. Нами не выявлено зависимости наличия АВМ-ассоциированных аневризм от пола, возраста, локализацией и градацией АВМ по классификации Spetzler-Martin.

В нашем материале при супратенториальных АВМ частота встречаемости АВМ-ассоциированных аневризм составила 24,6% (87 из 362 пациентов с супратенториальными АВМ), существенно не отличаясь от субтенториальных АВМ – 23,5% (8 из 34 больных с субтенториальными АВМ). По литературным данным, АВМ-ассоциированные аневризмы при субтенториальных АВМ представляли более высокий риск разрыва (61%) по сравнению с супратенториальными поражениями (в 43,9%) (Magro E, 2015, Morgan МК., 2016, Platz J., 2014). По данным Stein КР, при наличии АВМ-ассоциированных аневризм, риск кровоизлияния составляет 9,8% в год, а повторного внутричерепного кровоизлияния – до 53,6%, тогда как при отсутствии аневризм кровоизлияния встречаются только у 1,7% больных с АВМ в год (Stein КР, 2019). По нашим данным, кровоизлияния выявлены у 64(67,4%) из 95 пациентов с АВМ и АВМ-ассоциированными аневризмами, а эпилептический тип течения был отмечен у 27(28,4%) из 95 этих больных. При этом, у 32 (88,9%) из 36 АВМ с проксимальными потоковыми аневризмами были зарегистрированы внутричерепные кровоизлияния, что статистически достоверно чаще ($p=0,009$), чем при эпилептическом типе течения, при котором выявлены только 3(8,3%) АВМ-ассоциированные проксимальные потоковые аневризмы из 36 аневризм, при торпидном типе течения АВМ-ассоциированные потоковые аневризмы обнаружены только в 1 (2,8%) из 36 аневризм. Такая же тенденция отмечена и при интранидальных аневризмах: у 21(53,8%) из 39 АВМ, в компартменте которых выявлены интранидальные аневризмы наблюдался геморрагический тип течения и у 9 (23,0%) из 31 – эпилептический тип ($p=0,042$). Дистальные потоковые АВМ ассоциированные аневризмы практически с одинаковой частотой встречались как

при геморрагическом типе течения, так и при эпилептическом (52,7% и 47,4%). Среди разорвавшихся АВМ с ассоциированными аневризмами, аневризма была источником кровотечения в 49,2 %, из них разорвавшиеся проксимальные потоковые аневризмы составили 78,5%.

АВМ-ассоциированные аневризмы являются приобретенными и их формирование является результатом длительной гемодинамической перегрузки кровотоком сосудистой стенки на фоне существующей генетической предрасположенности. Shakur SF и др., используя МРА, отметили повышенную скорость потока и относительное напряжение сдвига потока на стенки в артериальных афферентах АВМ, несущих аневризмы, чем в тех, которые не имели аневризмы (Shakur SF, A. 2015). В нашем исследовании выявлено, что из 95 АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами у 65 (68,4%) больных встретилась высокопотоковая дренирующая вена ($p = 0,044$), а АВМ без наличия высокопотоковой доминирующей вены в структуре дренажей только в 20,7% АВМ имели АВМ-ассоциированные аневризмы.

107 аневризм (68 потоковая аневризма и 39 компартментов АВМ с интраниадальными аневризмами) были оперированы эндоваскулярным способом. Спиральями были чаще эмболизированы проксимальные потоковые аневризмы, спирали со стент-ассистенцией и с баллон-ассистенцией применялись для исключения проксимальных и дистальных потоковых аневризм (в том числе множественных), потокперенаправляющие стенты использовались как при проксимальных, так и при дистальных аневризмах и неадгезивной композицией выключались интранидальные аневризмы. 34 аневризмы эмболизированы спиральями, 13 аневризм выключены спиральями с баллон-ассистенцией, спиральями со стент-ассистенцией радикально выключено 9 аневризм (из них 1 дистальная аневризма СМА в геморрагическом периоде), с помощью установки потокотклоняющего стента - 12 аневризм (7 дистальных потоковых и 5 проксимальных). Плановая установка стентов выполнялась на фоне стандартной двойной дезагрегантной терапии (плавикс 75 мг и аспирин 100 мг в сутки) назначаемой на полгода, при этом частичная эмболизация мальформации

проводилась как во время того же этапа операции (11 наблюдений), так и через 4-6 месяцев после установки стента (10 наблюдений). При возникновении необходимости (миграция витков спиралей в просвет несущего аневризму сосуда после дефляции баллона) интраоперационной установки ассистирующего стента, 2 больным назначалась нагрузочная доза – 2 таблетки 180 мг брилинты (3 пациентам). Несмотря на наличие функционирующей АВМ, не было выявлено кровоизлияний после операции ни в одном из 21 случая имплантации стентов.

По данным ряда авторов, отмечена высокая частота рецидивов аневризмы при эндоваскулярной окклюзии аневризмы без облитерации АВМ (Morgan МК, 2016). Изменения гемодинамики в афферентах АВМ после ее выключения свидетельствуют, что гемодинамический стресс, возникающий из-за нарушения механизмов ауторегуляции и пониженной констрикторной активности афферентов АВМ, способствует повышению давления в них, росту и разрыву потоковых аневризм. А. Таланов (2008), производя измерения давления путем катетеризации сосудов до и после иссечения АВМ, показал, что среднее давление в афферентах АВМ, изначально составлявшее $69,5 \pm 6,9\%$ от системного, после удаления возрастает до $93,1 \pm 18,3\%$ (Таланов А.Б., 2008). В связи с этим, мы полагаем, что наиболее безопасным является выключение проксимальных потоковых аневризм перед выключением мальформации, в том числе с помощью установки потокоперенаправляющего стента. Также, первым этапом следует выключать компартменты АВМ, содержащие интранидальные аневризмы. Нервавшие дистальные потоковые аневризмы также требуют хирургического лечения после радикального выключения АВМ из кровотока, имплантация стентов при функционирующей АВМ с назначением двойной дезагрегантной терапии не приводит к развитию внутричерепного кровотечения, что согласуется с мнением авторов (Sturiale CL., 2018, Lv X., 2012, Signorelli F., 2014, Kilburg C, 2017).

В наших наблюдениях 7(63,6%) из 11 пациентов с АВМ, перенесших кровоизлияния после операции, имели множественные АВМ-ассоциированные интранидальные аневризмы, компартменты содержащие их не были выключены первым этапом ($p = 0,049$). То есть, нельзя исключать роли не эмболизированных

интранидальных аневризм в возникновении послеоперационного кровоизлияния после частичного выключения АВМ.

У всех пациентов с АВМ-ассоциированными аневризмами средний базовый уровень MMP9 был повышен по сравнению с больными без аневризм ($p = 0,004$). MMP9 является статистически значимым предиктором образования АВМ-ассоциированных аневризм ($AUC = 0,634$; 95% ДИ: 0,505 – 0,764, $p = 0,045$). Наиболее высоким уровень MMP9 был выявлен у пациентов с интранидальными аневризмами по сравнению с проксимальными ($p < 0,003$), дистальными аневризмами ($p = 0,022$) и пациентами без аневризм ($p = 0,017$). Базовые уровни остальных факторов ангиогенеза VEGF, ANG2, TGF- β 1 и PDGF-BB достоверно не отличались от пациентов с АВМ, но без АВМ-ассоциированным аневризм.

Риск формирования АВМ - ассоциированных аневризм имеют пациенты с базовым повышенным уровнем MMP9, как перенесшие кровоизлияние, так и без него. 9 (13,2%) из 67 частично эмболизированных АВМ с АВМ-ассоциированными аневризмами, демонстрировавшие до начала лечения высокий уровень MMP9, после многоэтапного лечения, включавшего обязательное выключение обнаруженных АВМ-ассоциированных аневризм, продемонстрировали появление аневризмы de novo. Из наших данных следует, что выявление базового повышенного уровня MMP9, нарастающего в послеоперационном периоде и между этапами лечения, может быть информативным маркером повышенного риска новообразования АВМ-ассоциированных аневризм, особенно интранидальных, на фоне выраженной гемодинамической постэмболизационной перестройки только в тех АВМ, которые изначально были ассоциированы с аневризмами. Такие пациенты должны быть в обязательном порядке подвергнуты тщательному суперселективному ангиографическому картированию перед повторными эмболизациями с целью своевременной детекции аневризм.

Мы полагаем, что лечение проксимальных АВМ-ассоциированных аневризм должно осуществляться преимущественно до начала эмболизации АВМ, выявление интранидальных аневризм требует, в первую очередь, выключения из кровотока компартмента АВМ, содержащего такую аневризму, из-за крайне

высокого риска кровоизлияния из них. Дистальные АВМ-ассоциированные аневризмы не регрессируют после окончательного лечения АВМ, и требуют хирургического лечения после окончательной эмболизации АВМ.

34,3% пациентов с АВМ имели базовый низкий уровень факторов ангиогенеза и у большинства больных, у которых АВМ выключена была тотально на фоне многоэтапной эмболизации он оставался низким, в то же время практически у половины пациентов на фоне частичной эмболизации уровень VEGF нарастал в динамике, что свидетельствует о том, что частичная эмболизации потенцирует рост VEGF даже в группе пациентов с базово низким уровнем факторов роста. Низкий уровень MMP9 повышается после частичной эмболизации и остается низким после тотального выключения АВМ ($p=0,037$).

Таким образом, изучение динамики ростовых молекулярных факторов на фоне проводимой эндоваскулярной эмболизации, осложнений операции и исходов дает основание для переосмысления существующего подхода к хирургическому лечению, направленного на снижение стимуляции неоагиогенеза в АВМ с достижением более безопасной радикальности. В связи с этим для дальнейшего анализа влияния факторов ангиогенеза на развитие АВМ, их рост и рецидивирование после хирургического лечения, а также на развитие осложнений наша когорта пациентов была разделена на 2 группы. Первая группа (271 пациент с АВМ) оперирована нами в 2010-2018 гг. Эмболизация АВМ в тот период являлась частичной, часто ограничивалась проксимальным закрытием афферента АВМ, что приводило к рецидиву АВМ за счет стимуляции ангиогенеза. Низкая радикальность лечения с высоким количеством осложнений, во многом определяла низкую приверженность пациентов к повторной операции. В этот период осуществлялся анализ динамики VEGF, MMP9 и Ang2 и результаты этого анализа позволили сформулировать новый подход к тактике эмболизации АВМ: полноценная эмболизация в начале периферических компартментов АВМ с отделением ядра АВМ от окружающего мозга (содержащего морфологические источники роста АВМ, а также большое количество клеток, вырабатывающих ангиогенные факторы) с сохранением афферентов и интактных сосудов, стремясь

к тотальному выключению эмболизируемого компартмента. Нами в период с 2019 по 2023 г у 125 пациентов (вторая группа больных) использована только такая модифицированная методика эмболизации АВМ.

Наличие высокопоточковой фистулы в структуре АВМ характеризовалось наиболее низким уровнем базовым PDGF-BB. Уровень PDGF-BB после тотальной эмболизации АВМ, в отличие от частичного и субтотального выключения мальформации, восстанавливается до уровня нормальных значений ($p < 0,001$). Шансы восстановления уровня PDGF-BB, принятого за нормальный в группе тотальной трансвенозной эмболизации были выше в 78,000 раза, по сравнению с группой частичной и субтотальной эмболизации, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 16,072 – 378,556). Эти данные подтверждают представление о ведущей роли PDGF-BB в формировании патологических венозных дренажей АВМ, которые развиваются в условиях дефицита PDGF-BB. Радикальное выключение мальформации с прекращением доступа крови к локализованным преимущественно в венах АВМ рецепторам PDGF-BB, ведет к восстановлению уровня этого фактора до значений, принятых за нормальные. При анализе динамики среднего уровня Ang2 выявлено не существенное нарастание его после операции. В группе АВМ, где мальформация выключалась частично или субтотально отмечен недостоверный рост базово повышенного уровня Ang2 ($p = 0,119$) и после выполнения тотальной эмболизации отмечалось снижение базово повышенного уровня Ang2 до уровня значений принятых за нормальные ($p = 0,117$). Выявление базового повышенного уровня Ang2 у пациентов с АВМ, имеющих особенности венозного дренирования в виде высокопоточковой фистулы и глубинного дренажа, наряду с низким уровнем PDGF-BB у этих пациентов, подтверждает взаимодействия этих факторов в формировании патологических венозных дренажей в АВМ. В отличие от других ангиогенных факторов ангиопоэтины не вызывают митогенного ответа при связывании с рецепторами Tie2. Ангиопоэтин-2 выступает в качестве инициального ангиогенного сигнала, способствующего эффективному действию VEGF. Возможно, это посредническое действие ангиопоэтина-2 в ангиогенном

каскаде объясняет отсутствие статистически достоверных различий в динамике Ang2 на фоне лечения, обозначив лишь тенденцию к восстановлению нормального его уровня после тотальной эмболизации, связанную с аналогичной динамикой VEGF.

После проведения тотальной эмболизации АВМ больных с повышенными показателями VEGF, MMP9 не выявлено. Всем пациентам с тотально эмболизированными АВМ выполнена контрольная ангиография через 6-11 месяцев после завершения лечения, подтвердившая радикальность исключения АВМ.

При оценке результата операций проанализирована роль трансвенозной эмболизации, которая использовалась при проведении тотальной эмболизации от 83,4% до 100% операций: применение трансвенозного подхода увеличивало шансы достижения радикального исключения в 95,333 раза, по сравнению с группой частичной и субтотальной эмболизации, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 12,214 – 744,070). Частота использования аденозининдуцированной кардиоплегии при выполнении трансвенозной эмболизации была выше в 89,097 раза, по сравнению с группой трансартериальной эмболизации (95% ДИ: 33,545 – 422,837). Достижение тотальной эмболизации при использовании кардиоплегии было выше в 4,196 раза, по сравнению с группами частичной и субтотальной эмболизации, различия были статистически значимыми (95% ДИ: 2,475 -7,112).

При оценке связи динамики уровня факторов ангиогенеза до и после операции с использованием трансвенозного доступа нами были установлены статистически значимые различия уровней: достоверное снижение VEGF и MMP9 и повышение PDGF- BB до уровня контрольных добровольцев ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,001$ соответственно). Это обусловлено тем, что при использовании трансвенозной эмболизации наиболее часто осуществлялась тотальная эмболизация АВМ. При анализе динамики Ang2, TGF- β 1 нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,712$, $p = 0,932$ соответственно). Шансы восстановления уровня PDGF-BB, принятого за нормальный в группе тотальной эмболизации были выше в 78,000 раза, по сравнению с группой

частичной и субтотальной эмболизации, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 16,072 – 378,556). И при тотальной эмболизации из трансартериального доступа также наблюдается снижение VEGF и MMP9 до уровня контрольных добровольцев. В это же время выявлены отличия по динамике PDGF-BB: после трансартериальной эмболизации уровень этого фактора остается ниже значений, принятых нами за нормальные (3358 пг/мл), не возвращается к уровню здоровых добровольцев. При трансвенозной эмболизации, в связи с полноценным исключением дренирующих вен и расположенных в них рецепторов к PDGF-BB, его уровень восстанавливается полностью, так как только отсутствие доступа крови к рецепторному аппарату этого фактора ангиогенеза приводит к сокращению его синтеза. При использовании трансвенозного доступа, как изолированного, так и в сочетании с трансартериальным подходом, чаще достигалась тотальная эмболизация, было выявлено достоверное снижение уровней VEGF и MMP9 и повышение уровня PDGF BB до уровня контрольных добровольцев ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,001$ соответственно).

Нами была поставлена задача сравнить две группы: 1 группа пациентов, оперированных без учета индивидуальных факторов ангиогенеза (271 пациент), с 2 группой (125 пациентов), оперированной по методике, учитывающей особенности ангиогенетического профиля АВМ. Группы были сопоставимы по полу - в 1 группе 59% мужчин и 41% женщин, во 2 группе - 53% мужчин и 47% женщин, по локализации - супратенториальных АВМ в 1 группе 92,3% и 7,8% - субтенториальных АВМ, во 2 группе было 90,4% супратенториальных АВМ и субтенториальных 9,6%. В 1 группе 200 (73,8%) из 271 имели большие и гигантские АВМ, а во 2 группе 95(74,2%) из 125 пациентов имели АВМ III-V градации по классификации Spetzler-Martin, то есть группы были сопоставимы.

В 1 группе у 163(60,1%) из 271 пациента в структуре АВМ была выявлена высокопоточковая фистула, во 2 группе в структуре мальформаций высокопоточковая фистула встречалась несколько чаще: у 88 (70,4%) из 125 пациентов. Глубинный дренаж в 1 группе был выявлен у 148 (54,6%) и во 2 группе - у 76 (60,8%) из 125 пациентов, то есть особенности венозного дренирования АВМ

были не достоверно чаще у пациентов 2 группы. У 77(28,5%) пациентов 1 группы и у 32(25,6%) больных 2 группы в кровоснабжении АВМ принимала участие наружная сонная артерия.

