

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ОРЛОВ КИРИЛЛ ЮРЬЕВИЧ

**ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ
АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ**

3.1.10 – Нейрохирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Кривошапкин Алексей Леонидович
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИО- ВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ.....	14
1.1. Эмбриогенез и гистологическая структура церебральных артерио-венозных мальформаций	14
1.1.1. Анатомия и физиология.....	14
1.1.2. Эмбриологическое развитие	14
1.1.3. Гистологическая структура.....	16
1.1.4. Современные молекулярно-биологические исследования	17
1.2. Эпидемиология артерио-венозных мальформаций	18
1.3. Естественное течение и клинические проявления.....	18
1.4. Классификации церебральных артерио-венозных мальформаций	21
1.4.1. Клинические классификации.....	21
1.4.2. Анатомо-ангиографические классификации.....	25
1.5. Диагностика церебральных артерио-венозных мальформаций	30
1.5.1. Первичная диагностика.....	30
1.5.2. Дополнительные методы	30
1.5.3. Ангиографическое обследование.....	31
1.6. Ангиоархитектоника артерио-венозных мальформаций	33
1.6.1. Типы афферентов	34
1.6.2. Тело мальформации.....	35
1.6.3. Венозный дренаж	36
1.6.4. Сочетанные аневризмы	37
1.7. Основы гемодинамики артерио-венозных мальформаций	42
1.8. Методы лечения церебральных артерио-венозных мальформаций.....	44
1.7.1. Эндovasкулярное лечение	45
1.7.2. Микрохирургическое лечение.....	50
1.7.4. Лучевое лечение	53
1.7.5. Наблюдение и консервативное лечение	55

1.7.6. Функционально значимые зоны головного мозга.....	56
1.7.7. Эпилептический синдром	57
1.7.8. Резюме	59
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1. Дизайн исследования	61
2.2. Методы обследования пациентов	63
2.3. Характеристика общей когорты пациентов	65
2.4. Характеристики пациентов дополнительных групп.....	71
2.4. Статистическая обработка данных	76
Глава 3. ГЕМОДИНАМИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ.....	77
3.1. Лабораторное моделирование.....	79
3.1.1. Вычисление удельной нагрузки	79
3.1.2. Упрощенная математическая гидравлическая модель.....	80
3.1.3. Расчет удельной нагрузки для модели мальформации фистульно-рацемозного строения.....	81
3.1.4. Расчет удельной нагрузки по клиническим данным.....	83
3.1.5. Гемодинамический алгоритм эмболизации церебральных артерио-венозных мальформаций	85
Глава 4. АКТУАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА	87
4.1. Эмболизация артерио-венозных мальформаций	88
4.1.1. Анестезиологическое и реанимационное обеспечение.....	89
4.1.2. Техника эмболизации.....	91
4.1.3. Эмболизация жидкими адгезивными композициями	95
4.1.4 Эмболизация жидкими неадгезивными композициями	100
4.1.5. Авторская техника введения неадгезивной композиции.....	108
4.1.6. Трансвенозная эмболизация.....	109
4.1.7. Применение микроспиралей.....	112
4.1.8. Эмболизация сочетанных аневризм	113
4.2 .Микрохирургическое удаление	116
4.3. Лучевая хирургия	128

Глава 5. МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ..... 129

5.1. Эндоваскулярная эмболизация с последующим микрохирургическим удалением.....	130
5.5. Другие исследования мультимодального лечения	132
5.2. Лучевая хирургия с последующим микрохирургическим удалением.....	133
5.3. Микрохирургическое удаление с последующей лучевой хирургией	134
5.4. Эндоваскулярная эмболизация с последующей лучевой хирургией.....	135
5.6. Мультимодальное лечение в педиатрической практике	136
5.7. Общие принципы авторского алгоритма мультимодального лечения артерио-венозных мальформаций	136
5.7.1. Шкала «SVEF».....	137
5.7.2. Тактика лечения мальформаций Spetzler-Martin I-II.....	138
5.7.3. Тактика лечения мальформаций Spetzler-Martin III	140
5.7.4. Тактика лечения мальформаций Spetzler-Martin IV-V.....	142
5.8. Тактика лечения потоковых аневризм	143
5.8.1. Тактика лечения гемодинамически несвязанных аневризм.....	144
5.8.2. Тактика лечения гемодинамически связанных аневризм	145
5.8.3. Тактика лечения дистальных и интранидальных аневризм.....	145

Глава 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АВМ..... 147

6.1. Результаты лечения в общей когорте пациентов	147
6.1.1. Общая характеристика проведённого лечения.....	147
6.1.2. Хирургическая эффективность лечения.....	151
6.1.3. Оценка клинической эффективности лечения	154
6.1.4. Периооперационные осложнения	162
6.1.5. Оценка динамики эпилептического синдрома.....	168
6.2. Сравнительная эффективность и безопасность лечения в группе комбинированного мультимодального лечения и в группе только эндоваскулярного лечения	170
6.2.1. Сравнительная клиничко-демографическая характеристика пациентов групп сравнения (мультимодального и эндоваскулярного лечения).....	170

6.2.2. Псевдорандомизация групп сравнения	172
6.2.3. Общая характеристика проведенного лечения.....	175
6.2.4. Хирургическая эффективность лечения.....	175
6.2.5. Оценка клинической эффективности лечения	176
6.2.6. Оценка частоты периоперационных осложнений	177
6.3. Эффективность и безопасность лечения в группе пациентов с тотальной одноэтапной эмболизацией	179
6.3.1. Хирургическая эффективность лечения.....	179
6.3.2. Оценка клинической эффективности лечения	180
6.3.3. Периоперационные осложнения	180
6.4. Эффективность и безопасность лечения в группе пациентов с церебральными мальформациями V градации по шкале Spetzler–Martin.....	182
6.4.1. Хирургическая и клиническая эффективность лечения.....	182
6.4.2. Периоперационные осложнения	183
6.5. Эффективность и безопасность лечения в группе пациентов с субтенториальной локализацией мальформации.....	184
6.5.1. Хирургическая эффективность лечения.....	184
6.5.2. Клиническая эффективность лечения	185
6.5.3. Периоперационные осложнения	186
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	187
ВЫВОДЫ	202
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	204
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	205
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	207

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артерио-венозные мальформации (АВМ) головного мозга – это наиболее распространенные церебральные мальформации. Частота встречаемости вновь выявленных АВМ колеблется от 1,1 до 1,34 на 100 000 в год, среди которых примерно половина (0,68/100 000 в год) – это мальформации, проявившиеся кровоизлиянием [33]. На данный момент, церебральные АВМ – вторая по частоте причина церебральных кровоизлияний после аневризм. Риск фатальных исходов, связанных с кровоизлиянием, в течение первого года достигает 18%, а в течение отдаленного периода добавляет 1–1,5% ежегодно [37, 55, 56]. Высокий риск неблагоприятных исходов обуславливает необходимость раннего выявления пациентов с факторами риска разрывов и совершенствования схем и алгоритмов лечебной тактики для пациентов с АВМ.

Поскольку церебральные артерио-венозные мальформации отличаются вариативностью своих размеров, локализацией и сложностью лечения, то варьируются и методы лечения данной патологии. На сегодняшний день существуют три метода лечения АВМ: микрохирургическое удаление, эндоваскулярная эмболизация и лучевая терапия. Каждый из них имеет свои преимущества для определенных подгрупп пациентов. При этом все они направлены на предотвращение кровоизлияний, для чего необходимо полное выключение мальформации из кровотока.

Степень разработанности темы исследования

По мере накопления научных данных и развития практического потенциала в области хирургического лечения мальформаций [9, 12, 13, 132, 133, 166, 194], были выявлены преимущества и недостатки в области эндоваскулярной, микро- и радиохирургии, как отдельных методик лечения. Начальные подходы в области эндоваскулярной хирургии сопровождались большим количеством осложнений [94, 96] и низкой радикальностью лечения - проксимальное закрытие афферентов приводило к частым реканализациям за счет церебральных анастомозов и развития ан-

гиогенезной сети [57]. Изучение ближайших и отдаленных результатов эндоваскулярных вмешательств дало толчок к совершенствованию и разработке нового инструментария и эмболизатов [189], что позволило эндоваскулярной эмболизации из вспомогательного метода стать самостоятельной куративной модальностью [57, 141]. Методика интранидальной эмболизации [178] с использованием неадгезивных эмболизатов [45, 57, 219] позволили добиться больших успехов в снижении геморрагических и ишемических осложнений путем сохранения афферентов, вен и интактных сосудов, а также избавили от применения фармакологических тестов. Вопрос радикальности у данной методики остается открытым вопросом, так как не всегда удается достичь полной облитерации узла АВМ с применением только эмболизации, в ряде ситуаций требуется использование микрохирургии или радиохирургии для полного излечения пациента [53, 187, 219, 220].

В условиях современных высокотехнологических медицинских центров значительно расширились возможности микрохирургических методов лечения. Усовершенствование интраоперационной микроскопии и нейронавигации позволило более тщательно проводить секции между нормальными и патологичными сосудами головного мозга в области АВМ для тотальной резекции патологического очага [67]. Однако, самостоятельная эффективность и радикальность данного метода весьма спорна ввиду высокого риска серьезных осложнений при микрохирургическом вмешательстве на мальформациях больших размеров и при локализации мальформации в функционально значимых зонах головного мозга [150].

Применение радиохирургии может быть оправдано для большей части возрастных больных с маленькими АВМ [43, 72] в функционально значимых зонах головного мозга, когда имеется высокий хирургический риск [200]. Однако, несмотря на неинвазивность метода стереотаксического облучения, описаны случаи геморрагических осложнений в течение периода тромбирования облученной мальформации [171].

Независимо от выбранной модальности, изучение изменения гемодинамики в сосудистой сети мальформации становится одним из основополагающих факторов в лечении пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями.

Исследования церебральной гемодинамики показали, что риск разрыва и интраоперационного кровоизлияния возрастает [10, 98] при выключении основного шунта, что повышает давление в более мелких питающих артериях. Однако, имеющиеся в настоящее время данные не позволяют до конца определить значимость изменения гемодинамики при выполнении вмешательств, что обусловлено сложностью ангиоархитектоники головного мозга, физиологическими механизмами регуляции мозгового кровообращения, отсутствием полных и надежных экспериментальных данных о мозговом кровотоке.

На данный момент не существует идеального универсального метода лечения пациентов с церебральными АВМ. По мнению многих авторов [154, 162, 175] оптимальным методом является комбинация эмболизации, микрохирургии и радиохирургии в зависимости от характеристик пациента и АВМ – то есть мультимодальное лечение. При этом встречаются разные подходы к мультимодальному лечению, которые варьируются в зависимости от предпочтений хирурга, действующих клинических рекомендаций и протоколов, истории и технического оснащения медицинских центров. В ряде случаев, акцент может быть сделан на микрохирургию или радиохирургию, с использованием эмболизации, только как подготовительного этапа, уменьшающего размеры АВМ и снижающего риски основной операции. До сих пор не существует единого алгоритма по выбору оптимальной мультимодальной тактики лечения.

Для разработки единого алгоритма лечения необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и самой АВМ, а также преимущества и недостатки каждого из комбинируемых методов. Микрохирургия является высоко радикальной, но наиболее травматичной методикой. Радиохирургия имеет отсроченный эффект и наиболее безопасна на момент процедуры. Однако, данный метод подходит только для маленьких низкопоточковых АВМ и не обладает высокой радикальностью. Кроме того, в течении первых двух лет после облучения риск интракраниального кровоизлияния только возрастает. Эндоваскулярная хирургия является наиболее динамично развивающимся методом, в котором постоянно появляются новые

техники и новые инструменты, растет радикальность, снижается число осложнений. Все это позволяет рассматривать её как куративную опцию в схемах мультимодального лечения.

Таким образом, в настоящее время разработка эффективного и безопасного мультимодального алгоритма лечения пациентов с церебральными АВМ, акцентированного на первичное и основное использование эндовакулярной технологии, является актуальной задачей нейрохирургии.

Цель исследования – разработать оптимальный алгоритм применения куративной эмболизации, микрохирургии и радиохирургии, повышающий радикальность и безопасность лечения больных с церебральными артерио-венозными мальформациями.

Задачи исследования

1. Определить на основании исследования гемодинамики мальформаций и клинических данных принципы эндоваскулярного лечения церебральных артерио-венозных мальформаций, позволяющие повысить эффективность (радикальность) и безопасность методики.

2. Изучить значимость и куративность эмболизации в комплексном лечении церебральных артерио-венозных мальформаций.

3. Создать рабочую шкалу, позволяющую определять эффективную и безопасную тактику лечения с учетом анатомических особенностей и локализации церебральных артерио-венозных мальформаций.

4. Разработать алгоритм применения микрохирургии и радиохирургии при «нерадикальной» эмболизации, позволяющий повысить эффективность, радикальность и безопасность мультимодального подхода.

5. Проверить эффективность эмболизации и мультимодальной тактики в лечении эпилептических проявлений церебральных артерио-венозных мальформаций.

6. Определить подход к лечению церебральных артерио-венозных мальформаций высоких градаций IV-V по Spetzler–Martin.

7. Изучить и выявить ангиографические и клинические предикторы осложнений и достижения высокой радикальности эмболизации церебральных артерио-венных мальформаций.

Научная новизна работы

Впервые в России разработан и статистически обоснован алгоритм мульти-модального лечения АВМ, где основной опцией является куративная эндоваскулярная эмболизация дополненная, в случаях нерадикальной окклюзии, лучевым лечением и микрохирургией.

Впервые в Мире создана гемодинамическая модель эмболизации артерио-венной мальформации на основании данных, полученных с помощью *in vivo* измерений. Исследования на модели позволили определять тактику эндоваскулярного вмешательства с наименьшим гемодинамическим стрессом.

Разработаны оригинальная техника введения эмболизирующего вещества Onyx (Medtronic, USA) с применением микрокатетера с отделяемой дистальной частью и спиралей (Патент №2497457 от 12.03.2012) и новаторский способ интраоперационного доплерографического контроля радикальности эмболизации АВМ (Патент №2511235 от 04.06.2012).

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан и обоснован новый алгоритм лечения АВМ, основанный на индивидуальных анатомических и гемодинамических особенностях АВМ с учётом современных возможностей каждой из модальностей. Новый алгоритм позволил снизить количество осложнений, повысить радикальность лечения и, как следствие, снизить частоту инвалидизирующих внутричерепных кровоизлияний.

Определена и разработана гемодинамическая модель изменения реологических свойств узла АВМ, при выполнении определённого объёма эмболизации и выключении различных компонентов узла.

Обоснован принцип многоэтапности эмболизации для крупных мальформаций. Определен комплекс мер для профилактики интраоперационных и послеоперационных осложнений после проведенной эндоваскулярной эмболизации. Внедренная

тактика эмболизации привела к значительному повышению радикальности эмболизации малых градаций АВМ (I, II по Spetzler-Martin) и уменьшению частоты осложнений. Разработана тактика мультимодального лечения АВМ.

Методология и методы исследования.

Работа представлена проспективным когортным исследованием внедрения мультимодальной тактики лечения с подбором группы сравнения из ретроспективной базы данных пациентов Центра ангионеврологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России за период 2011–2017 гг. Проведен статистический анализ комплексного клиничко-инструментального обследования, лечения, ближайших и отдаленных исходов операций у 474 пациентов, проходивших лечение по поводу АВМ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эмболизация обладает высокой радикальностью, является безопасным и эффективным методом лечения церебральных артерио-венозных мальформаций.
2. Построение гемодинамической модели функционирования мальформации и сценариев ее эмболизации позволило разработать наиболее безопасную тактику эндоваскулярного лечения церебральных АВМ.
3. Определение ангиографических предикторов клинически значимых осложнений лечения церебральных АВМ позволяет повысить безопасность лечения, за счет планирования этапов эмболизации.
4. Разработанный алгоритм мультимодального лечения церебральных АВМ позволяет добиться большей радикальности при высокой безопасности вмешательства по сравнению с мономодальным подходом.

Степень достоверности.

Исследование выполнено на основании собственных данных и согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами хирургиче-

ского и комбинированного лечения церебральных артерио-венозных 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.

Апробация и реализация результатов работы.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на 6-ом Съезде нейрохирургов России, объединённом с международной конференцией WFNS–ICRAN (Новосибирск, Россия, 2012), 2-м международном конгрессе, посвящённом лечению АВМ (Нанси, Франция, 2014), ежегодных курсах интервенционной нейрорадиологии и нейрохирургии (Париж, Франция, 2015, 2016, 2017), 15-й международной конференции общества нейроинтервенционной хирургии SNIS (Сан-Франциско, США, 2018), 8-м всероссийском съезде нейрохирургов (Санкт-Петербург, Россия, 2018), 7-м ежегодном митинге имени Уолтера Денди (Кабо Сан-Лукас, Мексика, 2018), 4-м международном конгрессе посвящённом лечению АВМ (Монреаль, Канада, 2018), международной конференции «Сосудистые эксперты – 2018», посвященной 90-летию профессора Ф. А. Сербиненко (Москва, Россия, 2018), всероссийской научно-практической конференции «Инновационные рентгенэндоваскулярные технологии в лечении хронических и острых нарушений мозгового кровообращения» (Санкт-Петербург, Россия, 2018), анатомическом клиническом семинаре в рамках работы рабочей группы по интервенционной нейрорадиологии (Валь Д`Изер, Франция, 2019), 2-й международной конференции по осложнениям в нейрохирургии (Мумбаи, Индия, 2019). Работа прошла экспертную комиссию и рекомендована к защите на заседании экспертного совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полученные результаты исследования используются в клинической работе ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России, ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е.Н.Мешалкина" Минздрава РФ, Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова, МЦ ДВФУ на о.Русский, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И.Джанелидзе, ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России, АО "Европейский Медицинский Центр".

Личный вклад автора.

Результаты по лечению пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями получены лично автором на базе центра ангионеврологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России. Автором лично выполнена большая часть эндоваскулярных и микрохирургических 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 45 работ в виде статей в рецензируемых научных журналах, тезисов съездов, конференций и симпозиумов (Scopus - 19, Web of Science – 13, РИНЦ - 40), а также 2 патента на изобретения. Из них 14 статей в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по специальности 3.1.10 «Нейрохирургия».

Объем и структура работы.

Работа содержит оглавление, введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Объем диссертации составляет 227 страниц, работа иллюстрирована 44 рисунками, содержит 43 таблицы. Список литературы включает 13 отечественных и 220 зарубежных источников.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

1.1. Эмбриогенез и гистологическая структура церебральных артерио-венозных мальформаций

1.1.1. Анатомия и физиология

Церебральная артерио-венозная мальформация (АВМ) – это порок развития сосудов мозга, для которого характерно наличие гипертрофированных артериальных сосудов (афферентов, фидеров), расширенных дренирующих вен (эфферентов) и большого количества патологических артерио-венозных шунтов, клубок которых образует тело (nidus) мальформации [1, 6, 144]. Основной патофизиологический феномен, отличающий АВМ от других пороков развития сосудов – это наличие минуящего капилляры прямого шунтирования крови из артериального русла в венозную систему. Именно с этим феноменом, так или иначе, связаны все клинические проявления артерио-венозных мальформаций.

Термин «мальформация» впервые был использован W. Gunter в 1757 году и означает «порок развития». Р. Вирхов в 1857 году дал описание телеангиоэктазий, кавернозных и рацемозных ангиом, указав, что все они являются пороками развития и отделив их тем самым от опухолей [13].

1.1.2. Эмбриологическое развитие

Ангиогенез в головном мозге начинается с возникновения первичных примитивных капилляров, формирующихся посредством канализации клеточных ангиобластических островков. Образование первичных капилляров идет в каудально-оральном направлении, начинаясь с продолговатого мозга и заканчиваясь в коре больших полушарий. На 4-й неделе внутриутробного развития формирование первичной примитивной капиллярной сети заканчивается и вслед за этим начинается ее эмбриональный метаморфоз, заключающийся в развитии на основе первичной сети афферентных и эфферентных сосудистых стволов. Этот процесс происходит

путем слияния отдельных примитивных капилляров, дегенерации части из них, и возникновения новых. Примерно к 6-й неделе в будущей мягкой мозговой оболочке становятся различимыми магистральные артерии и основные венозные коллекторы. На 7-й неделе сосуды из мягкой мозговой оболочки пенетрируют в поверхностные отделы мозга. Впоследствии уже сформированные сосуды осуществляют коррелированный в анатомо-функциональном отношении рост вместе с веществом мозга.

Формирование патологического клубка сосудов происходит в результате нарушения ангиогенеза на этапе метаморфоза первичных капилляров [6]. Имеет место диспластический метаморфоз, неправильное развитие первичных капилляров и формирование патологических сосудов, из которых образуется мальформация [225] (Рисунок 1.1).

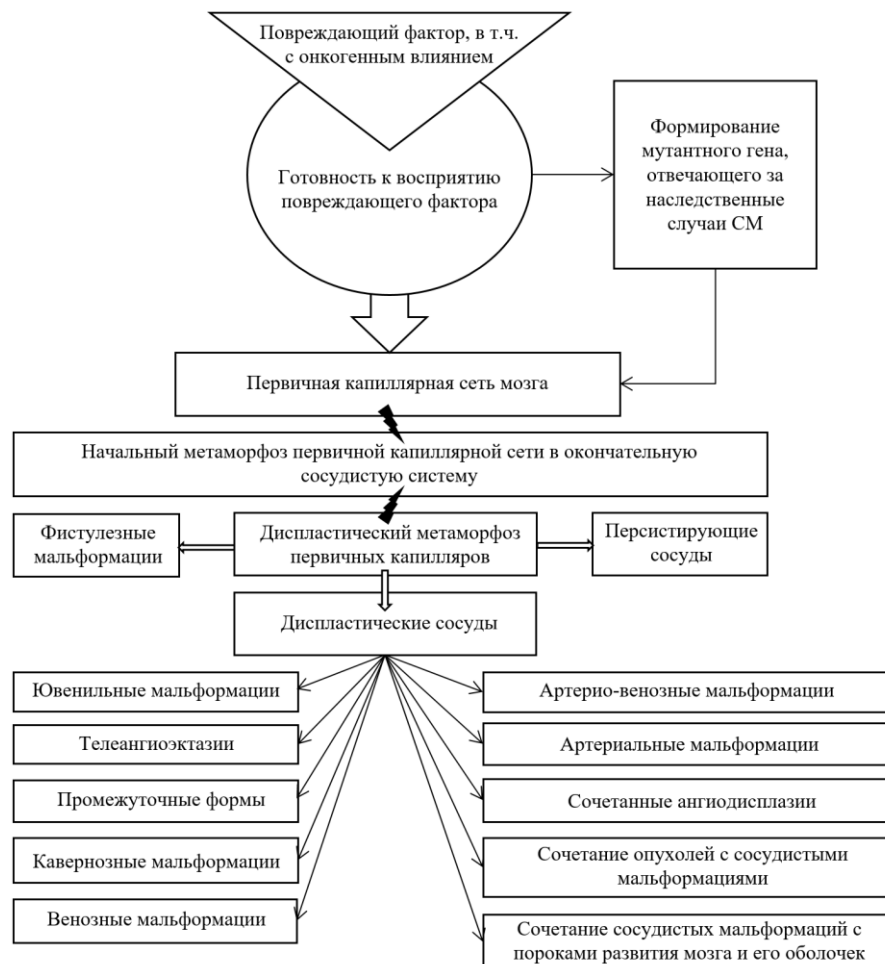


Рисунок 1.1 – Схема морфогенеза пороков развития сосудов центральной нервной системы по Д. Е. Мацко, 1999 год [5]

1.1.3. Гистологическая структура

Гистологически тело АВМ представляет собой комплексную систему извитых, связанных между собой сосудов, впадающих в извилистые, тонкостенные, расширенные вены. Тело АВМ может быть условно подразделено на три зоны: артериальная, промежуточная и венозная. Артериальная зона представлена тонкостенными, связанными между собой сосудами. Промежуточная зона гетерогенна, представлена различающимися по калибру и по строению сосудами, диаметром от 0,15 до 1 мм. Венозная зона представлена тонкостенными сосудами от 1 до 3 мм в диаметре, впадающими в дренирующую вену. Основным звеном шунтирующей системы, наиболее вероятно, является артериальная и промежуточная части тела АВМ [91].

Сосуды, формирующие тело АВМ, не имеют характерных признаков артерий или вен. Сосудистая стенка состоит из соединительной и мышечной тканей с неравномерным распределением эластических волокон, калибр и толщина её крайне переменны.

Внутренняя эластическая мембрана в артериальном компоненте АВМ может быть интактной, либо иметь различные дегенеративные изменения. Большинство сосудов отличаются повышенной пролиферацией эндотелия, который в некоторых местах значительно выбухает в просвет сосуда за счет наложения эндотелиоцитов друг на друга. В местах ветвления мышечно-эластическая гиперплазия интимы напоминает подушечки. Многие сосуды являются тонкостенными расширенными венами, в которых также есть утолщение интимы. Местами их стенка напоминает строение мешотчатой аневризмы, то есть представлена исключительно соединительной тканью. В некоторых участках изменения стенки столь выражены, что даже на микроскопическом уровне невозможно определить тип сосуда [77]. В утолщенных стенках могут откладываться соли кальция, происходит гиалиноз, иногда выявляется амилоид. Часть сосудов АВМ может быть спавшейся, в некоторых обнаруживаются тромбы, нередко с реканализацией [6]. Между сосудистым компонентом АВМ располагается изменённое вещество мозга, отмечается разряжение

нейропилия, глиоз разной степени выраженности, демиелинизация, отложение солей кальция и следы старых кровоизлияний [5]. В 16% материала обнаружено скопление эндотелиальных клеток с пролиферативным потенциалом, которые были расположены в веществе мозга между сосудами мальформации, и были расценены как возможный источник роста мальформации или как этап эволюции сосудов.

Неполноценность стенки сосудов АВМ обуславливает возможность развития наиболее опасного клинического проявления – внутричерепного кровоизлияния.

1.1.4. Современные молекулярно-биологические исследования

Мальформации не являются стабильными и неизменными образованиями. Некоторые из них способны к определенным, хотя и очень медленным, изменениям за счет ангиогенеза, а в ряде случаев и к новообразованию, что обусловлено ангиогенной активностью различных факторов роста и пролиферативным потенциалом клеточных компонентов. Экспрессия структурных протеинов и ангиогенных факторов в разных типах мальформаций различна, что отражает степень их зрелости и, возможно, обуславливает различия в клинических проявлениях и реакции на лучевую терапию [11, 185, 218]. По мнению Lasjaunias P. и соавт., большие АВМ развиваются в результате мутации в раннем периоде эмбриогенеза, тогда как АВМ малых размеров – в более поздней стадии [120, 121].

Роли наследственности при сосудистых мальформациях ранее не придавали большого значения. Однако, в 2000 году появились сообщения о семейности АВМ [68]. У больных предрасположенных к формированию сосудистых мальформаций предполагается наличие не идентифицированного мутантного гена, связанного с повреждающим фактором и извращенным метаморфозом первичных капилляров. У некоторых пациентов обнаруживается нарушение в хромосоме 5q, локусе СМС1, мутации RASA1 [77, 99].

Ряд исследователей доказали повышенную активность митогена эндотелиального фактора роста сосудов в эндотелиоцитах АВМ и окружающего мозга, что

подтверждает теорию продолженного неоангиогенеза в АВМ, отчасти объясняет их медленный рост и рецидивирование [3].

Также интенсивно изучается роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), пролиферативного клеточного антигена (PCNA) [181]. Предполагается, что VEGF инициирует рост диспластических эктопированных сосудов. Выявлена повышенная экспрессия этого фактора в клетках мальформаций. Одновременно отмечено повышение экспрессии фибронектина, коллагена типа IV и актина гладких мышц. Также обнаружено повышение экспрессии рецептора KDR. Возможно, причиной роста диспластических эмбриогенных остатков сосудов могут быть нарушения в звене регуляции экспрессии VEGF или чувствительности его рецепторов. VEGF является не единственным фактором, контролирующим ангиогенез. Рост дизэмбриогенетических сосудов можно рассматривать как комплексное нарушение в системе регуляции ангиогенеза. Особенный интерес в этом плане представляют наблюдения рецидивов АВМ даже после тотального хирургического удаления, подтвержденного ангиографическими данными [16, 192, 199].

1.2. Эпидемиология артерио-венозных мальформаций

Данные о частоте встречаемости церебральных АВМ разнятся: от 500–600/100000 по данным аутопсий, до 140/100000 по данным клинических исследований. По данным проспективных исследований проведенных в различных регионах США и Европы (Нью-Йорк, Миннесота, Голландия, Шотландия) частота встречаемости вновь выявленных АВМ колеблется от 1,1 до 1,34 на 100000 в год, среди которых примерно половина (0,68/100000 в год) мальформации, проявившиеся кровоизлиянием [19, 33, 59, 69]. Истинный показатель распространённости артерио-венозных мальформаций в Российской Федерации неизвестен, в связи с редкости данной патологии и отсутствии масштабных эпидемиологических исследований [7].

1.3. Естественное течение и клинические проявления

Наиболее часто АВМ проявляются кровоизлиянием, эпилептическими припадками [21, 224], головными болями и очаговым неврологическим дефицитом.

Данные о частоте бессимптомных АВМ, являющихся «случайными находками» варьируют от 0–3% в клинических сериях, до 15% при изучении частоты АВМ в популяции [55, 56].

Кровоизлияниями манифестирует до 65% мальформаций [203], в большинстве случаев это паренхиматозные кровоизлияния (45%), которые чаще всего приводят к неблагоприятным исходам (52%), реже встречаются субарахноидальные кровоизлияния (24%), вентрикулярные кровоизлияния (12%) и комбинации различных типов (23%) [37]. Корреляции риска разрыва с полом и беременностью не выявлено [100].

По имеющимся в литературе данным риск первичного разрыва АВМ составляет от 2 до 4% в год (Таблица 1.1), риск повторного кровоизлияния в течение первого года 18%, в течение последующих лет он снова снижается до 2–4% [38, 207]. По различным данным риск фатальных исходов, связанных с кровоизлиянием, в течение первого года составляет от 0 до 18%, а в течении отдаленного периода от 1 до 1,5% ежегодно [52, 55, 56]. S. L. Ondra с соавт. в 1990 г. опубликовал проспективную серию из 166 пациентов с неоперированными симптоматическими АВМ с катамнезом в среднем 23,7 года [159]. Риск кровоизлияния в этой серии составил 4% в год, летальность 1% в год, комбинированный риск летального исхода и глубокой инвалидизации 2,7% в год. Всего за период наблюдения от кровоизлияния погибло 23% пациентов. При этом риск летального исхода сопоставим как при первичном, так и при повторном кровоизлиянии [34, 63, 74, 81].

Таблица 1.1 – Данные различных авторов о риске разрыва церебральных АВМ при отсутствии кровоизлияния в анамнезе

Авторы	Вид анализа	Кол-во случаев	Follow-up, года	Кровоизлияния, n	Ежегодная первичная частота кровоизлияний, необработ.	Ежегодная частота кровоизлияний, анализ выживаемости
Brown et al.	Ретроспектив	168	8,2	31	2,3	2,2
Graf et al.	Ретроспектив	71	4,8	14	4,1	...
Crawford et al.	Ретроспектив	217	10,4	77	3,4	3
Ondra et al.	Ретроспектив., популяц. основа	160	23,7	64	1,7	...
Mast et al.	Ретроспектив	139	1,0	3	2,2	2,2

Мета-анализ, объединенная база данных и рандомизированное контрольное исследование указывают на ежегодную частоту развития первого кровоизлияния в 2,2% (95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,7–2,7%), 1,3% (95%-й ДИ: 1,0–1,7%) и 2,2% (95%-й ДИ: 0,9–5,5%), соответственно, а в мета-анализе и объединенной базе данных приводятся сведения о ежегодной частоте развития повторных разрывов 4,5% (95%-й ДИ: 3,7–5,5%) и 4,8% (95%-й ДИ: 3,9–5,9%) [85, 112, 145].

Риск неблагоприятных последствий интракраниального кровоизлияния значительно варьируется. Необратимый неврологический дефицит или летальный исход регистрируются приблизительно в 35–85% случаев [28, 159]. Что касается большинства исследований, посвящённых инсульту, оценка исходов внутримозгового кровоизлияния является достаточно надёжной. Однако, риск отдалённого повторного разрыва АВМ, ассоциированный со временем выявления мальформации, является более существенным для данной патологии, чем для многих других источников повторной геморрагии, и крайне важным для взвешивания рисков лечения, направленного на облитерацию АВМ. В силу этих факторов простая оценка исходов через 1 месяц для АВМ головного мозга не имеет практического значения [108].

Риск кровоизлияния считается повышенным при наличии одного из следующих факторов: кровоизлияние в анамнезе, наличие глубокого венозного дренажа, наличие интранидальной аневризмы, либо аневризмы афферента [85, 112, 196]. Наиболее важным из перечисленных факторов является разрыв АВМ в анамнезе. Повторный разрыв АВМ наиболее вероятен в течение первого года после первичного кровоизлияния, его риск оценивается как 6–15%.

Также существует общепринятый метод оценки пожизненного риска кровоизлияния [116]:

$1-(0,97)^{\times}$ предполагаемая продолжительность жизни в годах

С учётом 3% риска разрыва

$1-(0,96)^{\times}$ предполагаемая продолжительность жизни в годах

С учётом 4% риска разрыва.

Второе по частоте клиническое проявление (19–27%) это эпилептические припадки [55, 56, 58]. Реже всего (1–11%) АВМ манифестируют головными болями и очаговым неврологическим дефицитом (7–15%).

1.4. Классификации церебральных артерио-венозных мальформаций

Исходы лечения больших когорт пациентов регулярно публикуются ведущими центрами [171, 174, 186]. Лучшие показатели исходов в новых исследованиях отражают преимущество современных технологий, которые на момент более давних публикаций были недоступны. Несмотря на наличие различных вариаций лечения и ряда устоявшихся классификаций, в современных руководствах имеются разногласия относительно выбора и трактования системы градации мальформаций. В идеале, лечение должно назначаться индивидуально для каждого отдельного больного с АВМ головного мозга, в условиях минимального риска инвалидизации и летального исхода, даже если этим лечением будет являться консервативное наблюдение.

1.4.1. Клинические классификации

Большая вариабельность анатомических и патофизиологических проявлений церебральных АВМ потребовала разработки не только топографо-анатомических, но и клинических классификаций, на основании которых возможно определение прогнозов и тактики лечения. В одной из первых классификаций, предложенной Филатовым Ю.М. (1972), учитывался только размер узла мальформации. АВМ подразделялись на 5 групп: объемом менее 2 см³, малые – до 5 см³, средние – от 5 до 20 см³, большие – от 20 до 100 см³ и распространённые АВМ – свыше 100 см³. А. Luessenhop и Т. Gennarelli в 1977 г. впервые предложили деление АВМ на градации, для определения операбельности и исходов (Рисунок 1.2) [132]. Система градации основывалась на количестве афферентов и бассейне кровоснабжения, в котором располагалась мальформация (Рисунок 1.2). В 1986 году Y. Shi и X. Chen [90, 194] предложили новую систему градаций, которая базировалась на четырёх критериях: размер, локализация и глубина, сложность кровоснабжения, сложность

дренирования. На основании анализа каждого из этих критериев были выделены четыре градации АВМ, по которым определялся хирургический риск. Однако, предложенные классификации не получили широкого распространения.

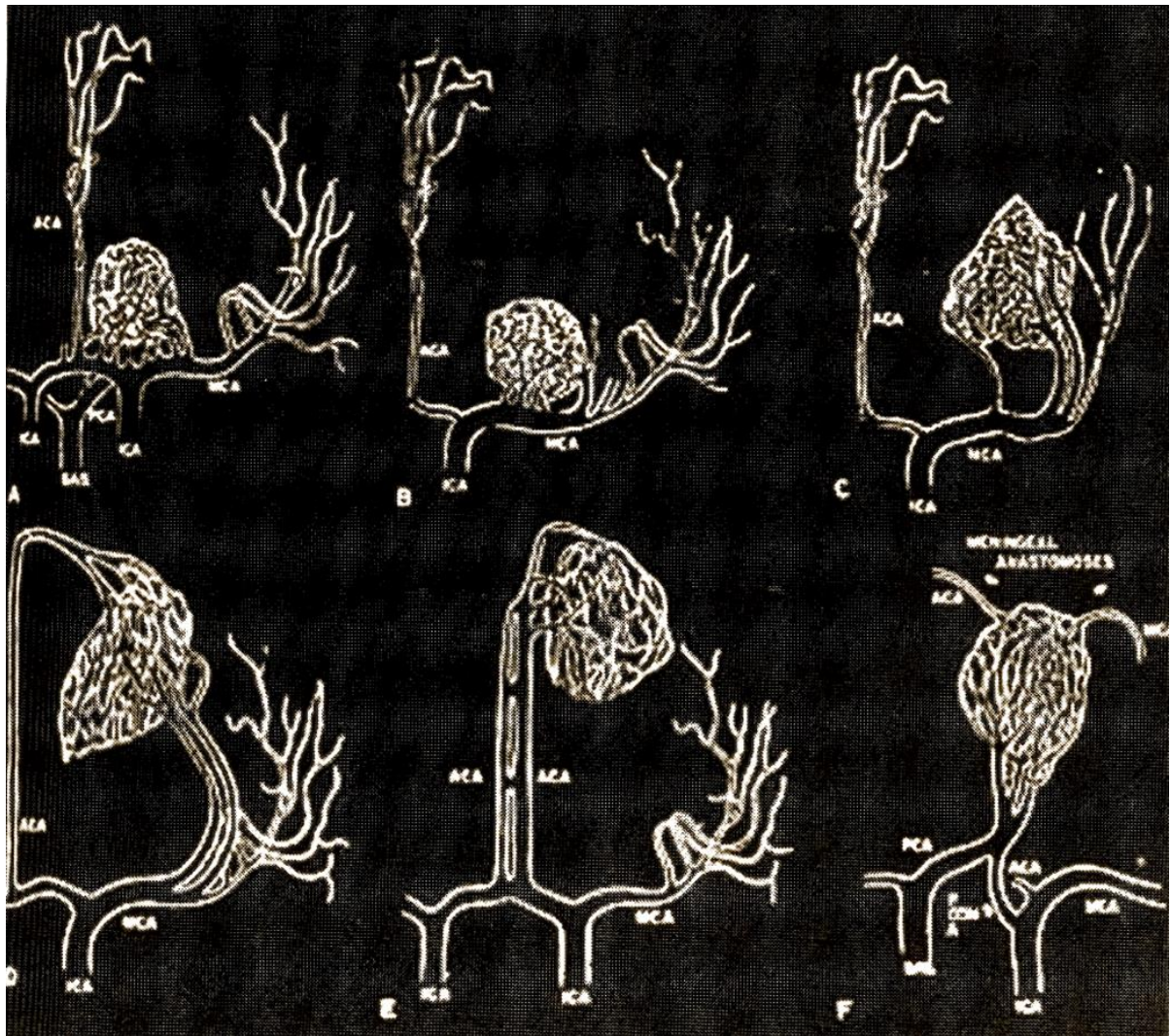


Рисунок 1.2 – Шесть прототипов АВМ по А. J. Luessenhop [132]

Удобная, распространенная, имеющая доказательную базу, представленную рядом когортных исследований, и используемая по настоящее время система градаций была разработана R. Spetzler и N. Martin в 1986 году [86, 198]. Авторы создавали систему, которая должна быть простой, применимой ко всем церебральным мальформациям и обеспечивала бы разумный прогноз инвалидизации и летальности. Было рассмотрено большое количество параметров, способных повлиять на риск микрохирургического вмешательства: размер АВМ, число афферентов, локализация, хирургическая доступность, поток крови, степень обкрадывания, функциональная значимость перифокальной паренхимы, и система дренирования. Авторы

выявили взаимосвязь между многими анализируемыми параметрами, и упростили систему до трех критериев: размер, система дренирования и функциональная значимость зоны в которой расположена АВМ. По размеру АВМ разделили на 3 категории: маленькие (< 3 см в диаметре), средние (от 3 до 6 см), и большие (> 6 см). Венозный дренаж был подразделен на поверхностный, если весь отток был в корковые вены, и глубокий, если кроме корковых дренажей имелся отток в систему глубоких вен (внутренние мозговые, базальные вены и прецентральные мозжечковые вены). АВМ считалась расположенной в функционально значимой зоне, если примыкала к сенсомоторной коре, речевой зоне, зрительной коре, гипоталамусу, таламусу, внутренней капсуле, стволу, мозжечковым ножкам и глубоким ядрам мозжечка [157].

Каждому признаку отводилось определенное количество баллов: размер < 3 см – 1 балл, размер от 3 до 6 см – 2 балла, размер > 6 см – 3 балла, поверхностные дренажи – 0 баллов, глубокие дренажи – 1 балл, локализация в функционально незначимой зоне – 0 баллов, в функционально значимой зоне – 1 балл. На основании суммы баллов определялась градация АВМ (Рисунок 1.3).

Путем ретроспективного анализа собственного материала, авторы подтвердили, что чем выше градация АВМ, тем выше хирургический риск. Последующая проспективная оценка эффективности данной системы градаций также подтвердила результаты авторов по прогнозированию временного и постоянного неврологического дефицита [92].

Lawton и соавторами в 2003 году [123] предложили разделить третью градацию Spetzler–Martin на 4 подгруппы, основанную на риске инвалидизации. В данной модификации S1V1E1 (S – размер, V – дренаж и E – значимость зоны) соответствует Spetzler–Martin I, S2V1E0 соответствует Spetzler–Martin III, а S2V0E1 соответствует IV и V градациям. В связи с этим, АВМ III градации требуют максимальной индивидуальности в планировании лечения.

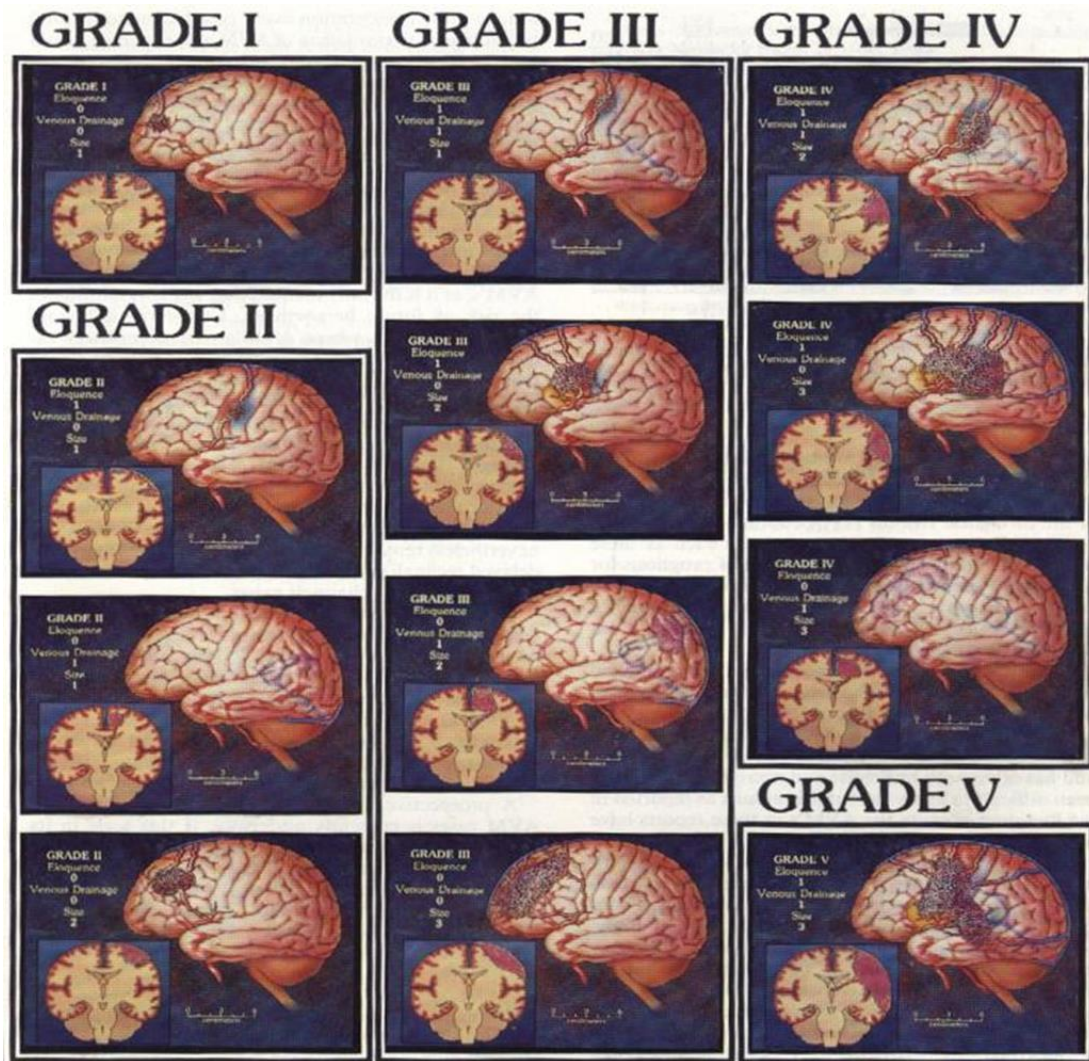


Рисунок 1.3 – Система градаций АВМ по Spetzler-Martin [198]

В дальнейших модификациях во внимание принимался возраст пациента, наличие кровоизлияния в анамнезе и компактность узла [113, 124]. В 2011 году Robert F. Spetzler и Francisco A. Ponce предложили классификацию, состоящую из трёх градаций [172]. Классификация основана на оригинальной шкале Spetzler–Martin и отражает парадигму лечения АВМ.

Класс А объединяет первую и вторую градацию АВМ, класс В включает АВМ третьей градации и класс С включает в себя градации IV и V. Для класса А рекомендовано хирургическое лечение, для В – мультимодальное в различных его вариациях, для пациентов с АВМ класса С методом выбора является наблюдение, за исключением случаев кровоизлияния и прогрессирующего неврологического дефицита.

Для того чтобы оценить адекватность такого объединения с точки зрения исходов лечения, данная классификация была применена к 1476 пациентам из 7 серий, в которых пациенты были классифицированы по Spetzler – Martin. Парное сравнение по градациям позволило выявить отсутствие значимой разницы ($p < 0,05$) в исходах лечения между I и II градацией, а также между IV и V градацией. При анализе объединённых данных значимая разница в исходах была выявлена между всеми градациями, за исключением IV и V ($p = 0,38$), а наименьшее отношение рисков отмечено между градациями I и II (1,066) и градациями IV и V (1,095). Точность прогнозирования хирургического исхода для шкалы Spetzler-Ponce и шкалы Spetzler – Martin была эквивалентной (0,711 и 0,713 соответственно).