Геморрагический тип течения среди пациентов 1 группы был выявлен у 57,9% пациентов, у 2 группы - у 47,2% больных, эпилептический тип течения в 1 группе встречался в 40,6% наблюдений, в 2 группе - в 47,2% и торпидный тип течения в 1 группе наблюдался в 1,5% наблюдений и в 2 группе – в 5,6%. Таким образом, в 1 группе несколько чаще встречался геморрагический тип течения, а во 2 группе - эпилептический тип течения АВМ, существенных различий в группах выявлено не было.

Все средние базовые уровни анализируемых факторов роста в 1 и во 2 группе больных с АВМ выше значений принятых нами за нормальные. В 1 группе выше нормальных значений базовый уровень VEGF был у 67,2% больных, во 2 группе - у 53,6% пациентов, у остальных пациентов до операции в обеих группах был нормальным или ниже нормы. В обеих группах пациентов после первого этапа операции выявлен наиболее высокий уровень VEGF у умерших пациентов, а также у пациентов с выполненной субтотальной эмболизацией. В то время как после достижения тотального выключения АВМ уровень VEGF всегда восстанавливался до значений, принятых за нормальные ($p = 0,002$). Тем не менее, в 1 группе пациентов после ангиографически подтвержденной после операции тотальной эмболизации у 7 пациентов не было выявлено снижение до нормальных значений уровня VEGF. При выполнении контрольной ангиографии через полгода обнаружено остаточное функционирование мальформации, потребовавшее еще одного этапа эмболизации. Отсутствие нормализации VEGF после эмболизации является критерием нерадикального выключения АВМ. Следует отметить, что во 2 группе таких пациентов не было, что еще раз подтверждает эффективность предложенной стратегии лечения.

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

В 1 группе пациентов, у 27(25,9%) из 104 больных, поступивших на второй этап эмболизации, выявлено появление новообразованной сети АВМ, чаще появление сети de novo происходило после частичной эмболизации АВМ ($p = 0,029$). То есть, чем меньше выключено АВМ, тем больше активизируются факторы роста и тем больше появляется новообразованных сосудов АВМ. Среди пациентов с выявленной новообразованной сетью АВМ, средний уровень VEGF был существенно повышен (466,00 пг/мл) и к следующему этапу оставался повышенным (591,0 пг/мл) ($p=0,046$). Таким образом, новообразованная сеть АВМ появляется чаще при АВМ, подвергшихся частичной эмболизации, демонстрирующих высокий уровень VEGF после операции и динамически нарастающий между этапами операции. Это еще раз подтверждает ведущую роль повышенного сосудистого фактора роста VEGF в неоангиогенезе мальформации.

Во 2 группе пациентов появление новообразованной сети сосудов АВМ выявлено только у 9(14,8%) из 61 пациента, и происходило чаще, чем у пациентов 1 группы, где появление сети de novo обнаружено у 27,9%. То есть, в результате применения разработанной нами стратегии эмболизации отмечается меньшая стимуляция ангиогенеза и роста АВМ. Важным является и тот факт, что от этапа к этапу во 2 группе уровень VEGF не растет после операции при АВМ без новообразованной сети, а с наличием новообразованной сети растет незначительно ($p=0.542$). В обеих группах появление новообразованной сети АВМ происходило у пациентов, демонстрировавших высокий уровнем MMP9 нарастающий от этапа к этапу у пациентов с нерадикально выключенной АВМ ($p < 0,001$).

В 1 группе 27,8% АВМ продемонстрировали присоединение нового афферента из наружной сонной артерии к очередному этапу лечения и среди них был выявлен объясняющий этот феномен статистически значимый рост уровня VEGF ($p = 0,004$). Во 2 группе больных из 61 пациентов, поступивших на второй этап лечения у 13(21,3%) пациентов такой новый афферент присоединился, при этом средний уровень VEGF между этапами не достоверно вырос ($p = 0,100$). При этом, пациенты 2 группы, оперированные по предложенной нами методике, не демонстрирует достоверного роста среднего уровня VEGF($p=0,515$) между этапами

операций у 78,7% больных. Тем не менее, в обеих группах около четверти пациентов с высоким и продолжающим между этапами нарастать уровнем VEGF, ANG2 и MMP9 демонстрировали дальнейший рост АВМ между этапами частичной эмболизации больших и гигантских АВМ при увеличении межэтапного периода более 6 месяцев. При этих условиях наблюдается максимальная стимуляция неоангиогенеза у пациентов обеих групп с базовой высокой потенцией к росту. Проведение повторных эмболизаций АВМ у этой категории больных с сокращением сроков между операциями до 3-4 месяцев позволит работать на опережение дальнейшего роста АВМ. Кроме того, такая практика позволит уменьшить появление новообразованных АВМ-ассоциированных аневризм, в группе АВМ, имевших АВМ-ассоциированные аневризмы при поступлении, с высоким и продолжающим нарастать от этапа к этапу уровнем MMP9 ($p < 0,001$).

При сравнении результатов многоэтапного лечения в двух группах, выявлено что в 1 группе пациентов тотальное выключение АВМ достигнуто у 61(22,5%) из 271 больного. Интраоперационные и послеоперационные кровоизлияния в первые часы после операции развились во время проведения многоэтапного лечения у 73 (17,7%) пациентов после 413 проведенных операций, явившиеся причиной 4(1,5%) летальных исходов 271 больного. Следует отметить, что наибольшее число кровоизлияний выявлено после 1 и 2 этапа лечения. Послеоперационные ишемические изменения развились у 29(7%) пациентов после 413 эмболизаций и явились причиной летального исхода у 1(0,4%) из 271пациента. 23(31,5%) из 73 послеоперационных кровоизлияний и 16(55,2%) из 29 эпизодов церебральной ишемии развились после субтотального выключения АВМ из кровотока. То есть, после 122 субтотально выполненных эмболизаций АВМ развилось 23(18,9%) кровоизлияния, в 3 случаях потребовавших удаления АВМ и гематомы в экстренном порядке, и 16(13,1%) ишемических осложнений.

После 61 тотальной эмболизации АВМ в 1 группе больных выявлено 5(8,2%) послеоперационных кровоизлияний и 3(4,9%) ишемических осложнения, что существенно меньше, чем осложнений после субтотально выключенных АВМ.

Кроме того, в отдаленном периоде после операции (более 6 месяцев) от кровоизлияния из АВМ умерло еще 5 пациентов с субтотально эмболизированными АВМ, что увеличивает число геморрагических осложнений после субтотально эмболизированной АВМ до 35,9% (28 из 78 геморрагических осложнений). Это свидетельствует о наибольшем риске осложнений, как геморрагических, так и ишемических, при субтотально эмболизированных АВМ и свидетельствует о недопустимости такой практики. Субтотально эмболизированные АВМ при невозможности радикальной эмболизации должны быть удалены микрохирургически или направлены на радиохирургическое лечение. Наиболее тяжелыми интра- и послеоперационные кровоизлияния развились среди больных 1 группы у 14(36,8%) из 38 пациентов, они потребовали хирургической коррекции, а ишемические поражения нуждались в хирургической коррекции в 5(35,7%) из 14 наблюдений. Кровоизлияния встречались чаще, чем ишемия, в хирургической коррекции ишемических осложнений чаще применялась декомпрессивная краниотомия, а при геморагии – КПТЧ, удаление субтотально эмболизированных АВМ и гематомы, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно). Следует отметить, что необходимость микрохирургического удаления АВМ после субтотальной эмболизации вследствие развития осложнений в 1 группе больных возникла у 12 пациентов и таким образом радикальность выключения АВМ при дополнении эндоваскулярной эмболизации микрохирургически удалением составила 73(26,9%) из 271 больных.

В результате многоэтапного лечения во 2 группе пациентов достигнуто тотальное выключение АВМ у 95(76%) из 125 больных (в первой группе 22,5%). Следует отметить, что на момент проведения анализа во 2 группе не явились по разным причинам на очередной этап лечения 24 пациента, их лечение будет продолжено. То есть, многоэтапное лечение (от двух до пяти этапов) фактически проведено 101 из 125 пациентов, из них 95 (94%) АВМ выключены тотально. Послеоперационные геморрагические осложнения наблюдались во 2 группе в результате 21(9,6%) из 218 операций и ишемические осложнения развились в 16(7,3 %) из 218 операций, при 1,6% летальных исходов (2 из 125 больных: 1

пациент скончался после кровоизлияния и 1 от ишемических осложнений и отека мозга). В 1 группе больных частота геморрагических осложнений составила 17,7%(почти в два раза чаще), ишемических - 7% (сопоставимо со 2 группой), общее количество послеоперационных осложнений в 1 группе 102(24,7%) из 413 операций.

В отдаленном периоде (через 7 месяцев после субтотального выключения АВМ) от внутричерепного кровоизлияния умерла 1 пациентка из 2 группы, что увеличивает геморрагические осложнения до 10% (22 из 218 операций) и летальность до 2,4% (3 из 125 больных). В отдаленном периоде (более года после операции) в 1 группе больных умерло от внутричерепных кровоизлияний еще 5 пациентов (3 пациента между 1 и 2 этапами лечения, и 2 больных после 3 и 4 этапа эмболизации), частота геморрагических осложнений увеличивается до 21,5% (78 из 413 операций) и летальность до 3,7%(10 из 271 больного).

Ишемические изменения после операции встречаются с одинаковой частотой и тяжестью в обеих группах, и приводили с одинаковой частотой к летальным исходам, а послеоперационные кровоизлияния чаще развивались у больных 1 группы, в основном, после субтотальной эмболизации, и в три раза чаще приводили к летальному исходу. Нам представляется, что изменение концепции лечения пациентов, направленной на снижение стимуляции ангиогенеза, отграничение АВМ от морфологических источников их роста, снижение от этапа к этапу нововозрождение наиболее неполноценных и склонных к разрыву сосудов АВМ, устранение резких изменений гемодинамики в АВМ за счет оставления на последний этап лечения макрофистулы, все это приводит к снижению риска внутричерепных кровоизлияний.

Таким образом, применяемая нами новая стратегия эмболизации приводила к послеоперационным геморрагическим осложнениям вдвое реже (в 1 группе у 73 (17,7%) пациентов из 413, а во 2 группе- у 21(9,6%) из 218 этапов операций), и в трети случаев развивались после субтотальной эмболизации. На развитие послеоперационных осложнений не влиял тип дебюта заболевания, градация АВМ по классификации Spetzler-Martin, супра- или субтенториальная локализация АВМ,

число осложнений не зависело от использованного эмболизата, но достоверно чаще кровоизлияния после операции встречались при наличии в АВМ интранидальных не выключенных аневризм ($p < 0,001$). Кардиоплегия также как и трансвенозный доступ применялась только среди пациентов 2 группы как совместно с трансвенозной эмболизацией, так и с трансартериальным доступом, позволяя увеличить радикальность выключения АВМ при минимальных осложнениях. Аденозин-трифосфат индуцированная кардиopleгия является безопасным, доступным и легко исполняемым анестезиологами пособием в сосудистой нейрохирургии и не требует сложной или специальной подготовки. При оценке зависимости динамики уровней факторов ангиогенеза от используемого эмболизата, достоверных различий получено не было.

Также необходимо учитывать, что при увеличении промежутка между этапами эмболизации более полугода, достоверно увеличивается риск развития кровоизлияния. Риск развития послеоперационной ишемии достоверно повышается у пациентов с базово повышенным уровнем и нарастающим в динамике уровнем VEGF в связи с активно стимулированным VEGF ростом новообразованной сети АВМ. Базовый уровень VEGF является статистически значимым предиктором ишемических послеоперационных осложнений ($AUC = 0,818$; 95% ДИ: 0,686 – 0,949, $p = 0,009$). Таким образом, подтверждено представление о том, что VEGF является кислород-зависимым белком и его уровень быстро реагирует ростом на развитие ишемических изменений, что приводит к стимуляции неангиогенеза, росту новых сосудов для восстановления кровотока в ишемизированных трактах.

Базовый повышенный уровень MMP9 является предпосылкой для развития внутричерепного кровоизлияния и значительно повышается в связи с его развитием. После эмболизации при развитии кровоизлияния и ишемических осложнений уровень MMP9 резко повышается, что соответствует представлениям о синхронной работе стимуляторов ангиогенеза MMP9 и VEGF, направленной на восстановление урона, нанесенного сосудистому руслу АВМ кровоизлиянием и развитием ишемии.

Результатом наших клинических наблюдений и биохимических исследований стала разработанная нами концепция лечения АВМ, которую мы внедряем в нашу практику с 2019 года.

НАША КОНЦЕПЦИЯ ЭМБОЛИЗАЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АВМ.

1. Необходимо изучение молекулярного профиля АВМ для выявления потенций к росту, наиболее информативными факторами ангиогенеза являются WEGF, MMP9, PDGF

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

3. Первый этап эмболизации - исключение потоковых АВМ-ассоциированных аневризм и компартментов АВМ, содержащих интранидальные аневризмы. Необходим тщательный поиск АВМ ассоциированных аневризм de novo при последующих этапах лечения у пациентов с высоким базовым MMP9 и подолжающим нарастать между этапами лечения.

4. На основании изучения динамики прежде всего уровня VEGF, а также MMP9, PDGF-BB, мы меняем практику эндоваскулярной эмболизации так, чтобы в результате эмболизации осуществить отсечение эмболизатом АВМ от основных морфологических резервов роста, расположенных в мозге, окружающем мальформацию, идти от периферии к центру («обкусанное яблоко»), оставляя наиболее крупный венозный дренаж на финальный этап. Такая практика наименее стимулирует рост ангиогенных факторов после частичной эмболизации.

5. Использование интранидальной эмболизации неадгезивными эмболизатами различной вязкости, использование аденозининдуцированной кардиоплегии (кардиоарест) и трансвенозной эмболизации позволяет уменьшить количество этапов лечения и достичь радикальной эмболизации.

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

Анализ динамики факторов ангионенеза на фоне различных подходов к эмболизации, позволил выявить и подтвердить на практике приемы, которые привели к достижению минимальной стимуляции процессов неоангиогенеза, повышению радикальности, снижению рецидивов после лечения, а также выявили биомаркеры, подтверждающие радикальность выключения АВМ. Использование разработанной нами техники этапной эмболизации АВМ от периферии к центру с отсечением клубка АВМ от окружающего мозга, в котором находятся морфологические источники роста АВМ, активизирующиеся при частичной эмболизации, привело к минимальному (4%) росту индуктора ангиогенеза VEGF после операции и между этапами лечения с появлением новообразованной сети АВМ и задействию новых афферентов. Использование эмболизации основного глубинного дренажа и/или высокопоточковой фистулы последним этапом при тотальной эмболизации, использование трансвенозной эмболизации и кардиоплегии при ее проведении, демонстрирует возможность повышения радикальности эмболизации без стимуляции факторов роста АВМ. Выявление биомаркера радикальности выключения АВМ из кровотока (VEGF) позволило повысить достоверность и надежность безрецидивной эмболизации. Повышение радикальности эмболизации до 76% позволяет говорить о перспективах возможности проведения куративной эмболизации АВМ (а при сочетании с микрохирургическим удалением радикальность возрастает до 85%). Мы полагаем, что пришло ли время для смены парадигмы: использование эндоваскулярной эмболизации для лечения АВМ, а не только в качестве вспомогательного метода в сочетании с микрохирургией или радиохирургией.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5. Геморрагические осложнения в группе пациентов, оперированных в соответствии с разработанной нами концепцией, развились после 95 тотальных эмболизаций в 6,3% наблюдений, достоверным предиктором риска развития

кровоизлияний является повышенный до операции уровень MMP9 ($p = 0,002$). Высокий базовый уровень VEGF явился предиктором ишемических послеоперационных осложнений ($p = 0,009$), развившихся у 7,8% пациентов.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение эндоваскулярной эмболизации АВМ является наиболее целесообразным методом лечения церебральных артерио-венозных мальформаций любой градации и локализации, необходимо добиваться радикального выключения АВМ, проведение многоэтапной частичной эмболизации допустимо только для крупных и гигантских АВМ. Отсутствие возможности дальнейшего эндоваскулярного выключения АВМ при достижении субтотальной эмболизации диктует необходимость последующего микрохирургического или радиохирургического лечения в связи с крайне высоким риском развития фатального кровоизлияния, подготовленного максимальным ростом уровня ММР9.