По мнению авторов, объединение градаций позволяет не только упростить классификацию, без ущерба для стратификации рисков, но и значительно увеличить статистическую силу при сравнении серий.

Однако,, как было отмечено Kim и коллегами [113], ни одна классификация не способна заменить правильный отбор пациентов для микрохирургического удаления АВМ ввиду избыточного количества переменных и эмпирического опыта хирурга.

Для радиохирургии также было разработано несколько систем градации АВМ [170, 171, 202]. В отличие от шкалы Spetzler – Martin, которая изначально была разработана для прогнозирования исхода микрохирургического удаления АВМ, данные шкалы позволяют принять во внимание объём узла, возраст пациента и наличие кровоизлияний в анамнезе.

1.4.2. Анатомо-ангиографические классификации

Классификации сосудистых пороков развития разрабатывали множество авторов: W. Dandy (1928), H. Bergstrand, H. Olivecrona, W. Tonnis (1936), W. McCormick (1966), P. Lasjaunias, A. Berenstein (1992), A. Valavanis (1996) [30, 32, 60, 139, 212]. В 1979 г. Была принята международная гистологическая классификация опухолей ЦНС ВОЗ в которой АВМ относятся к группе сосудистых мальформаций.

Последняя отечественная классификация сосудистых пороков развития разработана Д. Е. Мацко (1993 г.) [6]:

I. Ангиоматозные пороки развития

1. Кавернозные

2. Промежуточные

3. Рацемозные

1. телеангиоэктазии

2. венозные

3. артерио-венозные

4. артериальные

4. Смешанные

5. Сочетанные

1. в пределах ЦНС

2. факоматозы

- *болезнь Стерджа – Вебера*

- *синдром Клиппель – Треноне*

- *редкие факоматозы*

II. Неангиоматозные пороки развития

1. Варикоз

2. Артерио-венозные (-синусные) фистулы и соустья

3. Персистирующие эмбриональные сосуды

4. Другие неангиоматозные пороки развития

III. Неклассифицируемые пороки развития

По анатоμο-топографическим данным АВМ классифицируются следующим образом [212]:

A. Супратенториальные артерио-венозные мальформации (86%)

1. Неопаллиальные артерио-венозные мальформации (47%) (лобная, височная, теменная, затылочная и центральная):

а) бороздовая (собственно в борозде, с извилиной, с паравентрикулярным распространением);

б) извилинная (собственно в извилине, под извилиной, с паравентрикулярным распространением);

в) сочетание бороздовой с извилинной (под извилиной, с паравентрикулярным распространением).

2. Архи- и палеопаллиальные артерио-венозные мальформации (9%) (в т. ч. лимбическая и паралимбическая артерио-венозные мальформации: поясная, гипопарагипокампульная, септальная, инсулярная):

а) бороздовая;

б) извилинная, паренхимальная;

в) сочетанная;

г) желудочковая (височный рог).

3. Глубинные центральные артерио-венозные мальформации (27%) (стриоталамокапсулярные, диэнцефальные, мезэнцефальные и сосудистое сплетение желудочков):

а) фиссуральные, цистернальные;

б) паренхимальные;

в) сочетанные;

г) сосудистое сплетение желудочков (боковой и/или III желудочек).

4. Аневризматическая мальформация вены Galen (3%).

Б. Инфратенториальные артерио-венозные мальформации (14%)

1. Неocerebellарные артерио-венозные мальформации (11%):

а) бороздовые, фиссуральные;

б) фоллиальные;

в) сочетанные.

2. Палео- и архицереbellарные артерио-венозные мальформации (1%):

а) бороздовая, извилинная;

б) фоллиальные;

в) смешанные.

3. Глубинно-центральные артерио-венозные мальформации (2%) (ядра мозжечка, ствол мозга, внутрижелудочковая артерио-венозная мальформация):

- а) бороздовая, цистернальная;
- б) паренхимальная;
- в) внутрижелудочковая (IV желудочек и/или водопровод).

Сулькарные мальформации локализуются в субпиальном пространстве борозды мозга, более крупные мальформации распространяются через борозду в кору и далее в подкорковое белое вещество и глубокие отделы вплоть до стенки желудочка, они имеют форму пирамиды, сообщающейся с сулькарным пространством, основанием, обращенным к поверхности мозга. Их поверхностная часть, не покрытая паренхимой мозга, контактирует с мозговыми оболочками, в связи с чем возможны источники кровоснабжения из системы менингеальных артерий. Основной же источник их кровоснабжения пиальные артерии, отдающие свои кортикальные и медуллярные ветви, к смежным областям мозга, и заканчивающиеся в теле мальформации (афференты конечного или терминального типа). Афференты терминального типа, наиболее благоприятны для сберегающей мозг эмболизации. Крупные сулькарные АВМ также кровоснабжаются из базальных перфорирующих артерий.

Гиральные мальформации всегда покрыты корой. Они, как правило, сферической формы. Извилины увеличены, а борозды компремированы по данным томографии. Большие гиральные мальформации распространяются в белое вещество, вплоть до стенки желудочка. Источниками кровоснабжения служат небольшие ветви крупных артерий, кровоснабжающих мозг дистальнее мальформации (транзиторный тип афферента), кровоснабжение из менингеальных артерий отсутствует, глубокие отделы гиральных АВМ могут кровоснабжать базальные перфорирующие артерии.

Смешанные (сулькогиральные) мальформации крупные и содержат в себе черты гиральных и сулькарных, распространяясь как в извилины, так и вглубь борозд, а также в белое вещество вплоть до желудочка. Кровоснабжение их смешанное, из терминальных пиальных ветвей, кровоснабжается сулькарный компонент, транзиторные афференты идут к гиральному компоненту, присутствует кровоснабжение из менингеальных артерий и глубоких перфорантов.

Глубокие мальформации встречаются значительно реже. Субарахноидальные распространяются в базальные цистерны и фиссуры, кровоснабжаются из субарахноидальных порций хориоидальных и перфорирующих артерий. Глубокие паренхимальные АВМ, расположенные в сером и белом веществе глубоких отделов полушарий (таламус, базальные ганглии, мозолистое тело), кровоснабжаются из хориоидальных, перикаллезных, базальных перфорирующих артерий и медуллярных пиальных ветвей. Внутрижелудочковые АВМ расположены интравентрикулярно и кровоснабжаются в первую очередь из хориоидальных артерий. Смешанные глубокие АВМ это крупные мальформации, которые содержат в себе черты субарахноидальных, паренхимальных и вентрикулярных. Венозный дренаж глубоких мальформаций происходит в систему глубоких вен.

По мнению Berenstein A. и Valavanis A. анализ ангиоархитектоники тела мальформации включает следующие признаки [31, 212]:

1. Сосудистая структура тела АВМ:
 - а) компактное или диффузное;
 - б) с или без перинидаального ангиогенеза;
 - в) моно- или поликомпарментное;
 - г) с наличием или отсутствием связи между порциями мальформации;
 - д) преимущественно сетевидное или сочетание сетевидного с фистульным или преимущественно фистульное.
2. Тип кровоснабжения (дуральные, хориоидальные, перфорантные).
3. Способ поставки (монотерминальный, политерминальный, псевдопредельный, косвенно-антероградный, косвенно-ретроградный, доминантный и дополнительный).
4. Тип венозного дренирования (разделенный на компартменты, изолированный переход вен или присоединение тела) и его отношение к нормальным дренирующим венам.

1.5. Диагностика церебральных артерио-венозных мальформаций

1.5.1. Первичная диагностика

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является наиболее специфичным методом первичной диагностики АВМ, так как даже при исследовании мозга в стандартных режимах (T1, T2) выявляются характерные признаки мальформации. МРТ позволяет детализировать информацию о локализации, топографии, связи с функционально значимыми зонами, следах предшествующих кровоизлияний, что незаменимо при планировании оперативного вмешательства [4, 88, 161].

Высокоинформативным методом диагностики разрыва АВМ является компьютерная томография (КТ). Основной целью КТ является верификация острого кровоизлияния, определение его типа, объёма, локализации и степени развития дислокационного синдрома. На основании КТ определяется хирургическая тактика [2, 217].

В «острую» стадию заболевания на КТ без контрастирования мальформация визуализируется редко, либо присутствуют её косвенные признаки, что обусловлено сдавлением, а иногда и частичным разрушением АВМ[7].

При обследовании пациентов на мультиспиральных КТ с контрастной ангиографией возможно с достаточной степенью достоверности диагностировать АВМ, изучить особенности ее ангиоархитектоники, выявить интранидальные аневризмы, фистульную часть и определить, какая часть АВМ явилась источником кровоизлияния [160].

1.5.2. Дополнительные методы

Транскраниальная доплерография является методом диагностики, позволяющим оценить функциональные гемодинамические особенности АВМ [1, 2]. При доплерографическом обследовании больных с АВМ, выявляется доплерографический паттерн шунта, для которого характерно: значительное повышение линейной скорости кровотока, снижение уровня периферического сопротивления, расширение доплерографического спектра, снижение реактивности сосудов мозга [3].

1.5.3. Ангиографическое обследование

А. Церебральная ангиография

Несмотря на развитие методов неинвазивной диагностики «золотым» стандартом в диагностике АВМ является церебральная ангиография (ЦАГ). Основным ангиографическим проявлением АВМ является наличие артерио-венозного шунтирования, которое проявляется в виде заполнения в раннюю артериальную ангиографическую фазу афферентов, тела мальформации и дренирующих вен.

Ангиографическое обследование больного с АВМ включает, в первую очередь, панангиографию, которая выполняется путем поэтапной селективной катетеризации всех бассейнов кровоснабжения мозга (оба каротидных и вертебральный) для оценки АВМ, состояния гемодинамики мозга и наличия анастомозов. Селективная ангиография выполняется диагностическим катетером 4-6F.

Селективная церебральная ангиография позволяет выявить много важной информации об артериальных притоках, общих характеристиках тела АВМ, венозных дренажах и состоянии церебральной гемодинамики.

Целью селективной ангиографии является верификация следующих параметров [64]:

- бассейн кровоснабжения и локализация АВМ,
- количество и тип афферентов,
- потоковые артериопатии (эктазии, потоковые аневризмы, стенозы),
- тело АВМ (размер, форма, локализация, поток, фистулы, эктазии, аневризмы),
- количество и тип венозных дренажей (глубокий или поверхностный),
- потоковые венозные ангиопатии (варикозы, стенозы, окклюзии)
- интактные мозговые вены.

Существует два типа артерио-венозных шунтов: фистульный и рацемозный. Для фистульной части АВМ характерен большой калибр афферентов и прямой сброс из артерий в вены, без выраженного узла мальформации. Для рацемозной

части характерно наличие типичного узла патологически извитых сосудов, различного, более мелкого калибра, как правило, с большим количеством афферентов и дренажем в одну или несколько вен. Изолированные прямые фистулы встречаются крайне редко. Обычно они являются составной частью смешанных АВМ с наличием и фистул, и рацемозной части.

Селективная ангиография позволяет выявить много важной информации об артериальных притоках, общих характеристиках тела АВМ, венозных дренажах и состоянии церебральной гемодинамики.

Церебральная ангиография также является важным методом стратификации риска разрыва асимптомной мальформации. Особенности строения АВМ, которые могут привести к кровоизлиянию, это - глубокий венозный дренаж, одна дренирующая вена, венозный стеноз и высокое давление в афферентах. Все эти факторы связаны с гемодинамическими механизмами повышения интранидального давления [76, 106].

К факторам, увеличивающим риск кровоизлияния, относятся - малый размер АВМ, гемодинамические аневризмы на афферентах и внутри узла мальформации, глубокая и субтенториальная локализация мальформации [137]. К факторам, связанным с меньшим риском кровоизлияния, относятся - большой размер АВМ [93], артериальный стеноз и эктазия [137], дуральные афференты [119], увеличение числа дренажей [153] и наличие ангиогенеза [137, 127].

В ряде ситуаций информативность ЦАГ может быть недостаточна для понимания полной структуры мальформации. Так, быстрый артерио-венозный шунт зачастую снижает визуализацию мелкососудистой сети за счет перераспределения и вымывания вводимого контраста, а множественные афференты, тело АВМ и дренирующие вены, накладываясь друг на друга, маскируют дистальные отрезки афферентов, афференты малого калибра, интранидальные аневризмы, фистулы и небольшие притоки дренирующих вен.

Все это требует проведения полипроекционной ангиографии с хорошим наполнением контрастным препаратом и, в ряде ситуаций, дополнительных суперселективных съемок из церебральных артерий.

Б. Суперселективная ангиография

Суперселективная ангиография выполняется с использованием микрокатетера с наружным диаметром дистальной части до 0,55 мм, который поэтапно устанавливается в афференты АВМ. Данный метод позволяет получить более детальную информацию о дистальной части афферентов, теле, проксимальной части дренирующих вен, что крайне важно для планирования вмешательства [8].

Целью суперселективной ангиографии является визуализация следующих параметров [64]:

- дистальные отделы афферентов (анатомию, наличие аневризм, геометрию, гемодинамику),
- место впадения афферентов в тело АВМ,
- структуру тела АВМ (компармент, наличие фистулы, рацемозную часть, интранидальные эктазии и аневризмы),
- место истока и структуру системы дренажных вен
- наличие или отсутствие функционально значимых ветвей, питающих головной мозг (особенно важно при транзитном характере афферента и высокой скорости шунтирования).

1.6. Ангиоархитектоника артерио-венозных мальформаций

Именно благодаря ангиографическому обследованию становится возможным получение информации, необходимой для планирования и проведения эндоваскулярного вмешательства. Благодаря суперселективным ангиограммам головы, можно провести детальный анализ структуры мальформации с выделением качественных её признаков: прямое артериальное кровоснабжение, не прямое артериальное кровоснабжение, связанная с потоком артериальная аневризма, прямой артерио-венозная фистула, интранидальная артериальная аневризма, интранидальная венозная аневризма, венозные аневризмы.

1.6.1. Типы афферентов

Необходимо классифицировать афференты на основании анатомических, геометрических и гемодинамических критериев. Пиальный приток может быть представлен экстракортикальными (субпиальными), кортикальными, медуллярными и/или кортикомедуллярными ветвями. Менингеальный приток может быть прямым или через трансдуральные пиальные анастомозы. Коллатеральный приток может происходить через лептоменингеальные и субэпендимальные анастомозы. Приток из хориоидальной артерии может ответвляться от экстравентрикулярной (фиссуральной, паренхимальной) или интравентрикулярной ее части [31, 212].

Геометрическая классификация афферентов основана на выявлении соотношения дистальной части афферента с телом АВМ и паренхимой мозга. Таким образом, выделяется три типа афферентов, терминальный, псевдотерминальный и транзиторный [212].

Терминальные афференты оканчиваются в теле АВМ, не отдавая дистальнее АВМ ветвей к паренхиме мозга, они, как правило, крупные, и удобные для катетеризации. При правильной интранидальной установке микрокатетера эмболизация через эти ветви является достаточно безопасной [8].

Псевдотерминальные ветви выглядят при суперселективной ангиографии как терминальные. Однако, такую картину можно получить за счет высокого потока и сильного эффекта обкрадывания, поскольку дистальные ветви, питающие паренхиму мозга, остаются невидимыми. Эмболизация, через такие афференты крайне опасна ввиду возможности миграции эмболизата в интактные сосуды с развитием ишемических осложнений.

Транзиторные афференты – это ветви к телу АВМ, которые отходят от артерии, питающей мозг дистальнее АВМ. Они небольшие и короткие, отходят под прямым углом от материнской артерии. Транзиторные афференты являются наиболее сложными для катетеризации. Транзиторная артерия может быть расширена до отхождения афферентов и иметь истинные размеры лишь в дистальной части [232].

В зависимости от кровотока, афференты подразделяются на основные и добавочные. Основные афференты наиболее крупные, дают приток к основной части узла АВМ, с более выраженным потоком. Основные и добавочные афференты могут отходить как из одного, так и из разных бассейнов. Для большинства церебральных АВМ характерны оба типа афферентов.

В ряде случаев потоковая артериопатия приводит к формированию стеноза афферентов. Это, как правило, изолированный стеноз проксимальной части афферента за счет гиперплазии сосудистой стенки, реже за счет экстравазальной компрессии [30]. Обкрадывание перифокального вещества мозга приводит к тому, что кортикальные и лептоменингеальные артерии дают приток большему, чем в норме, объему паренхимы, дистальнее АВМ. Несмотря на это, постепенно нарастает хроническая ишемия и возникает неоангиогенез по периферии мальформации. Несмотря на то, что вновь образованные сосуды могут участвовать в кровоснабжении как ишемизированного мозга, так и периферической части АВМ, ошибочно принимать их за тело мальформации, поскольку сосуды неоангиогенеза не имеют артерио-венозного шунта и не являются компонентом АВМ [31].

1.6.2. Тело мальформации

Тело мальформации – это узел диспластических сосудов, который связывает между собой дистальные отрезки афферентов и проксимальные части дренирующих вен. Учитывая, что именно эта часть мальформации отвечает за артерио-венозное шунтирование, она является основной мишенью эмболизации. Полноценного эффекта лечения можно достигнуть только после полной облитерации тела АВМ.

В большинстве случаев тело АВМ четко отграничено от мозга, отчетливо визуализируются афференты и дренирующие вены. Реже границы АВМ размыты, как правило, это связано с неоангиогенезом по периферии мальформации. Тело мальформации может состоять из одного, или нескольких связанных между собой сосудистых компартментов, различного размера и потока. В каждом отдельном компартменте артерио-венозный шунт может быть рацемозным, фистульным или сме-

шанным [61, 183]. Учитывая, что все компартменты связаны между собой и составляют единое целое, бесполезно выключать из кровотока афференты без исключения тела мальформации, так как компартмент, за который отвечает это афферент, будет заполняться из других афферентов, что только усложнит дальнейшую эмболизацию. Выключение же вен без исключения тела АВМ, как правило, приводит к кровоизлиянию, которое может развиваться как интраоперационно, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

1.6.3. Венозный дренаж

Система дренирования АВМ в первую очередь связана с локализацией мальформации.

Корковые АВМ (как сулькарные, так и гиральные) дренируются через корковые вены в дуральные синусы. Если имеется субкортикальное и вентрикулярное распространение, то дренаж может обеспечиваться как системой поверхностных (корковых), так и системой глубоких (субэпендимальных) вен.

Центральные АВМ обычно дренируются в глубокую венозную систему. Однако, нестандартные варианты венозного шунта, такие как дренирование корковых мальформаций в систему глубоких вен и наоборот, корковое дренирование глубоких мальформаций, могут встречаться до 30% наблюдений. Такие варианты дренажа развиваются за счет венозных коллатералей при окклюзии первичных венозных дренажей. Важной характеристикой дренирующей системы является состояние венозных коллатералей, вариантов развития, и наличие потоковых ангиопатий (варикозы и стенозы).

Влияют на гемодинамику венозного сброса и различные анатомические факторы, такие как персистирующие эмбриональные вены, варианты развития вен и синусов. В ответ на окклюзию ипсилатеральных вен и синусов развивается коллатеральный венозный дренаж. Стенозы и окклюзии вен могут развиваться как в ответ на механическую их компрессию, так и за счет гипертрофии сосудистой стенки, как элемент поток индуцированной ангиопатии. Недостаточность коллатерального

венозного дренажа может быть причиной венозной гипертензии, венозных эктазий (варикозов) проксимальнее обструкции, особенно у АВМ высокого потока [233].

Патология венозной системы при АВМ может являться причиной различных клинических проявлений. Например, варикозы могут быть причиной компрессии церебральных нервов, а венозная гипертензия приводит к развитию геморрагических осложнений, неврологического дефицита и припадков [31, 64, 143, 176, 212].

1.6.4. Сочетанные аневризмы

Зачастую АВМ сочетаются с аневризмами, которые могут располагаться как в бассейне мальформации (интранидално, либо на афферентах), так и в бассейне, не участвующем в кровоснабжении мальформации. При наличии сопутствующих аневризм риск кровоизлияния существенно увеличивается [93, 137, 153].

Впервые классификацию связанных с АВМ аневризм предложил S. Hayashi в 1981 году [97]. Однако, он включил в свою классификацию только экстранидалные аневризмы и разбил их на 3 группы, в зависимости от их проксимальной или дистальной локализации относительно афферентов, либо несвязанные с афферентами мальформации. В 1994 году J.M. Tew предложил выделить 4 вида связанных с АВМ аневризм [164], в зависимости от их соотношения с телом АВМ и афферентами, были включены в классификацию интранидалные аневризмы (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Классификация сочетающихся с АВМ аневризм J.M. Tew с соавт.

Тип I	Диспластические или вне бассейна АВМ
Тип II	Проксимальные аневризмы Виллизиева многоугольника или истоков афферентов
Тип III	Расположенные на афферентах
Тип IV	Интранидалные, расположенные непосредственно в теле АВМ

Похожая классификация была опубликована в работе «Reporting Terminology for Brain Arteriovenous Malformation Clinical and Radiographic Features for use in Clinical Trials» (Stroke, 2001) [22] (Рисунок 1.4).

Н.Н. Meisel с соавторами подразделяют АВМ-ассоциированные аневризмы на проксимальные и интранидальные [140]. J.K. На с соавторами [89], аналогично J.M. Tew [164], выделяют четыре типа АВМ-ассоциированных аневризм:

1) неассоциированные, которые, располагаясь в области артериального круга большого мозга, гемодинамически не связаны с АВМ;

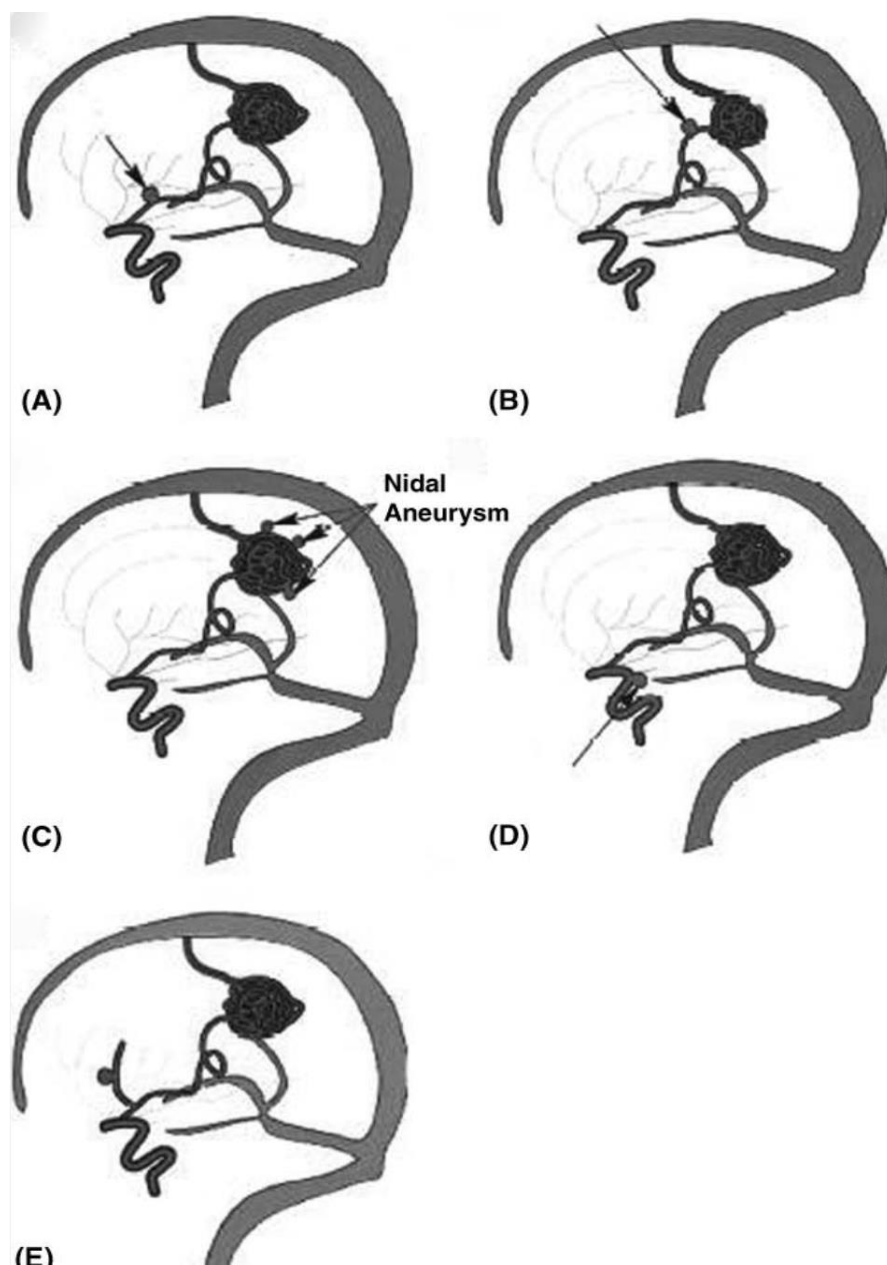


Рисунок 1.4 – Разновидности АВМ ассоциированных аневризм [22]

2) проксимальные аневризмы, располагающиеся в области артериального круга большого мозга, и гемодинамически связанные с АВМ;

3) афферентные аневризмы, располагающиеся непосредственно на афферентных сосудах мальформации;

4) интранидальные аневризмы, расположенные в пределах ядра мальформации.

Частота встречаемости сочетающихся с АВМ аневризм колеблется в различных сериях от 2,3% до 58% [44, 180], что связано с различиями в методике обследования (в одних сериях оценивали селективную ангиографию, в других – суперселективную). Среди них множественные аневризмы встречаются в 72% случаев (Таблица 1.3). J. Ledezma с соавторами при анализе 168 больных с АВМ выявили 81 аневризму у 62 больных (37%) [125].

Таблица 1.3 – Публикации, содержащие анализ частоты АВМ ассоциированных аневризм [44]

База	Года	АВМ	Аневризмы	Множественные аневризмы	Потоковые аневризмы	Интранидальные	Несвязанные аневризмы
48	1996	490	37 (7,6%)		15/34 (37%)	Не оценено	18/34 (43%)
39	1987	414	45 (11%)		42/45 (93%)	Не оценено	3/45 (7%)
50	1990	91	16 (17,6%)		25	Не оценено	
63	1992	400	39 (9,8%)		63/64 (98%)	Не оценено	1/64 (2%)
51	1994	100	58 (58%)	34/58 (58,6%)			
52	1998	632	97/632 (15,3%)		71 больных (11,2%) имели 123 поток. аневризмы	35 (5,5%)	5/632 (0,8%)
49	1998	600	45 (7,5%)	51%	30/45 (66%)	Не оценено	15/45 (33%)
46	2000	662 (450Rxd)	305 (46,1%)	205/305 (67,2%)	138/450 (30,7%)	181/450 (40%)	
67	2000	222; 198 supra, 24 Ifratent	Всего: 13/222 (5,8%); Supratent 20,8%; Infratent 20,8%	1/222 (0,045%)	Все по определению	Не оценено	1/222 (0,045%)
53	2000	172	25 (14,5%)	18/25 (72%)			
65	2001	270	30 (11%)	14/30 (47%)	Все	Не оценено	
44	2002	463	117 (25,3%)	24/117 (20,5%)	77/463 (17%); 54/117 (46%)	35/463 АВМ (8%); (21/117 (17,9%))	32/463 (7%); 18/117 (15,3%)
45	2002	Всего 336-82/254	28 (34%) (UCSF)/74 (29%) (CPMC)		16/82 (23%); 35/254 (16%)	11/82 (17%); 23/254 (11%)	2/82 (4%); 10/254 (5%)
Всего		4852	929/4852 (19,1%)				

Существуют три основные теории происхождения аневризм, сочетающихся с АВМ:

- 1) аневризма и АВМ развиваются независимо друг от друга и рассматриваются как случайное сочетание двух заболеваний;
- 2) врожденный дефект сосудов, который отвечает за формирование как АВМ, так и аневризмы;
- 3) гемодинамическая теория происхождения «поточковых» аневризм.

В более ранних исследованиях высказывалась точка зрения, что АВМ и связанные с АВМ аневризмы являются проявлениями одного генетического дефекта [35, 184]. Однако, последующие генетические исследования не подтвердили этого предположения, так как не было найдено генетического дефекта, который отвечал бы за сочетание аневризм и АВМ [193]. На сегодняшний день наиболее превалирующей является гемодинамическая теория [124]. Различные патологические процессы могут увеличивать риск возникновения церебральных аневризм. К ним относятся поликистоз почек, коарктация аорты, различные соединительнотканые дефекты. Однако, нет убедительных данных о влиянии этих процессов на формирование аневризм, сочетающихся с АВМ.

В поддержку гемодинамической теории говорят данные S.Okamoto с соавторами (1984) [158], которые показали, что аневризмы статистически достоверно чаще формируются на афферентах, чем на сосудах, несвязанных с АВМ. M.J. Cunha e Sa с соавторами (1992) [58] выявили, что аневризмы локализуются на афферентах в 98% случаев. G. Redekop с соавторами (1998) [182] выявили потоковые аневризмы в 11,2% наблюдений в серии из 632 АВМ; а аневризмы на сосудах, не связанных с АВМ, выявлены только в 0,8% наблюдений. При этом авторы показали, что аневризмы чаще формируются на афферентах крупных АВМ, высокого потока, чем на сосудах, питающих небольшие АВМ. Также авторы считают, что в поддержку гемодинамической теории говорит изменение размеров потоковых аневризм после эмболизации АВМ [169]. Так из 23 потоковых проксимальных аневризм, после тотальной эмболизации АВМ в 1 (4,3%) наблюдении аневризма ре-

грессировала полностью, уменьшение размеров наблюдалось в 4 (17,4%) наблюдениях, из 5 дистальных аневризм четыре (80%) регрессировали тотально и одна (20%) осталась без изменений. На основании этих данных авторы сделали вывод, что дистальные аневризмы более чувствительны к изменению потока. Гемодинамическая теория может объяснить лишь механизм формирования потоковых аневризм, расположенных на афферентах, формирование же аневризм, которые расположены в бассейне, не связанном с мальформацией, скорее зависит от индивидуальных особенностей пациента.

Различны точки зрения по поводу происхождения интранидальных аневризм. Многие исследователи считают, что они расположены на дистальных отрезках афферентов, локализующихся непосредственно в теле АВМ. Другие полагают, что это расширенные фрагменты проксимальных участков вен. Существует также точка зрения о том, что это псевдоаневризмы, сформировавшиеся после предшествующих кровоизлияний [138].

Естественное течение АВМ, сочетающихся с аневризмами, также является предметом дискуссий. Считается, что наличие аневризмы значительно повышает риск кровоизлияния. М. Píotin с соавтором (2001) [168] описывает, что манифестировали кровоизлиянием 50% пациентов с сочетанными аневризмами, причем у 80% из них кровоизлияние произошло из аневризмы. Аналогично Н. Vatjer с соавторами (1986) [26] выявил кровоизлияние из аневризмы в 78% наблюдений у пациентов с подобным сосудистым пороком. В серии М. J. Cunha e Sa (1992) [58] кровоизлияние из аневризмы произошло в 46%. R.D. Brown с соавторами (1990) [39] установили риск кровоизлияния у таких больных равным 7% в год, при этом риск кровоизлияния из АВМ без аневризм в их серии не превышает 1,7% в год.

Также исследователи выявляют зависимость между типом ассоциированных аневризм и клиническими проявлениями [40, 65]. Интранидальные аневризмы, как правило, проявляются тяжелыми кровоизлияниями со склонностью к рецидивам. В серии из 632 АВМ G.Redekop с соавторами (1998) [182] описывают манифестацию кровоизлиянием у 38% больных, среди них у 72% выявлены интранидальные ане-

вризмы, у 40% потоковые и не потоковые аневризмы, и у 36% аневризмы не выявлены. Авторы также предполагают, что риск кровоизлияния у неоперированных больных с интранидальными аневризмами равен 10% в год.

1.7. Основы гемодинамики артерио-венозных мальформаций

Как известно, патофизиологическую сущность артерио-венозных мальформаций составляет шунтирование – прямой сброс крови из артерий в вены. В следствие отсутствия капиллярного барьера в области шунта значительно увеличивается линейный и объемный кровотоки, в результате чего значительная часть протекающей к мозгу крови «сбрасывается» через артерио-венозные шунты, минуя капиллярную сеть нормальных отделов мозга. Так, время кровообращения в мозге в норме составляет около 6 секунд, а в афферентных сосудах и строме АВМ оно сокращается до 3–4 секунд. Объемный кровоток всего мозга при АВМ может возрастать в 2-3 раза. Закономерным следствием шунтирования считаются обкрадывание мозгового кровотока и снижение регуляторных способностей резистивных сосудов мозга.

В ответ на это, вследствие повышенного потока в сосудах питающих АВМ, и как компенсаторный ответ на уменьшенный кровоток в тканях окружающих АВМ, происходит дилатация главных церебральных сосудов питающих АВМ. Также происходит расширение и увеличение анастомотической коллатеральной сети, которая не столько питает АВМ, сколько улучшает кровоснабжение прилежащих к мальформации участков головного мозга. Немаловажно при этом то, что после выключения шунтирующего артерио-венозного процесса, увеличенные сосуды медленно уменьшаются до нормального размера.

Эмпирически замечено, что различные артерио-венозные мальформации оказывают разное влияние на церебральную и общую гемодинамику. Так АВМ небольшого размера с незначительным артерио-венозным шунтированием существенно не влияют на церебральную и общую гемодинамику. Следовательно, круп-

ные АВМ оказывают влияние не только на церебральную гемодинамику, но и приводят к изменениям в сердечно-сосудистой системе, что может проявляться гиперкинетической гемодинамикой, тахикардией, артериальной гипертензией.

Это нашло подтверждение в работе Беркутова Е.С. [10], который в своем исследовании показал, что при АВМ менее 20 см³ средний тотальный объем мозгового кровотока превышает норму незначительно (8%). Показатели общей гемодинамики соответствуют норме. При мальформациях более 20 см³ объемный мозговой кровоток превышает норму в 2 и более раз (1588,04±439,04 мл/мин), конечный диастолический объем и ударный выброс левого желудочка соответственно повышены на 7,3 и 8% (137,35±11,95 и 83,43±12,19 мл) при неизменном конечном систолическом объеме левого желудочка, минутный объем сердца превышает норму на 14% (6,77±0,7 л/мин), ОПСС на нижней границе нормы (1138,33±136,05).

Наиболее частые осложнения – это прорывные кровоизлияния после частичного или даже полного исключения сети АВМ, хирургического лечения церебральных АВМ (вне зависимости от выбранной модальности лечения). Причины этих осложнений кроются в изменениях гемодинамики АВМ и гемодинамики мозга. Как правило, такие осложнения возникают у больных с крупными АВМ, шунтирующими значительное количество крови. Многими авторами первое место в генезе этих осложнений уделяется повышению давления в сосудах мальформации и прилежащих отделах мозга.

Это нашло отражение в работе Таланова А.Б. [10], который доказал тот факт, что с увеличением числа афферентных артерий АВМ (и ее размера) сокращается период времени, в течение которого давление достигает максимума, при этом величина самого максимума уменьшается. Высокое сопротивление сосудистой сети, окружающей АВМ, также уменьшает период достижения максимального давления и его абсолютную величину. При большой длине афферентных артерий время достижения максимума увеличивается, а степень подъема давления уменьшается. Другими словами, наиболее значительный подъем давления следует ожидать при минимальном числе источников кровоснабжения, малом сопротивлении окружаю-

шей сосудистой сети и малой длине афферентных артерий. Наиболее быстро давление должно достигать максимальных значений при множественном кровоснабжении, большом сопротивлении сосудистой сети и малой длине афферентных артерий.

Однако,, изучение гемодинамики церебральных мальформаций крайне затрудняется сложностью сосудистой системы мозга, физиологических механизмов регуляции мозгового кровообращения, отсутствием полных и надежных экспериментальных данных о мозговом кровотоке. Различные геометрические параметры и механические свойства сосудов (артерий, вен, капилляров), учет влияния на течение форменных элементов крови, высокая вариабельность кровотока в различных структурах мозга вносят существенные сложности в изучение данного вопроса.

1.8. Методы лечения церебральных артерио-венозных мальформаций

Церебральные АВМ отличаются вариативностью своих размеров, локализации и сложности лечения. Соответственно, варьируют и методы лечения. Для некоторых АВМ целесообразней использовать симптоматическое лечение, для других – микрохирургическое удаление, радиохирургическую абляцию, эндоваскулярную эмболизацию, либо различные сочетания этих трёх методик. Так же определённые мальформации допустимо лечить парциально, преследуя цель снижения риска кровоизлияния или купирования симптомов.

Необходимость лечения АВМ с разрывом редко ставится под сомнение. АВМ же без разрыва в анамнезе являются наиболее тактически сложными. Принятие решения о необходимости и методе лечения должно осуществляться совместно пациентом и мультидисциплинарной командой, с чётким пониманием, что достаточной доказательной базы, как правило, нет. Риск вмешательства должен быть противопоставлен риску естественного течения с учётом индивидуальных особенностей конкретной АВМ.

1.7.1. Эндovasкулярное лечение

Весьма сложно достичь полной облитерации узла АВМ с применением только эмболизации, ангиографическая радикальность варьирует от 13% до 96% и сильно зависит от отбора пациентов [28, 53, 187, 219, 220].

Определённые варианты заболевания, как, например, маленькие и средние поверхностные АВМ, весьма доступны для эмболизации как монотерапии, особенно в острой фазе геморрагического инсульта [214].

Исторически существует популярное мнение, что первую операцию по разобщению артерио-венозной фистулы (ККС) путем инъекции мышечных волокон произвел В. Brooks в 1930 году. Однако, при детальном обзоре литературы выясняется, что Brooks никогда не выполнял разобщения ККС и лишь единожды вскользь упоминал данную патологию. Указанное мнение было порождено некорректной интерпретацией последующих авторов [214].

А. Luessenhop в 1960 году применил концепцию эмболизации церебральных АВМ свободными эмболами [133]. Ф.А. Сербиненко предложил использовать для эмболизации отделяемые баллоны собственной конструкции [9]. В.А. Хилько и Ю.Н. Зубков использовали эмболизацию свободными полиэстероловыми эмболами, окрашенными танталом [12].

Все эти методики лежали в основе современной эндovasкулярной хирургии, но сопровождались большим количеством осложнений, и носили паллиативный характер, поскольку невозможно тотально эмболизировать АВМ путем закрытия афферентов, так как всегда наступает реканализация мальформации и, в конце концов, остается заполнение АВМ из недоступных для катетеризации афферентов. Изучение ближайших и отдаленных результатов этих вмешательств дало толчок к совершенствованию и разработке нового инструментария и эмболизатов [189].

Суперселективные методики эмболизации АВМ появились в конце 80х годов XX века, когда на рынок вышли потоковые микрокатетеры, благодаря которым стала возможной катетеризация афферентов в непосредственной близости от тела мальформации.

Эмболизаты, применяемые при суперселективной эмболизации АВМ можно подразделить на твердые, в виде микрочастиц, жидкие. Последние, в свою очередь, подразделяются на адгезивные (клеевые) и неадгезивные композиции.

Эмболизирующие вещества в виде частиц вызывают механическую обструкцию сосуда. Наиболее часто использовались: Trufill®(Cook, USA) - частицы поливинилалкоголя, Embosphere®(BioSphere Medical, USA) - частицы акрилового полимера импрегнированные желатином; Tungstene®Bismuth®(Balt, France) микронные частицы окислов вольфрама и висмута [209, 211].

Преимущество использования частиц в сравнении с жидкими полимерами заключается в отсутствии риска приклеивания микрокатетера к стенке кровеносного сосуда. Выбор частиц определяется размерами артерио-венозных шунтов. В сухом виде они имеют размер от 40 до 1000 микрон в диаметре и вводятся в суспензии с контрастным веществом. Так как полимер не обладает рентгеноконтрастностью, то эффективность эмболизации оценивается по степени замедления кровотока в эмболизируемом сосуде. Учитывая, что в пределах одной мальформации встречаются сосуды различных калибров - от крупных фистул до мелкососудистой рацемозной сети - в связи с плохой управляемостью и риском венозной эмболии и миграции эмболов в малый круг кровообращения применение микрочастиц не нашло широкого применения.

Также для эмболизации артерио-венозных мальформаций применяются жидкие адгезивные эмболизаты. Среди них наибольшее распространение получили цианакрилаты: Histoacryl®(B.Braun, Germany), Glubran®(Gem, Italy), NbCA®(Cerenovus, USA) [126, 130, 167]. Применение цианакрилатов началось в 70-х годах прошлого столетия и продолжается по настоящее время. Быстрая полимеризация этих материалов происходит при контакте с любым солевым раствором, в том числе с кровью. Цианакрилаты используют в сочетании с масляным контрастным веществом Lipiodol®(Guerbet, France), добавление которого замедляет время полимеризации и позволяет клеевой композиции проникать дистальнее в сосудистом русле [128, 204].

Преимуществом жидких эмболизатов является возможность использования микрокатетеров с минимальным возможным диаметром дистального отдела, что

позволяет осуществить наиболее дистальную катетеризацию афферента, одновременно повышая эффективность тромбирования ядра мальформации и предотвращая возможность развития ишемических осложнений, связанных с закрытием неизмененных сосудов.

Наибольших успехов удалось добиться при внедрении используемой в настоящее время интранидальной эмболизации, суть которой состоит в заполнении эмболизатом непосредственно тела мальформации. Данная техника позволяет сохранять афференты, вены и интактные сосуды, что в свою очередь приводит к снижению числа как ишемических, так и геморрагических осложнений [178]. Применение интранидальной техники эмболизации позволило отказаться от применения фармакологических тестов. Это сделало возможным эмболизацию АВМ, расположенных в функционально значимых зонах головного мозга.

Наибольшее распространение на сегодняшний день получили неадгезивные композиции: Onyx®(Medtronic, USA) и его аналог Squid®(Emboflu, Switzerland). Эти жидкие эмболизирующие композиции являются раствором этиленвинилалкоголя кополимера (EVHO) в диметилсульфоксиде (DMSO). Рентгенконтрастность этих препаратов обеспечивается взвесью тантала. Другой эмболизат из этой группы носит название PHIL®(Microvention, USA) и представляет собой раствор гидроксиэтилметакрилата (PHEMA) в диметилсульфоксиде (DMSO). Его рентгенконтрастность связана с ковалентно связанным препаратом йода.

Все эмболизаты выпускаются в нескольких вариантах, различающихся по степени плотности и вязкости. Композиция вводится через специальный микрокатетер в жидком состоянии. При попадании в сосудистое русло происходит преципитация растворителя в жидкую среду крови, в результате чего запускается реакция полимеризации кополимера и конечный полимер образует преципитат мягкой консистенции, окклюзирующий патологические сосуды. В отличие от цианакрилатов EVHO не обладает адгезивными свойствами [75, 104, 211]. Однако, использовать его для окклюзии высокоскоростных прямых артерио-венозных шунтов затруднительно в виду отсутствия адгезивных свойств и связанной с этим опасности миграции в венозное русло [53, 136, 219, 220].

А. Осложнения эндоваскулярного лечения АВМ

Эмболизация АВМ часто сопряжена с риском развития неврологических осложнений. Количество осложнений варьируется от 1,6% до 11% по данным разных серий [94, 96, 105, 125, 191, 208] (Таблица 1.4).

Исходы эмболизации АВМ М. V. Jayaraman и соавторами [105] подразделяют на пять групп:

- 1) отсутствие осложнений;
- 2) легкие осложнения, не связанные с изменением неврологического статуса;
- 3) преходящий неврологический дефицит;
- 4) стойкий неинвалидизирующий неврологический дефицит;
- 5) стойкий инвалидизирующий неврологический дефицит или летальный исход.

Таблица 1.4 – Частота осложнений, связанных с эмболизацией АВМ

Автор	Количество больных	Количество эмболизационных сессий	Частота неврологических осложнений (%)
С. J. Ledezma 2006 г.	168	295	6,5
А. Hartmann 2002 г.	233	545	3
С. S. Haw 2006 г.	306	513	3,9
С. L. Taylor 2004 г.	201	339	11
М. V. Jayaraman 2008 г.	192	489	1,6

В группах стойкого неврологического дефицита выделяют ишемический и геморрагический характер осложнений. Характер ишемических осложнений может быть двух видов: артериальный или венозный. Антеградная окклюзия связана с облитерацией неизмененных артерий дистальнее ядра мальформации или артериальных стволов, расположенных проксимальнее ядра мальформации, но дистальнее наконечника микрокатетера. Ретроградная окклюзия развивается при рефлюксе эмболизирующего материала проксимальнее микрокатетера, окклюзируя нормальные артерии. Геморрагические осложнения возникают при перфорации или диссекции стенки артериального сосуда, эмболизации дренирующих вен с развитием венозной стагнации и выраженной гиперемии в теле мальформации или вокруг

него. Острое постэмболизационное кровоизлияние развивается во время или после эмболизации в промежутке от 1 часа до 5 суток. Вызваны эти кровоизлияния гемодинамическими изменениями в афферентных сосудах и постоянным венозным застоем в пределах тела мальформации, который может быть связан не только с прямой окклюзией дренирующих вен эмболизирующим материалом, но и с прогрессирующим венозным тромбозом отводящих вен и развитием, в итоге, отсроченного острого постэмболизационного кровоизлияния [57].

Довольно распространенным осложнением при использовании клеевой композиции Histoacryl® + Lipiodol® является приклеивание мягкого сегмента микрокатетера в афферентном сосуде. Это происходит, когда рентген хирург не успевает удалить микрокатетер до возникновения рефлюкса эмболизирующего материала. Отрыв мягкой части микрокатетера не требует последующих вмешательств с целью его удаления, так как последствия этих манипуляций имеют большой риск развития острого кровотечения, связанного с разрывом афферентного сосуда, из которого производилось удаление оставшейся части.

Основной целью исследований постэмболизационных осложнений является определение факторов риска их возникновения. Проведенные исследования показали значительное расхождение в результатах.

С.Л. Ledezma с соавторами, выполнив эмболизации АВМ у 168 пациентов, за 295 эмболизационных сессий отметили 27 осложнений (16,1%), 16 из которых носили технический характер. Исходы оценивали по шкале Глазго: у 90,5% больных с осложнениями эмболизации на момент выписки состояние соответствовало 4-5 баллам, у 9,5% – 1–3 балла (неблагоприятный исход). Проведенный уно- и мультивариантный анализ учитывал возраст, пол, наличие или отсутствие кровоизлияния, сочетание с артериальными аневризмами, локализацию мальформации, наличие глубокого венозного дренажа, градацию Spetzler–Martin, расположение АВМ в функционально значимой зоне. Выявлены три фактора, являющиеся потенциально значимыми предвестниками неблагоприятного исхода эмболизации:

- дренирование АВМ в глубокую венозную систему ($p < 0,05$),
- АВМ соответствует 3–5 градации по шкале Spetzler–Martin ($p < 0,05$),

– наличие периоперационного кровоизлияния ($p < 0,0001$).