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

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Современные хирургические, эндоваскулярные и радиохирургические методы лечения высокопоточковых крупных АВМ сопровождаются относительно высокой инвалидизацией и смертностью. Текущая парадигма лечения АВМ не учитывает молекулярной конституции конкретного пациента, улучшение понимания механизмов образования и роста АВМ. Открытие и распространение новых данных о молекулярных механизмах развития АВМ может стать стимулом к выявлению новых биомаркеров рисков и прогноза, а также появлению новых подходов с разработкой новых клеточных и молекулярных биологических методов лечения. Недавние работы продемонстрировали критическую роль микроРНК, участвующих в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, в прогрессировании церебральных АВМ. Модулирующая роль микроРНК приводит к уменьшению пролиферации и улучшению формирования сосудистой структуры сосудов АВМ, не влияя при этом на здоровые сосуды мозга. Несмотря на необходимость дополнительных научных доказательств, идентификация сигнатур микроРНК в АВМ может способствовать разработке новых прогностических/диагностических инструментов и молекулярных методов лечения АВМ. Концепция терапевтического лечения АВМ должна заключаться в стабилизации сосудистой стенки сосудов АВМ и предотвращения роста и разрыва АВМ. В будущем развитие новой биологической медикаментозной терапии в сочетании с эндоваскулярными технологиями и микрохирургическими методами обязательно изменит возможности лечения АВМ. Наступило время задуматься от том, что улучшение понимания механизмов роста АВМ может позволить нам изменить их естественное течение и оптимизировать тактику лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABM – артериовенозная мальформация

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ЦАГ – церебральная ангиография

ALK 1 5- мембранные белки, рецепторная тирозинкиназа

ANG -angiotensin - ангиотензин;

DLL4- дельта-подобный лиганд-4

EndMT- эндотелиально-мезенхимальных переход

ENG - эндоглин;

HIF - hypoxia-inducible factor -гипоксией индуцированный фактор;

MMP - matrix metalloproteinase - матриксная металлопротеиназа;

Notch- translocation-associated homolog- семейство трансмембранных белков

PDGF- platelet-derived growth factor - тромбоцитарный фактор роста

S-M – Spetzler-Martin

SMAD4 –similar to mothers against decapentaplegic - транскрипционный фактор. передающий сигналы от рецепторов TGF- β в ядро клетки

SNP - одиночный нуклеотидный полиморфизм;

TGF - transforming growth factor - трансформирующий фактор роста;

VCAM-1-вазкулярная молекула клеточной адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток – иммуноглобулин участвующий в воспалении

VEGF-Vascular endothelial growth factor- фактор роста эндотелия сосудов

TSP- trombospondin- тромбоспондин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бруснянская, А.С. Сравнительное исследование результатов эндоваскулярного лечения больных с различными типами клинического течения артериовенозных мальформаций головного мозга Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.10 / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.18 / Бруснянская А.С. - М., 2019. – 42 с.
2. Карамышева А.Ф. /Механизмы ангиогенеза / А.Ф. Карамышева // Биохимия. – 2008. – Т. 73, № 7. – С. 751-762.
3. Лечение артериовенозных мальформаций головного мозга IV-V степени по Spetzler-Martin (Обзор литературы) / И.В. Сенько, К.Ю. Орлов, С.Д. Залогин [и др.] // Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. – 2024. – Т. 18, № 4. – С. 41-49.
4. Лысачев, А.Г. Эндоваскулярное хирургическое лечение артериовенозных мальформаций головного мозга: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.00.28 / Лысачев А. Г. - М., 1989. - 42 с.
5. Мацко, Д.Е. Пороки развития сосудов головного и спинного мозга / Д.Е. Мацко. – Спб., 1992. – С. 121-135.
6. Мелькумянц А.М. Влияние повреждения эндотелиального гликокаликса на способность артерий регулировать свой просвет при изменении скорости кровотока / А.М. Мелькумянц, С.А. Балашов, И.В. Гончар // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2017. - Т.103, №12. - С. 1370-1376
7. Мнихович М.В./Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза (лекция) / М.В Мнихович, Д. Гершзон, М. Брикман [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2012. – Т. 1, № 3. – С. 53-65.
8. Никитин, П.И. Артериовенозные мальформации головного мозга: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.00.28 / Никитин П.И. - СПб., 1999. - 47 с.

9. Орлов, К.Ю. Эндоваскулярное лечение церебральных артериовенозных мальформаций: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: 3.1.10 / Орлов К. Ю. - М., 2022. – 45 с.
10. Сербиненко, Ф.А. /Отдаленные результаты окклюзии баллоном афферентных сосудов артериовенозных аневризм / Ф.А. Сербиненко, Н.А. Смирнов // Вопросы нейрохирургии. – 1978. – № 3. – С. 3-8.
11. Хилько, В.А. Эмболизация артериовенозных аневризм полистироловыми шариками / В.А. Хилько // Вопросы нейрохирургии. – 1969. – № 1. – С. 22-26
12. Яковлев, С.Б. Артериовенозные фистулы головы и шеи. Клиника, ангиоархитектоника, эндоваскулярное лечение: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: 3.1.10 / Яковлев С.Б. - М., 2022. – 45 с.
13. “Steal” is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations / H. Mast, J. P. Mohr, A. Osipov [et al.] // Stroke.— 1995. — Vol. 26, № 7. — P. 1215–1220.
14. 20-Vascular Malformations (Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas) / S. Kalb, B.A. Gross, P. Nakaji. - Principles of Neurological Surgery, 4th ed.; Content Repository Only: Philadelphia, USA, 2018. – P. 313-324.
15. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations / R. F. Spetzler, F. A. Ponce // J. Neurosurg. – 2011. – Vol. 114. – P. 842–849.
16. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4) / C.J. Gallione, G.M. Repetto, E. Legius [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 852–859
17. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature / M. Vanlandewijck, L. He, M. Andaloussi Mäe [et al.] // Nature. – 2018. – Vol. 554, N 7693. – P. 475–480.
18. A proposal for a new arteriovenous malformation grading scale for neuroendovascular procedures and literature review / C.E. Feliciano, R. de León-Berra, M.S. Hernández-Gaitán, R. Rodríguez-Mercado // P R Health Sci. J. – 2010. – Vol. 29. – P. 117–120.

19. A proposed grading system for arteriovenous malformations / R.F. Spetzler, N.A. Martin // J. Neurosurg. – 1986. – Vol. 65. – P. 476–483.
20. A proposed grading system for endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: Buffalo score / E. Levy, T. Dumont, P. Kan [et al.] // Surg. Neurol. Int. — 2015. — Vol. 6. — P. 3.
21. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery / M. T. Lawton, H. Kim, C. E. McCulloch [et al.] // Neurosurgery. — 2010. — Vol. 66, № 4. — P. 702-713.
22. Abnormal Balance in the Angiopoietin-Tie2 System in Human Brain Arteriovenous Malformations / T. Hashimoto, T. Lam, N.J. Boudreau [et al.] // Circulation Research. – 2011. – Vol. 89. – P. 111–11343.
23. Activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain: Frequency and clinicopathologic correlation / D. S. Priemer, A. O. Vortmeyer, S. Zhang [et al.] // Hum. Pathol. — 2019. — Vol. 89. — P. 33–39.
24. Adenosine for temporary flow arrest during intracranial aneurysm surgery: a single-center retrospective review / BR. Bendok, DK. Gupta, RJ. Rahme [et al.] // Neurosurgery. – 2011. – Vol. 69. – P. 815–821.
25. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications / J. Layland, D. Carrick, M. Lee [et al.] // J Am Coll Cardiol Interv. — 2014. — Vol. 7, № 6. — P. 581–591.
26. Adenosine-assisted embolization of cerebral arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis / JE. Bocanegra-Becerra, FF. Andreão, JL. Acha Sánchez [et al.] // J Neurointerv Surg. – 2025. – Vol. 17, N 7. – P. 731-742.
27. Adenosine-assisted neurovascular surgery: initial case series and review of literature / A. AL-Mousa, G. Bose, K. Hunt [et al.] // Neurosurg Rev. – 2019. – Vol. 42. – P. 15–22.
28. Adenosine-induced Asystole during AVM Embolization : A Case Series / V. Hellstern, P. Bhogal, M. Aguilar Pérez [et al.] // Clin Neuroradiol. – 2022. – Vol. 32, N 1. – P. 39-48.

29. Adenosine-induced cardiac pause for endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: technical case report / J. Pile-Spellman, W. L. Young, S. Joshi [et al.] // *Neurosurgery*. — 1999. — Vol. 44. — P. 881–8816.
30. Adenosine-Induced transient asystole during intracranial aneurysm surgery: indications, dosing, efficacy, and risks / S. H. Lee, B. D. Kwun, J. U. Kim [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2015. — Vol. 157. — P. 1879–18786.
31. Adenosine-induced transient circulatory arrest in transvenous embolization of cerebral arteriovenous malformations / M. Ghorbani, C.J. Griessenauer, C. Wipplinger [et al.] // *Neuroradiol J.* – 2021. – Vol. 34, N 5. – P. 509-516.
32. Adenosine-Induced ventricular asystole to induce transient profound systemic hypotension in patients undergoing endovascular therapy / T. Hashimoto, W.L. Young, B.D. Aagaard [et al.] // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 93. – P. 998–1001.
33. Advances in Biomaterials and Technologies for Vascular Embolization / J. Hu, H. Albadawi, B.W. Chong [et al.] // *Adv Mater.* – 2019. – Vol. 31, N 33. – P. e1901071.
34. ALK1 loss results in vascular hyperplasia in mice and humans through PI3K activation / E. Alsina-Sanchis, Y. Garcia-Ibanez, A.M. Figueiredo [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2018. – Vol. 38. – P. 1216–1229.
35. ALK1 signaling inhibits angiogenesis by cooperating with the Notch pathway / B. Larrivee, C. Prahst, E. Gordon [et al.] // *Dev Cell*. – 2012. – Vol. 22, N 3. – P. 489–500.
36. ARUBA results are not applicable to all patients with arteriovenous malformation / S. Amin-Hanjani // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 1539–1540.
37. An acquired cerebral arteriovenous malformation after brain abscess treatment: case report and a review of the literature / H. Park, E. J. Koh, E. J. Lee [et al.] // *Childs Nerv Syst.* — 2021. — Vol. 37, № 9. — P. 2923-2926.
38. Analysis of the hemodynamic characteristics of brain arteriovenous malformations using electrical models: baseline settings, surgical extirpation, endovascular embolization, and surgical bypass / G. Guglielmi // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 63, N 1. – P. 1-11.

39. Angiographic evaluation and endovascular treatment considerations of brain arteriovenous malformations with a transdural blood supply: a single-center experience / K. Hou, K. Xu, L. Qu [et al.] // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 20. – Vol. 11. – P. 603256.
40. Angiopoietin-2 inhibition rescues arteriovenous malformation in a smad4 hereditary hemorrhagic telangiectasia mouse model / A.M. Crist, X. Zhou, J. Garai [et al.] // *Circulation.* - 2019. – Vol. 139. – P. 2049–2063.
41. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis / P. C. Maisonpierre, C. Suri, P. F. Jones [et al.] // *Science.* — 1997. — Vol. 277, № 5322. — P. 55-60.
42. Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) gene polymorphisms and risk of brain arteriovenous malformations / B. Mikhak, S. Weinsheimer, L. Pawlikowska [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* — 2011. — Vol. 31. — P. 338–345.
43. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises / A. Armulik, G. Genové, C. Betsholtz // *Dev Cell.* – 2011. – Vol. 21, N 2. – P. 193–215.
44. Arterial-venous segregation by selective cell sprouting: an alternative mode of blood vessel formation / SP. Herbert, J. Huisken, TN. Kim [et al.] // *Science.* – 2009. – Vol. 326, N 5950. – P. 294–298.
45. Arteriovenous malformation embocure score: AVMES / D. K. Lopes, R. Moftakhar, D. Straus [et al.] // *J. NeuroInterventional Surg.* — 2015. — Vol. 8. — P. 685–691.
46. Arteriovenous malformation in the adult mouse brain resembling the human disease / EJ. Walker, H. Su, F. Shen [et al.] // *Ann Neurol.* – 2011. – Vol. 69, N 6. – P. 954–962.
47. Arteriovenous malformation of the brain – histological study and micrometric measurement of abnormal vessels / K. Isoda, H. Fukuda, N. Takamura, Y. Hamamoto // *Acta Pathol Jpn.* – 1981. – Vol. 31, N 5. – P. 883–893.
48. Arteriovenous Malformations of the Brain / R. A. Solomon, E. S. Connolly // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 376, No. 19. – P. 1859–1866.

49. Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation / A.J. Luessenhop, W.T. Spence // *J Am Med Assoc.* — 1960. — Vol. 172. — P. 1153–1155.
50. Association of a polymorphism of the ACVRL1 gene with sporadic arteriovenous malformations of the central nervous system / M. Simon, D. Franke, M. Ludwig, [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2006. – Vol. 104. – P. 945–949.
51. Astrocytes-derived VEGF exacerbates the microvascular damage of late delayed RBI / D. Zhou, X. Huang, Y. Xie [et al.] // *Neuroscience.* – 2019. – Vol. 408. – P. 14–21.
52. Basics and principles in the application of onyx LD liquid embolic system in the endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations / R. Siekmann // *Interv Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 11, Suppl 1. – P. 131-40.
53. Bevacizumab attenuates VEGF-induced angiogenesis and vascular malformations in the adult mouse brain / E.J. Walker, H. Su, F. Shen [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43, N 7. – P. 1925–1930.
54. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes / C. M. Peppiatt, C. Howarth, P. Mobbs, D. Attwell // *Nature.* — 2006. — Vol. 443, № 7112. — P. 700-704.
55. Biology of cerebral arteriovenous malformations with a focus on inflammation / N. Mouchtouris, P. M. Jabbour, R. M. Starke [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2015. — Vol. 35, № 2. — P. 167–175.
56. Brain arteriovenous malformation modeling, pathogenesis, and novel therapeutic targets / W. Chen, E.-J. Choi, C.M. McDougall, H. Su // *Transl. Stroke Res.* – 2014. – Vol. 5. – P. 316–329.
57. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: a response-to- injury paradigm / H. Kim, H. Su, S. Weinsheimer [et al.] // *Acta Neurochir Suppl.* – 2011. – Vol. 111. – P. 83–92.
58. Brain arteriovenous malformation treatment using a combination of Onyx and a new detachable tip microcatheter, SONIC: short-term results / S. Maimon, I.

Strauss, V. Frolov [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. — 2010. — Vol. 31, № 5. — P. 947-954.

59. Brain arteriovenous malformations / M.T. Lawton, W. Rutledge, H. Kim [et al.] // Nat. Rev. Dis. Prim. — 2015. — Vol. 1. — P. 15008.

60. Brain arteriovenous malformations: A review of natural history, pathobiology, and interventions / C.-J. Chen, D. Ding, C.P. Derdeyn [et al.] // Neurology. — 2020. — Vol. 95. — P. 917–927.

61. Brain AVMs-Related microRNAs: Machine learning algorithm for expression profiles of target genes. Review / A. Lucifero, S. Luzzi // Brain Sci. — 2022. — Vol. 12, № 12. — P. 1628.

62. Can induction of systemic hypotension help prevent nidus rupture complicating arteriovenous malformation embolization?: Analysis of underlying mechanism achieved using a theoretical model / T.F. Massoud, G.J. Hademenos, W.L. Young [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. — 2000. — Vol. 21. — P. 1255–1267.

63. Central nervous system pericytes in health and disease / EA. Winkler, RD. Bell, BV. Zlokovic // Nat Neurosci. — 2011. — Vol. 14, N 11. — P. 1398–1405.

64. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology / P. Moftakhar, J. S. Hauptman, D. Malkasian, N. A. Martin // Neurosurg Focus. — 2009. — Vol. 26, № 5. — P. 10.

65. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology / P. Moftakhar, J. S. Hauptman, D. Malkasian, N. A. Martin // Neurosurg Focus. — 2009. — Vol. 26, № 5. — P. E11.

66. Changes in wall shear stress of cerebral arteriovenous malformation feeder arteries after embolization and surgery / A. Alaraj, SF. Shakur, S. Amin-Hanjani [et al.] // Stroke. — 2015. — Vol. 46, N 5. — P. 1216-1220.

67. Chen C.J., Ding D., Derdeyn C.P., Lanzino G., Friedlander R.M., Southerland A.M., Lawton M.T., Sheehan J.P. Brain arteriovenous malformations: A review of natural history, pathobiology, and interventions. Neurology. 2020;95:917–927.

68. Chimaeric analysis reveals role of Pdgf receptors in all muscle lineages / JR. Crosby, RA. Seifert, P. Soriano, DF. Bowen-Pope // *Nat Genet.* – 1998. – Vol. 18, N 4. – P. 385–388.
69. Clinical experience with adenosine for controlled hypotension during cerebral aneurysm surgery / A. Owall, E. Gordon, M. Lagerkranser, C. Lindquist [et al.] // *Anesth Analg.* — 1987. — Vol. 66. — P. 229–234.
70. CNS resident macrophages enhance dysfunctional angiogenesis and circulating monocytes infiltration in brain arteriovenous malformation / L. Ma, X. Zhu, C. Tang [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2024. — Vol. 44, № 6. — P. 925-937.
71. Coexpression of angiogenic factors in brain arteriovenous malformations / T. Hashimoto, Y. Wu, M.T. Lawton [et al.] // *Neurosurgery.* – 2005. – Vol. 56, N 5. – P. 1058–1065.
72. Combined deficiency of Notch1 and Notch3 causes pericyte dysfunction, models CADASIL, and results in arteriovenous malformations / NM. Kofler, H. Cuervo, MK. Uh [et al.] // *J.Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 16449.
73. Common variants in interleukin-1-Beta gene are associated with intracranial hemorrhage and susceptibility to brain arteriovenous malformation / H. Kim, P.G. Hysi, L. Pawlikowska [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 27. – P. 176–182.
74. Comparison of an animal model of arteriovenous malformation with human arteriovenous malformation / J. Tu, A. Karunanayaka, A. Windsor, M. A. Stoodley // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2010. – Vol. 17. – P. 96–102.
75. Comparison of embolization strategies for mixed plexiform and fistulous brain arteriovenous malformations: a computational model analysis of theoretical risks of nidus rupture / MS. Jain, NA. Telischak, JJ. Heit // *Journal of NeuroInterventional Surgery.* – 2022. – Vol. 14. – P. 1213-1219.
76. Complete flow control using transient concurrent rapid ventricular pacing or intravenous adenosine and afferent arterial balloon occlusion during transvenous embolization of cerebral arteriovenous malformations: case series / M. Waqas, RH. Dossani, K. Vakharia [et al.] // *J Neurointerv Surg.* – 2021. – Vol. 13, N 4. – P. 324-330.