После проведенного мультивариантного регрессивного анализа только два фактора оказались статистически значимыми предвестниками неблагоприятного исхода:

- АВМ соответствует 3–5-й градации по шкале Spetzler–Martin,
- наличие периоперационного кровоизлияния.

Хотя классификация Spetzler – Martin всегда использовалась как индикатор хирургических осложнений и летальности, в данном исследовании она являлась прогностической и для эмболизированных АВМ.

В отличие от данных вышеописанного исследования C.S. Haw с соавторами [96], проведя мультивариантный анализ 306 больных, которым была выполнена эмболизация АВМ, определили другие факторы, связанные с развитием осложнений:

- высокопоточковый фистулезный тип строения ядра АВМ,
- локализация АВМ в функционально значимой зоне,
- эмболия дренажных вен клеевым эмболизатом.

Последний установленный фактор является спорным, так как окклюзия проксимальных отделов дренажных вен при эмболизации мальформаций малых размеров (менее 3 см), имеющих 1-2 афферентных сосуда на заключительном этапе эмболизации вполне допустима и является одним из факторов, повышающих радикальность эмболизации [212].

Исследование M. V. Jayaraman с соавторами [105] данных 192 пациентов показало, что фактором риска развития стойких неврологических осложнений является только локализация АВМ в области таламуса.

1.7.2. Микрохирургическое лечение

Микрохирургическая резекция узла АВМ является классикой лечения АВМ. Цель микрохирургии – тотальное удаление мальформации, которое позволяет предотвратить в дальнейшем разрывы мальформации. Лучшие исходы после микрохирургии наблюдаются у пациентов Spetzler – Ponce группы А с высокой пред-

полагаемой продолжительностью жизни. Современные достижения техники в интраоперационной микроскопии и нейронавигации, а также устройства подобные интраоперационному ультразвуковому доплеровскому обследованию позволяют отделить нормальные сосуды и добиться наиболее полной резекции [67, 163].

Однако, микрохирургическое удаление сопровождается рядом проблем. АВМ, как правило, находятся в глубоких, либо недоступных зонах головного мозга. Окружающее узел нормальное вещество мозга также может пострадать во время доступа, выделения и удаления мальформации. Питающие здоровое вещество артерии могут быть лигированы в результате полного удаления АВМ. Выраженное интраоперационное кровотечение также может внести значительный вклад в инвалидизацию и летальность вмешательства. Хотя по данным современных публикаций, риск хирургической летальности и инвалидизации для пациентов с заболеваниями класса А по Spetzler-Ponce близок к 0% (Morgan et al.). В 2004 году Morgan М.К. с соавторами [151] описали риск хирургической инвалидизации и летальности равный 1.4% и отметили, что риск вмешательства даже выше для АВМ I либо II градации расположенных в функционально значимых зонах и для пограничных с третьей градацией заболеваний, что требует тщательного выбора стратегии лечения.

Стратегия удаления АВМ головного мозга заключается не в удалении очагового образования, а в удалении участка с нарушенной физиологией. Это различие важно, поскольку в большей части программ обучения нейрохирургии большее внимание уделяется нейроонкологическому подходу к опухоли, который неадекватен при проведении вмешательств по поводу АВМ головного мозга [148].

Целью операции является устранение области с нарушенными физиологическими процессами с нарушенной физиологией (артерио-венозный шунт), наряду с удалением сосудистой сети, ведущей к этому шунту, также подверженной риску разрыва (Рисунок 1.5). Удаление этой сосудистой сети должно выполняться в первую очередь. Это связано с тем, что выключение шунта повышает давление в питающих артериях, увеличивая напряжение в стенках артерий малого калибра, создавая риск разрыва и периоперационного кровоизлияния [25, 77, 98].

Классификация Spetzler–Ponce позволяет разделить пациентов на тех, которым операция показана (градация А); тех, у кого хирургическое вмешательство следует выполнять лишь в редких случаях, принимая во внимание многие индивидуальные особенности (градация С); а также тех, у кого вмешательство может быть выполнено после детального анализа характеристик пациента, клинического состояния, и анатомических особенностей конкретной мальформации (градация В).

Недостаточная доказательная база, в отношении рисков хирургического лечения, иногда может быть компенсирована за счет данных когортных исследований, показавших зависимость хирургического риска от градации АВМ по Spetzler–Martin [113, 116]. Критика в отношении выводов, сделанных из результатов когортных исследований, заключается в том, что останется неизвестным влияние различных факторов на исходы в тех случаях, когда оперативное лечение не проводилось.

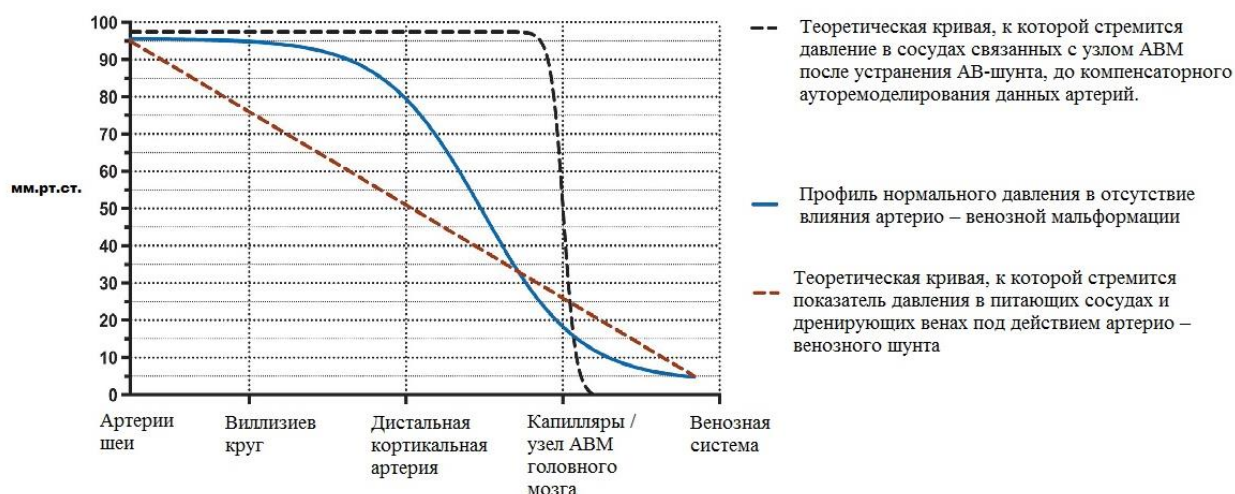


Рисунок 1.5 – Гипотетический профиль давления соответствует длине сосудистой сети, сопряженной с артерио-венозной мальформацией (АВМ) головного мозга. Профиль, соответствующий норме, показан синим цветом. Профиль, соответствующий наличию АВ-шунта, показан коричневым пунктиром. Профиль, соответствующий состоянию артерий после удаления шунта, показан чёрным пунктиром. Повышенное локальное давление сохраняется до тех пор, пока не завершится ауторе моделирование артерий

Доля осложнений оперативного вмешательства, приводящих к развитию необратимого неврологического дефицита, сопряжённого с инвалидностью варьирует в зависимости от категории Spetzler–Ponce. У пациентов категории В, приблизительно одна пятая часть осложнений приводит к исходам mRS 2 и выше [150]. В то же время эта доля составляет два из трех для пациентов категории С [34].

Для пациентов, соответствующих категории SPC A, хирургический риск низок. Риск возникновения неврологического дефицита составляет менее 10% и менее 5%, когда вмешательство выполняется в центрах, где имеется большой опыт таких операций [34, 85, 117]. Если оценивать долгосрочную перспективу, то для этой когорты пациентов риск осложнений оперативного вмешательства значительно ниже риска естественного течения и ниже риска осложнений лучевой хирургии [34, 147]. Для пациентов категории С по шкале Spetzler – Ponce трудно обосновать необходимость операции при отсутствии геморрагических явлений. Только у очень молодых пациентов риск вмешательства может быть условно оправдан большим риском естественного течения. В исследованных когортах сообщалось о 30–40% риске осложнений [93, 117]. Категория В по шкале Spetzler– Ponce преимущественно включает пациентов, которым вмешательство может быть выполнено технически, но при том с точки зрения взвешенных рисков, оно вряд ли будет обосновано. Для таких пациентов вмешательство несёт относительно высокий риск развития необратимого неврологического дефицита (примерно один случай из пяти) [85, 147].

Однако, вероятность того, что этот дефицит будет инвалидизирующим ($mRS > 2$), низка [150]. В таких случаях, проведение операции возможно только после серьёзного обсуждения и осознания пациентом «выгоды» умеренного неврологического дефицита, вместо более тяжёлого дефицита в будущем.

Обсуждение с пациентом альтернативных путей лечения требует от лечащего врача понимания того, что для небольшой неразорвавшейся АВМ Spetzler-Ponce В, радиохирургический вариант лечения является наилучшим. Вместе с тем, пациентам, которые могут быть отнесены к категории В, в недавнем времени перенёсшим кровоизлияние, целесообразней проводить микрохирургическое лечение (Рисунок 1.6).

1.7.4. Лучевое лечение

Радиохирургией называется абляция узла АВМ с использованием сфокусированного высокодозного ионизирующего излучения.

Предполагаемый механизм действия – контролируемое повреждение сосудистой стенки узла мальформации, с течением времени приводящее к склерозу узла, афферентов и дренирующих вен. Обычно такое лечение предлагается пациентам с высоким хирургическим риском, либо пациентам с АВМ, недоступной для хирургического удаления [200]. Стереотаксическая радиохирургия наиболее эффективна для лечения АВМ диаметром менее 3,5 см. По литературным данным, радикальность облитерации достигает 80% в первые два года [17], у 84% пациентов риск кровоизлияния устраняется полностью [231].

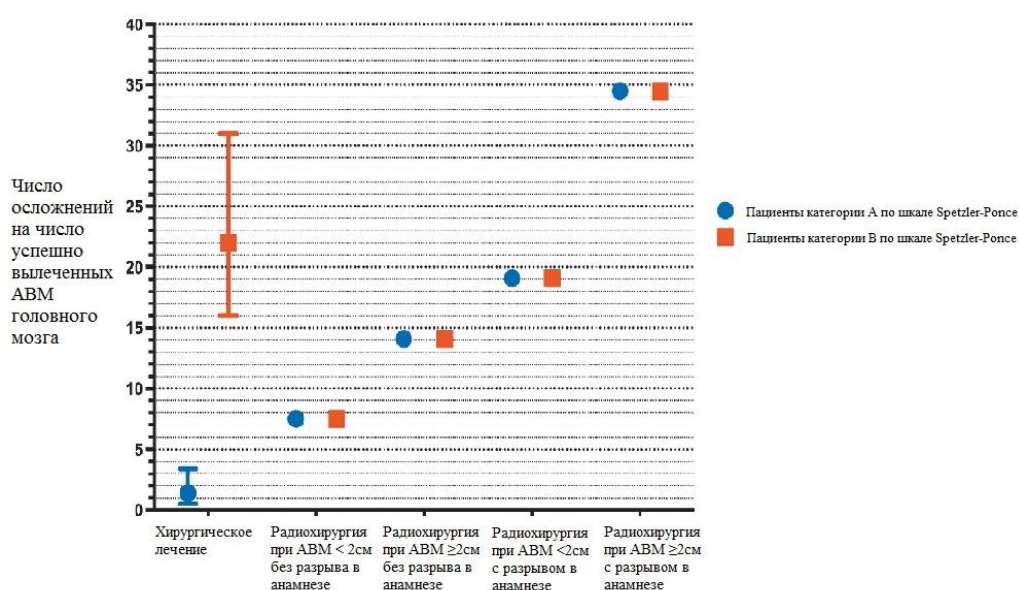


Рисунок 1.6 – Сравнение прогнозируемого риска возникновения необратимого неврологического дефицита вследствие хирургической операции и радиохирургии. Хирургические результаты представлены исходами > 1 по модифицированной шкале Рэнкина, скорректированными с учётом нерезектабельных случаев, а также случаев, где за 9-летний период наблюдения излечения достичь не удалось (9 лет – период времени, который для данной методологии анализа признан надежным) [147], представленные результаты радиохирургического вмешательства получены с учетом частоты облитерации у пациентов с артерио-венозными мальформациями SPC A и B в течение 9 лет [110, 111]

На сегодняшний день существуют различные системы доставки ионизирующего излучения, как использующие в качестве источника изотопы кобальта (Gamma Knife®(Leksell, Elekta, Sweden)), так и системы основанные на лучевом ускорителе (CyberKnife®(Accuray, USA), XKnife®(Integra LifeSciences, USA), Novalis®(Brainlab, Germany) TruBeam®(Varian, USA)).

Положительный эффект радиохирургии не является немедленным. Облитерация узла у пациентов с хорошим ответом на лечение наступает в течение 2–4 лет

после лечения. Радиохирургия может быть использована с отличным результатом у пациентов с маленькими АВМ в значимых зонах в случаях, когда не требуется выполнение краниотомии для эвакуации гематомы [43].

А. Conger в 2015 году [52] рассматривал применение различных систем градации АВМ и обнаружил, что шкала Spetzler–Martin бесполезна для планирования лечения и предположения исхода у пациентов подвергающихся радиохирургии, поскольку план лечения требует волюметрической информации о мальформации, которая не всегда коррелирует с максимальным линейным размером.

Хотя радиохирургия является неинвазивным методом, не требующим краниотомии или инвазивного сосудистого доступа, она несёт достаточно высокий латентный риск. Открытое удаление АВМ связано с большей частотой инвалидизации, но повторное кровоизлияние из узла чаще отмечается после лучевого лечения [171]. Также радиохирургия имеет значительный риск постлучевых кровоизлияний (приблизительно 4–5% в год) и пациенты могут получить значимый неврологический дефицит из-за повреждения перифокального вещества мозга [51].

От возраста пациента во многом зависит суммарный итоговый риск и, следовательно, решение о допустимости хирургии [49]. В одном ретроспективном обзоре авторы отметили, что у пожилых пациентов после радиохирургии не наблюдалось значимых различий в исходах в сравнении с удалением мальформации [70].

Также возможно проведение лечения больших узлов мальформации с помощью стажированного лечения по дозе излучения, либо объёму узла. Это метод выбора для борьбы с нерезектабельными частями мальформации. Однако, АВМ обладают способностью реканализироваться после неполного хирургического удаления и возникать *de novo* после тотальной резекции и лучевой хирургии [144].

1.7.5. Наблюдение и консервативное лечение

Пациенты с АВМ IV-V градаций имеют наиболее высокий хирургический риск, поэтому радикальное микрохирургическое или эндоваскулярное лечение зачастую невозможны. Консервативное лечение – это вполне допустимая опция в таких случаях. Повторные кровоизлияния или прогрессирующий неврологический

дефицит могут потребовать экстренного лечения, но общий план лечения – наблюдение. Динамическое томографическое и ангиографическое обследование может проводиться по решению лечащего врача, но никаких стандартных интервалов такого наблюдения не установлено. Дальнейшее развитие технологий лечения сможет сделать вмешательство оправданным для данной группы пациентов [14].

1.7.6. Функционально значимые зоны головного мозга

АВМ, локализованные в функционально значимых зонах представляют большую сложность в выборе подходящей модальности лечения.

Центры с большим объёмом микрохирургии и хорошими показателями её исходов должны предлагать пациентам удаление АВМ в случае, если риск удаления в их центре ниже риска любого другого моно- и мультимодального лечения. Большинство нейрохирургов не прибегает к эмболизации при наличии риска окклюзии значимых артерий и вен, снабжающих и дренирующих значимые зоны.

Глубинные ядра крайне чувствительны к воздействию ионизирующего излучения, что затрудняет радиохирургию АВМ глубинной локализации [173, 175]. Potts с коллегами в 2013 году провели ретроспективный обзор данных 48 пациентов с глубинными мальформациями III градации Spetzler–Martin, проходивших лечение в их учреждении с 1997 по 2011 годы [174]. Из 34 пациентов, которым проводилось удаление АВМ, четырнадцать в послеоперационном периоде проводилась лучевая терапия. У 45 пациентов не отмечалось отрицательной динамики mRS по данным контрольного визита (средняя продолжительность наблюдения – 1,6 лет). Авторами отмечается, что глубинные мальформации более доступны для хирургии, чем считалось ранее. Однако, данная группа была отобрана с тщательным вниманием к наличию кровоизлияния в анамнезе (77,0%). Пациентам с геморрагической манифестацией микрохирургическое лечение назначалось с большей вероятностью. Поскольку глубинные супратенториальные АВМ весьма сложны в плане микрохирургического доступа, большинство нейрохирургов направляет таких пациентов либо на лучевое лечение, либо в специализирующиеся на АВМ центры. Однако, для пациентов с АВМ, локализованными вблизи базальных ядер, лучевое

лечение представляет большую опасность, в виду радиочувствительности серого вещества глубинных ядер и риска кровоизлияния в латентном периоде [77]. В описанной авторами когорте пациентов летальность микрохирургических пациентов составила 2,4%, частота кровоизлияний в латентном периоде лучевого лечения составила 5,3%.

1.7.7. Эпилептический синдром

При естественном течении, в отсутствии разрыва, частота встречаемости судорожного синдрома составляет 25%. Также имеются сведения об ухудшении состояния в связи с развитием судорог или увеличением частоты или тяжести припадков в небольшой части случаев [38]. В нескольких отчетах была проанализирована частота судорожного синдрома после проведения операции, что дало косвенное подтверждение эффективности хирургии в контроле над припадками [24].

Однако, в связи с плохими результатами микрохирургии больших АВМ, сложно рассматривать микрохирургию как первое звено контроля эпилепсии [156]. Оперативное лечение с целью контроля припадков при АВМ большого размера следует рассматривать только в случаях фармакорезистентного судорожного синдрома.

Хотя кровоизлияние является самым опасным компонентом естественного течения АВМ, судороги являются наиболее частым симптомом неразорвавшихся АВМ и могут значительно ухудшить качество жизни пациента. Радиохирургия уменьшает или устраняет АВМ-ассоциированную эпилепсию у большинства пациентов, с очень низкой частотой *de novo* судорог у пациентов без АВМ-ассоциированной эпилепсии, хотя физиологический эффект облитерации АВМ на течение судорог противоречив [74]. Однако, данные проспективных исследований не подтверждают лучший эффект радиохирургии в сравнении с фармакотерапией [107].

Недавний мета-анализ показал, что, для пациентов с АВМ-ассоциированной эпилепсией, микрохирургия обеспечивает самую высокую частоту контроля судорог (78%, 95%-й ДИ 70–86%), с меньшей частотой для радиохирургии (63%, 95%-й ДИ 55–70%) и эмболизации (49%, 95%-й ДИ 32–67%) [24]. Частота *de novo* судорог была

самой высокой после эмболизации (39%, 95%-й ДИ 8–68%), с меньшей частотой после микрохирургии (9%, 95%-й ДИ 5–13%) и радиохирургии (5%, 95%-й ДИ 3–8%). Аналогичным образом, Wang и соавторы в 2013 сообщили о значительно более низком уровне постоянных судорог у пациентов с эпилепсией (отношение шансов 4,3, $p = 0,021$) после резекции АВМ по сравнению с радиохирургией [215]. Наоборот, частота *de novo* судорог была значительно ниже (отношение шансов 8,7, $p < 0,001$) после радиохирургии АВМ по сравнению с микрохирургией.

В 2015 году D.Ding с коллегами выделил когорту из 1007 пациентов с АВМ, получавших лучевое лечение, с целью выявления предикторов, влияющих на эписиндром [72]. Общая частота припадков составила 23%. По результатам многофакторного анализа были выявлены следующие независимые предикторы эписиндрома: отсутствие предшествующего кровоизлияния ($p < 0,0001$), большой диаметр АВМ ($p < 0,0001$) и корковая локализация ($p < 0,0001$). Для кортикальных АВМ характерна более высокая частота появления припадков, чем для глубинных (33% против 6%, соответственно, $p < 0,0001$). В группе из 229 больных с симптоматической эпилепсией, частота снижения эпилептической активности и ремиссии эписиндрома после радиохирургии составила 57% и 20%, соответственно [72]. Предшествующее АВМ кровоизлияние ($p = 0,015$), длительное наблюдение ($p < 0,0001$), отсутствие кровоизлияния после радиохирургии ($p = 0,048$) являлись независимыми прогностическими факторами ремиссии в многофакторном анализе. В группе из 778 пациентов без симптоматической эпилепсии, *de novo* судороги после радиохирургии возникли лишь в 2%. Наличие кровоизлияния в анамнезе ($p = 0,001$) и высокая градация SpetzlerMartin ($p = 0,018$) явились независимыми прогностическими факторами *de novo* судорог в многофакторном анализе исходов данной группы. Вследствие низкого риска *de novo* припадков после радиохирургии АВМ, авторы не рекомендовали профилактическое применение противосудорожных препаратов у пациентов без симптоматической эпилепсии. Зависимости между радикальностью лечения и частотой возникновения эпилептических приступов выявлено не было.

Przybyłowski с соавторами в 2015 году проанализировал исходы лечения когорты из 73 пациентов с симптоматической эпилепсией [177]. Исход класса I по

Engel был достигнут в 89%. Противосудорожные препараты применялись у 86% пациентов до радиохирургии, у 33% из которых они были полностью отменены после лечения. Хотя облитерация узла мальформации не является предиктором исхода класса I по Engel [71], прекращение применения препаратов наблюдалось достоверно чаще у пациентов с облитерированными АВМ ($p = 0,05$).

Систематический обзор публикаций на тему влияния лучевого лечения на течение эпилепсии был проведён Chen с коллегами в 2014 году [46]. В общей сложности в анализ были включены 19 исследований - 3971 пациентов. Частота возникновения судорог составила 28%, а частота достижения ремиссии и частота достижения контроля приступов составили 44% и 69%, соответственно. Частота ремиссии была значительно выше у пациентов с облитерированными АВМ (82% по сравнению с 41% для функционирующих АВМ ($p = 0,0007$)). Метод эндоваскулярной эмболизации на фоне постоянного совершенствования технологий и сокращения периоперационных осложнений с высокой радикальностью выключения АВМ показывает все большую эффективность в лечении и контроле эпилепсии. Публикуется все больше исследований, демонстрирующих хороший результат по шкале Engel в лечении структурной эпилепсии методом тотальной эмболизации АВМ.

1.7.8. Резюме

При выборе тактики лечения пациентов, которые не подходят ни под одну из существующих категорий, нейрохирург должен опираться на собственный опыт, понимание естественного течения заболевания, критическую оценку собственных навыков в каждой модальности, ангиографическую анатомию, индивидуальные факторы риска пациента и ряд классификаций. Такой подход позволит врачу предоставить пациенту информацию в упорядоченной доходчивой форме и, совместно с пациентом, разработать план лечения.

Однако, большинство авторов согласны с тем, что на настоящий момент отсутствует метод объективной оценки качества оказания медицинской помощи, особенно, когда дело касается исходов нейрохирургического лечения.

Davies с соавторами в 2012 году провели большое эпидемиологическое исследование [65], по данным которого средний риск осложнений для пациентов после микрохирургического удаления, эмболизации и лучевого лечения составляет 7,1%, 6,6% и 5,1% соответственно. Для пациентов с геморрагической манифестацией характерен наиболее высокий риск летального исхода при мономодальной эмболизации (10,6%) или её сочетании с последующим удалением (10,3%). У пациентов, которым проводилось мономодальное микрохирургическое удаление, была отмечена наибольшая продолжительность госпитализации, хотя летальность в этой группе была ниже, чем в группе мономодальной эмболизации (1,0% против 1,6% для пациентов без кровоизлияния в анамнезе, 6,6% против 10,6% для пациентов с геморрагической манифестацией). Окончательное решение о выборе метода лечения необходимо принимать совместно с пациентом. В идеале, должна преследоваться цель тотального выключения мальформации и полного устранения симптомов с наименьшим риском осложнений.

Все имеющиеся варианты лечения имеют риск тяжёлых осложнений, однако, прогресс в технологиях и навыках постепенно приводит к улучшению исходов. Оценка исходов вмешательства на основании модифицированной шкалы Рэнкина является достаточно грубым методом оценки качества жизни, потому необходимо создание проработанной шкалы исходов лечения АВМ. Долговременное наблюдение также необходимо для оценки преимуществ вмешательства перед консервативным лечением пациентов с АВМ без кровоизлияний в анамнезе.

На сегодняшний день, основной проблемой в тактике лечения АВМ является отсутствие структурированного руководства. Разработка алгоритма, основанная на индивидуальных критериях пациента, позволяет сформировать план лечения, обеспечивающий максимальную радикальность с минимальным риском для пациента.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования – проспективное когортное исследование внедрения мультимодальной тактики лечения с подбором группы сравнения из ретроспективной базы данных. Протокол исследования был утвержден на этическом комитете ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России.

В исследование вошли все пациенты с интракраниальными АВМ, получавшие лечение в ЦАиНХ ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России за период с 1 января 2011 года по 31 декабря 2017 года. Получены «Информированные согласия» пациентов на участие в исследовании и использование персональных данных. Данные пролеченных пациентов получены из медицинской информационной системы «Медиалог» и с сервера хранения медицинских изображений PACS. Информация по контрольным обследованиям была получена при контрольном обследовании в «НМИЦ им.акад.Е.Н.Мешалкина», а также из системы заочного консультирования, электронных писем и по телефонной связи.

Показания к лечению и выбор метода лечения определялись на основании результатов мировых проспективных исследований, рекомендаций международных протоколов, внутренних протоколов ЦАиНХ. Всем пациентам в качестве первичного метода лечения была применена эндоваскулярная эмболизация узла мальформации неадгезивными и адгезивными агентами. Начиная с 2011 года, в отделении нейрохирургии «НМИЦ им.акад.Е.Н.Мешалкина» началось внедрение тактики мультимодального лечения с использованием микрохирургического удаления и лучевого лечения при отсутствии возможности добиться безопасного радикального эффекта только эндоваскулярным методом.

Итоговая база исследования включает данные обследования и лечения 474 пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями. В базу данных не включены пациенты, прошедшие часть лечения в других центрах, в связи со сложностью получения подробных данных обследования и лечения.

Критериями включения являлись:

- наличие интракраниальной интрадуральной АВМ с показаниями к лечению;
- возраст старше 18 лет;
- техническая возможность применения всех модальностей лечения;
- подписанное информированное согласие;

Критериями невключения являлись:

- разрыв АВМ в анамнезе в последние 30 дней;
- нестабильное состояние пациента в течение 24 часов до оперативного вмешательства;
- тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- онкологические заболевания;
- невозможность пациента приехать на контрольное обследование в «НМИЦ им.акад.Е.Н.Мешалкина», невозможность получить контрольные снимки от пациента, невозможность связаться с ним по телефону;
- проведение хотя бы одного этапа лечения в других центрах.

Общая когорта пациентов ($n = 474$) была разбита на группу исследования (группа 1 – «мультимодальное лечение»; $n = 75$) и группу сравнения (группа 0 – «только эндоваскулярные вмешательства», $n = 236$).

Также из общей когорты были выделены подгруппы пациентов, исходно несопоставимые с исследуемыми когортами пациентов:

- 1) пациенты с субтенториальной локализацией АВМ ($n = 46$);
- 2) пациенты с АВМ V градации по шкале SM ($n = 24$);
- 3) пациенты с одноэтапной радикальной эмболизацией ($n = 93$).

Для проведения анализа динамики формирования и регресса эписиндрома у пациентов с церебральными АВМ, из разных групп, отдельно были выбраны пациенты с эпилептическими приступами ($n = 226$). Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.

Первичная конечная точка: стабильная тотальная окклюзия АВМ (полное выключение патологического церебрального артерио-венозного сброса) на финальном этапе лечения и на контрольном обследовании.

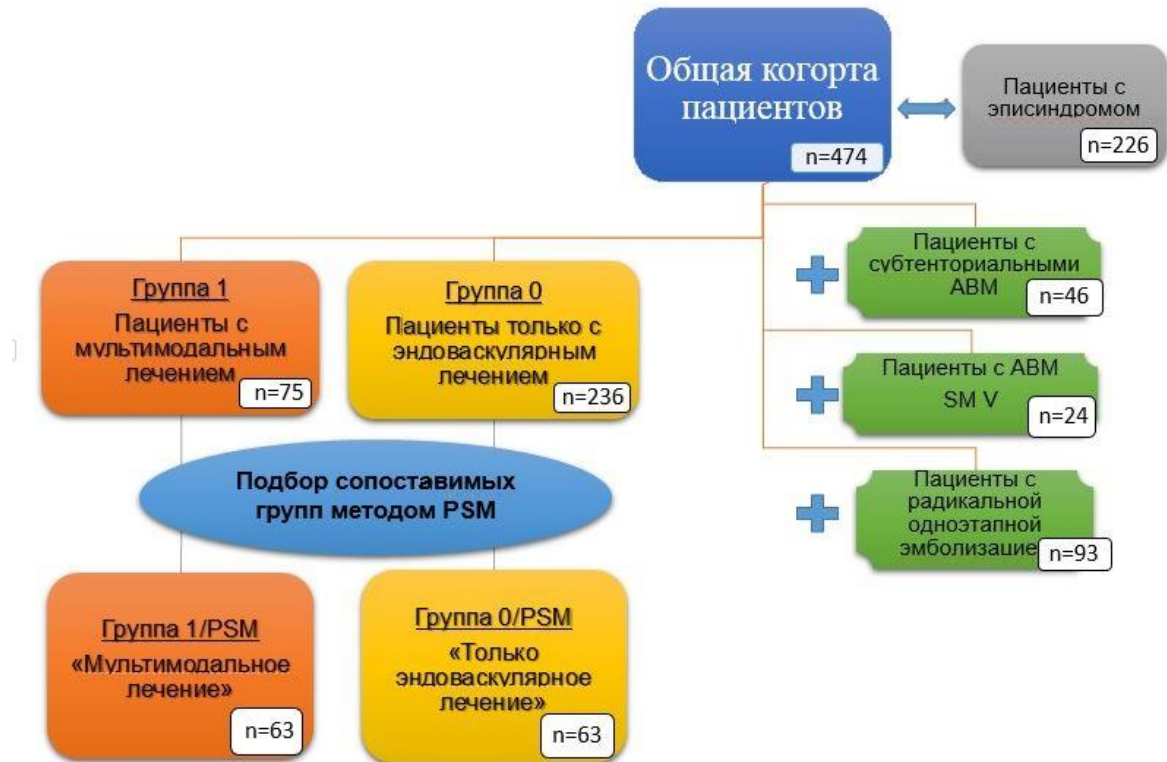


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Вторичные конечные точки:

- субтотальная окклюзия АВМ (более 90% узла мальформации);
- осложнения, связанные с лечением АВМ, необходимость их коррекции;
- инвалидизация (mRS 3-5) и летальные исходы (mRS 6);
- реканализация АВМ.

2.2. Методы обследования пациентов

При первичном обследовании проводилось стандартное клиничко-неврологическое обследование. На дооперационном этапе детально собиралась информация о манифестации кровоизлияния, наличии эпилептических приступов, головных болей, неврологической симптоматике и типе течения заболевания (геморрагический эпилептический, смешанный, псевдотуморозный), предоперационном неврологическом статусе, включая подробное описание симптоматики и оценку состояния больного по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Больные с эпилепсией оценивались по шкалам ILAE [190] и Engel [78]. Оценивалась электроэнцефалография (ЭЭГ) на

различных этапах с акцентом на наличие эпилептического очага, как у больных с эпилептическим синдромом, так и у больных с отсутствием эпилептических припадков. На основании предоперационной неинвазивной нейровизуализации (КТ, МРТ) оценивались размер и локализация АВМ с акцентом на функциональную значимость зоны мозга, градация мальформации по шкале Spetzler – Martin [198], тип мальформации по классификации Valavanis [64]. Особое внимание уделялось оценке МРТ у пациентов с АВ мальформациями без подтвержденных анамнезом разрывов. У таких пациентов при наличии косвенных признаков перенесенного ранее кровоизлияния (постгеморрагические кисты, отложения гемосидерина) тип течения расценивался как геморрагический. Всем пациентам до начала лечения и при каждом новом этапе лечения проводилось ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока на прецеребральных и церебральных сосудах (ТКДС, УЗИ БЦА). Это позволяло косвенно оценить гемодинамическую нагрузку от мальформации на церебральный кровоток и определиться с основным афферентным бассейном.

Данные о структуре узла мальформации, афферентном и эфферентном кровотоках были получены с предоперационной панангиографии, которая включала селективную ангиографию обоих каротидных бассейнов, а также вертебро-базиллярного бассейна (обе позвоночные артерии).

По данным ангиографии оценивались бассейны кровоснабжения мальформации, количество, тип (терминальный, транзиторный) и диаметр афферентов, наличие потоковых или гемодинамически несвязанных с АВМ аневризм, их тип, локализацию, количество и размер, наличие фистульной части, калибр сосудов тела АВМ, количество вен и тип (глубокий, поверхностный) венозного дренирования, наличие варикозов. Состояние церебрального кровотока, наличие естественных анастомозов, кровоснабжение интактных зон головного мозга, наличие феномена обкрадывания мозгового кровотока. Состояние интактной венозной системы головного мозга и системы синусов.

У ряда пациентов проводилось доплерометрическое исследование церебральной гемодинамики. При использовании 0,014 дюймового диагностического проводника ComboWire (Volcano, Philips, Netherland) проводилось измерение скорости кровотока и давления (датчики в дистальной части проводника) в различных сегментах артериальной и венозной частей церебральных артерио-венозных мальформаций до и после каждого этапа лечения. Полученные данные легли в основу построения гемодинамической модели церебральной артерио-венозной мальформации, создания гемодинамически обусловленной стратегии эндоваскулярного лечения АВМ головного мозга, что позволило создать «способ интраоперационного доплерографического контроля радикальности эмболизации артерио-венозных мальформаций» (патент №2511235 от 04.06.2012).

2.3. Характеристика общей когорты пациентов

В исследование вошло 474 пациента (46,0% женщин, $n = 218$; 54,0% мужчин, $n = 256$) в возрасте на момент первого этапа лечения от 18 до 69 лет (медиана 35 лет). Возраст манифестации клинических проявлений АВМ составил от 2 месяцев до 67 лет (медиана 29 лет). Демографические, анамнестические и клинические характеристики приведены в Таблицах 2.1–2.5.

Среди типов течения заболевания также преобладали гемморагический тип (37,8% пациентов, $n = 179$) и эпилептический тип (32,1% пациентов, $n = 152$). У 249 пациентов (45,5%) в анамнезе было зафиксировано как минимум одно кровоизлияние головного мозга. Бессимптомно до момента выявления заболевание протекало только у 30 пациентов (6,3%) (Таблица 2.1). Кровоизлияние при разрыве церебральной мальформации чаще всего имело паренхиматозный характер (30,0%, $n = 60$) или смешанный характер (50,0%, $n = 100$) при прорыве в субарахноидальное или вентрикулярное пространство. В нашей серии наблюдений преобладали пациенты с мальформациями третьей градации по классификации Spetzler – Martin (196 пациентов (41,4%)), несколько меньшее количество имели вторую (117 пациентов (24,7%)) и четвертую градации (102 пациента (21,5%)) (Рисунок 2.2).

Таблица 2.1 – Общая характеристика общей когорты пациентов с АВМ (n = 474)

Категория	Подкатегория	Количество
Пол	Женщины, n [%]	218 [46,0%]
	Мужчины, n [%]	256 [54,0%]
Возраст	манифестации (в годах)	35 (25 : 44)
	начала лечения (в годах)	29 (20 : 39)
Сопутствующая патология (n = 76)	Гипертоническая болезнь, n [%]	51 [10,6%]
	Другие заболевания, n [%]	19 [4,0%]
	Ишемическая болезнь сердца, n [%]	5 [1,1%]
	Сахарный диабет, n [%]	1 [0,2%]
Манифестация заболевания	Кровоизлияние, n [%]	200 [42,2%]
	Эпилептический приступ, n [%]	152 [32,1%]
	Головные боли, n [%]	68 [14,4%]
	Находка, n [%]	30 [6,3%]
	Неврологический дефицит, n [%]	10 [2,1%]
	Смешанный тип, n [%]	10 [2,1%]
	Головокружения, n [%]	4 [0,8%]
Тип течения	Геморрагический, n [%]	179 [37,8%]
	Эпилептический, n [%]	152 [32,1%]
	Цефалгический, n [%]	60 [12,7%]
	Смешанный, n [%]	41 [8,6%]
	Бессимптомный, n [%]	30 [6,3%]
	Псевдотуморозный, n [%]	12 [2,5%]
Вид кровоизлияний в анамнезе (n = 200)	Смешанное, n [%]	100 [50,0%]
	Паренхиматозное, n [%]	60 [30,0%]
	Субарахноидальное, n [%]	30 [15,0%]
	Внутрижелудочковое, n [%]	10 [5,0%]

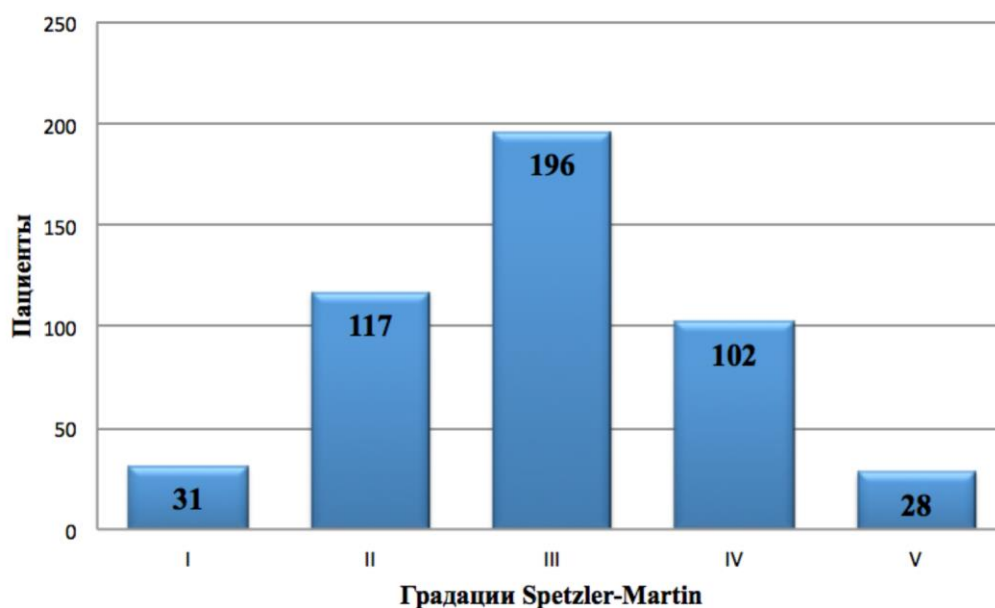


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по градациям Spetzler – Martin

У 91 пациента (19,2%) до начала лечения диагностированы постгеморрагические кисты головного мозга, связанные с АВМ. Признаки гидроцефалии были зафиксированы у 92 пациентов (19,4%). Однако, у большинства пациентов гидроцефалия имела компенсированный характер, вентрикулоперитонеальное шунтирование потребовалось только 8 пациентам (1,7%). У 22 (4,6%) пациентов на момент старта лечения имелась внутричерепная гематома в стадии рассасывания (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Характеристики АВМ в общей когорте пациентов (n = 474)

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Максимальный размер АВМ (мм)		37 (28 : 50)
Кисты, связанные с АВМ, n [%]		91 [19,2%]
Гидроцефалия, n [%]		92 [19,4%]
Вентрикулоперитонеальное шунтирование в анамнезе, n [%]		8 [1,7%]
Внутричерепная гематома, n [%]		22 [4,6%]
Градация Spetzler – Martin	I, n [%]	31 [6,5%]
	II, n [%]	117 [24,7%]
	III, n [%]	196 [41,4%]
	IV, n [%]	102 [21,5%]
	V, n [%]	28 [5,9%]
Тип АВМ	Сулькарный, n [%]	281 [59,3%]
	Смешанный, n [%]	75 [15,8%]
	Гиральный, n [%]	80 [16,9%]
	Паренхимальный, n [%]	20 [4,2%]
	Вентрикулярный, n [%]	18 [4,8%]
Локализация АВМ	Супратенториально, n [%]	430 [90,7%]
	Затронуто ≥ 2 зон, n [%]	113 [23,8%]
	Теменная доля, n [%]	74 [15,6%]
	Лобная доля, n [%]	72 [15,2%]
	Затылочная доля, n [%]	65 [13,7%]
	Височная доля, n [%]	52 [11,0%]
	Мозолистое тело, n [%]	14 [3,0%]
	Дизэнцефалон, n [%]	9 [1,9%]
	Желудочковая система, n [%]	8 [1,7%]
	Лимбическая система, n [%]	8 [1,7%]
	Базальные ядра, n [%]	6 [1,3%]
	Островок, n [%]	6 [1,3%]
	Сильвиева щель, n [%]	3 [0,6%]
	Субтенториально, n [%]	44 [9,3%]
	Мозжечок, n [%]	34 [7,2%]
	Затронуто ≥ 2 зон, n [%]	6 [1,3%]
	Мезэнцефалон, n [%]	2 [0,4%]
	Ствол мозга, n [%]	2 [0,4%]

Продолжение таблицы 2.2

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Кровоснабжение АВМ	Кровоснабжение из одного бассейна, n [%]	150 [31,6%]
	СМА, n [%]	53 [11,2%]
	ЗМА, n [%]	52 [11,0%]
	ПМА, n [%]	29 [6,1%]
	Основная артерия, n [%]	16 [3,4%]
	Кровоснабжение из нескольких бассейнов, n [%]	324 [68,4%]
Тип афферентов	Сочетание нескольких типов, n [%]	213 [44,9%]
	Терминальные, n [%]	196 [41,4%]
	Транзитные, n [%]	33 [7,0%]
	Перфорантные, n [%]	32 [6,8%]
Калибр сосудов АВМ	Смешанный, n [%]	245 [51,7%]
	Крупнососудистый, n [%]	130 [27,4%]
	Мелкососудистый, n [%]	70 [14,8%]
	Среднесосудистый, n [%]	29 [6,1%]
Наличие фистулы АВМ	Нет фистульного компонента, n [%]	301 [63,5%]
	Есть фистульный компонент, n [%]	173 [36,5%]
Наличие аневризм (n = 143)	Интраидальные, n [%]	42 [29,4%]
	Потоковая проксимальные, n [%]	32 [22,4%]
	Потоковая дистальные, n [%]	32 [22,4%]
	Сочетание	31 [21,7%]
	Не связанные с АВМ	6 [4,2%]
Венозный дренаж	Поверхностный, n [%]	204 [43,0%]
	Смешанный, n [%]	163 [34,4%]
	Глубокий, n [%]	107 [22,6%]
Неоангиогенез, n [%]		26 [5,5%]

У большей части пациентов нашей серии наблюдений мальформации локализовались чаще всего супратенториально (90,7%; n = 430), причем чаще всего мальформации локализовались на конвексимальной поверхности теменной, лобной, затылочной и височной долей больших полушарий головного мозга (всего 55,5%, n = 263), реже на границе или на большей части территории двух и более зон головного мозга (23,8%, n = 113). Отдельными зонами также считались глубинные структуры головного мозга, мальформации которых имели характерную ангиоархитектонику и клиническое проявление. Большая часть артерио-венозных мальформаций нашей серии наблюдений кровоснабжались из нескольких кровеносных бассейнов (68,4%, n = 324), много больше было мальформаций только с

терминальными афферентами (41,4%, n = 196), только транзитный характер кровоснабжения зафиксирован у 33 пациентов (7,0%), а только перфорантный – у 32 пациентов (6,8%). Сулькарный характер строения АВМ зафиксирован у 281 пациента (59,3%). Интранидаальный фистульный компонент отмечался у 173 пациентов (36,5%), причем при первоначальной предоперационной ангиографии в ряде случаев не удавалось адекватно оценить фистульный кровоток – выявлялась фистула при суперселективной ангиографии через микрокатетер. Косвенными ангиографическими признаками наличия фистулы является расширение афферента в дистальных отделах, резкое прерывание контрастирования афферента, затруднение визуализации рацемозной сети («туман» от расширенных вен).

Большая часть аневризм, выявленных у пациентов с церебральными АВМ имели потоковый характер (95,8%, n = 137). Венозный дренаж чаще имел поверхностный (43,0%, n = 204) или смешанный характер (34,4%, n = 163). Неоангиогенез зафиксирован у 26 пациентов до начала лечения (5,5% от всех пациентов общей когорты). Неврологический дефицит до начала лечения зафиксирован у 98 пациентов (20,7% общей когорты пациентов), чаще всего имело место сочетание основных неврологических синдромов (52,0%; n = 51) и пирамидных нарушениях (19,4%; n = 19) (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Неврологический дефицит у пациентов с АВМ в начале лечения

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Неврологический дефицит 98 пациентов – 20,7%	Смешанный, n [%]	51 [52,0%]
	Двигательные нарушения, n [%]	19 [19,4%]
	Гемипарез, n [%]	9 [9,2%]
	Атаксия, n [%]	7 [7,1%]
	Гемигипостезия, n [%]	6 [6,1%]
	Поражения ЧМН, n [%]	5 [5,1%]
	Афазия, n [%]	1 [1,0%]
Тяжесть дефицита по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)	0 баллов, n [%]	376 [79,3%]
	1 балл, n [%]	64 [13,5%]
	2 балла, n [%]	16 [3,4%]
	3 балла, n [%]	10 [2,1%]
	4 балла, n [%]	7 [1,5%]
	5 баллов, n [%]	1 [0,2%]

Поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН) на момент начала лечения встречалось у 28 пациентов (5,9% от общей когорты пациентов) нашей серии наблюдений. Причем из данного числа пациентов у 23 (82,1%) поражение ЧМН сочеталось с другим неврологическим дефицитом. Чаще всего поражалась VII пара ЧМН (46,4%; n = 13), несколько реже XII пара (21,4%; n = 6) и III пара (14,3%; n = 4).

Отдельно выделены пациенты с признаками эпилепсии (226 пациентов; 47,7% от общей когорты), куда отнесены все пациенты с эпилептическими приступами в анамнезе (не только пациенты с эпилептическим типом течения заболевания, но и пациенты с другими типами течения). Клиническая характеристика данной подгруппы представлена в Таблице 2.4. В нашей серии наблюдений АВМ-ассоциированный эпизиндром чаще всего характеризовался редкими (33,2%, n = 75) (менее 3 дней в год) первично (58,0%, n = 131) или вторично генерализованными эпилептическими приступами (8,0%, n = 18) (Рисунок 2.3).

Таблица 2.4 – Характеристика пациентов с эпилептическими приступами (n = 226)

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Манифестация заболевания с эпилептическим приступом		152 [32,1%]
Вид эпилептических приступов	Генерализованные, n [%]	131 [58,0%]
	Простые парциальные, n [%]	33 [14,6%]
	Комбинированные, n [%]	23 [10,2%]
	Сложные парциальные, n [%]	21 [9,2%]
	Вторично генерализованные, n [%]	18 [8,0%]
Частота эпилептических приступов (Engel Scale)	Редкие, n [%]	75 [33,2%]
	Средние, n [%]	55 [24,3%]
	Частые, n [%]	52 [23,0%]
	Очень частые, n [%]	31 [13,7%]
	Единичные, n [%]	13 [5,8%]
Прием противоэпилептических препаратов (ПЭП) на момент начала лечения	Не принимали препараты, n [%]	83 [36,7%]
	Карбамазепин, n [%]	56 [24,8%]
	ПЭП нового поколения, n [%]	46 [20,4%]
	Вальпроевая кислота, n [%]	21 [9,3%]
	Комбинированная терапия, n [%]	20 [8,9%]

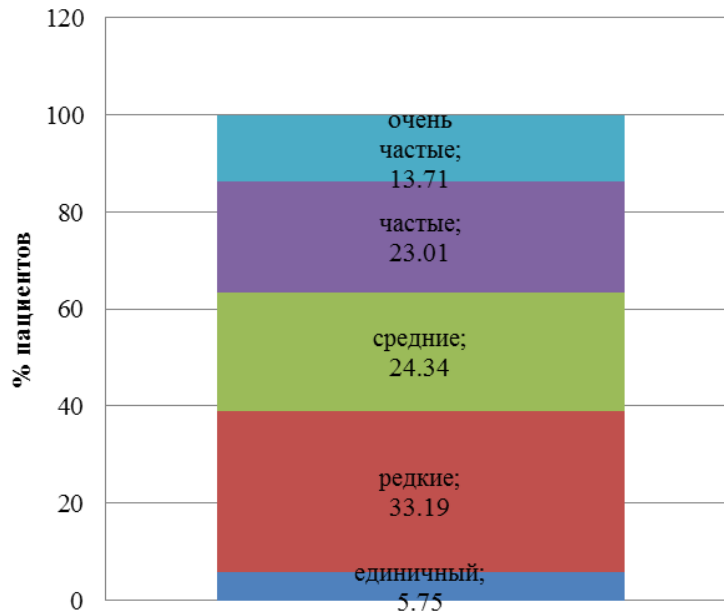


Рисунок 2.3 – Частота эпилептических приступов у пациентов с эпизодическим синдромом на момент начала лечения

2.4. Характеристики пациентов дополнительных групп

А. Группа пациентов с одноэтапной радикальной эмболизацией

В группу вошло 93 пациента (19,6% от общей когорты пациентов), которым за один этап было проведено полное выключение из кровотока узла артерио-венозной мальформации.

Возраст пациентов данной группы составлял от 9 до 69 лет. Средний возраст манифестации заболевания составил $32,6 \pm 14,9$ лет.

Естественное течение заболевания большинства пациентов протекало по гемморагическому типу (55,9%, $n = 52$), реже по цефалгическому (11,8%, $n = 11$) и эпилептическому (21,5%, $n = 20$) типам. Подробная характеристика пациентов представлена в Таблице 2.5.

Более половины пациентов (59,1%, $n = 55$) имели АВМ сулькарного типа, что благополучно сказалось на результатах эндоваскулярного лечения. Для этих мальформаций зачастую характерен терминальный тип афферентов (59,1%, $n = 55$) и поверхностный венозный дренаж (51,6%; $n = 48$).

Таблица 2.5 – Характеристика пациентов группы одноэтапной радикальной эмболизации (n = 93)

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Пол	Женщины, n [%]	42 [45,2%]
	Мужчины, n [%]	51 [54,8%]
Возраст	манифестации (в годах)	32,6±14,9
	начала лечения (в годах)	35,73±14,3
Сопутствующая патология (n=22; 23,7%)	Гипертоническая болезнь, n [%]	12 [12,9%]
	Ишемическая болезнь сердца, n [%]	2 [2,15%]
	Сахарный диабет, n [%]	1 [1,08%]
	Другие заболевания, n [%]	7 [7,53%]
Манифестация заболевания	Кровоизлияние, n [%]	50 [53,8%]
	Эпилептический приступ, n [%]	20 [21,5%]
	Головные боли, n [%]	11 [11,8%]
	Неврологический дефицит, n [%]	6 [6,4%]
	Находка, n [%]	3 [3,2%]
	Смешанная, n [%]	3 [3,2%]
Тип течения	Геморрагический, n [%]	52 [55,9%]
	Цефалгический, n [%]	11 [11,8%]
	Эпилептический, n [%]	20 [21,5%]
	Смешанный, n [%]	8 [8,6%]
	Псевдотуморозный, n [%]	1 [1,1%]
	Бессимптомный, n [%]	1 [1,1%]
Кисты, связанные с АВМ		20 [21,5%]
Градация по Spetzler – Martin	I, n [%]	19 [20,4%]
	II, n [%]	47 [50,5%]
	III, n [%]	26 [28,0%]
	IV, n [%]	1 [1,1%]
	V, n [%]	0 [0%]
Тип АВМ	Сулькарный, n [%]	55 [59,1%]
	Гиральный, n [%]	14 [15,1%]
	Смешанная, n [%]	12 [12,9%]
	Вентрикулярная, n [%]	6 [6,5%]
	Паренхимальный, n [%]	6 [6,5%]
Локализация АВМ	Супратенториально всего, n [%]:	87 [93,5%]
	Лобная доля, n [%]	16 [17,2%]
	Теменная доля, n [%]	15 [16,1%]
	Затылочная доля, n [%]	14 [15,1%]
	Затронуто ≥ 2 зон, n [%]	11 [11,8%]
	Височная доля, n [%]	8 [8,6%]
	Мозолистое тело, n [%]	6 [6,5%]
	Лимбическая система, n [%]	6 [6,5%]
	Базальные ядра, n [%]	4 [4,3%]
	Диэнцефалон, n [%]	4 [4,3%]
	Желудочковая система, n [%]	3 [3,2%]

Продолжение таблицы 2.5

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Локализация АВМ	Субтенториально всего, n [%]:	6 [6,5%]
	Мозжечек, n [%]	4 [4,3%]
	Мезенцефалон, n [%]	1 [1,1%]
	Ствол головного мозга, n [%]	1 [1,1%]
Тип афферентов	Терминальные, n [%]	55 [59,1%]
	Сочетание нескольких типов, n [%]	15 [16,1%]
	Транзитные, n [%]	12 [12,9%]
	Перфорантные, n [%]	11 [11,8%]
Калибр сосудов АВМ	Мелкососудистый, n [%]	28 [30,1%]
	Смешанный, n [%]	26 [28,0%]
	Крупнососудистый, n [%]	20 [21,5%]
	Среднесосудистый, n [%]	19 [20,4%]
Наличие фистулы	Нет фистульного компонента, n [%]	85 [91,4%]
	Есть фистульный компонент, n [%]	8 [8,6%]
Наличие аневризм	Нет аневризм, n [%]	75 [80,6%]
	Есть аневризмы, n [%]	18 [19,4%]
Венозный дренаж	Глубокий, n [%]	34 [36,6%]
	Поверхностный, n [%]	48 [51,6%]
	Смешанный, n [%]	11 [11,8%]
Неоангиогенез, n [%]		2 [5,1%]
Максимальный размер АВМ (мм)		23 (19 : 29)

Б. Группа пациентов с субтенториальной локализацией

В группу вошло 46 пациентов (9,7% от общей когорты) в возрасте от 5 до 68 лет, среди которых 21 - мужчины (45,7%) и 25 - женщины (54,4%). Для пациентов данной группы характерны высокая частота геморрагического типа течения заболевания (73,9%, n = 34) и большая градация (пациенты с III и IV градациями составляют по 41,3% (n = 19) каждая). У пациентов этой группы АВМ часто включали фистульный компонент (67,4%; n = 31) и имели смешанную структуру узла (32,6%; n = 15) (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Характеристика пациентов группы субтенториальной локализации (n = 46)

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Пол	Женщины, n [%]	25 [54,3%]
	Мужчины, n [%]	21 [45,7%]
Возраст	Манифестации (в годах)	30,1±17,5
	Начала лечения (в годах)	33,4±16,7
Наличие сопутствующей патологии, n [%]		11 [23,9%]
Манифестация заболевания	Кровоизлияние, n [%]	33 [71,7%]
	Головные боли, n [%]	5 [10,9%]
	Неврологический дефицит, n [%]	5 [10,9%]
	Находка, n [%]	2 [4,3%]
	Эпиприступ, n [%]	1 [2,2%]
Градация Spetzler – Martin	I, n [%]	0 [0%]
	II, n [%]	4 [8,7%]
	III, n [%]	19 [41,3%]
	IV, n [%]	19 [41,3%]
	V, n [%]	4 [8,7%]
Тип афферентов	Терминальные, n [%]	31 [67,4%]
	Сочетание нескольких типов, n [%]	11 [23,9%]
	Транзитные, n [%]	2 [4,4%]
	Перфоранты, n [%]	2 [4,4%]
Калибр сосудов АВМ	Смешанный, n [%]	15 [32,6%]
	Мелкососудистый, n [%]	14 [30,4%]
	Крупнососудистый, n [%]	10 [21,7%]
	Среднесосудистый, n [%]	7 [15,2%]
Наличие фистулы	Есть фистульный компонент, n [%]	31 [67,4%]
	Нет фистульного компонента, n [%]	15 [32,6%]
Наличие аневризм	Нет аневризм, n [%]	24 [52,2%]
	Есть аневризмы, n [%]	22 [47,8%]
Венозный дренаж	Смешанный, n [%]	21 [45,7%]
	Глубокий, n [%]	18 [39,1%]
	Поверхностный, n [%]	7 [15,2%]
Максимальный размер АВМ (мм)		35,9±16,2

В. Группа пациентов с мальформациями Spetzler –Martin V

В группу вошло 24 пациента (5,1% от общей когорты пациентов) в возрасте от 8 до 57 лет, среди которых было 17 мужчин (71,0%) и 7 женщин (29,0%) (Таблица 2.7). Примечательно, что по сравнению как с общей когортой, так и с другими подгруппами, наиболее частым типом манифестаций мальформаций данной

группы был эпилептический приступ (14 пациентов, 58,3%), Также отличительной особенностью данной группы пациентов стал большой размер узла мальформации (63 мм (60 : 73,5)) с захватом двух и более зон головного мозга (58,3%, n = 12).

Таблица 2.7 – Характеристика пациентов с мальформациями SM V (n = 24)

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Пол	мужчины, n [%]	17 [70,8%]
	женщины, n [%]	7 [29,2%]
Возраст	Манифестации (в годах)	25,8±13,0
	Начала лечения (в годах)	33,6±10,8
Манифестация заболевания	Эпилептический приступ, n [%]	14 [58,3%]
	Головные боли, n [%]	6 [25,0%]
	Кровоизлияние, n [%]	2 [8,3%]
	Неврологический дефицит, n [%]	1 [4,2%]
	Смешанная, n [%]	1 [4,2%]
Локализация АВМ	Супратенториально всего, n [%]:	22 [91,7%]
	Затронуто ≥ 2 зон, n [%]	12 [50,0%]
	Височная доля, n [%]	4 [16,7%]
	Лобная доля, n [%]	3 [12,5%]
	Затылочная доля, n [%]	2 [8,3%]
	Теменная доля, n [%]	1 [4,2%]
	Субтенториально всего, n [%]:	2 [8,3%]
	Затронуто ≥ 2 зон, n [%]	2 [8,3%]
Тип афферентов	Сочетание нескольких типов, n [%]	19 [79,2%]
	Терминальные, n [%]	3 [12,5%]
	Транзитные, n [%]	1 [4,2%]
	Перфорантные, n [%]	1 [4,2%]
Калибр сосудов АВМ	Крупнососудистый, n [%]	11 [45,8%]
	Смешанный, n [%]	11 [45,8%]
	Мелкососудистый, n [%]	2 [8,4%]
Наличие фистулы	Есть фистульный компонент, n [%]	14 [58,3%]
	Нет фистульного компонента, n [%]	10 [41,7%]
Наличие аневризм	Нет аневризм, n [%]	14 [58,3%]
	Есть аневризмы, n [%]	10 [41,7%]
Венозный дренаж	Смешанный, n [%]	19 [79,2%]
	Глубокий, n [%]	3 [12,5%]
	Поверхностный, n [%]	2 [8,4%]
Максимальный размер АВМ (мм)		63 (60 : 73,5)

2.4. Статистическая обработка данных

В исследуемых группах проводился анализ демографических и клинических характеристик на момент начала лечения, и отслеживалась динамика показателей после каждого из этапов хирургического вмешательства,

После окончания хирургического лечения пациент находился под наблюдением не менее 12 месяцев (от 12 месяцев до 5 лет),

Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего \pm ошибка среднего в случае нормального распределения, как медиана (25 : 75 процентиля) в случае отсутствия нормального распределения данных и как доля пациентов в случае категориальных и ранговых переменных, Сравнение количественных показателей в группах с разным исходом проведено с использованием U-теста Манна – Уитни (при попарном сравнении) и теста Краскела – Уоллиса (при множественном сравнении), качественных показателей – с помощью критерия согласия хи-квадрат Пирсона, Тест χ^2 или критерий Фишера были использованы для сравнения категориальных переменных. Для анализа динамики достижения целевых показателей использовались модели Каплана – Майера, критерии log-rank и Герана – Вилкоксона. Метод PSM (propensity score matching) подбора ближайшего соседа (nearest neighbor) с 1-к-1 подбором с caliper = 0,8 был использован для минимизации ошибки отбора и анализа сопоставимых групп.

Все приведенные значения p были основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Анализ данных выполнен с использованием пакета программ R-Studio версия 1.0.136 (Free Software Foundation, Inc., Бостон, США) с R-пакетами версии 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Глава 3

ГЕМОДИНАМИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Как известно, патофизиологическую сущность артерио-венозных мальформаций составляет шунтирование – прямой сброс крови из артерий в вены. В следствие отсутствия капиллярного барьера в области шунта значительно увеличивается линейный и объемный кровоток, в результате чего значительная часть притекающей к мозгу крови «сбрасывается» через артерио-венозные шунты, минуя капиллярную сеть нормальных отделов мозга. Так время кровообращения в мозге в норме составляет около 6 секунд, а в афферентных сосудах и строме АВМ оно сокращается до 3–4 секунд. Объемный кровоток всего мозга при АВМ может возрасти в 2-3 раза. Закономерным следствием шунтирования считаются обкрадывание мозгового кровотока и снижение регуляторных способностей резистивных сосудов мозга.

В ответ на это, вследствие повышенного потока в сосудах, питающих АВМ и как компенсаторный ответ на уменьшенный кровоток в тканях, окружающих АВМ, происходит дилатация главных церебральных сосудов, питающих АВМ. Также происходит расширение и увеличение анастомотической коллатеральной сети, которая не столько питает АВМ, сколько улучшает кровоснабжение прилежащих к мальформации участков головного мозга. Немаловажно при этом то, что после выключения шунтирующего АВ процесса, увеличенные сосуды медленно уменьшаются до нормального размера.

Эмпирически замечено, что различные артерио-венозные мальформации оказывают разное влияние на церебральную и общую гемодинамику. Так АВМ небольшого размера с незначительным артерио-венозным шунтированием существенно не влияют на церебральную и общую гемодинамику. Следовательно, крупные АВМ оказывают влияние не только на церебральную гемодинамику, но и приводят к изменениям в сердечно-сосудистой системе, что может проявляться гиперкинетической гемодинамикой, тахикардией, артериальной гипертензией [131].

Это нашло подтверждение в работе Беркутова Е.С. [10], который показал, что при АВМ менее 20 см³ средний тотальный объемный мозговой кровоток превышает норму незначительно (8%). Показатели общей гемодинамики соответствуют норме. При мальформациях более 20 см³ объемный мозговой кровоток превышает норму в 2 и более раз (1588,04±439,04 мл/мин), конечный диастолический объем и ударный выброс левого желудочка соответственно повышен на 7,3 и 8% (137,35±11,95 и 83,43±12,19 мл) при неизменном конечном систолическом объеме левого желудочка, минутный объем сердца превышает норму на 14% (6,77±0,7 л/мин), общее периферическое сосудистое сопротивление на нижней границе нормы (1138,33±136,05).

Причины осложнений (наиболее часто это прорывные кровоизлияния после частичного или даже полного выключения сети АВМ) хирургического лечения церебральных АВМ (вне зависимости от выбранной модальности лечения) кроются в изменениях гемодинамики АВМ и гемодинамики мозга. Как правило, такие осложнения возникают у больных с крупными АВМ, шунтирующими значительное количество крови. Многими авторами первое место в генезе этих осложнений уделяется повышению давления в сосудах мальформации и прилежащих отделах мозга.

Это нашло отражение в работе Таланова А.Б. [10], который доказал тот факт, что с увеличением числа афферентных артерий АВМ (и ее размера) сокращается период времени, в течение которого давление достигает максимума, при этом величина самого максимума уменьшается. Высокое сопротивление сосудистой сети, окружающей АВМ, также уменьшает период достижения максимального давления и его абсолютную величину. При большой длине афферентных артерий время достижения максимума увеличивается, а степень подъема давления уменьшается [109]. Другими словами, наиболее значительный подъем давления следует ожидать при минимальном числе источников кровоснабжения, малом сопротивлении окружающей сосудистой сети и малой длине афферентных артерий. Наиболее быстро давление должно достигать максимальных значений при множественном кровоснабжении, большом сопротивлении сосудистой сети и малой длине афферентных артерий.

Однако, изучение гемодинамики церебральных мальформаций крайне затрудняется сложностью сосудистой системы мозга, физиологических механизмов в регуляции мозгового кровообращения, отсутствие полных и надежных экспериментальных данных о мозговом кровотоке. Различные геометрические параметры и механические свойства сосудов (артерий, вен, капилляров), учет влияния на течение форменных элементов крови, высокая вариабельность кровотока в различных структурах мозга вносят существенные сложности в изучение данного вопроса.

3.1. Лабораторное моделирование

3.1.1. Вычисление удельной нагрузки

Удельная нагрузка на АВМ представляется той интегральной величиной, которая отражает риски периоперационного разрыва АВМ.

В практике более разумно рассматривать относительную удельную нагрузку, приняв за базовый уровень (единицу) значение удельной нагрузки интактной АВМ. Вычисление относительной удельной нагрузки может быть выражено следующей формулой:

$$w_{\text{отн}} = \frac{w}{w_R} = \frac{\Delta P^2}{\Delta P_R^2}$$

где ΔP_R – падение давления на интактной АВМ.

Применимость данной формулы в практике обусловлена участием в ней только величин падения давлений, которые могут быть измерены интраоперационно. В то же время, для теоретического исследования зависимости удельной нагрузки от степени эмболизации формула неудобна, поскольку не содержит в явном виде коэффициента эмболизации k . Для описанной выше модели формулы зависимости $W(k)$ очень громоздки, поэтому далее рассмотрена упрощённая модель АВМ.

3.1.2. Упрощенная математическая гидравлическая модель

Построим упрощённую гидравлическую модель мальформации, качественно описывающую возрастание удельной нагрузки при эмболизации. Будем моделировать АВМ пакетом параллельных трубок (Рисунок 3.1 слева). Для учета перераспределения потока крови при эмболизации включим эту модель АВМ в систему трубок, приведенную на Рисунке 3.1 справа. На нем трубка, идущая из узла 3 в узел 1, моделирует идущие параллельно АВМ здоровые сосуды. Будем считать, что сопротивление трубок, обозначенных на рисунках штриховыми линиями, пренебрежимо мало.

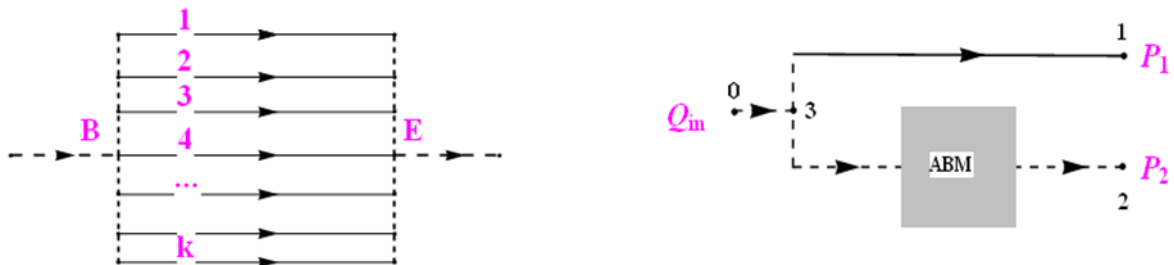


Рисунок 3.1 – Гидравлическая модель АВМ: слева – трубчатая модель АВМ, справа – АВМ, включенная в систему нормальных сосудов

После ряда преобразований мы получаем следующую формулу описывающую удельную нагрузку с учетом АВМ:

$$w = \frac{(\pi d_{31}^4 (p_1 - p_2) + 128 \mu l_{31} Q)^2 d^2 l^2}{32 \mu (\pi l^2 d_{31}^4 + 4 l_{31} d^2 V)^2}.$$

Так как удельная нагрузка не меняется при одновременном согласованном увеличении размеров трубчатой системы и входного потока Q . Проведенное исследование на гидравлической модели иллюстрируется графиком на Рисунке 3.2. На графике видно, что по мере эмболизации удельная нагрузка возрастает, причем тем быстрее, чем больший процент эмболизации достигнут. Рост удельной нагрузки является нелинейным и носит квадратичный характер.

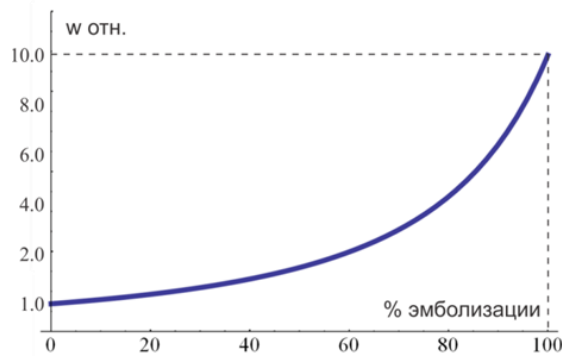


Рисунок 3.2 – Типичная кривая роста относительной удельной нагрузки для гидравлической модели АВМ в процессе эмболизации

3.1.3. Расчет удельной нагрузки для модели мальформации фистульно-рацемозного строения

Реальные АВМ, как правило, имеют смешанное строение, то есть содержат и рацемозный и фистульный компоненты. Выше приведенная упрощенная модель не отражает данных особенностей строения АВМ. Принципиальным вопросом в хирургической практике является последовательность выключения различных по строению и кровотоку компартментов. Используя более сложную модель АВМ (фистульно-рацемозного строения), изучим поведение при различных теоретически возможных последовательностях эмболизации.

В силу большей сложности данной модели поведение удельной нагрузки при эмболизации изучим численно. При расчетах предположим, что фистула во время эмболизации перекрывается полностью, а рацемозная часть эмболизируется субтотально – на 95% (поскольку при тотальном выключении поток через рацемозную часть прекращается и оценить гемодинамические величины становится невозможным).

В хирургической практике эмболизация фистульного компонента производится быстротвердеющими композициями за несколько десятков секунд. Для эмболизации рацемозной части, как правило, используется неадгезивный препарат Опух, который вводится длительно – за время порядка десятков минут.

Ниже представлена зависимость удельной нагрузки от времени для двух вариантов эмболизации:

1) сначала за 40 секунд перекрывается фистула, далее в течение 40 минут эмболизируется рацемозный компонент;

2) рацемозный компонент эмболизируется в первую очередь за 40 минут, а затем за 40 секунд – фистула.

На Рисунке 3.3 приведены зависимости относительной удельной нагрузки на рацемозную часть АВМ от времени для этих двух вариантов.

Из графиков следует, что относительная удельная нагрузка $w_{отн.}$ в процессе эмболизации возрастает в обоих случаях. Во время эмболизации фистулы $w_{отн.}$ всегда возрастает гораздо быстрее. При этом оказывается, что первоочередная эмболизация фистулы приводит к меньшему в четыре раза росту $w_{отн.}$ по сравнению с эмболизацией фистулы на завершающем этапе операции.

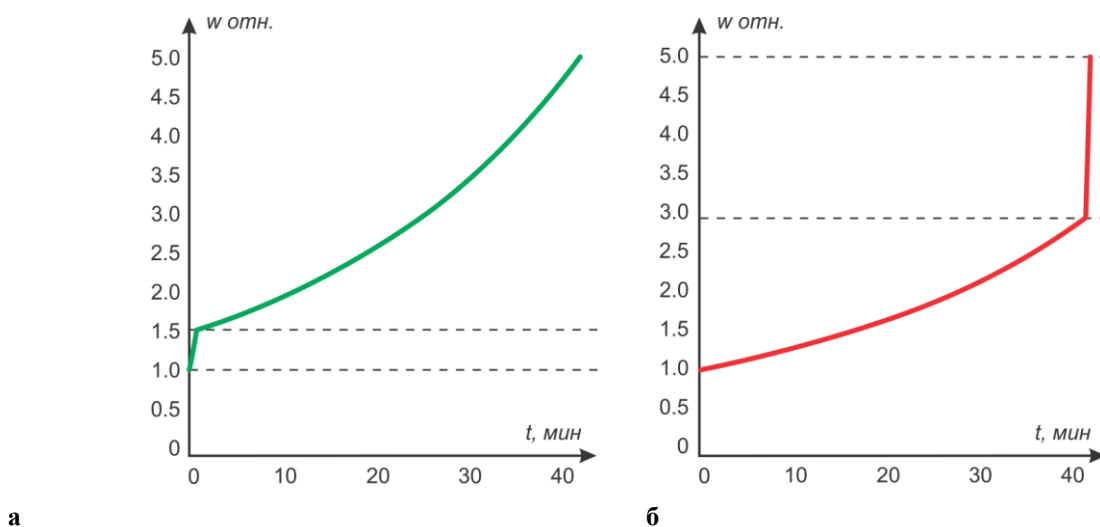


Рисунок 3.3 – Зависимость относительной удельной нагрузки на рацемозную часть АВМ от времени. а – эмболизация начата с фистулы, б – эмболизация начата с рацемозной части

Естественно предположить, что с ростом удельной нагрузки вероятность разрыва АВМ увеличивается, причем, чем быстрее происходит этот прирост, тем более опасной выглядит ситуация. В случае первоочередной эмболизации фистулы $w_{отн.}$ сначала резко возрастает, оставаясь тем не менее небольшой по абсолютной величине, и далее медленно увеличивается до своего максимального значения.

В случае же закрытия фистулы после рацемозной части $w_{отн.}$, и без того достигшая субмаксимального значения, резко возрастает до своего предела. Такой сценарий эмболизации представляется более рискованным.

3.1.4. Расчет удельной нагрузки по клиническим данным

Для верификации теоретических выводов нами были проведены расчеты поведения удельной нагрузки по формуле (3) на основании клинических данных, полученных в результате интраоперационных измерений.

Таблица 3.1 – Данные интраоперационных измерений и расчетных гемодинамических показателей 3 пациентов

Объем АВМ см ³	% эмболизации	Давление мм рт. ст.	Скорость см/с	Полное давление, мм рт. ст.	Расход, см ³ /с	Поток энергии сВт	Полная нагрузка сВт		Удельная нагрузка сВт/ см ³	
							min	max	min	max
Пациент С., 28 лет, АВМ правой лобной доли, класс А по Spetzler-Ponce Измерение в афференте/Диаметр сосуда на уровне датчика 0,25 см										
28,00	0,00	65,70	73,58	68,80	3,61	3,36	1,68	3,36	0,06	0,12
23,80	15,00	79,71	60,89	81,84	2,99	3,31	1,87	3,31	0,08	0,14
16,80	40,00	87,14	47,24	88,43	2,32	2,78	1,76	2,78	0,1	0,17
9,94	64,50	101,90	45,20	103,08	2,22	3,10	2,49	3,10	0,25	0,31
7,31	73,89	102,65	24,71	102,99	1,21	1,66	1,2	1,66	0,16	0,23
0,28	99,00	114,63	9,09	114,68	0,45	0,69	0,65	0,69	2,31	2,46
Пациент Т., 45 лет, АВМ правой лобной доли, класс А по Spetzler-Ponce Измерение в афференте/Диаметр сосуда на уровне датчика 0,24 см										
19,80	0,00	40,14	65,71	42,62	2,97	1,72	0,33	1,72	0,02	0,09
13,38	32,40	44,75	46,42	45,99	2,1	1,31	0,37	1,31	0,03	0,10
8,69	56,10	45,16	46,21	46,39	2,09	1,32	0,71	1,32	0,08	0,15
7,68	61,20	48,89	46,98	50,16	2,13	1,45	0,91	1,45	0,12	0,19
3,81	80,74	59,23	41,86	60,24	1,89	1,55	1,28	1,55	0,33	0,41
0,07	99,65	66,47	3,17	66,47	0,14	0,13	0,12	0,13	1,69	1,88
Пациентка К., 31 г. АВМ левой височной доли, класс А по Spetzler-Ponce Измерение в афференте/Диаметр сосуда на уровне датчика 0,24 см										
1,25	0,00	58,26	33,76	58,92	1,53	1,22	0,51	1,22	0,41	0,98
0,99	20,80	66,33	29,25	66,82	1,32	1,19	0,62	1,19	0,63	1,21
0,49	60,53	80,71	17,24	80,89	0,78	0,85	0,56	0,85	1,14	1,73
0,30	76,20	78,53	18,62	78,74	0,84	0,90	0,72	0,90	2,43	3,04
0,16	87,00	76,53	15,38	76,68	0,70	0,72	0,62	0,72	3,81	4,45
0,07	94,00	68,68	13,00	68,78	0,59	0,55	0,49	0,55	6,63	7,36

В силу ограничений измерительного комплекса измерения проводились в различных участках сосудистого русла, а непосредственно перед эмболизацией датчик устанавливался либо в афферент, либо в дренирующую вену, и его положение в течение всей процедуры не менялось.

За анализируемый период были проведены 11 измерений для 9 пациентов и отобраны 4 с тотальной эмболизацией. У трёх пациентов (Т, С, К) в процессе эмболизации датчик для мониторинга скорости и давления был установлен в афферент, а измерения в венозной части не производились; а у одной пациентки (И) – в дренирующую вену, причем до и после эмболизации снимались данные со всех афферентов.

1. График максимально возможной удельной нагрузки строился в предположении, что весь поступающий через афференты поток энергии диссипирует в АВМ. Этот график получен в приближении и показывает то, что поток энергии через дренирующую вену равен нулю.

2. График, оценивающий минимально возможную удельную нагрузку, строился с использованием линейной интерполяции венозного давления. Кроме того, поскольку в венозной части линейная скорость кровотока относительно мала, то ее вкладом в полное давление мы пренебрегаем. Для линейной интерполяции давления использовались характерные значения давления в вене до и после эмболизации. В качестве давления после эмболизации бралось нормальное венозное давление, приблизительно равное 7 мм.рт.ст. В качестве венозного давления до эмболизации использовалось максимальное давление, равное 35 мм.рт.ст., зафиксированное нами в ходе измерений.

Реальная удельная нагрузка лежит в коридоре между этими двумя графиками. У пациентов недостающие параметры аппроксимировались исходя из имеющихся.

На основании приведенных данных построены графики давления, скорости, общей нагрузки и удельной нагрузки (Рисунок 3.4).

Из сравнения графиков общей и удельной нагрузок можно сделать важный вывод: по мере эмболизации общая нагрузка на АВМ падает в связи с уменьшением

расхода через АВМ. В то же время, уменьшается объем АВМ, входящий в знаменатель формулы для удельной нагрузки. Измерения показывают, что объем V АВМ убывает быстрее, чем нагрузка W . В результате величина удельной нагрузки повышается, причем резкое возрастание удельной нагрузки начинается при достижении 60–80% эмболизации АВМ. Это может объяснить наблюдаемую в клинике тенденцию к разрыву субтотально эмболизированных АВМ. Видно качественное совпадение нелинейного роста удельной нагрузки с модельными графиками (Рисунок 3.4).

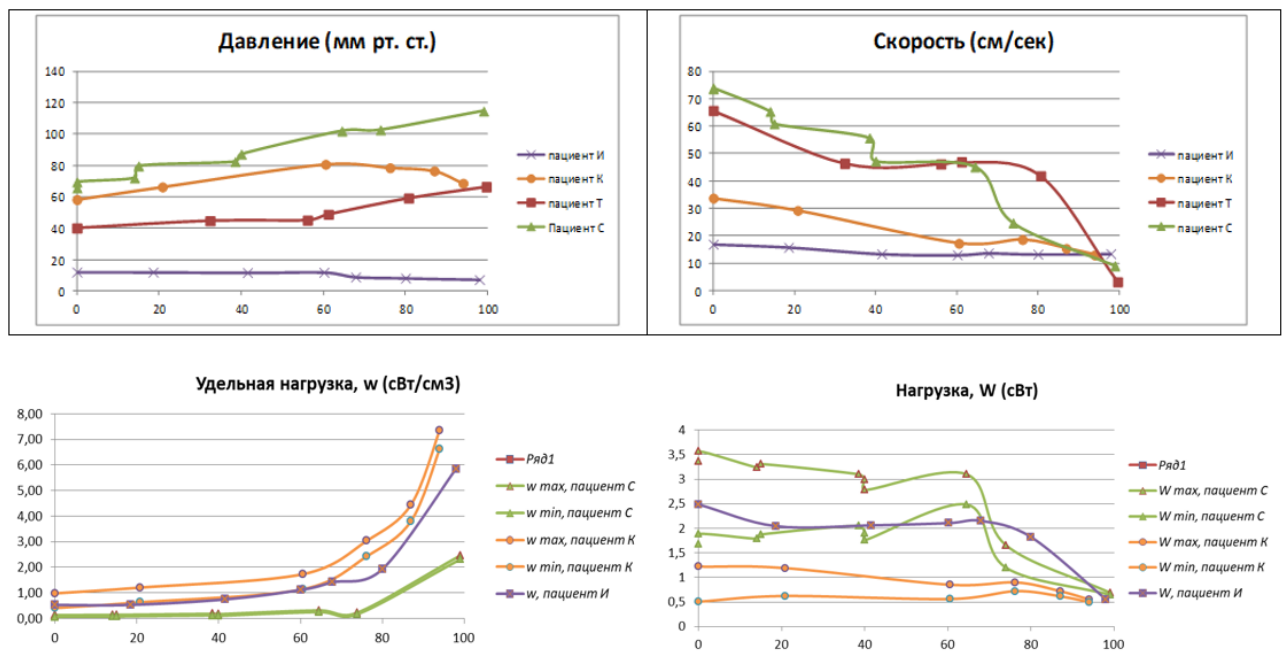


Рисунок 3.4 – Изменение давления, скорости, нагрузки и удельной нагрузки в зависимости от степени эмболизации АВМ

3.1.5. Гемодинамический алгоритм эмболизации церебральных артерио-венозных мальформаций

На основании литературных данных, анализа собственных результатов и проведенных модельных расчетов мы предложили следующий алгоритм эмболизации АВМ.

1. Лечение АВМ следует начинать с выключения фистульного компонента.

2. В случаях, когда выключение высокопоточной фистулы приводит к выраженной ангиографической перестройке, следует, независимо от размеров АВМ, ограничиться на данном этапе выключением фистулы.

3. Одноэтапная эмболизация допустима при АВМ класса А по Spetzler – Ronce, а также небольших АВМ глубинной локализации класса В. Таким образом, решающим в разделении эмболизации на этапы является объем АВМ и наличие/отсутствие прямой фистулы.

4. При АВМ средних и крупных размеров лечение должно быть этапным, причем, за одну сессию не следует превышать выключения 60% объема АВМ.

5. Приоритетными в выключении, помимо фистульных компонентов, являются компартменты АВМ, содержащие интранидальные аневризмы, как потенциальные источники геморрагии.

6. При достижении субтотального тромбирования АВМ необходимо стремиться довести эмболизацию до конца; при невозможности добиться полного выключения АВМ эндоваскулярным методом следует в ближайшее время прибегнуть к микрохирургическому удалению или радиохирургическому лечению. Последнее менее предпочтительно из-за отсроченного эффекта и должно рассматриваться по остаточному принципу.

Глава 4

АКТУАЛЬНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА

На основании комплексного клинико-инструментального обследования, оценки и сопоставления перечисленных факторов риска операции и факторов риска естественного течения заболевания принималось решение о целесообразности оперативного лечения артерио-венозной мальформации.

В обеих группах первым этапом лечения всегда рассматривалась эмболизация, при этом эмболизация рассматривалась не как подготовительная, а как куративная опция. В группе мультимодального лечения по результатам этапа эмболизаций проводилась оценка радикальности и предлагалось последующее дополнительное лечение другими методиками.

При проведении каждого из этапов пациенты обследовались, и собиралась информация по динамике заболевания, появлении новых или регрессе очаговых неврологических симптомов с оценкой больных по модифицированной шкале Рэнкина (mRS), наличии и типе эпилептических приступов и эпилептического очага при ЭЭГ, динамике качества жизни у больных с эпилепсией по шкалам ПЛАЕ и Engel scale. По данным неинвазивной нейровизуализации (КТ, МРТ) оценивалось наличие геморрагических и ишемических осложнений. Также всем пациентам проводилось ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока по церебральным и церебральным артериям для определения выраженности гемодинамической нагрузки от функционирующей АВМ, степени вовлеченности различных церебральных бассейнов в патологический артерио-венозный сброс, а также динамика нормализации церебральной гемодинамики на протяжении всех этапов лечения.

После проведения финализирующего этапа пациент приглашался на контрольное обследование через 6 и 12 месяцев. Для оценки эффективности и безопасности лечения перед выпиской и на контрольном обследовании оценивались:

– радикальность исключения АВМ из кровотока по данным дигитальной субтракционной ангиографии и магнитно-резонансной томографии с контрастной ангиографией;

– динамика неврологического состояния пациентов, а именно появление новых или регрессе существующих очаговых неврологических симптомов с оценкой больных по модифицированной шкале Рэнкина (mRS);

– наличие и тип эпилептических приступов у пациента, а так же наличие или отсутствие эпилептического очага при электро-энцефалографии (ЭЭГ), динамика качества жизни у больных с эпилепсией по шкалам ILAE и Engel.

По данным неинвазивной нейровизуализации (КТ, МРТ) оценивалось наличие геморрагических и ишемических осложнений. Радикальность исключения АВМ (наличие реканализации) оценивались по данным МРТ в режиме 3D TOF с контрастом. В случаях обнаружения признаков реканализации по данным МРТ пациентам выполнялась панангиография, как наиболее чувствительный и специфичный метод диагностики АВМ. Если данные о реканализации не подтверждались, пациент считался излеченным и давались рекомендации о дальнейшем амбулаторном наблюдении по месту жительства с периодическим (раз в 5 лет) проведением МРТ. В случае выявления реканализации для выбора тактики лечения применялся предложенный выше алгоритм.

4.1. Эмболизация артерио-венозных мальформаций

Эмболизации артерио-венозных мальформаций выполнялись в рентген-операционных на бипланарных станциях Allura Xper FD20/20 (Philips, Нидерланды) и Innova IGS (General Electric, США).

В каждом клиническом случае вмешательство планировалось на основании анатомических и гемодинамических особенностях АВМ, количества, размера и значимости афферентов и дренирующих вен. Главным техническим принципом являлось первоочередное исключение наиболее скоростных, глубинных и опасных участков, а также исключение всех интракраниальных аневризм (как потоковых, так и не связанных с АВМ), имеющих высокий риск разрыва в ближайшее время.

При этапной эмболизации заранее определяется план не только текущего, но и последующего этапа. Тактически, куративная эмболизация преследуется только в тех случаях, когда возможно обеспечить низкий риск каждого из этапов. В случаях, когда продолжение вмешательства внутрисосудистым путём повышает риск возникновения осложнений, мы вынуждены менять модальность лечения.

В нашей серии наблюдений у пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями выявлено 268 аневризм у 142 пациентов (30,0% всех пациентов общей когорты) и 226 фистул у 174 пациентов (36,7% всех пациентов общей когорты). За первый эндоваскулярный этап выключено из кровотока 50,7% аневризм и 60,6% фистул, а после третьего эндоваскулярного этапа выключено из кровотока 80,0% аневризм и 93,0% фистул (Рисунок 4.1).

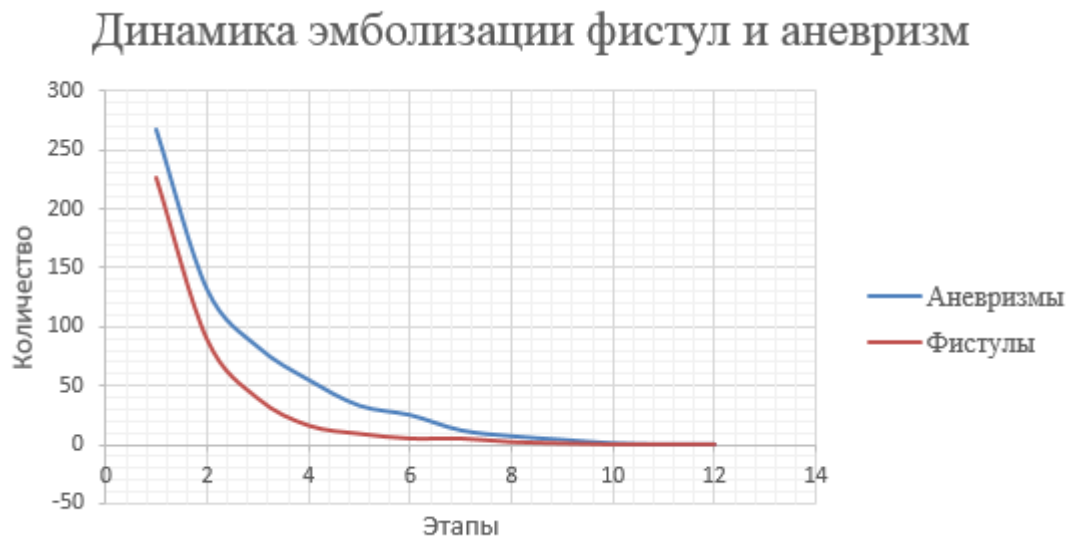


Рисунок 4.1 – Графическое отображение динамики эмболизации фистульных компонентов мальформаций и гемодинамических аневризм

4.1.1. Анестезиологическое и реанимационное обеспечение

В нашей серии наблюдений все эндоваскулярные и микрохирургические вмешательства проводились под общим наркозом для лучшего контроля за витальными функциями пациентов, для общего обезболивания пациентов и уменьшения реактивных изменений гемодинамики в процессе лечения, а также для улучшения рентгеновской визуализации церебральных сосудов вследствие уменьшения арте-

фактов движения. Контроль за состоянием пациента в интраоперационный и ранний послеоперационный периоды ложился на плечи анестезиолого-реанимационной службы.

Анестезиологом накануне каждой операции проводилось максимально полное обследование пациента: оценка сознания (по шкале комы Глазго), размер зрачка и его реакция на свет. Уточнялось наличие в анамнезе почечной недостаточности и прием таких лекарств, как метформин. Перед введением контраста проверялась функция почек (мочевина и креатинин по биохимическому анализу крови). У всех пациентов обязательно контролировались анализы крови – общий анализ крови, мочевины и электролиты, анализ крови на гемостаз, а также обследование на группу крови и резус-фактор на случай кровотечения. По возможности выяснялся аллергический анамнез на йод и контраст.

Типичные стратегии церебральной защиты (целевое систолическое давление 90–100 мм рт. ст., предотвращение гипертензии и гипотензии, нормакапния 35–45 мм рт. ст. и предотвращение гипоксии) использовались анестезиологами во время индукции для предотвращения повреждения головного мозга. Использование вазопрессоров во время индукции и поддержания наркоза было минимизировано. Армированная интубационная трубка использовалась для предотвращения перекручивания или смещения дыхательного контура при движениях С-дуги ангиографа. Стандартный мониторинг – ЭКГ, неинвазивное артериальное давление и пульсоксиметрия – зачастую дополнялся инвазивным контролем артериального давления для обеспечения мониторинга артериального давления в реальном масштабе времени и отбора проб для контроля гемостаза (антикоагуляции). В связи с риском кровотечения большого объема, необходимость инфузий большого количества растворов, пациентам зачастую катетеризировали центральные вены (подключичная, яремная, реже бедренная). Интраоперационно проводился контроль температуры тела – процедуры могут быть длительными, а температура растворов для внутривенного и внутриартериального введения обычно соответствует температуре в операционной, что может стать причиной непреднамеренной гипотермии у пациента. При необхо-

димости проводился обогрев больных, для чего чаще всего использовался специальный фен или реже переливание теплых растворов. Нередко проводилось введение назогастрального зонда после интубации, перед хирургическим вмешательством, со всеми предосторожностями во избежание ранения слизистой ротоглотки и пищевода (опасность кровотечения на фоне антикоагулянтов и дезагрегантов). Положение зонда подтверждалось сканированием на столе в начале процедуры. Из-за большого объема вводимых эндоваскулярно растворов и мочегонного эффекта контраста, мочевого катетер необходим.

Неподвижность пациентов на операционном столе на протяжении эндоваскулярных вмешательств достигалась за счет ингаляционной анестезии в сочетании с болюсами или инфузией мышечных релаксантов. Не использовалась закись азота, поскольку она может вызвать существенное увеличение воздушных эмболов, случайно введенных при эндоваскулярных манипуляциях.

После операции пациент под наркозом перевозился в отделение реанимации и интенсивной терапии, где под наблюдением реаниматологов проводилось плавное пробуждение и экстубация. Пролонгированный наркоз использовался в случаях необходимости проведения дополнительного микрохирургического этапа лечения сразу после эндоваскулярной эмболизации или после тотальных эмболизаций мальформаций для проведения продолженной контролируемой гипотонии в течение 1–2 часов. После экстубации пациенты продолжали наблюдение и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии для тщательного гемодинамического и неврологического мониторинга.