77. Constitutively active Notch4 receptor elicits brain arteriovenous malformations through enlargement of capillary-like vessels / P. A. Murphy, T. N. Kim, L. Huang [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2014. — Vol. 111, № 50. — P. 18007–18012.
78. Contemporary endovascular techniques for the curative treatment of cerebral arteriovenous malformations and review of neurointerventional outcomes / P. J. Mosimann, R. Chapot // *J Neurosurg Sci*. — 2018. — Vol. 62, № 4. — P. 505–513.
79. Controlled hypotension with adenosine in cerebral aneurysm surgery / H. Hasegawa, A. Sollevi, M. Lagerkranser [et al.] // *Anesthesiology*. — 1984. — Vol. 61. — P. 400–405.
80. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm / Y. Kanematsu, M. Kanematsu, C. Kurihara [et al.] // *Stroke*. - 2011. - Vol. 42. - P.173-178.
81. Curative Embolization of Small Brain Arteriovenous Malformations by Ethyl Vinyl Alcohol Copolymer: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Ghatge, P. Itti // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, N 7. – P. e27219.
82. Curative endovascular treatment for low-grade Spetzler-Martin brain arteriovenous malformations: a single-center prospective study / C. Iosif, AF. de Lucena, LG. Abreu-Mattos [et al.] // *J Neurointerv Surg*. – 2019. – Vol. 11, N 7. – P. 699-705.
83. Current surgical results with low-grade brain arteriovenous malformations / M. B. Potts, D. Lau, A. A. Abba [et al.] // *J Neurosurg*. — 2015. — Vol. 122, № 4. — P. 912-920.
84. De Novo Arteriovenous Malformation Growth Secondary to Implantation of Genetically Modified Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in the Brain / M. Nakamura, A. Samii, J. M. Lang [et al.] // *Neurosurgery*. — 2016. — Vol. 78. — P. 596–600.
85. De novo arteriovenous malformation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia / Y. Shimoda, T. Osanai, N. Nakayama [et al.] // *J Neurosurg Pediatr*. – 2016. – Vol. 17. – P. 330–335.
86. De Novo Arteriovenous Malformation in a Pediatric Patient: Case Report and Review of the Literature / R. Santos, P. Aguilar-Salinas, J. J. Entwistle [et al.] // *World Neurosurg*. – 2018. – Vol. 111. – P. 341–345.

87. De novo brain arteriovenous malformation after tumor resection: Case report and literature review / A. Lo Presti, J. M. Rogers, N. N. A. Assaad [et al.] // *Acta Neurochir.* — 2018. — Vol. 160. — P. 2191–2197.
88. 'De Novo' Brain AVMs-Hypotheses for Development and a Systematic Review of Reported Cases / IA. Florian, L. Beni, V. Moisoiu // *Medicina (Kaunas).* — 2021. — Vol. 57, N 3. — P. 201.
89. De novo cerebrovascular malformation in the adult mouse after endothelial Alk1 deletion and angiogenic stimulation / W. Chen // *Stroke.* - 2014. — Vol. 45, N 3. — P. 900–902.
90. De novo intracerebral arteriovenous malformations and a review of the theories of their formation / A. Dalton, G. Dobson, M. Prasad, N. Mukerji // *Br. J. Neurosurg.* — 2018. — Vol. 32. — P. 305–311.
91. De novo presentation of an arteriovenous malformation. Case report and review of the literature / L.F. Gonzalez, R.E. Bristol, R.W. Porter, R.F. Spetzler // *J. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 102. — P. 726–729.
92. Defective vascular signaling & prospective therapeutic targets in brain arteriovenous malformations / EA. Winkler, AY. Lu, KP. Raygor [et al.] // *Neurochem Int.* — 2019. — Vol. 126. — P. 126-138.
93. 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. 12594.
94. Dekeuleneer, V. Theranostic advances in vascular malformations / V. Dekeuleneer // *J Invest Dermatol.* — 2020. — Vol. 140, N 4. — P. 756–763.
95. Determination of Predictive Anatomic Parameters for Bleeding of Brain Arteriovenous Malformations by Multidetector CT Angiography / B. Milatović, G. Tasić, I. Nikolić [et al.] // *Acta Clin Croat.* — 2017. — Vol. 56, № 4. — P. 728-732.
96. Development of a cerebral arteriovenous malformation documented in an adult by serial angiography. Case report / JA. Friedman, BE. Pollock, DA. Nichols // *J Neurosurg.* — 2000. — Vol. 93. — P. 1058– 1061.

97. Development of an angiogenesis animal model featuring brain arteriovenous malformation histological characteristics / C. Couquet, F. Maizeroi-Eugène, D. Bresson, [et al.] // *NeuroInterventional Surgery*. – 2017. – Vol. 9, N 2. – P. 204-210.
98. Development of De Novo Arteriovenous Malformation Following Ischemic Stroke: Case Report and Review of Current Literature / A. H. Pabaney, R. A. Rammo, R. A. Tahir, D. Seyfried // *World Neurosurg.* — 2016.
99. Ectopic Recurrence of Arteriovenous Malformation After Radiosurgery: Case Report and Insight Regarding Pathogenesis / M. Kawashima, H. Hasegawa, H. Kurita [et al.] // *World Neurosurg.* – 2020. – Vol. 135. – P. 63–67.
100. Effect of elevation of vascular endothelial growth factor level on exacerbation of hemorrhage in mouse brain arteriovenous malformation / P. Cheng // *J Neurosurg.* – 2020. – Vol. 132, N 5. – P. 1566–1573.
101. Effectiveness of Preradiosurgical Embolization with NBCA for Arteriovenous Malformations - Retrospective Outcome Analysis in a Japanese Registry of 73 Patients (J-REAL study) / S. Miyachi, T. Izumi, T. Satow [et al.] // *Neurointervention*. — 2017. — Vol. 12, № 2. — P. 100-109.
102. Effects of Preoperative Embolization on Spetzler-Martin Grade I and II Arteriovenous Malformations: A Propensity-Adjusted Analysis / JS. Catapano, VM. Srinivasan, K. Rumalla [et al.] // *Neurosurgery*. – 2022. – Vol. 90, N 1. – P. 92-98.
103. Elevated Expression of VEGF-C and Its Receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3, in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy / F. J. Sun, Y. J. Wei, S. Li [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* – 2016. – Vol. 59. – P. 241–250.
104. Embolic Agents and Microcatheters for Endovascular Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations / M. J. Triano, J. Lara-Reyna, A. J. Schupper, K. A. Yaeger // *World Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 141. – P. 383–388.
105. Embolization of brain arteriovenous malformations with intent to cure: a systematic review / EM. Wu, TY. El Ahmadieh, CM. McDougall [et al.] // *J Neurosurg.* – 2019. – Vol. 132, N 2. – P. 388-399.
106. Embolization of cerebral arteriovenous malformations achieved with polyvinyl alcohol particles: angiographic reappearance and complications / T. Sorimachi,

T. Koike, S. Takeuchi [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 1999. – Vol. 20, No. 7. – P. 1323-1328.

107. Embolization of nidus of brain arteriovenous malformations with n-butyl cyanoacrylate / GM. Debrun, V. Aletich, JI. Ausman [et al.] // Neurosurgery. – 1997. – Vol. 40. – P. 112–121.

108. Embolization-induced angiogenesis in cerebral arteriovenous Malformations / TJ. Buell, D. Ding, R. Starke [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2014. – Vol. 21. – P. 1866–1871.

109. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations / S. Mullan, S. Mojtahedi, D. L. Johnson, R. L. Macdonald // J Neurosurg. — 1996. — Vol. 85. — P. 1–8.

110. Endothelial Notch signaling is upregulated in human brain arterio-venous malformations and a mouse model of the disease / P. A. Murphy, G. Lu, S. Shiah [et al.] // Lab Invest. — 2009. — Vol. 89, № 9. — P. 971–982.

111. Endothelial Notch4 signaling induces hallmarks of brain arteriovenous malformations in mice / P. A. Murphy, M. T. Lam, X. Wu [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2008. — Vol. 105, № 31. — P. 10901–10906.

112. Endothelial Smad4 maintains cerebrovascular integrity by activating N-cadherin through cooperation with Notch / F. Li, Y. Lan, Y. Wang [et al.] // Dev. Cell. — 2011. — Vol. 20. — P. 291–302.

113. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis / H. Gerhardt, C. Betsholtz // Cell Tissue Res. – 2003. – Vol. 314, N 1. – P. 15-23.

114. Endovascular transvenous cure for ruptured brain arteriovenous malformations in complex cases with high Spetzler-Martin grades / C. Iosif, GA. Mendes, S. Saleme [et al.] // J Neurosurg. – 2015. – Vol. 122, N 5. – P. 1229-1238.

115. Endovascular Treatment for Low-Grade (Spetzler-Martin I-II) Brain Arteriovenous Malformations / H. Baharvahdat, R. Blanc, R. Fahed [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2019. – Vol. 40, N 4. – P. 668-672.

116. Endovascular treatment in the multimodality management of brain arteriovenous malformations: report of the Society of NeuroInterventional Surgery

Standards and Guidelines Committee / R. De Leacy, SA. Ansari, CM. Schirmer [et al.] // J Neurointerv Surg. – 2022. – Vol. 14, N 11. – P. 1118-1124.

117. 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.] // Eur Radiol. — 2013. — Vol. 23, № 10. — P. 2838-2845.

118. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course / I. Saatci, S. Geyik, K. Yavuz, H. S. Cekirge // J Neurosurg. – 2011. – Vol. 115, No. 1. – P. 78-88.

119. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations: clinical outcomes of patients included in the registry of a pragmatic randomized trial / J. Raymond, J.-C. Gentric, E. Magro [et al.] // J Neurosurg. – 2022. – Vol. 138, N. 5. – P. 1393-1402.

120. Endovascular treatment of cerebellar arteriovenous malformations: A single-center experience of 75 consecutive patients / Y. Sun, Q. Chang, W. You, [et al.] // Neurol India. – 2020. – Vol. 68, No. 2. – P. 440-447.

121. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations with emphasis on the curative role of embolization / A. Valavanis, A. Pangalu, M. Tanaka // Interv neuroradiol. - 2005. - Vol. 5, № 11. – P. 37-41.

122. Epidemiology of ruptured brain arteriovenous malformation: a National Cohort Study in Korea / T. Kim, OK. Kwon, JS. Bang [et al.] // J Neurosurg. – 2018. – N 1. - P. 1-6.

123. Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angioarchitectural characteristics / F. Turjman, T.F. Massoud, J.W. Sayre [et al.] // Am. J. Neuroradiol. - 1995. - Vol.16, №2. - P. 345-350.

124. Evidence for endothelial-to-mesenchymal transition in human brain arteriovenous malformations / L.D. Shoemaker, A.K. McCormick, B.M. Allen, S.D. Chang // Clin. Transl. Med. – 2020. – Vol. 10. – P. 99.

125. Excess vascular endothelial growth factor-A disrupts pericyte recruitment during blood vessel formation / J. Darden, L.B. Payne, H. Zhao, J.C. Chappell // *Angiogenesis*. – 2019. – Vol. 22, N 1. – P. 167-183.
126. Excessive vascular sprouting underlies cerebral hemorrhage in mice lacking $\alpha V\beta 8$ -TGF β signaling in the brain / T.D. Arnold, C. Niaudet, M.F. Pang [et al.] // *Development*. – 2014. – Vol. 141. – P. 4489–4499.
127. Experimental evaluation of a tissue adhesive as an agent for the treatment of aneurysms and arteriovenous anomalies / P.H. Zanetti, F.E. Sherman // *J Neurosurg*. – 1972. – Vol. 36. – P. 72–79.
128. Exploiting ubiquitin ligase cereblon as a target for small-molecule compounds in medicine and chemical biology / T. Ito, Y. Yamaguchi, H. Handa // *Cell Chem Biol*. – 2021. – Vol. 28, N 7. – P. 987–999.
129. Expression of hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor in response to venous hypertension / Y. Zhu, M.T. Lawton, R. Du [et al.] // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 59, N 3. – P. 687-696.
130. Expression of integrins in cerebral arteriovenous and cavernous malformations / A. Seker, Ö. Yildirim, Ö. Kurtkaya [et al.] // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 58, No. 1. – P. 159-168.
131. Expression of myosin heavy chain isoforms by smooth muscle cells in cerebral arteriovenous malformations / K. Hoya, A. Asai, T. Sasaki [et al.] // *Acta Neuropathol*. – 2003. – Vol. 105, N 5. – P. 455–461.
132. Expression of platelet-derived growth factor ligand and receptor in cerebral arteriovenous and cavernous malformations / O. Yildirim, A. Bicer, A. Ozkan [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2010. – Vol. 17, N 12. – P. 1557–1562.
133. Expressions of angiogenesis associated matrix metalloproteinases and extracellular matrix proteins in cerebral vascular malformations / A. Bicer, B. Guclu, A. Ozkan, [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2010. – Vol. 17. – P. 232–236.
134. Extracranial arteriovenous malformations: towards etiology-based therapeutic management / J. Coulie, E. Seront, M. Vikkula, L.M. Boon // *J Clin Invest*. – 2025. – Vol. 135, N 6. – P. e172837.

135. First Experience in the Control of the Venous Side of the Brain AVM / S. Waldeck, R. Chapot, C. von Falck [et al.] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10, N 24. – P. 5771.
136. Fluid forces control endothelial sprouting / J.W. Song, L.L. Munn // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108. – P. 15342–15347.
137. Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformation / H. Kim, D.A. Marchuk, L. Pawlicowska [et al.] // J. of clinical neurosci. – 2014. – Vol. 21, N 11. – P. 1866-1871.
138. Genome-wide association study of sporadic brain arteriovenous malformations / S. Weinsheimer, N. Bendjilali, J. Nelson [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2016. – Vol. 87. – P. 916–923.
139. Glue, Onyx, Squid or PHIL? Liquid Embolic Agents for the Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas / DF. Vollherbst, R. Chapot, M. Bendszus, MA. Möhlenbruch // Clin Neuroradiol. – 2022. – Vol. 32, N 1. – P. 25-38.
140. Hemodynamic aspects of cerebral arteriovenous malformations / H. Nornes, A. Grip // J Neurosurg. — 1980. — Vol. 53. — P. 456–64.
141. Hemorrhage rates and risk factors in the natural history course of brain arteriovenous malformations / W. C. Rutledge, N. U. Ko, M. T. Lawton, H. Kim // Transl Stroke Res. – 2014. – Vol. 5, No. 5. – P. 538-542.
142. Human brain arteriovenous malformations are associated with interruptions in elastic fibers and changes in collagen content / Y. Guo, SW. Qumu, OA. Nacar [et al.] // Turk Neurosurg. – 2013. – Vol. 23, N 1. – P. 10–15.
143. Hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells involves VEGF-mediated changes in the expression of zonula occludens-1 / S. Fischer, M. Wobben, HH. Marti [et al.] // Microvasc Res. – 2002. – Vol. 63, N 1. – P. 70-80.
144. Imaging of Cerebral Arteriovenous Malformations and Arteriovenous Fistulas and Occlusion Control Using Intraoperative 3-Dimensional Rotational Fluoroscopy / T. Linsenmann, N. Lilla, C. Stetter [et al.] // World Neurosurg. — 2018. — Vol. 117. — P. 500-506.

145. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992 / R.D. Brown, D.O. Wiebers, J.C. Torner, M.W. O'Fallon // *Neurology*. – 1996. – Vol. 46. – P. 949–952.
146. Incidence and risk factors of epilepsy following brain arteriovenous malformation rupture in adult patients / G. Guillaumet, E. Shotar, F. Clarençon [et al.] // *J. Neurol.* – 2022. – Vol. 269. – P. 6342–6353.
147. Increased expression of angiogenic factors in cultured human brain arteriovenous malformation endothelial cells / M. Xu, H. Xu, Z. Qin [et al.] // *Cell Biochem Biophys*. – 2014. – Vol. 70, N 1. – P. 443–437
148. Increased tissue perfusion promotes capillary dysplasia in the ALK1-deficient mouse brain following VEGF stimulation / Q. Hao, H. Su, DA. Marchuk [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2008. – Vol. 295, N 6. – P. 2250–2256.
149. Initial experience with the Scepter Mini dual-lumen balloon for transophthalmic artery embolization of anterior cranial fossa dural arteriovenous fistulae / B. Pulli, E. S. Sussman, V. Mayercik [et al.] // *J Neurointerv Surg*. — 2020. — Vol. 12, № 11. — P. 1132–1136.
150. Intention to treat analysis of Spetzler- Martin grade IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm / P.P. Han, A. Ponce, R.F. Spetzler // *J Neurosurg*. – 2003. – Vol. 98, №1. – P. 3–7
151. Interplay between VEGF and Nrf2 regulates angiogenesis due to intracranial venous hypertension / L. Li, H. Pan, H. Wang, [et al.] // *Sci Rep*. — 2016. — Vol. 6. — P. 37338.
152. Interventional embolization combined with surgical resection for treatment of extracranial AVM of the head and neck: A monocentric retrospective analysis / D. Lilje, M. Wiesmann, D. Hasan [et al.] // *PLoS One*. — 2022. — Vol. 17, № 9. — P. e0273018.
153. Intracranial 4D flow MRI: toward individualized assessment of arteriovenous malformation hemodynamics and treatment-Induced changes / SA. Ansari, S. Schnell, T. Carroll [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2013. – Vol. 34, N 10. – P. 1922–1928.