4.1.2. Техника эмболизации

Стандартным доступом является пункция бедренной артерии с последующей установкой интродьюсера 6F – 10 см, в ряде случаев осуществляется пункция лучевой артерии, в исключительных случаях доступ осуществляется через сонную артерию. При необходимости венозного доступа выполняется пункция бедренной вены, либо, ситуационно, яремной вены. В нашей серии наблюдений трансартериальный доступ использовался всего при проведении 1266 вмешательств (96,5%),

трансвенозный доступ при проведении 24 вмешательств (1,8%), смешанный доступ (kissing-техника) при проведении 22 вмешательств (1,7%).

Для выполнения эмболизации необходимым условием является наличие современного ангиографического оборудования с возможностью выполнения субтракционной ангиографии, исключающей из изображения на экране и на ангиограммах костные структуры, что позволяет визуализировать мелкие сосуды, участвующие в функционировании мальформации. Вторым обязательным условием является наличие режима дорожной карты (roadmap), позволяющего произвести наложение тени эндоваскулярного инструмента на виртуальное изображение сосуда. Наличие этого режима делает необязательной скелетотопическую ориентацию при внутрисосудистых манипуляциях. Нулевой «roadmap» (полностью серый фон без тени сосудов, на котором черным цветом отображаются изменения структуры и состава) абсолютно необходим при выполнении эмболизаций с использованием надгезивных и неадгезивных эмболизирующих агентов. Желательно использовать бипланарную ангиографическую установку, которая позволяет одновременно визуализировать распространение эмболизата в 2х проекциях. Значительно облегчает поиск афферентов, фистул и понимание ангиоархитектоники мальформации использование 3D ангиографии и режим плоскодетекторного КТ с селективной ангиографией (VasoCT®Philips), а для катетеризации афферентов удобно использовать построенную на их основе трехмерную дорожную карту (3D Roadmap). Для моментальной диагностики интраоперационных осложнений оптимально применение ангиографов оснащенных функцией плоскодетекторной КТ (XperCT®Philips, DynaCT®GE).

Как при первичной эмболизации АВМ, так и перед каждым последующим этапом эмболизации показано выполнение селективной панангиографии (бассейны внутренней сонной артерии и наружной сонной артерии с двух сторон, вертебробазилярный бассейн из обеих позвоночных артерий). Трансфеморальный артериальный доступ является наиболее распространенным при проведении эмболизации. Предпочтителен он в связи с возможностью катетеризации всех сосудов го-

ловного мозга, используя один доступ, и лёгкого перевода диагностической манипуляции в оперативное вмешательство. В ряде случаев, при заполнении АВМ из двух сосудистых бассейнов (каротидный и вертебральный) необходима катетеризация обоих сосудистых бассейнов, что требует применения двух доступов. В таких ситуациях оптимально установить проводниковый катетер в одну из позвоночных артерий из соответствующего лучевого доступа [179].

Пункция артерии и установка интродьюсера проводится по общепринятой методике. Проводниковый катетер устанавливается в наиболее дистальные участки внутренней сонной или вертебральной артерии (насколько это позволяют анатомические особенности. Во внутренней сонной артерии предпочтительнее использовать проводниковый катетеры 5F или 6F, в вертебральной артерии 5F. Уже на этапе заведения проводникового катетера, он должен быть подключен к системе постоянной промывки, что позволяет сократить число тромбоэмболических осложнений.

Для катетеризации афферентов АВМ используют потоковые микрокатетеры, размером 1,2–1,8 F и микропроводники, размером 0,007–0,010 дюйма. Потоковые катетеры разработаны специально для проведения по току крови в наиболее дистальные сосуды и непосредственно в тело АВМ. Потоковые катетеры состоят из нескольких сегментов: проксимальный сегмент наиболее жесткий, за счет чего он осуществляет поддержку микрокатетера в проводниковом катетере, дистальный наиболее мягкий, что позволяет проводить микрокатетер через выраженные изгибы. На дистальном кончике микрокатетера расположена рентгенконтрастная метка, за счет которой кончик микрокатетера несколько расширяется, что помогает ему двигаться по току крови. Катетеры покрыты гидрофильной оболочкой для облегчения скольжения как микропроводника по катетеру, так и микрокатетера по проводниковому катетеру. Для эмболизации адгезивной композицией подходят практически все имеющиеся потоковые катетеры (Spinaccer®Boston Scientific, Magic®Balt, Maraton®Medtronic, Headway Duo®Microvention), для эмболизации неадгезивными композициями (ONYX®Medtronic, PHIL®Microvention и SQUID®Emboflu) подходят только DMSO совместимые микрокатетеры, которые бывают с неотделяемой дистальной частью (Marathon®Medtronic, Headway

Duo®Microvention) и с отделяемой дистальной частью (Apollo®Medtronic, Sonic®Balt). Микропроводники подразделяются на проводники со сформированным кончиком (Sor®Balt) и с формируемым кончиком (Mirage®Medtronic, Silverspeed®Medtronic, Synhro®Boston Scientific, Transcend®Boston Scientific, Hybrid®Balt, Chikai®Asahi). Все микропроводники так же как и микрокатетеры покрыты гидрофильным покрытием для облегчения скольжения по микрокатетеру. Предпочтительнее использовать микропроводники с формируемым кончиком, так как имеется возможность формирования проводника в зависимости от геометрии сосуда [115].

После установки проводникового катетера и проведения предоперационной селективной ангиографии, микрокатетер при помощи микропроводника поочередно устанавливают в афференты и проводят суперселективную ангиографию, после которой хирург определяет, через какой афферент необходимо начать эмболизацию (Рисунок 4.2). В первую очередь, необходимо эмболизировать фистульную часть мальформации и компартменты несущие аневризмы.

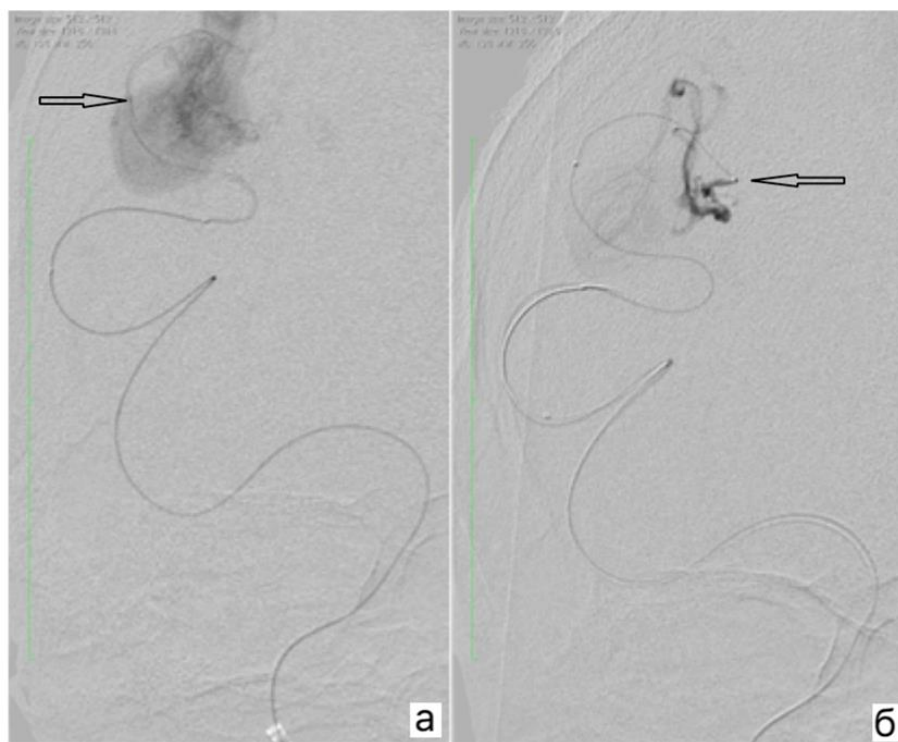


Рисунок 4.2 – Суперселективная ангиография (прямая проекция). а – Микрокатетер установлен в афференте мальформации (стрелкой указана дистальная метка микрокатетера); б – Микрокатетер находится непосредственно в теле мальформации (стрелкой указана дистальная метка микрокатетера)

4.1.3. Эмболизация жидкими адгезивными композициями

При эмболизации клеевыми композициями применяется как монокатетерная техника, так и многокатетерная техника.

Суть монокатетерной техники заключается в том, что микрокатетеры поочередно устанавливаются интранидально во все компартменты АВМ (как правило, каждый афферент отвечает за кровоснабжение одного компартмента, соответственно требуется поочередная катетеризация всех афферентов) и проводится их поочередная эмболизация [8].

Суть многокатетерной техники в том, что в АВМ поочередно заводится несколько микрокатетеров, и после суперселективного изучения ангиоархитектоники АВМ проводится поочередная эмболизация через все установленные микрокатетеры. Клеевая композиция готовится из клея (цианокрилат) и жирорастворимого контрастного вещества (липоидол), в композицию Trufil n-BCA (Cerenovus, USA) для лучшей рентгеноконтрастности добавлен порошок тантала (Рисунок 4.3). Концентрация клея в композиции зависит от скорости кровотока в эмболизируемом компартменте, в каждом отдельном компартменте она может отличаться.

При эмболизации фистул рекомендуемая концентрация клея в композиции 50-90%, при эмболизации рацемозной части, она значительно снижается до 20-30%. Клеевую композицию необходимо смешивать непосредственно перед каждым введением, повторное применение ранее приготовленной композиции чревато осложнениями.

После установки микрокатетера и приготовления клеевой композиции, микрокатетер промывается либо жирорастворимым контрастом, используемым для приготовления композиции, либо 5% раствором глюкозы. Предпочтительнее использование раствора глюкозы, так как использование жирорастворимого контраста может привести к жировой эмболии, а также затрудняет визуализацию выхода из микрокатетера первой порции адгезивной композиции.

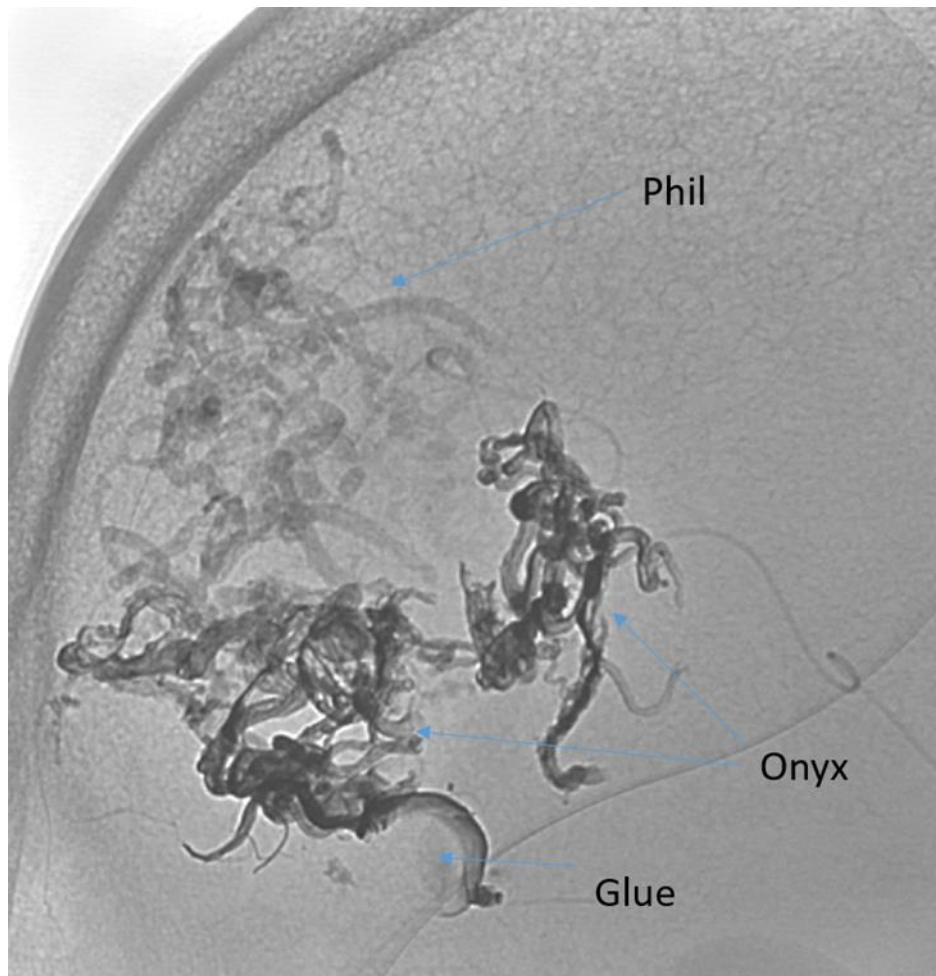


Рисунок 4.3 – Безконтрастная рентгенография черепа в проекции АВМ, эмболизированной различными агентами. Обращает на себя внимание различная интенсивность отображения неадгезивной композиции Onyx («Onyx»), неадгезивной композиции Phil (“Phil”) и адгезивной цианакрилатной композиции (“Glue”)

После промывки микрокатетера производится непосредственное введение композиции в компартмент АВМ (Рисунки 4.4–4.7), при этом следует избегать миграции эмболизата в дренирующие вены, так как это может привести к тяжелым геморрагическим осложнениям. В этом случае необходимо прекратить введение и сразу удалить микрокатетер если выявляется рефлюкс (заброс эмболизата проксимальнее метки микрокатетера) [23].

В нашей серии наблюдений адгезивные композиции использовались в 341 эндоваскулярных операциях (26,0% от всех эндоваскулярных операций) у 217 пациентов (45,8% от всех пациентов общей когорты).

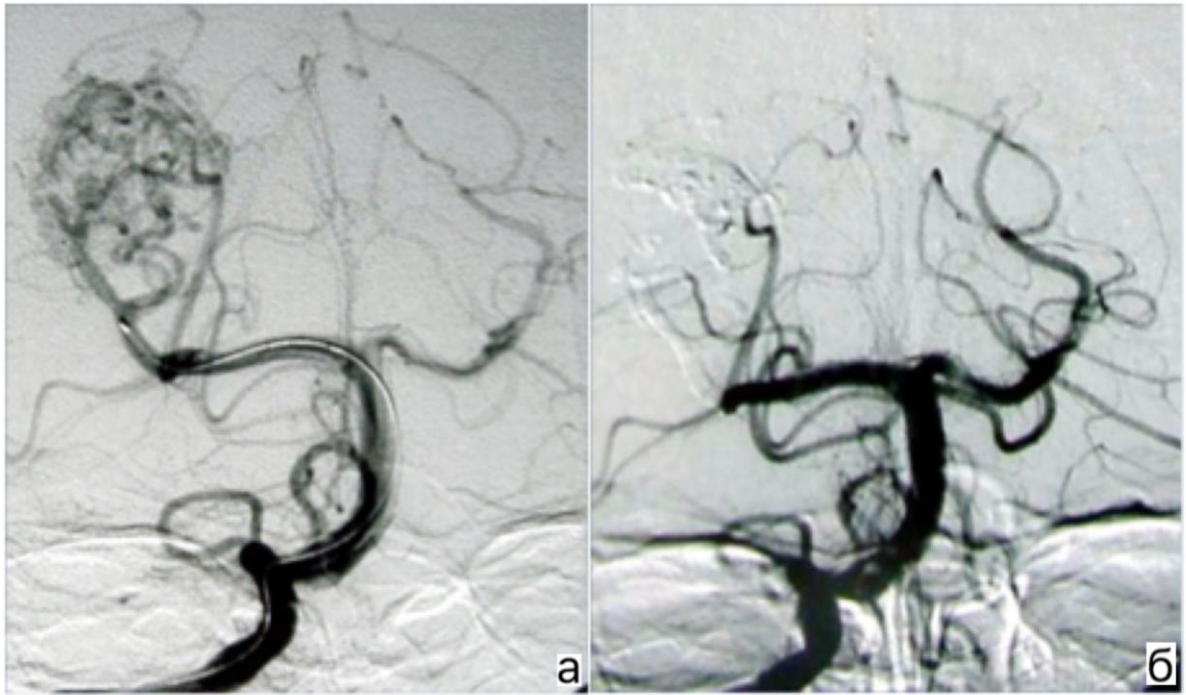


Рисунок 4.4 – Вертебральные ангиограммы, прямая проекция, до (а) и после (б) эмболизации. Тотальная эмболизация АВМ правой затылочной доли клеевой композицией гистоакрил/липоидол

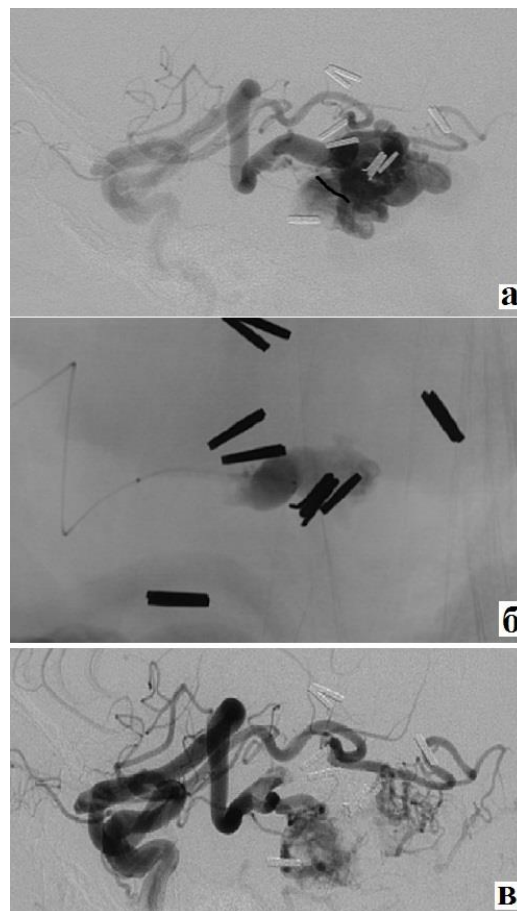


Рисунок 4.5 – На каротидных ангиограммах в боковой проекции представлена АВМ височной доли с фистульным компонентом (а), позиционирование микрокатетера для эмболизации и слепок клеевой композиции (б), изменившаяся структура мальформации после закрытия прямой фистулы (в)

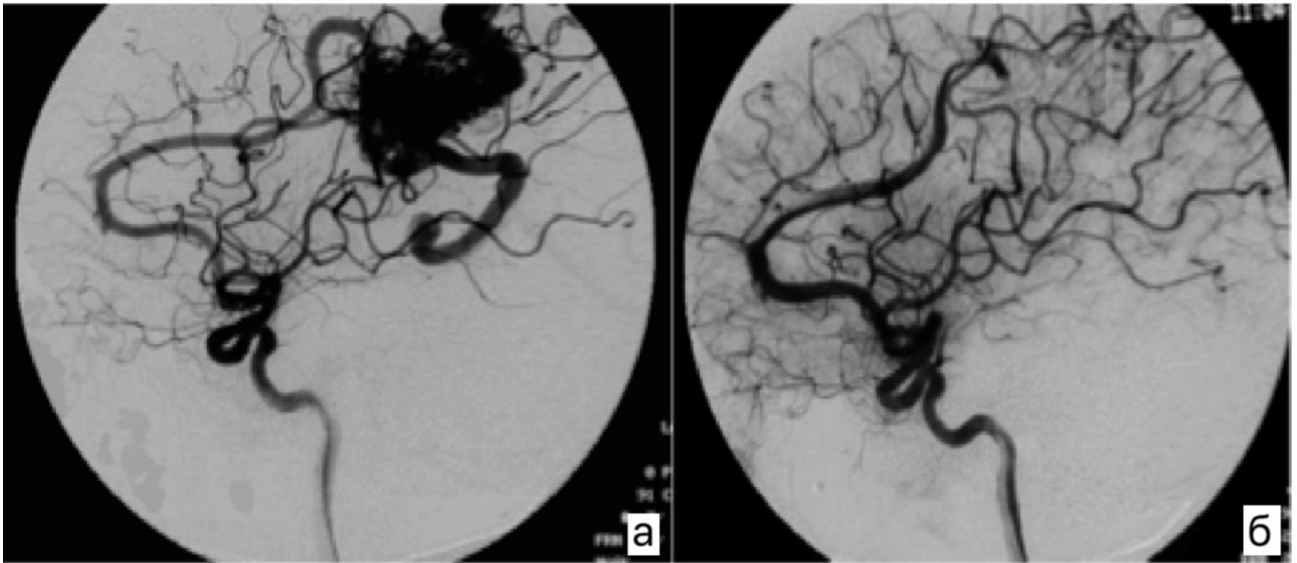


Рисунок 4.6 – Каротидные ангиограммы, боковая проекция, до (а) и после (б) эмболизации. Тотальная эмболизация АВМ теменной доли клеевой композицией гистаакрил/липоидол

Техника эмболизации клеевой композицией фистул несколько отличается от эмболизации рацемозной части. Для фистул оптимальна композиция с содержанием 70–90% клея, что несколько снижает ее рентгенконтрастность и соответственно визуализацию.

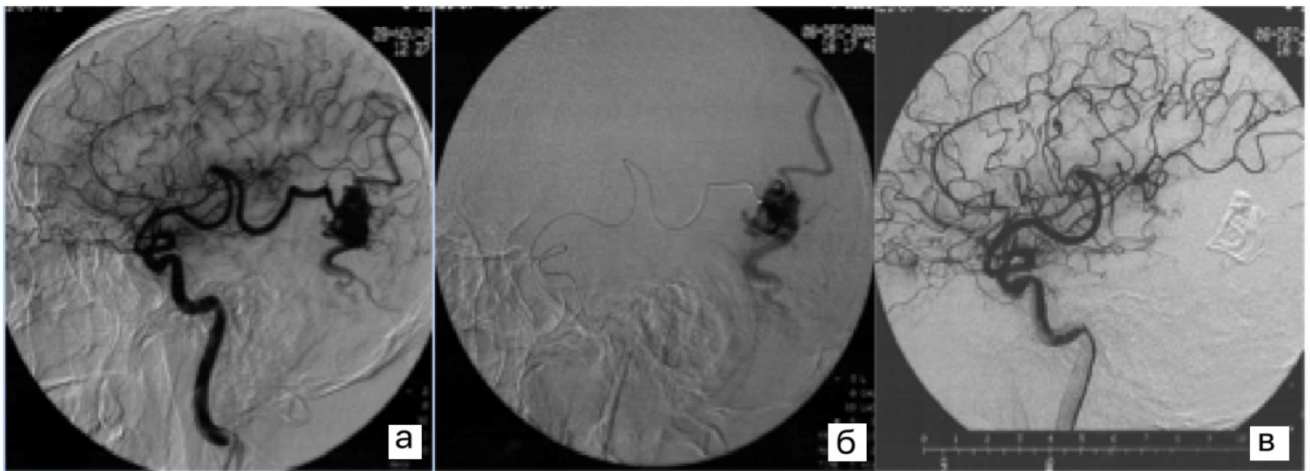


Рисунок 4.7 – Каротидная ангиограмма в боковой проекции – АВМ затылочной доли, до и после эмболизации клеевой композицией; а – каротидная ангиограмма, кровоснабжение АВМ осуществляется из одного хорошо выраженного афферента; б – суперселективная ангиография АВМ; в – контрольная ангиограмма, мальформация totally эмболизирована

Микрокатетер необходимо установить на расстоянии 1–2 см от места перехода афферента в вену. Предпочтительнее использование микрокатетеров с отделяемой

дистальной частью Apollo (Medtronic, USA), так как при выключении фистулы, как правило, необходимо формирование небольшого рефлюкса, что неизбежно приводит к фиксации микрокатетера к стенке фистулы.

Использование микрокатетеров с отделяемой дистальной частью Sonic (Balt, Франция) связано с большей тракцией, необходимой для отделения при использовании клея. Это связано с наличием DMSO-растворимой сцепки у данного типа микрокатетера. После установки микрокатетера в целевую позицию, он промывается 40%-м раствором глюкозы (использование жирорастворимого контраста при эмболизации фистулы противопоказано).

После промывки микрокатетер заполняется эмболизатом. Для эмболизации фистул предпочтительно использование 1 мл люэровского (накручивающегося на микрокатетер) шприца, так как шприцем данного объема проще всего регулировать скорость введения эмболизата, при этом такого объема клеевой композиции, как правило, достаточно для выключения фистулы из кровотока. После заполнения катетера эмболизатом необходимо включить режим Roadmap и начать медленное введение клея в фистулу. После формирования капли эмболизата на кончике микрокатетера, возникает «эффект паруса» и микрокатетер смещается дистальнее на 0,5–1 см, после чего фиксируется к стенке артерии.

После фиксации микрокатетера не стоит увеличивать скорость введения композиции, а продолжить её медленное введение и постепенно выключить фистулу из кровотока. После ангиографического контроля выключения фистулы необходимо удалить микрокатетер.

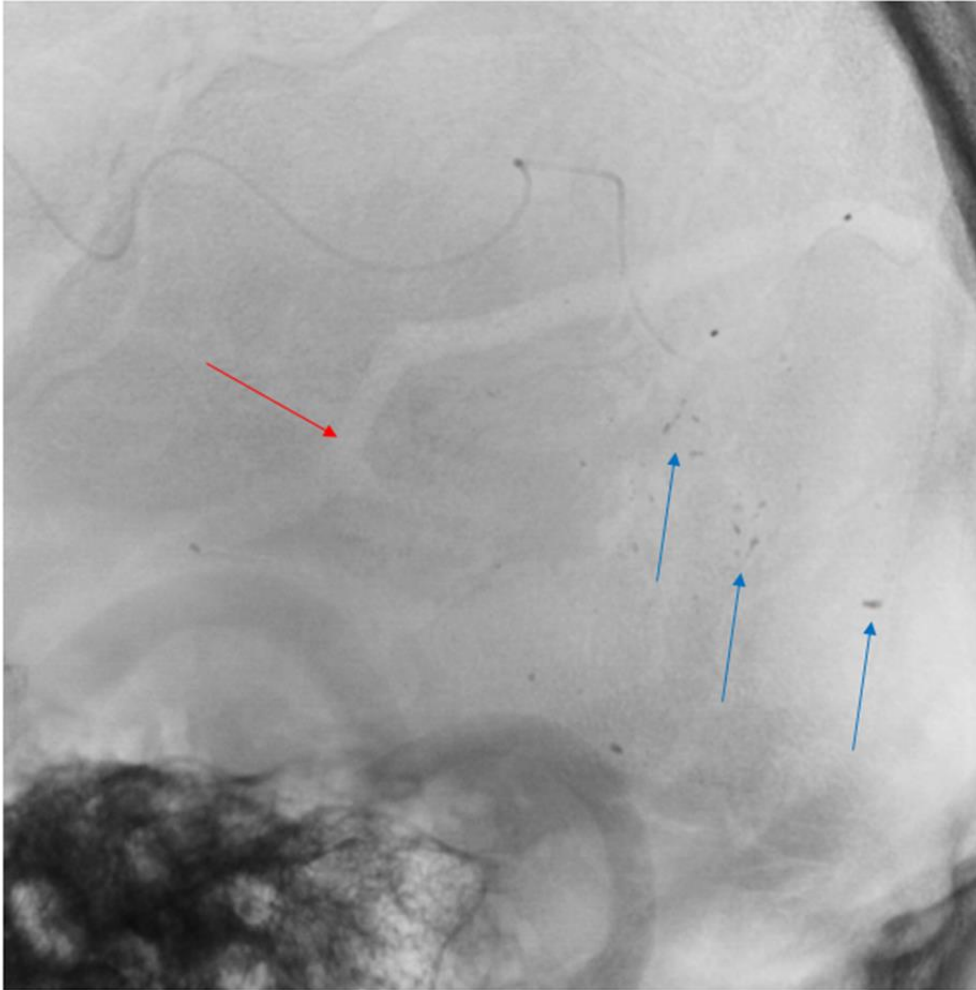


Рисунок 4.8 – Безконтрастная рентгенография черепа в проекции АВМ, эмболизированной цианакрилатной композицией. Через 12 месяцев после эмболизации субтотальная резорбция эмболизационного материала с небольшими остаточными фрагментами (синие стрелки). Обращает на себя внимание истончение кости в области прилегания гипертрофированной оболочечной артерии (красная стрелка)

Важной особенностью использования адгезивных цианакрилатных композиций для эндоваскулярного лечения церебральных артерио-венозных мальформаций является зачастую только локальное прекращение афферентного кровотока к узлу мальформации и биodeградируемость клеевого состава, что с течением времени приводит к восстановлению кровотока в мальформации зачастую за счет мелкососудистой ангиогенезной сети (Рисунок 4.8).

4.1.4 Эмболизация жидкими неадгезивными композициями

В настоящее время для эмболизации рацемозной части АВМ чаще используются неадгезивные композиции, представленные препаратами ONYX (Medtronic,

USA), PHIL (Microvention, USA) и SQUID (Emboflu, Switzerland). В нашей серии наблюдений неадгезивные композиции использовались в 1032 эндоваскулярных операциях (78,7% от всех эндоваскулярных операций) у 438 пациентов (92,4% от всех пациентов общей когорты).

В отличие от цианакрилатов данные композиции не обладают адгезивными свойствами [75, 128, 134, 211]. При его попадании в кровь происходит процесс преципитации с выделением из композиции DMSO и полимеризацией ко-полимера, в результате чего образуется полимер относительно мягкой консистенции, облитерирующий сосуды мальформации [226] (Рисунок 4.9).



Рисунок 4.9 – Макропрепарат сулькарной артерио-венозной мальформации, удаленной после эмболизации препаратом Onyx (Medtronic, USA)

Ни ко-полимер, ни растворитель DMSO не обладают рентгенконтрастностью. Для придания композиции видимости при рентгеноскопии и рентгенографии в раствор добавляют порошок тантала. Учитывая оседание порошка тантала в растворе, перед использованием неадгезивной композиции для получения равномерной смеси ампулы с ONYX и SQUID перед операцией помещают в шейкер, где они должны находиться до момента забора смеси из ампулы (минимум 20 мин), который осуществляют непосредственно перед введением (Рисунок 4.10).



Рисунок 4.10 – Подготовка неадгезивной смеси Onyx 18 к инъекции (Иллюстрация из инструкции производителя)

Для эмболизации неадгезивными эмболизатами можно использовать только DMSO совместимые микрокатетеры (Marathon® Medtronic, USA; Headway Duo® Microvention; USA и др) (Рисунок 4.11).

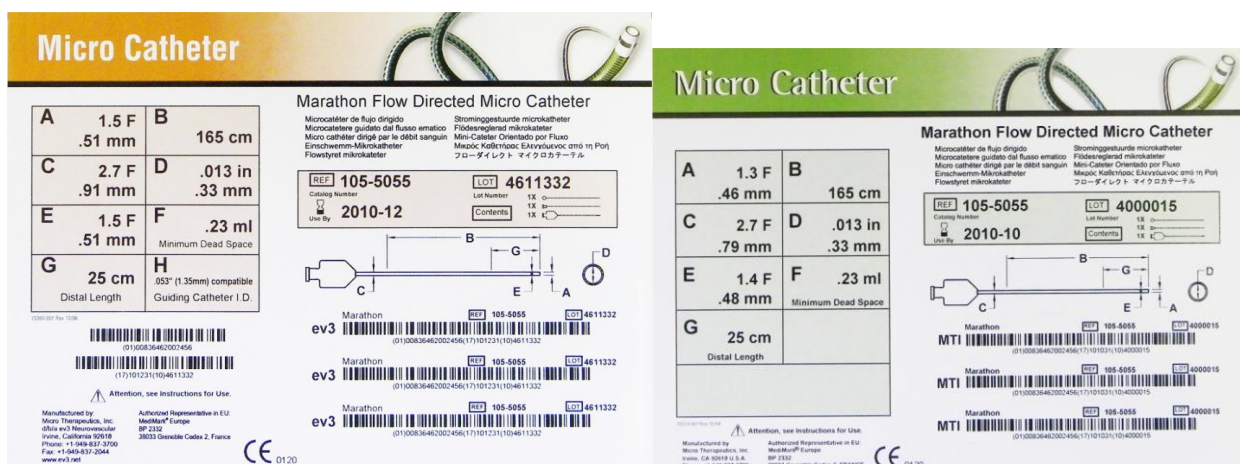


Рисунок 4.11 – DMSO совместимые микрокатетеры Marathon 1.5F и 3F Onyx (Medtronic, USA)

Одной из особенностей методики является наличие рефлюкса в афференте, который может приводить к фиксации микрокатетера в сосуде и техническим сложностям при его удалении, в связи с чем были разработаны микрокатетеры с отделяемой дистальной частью (Apollo® Medtronic, USA; Sonic® Balt, France) (Рисунок 4.12) [136].

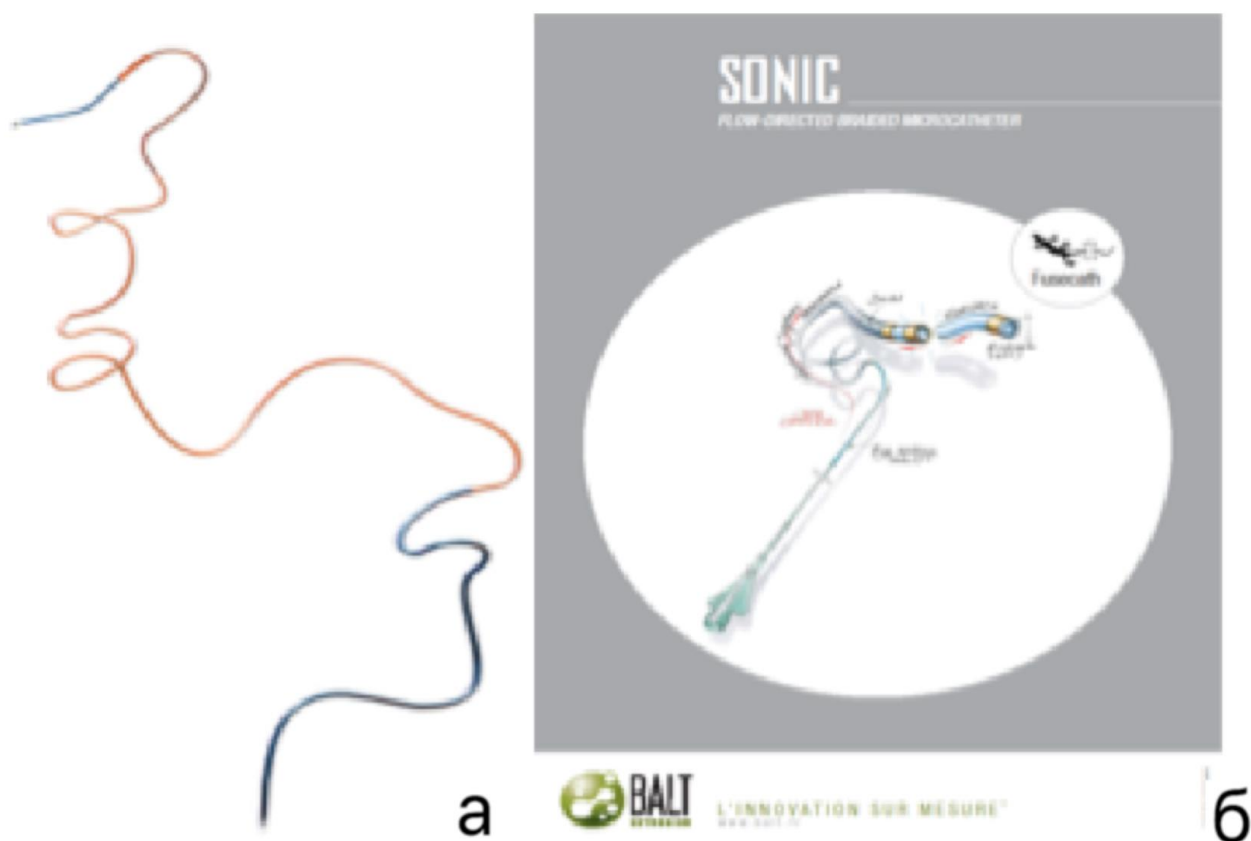


Рисунок. 4.12 – Микрокатетеры с отделяемой дистальной частью Apollo®Medtronic, USA (а), Sonic®Balt, France (б) (Иллюстрации производителя)

Применение микрокатетера с неотделяемой дистальной частью имеет ряд ограничений: рефлюкс не должен превышать 1,5 см, афферент не должен иметь выраженного петлеобразования в непосредственной близости от АВМ, время введения неадгезивного эмболизата не должно превышать 30 минут. Применение катетера с отделяемой дистальной частью значительно упрощает эмболизацию, так как в зависимости от микрокатетера рефлюкс может быть от 1,5 до 5 см. Такие микрокатетеры можно устанавливать в сосуды с выраженной извитостью, время введения эмболизата не ограничено. Преимущества применения данного типа микрокатетеров предусматривает возможность фиксации их дистальной части в афференте, с отделением фиксированной дистальной части при удалении микрокатетера из организма.

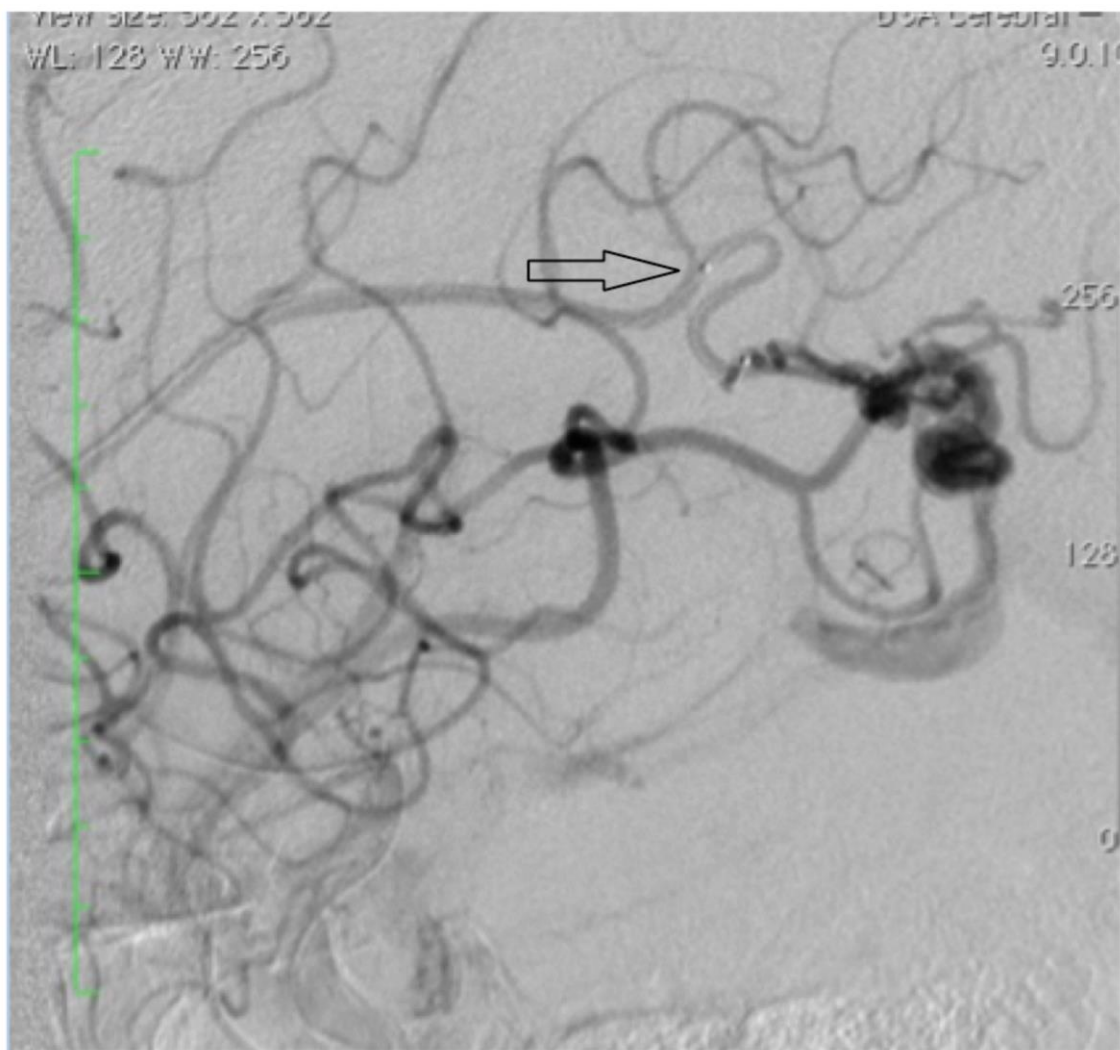


Рисунок 4.13 – Каротидная ангиограмма в боковой проекции. Стрелкой отмечена проксимальная метка микрокатетера с отделяемой дистальной частью, расположенная дистальнее устья функционально значимой ветви

Микрокатетер для проведения эмболизации АВМ необходимо устанавливать интранидално, а при выборе афферента для эмболизации необходимо учитывать отхождение от афферента интактных мозговых артерий (они должны отходить проксимальнее предполагаемой точки рефлюкса – при использовании микрокатетеров с отделяемой дистальной частью это проксимальная метка микрокатетера) (Рисунок 4.13).

После установки микрокатетера в необходимую позицию он промывается 10 мл физиологического раствора, затем его внутреннее пространство заполняется DMSO (от 0,23 мл до 0,35 мл, в зависимости от микрокатетера; объем внутреннего пространства всегда указан на упаковке DMSO совместимого микрокатетера), после чего медленно начинается введение неадгезивного эмболизата. Следует учесть,

что заполнение катетера и соответственно вытеснение из него DMSO должно быть не быстрее 90 секунд (Рисунок 4.14).

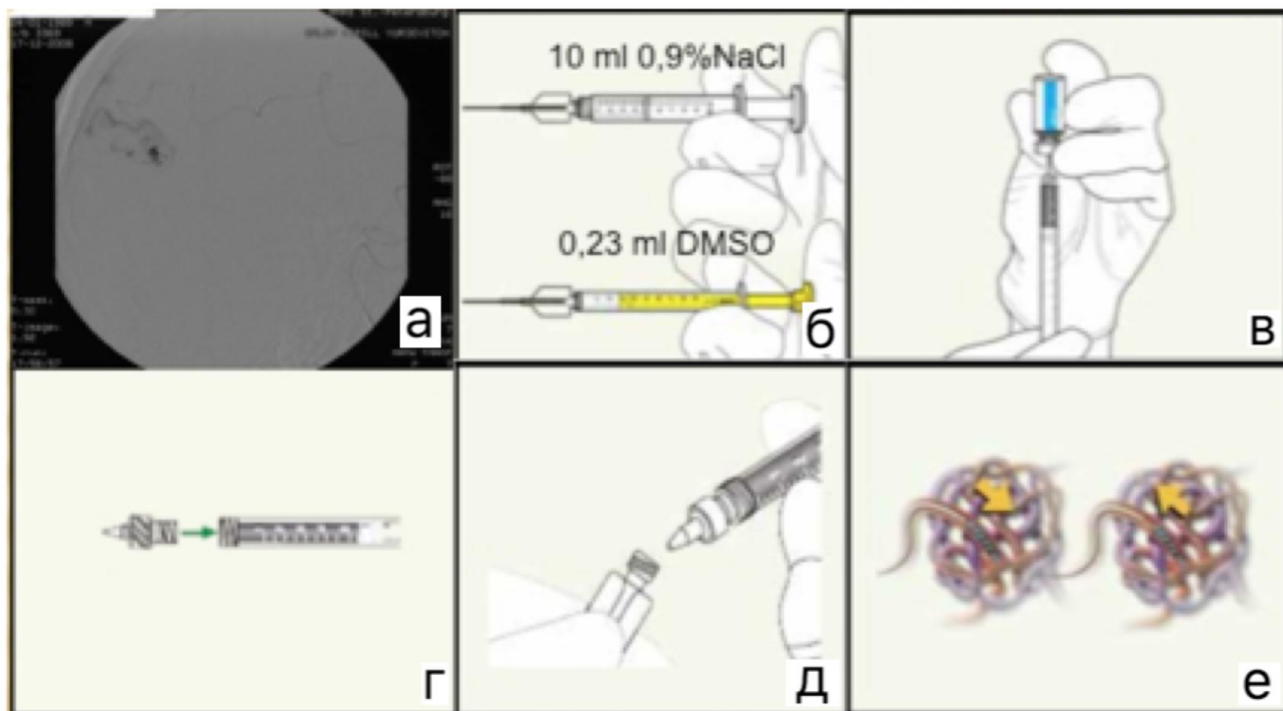


Рисунок 4.14 – Техника введения неадгезивной композиции Опух. а – пример интранидальной установки микрокатетера; б – промывка микрокатетера физиологическим раствором и DMSO; в, г, д – набор Опух в шприц и соединение его с микрокатетером через адаптер; е – введение Опух в узел АВМ (Иллюстрация из инструкции производителя)

После вытеснения из микрокатетера DMSO начинается медленное введение эмболизата в тело АВМ. Введение продолжается до тех пор, пока не сформируется рефлюкс. Затем как правило необходимо сделать несколько введений небольшого количества эмболизата, для уплотнения рефлюкса и формирования «пробки» в афференте. После чего необходимо добиться распространения эмболизата в тело АВМ и вводить его до достижения планируемого эффекта эмболизации (Рисунок 4.15).

Введение каждой порции неадгезивного эмболизата должно выполняться только в режиме «Roadmap». Это обеспечивает осуществление постоянного контроля продвижения эмболизирующей массы. Введение необходимо останавливать если: рефлюкс превысил допустимую длину, эмболизат распространяется в вену, ретроградно в другой афферент или в интактную артерию, после паузы (не более 2 минут) эмболизацию можно продолжить.