154. Ionizing radiation modulates vascular endothelial growth factor expression through STAT3 signaling pathway in rat neonatal primary astrocyte cultures / G. Zhou, Y. Xu, B. He [et al.] // *Brain Behav.* – 2020. – Vol. 10. – P. e01529.
155. Key biomarkers in cerebral arteriovenous malformations: Updated review / H. Tanzadehpanah, MHS. Modaghegh, H. Mahaki // *J Gene Med.* – 2023. – Vol. 25, No. 12. – P. e3559.
156. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis / M. Hellstrom, H. Gerhardt, M. Kalen [et al.] // *J Cell Biol.* – 2001. – Vol. 153, N 3. – P. 543–553.
157. Le N, Li Y, Walker G, Nguyen BN, Bornak A, Deo SK, Velazquez OC, Liu ZJ Arteriovenous Malformations (AVMs): Molecular Pathogenesis, Clinical Features, and Emerging Therapeutic Strategies..*Biomolecules.* 2025 Nov 27;15(12):1661.
158. Le N, Li Y, Walker G, Nguyen BN, Bornak A, Deo SK, Velazquez OC, Liu ZJ Arteriovenous Malformations (AVMs): Molecular Pathogenesis, Clinical Features, and Emerging Therapeutic Strategies..*Biomolecules.* 2025 Nov 27;15(12):1661. doi: 10.3390/biom15121661. Review.
159. Living with a Brain AVM: A Quality of Life Assessment / P. Orosz, Á. Vadász, D. S. Veres [et al.] // *Acta Neurochir Suppl.* — 2021. — Vol. 132. — P. 71-76.
160. Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations / A. Laakso, R. Dashti, J. Seppänen [et al.] // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 63, N 2. – P. 244-253.
161. Loss of endothelial endoglin promotes high-output heart failure through peripheral arteriovenous shunting driven by VEGF signaling / S. Tual-Chalot, M. Garcia-Collado, R. E. Redgrave [et al.] // *Circulation Research.* – 2020. – Vol. 126. – P. 243–257.
162. Loss of Notch signalling induced by Dll4 causes arterial calibre reduction by increasing endothelial cell response to angiogenic stimuli / R. Benedito, A. Trindade, M. Hirashima [et al.] // *BMC Dev Biol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 117.

163. Loss of the transcription factor RBPJ induces disease-promoting properties in brain pericytes / R. Diéguez-Hurtado // Nat Commun. – 2019. – Vol. 10, N 1. – P. 2817.
164. Management of brain arteriovenous malformations: a scientific statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association / CP. Derdeyn, GJ. Zipfel, FC. Albuquerque [et al.] // Stroke. – 2017. – Vol. 48, N 8. – P. 200-224.
165. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial / JP. Mohr, JR. Overbey, A. Hartmann [et al.] // Lancet Neurol. – 2020. – Vol. 19, N 7. – P. 573-581.
166. MicroRNA-137 and microRNA-195* inhibit vasculogenesis in brain arteriovenous malformations / J. Huang, J. Song, M. Qu [et al.] // Ann Neurol. – 2017. – Vol. 82, N 3. – P. 371-384.
167. Molecular and cellular biology of cerebral arteriovenous malformations: a review of current concepts and future trends in treatment / L. Rangel-Castilla, J. J. Russin, E. Martinez-Del-Campo [et al.] // Neurosurg Focus. — 2014. — Vol. 37, № 3. — P. E1.
168. Molecular Signature of Brain Arteriovenous Malformation Hemorrhage: A Systematic Review / M. R. Schola Germans, W. Sun, M. Sebök [et al.] // World Neurosurg. – 2022. – Vol. 157. – P. 143-151.
169. Monocentric pilot trial evaluating the safety and efficacy of Trametinib in arteriovenous malformations that are refractory to standard care / J. Coulie // Paper presented at: ISSVA World Congress 2022. - Vancouver, Canada, 2022.
170. Multicenter assessment of morbidity associated with cerebral arteriovenous malformation hemorrhages / K. Fukuda, M. Majumdar, H. Masoud [et al.] // J. NeuroInterventional Surg. – 2016. – Vol. 9. – P. 664–668.
171. Multiplug flow control technique as a novel transarterial curative approach for the endovascular treatment of cerebrovascular malformations / HS. Cekirge, I. Saatci // BMJ Case Rep. – 2021. – Vol. 14, N 5. – P. 1-3.

172. Mural Cells: Potential therapeutic targets to bridge cardiovascular disease and neurodegeneration / A. Lin, N. J. Peiris, H. Dhaliwal [et al.] // *Cells*. — 2021. — Vol. 10, № 3. — P. 593.

173. National reduction in cerebral arteriovenous malformation treatment correlated with increased rupture incidence / E. Luther, D.J. McCarthy, J. Burks [et al.] // *J Neurointerv Surg*. — 2023. — Vol. 15, № 8. — P. 735-740.

174. n-Butyl 2-cyanoacrylate – Substitute for IBCA in interventional neuroradiology: Histopathologic and polymerization time studies / MF. Brothers, JC. Kaufmann, AJ. Fox, JP. Deveikis // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 1989. – Vol. 10. – P. 777–786.

175. N-Butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations: Results of a prospective, randomized, multi-center trial / The n-BCA Trial Investigators // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2002. – Vol. 23, No. 5. – P. 748–755.

176. Neurologic applications of whole-brain volumetric multidetector computed tomography / K. V. Snyder, M. Mokin, V. E. Bates // *Neurol Clin*. – 2014. – Vol. 32, No. 1. – P. 237-51.

177. Neuropilin 1 balances beta8 integrin-activated TGFbeta signaling to control sprouting angiogenesis in the brain / S. Hirota, T.P. Clements, L.K. Tang [et al.] // *Development*. – 2015. – Vol. 142. – P. 4363–4373.

178. Neurovascular communication during CNS development / I. Paredes, P. Himmels, C. Ruiz de Almodovar // *Dev. Cell*. — 2018. — Vol. 45. — P. 10–32.

179. New and emerging targeted therapies for vascular malformations / A.V. Damme, E. Seront, V. Dekeuleneer [et al.] // *Am J Clin Dermatol*. – 2020. – Vol. 21, N 5. – P. 657–668.

180. New model of tumor angiogenesis: dynamic balance between vessel regression and growth mediated by angiopoietins and VEGF / J. Holash, SJ. Wiegand, GD. Yancopoulos // *Oncogene*. – 1999. – Vol. 18, N 38. – P. 5356-5362.

181. Nonischemic cerebral venous hypertension promotes a pro-angiogenic state through HIF-1 downstream genes and leukocyte-derived MMP-9 / P. Gao, Y. Zhu, F. Ling [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2009. – Vol. 29, N 8. – P. 1482-1490.

182. Notch signaling in blood vessels: who is talking to whom about what? / JJ. Hofmann, ML. Iruela-Arispe // *Circ Res.* – 2007. – Vol. 100, N 11. – P. 1556–1568.
183. Notch signaling in the vasculature / T. Gridley // *Curr Top Dev Biol.* – 2010. – Vol. 92. – P. 277–309.
184. Notch1 signaling is activated in brain arteriovenous malformation in humans / Q. Zhu Ge, M. Zhong, W. Zheng [et al.] // *Brain.* – 2009. – Vol. 132, N Pt 12. – P. 3231–3241.
185. Notch3 Is necessary for blood vessel integrity in the central nervous system / TL. Henshall, A. Keller, L. He [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – Vol. 35, N 2. – P. 409–420.
186. Notch4 normalization reduced blood vessel size in arterio-venous malformations / P. A. Murphy, T. N. Kim, G. Lu [et al.] // *Sci Transl Med.* — 2012. — Vol. 4, № 117. — P. 117–118.
187. Novel brain arteriovenous malformation mouse models for type 1 hereditary hemorrhagic telangiectasia / EJ. Choi, W. Chen, K. Jun [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, N 2. – P. e88511.
188. Novel multimodality imaging techniques for diagnosis and evaluation of arteriovenous malformations / M. Mokin, T.M. Dumont, E.I. Levy // *Neurol Clin.* — 2014. — Vol. 32, № 1. — P. 225–236.
189. Nrarp coordinates endothelial Notch and Wnt signaling to control vessel density in angiogenesis / L. K. Phng, M. Potente, J. D. Leslie [et al.] // *Dev Cell.* — 2009. — Vol. 16, № 1. — P. 70–82.
190. Onyx embolization using dual-lumen balloon catheter: Initial experience and technical note / S. Paramasivan, Y. Niimi, J. Fifi, A. Berenstein // *Jornal of Neuroradiology.* — 2013. — Vol. 40. — P. 294–303.
191. Overexpression of activin receptor-like kinase 1 in endothelial cells suppresses development of arteriovenous malformations in mouse models of hereditary hemorrhagic telangiectasia / Y.H. Kim, N.V. Phuong, S.W. Choe [et al.] // *Circ. Res.* - 2020. – Vol. 127, N 9. – P. 1122–1137.

192. Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformations / M. Komiyama // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. – 2016. – Vol. 56, N 6. – P. 317-325.
193. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice / P. Lindahl, B. R. Johansson, P. Leveen, C. Betsholtz // *Science*. — 1997. — Vol. 277, № 5323. — P. 242–245.
194. Pericyte structure and distribution in the cerebral cortex revealed by high-resolution imaging of transgenic mice / DA. Hartmann, RG. Underly, RI. Grant [et al.] // *Neurophotonics*. – 2015. – Vol. 2, N 4. – P. 041402.
195. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis / R. Daneman, L. Zhou, AA. Kebede, BA. Barres // *Nature*. – 2010. – Vol. 468, N 7323. – P. 562-566.
196. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging / RD. Bell, EA. Winkler, AP. Sagare [et al.] // *Neuron*. – 2010. – Vol. 68, N 3. – P. 409–427.
197. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging / R.D. Bell, E.A. Winkler, A.P. Sagare [et al.] // *Neuron*. – 2010. – Vol. 68, N 3. – P. 409-427.
198. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways / M. D. Sweeney, S. Ayyadurai, B. V. Zlokovic // *Nat Neurosci*. – 2016. – Vol. 19, No. 6. – P. 771-783.
199. Pericytes regulate VEGF-induced endothelial sprouting through VEGFR1 / HM. Eilken, R. Diéguez-Hurtado, I. Schmidt [et al.] // *Nat Commun*. – 2017. – Vol. 8, N 1. – P. 1574.
200. Perinidal Dilated Capillary Networks in Cerebral Arteriovenous Malformations / S. Sato, N. Kodama, T. Sasaki [et al.] // *Neurosurgery*. – 2004. – Vol. 54. – P. 163–170.
201. Perioperative Complications of Transvenous Embolization of Ruptured Intracranial Arteriovenous Malformations / Y. He, W. Bai, B. Xu [et al.] // *Front Neurol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 873186.

202. Perlecan domain V is upregulated in human brain arteriovenous malformation and could mediate the vascular endothelial growth factor effect in lesional tissue / MP. Kahle, B. Lee, T. Pourmohamad [et al.] // *NeuroReport*. – 2012. – Vol. 23. N 10. – P. 627-630.

203. Plasma levels of vascular endothelial growth factor after treatment for cerebral arteriovenous malformations / GH. Kim, DK. Hahn, CP. Kellner [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, N 8. – P. 2274–2279.

204. Platelet-derived growth factor B chain is a novel target gene of cocaine-mediated Notch1 signaling: implications for HIV-associated neurological disorders / H. Yao, M. Duan, G. Hu, S. Buch [et al.] // *J Neurosci Meth*. – 2011. – Vol. 31, N 35. – P. 12449–12454.

205. Polymorphisms in transforming growth factor-beta-related genes ALK1 and ENG are associated with sporadic brain arteriovenous malformations / L. Pawlikowska, M. N. Tran, A. S. Achrol [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36. — P. 2278–2280.

206. Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor A gene and susceptibility to sporadic brain arteriovenous malformation in a Chinese population / H. Chen, Y. Gu, W. Wu [et al.] // *J. Clin. Neurosci*. – 2011. – Vol. 18. – P. 549–553

207. Postnatal development of arteriovenous malformations / R.L. Jeffree, M.A. Stoodley // *Pediatr. Neurosurg*. – 2009. – Vol. 45. – P. 296–304.

208. Postnatal growth and development of a cerebral arteriovenous malformation on serial magnetic resonance imaging in a child with hemangiomatosis. Case report / J. K. Song, Y. Niimi, M. J. Kupersmith, A. Berenstein // *J. Neurosurg*. – 2007. – Vol. 106. – P. 384–387.

209. Predictive value of mri in diagnosing brain avm recurrence after angiographically documented exclusion in children / A. Jhaveri, A. Amirabadi, P. Dirks [et al.] // *Am. J. Neuroradiol*. – 2019. – Vol. 40. – P. 1227–1235.

210. Predictors of neurological deficit after endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations and functional repercussions in prospective follow-up / J. Jordan, JC. Llibre, F. Vazquez // *Neuroradiol J*. – 2014. – Vol. 27, N 6. – P. 718-724.

211. Predictors of total obliteration in endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations / J. A. Jordan, J. C. Llibre, F. Vazquez, R. M. Rodríguez // *Neuroradiol J.* – 2014. – Vol. 27, N 1. – P. 108–114.

212. Preoperative embolisation of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis / C. Brosnan, M. Amoo, M. Javadpour // *Neurosurg Rev.* – 2022. – Vol. 45, N 3. – P. 2051-2063.

213. Preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations with silk suture and particles: technical considerations and outcomes / JR. Conger, D. Ding, DM. Raper [et al.] // *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* – 2016. – Vol. 18, N 2. – P. 90-99.

214. Preradiosurgery embolization in reducing the postoperative hemorrhage rate for patients with cerebral arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis / X. Jiang, Z. Zhao, Y. Zhang [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2021. – Vol. 44, N 6. – P. 3197-3207.

215. Present state of microneurosurgery of cerebral arteriovenous malformations / J. Hernesniemi, R. Romani, M. Lehecka [et al.] // *Acta Neurochir Suppl.* – 2010. – Vol. 107. – P. 71-76.

216. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: A community based study in Scotland using capture-recapture analysis / R. Al-Shahi, J.S.Y. Fang, S.C. Lewis, C.P. Warlow // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 73. – P. 547–551.

217. Proliferation activity is significantly elevated in partially embolized cerebral arteriovenous malformations / I. E. Sandalcioğlu, S. Asgari, D. Wende [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2010. – Vol. 30, No. 4. – P. 396-401.

218. Proof-of-concept single-arm trial of bevacizumab therapy for brain arteriovenous malformation / R. Muster, N. Ko, W. Smith [et al.] // *BMJ Neurol Open.* — 2021. — Vol. 3, № 1. — P. e000114.

219. Quantitative assessment of changes in cerebral arteriovenous malformation hemodynamics after embolization / A. Alaraj, S. Amin-Hanjani, SF. Shakur [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46, N 4. – P. 942-947.

220. Quantitative evaluation of arteriovenous malformation hemodynamic changes after endovascular treatment using parametric color coding: A case series study

/ R. Rivera, J. G. Sordo, D. Echeverria [et al.] // Interv Neuroradiol. — 2017. — Vol. 23, № 6. — P. 650-655.

221. Quantitative evaluation of hemodynamics after partial embolization of brain arteriovenous malformations / Z. Li, Y. Chen, P. Chen [et al.] // J Neurointerv Surg. — 2022. — Vol. 14, № 11. — P. 1112-1117.

222. Radiosurgery-Based AVM Scale Is Proposed for Combined Embolization and Gamma Knife Surgery for Brain Arteriovenous Malformations / X. Meng, H. He, P. Liu [et al.] // Front. Neurol. — 2021. — Vol. 12. — P. 647167.

223. Recent Advances in Basic Research for Brain Arteriovenous Malformation / LB. Do Prado, C. Han, SP. Oh, H. Su // Int J Mol Sci. — 2019. — Vol. 20, N 21. — P. 5324.

224. Recurrent Brain Arteriovenous Malformations (AVMs): A Systematic Review / T. J. Sorenson, W. Brinjikji, C. Bortolotti [et al.] // World Neurosurg. — 2018. — Vol. 116. — P. 856–866.

225. Redefined role of angiogenesis in the pathogenesis of dural arteriovenous malformations / M. T. Lawton, R. Jacobowitz, R. F. Spetzler // J Neurosurg. — 1997. — Vol. 87, № 2. — P. 267-274.

226. Reduced mural cell coverage and impaired vessel integrity after angiogenic stimulation in the Alk1-deficient brain / W. Chen, Y. Guo, EJ. Walker [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2013. — Vol. 33, N 2. — P. 305–310.

227. Reductions in brain pericytes are associated with arteriovenous malformation vascular instability / EA. Winkler, H. Birk, JK. Burkhardt [et al.] // J Neurosurg. — 2018. — Vol. 129, N 6. — P. 1464-1474.

228. Regional blood flow in the normal and ischemic brain is controlled by arteriolar smooth muscle cell contractility and not by capillary pericytes / RA. Hill, L. Tong, P. Yuan [et al.] // Neuron. — 2015. — Vol. 87, N 1. — P. 95-110.

229. Regulation of angiogenesis by homotypic and heterotypic notch signalling in endothelial cells and pericytes: from basic research to potential therapies / R. C. Sainson, A. L. Harris // Angiogenesis. — 2008. — Vol. 11, No. 1. — P. 41-51.

230. Relationships between hemorrhage, angioarchitectural factors and collagen of arteriovenous malformations / H. Niu, Y. Cao, X. Wang [et al.] // *Neurosci Bull.* — 2012. — Vol. 28, № 5. — P. 595–605.

231. Responses to ARUBA: a systematic review and critical analysis for the design of future arteriovenous malformation trials / E. Magro, J.C. Gentric, T.E. Darsaut [et al.] // *J Neurosurg.* — 2017. — Vol. 126, № 2. — P. 486–494.

232. Revised perspective of cerebral arteriovenous malformation / M. Komiyama // *Jpn. J. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 20. – P. 4–11.

233. Risk factors for hemorrhage of brain arteriovenous malformation / S. S. Shaligram, E. Winkler, D. Cooke, H. Su // *CNS Neurosci Ther.* – 2019. – Vol. 25, No. 10. – P. 1085–1095.

234. Risk factors for hemorrhage of brain arteriovenous malformation / S. S. Shaligram, E. Winkler, D. Cooke, H. Su // *CNS Neurosci Ther.* – 2019. – Vol. 25, No. 10. – P. 1085–1095.

235. RNA-sequencing highlights inflammation and impaired integrity of the vascular wall in brain arteriovenous malformations / A.J. Hauer, R. Kleinloog, F. Giuliani [et al.] // *Stroke.* - 2020. – Vol. 51. – P. 268–274.

236. Role of endothelial PDGFB in arterio-venous malformations pathogenesis / Y. Lin, J. Gahn, K. Banerjee [et al.] // *Angiogenesis.* — 2024. — Vol. 27, № 2. — P. 193–209.

237. Roles of macrophages in flow- induced outward vascular remodeling / Y. Nuki, M.M. Matsumoto, E. Tsang [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2009. — Vol. 29, № 3. — P. 495–503.

238. Roles of matrix metalloproteinases in flow-induced outward vascular remodeling / R. Ota, C. Kurihara, T. L. Tsou [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2009. — Vol. 29, № 9. — P. 1547–1558.

239. Roles of matrix metalloproteinases in flow-induced outward vascular remodeling / W.L. Young, Y. Yeghiazarians, M. Chang [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29, N 9. – P. 1547–1558.

240. Safety and effectiveness of first-line endovascular management of low-grade brain arteriovenous malformations : single center experience in 145 patients / M. Talaat, E. Shotar, K. Premat [et al.] // Clin Neuroradiol. – 2022. – Vol. 32, No. 4. – P. 1019-1029.
241. Schisandrin B displays a protective role against primary pulmonary hypertension by targeting transforming growth factor beta1 / J. Wu, J. Jia, L. Liu [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. - 2017. – Vol. 11. – P. 148–157.
242. Scottish intracranial vascular malformation study collaborators : prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the scottish intracranial vascular malformation study (SIVMS) / R. Al-Shahi, JJ. Bhattacharya, DG. Currie [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1163– 1169.
243. Seizure control for intracranial arteriovenous malformations is directly related to treatment modality: A meta-analysis / J.F. Baranoski, R.A. Grant, L. Hirsch [et al.] // J. NeuroInterventional Surg. – 2013. – Vol. 6. – P. 684–690.
244. Selective arterial temporary flow arrest with balloons during transvenous embolization for the treatment of brain arteriovenous malformations: a feasibility study with MRI-monitored adverse events / C. Iosif, JA. Almeida Filho, CE. Gilbert [et al.] // J Neurointerv Surg. – 2022. – Vol. 14, N 12. – P. 1234-1238.
245. Serial antenatal sonographic observation of cerebral dural sinus malformation / M. Komiyama, T. Ishiguro, S. Kitano [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2004. – Vol. 25. – P. 1446– 1448.
246. Significance of factors contributing to surgical complications and to late outcome after elective surgery of cerebral arteriovenous malformations / C. Schaller, J. Schramm, D. Haun // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1998. – Vol. 65. – P. 547–554.
247. Silastic sphere embolization of intracranial arteriovenous malformations / CB. Wilson, BM. Stein. - Intracranial Arteriovenous Malformations. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988. – P. 274–294.
248. Single nucleotide polymorphisms associated with sporadic brain arteriovenous malformations: where do we stand? / C. L. Sturiale, A. Puca, P. Sebastiani [et al.] // Brain. – 2013. – Vol. 136. – P. 665–681.

249. SMAD4 deficiency leads to development of arteriovenous malformations in neonatal and adult mice / YH. Kim, SW. Choe, MY. Chae [et al.] // J Am Heart Assoc. — 2018. — Vol. 7, N 21. — P. e009514.
250. SMAD4 prevents flow induced arteriovenous malformations by inhibiting casein kinase 2 / R. Ola, S. H. Kunzel, F. Zhang [et al.] // Circulation. — 2018. — Vol. 138. — P. 2379–2394.
251. Somatic Mosaicism in the Pathogenesis of de novo Cerebral Arteriovenous Malformations: A Paradigm Shift Implicating the RAS-MAPK Signaling Cascade. Review / K. Peterson, S. Coffman, A. Zehri [et al.] // Cerebrovasc Dis. — 2021. — Vol. 50, № 2. — P. 231-238.
252. Somatic mutations in intracranial arteriovenous malformations / J.A. Goss, A.Y. Huang, E. Smith [et al.] // PLoS ONE. — 2019. — Vol. 14. — P. e0226852.
253. Spontaneous disappearance of intracranial arteriovenous malformation after living-donor liver transplantation: A case report / Y. Shimoda, S. Kuroda, D. Kashiwazaki [et al.] // No Shinkei Geka. — 2011. — Vol. 39. — P. 589–594.
254. State of the Art in the Role of Endovascular Embolization in the Management of Brain Arteriovenous Malformations-A Systematic Review / M. Pinkiewicz, M. Pinkiewicz, J. Walecki, M. Zawadzki // J Clin Med. — 2022. — Vol. 11, № 23. — P. 7208.
255. Stereotactic radiosurgery alone or combined with embolization for brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis / D. Russell, T. Peck, D. Ding [et al.] // J Neurosurg. — 2018. — Vol. 128, No. 5. — P. 1338-1348.
256. Stereotactic Radiosurgery With Versus Without Embolization for Brain Arteriovenous Malformations / J. P. Sheehan // Neurosurgery. — 2021. — Vol. 88, No. 2. — P. 313-321.
257. Superselective arteriographic embolization by the femoral route in neuroradiology. Study of 50 cases. 3. Embolization in craniocerebral pathology / R. Djindjian, J. Cophignon, J. Rey Theron [et al.] // Neuroradiology. — 1973. — Vol. 6. — P. 143–152.

258. Sustained inflammation after pericyte depletion induces irreversible blood-retina barrier breakdown / S. Ogura // JCI Insight. — 2017. — Vol. 2, № 3. — P. e90905.

259. Systemic expression of matrix metalloproteinase-9 in patients with cerebral arteriovenous malformations / R.M. Starke, R.J. Komotar, B.Y. Hwang, [et al.] // Neurosurgery. — 2010. — Vol. 66. — P. 343–348.

260. Targeting the TGFbeta pathway with galunisertib, a TGFbetaRI small molecule inhibitor, promotes anti-tumor immunity leading to durable, complete responses, as monotherapy and in combination with checkpoint blockade / R.B. Holmgaard, D.A. Schaer, Y. Li [et al.] // J. Immunother. Cancer. - 2018. — Vol. 6. — P. 47.

261. TGF-beta-induced endothelial to mesenchymal transition in disease and tissue engineering / J. Ma, G. Sanchez-Duffhues, M. J. Goumans, P. Ten Dijke // Front. Cell Dev. Biol. — 2020. — Vol. 8. — P. 260.

262. Thalidomide inhibits angiogenesis via downregulation of VEGF and angiopoietin-2 in Crohn's Disease / L. Wang, S. Wang, A. Xue [et al.] // Inflammation. — 2021. — Vol. 44, N 2. — P. 795–807.

263. Thalidomide reduces hemorrhage of brain arteriovenous malformations in a mouse model / W. Zhu, W. Chen, D. Zou [et al.] // Stroke. — 2018. — Vol. 49, N 5. — P. 1232–1240.

264. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia / F. Lebrin // Nat Med. — 2010. — Vol. 16, № 4. — P. 420–428.

265. The diagnosis and management of brain arteriovenous malformations / R. L. Novakovic, M. A. Lazzaro, A. C. Castonguay, O. O. Zaidat // Neural Clin. — 2013. — Vol. 31. — P. 749–763.

266. The effect of preoperative embolization and flow dynamics on resection of brain arteriovenous malformations / GF. Donzelli, J. Nelson, D. McCoy [et al.] // J Neurosurg. — 2019. — Vol. 132, N 6. — P. 1836-1844.

267. The Epidemiology of Brain Arteriovenous Malformations / M.F. Berman, R.R. Sciacca, J. Pile-Spellman [et al.] // Neurosurgery. — 2000. — Vol. 47. — P. 389–397.

268. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results / C. Stapf, H. Mast, R. R. Sciacca, [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 29–33.
269. The notch ligands Dll4 and Jagged1 have opposing effects on angiogenesis / R. Benedito, C. Roca, I. Sorensen [et al.] // *Cell*. – 2009. – Vol. 137, N 6. – P. 1124–1135.
270. The potential biomarkers for the formation and development of intracranial aneurysm / Y. Gao, C. Zhao, J. Wang [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2020. - Vol. 81, N 11. - P.270-278.
271. The pressure cooker technique for the treatment of brain AVMs / R. Chapot, P. Stracke, A. Velasco [et al.] // *J Neuroradiol*. – 2014. – Vol. 41, N 1. – P. 87-91.
272. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance / G. Bergers, S. Song // *Neuro Oncol*. – 2005. – Vol. 7, N 4. – P. 452-464.
273. The role of pericytic laminin in blood brain barrier integrity maintenance / J. Gautam, X. Zhang, Y. Yao // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 36450.
274. The rs9509 polymorphism of MMP-9 is associated with risk of hemorrhage in brain arteriovenous malformations / B. Sun, H. Qiu, F. Zhao [et al.] // *J Clin Neurosci*. – 2012. – Vol. 19. – P. 1287–1290.
275. The therapeutic and diagnostic cardiac electrophysiological uses of adenosine / A. D. Malcolm, C. J. Garratt, A. John Camm // *Cardiovasc Drugs Ther*. — 1993. — Vol. 7, № 1. — P. 139–147.
276. The transvenous retrograde pressure cooker technique for the curative embolization of high-grade brain arteriovenous malformations / M. Koyanagi, PJ. Mosimann, H. Nordmeyer [et al.] // *J Neurointerv Surg*. – 2021. – Vol. 13, N 7. – P. 637-641.
277. The VASCERN-VASCA Working Group diagnostic and management pathways for arteriovenous malformations / J. Coulie // Paper present at: ISSVA World Congress 2024. - Madrid, Spain, 2024.
278. Trametinib as a promising therapeutic option in alleviating vascular defects in an endothelial KRAS-induced mouse model / H. L. Nguyen // *Hum Mol Genet*. — 2022. — Vol. 32, № 2. — P. 276–289.

279. Transarterial balloon-assisted onyx embolization of intracranial arteriovenous malformations using a dual-lumen balloon microcatheter: two case reports / S.H. Kim, T.G. Kim, M.H. Kong // *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* – 2017. – Vol. 19, N 3. – P. 223–230.

280. Transforming growth factor-beta family ligands can function as antagonists by competing for type II receptor binding / S. Aykul, E. Martinez-Hackert // *J. Biol. Chem.* – 2016. – Vol. 291. – P. 10792–10804.

281. Transvenous Approach for the Treatment of cerebral Arteriovenous Malformations (TATAM): Study protocol of a randomised controlled trial / R. Fahed, TE. Darsaut, C. Mounayer [et al.] // *Interv Neuroradiol.* – 2019. – Vol. 25, N 3. – P. 305–309.

282. Transvenous Curative Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations: A Prospective Cohort Study / G.A.C. Mendes, M.Y.S. Kalani, C. Iosif [et al.] // *Neurosurgery.* — 2018. — Vol. 83, № 5. — P. 957-964.

283. Transvenous embolization of brain arteriovenous malformations: a review of techniques, indications, and outcomes / CJ. Chen, P. Norat, D. Ding [et al.] // *Neurosurg Focus.* – 2018. – Vol. 45, N 1. – P. 13.

284. Transvenous retrograde AVM embolization: Indications, techniques, complications and outcomes / X. Lv, C. Song, H. He [et al.] // *Interv Neuroradiol.* — 2017. — Vol. 23, № 5. — P. 504-509.

285. Transvenous retrograde nidus sclerotherapy under controlled hypotension (TRENSh): a newly proposed treatment for brain arteriovenous malformations--concepts and rationale / T.F. Massoud, G.J. Hademenos // *Neurosurgery.* — 1999. — Vol. 45. — P. 351–366.

286. Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery / R. M. Starke, R. J. Komotar, B. Y. Hwang, [et al.] // *Br. J. Neurosurg.* – 2009. – Vol. 23. – P. 376–386.

287. Treatment of brain arteriovenous malformations by double arterial catheterization with simultaneous injection of Onyx: retrospective series of 17 patients /

D.G. Abud, R. Riva, G.S. Nakiri [et al.] // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2011. – Vol. 32, № 1. – P.152-158.

288. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis / J. van Beijnum, HB. van der Worp, DR. Buis [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306, N 18. – P. 2011-2019.

289. Treatment outcomes for ARUBA-eligible brain arteriovenous malformations: a comparison of real-world data from the NVQI-QOD AVM registry with the ARUBA trial / A. Alrohim, RL. Achey, N. Thompson [et al.] // J Neurointerv Surg. – 2024. – P. 1-8.

290. Unique double recurrence of cerebral arteriovenous malformation / A. Nagm, T. Horiuchi, S. Ichinose, K. Hongo // Acta Neurochir. — 2015. — Vol. 157. — P. 1461–1466.

291. Validation of the supplemented Spetzler-Martin grading system for brain arteriovenous malformations in a multicenter cohort of 1009 surgical patients / H. Kim, AA. Abula, J. Nelson [et al.] // Neurosurgery. – 2015. – Vol. 76, N 1. – P. 25-33.

292. Validity assessment of grading scales predicting complications from embolization of cerebral arteriovenous malformations / R. Gupta, N. Adeeb, JM. Moore [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2016. – Vol. 151. – P. 102-107.

293. Vascular deficiency of Smad4 causes arteriovenous malformations: a mouse model of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia / AM. Crist, AR. Lee, NR. Patel [et al.] // Angiogenesis. – 2018. – Vol. 21, N 2. – P. 363–380.

294. Vascular Integrity in the Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformation / R. Zhang, Z. Wan, S. Hua // Acta Neurochir Suppl. – 2016. – Vol. 121. – P. 29–35.

295. Wazhi K, Lam FC, Guru S, Hori YS, AbuReesh D, Shoemaker L, Park DJ, Chang SD. Characterizing the Microenvironment of Cerebral Arteriovenous Malformations to Test Novel Treatment Modalities. Brain Sci. 2025 Oct 25;15(11):1145

296. VEGF induces more severe cerebrovascular dysplasia in Endoglin^{+/-} than in Alk1^{+/-} mice / Q. Hao, Y. Zhu, H. Su [et al.] // Transl Stroke Res. – 2010. – Vol. 1, N 3. – P. 197–201

297. VEGF plasma levels in non-ruptured intracranial aneurysms / I. E. Sandalcioğlu, D. Wende, A. Eggert [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2006. – Vol. 29, No. 1. – P. 26–29.

298. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown / AT. Argaw, BT. Gurfein, Y. Zhang [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2009. – Vol. 106, N 6. – P. 1977-1982.

299. Venous flow rearrangement after treatment of cerebral arteriovenous malformations: a novel approach to evaluate the risks of treatment / G. D'Aliberti, G. Talamonti, M. Piparo [et al.] // *World Neurosurg.* – 2014. – Vol. 82, N 1-2. – P. 160-169.

300. Venous tortuosity as a novel biomarker of rupture risk in arteriovenous malformations: ARI score / A. Mosteiro, L. Pedrosa, R. Torne [et al.] // *J Neurointerv Surg.* — 2022. — Vol. 14, № 12. — P. 1220–1225.