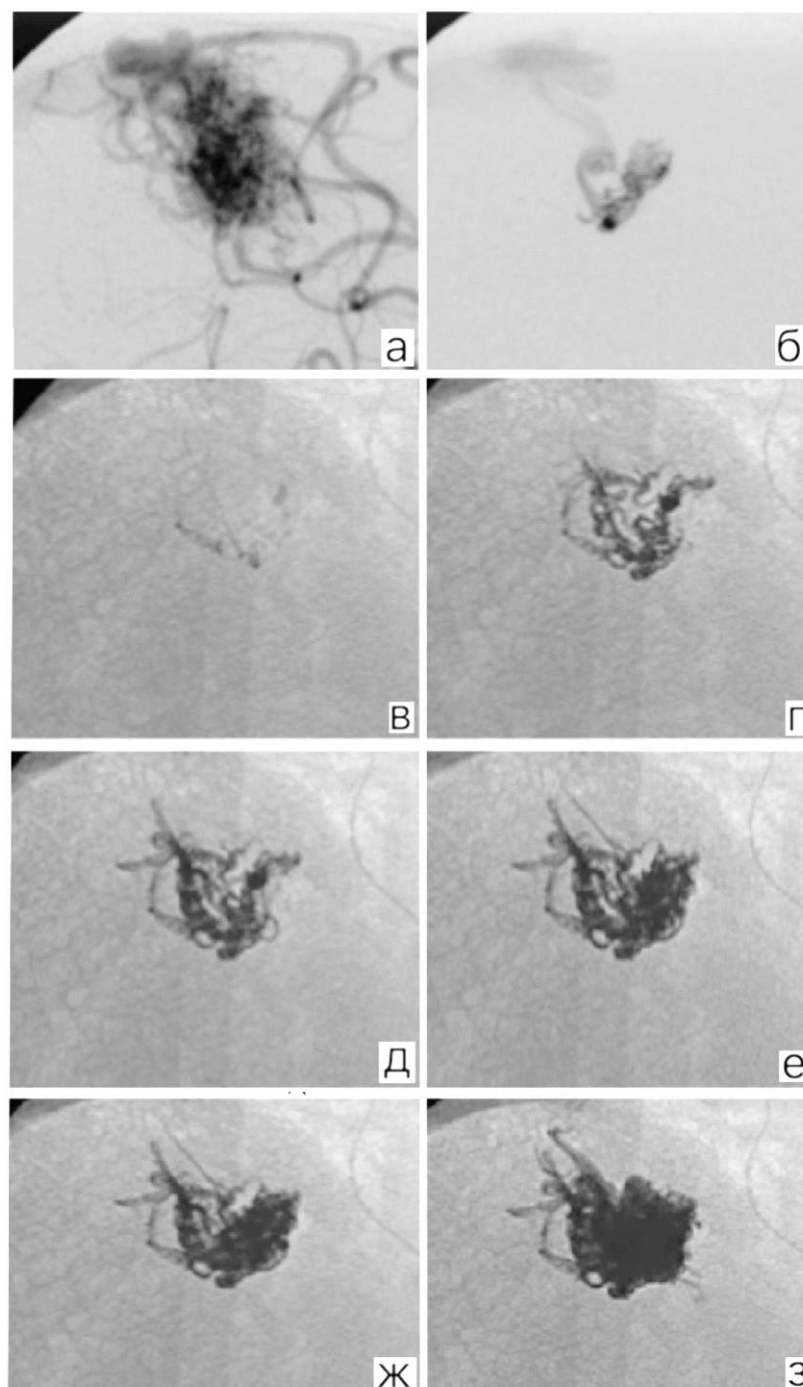


Рисунок 4.15– Каротидная селективная (а) и суперселективная (б) ангиограммы, боковые снимки без субтракции (в, г, д, е, ж, з), иллюстрирующие поэтапную эмболизацию АВМ Опух

Останавливать эмболизацию и удалять микрокатетер необходимо в следующих случаях: длина рефлюкса превысила допустимое значение, произошел тромбоз микрокатетера, эмболизат стал распространяться экстравазально, так же за одну сессию не рекомендуется вводить более 3–5 мл эмболизата. Описанная выше техника является наиболее широко применяемой и носит название «Plug and Push техника» (Рисунок 4.16).

Plug and Push Technique Decision Tree

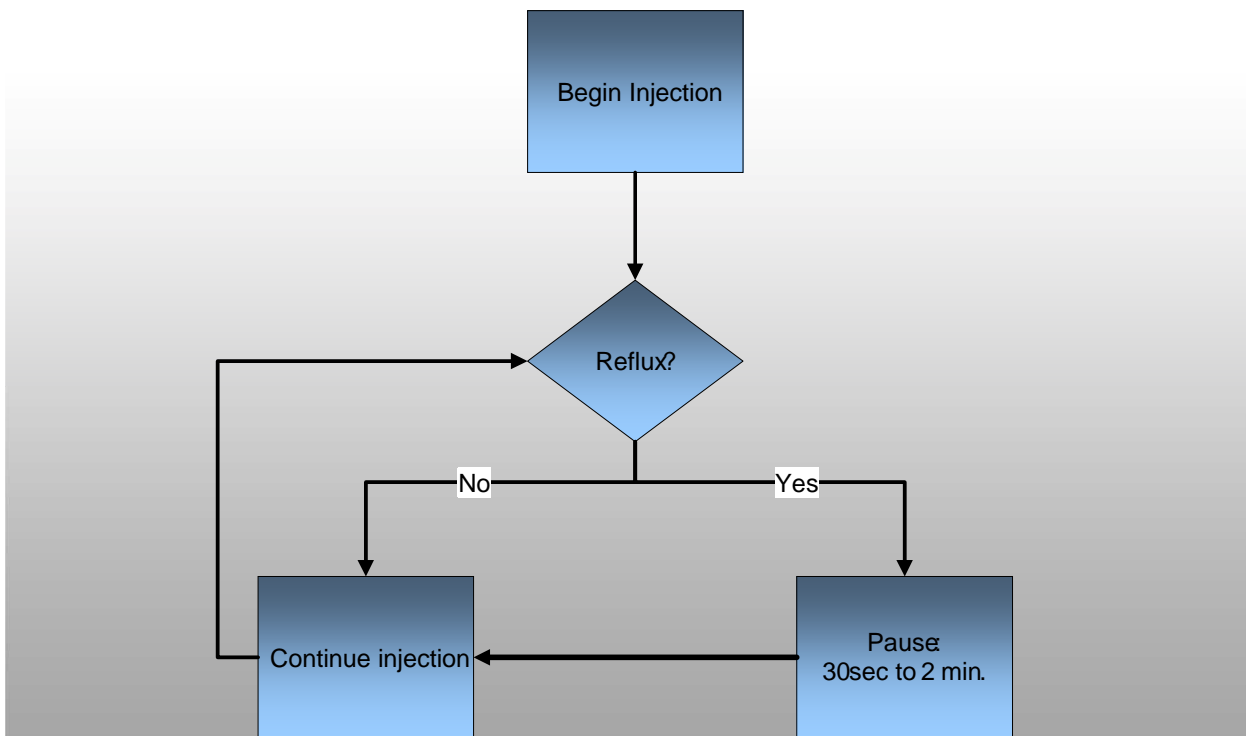


Рисунок 4.16 – Схема техники введения эмболизирующего материала Plug and Push

(Иллюстрация производителя)

Stacking Technique Decision Tree

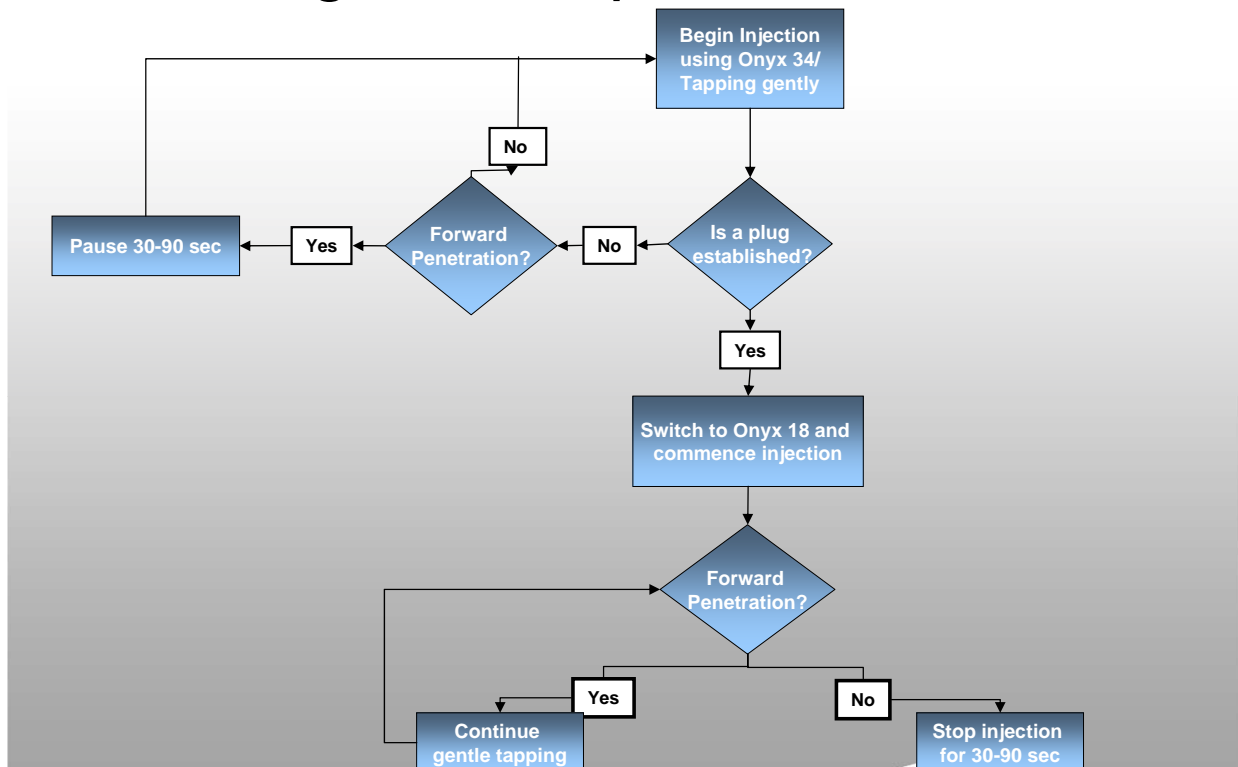


Рисунок 4.17 – Схема техники введения эмболизирующего материала Stacking

(Иллюстрация производителя)

Существуют также другие техники введения неадгезивных агентов в узел мальформации. «Stacking» техника заключается в сочетании применения Опух 34, который служит для формирования рефлюкса, и Опух 18, который используется для введения непосредственно в сеть АВМ (Рисунок 4.17)

4.1.5. Авторская техника введения неадгезивной композиции

Нами была разработана оригинальная техника введения Опух с применением микрокатетера с отделяемой дистальной частью и спиралей, призванная облегчить эмболизацию высокопоточковой части мальформации путем создания искусственной проксимальной пробки. Для сокращения наименования и отражения сути техники она была названа «Corking» (Патент № 2497457 от 12.03.2012). Для выполнения этой техники интранидально устанавливается микрокатетер с отделяемой дистальной частью, через который будет производиться введение ONYX 18 (Рисунок 4.18, а). Затем, в этот же афферент проксимальнее устанавливают второй DMSO совместимый, армированный микрокатетер, через который возможно заведение микроспиралей и инъекция ONYX.

Дистальная метка второго, армированного микрокатетера должна быть расположена между проксимальной и дистальной меткой микрокатетера с отделяемой дистальной частью (Рисунок 4.18, б). Затем афферент перекрывают несколькими микроспиралями, размер которых подбирают в зависимости от размера афферента (Рисунок 4.18, в) Далее через армированный микрокатетер, между витками спиралей вводят некоторое количество ONYX 18, или клея, достаточного для стабильной окклюзии афферента, после чего армированный микрокатетер немедленно удаляют (Рисунок 4.18, г). Следует отметить, что кончик микрокатетера с отделяемой дистальной частью, через который планируется введение ONYX, должен быть дистальнее конгломерата из спиралей и ONYX. Через некоторое время (5–10 мин), когда произойдет полимеризация ONYX, осуществляется поэтапная эмболизация АВМ (Рисунок 4.18, д). Следует отметить, что при таком способе нет опасности формирования избыточного рефлюкса и соответственно фиксации микрокатетера в афферентном сосуде, и можно производить более «тугое» и более тотальное наполнение мальформации эмболизатом. После

введения необходимого количества эмболизата производят удаление микрокатетера путем отделения дистальной части по стандартной методике (Рисунок 4.18, е).

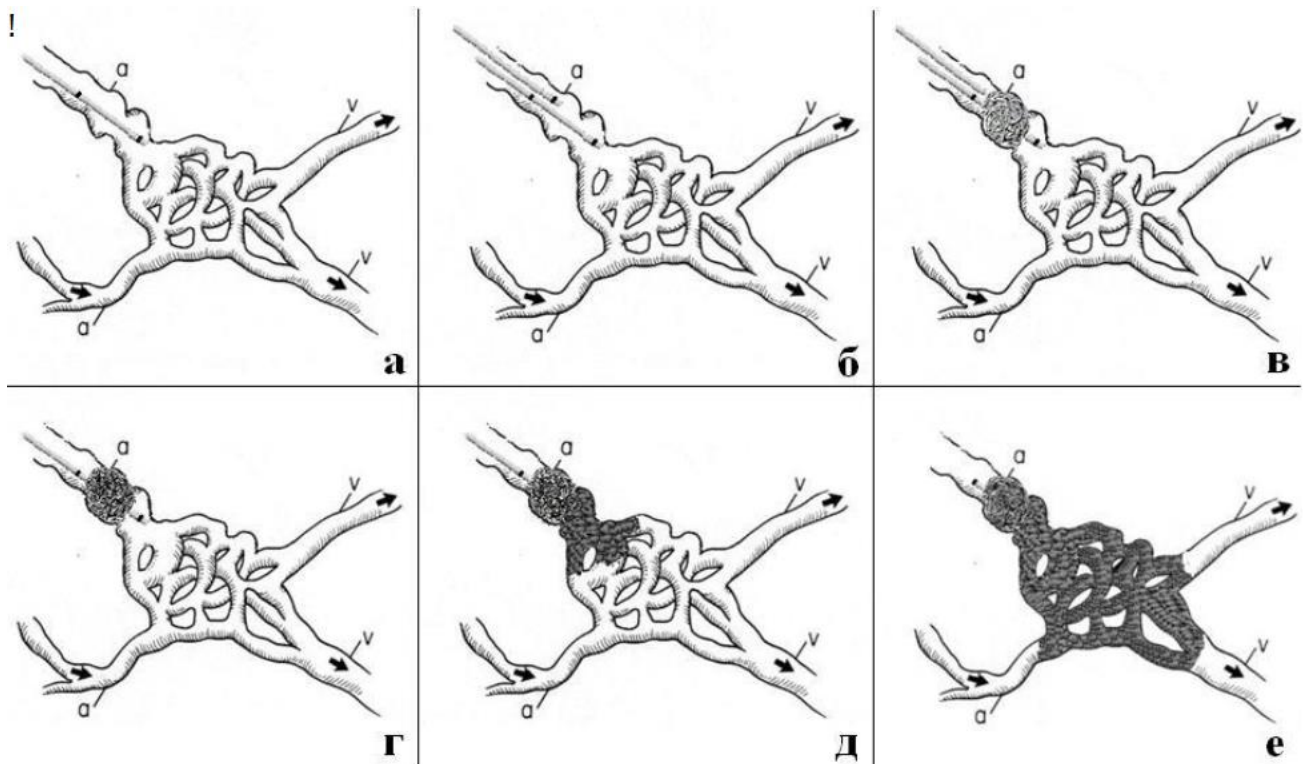


Рисунок 4.18 – Выполнение техники Corking, где а – интранидально устанавливается микрокатетер с отделяемой дистальной частью; б – в этот же афферент проксимальнее устанавливается второй DMSO совместимый, армированный микрокатетер; в – афферент перекрывают несколькими микроспиральями; г – через армированный микрокатетер, между витками спиралей вводят некоторое количество ONYX 18, или клея, после чего армированный микрокатетер немедленно удаляют; д – после полимеризации ONYX, осуществляется поэтапная эмболизация АВМ; е – удаление микрокатетера, после введения эмболизата. (Иллюстрация автора).

4.1.6. Трансвенозная эмболизация

Также в качестве метода эмболизации предлагался трансвенозный доступ. Данная техника эволюционировала из лечения дуральных артерио-венозных фистул и очень требовательна к навыкам хирурга. Вмешательство должно проходить в условиях гипотензии для снижения давления в узле и лучшего распространения эмболизата, которое может быть труднодостижимым в связи с анатомическими особенностями сосудов. Необходимо учитывать, что имеется весьма значительный риск перфорации дренирующей вены и преждевременного выключения дренажа, что может привести к резкому росту интранидального давления и последующему кровоизлиянию [50].

Долгое время считалось, что трансвенозная эмболизация невозможна, так как выключение вены в начале эмболизации неминуемо приведет к разрыву мальформации [212]. Однако, при наблюдении за естественным течением АВМ было выявлено, что небольшие АВМ с венозным стенозом в ряде случаев склонны к спонтанному тромбозу и самоизлечению, что косвенно указывало на возможность выключения АВМ в условиях тромбоза вены [93, 176, 181]. В ряде случаев на заключительном этапе выключения АВМ, при заполнении небольшого остаточного компартмента, применяется техника при которой выключается вена, а затем через вену заполняется этот компартмент [47, 79].

Техника трансвенозной эмболизации дуральных АВМ применяется очень широко и достаточно хорошо разработана. Постепенно с накоплением опыта применения неадгезивных эмболизатов началась разработка трансвенозного подхода к эмболизации церебральных АВМ [165, 166]. Определены показания и противопоказания к трансвенозной эмболизации, разработана техника [50]. Отношение к трансвенозной эмболизации неоднозначно, ряд авторов считает ее эффективной и безопасной, при условиях правильного определения показаний [79, 143] другие (как правило либо не имеющие собственного опыта, либо имеющие единичный, негативный опыт трансвенозной эмболизации АВМ), полностью ее отрицают, считая крайне опасной. Основной принцип трансвенозной эмболизации это одноэтапность, так как начав эмболизацию АВМ через вену хирург не может остановиться не выключив АВМ тотально! При определении показаний к трансвенозному доступу хирург должен обладать достаточным опытом эмболизации с применением неадгезивных композиций и быть уверенным в возможности достаточно быстрой тотальной эмболизации. Несмотря на то, что на сегодняшний день накоплен опыт трансвенозных эмболизаций АВМ, эту технику нельзя рекомендовать для широкого применения. Однако, границы применения данного метода постоянно расширяются [54, 102,129].

Трансвенозный подход показан при небольших АВМ (либо остаточных компартментов АВМ после трансартериальной эмболизации), недоступных для

трансартериальной эмболизации, дренирующихся в единственную, доступную для катетеризации вену [15, 66, 135, 141] (Рисунок 4.19).

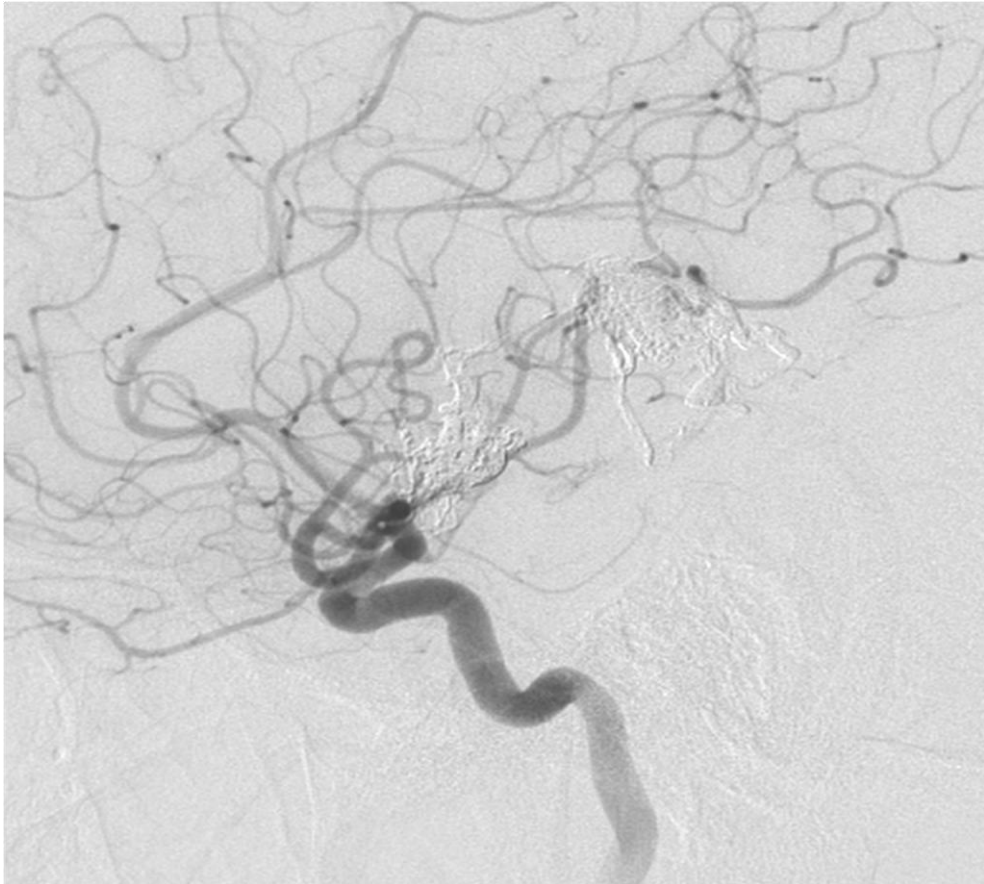


Рисунок 4.19 – Каротидная ангиограмма в боковой проекции отражает результаты комбинированной трансартериальной и трансвенозной эмболизации двухузловой АВМ в области подкорковых ядер

Следует отметить, что чем тоньше афференты, меньше поток по АВМ и уже вена, тем легче провести трансвенозную эмболизацию. Для осуществления трансвенозного доступа необходима коаксиальная система, состоящая из длинного интродьюсера 6F – 90 см (Destination®Terumo, Neuron®Penumbra и др.), который устанавливается трансфemorально в одну из яремных вен, затем в синус, в который впадает дренирующая вена устанавливается проводниковый катетер для дистального доступа (Sofia®Microvention, Fargo®Balt, Navien®Medtronic).

По нашему мнению, трансфemorальный доступ в венозную систему с использованием коаксиальной системы направляющих катетеров удобен и безопасен, Однако, при высоком риске большого рефлюкса эмболизата и фиксации микрокатетра лучше использовать трансвенозный доступ через яремную вену. В таком случае фиксированный микрокатетер можно оставить в организме, обрезав его на уровне

доступа – такой маневр не приносит дискомфорт пациенту и практически не имеет рисков тромбоэмболических осложнений. После установки направляющего катетера, который желательнее установить у устья дренирующей вены, в нее устанавливается микрокатетер, предпочтительнее с отделяемой дистальной частью длиной 5 см. Так же, как и при трансартериальной эмболизации микрокатетер должен быть установлен интранидально. После адекватной установки микрокатетера можно приступать к эмболизации, промывка микрокатетера и введение в него эмболизата проводятся по стандартной методике, техника введения эмболизата в тело АВМ отличается от трансартериальной техники, так как весь процесс введения эмболизата происходит против тока крови. Первые несколько порций эмболизата всегда сносит током крови ретроградно, нужно из них сформировать достаточно плотную пробку, при этом постараться чтобы кончик микрокатетера оставался свободен [101]. После формирования пробки нужно сделать паузу около 2 мин, затем продолжить медленное введение неадгезивного эмболизата. Если эмболизат опять распространяется в вену, необходимо повторить паузу, и делать это, пока эмболизат не начнет распространяться интранидально. Как только началось интранидальное распространение эмболизата, необходимо как можно быстрее заполнить все тело мальформации, с ретроградным заполнением дистальных сегментов всех афферентов, после чего необходимо провести контрольную ангиографию и при подтверждении тотального выключения мальформации, можно прекратить эмболизацию.

4.1.7. Применение микроспиралей

В нашей серии наблюдений отделяемые микроспирали при эндоваскулярном лечении пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями использовались для эмболизации потоковых аневризм на афферентах мальформаций, а также в ряде ситуаций при закрытии высокопоточковых фистул в качестве поддержки создания «пробки» неадгезивного материала («corking» техника, патент № 2497457 от 12.03.2012). Таким образом, из 73 этапов (5,6% от общего количества эндоваскулярных этапов), проведенных с использованием микроспиралей, в 38 этапах (52,1% от этапов со спиралями) спирали сочетались с другими материалами, а в 35 операциях

(2,7% от общего количества эндоваскулярных операций) спирали использовались в качестве единственного эмболизационного материала.

Идея использования стальных спиралей для окклюзии сосудов принадлежит С.Gianturco в 1975 г. [82]. Однако, широко используемые в общей внутрисосудистой хирургии, так называемые «свободные» микроспирали, для окклюзии мозговых сосудов неприменимы. Функциональная значимость многих участков сосудистого русла мозга требует избирательной окклюзии патологического сосудистого образования, а, следовательно, необходима исключительная точность установки окклюдизирующего устройства. В связи с этим, для лечения нейроваскулярной патологии G.Guglielmi в 1991 году предложил использовать платиновые микроспирали, надежно сцепленные со стальным толкателем [87, 121, 123]. В эндоваскулярной нейрохирургии сегодня используются только отделяемые микроспирали. В нужный момент, в зависимости от типа сцепления, возможно произвести отделение микроспиралей. Для изготовления микроспиралей используется платина – материал, обладающий высокой рентгеноконтрастностью и биологической инертностью. Кроме этого, платина не дает артефактов при магнитно-резонансном исследовании.

4.1.8. Эмболизация сочетанных аневризм

Поскольку риск кровоизлияния у больных с АВМ с сочетанными аневризмами в 2,5 раза выше чем у больных только с АВМ [44, 180], многие хирурги считают необходимым условием безопасной многоэтапной эмболизации АВМ первоочередное выключение гемодинамически сочетанных с АВМ аневризм. В большинстве случаев применение эндоваскулярных методов позволяет выключить из кровотока и аневризму, и артерио-венозную мальформацию. В зависимости от локализации и удаленности от мальформации выделяют проксимальные потоковые аневризмы (аневризмы располагаются на афферентах мальформации дистальнее первых сегментов мозговых артерий), дистальные потоковые аневризмы (аневризмы располагаются в бассейнах кровоснабжения мальформации проксимальнее первых сегментов мозговых артерий включительно), интранидальные аневризмы

(аневризмы располагаются внутри узла мальформации). Достаточно редко у пациентов с артерио-венозными мальформациями можно обнаружить аневризмы, гемодинамически не связанные с АВМ (если аневризмы располагаются в бассейнах, не участвующих в кровоснабжении мальформации).

В нашей серии наблюдений у пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями диагностировано 268 аневризм (у 142 пациентов – 30,0% от всех пациентов общей когорты) – в среднем 1,9 аневризмы у человека. Из них проксимальными потоковыми были 88 аневризм (32,8%) у 55 пациентов (38,7%), дистальными потоковыми – 81 аневризма (30,2%) у 53 пациентов (37,3%), интра-нидально располагались 88 аневризм (32,8%) у 59 пациентов (41,5%). Гемодинамически несвязанными с АВМ были 11 аневризм (4,2%) у 11 пациентов (7,7%).

В зависимости от локализации (а точнее от взаимоотношения аневризмы с функционально значимыми ветвями) аневризмы могут быть эмболизированы одновременно с компартментом мальформации неадгезивным или адгезивным составом из того же микрокатетера или же для эмболизации мальформации может использоваться классическая техника эмболизации отделяемыми микроспиральями (Рисунок 4.20).

Техника эмболизации потоковых аневризм не отличается от эмболизации любых других аневризм сосудов головного мозга. Катетеризацию аневризмы (то есть заведение в аневризматический мешок инструмента для укладывания микроспиралей) проводят специальным микрокатетером по микропроводнику. В нашей серии чаще всего использовались микрокатетеры Headway 17 (Microvention, USA) и Echelon 14 (Medtronic, USA). Для повышения управляемости микрокатетера и снижения риска повреждения сосудистой стенки и аневризмы все манипуляции микрокатетером проводятся при помощи микропроводника, заведенного в микрокатетер. Все микропроводники для нейроинтервенций имеют гидрофильное покрытие, но могут отличаться по структуре, мягкости и используемым материалам, поэтому в рутинной практике наилучшей тактикой будет наличие возможности выбора несколько видов проводников от различных производителей различных диаметров. В

нашей клинике для управления микрокатетерами при эндоваскулярном лечении церебральных аневризм используются микропроводники 0,014 дюйма Chikai 14 (Asahi intecc со., Japan), Silverspeed (Medtronic, USA), Traxcess (Microvention, USA). Окклюзию аневризмы проводят отделяемыми спиралями. Спирали проводят непосредственно в аневризму при помощи системы доставки через микрокатетер нужного диаметра. В аневризматическом мешке спираль сворачивается в клубок в соответствии с предварительно «запомненной» на производстве формой, конфигурацией аневризмы и наличием свободного места в аневризматическом мешке. Несколько спиралей в аневризме формируют плотный клубок, в переплетении нитей которого формируется кровяной тромб, благодаря чему аневризма выключается из гемодинамической циркуляции и постепенно «зарастает» дефект сосудистой стенки, который и привел к образованию аневризмы. В клинической практике эндоваскулярного лечения острых церебральных аневризм в ФГБУ НМИЦ им.ак.Е.Н.Мешалкина мы использовали все представленные на рынке спирали. Каждая из них имеет свои особенности работы. Используя и сочетая плюсы, минусы и нюансы работы с каждой можно добиться поистине прекрасных результатов даже при сложной анатомии аневризмы.

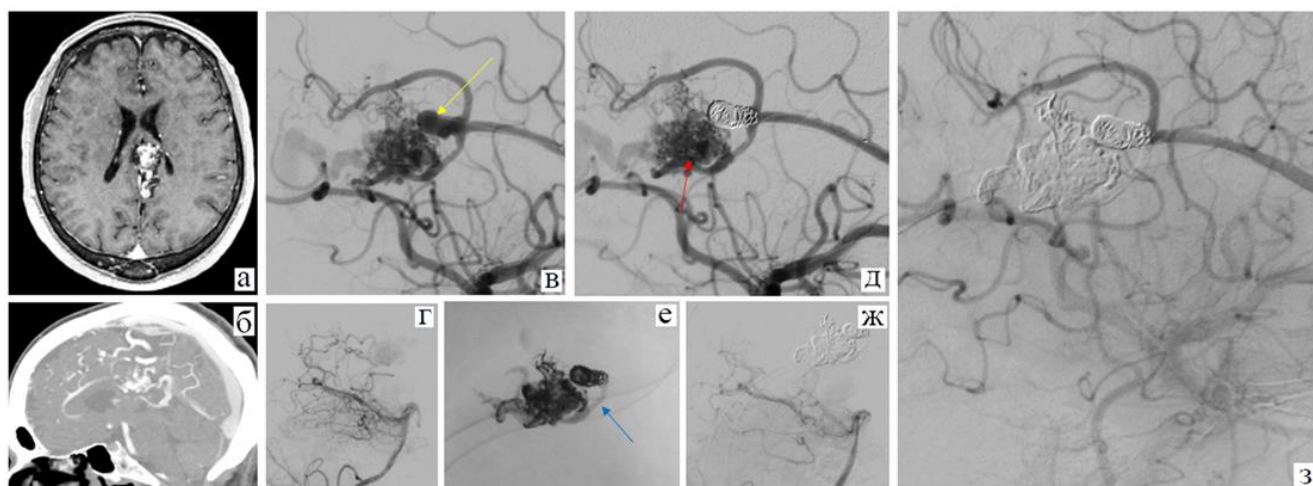


Рисунок 4.20 – Артерио-венозная мальформация мозолистого тела, манифестация заболевания с цефалгического синдрома. На предоперационной МРТ (а, б) визуализируется узел мальформации в проекции средней трети мозолистого тела; на церебральной ангиограмме в боковой проекции (в) обращает на себя внимание потоковая дистальная аневризма (желтая стрелка); заполнение мальформации через анастомозы из ВББ (г); после эмболизации потоковой аневризмы отделяемыми микроспиралями (д) микрокатетер с отделяемой дистальной частью позиционирован интранидально (красная стрелка); эмболизация выполнялась сначала композицией Phil с активным рефлюксом (синяя стрелка), затем композицией Опух (е); произведена тотальная эмболизация АВМ

4.2 .Микрохирургическое удаление

При том что радикальность эмболизации в нашей клинике очень высока и достигает 70%, по-прежнему остаётся значительная группа пациентов, для которых излечение с применением только эмболизации недостижимо [68, 195, 216]:

- отсутствие катетеризируемых афферентов при сохраняющейся сети мальформации;
- короткие остаточные афференты с высоким риском рефлюкса эмболизата в значимые артерии;
- множественные мелкие афференты из нескольких бассейнов кровоснабжения, при наличии 2 и более дренирующих вен (что делает эмболизацию недоступной).

Наличие одного из вышеуказанных факторов по данным контрольной ангиографии на предфинальном этапе является весомым основанием для планирования микрохирургического удаления мальформации, при отсутствии противопоказаний к микрохирургии:

- глубинное расположение мальформации;
- избыточный хирургический риск связанный с сопутствующими заболеваниями;
- отказ пациента от открытого хирургического вмешательства.

В большинстве случаев финальный этап выполняется комбинированным способом, когда в течение одного наркоза проводится финальный этап эндоваскулярной эмболизации остаточного узла, затем трансфер пациента в микрохирургическую операционную с удалением узла мальформации. Такая тактика позволяет значительно повысить «агрессию» финального этапа эмболизации, без оглядки на риск гемодинамических геморрагических осложнений, что, в свою очередь, приводит к максимальному обескровливанию узла, а в ряде случаев позволяет достичь тотальной эмболизации и устранения необходимости выполнения краниотомии и удаления АВМ [36].

В некоторых случаях микрохирургическое вмешательство проводится без предшествующего финального этапа эмболизации:

– полное отсутствие эндоваскулярного микрокатетерного доступа, ангиографически верифицированное непосредственно перед госпитализацией для финального этапа;

– эпилептический синдром, сохраняющийся после тотальной эмболизации на фоне адекватной фармакотерапии;

– малый остаточный объём узла, снабжаемый афферентами – терминалями функционально значимых ветвей при наличии двух и более дренирующих вен (в этом случае риск неврологической симптоматики связанный с рефлюксом эмболизата превышает риск связанный с кровопотерей).

На предоперационном этапе пациенту выполняется навигационная МРТ с радиометками для возможности последующего нейронавигационного мониторинга функционально значимых зон.

В ряде случаев потребность в открытом удалении мальформации возникает незапланированно:

– разрыв узла мальформации во время эмболизирующего вмешательства, вне зависимости от выключенного объёма. Исключением служат ситуации в которых удаётся достичь прекращения кровотечения методом эмболизации, при отсутствии злокачественных признаков гемодинамической перестройки по данным ЦАГ и значимого масс-эффекта по данным “flat-panel” томографии;

– стагнация контрастного вещества в сети АВМ на интраоперационной контрольной ангиографии после этапа эмболизации;

– выключение венозного дренажа одного и более компартментов, с сохранением сети мальформации и афферентов.

В зависимости от срочности вмешательства (наличие кровотечения в ходу, объём кровоизлияния, стабильность витальных функций) перед трансфером в микрохирургическую операционную может быть проведена навигационная МР томография.

Технические особенности

Чтобы понять важное различие в принципах вмешательства по поводу АВМ головного мозга и по поводу объёмного образования следует разобраться во взаимосвязи между физиологическими и патологическими процессами, не забывая про ряд анатомических особенностей:

1. Для сосудов АВМ, в которых хронически низкое среднее и пульсовое давление и высокое напряжение пристеночного сдвига характерны более тонкие стенки, непропорциональные радиусу.

2. По мере повышения сопротивления, возникающего при прогрессирующей окклюзии артерио-венозного шунта, давление внутри оставшегося артерио-венозного шунта будет увеличиваться в пределах резидуальной АВМ головного мозга и артериях, расположенных в непосредственной близости в проксимальном направлении. Если венозный отток прекращается преждевременно, любое остаточное питание нерезецированной АВМ в конечном итоге будет подвержено повышению давления в пределах его интерстициального пространства, уровень которого определяется артериальным давлением, а скорость его подъема будет определяться объемом остаточного артериального кровоснабжения. То есть при окклюзии путей венозного оттока даже наименьшее поступление крови из артерий может привести к тому, что давление в пределах АВМ достигнет значений давления в артериях прилежащих тканей. Только когда афференты выключены на 100%, можно сказать, что АВМ головного мозга находится под контролем.

3. В связи с отраженной волной давления, генерируемого сердцем, и значительной дилатацией артериальной системы, наблюдающейся после резекции АВМ головного мозга и прежде чем произойдет ремоделирование артерий, пульсовое давление в ближайших артериях (и их ветвях), расположенных проксимальнее АВМ, будет повышаться по мере продолжающегося выключения шунта.

4. Очень низкое системное артериальное давление, хотя и уменьшает вероятность разрыва тонких стенок сосудов во время операции, может быть слишком низким и вызывать ишемическое повреждение головного мозга. Хотя вещество головного мозга, непосредственно окружающее мальформацию, может адаптироваться

к низкому перфузионному давлению, возникающему в связи с дилатацией артерий и измененным сопротивлением микрососудистого русла (и поэтому будет толерантно к снижению артериального давления по мере удаления шунта), более отдаленно расположенное вещество, вероятно, не будет затронуто шунтом [25]. Следовательно, нижние пределы авторегуляции будут варьировать от уменьшенных (в тканях, непосредственно примыкающих к АВМ) до нормальных (на расстоянии от АВМ).

5. Вокруг вен отсутствует периваскулярное пространство, имеющееся даже у мельчайшей из артерий. Большинство небольших артериализированных сосудов представляют собой артериализованные вены, которые выходят с поверхности АВМ головного мозга и возвращаются назад, на небольшом расстоянии. Данная пенетрация венозных петель в белое вещество мозга происходит вследствие более высокого венозного давления, регистрирующегося в венах, и гемодинамики, направленной на то, чтобы уменьшить сопротивление течению путем удлинения петли.

6. Независимо от того, снабжается ли АВМ головного мозга из системы глубинных артерий (например, лентикюлостриарные и ворсинчатые артерии), всегда имеется источник для самой глубокой точки мальформации (вершины конуса). Когда это происходит из поверхностно расположенных артерий, они часто достигают этой точки, погружаясь в глубину борозды, по крайней мере, на небольшом расстоянии от той области, которую можно назвать границей АВМ головного мозга.

7. В нормальной анатомии вены обычно расположены поверхностно по отношению к артериям. Это характерно и для АВМ головного мозга, где часто питающая артерия располагается в непосредственной близости и глубже основной дренирующей вены. Это создает определенные трудности в контроле афферентов, расположенных непосредственно под венами.

На практике данные патофизиологические и анатомические принципы диктуют необходимость следовать следующей методике:

1. Следует уделять внимание изменениям физиологических процессов, которые могут возникнуть во время анестезии, в частности, прогнозируемое повышение

давления в питающей артерии (как среднего, так и пульсационного) в процессе и после удаления артерио-венозного шунта при больших мальформациях головного мозга. Анестезиологическое пособие, предусматривающее значительный контроль артериального давления до уровней ниже нормы (но избегая ишемии), может потребовать как вазодилатации, так и снижения сердечного выброса (например, применение бета-блокаторов и барбитуратов). При низких величинах давления необходимо обеспечить защиту головного мозга (например, с использованием барбитуратов). Преимуществом для хирургов, которое заключается в снижении мозговой метаболической активности клеток головного мозга, является релаксация вещества мозга. Это уменьшает потребность в ретракции в ходе операции, что особенно актуально во время периодов низкого давления, в течение которых ретракция может привести к ишемии.

2. Для обеспечения наиболее благоприятных условий для проведения вмешательства на АВМ головного мозга, минимизации ретракции (путем максимального увеличения диапазона углов, из которых можно будет подойти к артерио – венозной мальформации), и оптимального воздействия на питающую артерию (как проксимальную, так и дистальную, снабжающую мальформацию), необходимо выполнить адекватную краниотомию, обеспечивающую оптимальную визуализацию. Хорошая визуализация необходима для того, чтобы гарантировать минимальный риск некорректной идентификации критически важного источника кровоснабжения головного мозга или путаницы с дренирующими венами. Выявление различий между артериями и артериализированными венами сложно и требует опыта. Интраоперационное введение препарата индоцианин зеленый и церебральная ангиография могут помочь в идентификации афферентов. Выделение здоровых артерий наравне с измененными позволяет уверенно отличить артерии от артериализированных вен. В ряде случаев для снижения травмы мозга целесообразно осуществлять доступы через серп мозга, или намет мозжечка. Например, доступ к АВМ, представленной на медиальной поверхности, можно обеспечить как из межполушарного подхода ипсилатерально, так и из контралатерального подхода через широкое окно, сформированное в области серпа

мозга. Это может улучшить угол, из которого самый боковой компонент АВМ головного мозга можно удалить наиболее атравматично. Поэтому при укладке больного необходимо учитывать необходимость свободного доступа через границы твердой мозговой оболочки. Аналогично к мальформации, расположенной на верхней поверхности мозжечка, можно подойти частично субтемпорально с наложением большого окна в намете мозжечка. Для большей по размеру или обширной мальформации верхней части мозжечка данная техника может сочетаться с вмешательством на задней черепной ямке с возможным рассечением поперечного синуса (выполняется таким образом, чтобы иметь возможность реанастомозирования в конце вмешательства) с тем, чтобы позволить открыть намет мозжечка и заднюю ямку в виде единого окна. Следовательно, при таком подходе необходимо расположить больного так, чтобы обеспечить минимальную тракцию височной доли.

3. Питающие артерии необходимо рассекать в непосредственной близости к узлу АВМ для дифференцировки с артериализованными венами, а также для того, чтобы обеспечить сохранность кровоснабжения нормального мозга из дистальных артерий. Необходимо правильно идентифицировать артерии, которые являются критичными с точки зрения кровоснабжения мозга, которые могут оказаться намного меньше, чем те, которые дают ветви к АВМ. Это требует обширного открытия соответствующих борозд путем острого рассечения.

4. Региональную гипотензию в пределах мальформации (и, следовательно, снижение напряжения внутри АВМ) можно облегчить наложением на определенном расстоянии от АВМ временных артериальных клипс на фидеры. Даже когда хирург считает, что все питающие артерии контролируются этой методикой, в этом нельзя быть уверенным до тех пор пока АВМ не выделяется до вены. Независимо от того, насколько хорошо контролируются питающие артерии, до полного выделения АВМ не следует препятствовать венозному оттоку. Неоднозначное отношение у микрохирургов к эмболизации, которая может помочь с точки зрения региональной гипотензии, но может оказаться нецелесообразной в зависимости от хирургической техники [152].

5. Ретракция головного мозга может усугубить ишемию, потому что перфузионное давление снижено из-за низкого артериального давления, обусловленного анестезией, а также в силу ранее существовавшей региональной артериальной гипотензии в сочетании с венозной гипертензией (из-за наличия артерио-венозного шунта). Ретракция мальформации может быть более безопасной, при условии, что это не мешает венозному оттоку. Затруднение венозного оттока может произойти в результате коагуляции поверхностных сосудов АВМ (которые чаще всего представлены венами) вкупе с эффектами ретракции.

6. Выделение питающих артерий является наиболее ответственным этапом, в связи с тем, что стенка артерий (или вен, если затруднен отток в дистальном направлении) является более тонкой относительно радиуса сосуда, чем в норме. При разрыве сосуда это может сделать коагуляцию трудновыполнимой и даже опасной. Необходимо использование очень чистых биполярных наконечников и снижение мощности коагулятора. Дополнительный контроль кровотечения достигается за счет применения микроклипс для остановки кровотечения [205]. Несъемные микроклипсы могут использоваться для лигирования сосудов наименьшего калибра, а миниклипсы – для сосудов большего радиуса. Микроклипсы также могут использоваться для временной остановки кровотечения, позволяющей выиграть время для коагуляции. Некоторые хирурги предпочитают безнагарные пинцеты с орошением бранш водой или одноразовые биполярные пинцеты [98].

7. В силу важности выключения всех источников артериального притока до выключения венозного дренажа, стратегия заключается в том, чтобы сначала выключить все доступные поверхностные питающие артерии, а затем направляться к самому глубокому компартменту мальформации (включая желудочки, если АВМ распространяется вентрикулярно) для выключения глубинных артерий вершины конуса. Это отличается от циркулярного иссечения, используемой в хирургии опухолей головного мозга и обеспечивающей ровную глубину рассечения по всему краю поражения. Методика циркулярного иссечения, не рекомендуется для вмешательства на мальформациях, пока глубинные питающие сосуды не будут контролироваться. Только после выключения глубинных питающих артерий из кровотока,

может быть начата циркулярная резекция. Данный подход особенно важен, если не проводилась эмболизация глубинных артерий [152].

8. В процессе иссечения необходимо следить за артериализованными сосудами малого калибра, проникающими в белое вещество мозга. Это связано с тем, что питающие артерии малого радиуса (которые обычно немногочисленны) необходимо дифференцировать с более часто встречающимися петлями артериализованных вен, пенетрирующими белое вещество. Коагуляция венозных петель, ошибочно принятых за артерии, нарушит венозный отток глубокой части мальформации, что может сделать проблемной резекцию вершины конуса если вершина конуса ранее не была изолирована от афферентных артерий (согласно пункту 7 выше). Венозные петли должны оставаться нетронутыми, до достижения полного контроля афферентов [77, 95].

9. Перед попыткой разобщения основной дренирующей вены, резецируемую АВМ следует вывихнуть из ложа резекции.

10. В ложе резекции не должно быть артериализованного кровотечения. Любое кровотечение означает вероятность наличия резидуальной части АВМ, что требует дальнейшей коагуляции и резекции. Даже если кровотечение не связано с АВМ, сосуды малого калибра, являющиеся источником, не обладают способностью к сокращению из-за того, что мышечный компонент их стенки слишком тонкий. Для надежного гемостаза и профилактики послеоперационных геморрагических осложнений, кровотечение должно быть остановлено специальными хирургическими методами до того, как гемостаз состоится самостоятельно за счет вазоконстрикции.

11. Кровоснабжение мальформации из артерий твердой мозговой оболочки (ветви менингеальных артерий) бывает очень выраженным. Когда выявлен такой вид кровоснабжения, отделение твердой мозговой оболочки от головного мозга лучше не выполнять. Можно создать островок твердой мозговой оболочки и оставить его на поверхности мозга над АВМ. Намёт или фалькс можно рассечь на значительном расстоянии от АВМ. Такие методы как разобщение латерального и ме-

диального намёта (для поддержания кровоснабжения за счет менингеальных артерий) или открытие фалькса из контралатерального доступа на расстоянии от узла, могут обеспечить доступ к дуральным афферентам.

12. В редких случаях кровоснабжение осуществляется за счет артерий проходящих через внутрикостные каналы, что может привести к потенциально летальному кровотечению при поднятии краниотомического лоскута, если оно выполняется обычным способом. Когда наблюдается подобная ситуация, безопаснее выполнять узкополосные краниотомии, удаляя несколько узких полосок по одной за определенный промежуток времени, тем самым останавливая кровотечение на каждом этапе.