Список пациентов

NOMER	FIO	SEX	GodR0	№ ИБ 1	№ИБ 2	ИБ 3	ИБ№ 4	ИБ№5
1	А-ва А.В.	2	1984	2680-16				
2	А-ва С.Е.	2	1978	364-15	11323-16			
3	А-ов И.Д.	1	1986	16692-17				
4	А-ян А.К.	1	1974	2699-15				
5	А-ов А.Е.	1	1990	32436/19				
6	А-ва А.Н	2	1988	7914-20				
7	А-ва О.В.	2	1972	1276-12				
8	А-ев С.Д	1	1992	19372-17				
9	А-ва Л.Н.	2	1969	22945-21	13852-22			
10	А-ич В.Е.	1	1974	9848-22	5635-23			
11	А-ва Г.М.	2	1991	305-11				
12	А-ах И.П.	2	1993	2424-10	798-11			
13	А-ев А.Н.	1	1980	20752-22	5573-22			
14	А-ва И.Б	2	1976	2161-20				
15	А-ко Е.С.	1	1987	16848-17				
16	А-ев Н.В.	1	1963	550-11				
17	А-ов А.А.	1	1977	23374-17				
18	А-ко Т.В.	2	1988	25706-21	4936-22			
19	А-ва В.А.	2	1993	665-15	12058-17			
20	А-ва Е.А.	2	1996	14070-21	21079-23			
21	А-ов А. В.	1	1988	8686-20	9748-22			
22	А-ов Р.О.	1	1989	1868-11	1640-12			
23	А-ов М.М.	1	1977	1409-15				
24	А-ук И.С.	1	1969	2598-15				
25	А-ва Н.Ж.	2	1955	2718-11				
26	А-ов Ш.М.	1	1973	1044-11	2685-11			
27	А-ов С.Ш.	1	1976	527-11				
28	Б-ин А.В.	1	1983	373-11				
29	Б-ев В.В.	1	1986	1413-19				
30	Б-ов М.А	1	1990	229-12				
31	Б-ва СМ	2	1979	1932-13	2477-16			
32	Б-ин Я.М.	1	1984	15756-22				
33	Б-ов Е.И.	1	1989	225-11				
34	Б-ов Г.В.	1	1994	1649-15	15921-17	25422-21		
35	Б-ев А.Х.	1	1969	763-15				
36	Б-ов Ф.М.	1	1967	1531-12				
37	Б-ва А. О.	2	1989	30969-22				
38	Б-ва Ф. В.	2	1988	32937-19	24288-22			
39	Б-да Е. И.	2	1995	8581-20	18869-22			
40	Б-на И.И	1	1973	2808-15	2297-16	7719-18		
41	Б-к Т.М	1	1964	116-11	2514-11			
42	Б-ая Е.В.	2	1980	145-12	1027-13	2829-13		

43	Б-ов И.А.	1	1986	2113-12	8298-21	13500-21	18495-23	
44	Б-ов М.И	1	1974	2446-13				
45	Б-ов К.А.	1	1990	1546-15				
46	Б-до О.П.	2	1971	2363-10				
47	В-ас Л.С.	2	1955	496-14	26261-20			
48	В-ко А.Г.	1	1978	3240-11	264-13	1413-15		
49	В-ев В.Б.	1	1965	3232-10				
50	В-ев И.В.	1	1966	2313-10	584-11	2806-11		
51	В-ва К.Э.	2	1978	2664-11	2563-12			
52	В-ин Н.В.	1	1979	264-13	1413-15			
53	В-ин В.Д.	1	2003	25391-22	6228-23	14922-23		
54	В-ин Д.В.	1	1983	811-20	24452-21			
55	В-на А. А.	2	1991	22411-22				
56	В-их НН	1	1985	46-11	2144-12			
57	Г-ян А.А.	1	1989	1609-12	1095-13			
58	Г-ва А.И.	2	1983	10228-18				
59	Г-ва А.А.	2	1961	15262-17				
60	Г-на Л.О.	2	1978	2279-16				
61	Г-ва А.В.	2	1981	2605-11	2188-12			
62	Г-ов Р. Ш.	1	1978	6237-19				
63	Г-ов А.Н.	1	1987	2642-10	2304-12			
64	Г-ов А.Б.	1	1975	2713-10	14--2012			
65	Г-ов А.Р.	1	1981	9029-18	7149-22			
66	Г-ов И С.	1	1994	4692-20				
67	Г-юк П.С.	1	1967	2043-22	4483-24			
68	Г-ов Р. Н.	1	1975	8138-20	6772-22	14132-22		
69	Г-на Е.А.	2	1966	2073-12				
70	Г-ов С.С.	1	1984	1281-11	29306-20			
71	Г-ец А.В.	1	1971	289-12	232-13	21189-22		
72	Г-ин С.А.	1	1968	316-12				
73	Г-ва М.Н.	2	1982	2231-12				
74	Г-ко В.В.	1	1969	2729-15				
75	Г-на (М-на)	2	1981	3197—11				
76	Д-ов В.Г.	1	1947	339-13	1362-15			
77	Д-ов И.Г.	1	1988	3017-10	2340-11	1528-15		
78	Д-ва А.В. (Ф-ва)	2	1980	24113-21	18106-22			
79	Д-ко А.С	1	1995	15726-17				
80	Д-ев А.Ш.	1	1974	701-11	2334-11			
81	Д-ов Н.Б.	1	1964	4345-20	19795-20			
82	Д-на (К-на) Е.А.	2	1989	2850-10	2359-11	1087-12		
83	Д-я В.А.	2	1975	2916-10	2167-12			
84	Д-ов А. В.	1	1984	8669-19				
85	Д-рь И.А.	1	1990	607-11	2717-11			
86	Д-ик А.П.	1	1974	8092-20	113339-21			

87	Д-ов А.В.	1	1978	688-11	3243-11	1984-12		
88	Д-на Н.Н.	2	1975	16396-21	1206-22			
89	Е-ий Е.В.	1	1970	8716-18	6586-21			
90	Е-на Е.Ф.	2	1968	1320-11				
91	Е-ов С.В.	1	1981	8174-19	310801-19			
92	Е-ва В. В.	2	1975	2519-12				
93	Ж-ов Н.В.	1	1960	3097-10				
94	Ж-ая Ю.Ю.	2	1978	1963-13				
95	Ж-ва Ю.Н.	2	1982	10651-22				
96	Ж-ев А.М.	1	1974	593-12				
97	З-ов С.С.	2	1998	2653-20	23462-22			
98	З-ин Ю.В.	1	1966	1220-11				
99	З-ов И.И.	1	1975	651-13				
100	З-ва Е.В.	2	1969	6137-22				
101	З-ич Е.В.	2	1987	1320-15	16459-17			
102	З-ва О.Л.	2	1967	3282-10				
103	З-на Т.В.	2	1972	9646-21	26679-21			
104	З-ев И.В.	1	1984	276-11				
105	З-ва О.Н.	2	1989	2504-11				
106	З-ля Е.В	2	1979	369-12	311-13			
107	З-на К.В.	2	1984	2552-12				
108	З-ва С.М.	2	1990	1441-15				
109	З-на Е.А	2	1988	2939-15				
110	З-ва М.Г.	2	1988	2453-10	693-11			
111	И-ва Д.И.	1	1969	2792-15				
112	И-ин П.А.	1	1959	1427-10	1487-11	1525-12		
113	И-ов А.А.	1	1982	1226-11	1525-12			
114	И-ов А.Н.	1	1982	23445-17	4246-18			
115	И-ов Г.А.	1	2129	2129-13				
116	И-ев И.А	1	1969	228-11	915-12			
117	И-ов С.Е	1	1967	7409-18				
118	И-на М.И.	2	1977	629-11	2910-2011			
119	И-ва С. П	2	1984	13996-19				
120	Исаева А.С.	2	1983	2330-11				
121	И-ов А.А.	1	1993	26346-19	10662-21	6563-23		
122	И-ов И.М.	1	1994	491-13				
123	И-ов Ш.А.	1	1994	1466-15	2608-15			
124	И-ва А. Р.	2	1985	8653-20	19326-20			
125	И-ва Ю.С	2	1984	1035-12				
126	К-ин С.В.	1	1968	695-15	1163-15			
127	К-на С.П.	2	1963	1334-15				
128	К-ва Н.А.	2	1993	4157-18				
129	К-ин С.И.	1	1955	9273-18	1084-19			
130	К-ев П.Н	1	1985	1058-13				
131	К-ов А.С.	1	1973	3002-11	2183-12	1592-15		
132	К-ва В.А.	2	1954	8321-18				
133	К-ов В.С.	1	1990	1135-12	3522-23			

134	К-ин Р.С.	1	1967	17899-17	9627-21			
135	К-ко Е.Н.	2	1983	15918-22	31414-22	4809-24		
136	К-ов А.М.	1	1955	886-11				
137	К-ин В.В.	1	1982	1519-11	1009-13	2929-15	5856-18	
138	К-ов В.А.	1	1956	643-11				
139	К-ва М.Г.	2	1984	1395-10				
140	К-ин С.Е.	1	1969	2078-16	19528-17			
141	К-ен М.А.	1	1995	17130-22				
142	К-ов А.С.	1	1982	7518-18				
143	К-ов В.В.	1	1983	2051-11				
144	К-ов М.Н.	1	1986	2773-10	555-12	835-13	2586-15	
145	К-ын М.М.	1	1984	2428-11				
146	К-ва Л.В.	2	1966	677-12	2714-16			
147	К-ко В.А.	1	1984	618-11	582-12			
148	К-ва В.И.	2	1985	21497-22				
149	К-ев А.В.	1	1989	1511-15				
150	К-ев А.И.	1	1974	7295-21				
151	К-ев М.П.	1	2001	10755-21	25640-21	7527-22		
152	К-ая Н.В.	2	1960	335-12	2932-15	7073-20	3244-20	
153	К-ва МЮ	2	2002	5714-22				
154	К-ва О.Ф.	2	1979	3038-11	1467-15	2826-16	5721-18	
155	К-ва Т.А.	2	1984	1460-15	2423-15	16057-17		
156	К-ев А.А.	1	1974	1283-11				
157	К-ат Т.К.	2	1956	2379-20				
158	К-ов М.Д.	1	2001	28392-20	13371-21	3727-22	16395-22	3976-23
159	К-ва В.С.	2	1991	1645-15				
160	К-ач Е.Е.	2	1985	110-11				
161	К-ва С.Г.	2	1967	2313-16				
162	К-на Л.Е.	2	1961	651-11				
163	К-ва М.С	2	1991	135-11				
164	К-ва Л.Г	2	1989	1925-11				
165	К-ва О.Ю.	2	1987	12923-22				
166	К-ев Г.А.	1	1962	1480-12				
167	К-ва Л.В.	2	1971	2351-11	833-13			
168	К-ва А.А..	2	1987	2215-12	2200-13			
169	К-ин В.А.	1	1976	2963-11	2104-12			
170	К-ов А.С.	1	1983	2193-11	311-12			
171	К-ва Я.С.	2	1982	368-11	1203-13			
172	К-на Е.С.	2	1986	14107-19				
173	К-ль С.В.	1	1976	2815-15	500-22			
174	К-ва И.А.	2	1995	2340-16	16161-17	14057-21	22686-22	
175	Л-ва О.В.	2	1987	1942-12				
176	Л-ар М.В.	1	1992	1675-11				
177	Л-ва Е.А.	2	1962	2283-12	1161-13			

178	Л-ев С.А.	1	1970	336-12				
179	Л-ов С.В.	1	1986	1971-13				
180	Л-ва И.В.	2	1976	749-11				
181	Л-ий Д.В.	1	1989	1471-11	2754-2011	2762-15	16486-17	
182	Л-ин А. Г.	1	1993	3795-22				
183	Л-ая А.Г	2	1962	1518-12				
184	Л-ин А.В.	1	1971	29780-16				
185	М-на НВ	2	1987	2542-15	1195-2016			
186	М-ий АМ	1	1977	1080-13				
187	М-ич С.В.	1	1977	744-11	2499-12	2590-13		
188	М-ка ИС	2	1973	794-13				
189	М-ва Н.И.	2	1964	680-11				
190	М-ев Э.В.	1	1986	1890-13				
191	М-ва И.В.	2	1976	1531-15				
192	М-ев Н.И.	1	1954	2384-12				
193	М-ин АВ	1	1982	543-12				
194	М-на Е.Н.	2	1960	1674-15	16813-17			
195	М-ик А.А.	1	1978	2473-11	1886-13			
196	М-ин Д.В.	1	1988	358-11	2200-11	756-13		
197	М-ер Д.Д.	2	1987	263-14				
198	М-ин С.В.	1	1973	3115-10				
199	М-ев Г.А.	1	1979	2220-10	18-2012	2121-13		
200	М-ич А.С.	1	1982	2457-11	2379-12			
201	М-чу Е.В.	2	1973	640-11				
202	М-ай М.Л.	1	1998	2505-12				
203	М-ов Д.В.	1	1980	712-11				
204	М-ов С.Г.	1	1971	2990-23				
205	М-ин А.С.	1	1977	18865-17	7871-18	23343-21		
206	М-як Д.А.	1	1987	17271-17	6205-19	8397-21		
207	М-ва О.В.	2	1969	1994-11				
208	М-ев А.В.	1	1986	1351-11	406-12	2383-12		
209	М-ов А.С.	1	1953	1136-11				
210	М-ов ДБ	1	1983	1643-12	1063-13			
211	М-ов Д.В.	1	1982	1997-16				
212	М-ов С.А.	1	1962	3965-22	14443-23	23234-23		
213	М-юк Н.Н.	1	1991	26135-17	7959-18			
214	М-на С.С.	2	1979	2235-12				
215	М-ва Р.А.	2	1983	1527-12	1704-15			
216	М-ая Т.Ю.	2	1984	2100-11				
217	М-ва А. А.	2	1984	1434-20	17301-21			
218	М-ва Т.В.	2	1984	1745-15				
219	М-ов М.К.	1	1994	1920-13				
220	М-ов Р.И.	1	1993	5215-20	10092-23			
221	Н-ва И.Е.	2	1984	16895-17				
222	Н-ва Л.Г.	2	1950	1134-12	/2623-15			

223	Н-ов Я.В.	1	1995	32604-22				
224	Н-ва К.Л.	2	1994	2504-15	10577-18			
225	Н-ий О.А.	1	1969	2860-10	36-2012			
226	Н-ко М.С.	1	1991	1438-12				
227	Н-ва А.Н.	2	1963	5480-22	10363-22			
228	Н-ов .А.А	1	1989	826-12				
229	Н-ко Г.П.	2	1974	4376—21	31914-22			
230	Н-ва Р.Ш.	2	1991	1544-15				
231	Н-ва Ф	2	2003	17367-22				
232	Н-ва Е. Г..	2	1976	23323-21	6175-22	31213-22		
233	О-ва В. Д	2	1999	14964-21				
234	О-ва М.А.	2	1992	1557-15				
235	О-й В.В.	1	1967	1747-15	27485-17			
236	О-ов ВЮ	1	1987	214-13	2877-15			
237	О-ва О.Г.	2	1986	23802-23				
238	О-в А.Н.	1	1973	1734-15				
239	П-в М.К.	1	1959	264-12	2561-12			
240	Павлова А.Ю.	2	1994	28789-21				
241	П-ва Е .В.	2	1981	2697-15	188349-17			
242	П-ов Н.Е.	1	1959	2667-11	2480-12	1726-15		
243	П-ак Е.В	2	1983	11026-17	2310-23			
244	П-ва С.Б.	2	1971	3025-10	542-12			
245	П-ва Ю.В	2	1975	542-2012				
246	П-ов Ю.Н	1	1959	874-13				
247	П-ч О.О.	2	1981	472-13				
248	П-ая С.В.	2	1963	1692-13				
249	П-на О.Г.	2	1961	2506-15				
250	П-на Т.В.	2	1951	1408-15				
251	П-ов Л.Л.	1	1989	375-12	663-13			
252	П-н И.Б.	1	1976	3005-10				
253	П-ов С.А.	1	1987	883-15				
254	П-ва С. В.	2	1983	2856-15	5245-2918			
255	П-ов Д.В.	1	1985	2574-20	14096-22	12466-22		
256	П-ов И. Н.	1	1983	1280-15				
257	П-ва К.А.	2	2000	16710-19				
258	П-ов И.А.	1	1981	636-11				
259	П-на Т.А.	2	1964	1336-15	16216-17	4796-18	371-20	
260	П-ов С.В.	1	1974	16875-22	3597-23			
261	П-ова Г.А..	2	1960	24151-22				
262	П-ин Е.И.	1	1989	2234-10	281-11	965-12	1150-13	247-14
263	П-ов Э.И.	1	1989	1646-15				
264	П-ва В.В.	2	1981	1489-12				
265	П-ва И.С.	2	1988	2743-11				
266	П-ка В.В.	1	1969	1940-13	2754-15			
267	П-ов А.Г.	1	1981	12388-22				
268	П-ов В. Я.	1	1961	1475-15				

269	П-ов Е. Ог.	1	1987	1893-11	2530-12			
270	П-ов П. В.	1	1987	8180-20				
271	П-да О.С.	2	1987	25498-22				
272	П-ов А.Н.	1	1983	6579-22				
273	П-ов П.В.	1	1976	2891-11	724-13	645-19		
274	П-ва Л.Е.	2	1953	1741-15				
275	П-ов О.Г.	1	1987	11849-22				
276	Р-ва А.С.	2	1996	16219-17	4754-18			
277	Р-ва О.Г.	2	1970	1476-11				
278	Р-ва В.И.	2	1962	487-11				
279	Р-ва И.С.	2	1994	22434-17	3264-18			
280	Р-ов И.В.	1	1984	379-11				
281	Р-ва Е.Л.	2	1961	350-12	1093-13			
282	Р-ов А.С	1	1984	2837-11	2324-13			
283	Р-ко Е.А.	2	1992	3057-22	16978-22			
284	Р-ев А.А.	1	1979	2591-10				
285	Р-ов А.В.	1	1984	999-12	2572-12			
286	Р-ов В.В.	1	1963	356-12	1327-15	11150-18	974-20	
287	Р-ов В.Г.	1	1963	2782-10				
288	Р-ва В.И.	2	1951	2662-15	28738-17			
289	С-ва Н.М.	2	1985	1189-11				
290	С-ев П.А.	1	1981	1504-12				
291	С-ов О.В.	1	1972	4774-18	19072-18			
292	С-ко С.А	1	1987	344-13				
293	С-ин А.С.	1	1990	2507-15	3433-18			
294	С-ов Н М	1	1995	26602-21	11903-22	35550-22		
295	С-ов С.А.	1	1993	3050-11				
296	С-ин Н.А.	1	1988	2338-12				
297	С-ев Д.А.	1	1980	2347-22				
298	С-ва И.Н.	2	1998	21968-17				
299	С-ва Е.Б.	2	1970	3042-11	2507-12	1510-15	16155-17	
300	С-ва В.В.	2	1969	208-11				
301	С-ко А.В.	1	1970	1505-11	2508-12			
302	С-ко А.С.	1	1984	250-12	628-13	35550-23		
303	С-на Е.И.	2	1960	630-11	2345-12	1882-13		
304	С-ко В.В.	1	1980	370-13	575-15	24052-15		
305	С-ов И.А.	1	1988	1402-11				
306	С-ов К.А.	1	1990	1046-13				
307	С-ов С.А.	1	1976	186-11				
308	С-ва О.В.	2	1975	2517-11	1229-13			
309	С-ва С.А.	2	1967	972-11				
310	С-н С.А.	2	1970	3906-18				
311	С-ва Е.П.	2	1973	3131-11	925-13			
312	С-ва Л.С.	2	1975	675-11	1114-13			
313	С-ев А.Ю.	1	1976	1672-15				
314	С-ва В.Е.	2	2004	33090-22				

315	С-ва А.И.	2	1995	2050-13				
316	С-ов А.В.	1	1986	2282-12				
317	С-ов Н.В.	1	1964	5037-21	19801-23			
318	С-ва Л.В.	1	1953	1385-12	626-13			
319	С-ва Т.М.	1	1989	2394-12	2756-15			
320	С-ов С.С.	1	1986	32846-22				
321	С-ва И.Ю.	2	1986	2509-15	2310_16	15469-17		
322	С-ов А.П.	1	1960	7297-21				
323	С-ов Ф.А.	1	1975	2719-11				
324	С-ул Е.В.	1	1976	2502-11	2456-12			
325	С-ин Г.П.	1	1987	3243-10				
326	С-ва Ю.А.	2	1991	378-11	2582-12			
327	С-ов И.И.	2	1988	1645-13				
328	С-на Е.А.	2	1988	28250-22				
329	Т-ин С.Л.	1	1979	980-13				
330	Т-ев А.И.	1	1972	1575-17	3055-20			
331	Т-ев Ю.С.	1	1978	3026-11				
332	Т-ас М.А.	1	1978	4904-22				
333	Т-ых М.Н.	1	1956	2424-11				
334	Т-ва Д.Н.	2	1981	3157-10	2998-11	604-12		
335	Т-ва М.А.	2	1996	12814-22				
336	Т-ов А.И.	1	1990	16681-17				
337	Т-ва Н.И.	2	1964	1910-11		16219-17		
338	У-ев А.К.	1	1971	1650-15		22434-17		
339	У-ва Н.С.	2	1977	352-11				
340	У-уг Е.Ю.	2	1976	7020-21				
341	У-ко А.В.	1	1966	225-12	1436-15			
342	У-ов ПА	1	1986	2607-15	3450-18			
343	Ф-ов Р.Х.	1	1965	2526-15	18021-17			
344	Ф-ов А.В.	1	1968	373-13	2450-15			
345	Ф-ов В.Е.	1	1945	2682-11	2285-12	14425-16		
346	Ф-ов К.С.	1	1983	544-12				
347	Ф-на Е.Н.	2	1954	762-15				
348	Ф-ва С.А	2	1968	719-13				
349	Ф-ко С.А.	1	1980	35110-22				
350	Ф-ин О.В.	1	1986	20738-17	5027-18			
351	Ф-ва Л.И.	2	1953	686-11	2944-11			
352	Х-ев И.А.	1	1979	1735-13	2527-15			
353	Х-ва А. О	2	1987	1964-11				
354	Х-ов Р.И.	1	1979	2047-16				
355	Х-ян Г.А	1	1991	2660-11				
356	Х-як Г.Н.	2	1954	2415-12	2515-12			
357	Х-ов Ф.В.	1	1987	1572-13				
358	Ц-ок С.В.	1	1974	1691-13				
359	Ц-ик А.В.	1	1984	936-11				
360	Ч-ов С.Д.	1	1973	394-11	2783-11			
361	Ч-ев М.М.	1	1986	797-11	2708-11			
362	Ч-ин Б.В	1	1958	2799-15				

363	Ч-ов ГК	1	1958	2076-11	2503-12	1886-13		
364	Ч-ов Ю.Е.	1	1975	18694-22				
365	Ч-ва Т.Г.	2	1963	691-11	2576-11	1886-13		
366	Ч-ня С.М.	1	1969	6069-22	6150-23	7725-23		
367	Ч-ев А.В.	1	1979	831-11	2765-11	3041-15		
368	Ч-ва Л.В.	2	1984	2753-10	1211-11	1697-13		
369	Ч-ов Р.С.	1	1989	2282-10	401-11			
370	Ч-ов А.В.	1	1990	2363-12				
371	Ч-ов А.М.	1	1979	854-13				
372	Ш-ра А.А.	2	1987	10788-22				
373	Ш-ов М.А.	1	1967	2750-10	1087-13	2769-15		
374	Ш-ов М.Т.	1	1975	1271-12	410-13			
375	Ш-ов Ш.А.	1	1961	414-13				
376	Ш-ян А.А.	2	1981	1061-11	3208-11			
377	Ш-на О.А.	2	1975	15940-22				
378	Ш. В.Г.	1	1976	866-13	14801-17			
379	Ш-ва В.В.	2	1985	13515-19	13515-19			
380	Ш-ва А.Х	2	1986	2451-12				
381	Ш-ва Л.А.	2	1982	230-11	2403-11			
382	Ш-ва Т.Л.	2	1962	14017-17	3277-18			
383	Ш-ев А.С.	1	1976	2789-15	2272-16	17248-17		
384	Ш-ов Е.Е.	1	1962	17372-17				
385	Ш-а З.Д.	2	1954	2745-13				
386	Ш-ко Ю.А.	2	1980	31478-21	6107-22	10511-22	4926-23	
387	Ш-ин С.Ф.	1	1956	35016-22				
388	Ш-ин М.В.	1	1982	5756-18	17525-22	10511-22		
389	Ш-рт И.А.	1	1953	2425-11				
390	Э-ва Т.Э.	2	1977	31861-22				
391	Э-ва З. И.	2	1975	1092-11	3161-11	2382-13		
392	Я-ев А.С.	1	1966	2600-15	13129-22			
393	Я-ая И.В.	1	1987	485-11				
394	Я-к Д.В.	1	1978	1129-13				
395	Я-на М.В.	2	1991	619-11				
396	Я-ва И.Н.	2	1972	1900-11				

УТВЕРЖДАЮ
Председатель научно-клинического совета,
первый заместитель генерального директора,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н., проф. М.А. Карпенко



АКТ ВНЕДРЕНИЯ
результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: Улучшение результатов нейрохирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Автор предложения: Рожченко Ларисы Витальевна, заведующая НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ проф. А. Л. Поленова, РНХИ проф. А. Л. Поленова.

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза».

Предложение усовершенствует: тактику хирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Форма внедрения: Предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов и обучения специалистов.

Уровень внедрения: Местный

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

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность лечения и снизить количество осложнений при хирургическом лечении церебральных артериовенозных мальформаций.

Директор «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова») д.м.н., проф. РАН К.А. Самочерных

Заместитель главного врача по нейрохирургии
РНХИ им. проф. А.Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова») к.м.н. К.Б. Абрамов

Заведующий 3 нейрохирургическим отделением
РНХИ им. проф. А.Л. Поленова»
(филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова») к.м.н., А.Е. Петров

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач ФГБУН
«Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой»
Российской Академии наук
М.В. Метальников
«12» __ноября__ 2025 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ
результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: Улучшение результатов нейрохирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Автор предложения: Рожченко Ларисы Витальевна, заведующая НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ проф. А. Л. Поленова. РНХИ проф. А. Л. Поленова.

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза».

Предложение усовершенствует: тактику хирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Форма внедрения: Предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов и обучения специалистов.

Уровень внедрения: Местный

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: отделение нейрохирургии ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской Академии наук.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность лечения и снизить количество осложнений при хирургическом лечении церебральных артериовенозных мальформаций.

Заведующий нейрохирургическим отделением
ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой»
Российской Академии наук
кандидат медицинских наук

В.Я. Кальменс

Подпись В.Я. Кальменс удостоверяю
Заместитель директора по управлению
персоналом ИМЧ РАН
О.Н. Баркалова О.Н. Баркалова

ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач

Д. В. Кандыба

«04» 16.09.2025г

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: улучшение результатов нейрохирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями с использованием новой концепции лечения, основанной на оценке индивидуальных факторов ангиогенеза.

Автор предложения: Рожченко Лариса Витальевна, заведующая научно-исследовательской лабораторией хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова - филиал ФГБУ "НМИЦ имени В. А. Алмазова" МЗ РФ

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза»

Предложение усовершенствует: тактику хирургического лечения церебральных артериовенозных мальформаций и улучшает результаты лечения

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

Уровень внедрения: местный

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе

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

Руководитель Отдела нейрохирургии

Кравцов М. Н.

Заведующий Отделением нейрохирургии №1

Тбиликов К. В.

Заведующий Отделением нейрохирургии №2

Тамасев Т. И.

УТВЕРЖДАЮ
директор Института медицинского образования
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
к.м.н., доцент Е.В. Пармон



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

В учебный процесс кафедры нейрохирургии с клиникой Института медицинского образования (ИМО) ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» результатов научной работы по теме диссертации «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза». Рожченко Ларисы Витальевны, заведующей НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ проф. А. Л. Поленова.

Результаты работы: новая концепция эндоваскулярного лечения церебральных АВМ, позволяющая повысить радикальность лечения и снизить количество осложнений.

Мы, нижеподписавшиеся члены комиссии, удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему: «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза». Рожченко Ларисы Витальевны используются в педагогической работе кафедры нейрохирургии с клиникой Института медицинского образования и включены в циклы образовательных программ по специальности «нейрохирургия».

Председатель:
Заведующий кафедрой нейрохирургии
с клиникой ИМО

д.м.н., проф., заслуженный врач РФ
А.Ю. Улитин

Члены комиссии:
Заведующая учебной частью
кафедры нейрохирургии с клиникой ИМО

Доцент
кафедры нейрохирургии с клиникой ИМО

к.м.н. А.В. Василенко

к.м.н. А.Е. Петров

УТВЕРЖДАЮ
главный врач СПб ГБУЗ
«Городская Мариинская больница»
кандидат медицинских наук
И.А. Реутский
2025 г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: Улучшение результатов нейрохирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Автор предложения: Рожченко Ларисы Витальевна, заведующая НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ проф. А. Л. Поленова. РНХИ проф. А. Л. Поленова.

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза».

Предложение усовершенствует: тактику хирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Форма внедрения: Предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов и обучения специалистов.

Уровень внедрения: Местный

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

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность лечения и снизить количество осложнений при хирургическом лечении церебральных артериовенозных мальформаций.

Заместитель главного врача по хирургии
СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»
доктор медицинских наук, профессор

И.А. Соловьев

Заведующий нейрохирургическим отделением
СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»,
кандидат медицинских наук

О.А. Павлов

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский
университет имени В.И. Разумовского»
Научно-исследовательский институт травматологии,
ортопедии и нейрохирургии
412032, г. Саратов, ул. Маршальского Н.П., 54В

УТВЕРЖДАЮ
Директор НИИТОН ФГБОУ ВО
«СГМУ имени В.И. Разумовского» Минздрава России,
Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук
Островский В.В.
03.10.2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: улучшение результатов нейрохирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями с использованием новой концепции лечения, основанной на оценке индивидуальных факторов ангиогенеза.

Автор предложения: Рожченко Лариса Витальевна, заведующая НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ проф. А. Л. Поленова.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение:
«Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза.

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

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется:
отдел «Клинической и экспериментальной нейрохирургии научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет улучшить лечение пациентов с артерио-венозными мальформациями головного мозга.

Заместитель директора по научной и инновационной деятельности,
начальник отдела «Клинической и экспериментальной нейрохирургии»
НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ имени В.И. Разумовского» МЗ РФ,
доктор медицинских наук

Бажанов С.П.

Заведующий нейрохирургическим отделением
НИИТОН ФГБОУ ВО «СГМУ имени В.И. Разумовского» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук

Джумагишиев Д.К.



УТВЕРЖДАЮ
Главный врач ГБУЗ СК
«Ставропольская краевая клиническая больница»
Звягинцева Н.В.
« 04 » 11 2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: Улучшение результатов нейрохирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Автор предложения: Рожченко Ларисы Витальевна, заведующая НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ проф. А. Л. Поленова. РНХИ проф. А. Л. Поленова.

Название темы исследования, при выполнении которого выполнено предложение: «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза».

Предложение усовершенствует: тактику хирургического лечения пациентов с церебральными артериовенозными мальформациями.

Форма внедрения: Предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов и обучения специалистов.

Уровень внедрения: Местный

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

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет повысить эффективность лечения и снизить количество осложнений при хирургическом лечении церебральных артериовенозных мальформаций.

Заведующий нейрохирургическим отделением №1
ГБУЗ СК СККБ, врач-нейрохирург высшей категории,
главный внештатный нейрохирург МЗ СК

Заведующий отделением РХМДиЛ ГБУЗ СК СККБ,
врач РХМДиЛ высшей категории, к.м.н.

Елисеев В.В.

Белоконь О. С.



Федеральное медико-биологическое агентство
 Федеральное государственное бюджетное учреждение
 «СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ОКРУЖНОЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
 ИМЕНИ Л.Г. СОКОЛОВА ФЕДЕРАЛЬНОГО
 МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»
 (ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. СОКОЛОВА ФМБА РОССИИ)



УТВЕРЖДАЮ
 Генеральный директор
 ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова
 ФМБА России
 В.М. Колабутин

«25» октября 2025 г.

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы
 «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций,
 персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза»

«25» 10 2025г.

г. Санкт-Петербург

Комиссия ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России в составе: председатель В.П. Горелов, члены комиссии: Ю.И. Борода, А.А. Богатилов, Ю.В. Суворова действуя на основании приказа ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России от «29» сентября 2023 г. № 1145, в период с «5» октября 2025 г. по «10» октября 2025г. провела оценку внедрения в практику результатов прикладных научных исследований, полученных при выполнении диссертационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «нейрохирургия».

Комиссия установила:

- результаты прикладных научных исследований, выполненных Рожченко Ларисой Витальевной по теме «Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций, персонифицированное на основании особенностей ангиогенеза», используются в клинической деятельности ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА

России, в частности на отделениях нейрохирургии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения;

- разработанная концепция эмболизации церебральных артериовенозных мальформаций, позволила повысить радикальность и уменьшить число послеоперационных осложнений, улучшить качество жизни пациентов и достичь тотальной эмболизации АВМ в большинстве наблюдений;

- в работе применяются разработанные критерии полноценного тотального исключения АВМ из кровотока;

- в случае необходимости и для повышения радикальности эмболизация АВМ дополняется такими опциями как аденозининдуцированная кардиоплегия и трансвенозная окклюзия без нарастания уровня осложнений и дополнительной стимуляции ангиогенеза;

Разработанная концепция эмболизации церебральных АВМ демонстрирует возможность проведения куративной эмболизации церебральных мальформаций при минимизации рисков осложнений.

Председатель:
Главный врач
ФГБУ СЗОНКЦ им. Соколова ФМБА России



В.П. Горелов

Члены комиссии:
главный внештатный специалист
по нейрохирургии ФМБА России по СЗФО



Ю.И. Борода

заместитель главного врача
по хирургической помощи



А.А. Богатиков

начальник научно-образовательного
управления, заведующая отделением
рентгенохирургических методов
диагностики и лечения

Ю.В. Суворова