Как указано выше, успех операции зависит от понимания семи патофизиологических и анатомических принципов хирургии и соблюдения 12 техник, которые вытекают из этих принципов. Достижения в области высоких технологий не следует рассматривать в качестве замены навыка, так как они не делают эти принципы и техники менее строгими. Наиболее важными инструментами являются скальпель, микрохирургические ножницы, аспираторы, антипригарные пинцеты биполярной коагуляции и микроскоп.

Вскрытие паутинной (арахноидальной) мозговой оболочки оптимально производить скальпелем с 11 лезвием, которое необходимо часто менять (чтобы оно оставалось острым). Для эффективности операции важно, чтобы было выбрано лезвие, которое может действовать как нож, так и ретрактор, имеющее скошенную спинку. Это лезвие может служить как нож, который отделяет арахноидальную оболочку (натяжение арахноидальной оболочки создаётся за счет соответствующего расположения отсоса), и как ретрактор-диссектор за счет использования спинки лезвия. Для меньших борозд, а также в глубине борозды используется глазной нож (который значительно меньше, чем лезвие 11). Однако, у этих лезвий отсутствует дистальный скос, что затрудняет использование по двойному назначению, т.е. для выполнения разреза и в качестве ретрактора. Выбор отсосов является важным с точки зрения функций ретракции во время вскрытия оболочек. Из-за хрупкости сосудов и необходимости использования концевой части цилиндра от-

соса в процессе ретракции, следует использовать остроконечные (хотя и закругленные, чтобы не допустить острых краев) отсосы наименьших размеров (№ 3 и № 4). Давление всасывания должно быть низким. Оно должно быть достаточным, чтобы очистить поле от спинномозговой жидкости и крови, но недостаточным для разрушения хрупких артерий малого калибра. Не следует использовать наконечники, поврежденные сверлами, поскольку они могут травмировать арахноидальную оболочку или сосуды острыми сколами. Поскольку маленькие отсосы легко забиваются и часто нуждаются в чистке, важно иметь сразу несколько запасных отсосов, немедленно готовых к установке с тем, чтобы предотвратить задержки в ходе операции. Кроме того, поскольку кровотечение может быть массивным, в запасе всегда должны быть большие по диаметру отсосы на отдельном аспираторе с более высоким разрежением.

Очень важен контроль всех артерий. Он может начинаться с наложения временных клипс на артерии, находящиеся на некотором расстоянии от мальформации. У таких артерий толщина стенки считается нормальной, хотя они и дилатированы. По мере того как борозды постепенно открываются, временные клипсы могут быть передвинуты ближе к узлу АВМ. Как только удаётся удостовериться, что артерия заканчивает свой путь в узле и не кровоснабжает жизненно важные области мозга, её можно коагулировать и пересекать. После рассечения каждой такой артерии устраняется одна из точек крепления АВМ, снижается фиксация мальформации и облегчается ее тракция. В ряде случаев на больших афферентах оправдано использование микроклипсов, которые зачастую можно снять после коагуляции артерии. Важен правильный выбор пинцетов биполярной коагуляции и параметров тока. Для сосудов малого калибра, расположенных в области борозд мозга, предпочтительно использовать пинцет с острыми кончиками, с током низкого напряжения. Важно не допускать обугливания, поскольку обугливание может стать причиной неодинаковой концентрации тока, что способствует разрыву стенки сосуда. Кончики пинцетов всегда должны быть зеркально чистыми. Так же, как и в ситуации с отсосами, лучше иметь более одного биполярного инструмента. Проводить биполярную коагуляцию необходимо по всей длине артерии (намного длиннее ширины кончиков коагуляционных пинцетов), после

чего нужно убедиться, что коагуляция достигнута, затем артерию можно отсечь, используя микрохирургические ножницы. Этот процесс может потребовать замены или очистки пинцетов биполярной коагуляции в ходе применения диатермии для каждой отдельной артерии. Если артерия слишком тонкостенная, то целесообразно остановить кровоток в артерии с использованием микроклипсов до коагуляции. Использование пинцетов биполярной коагуляции с более широкими кончиками целесообразно при диссекции белого вещества, при глубоко расположенных мальформациях. Чтобы уменьшить «налипание» и «обугливание», важно сохранять кончики пинцета чистыми. Это может потребовать замены инструмента в процессе диатермии. Не следует завершать коагуляцию сосуда, когда на кончиках инструмента скопился нагар, это может привести к кровотечению при рассечении артерии.

Важен выбор места кортикотомии, ее допустимо выполнять либо через неизмененную кору, либо там, где в ходе процесса кортикотомии можно выключить несколько афферентов малого калибра. Что касается первого варианта, кортикотомия должна быть выполнена в самой глубокой, насколько это возможно, части борозды, что предоставляет более короткий путь к вершине конуса. Техника кортикотомии в этом случае такая же, как и при других нейрохирургических операциях. В отношении второй методики, когда хирургу приходится иметь дело с множеством артериализованных сосудов, пересекающих поверхность коры, после рассечения мягкой мозговой оболочки (pia), для коагуляции сосудов, имеющих достаточную ширину, равно как и коры, может использоваться широкий биполярный инструмент, с последующим рассечением этих структур с помощью микрохирургических ножниц. В этом втором варианте коагуляционные пинцеты с тонкими кончиками менее удобны и будут замедлять ход операции.

Диссекция расположенного рядом белого вещества может выполняться быстро, но она должна проводиться таким образом, чтобы артериализованные сосуды на поверхности мальформации были смещены к АВМ. В ходе этой фазы аспираторы и пинцеты биполярной коагуляции используются как в качестве диссекторов, так и в качестве ретракторов. Аспирация в этот момент, может быть немного более агрессивной, а напряжение на биполярном пинцете немного больше. По мере

того как аспиратор удаляет белое вещество по периферии, биполярный инструмент очищает расположенный в непосредственной близости край АВМ, за счет легкого смыкания браншей, с одновременной коагуляцией прилежащего белого вещества, выполняя движение, которое осторожно тянет тонкий край белого вещества к АВМ. Это позволяет смещать артериализованные петли на поверхность АВМ, не подвергая их чрезмерному натяжению.

С помощью этого приема, меньшее количество артериализованных сосудов, пересекающих пространство диссекции, будет принято за афференты и коагулировано, что важно для профилактики венозной гипертензии в удаляемой АВМ и нежелательного кровотечения. Как обсуждалось выше, первоначальное рассечение белого вещества должно быть выполнено на одной стороне мальформации, обеспечивая доступ к вершине конуса и давая возможность произвести диссекцию вокруг него.

При вентрикулярном распространении АВМ, выделение ворсинчатых питающих артерий внутри желудочка является более предпочтительным, чем через белое вещество, поскольку в желудочке сосуды легче контролировать.

Особое внимание в конце операции необходимо уделить тщательному гемостазу. Так как сосуды окружающие АВМ часто лишены сильной мышечной стенки и не способны рефлекторно спазмироваться, что может послужить причиной рецидива кровотечения в послеоперационном периоде. Любое кровотечение в ложе должно расцениваться как кровотечение из остаточной части АВМ, и подвергаться тщательной ревизии. В случае выявления остаточной части мальформации, необходимо выполнить тотальное её удаление.

4.3. Лучевая хирургия

В случаях, когда тотальной эмболизации не удаётся достичь ввиду особенностей архитектоники мальформации, описанных в предыдущем разделе, а риск неврологического дефицита при открытой хирургии высок, в плановой ситуации мы прибегаем к радиохирургии. Также радиохирургия является отличной опцией для большинства случаев реканализации после тотальной эмболизации, либо удаления мальформации. В ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России лучевое лечение проводится на стереотаксической системе Elekta Axesse. В нашей мультидисциплинарной команде разметка экспозиции проводится совместно лучевым терапевтом и нейрохирургом. Это позволяет чётко определить границы остаточного узла, отделить функциональные прилежащие артерии от непосредственно рацемозной части. Такого рода командная работа позволила нам преодолеть часто описываемую в литературе трудность, заключающуюся в сложности разметки частично эмболизированного узла мальформации. К тому же, накопление мирового опыта лучевого лечения после частичной эмболизации узла дало пищу для все большего количества статей, говорящих о хороших результатах такого сотрудничества [39, 44, 45]. Преимуществом метода лучевого лечения является его слабая зависимость от функциональной значимости локализации узла мальформации и высокая радикальность. Так, например, при АВМ ствола головного мозга стереотаксическая лучевая хирургия показывает лучшие клинические исходы, чем эмболизация и микрохирургия [48]. Недостатками метода являются [206, 227, 228, 229, 230]:

- длительный латентный период облитерации (достигающий двух лет), что наиболее неприятно (а иногда и неприменимо) для пациентов с геморрагическим анамнезом;
- ограничения объёма остаточного узла для радиохирургии (менее 3,5 см) (метод мультифракционированного стажированного облучения позволяет частично преодолеть этот недостаток, ценой удлинения периода излечения);
- наличие риска лучевых осложнений;
- сложности (дозиметрические и юридические) в лечении детей и подростков.

Глава 5

МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

На сегодняшний день существует три метода лечения АВМ: эмболизация, микрохирургия, лучевая хирургия. Эти методы не являются конкурирующими, напротив, они дополняют друг друга, что позволяет увеличивать радикальность лечения АВМ и улучшать функциональные исходы лечения. В различных клиниках существенно отличаются подходы к тактике лечения АВМ. Ряд авторов считают основным методом лечения эндоваскулярный, применяя микрохирургические операции и лучевую хирургию только при невозможности радикальной эмболизации [53], другие рассматривают эмболизацию только как предоперационную подготовку для выполнения более безопасной резекции АВМ [219, 220]. Современные достижения эндоваскулярной хирургии, повышение радикальности лечения АВМ, рост числа излечиваемых эмболизациями позволяют рассматривать этот метод, как первую опцию в лечении АВМ, применяя микрохирургическую резекцию и лучевую хирургию у пациентов с частичным выключением АВМ из кровотока. Если же мальформация неоперабельная, то проводится паллиативная эмболизация с выключением наиболее опасных компартментов, фистул и интранидальных аневризм [118].

Основной целью вмешательства по поводу АВМ является полное устранение узла АВМ и, соответственно, устранение риска кровоизлияний с минимально возможными рисками самого вмешательства. Снижение частоты эпилептических приступов, зрительных расстройств и интенсивности головной боли может рассматриваться в качестве вторичной цели.

Выбор между мономодальным и мультимодальным лечением должен быть обусловлен наибольшей вероятностью достижения основной цели с максимально возможным улучшением симптомов (вторичная цель).

Имеется множество опубликованных результатов мономодального и мульти-модального лечения АВМ. Однако, до сих пор не существует однозначных руководств и доказательной базы для выбора лечения.

5.1. Эндоваскулярная эмболизация с последующим микрохирургическим удалением

Эмболизация в течение длительного времени использовалась в качестве адьювантной методики к микрохирургическому удалению и лучевой хирургии. Предоперационная эмболизация позволяет значительно снизить кровоток в узле АВМ, минимизируя интраоперационную кровопотерю [29, 53, 187, 213]. Однако, в практике большинства центров адьювантная эмболизация вызывает множество противоречий и не может быть рекомендована как универсальный метод. Morgan и соавторы в ранней публикации [149] не рекомендовали выполнять предоперационную эмболизацию пациентам с АВМ свыше третьей градации Spetzler – Martin ввиду сложности катетеризации афферентов (в частности лентикулостриарных артерий), ненадёжности Wada теста в предотвращении неврологических осложнений, гипертрофии неэмболизированных артерий и высокой частоты послеоперационного неврологического дефицита. Однако, им же в более поздние периоды были опубликованы данные [146, 151], в которых отмечалось, что несмотря на снижение частоты предоперационной эмболизации, в их учреждении не было отмечено снижения частоты осложнений.

Weber с коллегами в 2007 году описали [219, 220] исходы предоперационной эмболизации и отметили её ценность не только в уменьшении объёма узла, но и в определении хирургических границ резекции узла. Однако, частота послеоперационного неврологического дефицита составляла 51%, а общая инвалидизация была весьма высока, что подчеркивало значительный риск эндоваскулярной эмболизации [70, 114].

Также остаётся нерешённым вопрос о необходимости удаления всех АВМ эмболизированных неадгезивными эмболизатами. В описанных выше публикациях приводились примеры парциальной резекции АВМ после её эмболизации. Слепок

неадгезивной композиции может быть легко визуализирован интраоперационно, что позволяет легко определить границы резекции и объём вмешательства. Были описаны случаи, когда хирурги отказывались от удаления небольших остатков эмболизированного узла, которые в последующем самостоятельно фиброзировались и облитерировались. В одном из исследований ретроспективно описывалось применение предоперационной эмболизации у 28 пациентов в 55 этапов [155]. Авторы отмечали, что допустимо оставлять в ложе удалённого узла АВМ нерезецированные афференты, заполненные Опух, в виду того что неадгезивная композиция надёжно их облитерирует.

В 2015 году был опубликован отчет о клиническом случае, результаты которого усложнили оценку риска реканализации узла АВМ [27]. В статье описывался пациент, которому после предварительной эмболизации было проведено микрохирургическое удаление узла. Однако, через 9 месяцев у него был отмечен рецидив эпилептических приступов. При проведении церебральной ангиографии было отмечено возобновление кровотока в узле мальформации и уменьшение объёма слепка Опух. Данный клинический случай является примером реканализации узла мальформации после ангиографического подтверждения полной облитерации. Наиболее вероятной причиной такого феномена мог являться частичный тромбоз узла мальформации (неудаленный в ходе микрохирургического вмешательства), затруднивший ангиографическую визуализацию [224].

Неполная облитерация узла мальформации повышает риск кровоизлияний и реканализации узла. Целью лечения всегда должно быть полное устранение АВМ. Вауер с коллегами считают, что при микрохирургическом удалении необходимо максимальные усилия направлять на удаление всего слепка неадгезивной композиции и достижение адекватного гемостаза. В 2016 году анализ большой когорты пациентов [103], которым выполнялась предоперационная эмболизация, позволил авторам сделать выводы, что эмболизация являлась фактором риска реканализации. Авторы отмечали, что вазоспазм, эффект тампонады из-за отёка подлежащего вещества мозга и транзиторный венозный тромбоз могут привести к ложно-отрицательному результату контрольной церебральной ангиографии.

5.5. Другие исследования мультимодального лечения

В 2011 году van Weijnum с коллегами провели мета-анализ опубликованных результатов лечения 142 когорт пациентов различными модальностями [29]. В качестве первичной конечной точки исследования была выбрана летальность от любых причин. У молодых пациентов и пациентов с мальформациями I–III градации частота летальных исходов и кровоизлияний была ниже после микрохирургического удаления, чем после эмболизации или лучевого лечения. У пациентов, получавших лучевое лечение, частота осложнений в раннем периоде была ниже. Однако, в этой группе у пожилых пациентов, пациентов с большими АВМ и пациентов с кровоизлияниями в анамнезе отмечался повышенный риск отсроченных осложнений. В более поздних исследованиях была выявлена более высокая радикальность эмболизации, что может быть обусловлено прогрессом как в эндоваскулярном инструментарии, так и в технике вмешательств [42].

Nataraj с соавторами в 2014 году провели обширный ретроспективный обзор данных 290 пациентов, проходивших различное лечение по поводу АВМ с 1980 по 2008 год [154]. 25 из 290 пациентов получали консервативное лечение, остальные 265 – моно- и мультимодальное лечение. Наибольшая радикальность была выявлена в группе эндоваскулярной эмболизации (99%) и микрохирургического удаления (98%). Четырнадцать из 265 пациентов проводилось комбинированное лечение с использованием эмболизации, микрохирургии и SRS, тотальная облитерация по данным ангиографии была выявлена у всех четырнадцати. Пяти пациентам проводилось удаление с последующей радиохирургией, тотальной облитерации удалось достигнуть у каждого из пяти. Авторы отмечали, что основное преимущество эмболизации – возможность устранить глубокие афференты, не смотря на то что это не снижает объём и поток АВМ.

Pandey с соавторами [162] провели комбинированное проспективно-ретроспективное исследование группы из 100 пациентов с АВМ III градации Spetzler – Martin, которые проходили лечение в их учреждении с 1984 по 2010 годы. Двадцати

пациентам проводилось мультимодальное лечение, 41 пациенту проводилась эмболизация с последующим удалением, 25 – эмболизация с последующей радиохирургией, 11 – эмболизация с последующим удалением и радиохирургией. Когда авторы сравнивали частоту осложнений между двумя периодами (1986–1999 гг. и 2000–2009 годы) ими было выявлено снижение частоты осложнений в более поздней группе и увеличение в ней же радикальности.

Potts с соавторами [174] провели ретроспективное исследование группы из 108 пациентов, получавших мультимодальное лечение в их учреждении с 1997 по 2011 год. После исключения 11 пациентов, проходивших предварительное лечение в других учреждениях, группа сократилась до 97 пациентов. У большинства пациентов этой группы были мальформации III и IV градации (44% и 36% соответственно), большинство из них манифестировали кровоизлиянием (64%). Сорока одному пациенту проводилось микрохирургическое удаление, сорока четырём – лучевая хирургия, консервативное лечение получали 12 пациентов. Ангиографическое излечение наблюдалось у 71% хирургических пациентов и у 24% пациентов, получавших лучевое лечение. Однако, 21 пациенту из группы хирургического удаления (41) проводилась предшествующая эмболизация, в то время как в группе радиохирургии (44) она проводилась только четырём пациентам. Авторы исследования сделали вывод, что функциональный исход у исследуемой когорты пациентов больше зависел от изначальной градации Spetzler – Martin, чем от радикальности лечения.

5.2. Лучевая хирургия с последующим микрохирургическим удалением

Применение стереотаксической радиохирургии позволяет облитерировать опасные и глубоко расположенные участки АВМ. В ряде случаев SRS возможно применять у пациентов с IV градацией Spetzler – Martin для того, чтобы сделать АВМ более доступной для хирургического удаления. В серии Tong и соавторов в 2016 году [210] были описаны хорошие неврологические исходы у пациентов с функционирующим в течение нескольких лет после облучения узлом АВМ, который в последующем был микрохирургически удален. SRS обеспечила снижение

объёма узла и, как следствие, «снижение» градации Spetzler–Martin. Большая часть мальформаций у пациентов в данной серии изначально относилась к III–IV градациям. Данное исследование позволяет сделать вывод, что предоперационная лучевая хирургия может сделать узел высокой градации Spetzler – Martin более резектабельным, предотвратить риск послеоперационного неврологического дефицита.

В другой большой серии [188], представленной преимущественно пациентами с АВМ II и IV градаций Spetzler – Martin (86%) SRS позволила значительно снизить объём узлов. Однако, авторами была отмечена большая частота кровоизлияний в течение латентного периода после радиохирургии.

При том, что лучевая хирургия является ценным методом неоадьювантного лечения при микрохирургическом удалении АВМ, решение о её необходимости должно приниматься с учётом индивидуальных особенностей пациента, особенно у пациентов до 18 лет [41].

5.3. Микрохирургическое удаление с последующей лучевой хирургией

Также возможно использование SRS в качестве постадьювантной методики после парциального удаления узла мальформации. В недавнем ретроспективном исследовании [74] были описаны независимые предикторы положительного исхода лучевого лечения: малый объём узла, отсутствие кровоизлияний в анамнезе, отсутствие сочетанных аневризм, высокая экспозиционная доза излучения. Из 891 пациента у 11% развились обусловленные излучением симптомы, из них 4% – были перманентными. Радикальность составила 63% на пятилетнем и 78% на десятилетнем контроле.

Неоадьювантное использование микрохирургического лечения позволяет снизить объём узла мальформации и, соответственно, повысить вероятность тотальной облитерации с меньшей частотой вызванных излучением осложнений. Кроме того, сочетание микрохирургии и эндоваскулярной хирургии может обеспечить ещё большее снижение объёма облучения.

5.4. Эндоваскулярная эмболизация с последующей лучевой хирургией

В качестве неоадьюванта лучевой хирургии, эмболизация может обеспечить снижение объёма узла и окклюзию сочетанных аневризм [69, 80].

В 2000 году Miyachi с соавторами проанализировали серию из 37 пациентов, которым перед лучевым лечением проводилась эндоваскулярная эмболизация [142]; среди описанных пациентов у 16 было отмечено уменьшение объёма узла после эмболизации, у 10 объём остался прежним, а у 11 пациентов была отмечена полная реканализация с увеличением объёма. После облучения только у 5 пациентов была достигнута облитерация узла. Авторы рекомендовали соблюдать двухмесячный интервал между эмболизацией и облучением для оценки адекватности эмболизации. Так же они подчеркнули важность выполнения суперселективной ангиографии, использования надёжного эмболизата и эмболизации высокопоточковых фистул и менингеальных афферентов.

В 2012 году были опубликованы данные серии из 120 пациентов [110], где, по мнению авторов, предшествующая эмболизация снизила радикальность лучевого лечения. В этой серии в случаях снижения объёма мальформации после эмболизации менее 8 см³, радикальность последующей радиохирургии была значительно выше. Это наблюдение и позволило авторам сделать вывод, что эмболизация перед лучевым лечением, при условии значимого снижения объёма узла, позволяет повысить радикальность лечения и снизить число радиационных побочных эффектов. Dalyai и соавторы описывали использование SRS для устранения резидуального узла АВМ после эмболизации у 95 пациентов [59]. Эмболизация выполнялась с основной целью – снижение объёма (а не потока) узла. Путём комбинации одноэтапной и многоэтапной эмболизации, фракционированного и нефракционированного облучения, авторами добились полного выключения АВМ у 38 пациентов (40%). Также авторы не рекомендовали лучевую хирургию в качестве мономодального леч

5.6. Мультимодальное лечение в педиатрической практике

Пациенты детского возраста должны проходить лечение в центрах имеющих большой опыт лечения пациентов с АВМ [13,166]. Darsaut с соавторами в 2011 году провели большой ретроспективный обзор данных 120 педиатрических пациентов с АВМ проходивших лечение в их центре с 1985 по 2009 год [61]. Среди 120 у 66 пациентов были АВМ I–III градации Spetzler – Martin. Авторы рекомендовали агрессивное лечение всем пациентам детского возраста, с микрохирургическим удалением мальформаций I–III градаций доступных для данного метода. В случае отсутствия безопасного хирургического доступа возможно применение лучевой хирургии с высокой радикальностью и низким риском осложнений [20, 57]. Авторы отметили, что многие нейрохирурги являются противниками лучевой хирургии на развивающейся нервной системе, хотя отдалённое наблюдение пациентов выявило хорошие клинические исходы. Риск осложнений за один этап лечения был следующим: 9.6% для микрохирургии, 7.7% для эмболизации и 7.5% для лучевого лечения. Авторы отдельно упоминали, что остаточные части узла АВМ часто выявляются при отсроченном ангиографическом обследовании, потому рекомендовали проводить контрольную церебральную ангиографию через шесть месяцев. Также коллективом была отмечена неэффективность лучевого лечения в качестве первоначального вмешательства для АВМ высоких градаций. Для пациентов с остаточным узлом после лучевого лечения или эмболизации авторами рекомендовано выполнение микрохирургического удаления в случае наличия технической возможности выполнения хирургического доступа, а в случае отсутствия такового – повторная радиохирургия.

5.7. Общие принципы авторского алгоритма

мультимодального лечения артерио-венозных мальформаций

Общие принципы нашего алгоритма мультимодального лечения АВМ:

1. Мультимодальное лечение подходит для всех градаций.
2. Эмболизация – первая опция лечения всех АВМ.

3. Для куративной эмболизации, основанной на правильном понимании церебральной гемодинамики, характерна высокая радикальность.

4. При невозможности радикальной эмболизации хирургически доступных АВМ лучшим выбором является микрохирургия, для хирургически недоступных АВМ – радиохирurgia.

5. Эмболизация должна стремиться к куративности, но при возникновении сложностей нужно учитывать микрохирургию и SRS.

6. При выявлении предикторов осложнений микрохирургию необходимо проводить сразу после эндоваскулярного лечения

5.7.1. Шкала «SVEF»

Самой известной и использованной системой градаций церебральных артерио-венозных мальформаций является шкала Spetzler-Martin, позволяющая оценивать риск хирургического лечения исходя из размеров, локализации и венозного дренирования АВМ. Данная система не является универсальной и не лишена недостатков. Т. Lawton и W. Young в 2010 году опубликовали свою модификацию системы градаций церебральных АВМ, в которой расширили понимание хирургического лечения пациентов разносторонней группы SMIII, которую могут представлять как компактные глубинно расположенные мальформации, так и большие конвекситальные АВМ [90].

Однако, все эти классификационные системы малоприменимы для эндоваскулярной нейрохирургии, поскольку не отражают гемодинамику мальформаций. Поэтому, проанализировав результаты лечения, мы предлагаем шкалу, используя которую возможно прогнозировать исходы эндоваскулярного лечения. Техника и тактика эмболизации практически не зависит от локализации АВМ и типа дренирования, имеют значение размер АВМ (определяет количество этапов) и наличие фистульной части (необходимо первым этапом выключать фистулу, используя клеевую композицию). Для выделения подгрупп мы предлагаем использовать систему SVEF:

S – размер мальформации 1 – до 3 см, 2 – от 3 до 6 см, 3 – более 6 см.

V – тип дренирования 0 – дренаж в систему поверхностных вен, 1 – наличие дренирования в систему глубоких вен.

E – локализация 0 – функционально незначимые зоны мозга, 1 – функционально значимые зоны мозга.

F – наличие прямой фистулы 0 – прямой фистулы нет, 1 – выявлена прямая фистула.

5.7.2. Тактика лечения мальформаций Spetzler-Martin I-II

АВМ первой градации SM I всегда расположены в функционально незначимой зоне и не имеют дренажа в систему глубоких вен. Однако, могут включать в себя прямую фистулу: S1V0E0F0, S1V0E0F1. В зависимости от наличия прямой фистулы такие АВМ можно подвергнуть либо тотальной эмболизации (S1V0E0F0), либо первым этапом выключить клеевой композицией фистулу (S1V0E0F1), затем в ближайшее время эмболизировать рацемозную часть АВМ неадгезивной композицией. Для этой градации АВМ характерна высокая радикальность с низким числом осложнений (цифры) (Рисунок 5.1). При этом можно применять как классическую трансартериальную технику, так и более сложный трансвенозный доступ, который несмотря на сложность, в этой градации АВМ сопоставим по рискам осложнений с трансартериальным доступом. Если тотальная эмболизация по каким-либо причинам не удалась, то такие мальформации лучше оперировать микрохирургически непосредственно сразу после эмболизации (не пробуждая пациента), для исключения риска геморрагических осложнений.

У АВМ второй градации больше подгрупп: S1V1E0F0, S1V0E1F0, S2V0F0, S1V1E0F1, S1V0E1F1, S2V0F1, однако, тактика лечения сопоставима с тактикой лечения первой градации, за исключением мальформаций размером более 3см (S2V0F0, S2V0F1), которые как правило безопаснее эмболизировать в несколько этапов. Мальформации малого размера целесообразно эмболизировать тотально за один этап (S1V1E0F0, S1V0E1F0, S1V1E0F1, S1V0E1F1) и возможно применять как трансартериальную, так и трансвенозную или “kissing” технику, наиболее актуальную для АВМ с глубоким дренажем (S1V1E0F0, S1V1E0F1).

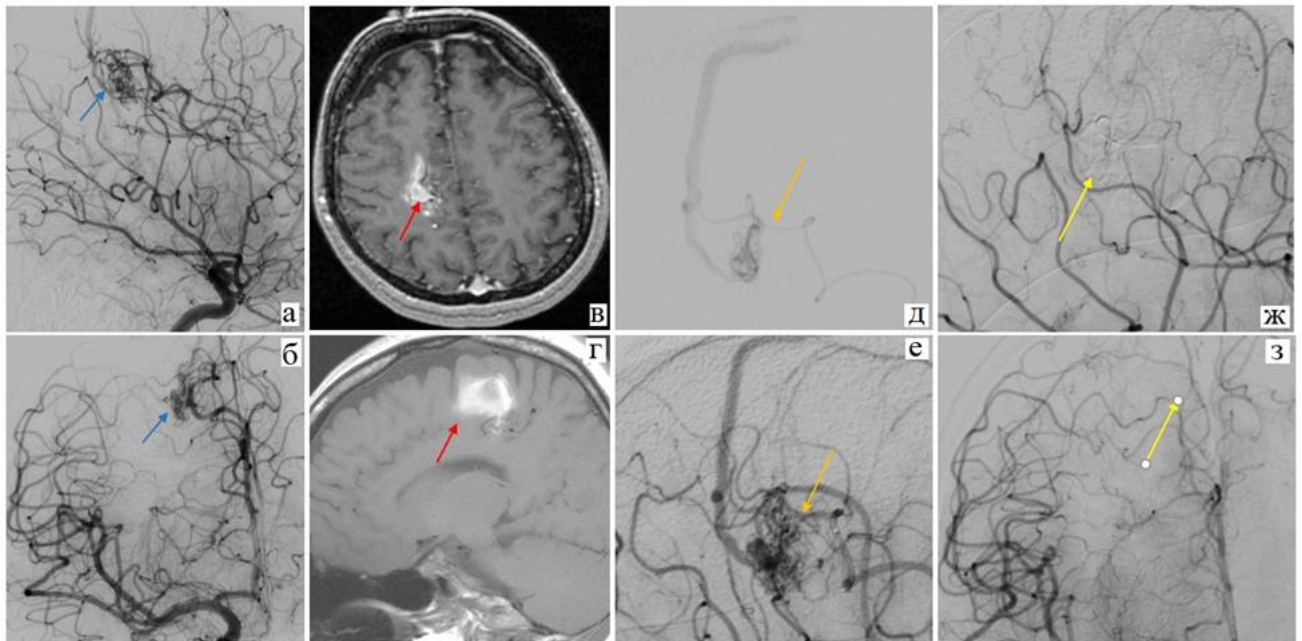


Рисунок 5.1 – Артерио-венозная мальформация на границе правых лобной и теменной долей, 35 дней после разрыва. На предоперационных ангиограммах в боковой (а) и прямой (б) проекциях визуализируется узел мальформации (синяя стрелка); на МРТ головного мозга перед операцией (в, г) визуализируется лизирующая внутримозговая гематома (красная стрелка) кпереди от узла мальформации; проведена суперселективная катетеризация афферента АВМ (д, е) с интранидальным позиционированием кончика микрокатетера с отделяемой дистальной частью (оранжевая стрелка); тотальная эмболизация мальформации (ж, з) неадгезивной композицией Phil (желтая стрелка).

Для эндоваскулярного лечения крупных АВМ, которые необходимо эмболизировать многоэтапно, начинать необходимо только трансартериально, подключая трансвенозный доступ только на финальном этапе. При эмболизации АВМ второй градации, которые дренируются в систему глубоких вен (S1V1E0F0, S1V1E0F1) необходимо выключать тот компартмент, который дает глубокий дренаж, так как эта часть АВМ, как правило, является причиной кровоизлияния, и в наблюдениях, где возникнет необходимость микрохирургии, значительно снижается риск хирургических осложнений. Если же глубокий компартмент не удалось выключить эндоваскулярно, показано немедленное микрохирургическое удаление. Те мальформации, которые расположены в функционально значимых зонах, не несут глубокого дренажа (S1V0E1F0, S1V0E1F1) и расположены поверхностно, в случае неуспеха эмболизации могут быть удалены.

5.7.3. Тактика лечения мальформаций Spetzler-Martin III

Наибольшее количество клинико-анатомических подгрупп наблюдается в градации Spetzler-Martin III, так как мальформации могут быть как малых (S1, < 3 см), так больших (S3, > 6 см) размеров, что существенно влияет на тактику эмболизации и на необходимое количество этапов. АВМ SM III малого размера (S1V1E1F0, S1V1E1F1) всегда находятся в функционально значимой зоне, венозный дренаж зачастую происходит в систему глубоких вен. Как правило, это глубинные мальформации с высоким риском кровоизлияний (предикторами геморрагических осложнений являются: венозный дренаж в систему глубоких вен, локализация узла мальформации в задней черепной ямке или области подкорковых ядер). Микрохирургия таких мальформаций ввиду глубокой локализации, как правило, неприменима. Стереотаксическая радиохирургия возможна, но сопровождается, по данным многих исследователей, повышенным риском кровоизлияния в течение двух-трехлетнего периода тромбирования мальформации. Эмболизация таких мальформаций характеризуется достаточно высокой радикальностью, сопоставимая с радикальностью радиохирургии, при этом эффект эмболизации не отсроченный, как при радиохирургии, а сиюминутный, т.е. сразу после тотального выключения можно быть уверенным в достаточно эффективной профилактике кровоизлияния. Учитывая вышесказанное, эмболизация таких АВМ, сложна и опасна. Она должна выполняться квалифицированным хирургом, с большим опытом, возможно применение трансартериального, трансвенозного доступов и “kissing” техники, при этом оператор должен добиться тотального выключения узла мальформации. Если не удалось установить микрокатетеры в оптимальную позицию, то возможно выключение опасных частей мальформации или афферентов для редукции кровотока и направление пациента на стереотаксическую радиохирургию.

АВМ более крупных размеров (S2, S3) безопаснее оперировать многоэтапно. При наличии прямой фистулы первым этапом целесообразно проводить эмболизацию фистульной части клеевой композицией (Рисунок 5.2), затем следует многоэтапная трансартериальная эмболизация с постепенным уменьшением заполняемой части

АВМ. Финальный эндоваскулярный этап может быть трансвенозным при наличии одной дренирующей вены, доступной для эмболизации, и уверенности в полном заполнении эмболизатом всех сосудов мальформации. Если нет технической невозможности продолжения эндоваскулярного лечения (нет доступных для катетеризации афферентов или эфферентов) или дальнейшие эмболизации связаны с крайне высоким риском ишемических или геморрагических осложнений (при локализации АВМ в функционально значимой зоне, ЗЧЯ или подкорковые зоны больших полушарий головного мозга - S2V0E1F0, S2V0E1F1, S2V1E0F0, S2V1E0F1), то целесообразно провести стереотаксическое облучение заполняемой части АВМ. Однако, если заполняемая часть АВМ доступна для микрохирургии (S2V1E0F0, S2V1E0F1), то предпочтение следует отдать этому методу, как обладающему большей радикальностью.

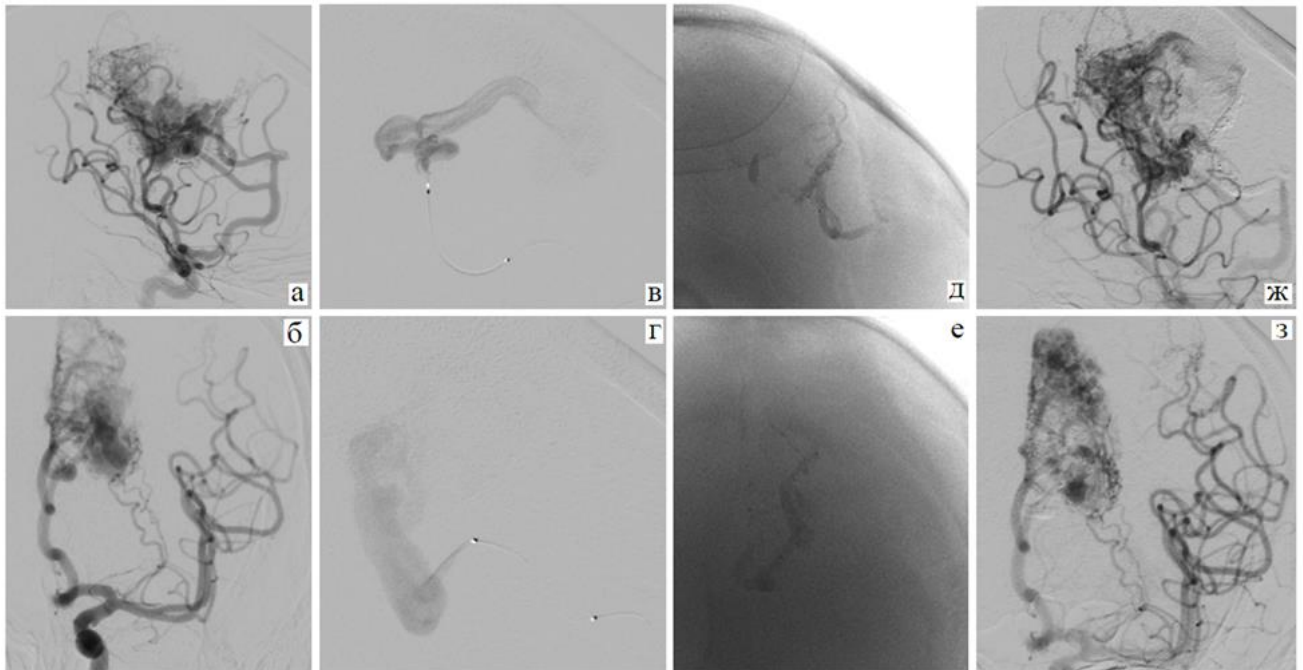


Рисунок 5.2 – Артерио-венозная мальформация левой лобной доли, эпилептический тип течения. На предоперационных церебральных ангиограммах в боковой (а) и прямой (б) проекциях визуализируется узел мальформации с выраженным АВ сбросом; суперселективная ангиография показывает прямой переход афферентного сосуда большого диаметра непосредственно в дренирующую вену (в, г); микрокатетер позиционирован проксимальнее и проведена эмболизация фистулы цианакрилатной композицией (д, е); ангиограммы в конце операции показывают перестройку кровотока с лучшим контрастированием рацемозной сети АВМ (ж, з).

5.7.4. Тактика лечения мальформаций Spetzler-Martin IV-V

Наиболее сложными для всех видов лечения являются мальформации IV-V градаций по классификации Spetzler-Martin. Применение микрохирургии в качестве первичной и единственной методики лечения пациентов с такими мальформациями ассоциировано с крайне высоким риском периоперационных осложнений; одноэтапная стереотаксическая радиохирургия невозможна из-за больших размеров узла, а многоэтапное радиохирургическое лечение, которое стали использовать в последние годы, пока не доказало своей эффективности в отдаленном периоде.

Наша тактика в подобных случаях, как и при АВМ более низких градаций, заключается в постепенной многоэтапной эмболизации мальформации с целью купирования рисков геморрагических осложнений (первоначальное выключение высокопоточковых фистул и потоковых аневризм) и уменьшения гемодинамической нагрузки на церебральные сосуды (это благоприятно сказывается на качестве жизни пациентов, особенно при эпилептическом типе течения заболевания). В настоящее время радикальность применения только эндоваскулярного метода остается невысокой (Рисунок 5.3), но в большинстве случаев возможно значительное уменьшение объема АВМ до размеров, при которых возможна одноэтапная радиохирургия (S2V1E1F0, S2V1E1F1, S3V0E1F0, S3V1E0F1, S3V1E1F0, S3V1E1F1), а при поверхностной локализации оставшейся небольшой части мальформации в функционально незначимой зоне (S3V1E0F0, S3V1E0F1) показано удаление мальформации.

При АВМ гигантских размеров (S3V0E1F0, S3V1E0F1, S3V1E1F0, S3V1E1F1) радикальное лечение любыми способами зачастую связано с высоким риском осложнений, который, как правило значительно превышает риск естественного течения заболевания. Учитывая достаточно мягкое клиническое течение гигантских мальформаций разумной тактикой представляется эндоваскулярное выключение опасных компартментов АВМ (прямые фистулы, аневризмы) и динамическое наблюдение.

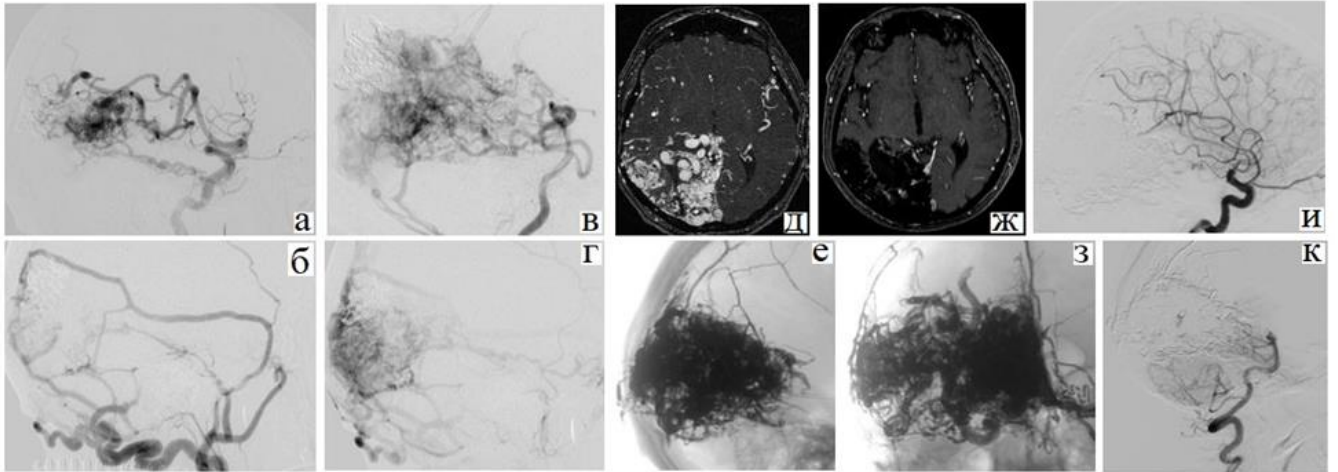


Рисунок 5.3 – Артерио-венозная мальформация правых теменной и затылочной долей, SM V, геморрагический тип течения. а, б, – каротидные ангиограммы в начале этапного лечения; в, г – вертебро-базиллярные ангиограммы в начале этапного лечения; д, ж – МРТ головного мозга с контрастным усилением в начале и финале лечения; е, з – рентгенограммы черепа в прямой и боковой проекции с отображением слепка эмболизирующих материалов; и, к – контрольные ангиограммы в финале лечения

5.8. Тактика лечения потоковых аневризм

Тактика лечения потоковых аневризм зависит не только от их локализации, размера и шейки, но и от ангиоархитектоники сочетанной артерио-венозной мальформации. Существует шесть видов аневризм, сочетающихся с АВМ: аневризмы Виллизиева многоугольника не связанные с АВМ гемодинамически (расположены в другом бассейне при разомкнутом Виллизиевом многоугольнике), аневризмы Виллизиева многоугольника связанные с АВМ гемодинамически, аневризмы на проксимальной части афферента, аневризмы на дистальной части афферента, расположенные проксимальнее отхождения интактных артерий, аневризмы на дистальной части афферента расположенные дистальнее отхождения интактных артерий, интранидальные аневризмы.

В соответствии с естественными и хирургическими рисками, а также по предпочтительной тактике лечения вышеуказанные аневризмы можно разбить на три большие группы. Первая группа - это гемодинамически несвязанные с АВМ аневризмы, риск разрыва которых не зависит от эмболизации АВМ. Однако, наличие

АВМ накладывает определенные ограничения на назначение двойной дезагрегантной терапии при необходимости стент-ассистенции. Вторая группа - это аневризмы Виллизиева многоугольника гемодинамически связанные с АВМ, проксимальные аневризмы на афферентах, дистальные аневризмы на афферентах, расположенные проксимальнее отхождения интактных артерий. Эти аневризмы имеют высокий риск разрыва при эмболизации АВМ из несущего аневризму афферента, однако выполнение деконструкции аневризмы и афферента невозможно в связи с наличием дистальнее аневризмы функционально значимых ветвей. Третья группа - это аневризмы на афферентах дистальнее отхождения интактных артерий и интранидальные аневризмы. Эти аневризмы зачастую выключаются вместе с мальформацией и несущим аневризму афферентом.

5.8.1. Тактика лечения гемодинамически несвязанных аневризм

При выборе тактики лечения гемодинамически не связанных с АВМ аневризм, в первую очередь надо учитывать наличие истории разрыва. Аневризмы в остром периоде и аневризмы с разрывом в анамнезе необходимо оперировать в первую очередь. При этом используется стандартная тактика эндоваскулярного лечения церебральных аневризм, за исключением строгих противопоказаний к назначению дезагрегантов и, соответственно, невозможности использования стент-ассистенции. Аневризмы с узкой шейкой (соотношение ширины аневризматического мешка к ширине шейки аневризмы более 2) оптимально эмболизировать спиралями без ассистирующих методик. После выключения аневризмы из кровотока в этот же этап можно эмболизировать АВМ по схеме лечения предложенной ранее. Аневризмы с широкой шейкой, как правило, требуют ассистирующих методик. Методом выбора является баллон-ассистенция, которая не требует дезагрегантного режима и позволяет в большинстве случаев добиться тотального или субтотального выключения аневризматического мешка. В дальнейшем, после подтвержденного ангиографическим контролем радикального тромбирования АВМ, возможна стент-

ассистированная эмболизация остаточной части аневризмы с любым интракраниальным стентом (низкопрофильные стенты, широкопрофильные стенты, потоковые стенты). Ограничений по дезагрегантному режиму при этом нет.

5.8.2. Тактика лечения гемодинамически связанных аневризм

При лечении пациентов с церебральными аневризмами, располагающимися на афферентах АВМ проксимальнее функционально значимых ветвей неприменима деконструкция несущей артерии вместе с компартментом мальформации в связи с высоким риском тяжелых ишемических нарушений. Предпочтительным методом эндоваскулярного лечения таких аневризм является максимально возможная эмболизация отделяемыми спиралями без применения баллон-ассистирующих (поскольку в большинстве случаев большой поток к мальформации приводит к дилатации материнского сосуда и затрудняет позиционирование баллона) и стент-ассистирующих (поскольку при АВМ есть противопоказания к назначению дезагрегантов) методик. Также, в большинстве случаев потоковые аневризмы располагаются в направлении основного гемодинамического удара, который не только помогает формированию комплекса микроспиралей в аневризме, но и способствует высокому риску реканализации потоковых аневризм.

Потоковые аневризмы в остром периоде разрыва или при наличии кровоизлияния в анамнезе надо лечить в первую очередь. Небольшие потоковые аневризмы без разрыва в анамнезе следует наблюдать, сконцентрировавшись на лечении мальформации – в исключительных случаях аневризматические расширения могут регрессировать после радикальной эмболизации АВМ.

5.8.3. Тактика лечения дистальных и интранидальных аневризм

Потоковые аневризмы, расположенные дистальнее функционально значимых ветвей или внутри узла мальформации, предпочтительно выключать из кровотока во время первого этапа эмболизации АВМ. Эмболизировать проксимальные аневризмы можно несколькими способами. Первый способ проводится путем форми-

рования рефлюкса эмболизата, который вводится в компартмент АВМ, кровоснабжаемый из несущего аневризму афферента (клей если компартмент представлен прямой фистулой и неадгезивная композиция если компартмент представлен рацемозной частью). Второй способ - это эмболизация аневризмы спиралями, по стандартной общепринятой технике. Третий способ - это деконструкция несущего аневризму афферента спиралями, либо любой жидкой композицией (клеевой или неадгезивной), после использования его для эмболизации АВМ. Любой из этих способов может быть выбран на усмотрение хирурга и зависит от удаленности аневризмы от мальформации и интактных артерий, ширины шейки, диаметра афферента и других параметров.

Глава 6

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АВМ

Для оценки клинической эффективности практического применения разработанного алгоритма мы провели анализ базы данных 474 пациентов, проходивших лечение по поводу церебральных артерио-венозных мальформаций в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина. После каждого этапа лечения, а также через 6 и 12 месяцев после последнего из этапов производилась оценка хирургической эффективности по достигнутой степени окклюзии сосудов мальформации и оценка клинической эффективности по шкалам качества жизни (градация неврологического дефицита по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) для всех пациентов, шкалы Engel и ILAE для пациентов с эпилептическим типом течения). Также оценивалась частота периоперационных осложнений и осложнений отдаленного периода наблюдения. Этапные характеристики лечения считались по общему количеству пациентов в общей когорте, анатомические и клинические результаты лечения оценивались в группе законченных случаев.

6.1. Результаты лечения в общей когорте пациентов

6.1.1. Общая характеристика проведённого лечения

Целью этапного мультимодального лечения пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями являлось полное выключение из кровотока узла мальформации и патологического артерио-венозного сброса, подтвержденного данными церебральной ангиографии через 6 и 12 месяцев после финального этапа лечения. Для этого у всех 474 пациентов (100% общей когорты) в качестве первичного метода лечения использовалась эндоваскулярная эмболизация. Каждому из пациентов проводилось от 1 до 12 последовательных этапов эндоваскулярного лечения (в среднем, 2,76 этапа у пациента), результатом которых стало полное выключение мальформации у 194 пациентов (58.8% от всех законченных случаев). Законченными случаями мы называем лечение тех пациентов, которым не планируется в дальнейшем проведение этапного лечения мальформаций любой из модальностей – их доля составила 69,6% (n = 330) от всех пациентов общей когорты.

Остальным 30,4% (n = 144) пациентам общей когорты было продолжено преимущественно эндоваскулярное лечение (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Характеристика использованных лечебных модальностей в исследуемых группах

Параметры	Общая когорта (n = 474)	Группа 0 до PSM (только эндоваскулярные вмешательства) (n = 236)	Группа 1 до PSM (мультимодальное лечение) (n = 75)	Группа радикальной одноступенчатой эмболизации (n = 93)	Группа SM5 (n = 24)	Группа субтенторальной локализации (n = 46)
Пациенты с законченными случаями, n [%]	330 [69,6%]	127 [53,8%]	75 [100%]	92 [98,9%]	5 [20,8%]	31 [67,4%]
Пациенты, которым выполнялись только эмболизация, n [%]	392 [82,7%]	236 [100%]	–	93 [100%]	24[100%]	39 [84,8%]
Общее количество эмболизаций, n	1312	716	241	93	131	131
Медиана количества эмболизаций, n (квантили)	2 (1 : 4)	3 (2 : 4)	4 (3 : 5)	1 (1 : 1)	5 (2 : 8)	2 (1 : 4)
Пациенты с количеством эмболизаций:						
1, n (%)	187 [39,5%]	56 [23,7%]	19[25,3%]	93 [100%]	1 [4,2%]	18 [39,1%]
2, n (%)	86 [18,1%]	60 [25,4%]	12[16,0%]	–	6 [25,0%]	8 [17,5%]
3, n (%)	64 [13,5%]	43 [18,2%]	16[21,3%]	–	–	5 [10,8%]
4, n (%)	46 [9,7%]	24 [10,2%]	12[16,0%]	–	3[12,5%]	7 [15,3%]
5, n (%)	31 [6,5%]	24 [10,2%]	4 [5,3%]	–	3[12,5%]	–
6, n (%)	26 [5,5%]	16 [6,8%]	4 [5,3%]	–	2 [8,3%]	4 [8,7%]
7, n (%)	18 [3,9%]	8 [3,4%]	6 [8,0%]	–	2 [8,3%]	2 [4,3%]
8, n (%)	10 [2,1%]	3 [1,3%]	2 [2,8%]	–	3[12,5%]	2 [4,3%]
9, n (%)	2 [0,4%]	1 [0,4%]	–	–	1 [4,2%]	–
10, n (%)	3 [0,6%]	1 [0,4%]	–	–	2 [8,3%]	–
11, n (%)	–	–	–	–	–	–
12, n (%)	1 [0,2%]	–	–	–	1 [4,2%]	–
Пациенты, которым выполнялись эмболизация и микрохирургия, n [%]	37 [7,8%]	–	36 [48,0%]	–	–	1 [2,2%]
Общее количество микрохирургических удалений, n	39	–	38	–	–	1
Пациенты, которым выполнялись эмболизация и лучевое лечение, n [%]	43 [9,1%]	–	37 [49,3%]	–	–	6 [13,0%]
Общее количество лучевых лечений, n	45	–	39	–	–	6
Пациенты, которым выполнялись эмболизация, микрохирургия и лучевое лечение, n [%]	2 [0,4%]	–	2 [2,7%]	–	–	–
Примечание: серым цветом помечен столбец общей когорты пациентов						

При невозможности проведения дальнейшей безопасной эмболизации мальформации 37 пациентам (11,2% законченных случаев) было выполнено микрохирургическое удаление мальформации, 43 пациентам (13,0% законченных случаев) – радиохирургическое лечение, 2 пациентам было выполнено микрохирургическое удаление с последующим лучевым лечением (11,2% законченных случаев).

В качестве эмболизационного материала адгезивные цианакрилатные композиции использовались при проведении 341 этапа (26,0% всех эмболизаций) эндоваскулярного лечения церебральных артерио-венозных мальформаций. Однако, в 140 операциях (41,1% от всех операций с адгезивными агентами) цианакрилатные композиции сочетались с неадгезивными композициями и/или микроспиралями (Таблица 6.2). Таким образом только цианакрилатные композиции использовались при проведении 201 этапа (15,3% всех эндоваскулярных операций).

Неадгезивные композиции использовались при проведении 1048 этапов (79,9% всех эндоваскулярных этапов) эндоваскулярной эмболизации мальформаций. Однако, в 108 операциях (10,3% от операций с неадгезивными агентами) эти составы использовались вместе с адгезивными агентами или спиралями. Таким образом, только неадгезивные композиции использовались при проведении 940 эндоваскулярных операций (71,6% всех эндоваскулярных операций) (Рисунок 6.1).

Спираль при эндоваскулярном лечении пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями использовались для эмболизации потоковых аневризм на афферентах мальформации, а также в ряде ситуаций при закрытии высокопоточковых фистул в качестве поддержки создания «пробки» неадгезивного материала (так называемая «corking» техника, патент №2497457 от 12.03.2012). Таким образом, из 73 этапов (5,6% от общего количества эндоваскулярных этапов), проведенных с использованием микроспиралей, в 58 этапах (79,5% от этапов со спиралями) спирали сочетались с другими материалами, а в 15 операциях (1,1% от общего количества эндоваскулярных операций) спирали использовались в качестве единственного эмболизационного материала.

Таблица 6.2 – Эмболизационные материалы, использованные нашей серией наблюдений

Параметры	Общая когорта (этапы, n=1312)	Группа 0 до PSM (только эндоваскулярные вмешательства) (этапы, n = 716)	Группа 1 до PSM (мульти-модальное лечение) (этапы, n = 241)	Группа радикальной одноступенчатой эмболизации (этапы, n = 93)	Группа SM5 (этапы, n = 131)	Группа субгортриальной локализации (этапы, n = 131)
Адгезивные составы (Гистоакрил, Глюбран, Trufill), n [%]	341 [26,0%]	206 [28,8%]	61 [25,3%]	13 [14,0%]	33 [25,2%]	28 [21,4%]
Неадгезивные составы Онух, Squid, n [%]	1032 [78,7%]	531 [74,2%]	197 [81,7%]	85 [91,4%]	105 [80,2%]	114 [87,0%]
Неадгезивный состав Phil, n [%]	16 [1,2%]	8 [1,1%]	3 [1,2%]	3 [3,2%]	2 [1,5%]	0 [0%]
Спирали, n [%]	73 [5,6%]	44 [6,1%]	11 [4,6%]	4 [4,3%]	10 [7,6%]	4 [3,1%]

Примечание: серым цветом помечен столбец общей когорты пациентов; в таблице указано количество этапов, в которых использовался указанный материал, без учета сочетания материалов в одном этапе (подробности сочетания материалов указаны в тексте)

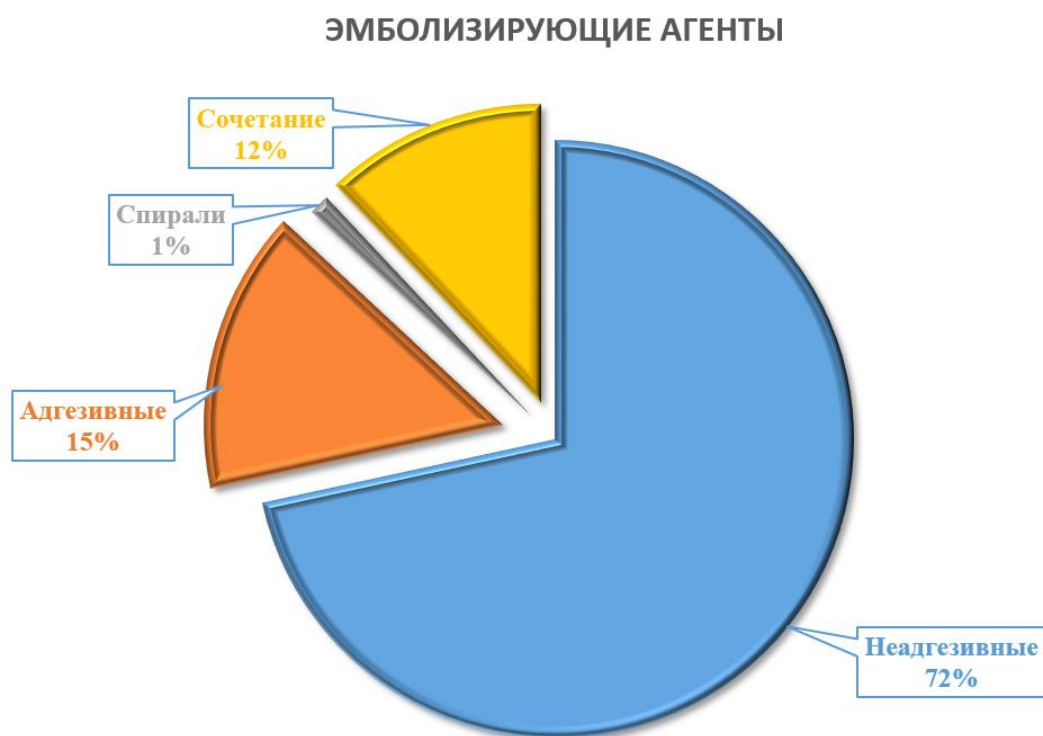


Рисунок 6.1 – Диаграмма использования различных эмболизирующих агентов

6.1.2. Хирургическая эффективность лечения

Общая характеристика хирургической эффективности лечения

Радикальность лечения пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями оценивалась среди законченных случаев. Из 330 пациентов, которым по той или иной причине не планировалось в дальнейшем проведение этапов эндоваскулярного, микрохирургического или лучевого лечения артерио-венозных мальформация, у 257 пациентов (77,9% законченных случаев) достигнуто тотальное выключение мальформации, подтвержденное данными контрольной церебральной ангиографии. Причем у 194 пациентов (58,8% законченных случаев, 75,5% наблюдений полного выключения мальформаций мальформаций) радикального излечение удалось добиться исключительно эндоваскулярным методом. У 37 пациентов (11,2% законченных случаев) потребовалось микрохирургическое удаление остаточной сети мальформации. 45 пациентам (13,6% законченных случаев) было проведено лучевое лечение остаточной сети. Из них 43 пациента (95,6%) после этапных эмболизаций, 2 пациента (4,4%) после эмболизаций и субтотального удаления узла АВМ. После радиохирургии у 26 пациентов (57,8%) удалось добиться радикального выключения АВМ, у 19 пациентов идет (42,2%) продолженное тромбирование афферентов и сети мальформации.

Реканализация мальформации после полного выключения узла зафиксирована у 18 пациентов (5,5%), причем реканализаций после микрохирургического удаления или радикального лучевого лечения в нашей серии зафиксировано не было.

На Рисунке 6.2 продемонстрирована динамика достижения субтотального и тотального выключения узла мальформации у пациентов с законченными случаями в зависимости от этапности лечения.

Отдельно стоит сказать про группу пациентов, лечение которых остановлено до достижения тотального выключения из кровотока узла артерио-венозной мальформации. В нашей серии таких наблюдений насчитывается 54 (16,4% законченных случаев); остановка лечения в 32 случаях (59,3%) обуславливается тяжелыми

осложнениями, повлекшими за собой инвалидизацию или гибель пациентов, в 16 случаях (29,6%) – субтотальное выключение узла с высокими рисками дальнейшего лечения, в 6 случаях (11,1%) – отказ пациентов от дальнейшего лечения.

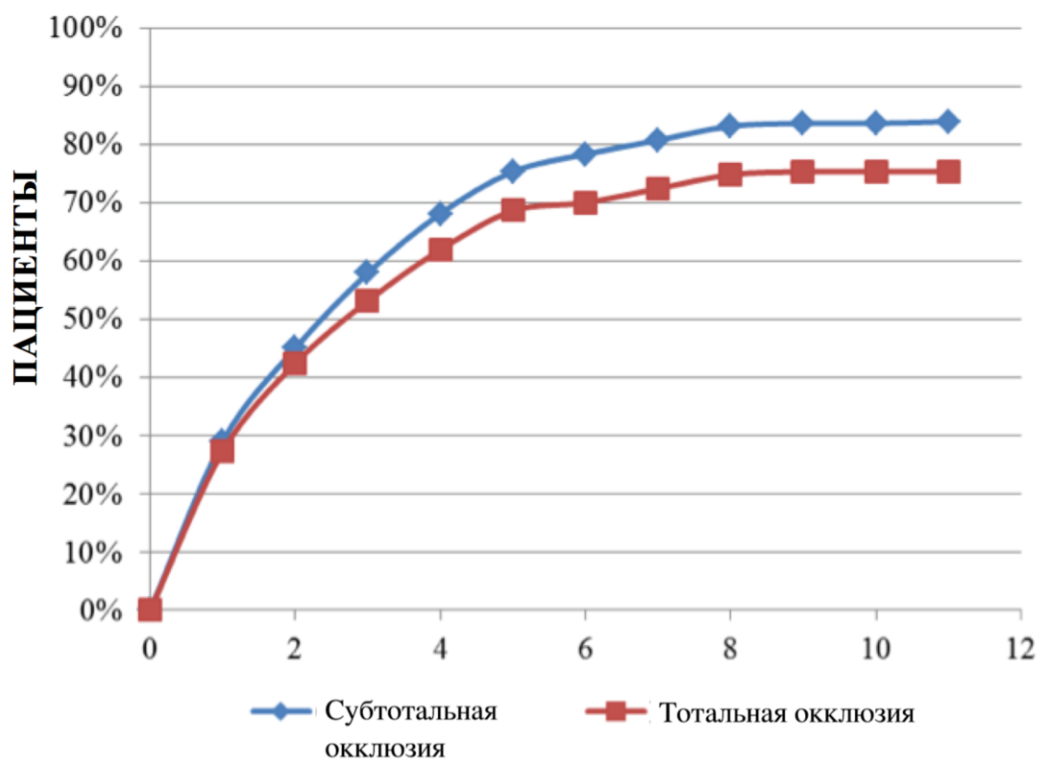


Рисунок 6.2 – Динамика достижения субтотального и тотального выключения узла мальформации у пациентов с законченными случаями в зависимости от этапности лечения

Предикторы радикального лечения артерио-венозных мальформаций

Для определения факторов, влияющих на общую радикальность лечения церебральных артерио-венозных мальформаций был применен статистический расчет отношения шансов (ОШ или OR) для 95%-го доверительного интервала. Проведённый однофакторный анализ выявил ряд ассоциаций, представленных в Таблице 6.3.

Таким образом, в соответствии с проведенным анализом, статистически значимо на радикальность мультимодального лечения в нашей серии влияли такие показатели, как размер мальформации (OR 0,976; 95%-й ДИ: 0,959–0,993; $p = 0,006$) и градация мальформации по шкале Spetzler–Martin (OR 0,55; 95%-й ДИ: 0,39–0,759; $p < 0,001$) (Рисунок 6.3). Причем увеличение обоих показателей снижали радикальность проведенного лечения.

С другой стороны наличие доступных для катетеризации афферентов (OR 0,929; 95%-й ДИ: 0,842–1,024; $p = 0,135$) и фистульного компонента мальформации (OR 0,74; 95%-й ДИ: 0,518–1,062; $p = 0,096$) не оказывает статистически значимого влияния на радикальность лечения.

Таблица 6.3 – Однофакторный логистический регрессионный анализ достижения тотальной окклюзии мальформации

Фактор	OR (CI 2,5% 97,5%)	p value
Большая градация по шкале Spetzler–Martin	0,55 (0,39–0,759)	< 0,001
Большой размер АВМ	0,976 (0,959–0,993)	0,006
Глубокий венозный дренаж	0,629 (0,392–1,002)	0,053
Реканализация после лечения в другом центре	0,333 (0,091–1,159)	0,087
Наличие интранидальных фистул	0,74 (0,518–1,062)	0,096
Мужской пол	0,676 (0,423–1,075)	0,1
Гидроцефалия до лечения	0,646 (0,374–1,135)	0,12
Наличие афферентов, доступных для катетеризации	0,929 (0,842–1,024)	0,135
Бессимптомная манифестация заболевания	0,539 (0,242–1,264)	0,139
Парциальные эмболизации в других центрах	0,85 (0,674–1,07)	0,155
Варикозное изменение дренирующих вен	0,706 (0,424–1,159)	0,175
Примечание: серым цветом помечены статистически значимые факторы		

В многофакторную модель радикального выключения мальформации были также добавлены факторы с уровнем $0,05 < p < 0,2$, отмеченные как клинически значимые. По результатам анализа многофакторных моделей радикальности (Таблица 6.4) было установлено, что зависимыми предикторами полного выключения мальформации являются отсутствие варикоза и локализация АВМ вне доминантного полушария головного мозга.

Таблица 6.4 – Многофакторный логистический регрессионный анализ достижения радикального выключения мальформации

Факторы	value	2,50%	97,50%	p value
Наличие интранидальных фистул	0,92	0,6	1,5	0,729
Наличие афферентов, доступных для катетеризации	0,96	0,8	1,1	0,519
Варикозное изменение дренирующих вен	0,51	0,3	1	0,047
Локализация АВМ в доминантном полушарии	0,53	0,3	0,8	0,005
Большой размер АВМ	0,98	1	1	0,225
Бессимптомная манифестация заболевания	0,57	0,2	1,7	0,29
Примечание: серым цветом помечены статистически значимые факторы				

6.1.3. Оценка клинической эффективности лечения

Общая характеристика клинической эффективности лечения

Клинические результаты мультимодального лечения церебральных артерио-венозных мальформаций анализировались в первую очередь по динамике неврологического статуса пациентов, который оценивался по модифицированной шкале Рэнкина (modified Renkin Scale – mRS) у всех пациентов на всех этапах лечения при поступлении и выписке, а также после осложнений и на контрольном обследовании. Результаты оценки неврологического статуса объединялись в 4 группы: нет неврологического дефицита (mRS 0), легкий неврологический дефицит (mRS 1-2), грубый неврологический дефицит или инвалидизация (mRS 3–5), летальный исход (mRS 6).

Так в общей когорте пациентов (n = 474) при поступлении в нейрохирургическое отделение НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина на первый этап лечения большую часть составляли пациенты без неврологического дефицита (mRS 0: 79,5%; n = 377) и пациенты с легким неврологическим дефицитом (mRS 1-2: 16,7%; n = 79), значительно меньше пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом (mRS 3–5: 3,8%; n = 18), из которых 7 пациентов с mRS4 (1,5%) и 1 пациент с mRS5 (0,2%). Грубый дефицит обусловлен последствиями перенесенного интракраниального кровоизлияния.

По итогу проведенного лечения на момент статистической обработки данных большую часть также составляли пациенты без неврологического дефицита (mRS 0: 72,6% от общей когорты, n = 344) и пациенты с легким неврологическим дефицитом (mRS 1-2: 18,6% от общей когорты, n = 88). Значительно меньше пациентов с грубым стойким неврологическим дефицитом (mRS 3–5) – инвалидизация (4,2% от общей когорты пациентов; n = 20). Смертность в нашей серии составила 4,6% от общей когорты пациентов (n = 22) (Рисунок 6.3).

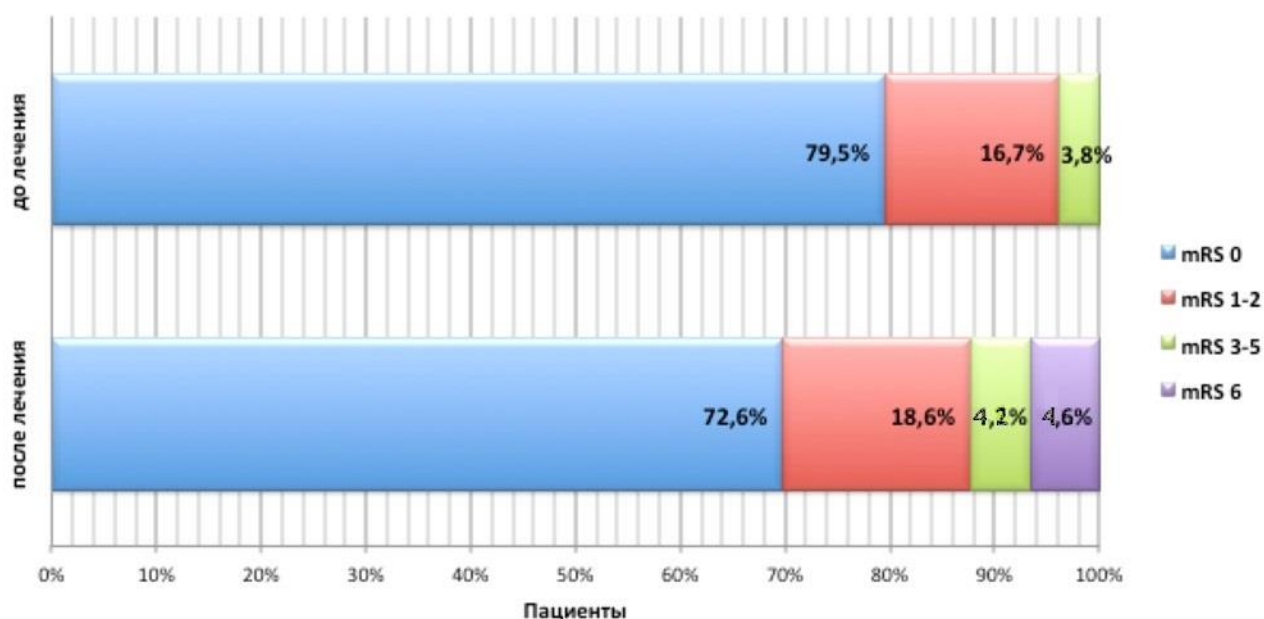


Рисунок 6.3 – Динамика неврологического состояния пациентов общей когорты до и после лечения по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)

Таким образом, среди пациентов, закончивших лечение церебральных артерио-венозных мальформаций благоприятные клинические исходы (mRS 0–2) наблюдались в 88,2% наблюдений (n = 291), а неблагоприятные клинические исходы (mRS 3–6) в 11,8% наблюдений (n = 39).

Также по данным нашего исследования у 246 (74,5%) пациентов (из 330 закончивших лечение) хирургическое лечение не имело влияния на mRS или привело к улучшению исходного состояния, при этом у 28 (8,5%) пациента mRS улучшился на 1 балл, у 9 (2,7%) пациентов – на два и более балла. У 64 (19,4%) пациентов наблюдалось ухудшение исходного состояния минимум на 1 балл, при этом у 41 (12,4%) пациентов – на 2 и более балла (включая 22 летальных исхода – 6,7%). В

общей сложности 229 (69,4% закончивших лечение) пациентов не имели симптомов ни до, ни после хирургического лечения. Соотношение пациентов с различной динамикой качества жизни приведено на Рисунке 6.4.

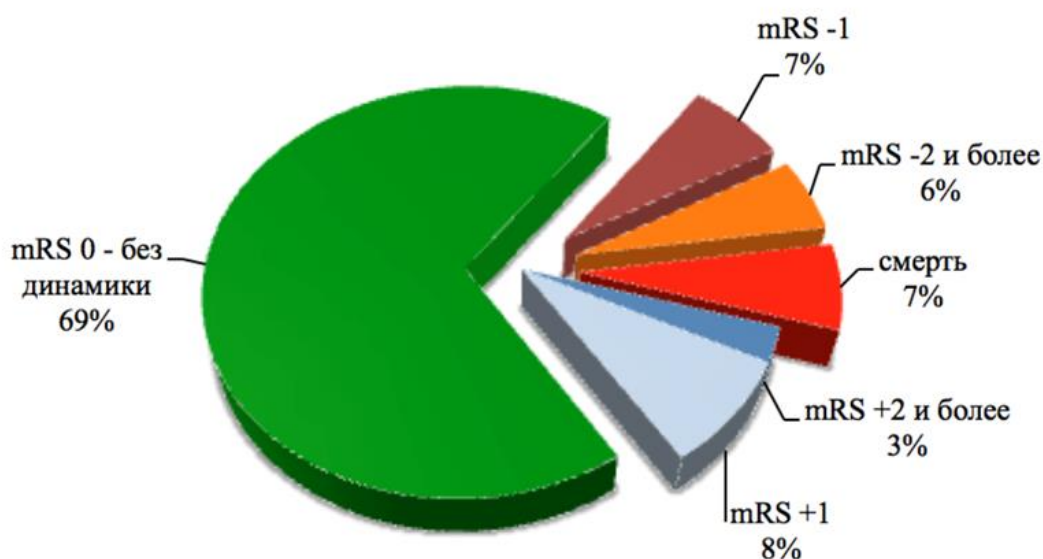


Рисунок 6.4 – Отображение динамики состояния пациентов группы законченных случаев на момент контрольного обследования

Анализ предикторов клинической эффективности лечения

Подгруппы пациентов, имевших наилучшую и наихудшую динамику клинического состояния в процессе этапного лечения АВМ были выбраны для проведения однофакторного анализа и выявления потенциальных предикторов клинической эффективности хирургического лечения (Таблица 6.5).

Из Таблицы 6.5 видно, что большой размер узла АВМ (OR 1,029; 95%-й ДИ: 1,008–1,05; $p = 0,006$) и соответственно высокая градация по шкале Spetzler – Martin (OR 2,019; 95%-й ДИ: 1,352–3,048; $p = 0,001$) статистически значимо повышают риск возникновения неврологического дефицита. С другой стороны наличие неопластического ангиогенеза не оказывает значимого влияния на риск возникновения неврологического дефицита в процессе лечения АВМ (OR 0,381; 95%-й ДИ: 0,095–1,899; $p = 0,192$).

Таблица 6.5 – Однофакторный логистический регрессионный анализ ухудшения по mRS как минимум на 1 балл

Фактор	OR (CI 2,5% 97,5%)	p value
Наличие потоковых проксимальных аневризм	2,82 (1,497–5,38)	0,001
Большая градация по шкале Spetzle – Martin	2,019 (1,352–3,048)	0,001
Геморрагическая манифестация заболевания	0,309 (0,151–0,592)	0,001
Разрыв АВМ в анамнезе	2,563 (1,395–4,905)	0,003
Большой размер АВМ	1,029 (1,008–1,05)	0,006
Эписиндром: парциальные эпилептические приступы	4,098 (1,341–11,57)	0,009
Количество кровоизлияний в анамнезе	0,531 (0,306–0,869)	0,017
Неврологический дефицит в начале лечения	3,01 (1,266–8,895)	0,024
Большее число баллов по шкале mRS	0,395 (0,147–0,772)	0,025
Кисты головного мозга, связанные с АВМ	0,338 (0,114–0,804)	0,026
АВМ в функционально значимой зоне	0,319 (0,099–0,875)	0,036
Варикозное изменение дренирующих вен	0,536 (0,291–0,983)	0,044
Бессимптомная манифестация заболевания	2,366 (0,888–5,678)	0,065
Количество дренирующих вен	1,264 (0,936–1,686)	0,115
Локализация АВМ в доминантной полушарии	0,692 (0,422–1,107)	0,132
Эпилептическая манифестация заболевания	1,567 (0,837–2,866)	0,150
Наличие потоковых дистальных аневризм	0,247 (0,014–1,04)	0,158
АВМ занимает более двух долей головного мозга	1,555 (0,788–2,945)	0,186
Наличие неоангиогенеза	0,381 (0,095–1,899)	0,192
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

С другой стороны, Таблица 6.6 показывает, что неврологический дефицит, развившийся вследствие гемодинамического обкрадывания головного мозга, в процессе лечения может регрессировать (OR 3,287; 95%-й ДИ: 1,976–5,478; $p < 0,001$). Однако, это мало относится к пирамидным расстройствам (OR 0,451; 95%-й ДИ: 0,173–1,212; $p = 0,103$). Однофакторный анализ позволил выявить ряд факторов, значимо влияющих на клинический исход и ассоциированных одновременно и с

улучшением, и с ухудшением состояния пациентов по mRS (в противоположном направлении для каждого фактора).

Таблица 6.6 – Однофакторный логистический регрессионный анализ благоприятных исходов лечения (сохранение mRS 0 баллов до и после лечения или улучшение как минимум на 1 балл)

Фактор	OR (CI 2,5% 97,5%)	p value
Неврологический дефицит в начале лечения	3,287 (1,976–5,478)	< 0,001
Большая градация по шкале Spetzler – Martin	0,432 (0,31–0,596)	< 0,001
Сопутствующая гипертоническая болезнь	0,389 (0,207–0,736)	0,003
АВМ в функционально значимой зоне	2,765 (1,403–5,601)	0,004
Большой размер АВМ	0,977 (0,961–0,994)	0,007
Наличие аневризм, не связанных с АВМ	0,194 (0,041–0,672)	0,017
Большое общее количество аневризм	0,727 (0,554–0,949)	0,019
Наличие потоковых проксимальных аневризм	0,497 (0,271–0,893)	0,02
Кисты головного мозга, связанные с АВМ	1,934 (1,075–3,676)	0,034
АВМ занимает более двух долей головного мозга	0,573 (0,342–0,97)	0,036
Большее число баллов по шкале mRS	0,77 (0,593–1,001)	0,048
Возраст на момент лечения	0,984 (0,969–1)	0,053
Эписиндром: генерализованные эпилептические приступы	1,767 (1,004–3,255)	0,056
Неврологический дефицита: пирамидные нарушения	0,451 (0,173–1,212)	0,103
Наличие неоангиогенеза	2,308 (0,786–6,388)	0,113
Варикозное изменение дренирующих вен	1,458 (0,912–2,33)	0,114
Наличие гидроцефалии	0,647 (0,38–1,122)	0,114
Наличие афферентов, доступных для катетеризации	0,929 (0,844–1,023)	0,135
Наличие интранидальных фистул	0,767 (0,54–1,095)	0,137
Возраст манифестации заболевания	0,99 (0,975–1,005)	0,187
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

К таким факторам относились: отсутствие неврологического дефицита до начала лечения (ассоциирован с лучшим исходом); более низкий балл по шкале mRS до начала лечения (ассоциирован с лучшим исходом); наличие кистозно-глиозной трансформации головного мозга перифокально узлу АВМ (ассоциированы с

лучшим исходом); наличие потоковых проксимальных аневризм (ассоциированы с худшим исходом); более низкая градация по Spetzler – Martin (ассоциирована с лучшим исходом); меньший максимальный размер АВМ (ассоциирован с лучшим исходом); расположение АВМ в функционально значимой зоне (ассоциировано с худшим исходом).

В многофакторном анализе, учитывающем наиболее значимые статистически и клинически факторы, было установлено, что расположение АВМ в функционально значимой зоне и большой размер ассоциированы с большей вероятностью ухудшения по шкале mRS после лечения (Таблица 6.7); в то время как с наилучшими исходами по mRS, помимо этих же факторов в противоположном направлении, ассоциирован меньший изначальный балл по шкале mRS (Таблица 6.8).

Таблица 6.7 – Многофакторный логистический регрессионный анализ ухудшения по mRS как минимум на 1 балл

Факторы	CI 2,5% 97,5%	p value
АВМ в функционально значимой зоне	0,25 (0,1–0,8)	0,032
Варикозное изменение дренирующих вен	1,36 (0,4–5,1)	0,637
Количество дренирующих вен	1,15 (0,6–2,1)	0,639
Большой размер АВМ	1,07 (1–1,1)	0,047
Большее число баллов по шкале mRS	0,38 (0,1–0,9)	0,085
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

В общей когорте частота летальных исходов составила 22 пациента (4,6%). Однофакторный анализ выявил ряд статистически значимых факторов, независимо ассоциированных с летальностью:

- локализация АВМ в доминантном полушарии (OR 4,546; 95%-й ДИ: 2,295–9,427; $p < 0,001$);
- наличие сопутствующей гипертонической болезни (OR 4,519; 95%-й ДИ: 1,722–11,138; $p = 0,001$);

Таблица 6.8 – Многофакторный логистический регрессионный анализ благоприятных исходов по mRS (сохранение уровня 0 баллов до и после лечения или улучшение как минимум на 1 балл)

Факторы	CI 2,5% 97,5%	p value
Наличие афферентов, доступных для катетеризации	1,09 (0,9–1,3)	0,413
АВМ в функционально значимой зоне	2,54 (1–6,6)	0,049
Варикозное изменение дренирующих вен	0,8 (0,3–2,2)	0,678
Большой размер АВМ	0,95 (0,9–1)	0,039
Возраст на момент начала лечения	0,98 (0,9–1)	0,21
Большее число баллов по шкале mRS	0,54 (0,3–1)	0,043
Сопутствующая гипертоническая болезнь	0,32 (0,1–1,4)	0,127
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

– наличие аневризм, не связанных с АВМ (OR 7,91; 95%-й ДИ: 2,061–30,821; $p = 0,002$);

– локализация АВМ области задней черепной ямки (OR 5,621; 95%-й ДИ: 1,7–16,145; $p = 0,002$);

– наличие у пациента вестибуло-атаксического синдрома (OR 4,773; 95%-й ДИ: 1,021–16,791; $p = 0,024$) (Таблица 6.9).

Таблица 6.9 – Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с летальным исходом

Фактор	OR (CI 2,5% 97,5%)	p value
Локализация АВМ в доминантном полушарии	4,546 (2,295–9,427)	< 0,001
Сопутствующая гипертоническая болезнь	4,519 (1,722–11,138)	0,001
Наличие аневризм, не связанных с АВМ	7,91 (2,061–30,821)	0,002
Локализация АВМ в ЗЧЯ	5,621 (1,7–16,145)	0,002
Тип неврологического дефицита: атаксия	4,773 (1,021–16,791)	0,024
Манифестация заболевания: неврологический дефицит	4,816 (0,689–21,448)	0,059
Поражение ЧМН	3,035 (0,67–10,012)	0,096
Большая градация по Spetzle – Martin	1,624 (0,912–2,906)	0,098

Продолжение таблицы 6.9

Фактор	OR (CI 2,5% 97,5%)	p value
Возраст манифестации	1,024 (0,995–1,053)	0,104
Наличие потоковых аневризм	1,382 (0,883–1,993)	0,108
Возраст пациента на момент лечения	1,023 (0,993–1,054)	0,135
Мужской пол	1,949 (0,825–4,947)	0,138
Наличие кист, связанных с АВМ	0,329 (0,052–1,154)	0,139
Наличие интранидальных аневризм	1,469 (0,769–2,398)	0,157
Наличие высокопоточковых фистул в составе АВМ	1,46 (0,796–2,42)	0,166
Гидроцефалия	1,885 (0,701–4,604)	0,18
Локализация АВМ в затылочной доле	0,253 (0,014–1,243)	0,183
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

В многофакторном анализе значимыми предикторами летального исхода были большая градация мальформации по Spetzle – Martin (OR 1,624; $p = 0,098$), наличие сопутствующей патологии (OR 4,519; $p = 0,001$) и стволовой неврологический дефицит (OR 4,773; $p = 0,024$) (Таблица 6.10).

Таблица 6.10 – Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с летальностью

AIC	R2		
166,9	0,09		
Факторы	CI 2,5% 97,5%	p value	
Большая градация по Spetzler – Martin	1,7 (1–2,9)	0,045	
Возраст манифестации	1,01 (1–1)	0,664	
Сопутствующая гипертоническая болезнь	4,34 (1,3–14)	0,014	
Тип неврологического дефицита: атаксия	4,52 (0,9–17,6)	0,041	
Мужской пол	1,92 (0,8–5,1)	0,168	
Наличие интранидальных аневризм	1,58 (0,8–2,7)	0,133	
Примечание: серым цветом помечены статистически значимые факторы			

6.1.4. Периооперационные осложнения

Общая характеристика осложнений

Анализ осложнений лечения церебральных артерио-венозных мальформаций проводился по всей когорте пациентов, включенных в исследование.

Так, за отчетный период зафиксировано 255 осложнений, что составило 18,3% от общего количества проведенных этапов. Однако, клинически значимыми (то есть приводящими к появлению или нарастанию неврологического дефицита) были только 167 осложнений (12,0% от общего количества этапов), причем стойкий дефицит сохранился после 92 осложнений (6,5% от общего количества этапов).

Всего 98 (38,4%) осложнений произошли в течение операции – интраоперационные осложнения, а 157 (61,6%) осложнений произошли в послеоперационный период, но имели убедительную связь с операцией и ее результатами – послеоперационные осложнения.

По генезу возникновения 130 осложнений (51,5%) связаны с интраоперационным повреждением сосудистых структур головного мозга – геморрагические осложнения, а 125 осложнения (48,5%) связаны с ишемическим повреждением головного мозга. При сочетании ишемического и геморрагического патогенеза эпизод относился в группу с наибольшим патологическим влиянием на состояние пациента.

Отдельно следует сказать, что 255 осложнений зафиксировано на разных этапах лечения 183 пациентов, что составляет 38,6% общей когорты пациентов, включенных в исследование. Однако, к значимому неврологическому дефициту (инвалидизация или летальный исход) осложнения привели 56 пациентов (11,8% от общей когорты пациентов).

В 5 наблюдениях (1,9% пациентов) произошел отсроченный разрыв артерио-венозной мальформации между этапами лечения, что непосредственно не связано с проведенным лечением, а имеет в основе риски естественного течения заболевания.

Предикторы развития осложнений

Для понимания причин и условий возникновения периоперационных осложнений лечения церебральных артерио-венозных мальформаций и определения тактики их профилактики был проведен однофакторный регрессионный анализ факторов, ассоциированных с развитием интраоперационных и послеоперационных осложнений (Таблицы 6.11–6.12).

Таблица 6.11 – Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с развитием интраоперационных геморрагических осложнений

Фактор	OR (CI 2,5% 97,5%)	p value
Наличие потоковых аневризм	1,533 (1,136–2,054)	0,004
Разрыв АВМ в анамнезе	2,398 (1,317–4,527)	0,005
Наличие афферентов, доступных для катетеризации	1,156 (1,027–1,303)	0,016
Наличие интранидальных аневризм	1,641 (1,063–2,529)	0,021
Большой размер АВМ	1,024 (1,003–1,045)	0,022
Реканализация АВМ после лечения в другом центре	6,643 (1,342–49,387)	0,031
Большая градация Spetzler – Martin	1,512 (1,018–2,251)	0,04
Большое количество дренирующих вен	1,332 (1,001–1,759)	0,045
Наличие кист, связанных с АВМ	0,411 (0,153–0,927)	0,049
Наличие аневризм, не связанных с АВМ	3,325 (0,924–11,565)	0,052
Возраст манифестации заболевания	0,982 (0,961–1,002)	0,092
Факт хирургических вмешательств в анамнезе	0,287 (0,046–0,976)	0,092
Наличие неврологического дефицита до лечения	2,043 (0,942–5,115)	0,093
Большое количество кровоизлияний в анамнезе	0,669 (0,404–1,056)	0,1
Возраст на момент лечения	0,985 (0,964–1,005)	0,143
Мужской пол	0,647 (0,357–1,154)	0,144
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

Оказалось, что статистически значимо риск развития интраоперационных геморрагических осложнений повышает большая градация мальформации по Spetzler – Martin (OR 1,512; 95%-й ДИ: 1,018–2,251; $p = 0,04$), наличие интранидальных аневризм (OR 1,641; 95%-й ДИ: 1,063–2,529; $p = 0,021$) и потоковых аневризм на

афферентах (OR 1,533; 95%-й ДИ: 1,136–2,054; $p = 0,004$). Также с высоким риском геморрагических осложнений ассоциирован разрыв АВМ в анамнезе (OR 2,398; 95%-й ДИ: 1,317–4,527; $p = 0,005$), который является независимым предиктором лучшего клинического исхода лечения по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Однако, большое количество разрывов АВМ в анамнезе статистически незначимо снижает риск геморрагических осложнений (OR 0,669; 95%-й ДИ: 0,404–1,056; $p = 0,1$).

Таблица 6.12 – Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с развитием послеоперационных геморрагических осложнений

Фактор	OR(CI 2,5% 97,5%)	p value
Мужской пол	1 (0,538–1,858)	< 0,001
АВМ занимает более двух долей головного мозга	2,198 (1,111–4,223)	0,02
Локализация АВМ в функционально значимой зоне	0,319 (0,099–0,875)	0,036
Локализация АВМ в области базальных ядер	4,647 (0,927–19,619)	0,04
Большая градация по Spetzler – Martin	1,536 (1,006–2,349)	0,047
Тип неврологического дефицита: атаксия	3,124 (0,828–9,805)	0,064
Наличие кист, связанных с АВМ	0,407 (0,137–0,976)	0,067
Наличие интранидальных аневризм	1,484 (0,92–2,288)	0,077
Сопутствующая гипертоническая болезнь	2,034 (0,863–4,406)	0,084
Парциальные эмболизации АВМ в другом центре	0,289 (0,046–0,98)	0,093
Наличие аневризм, не связанных с АВМ	2,627 (0,628–9,097)	0,133
Наличие потоковых проксимальных аневризм	1,678 (0,787–3,235)	0,138
Возраст манифестации	1,015 (0,994–1,036)	0,16
Локализация АВМ в лобной доле	0,47 (0,137–1,219)	0,164
Эпилептическая манифестация заболевания	0,604 (0,265–1,248)	0,197
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

Высокий риск послеоперационных геморрагических осложнений убедительно ассоциирован с большей градацией мальформации по шкале Spetzler – Martin (OR 1,536; 95%-й ДИ: 1,006–2,349; $p = 0,047$), локализацией мальформации в

двух и более долях (OR 2,198; 95%-й ДИ: 1,111–4,223; $p = 0,02$) и в области базальных ганглиев (OR 4,647; 95%-й ДИ: 0,927–19,619; $p = 0,04$). Однако, локализация мальформации в функционально значимой зоне (OR 0,319; 95%-й ДИ: 0,999–0,875; $p = 0,036$) приводит к снижению риска послеоперационных геморрагических осложнений, что, по всей видимости, связано с уменьшением хирургической агрессии при данной локализации.

Поскольку среди геморрагических осложнений были кровоизлияния как приводящие к ухудшению состояния пациента или его инвалидизации, так и бессимптомные, был дополнительно проведен анализ любых геморрагических осложнений, которые привели к ухудшению состояния пациента (Таблица 6.13).

Таблица 6.13 – Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с развитием послеоперационных кровоизлияний, приводящих к ухудшению mRS

Фактор	OR (CI 2,5% 97,5%)	p value
Наличие аневризм, не связанных с АВМ	9,694 (2,715–40,401)	0,001
Наличие потоковых проксимальных аневризм	2,793 (1,444–5,39)	0,002
Большая градация по Spetzler – Martin	1,947 (1,258–3,044)	0,003
Сопутствующая гипертоническая болезнь	3,102 (1,387–6,575)	0,004
Большое общее количество аневризм	1,497 (1,083–2,03)	0,01
Возраст манифестации заболевания	1,026 (1,004–1,048)	0,019
Возраст на момент лечения	1,024 (1,001–1,047)	0,041
Локализация в функционально значимой зоне	0,358 (0,122–0,931)	0,044
Наличие кист, связанных с АВМ	0,34 (0,1–0,878)	0,046
Бессимптомная манифестация заболевания	2,471 (0,863–6,19)	0,067
Локализация АВМ в лобной доле	0,366 (0,087–1,053)	0,103
Выраженные пирамидные расстройства	2,718 (1,115–14,652)	0,105
Большее число баллов по шкале mRS	0,618 (0,288–1,044)	0,134
Эпилептическая манифестация заболевания	0,567 (0,237–1,207)	0,166
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

Предикторы развития ишемических осложнений

Однофакторный анализ развития интраоперационных ишемических осложнений продемонстрировал, что с высоким риском развития интраоперационных ишемических осложнений статистически значимо ассоциировано наличие субкомпенсированной или декомпенсированной гидроцефалии перед началом лечения (OR 2,673; 95%-й ДИ: 1,081–6,275; $p = 0,027$), а с высоким риском развития ишемии головного мозга в послеоперационном периоде – наличие доступных для суперселективной катетеризации афферентов АВМ (OR 1,225; 95%-й ДИ: 1,098–4,571; $p < 0,001$), наличие потоковых проксимальных аневризм (OR 2,447; 95%-й ДИ: 1,335–4,571; $p = 0,004$), высокая градация мальформации по шкале Spetzler – Martin (OR 1,614; 95%-й ДИ: 1,137–2,299; $p = 0,008$), манифестация заболевания с неврологическим дефицитом (OR 5,543; 95%-й ДИ: 1,432–22,904; $p = 0,012$), наличие варикоза на дренирующих венах (OR 0,576; 95%-й ДИ: 0,339–0,979; $p = 0,041$) и большой максимальный размер АВМ (OR 1,019; 95%-й ДИ: 1,000–1,038; $p = 0,046$) (Таблица 6.14).

Таблица 6.14 – Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с развитием интраоперационных ишемических осложнений

Фактор	OR (CI 2,5% 97,5%)	p value
Гидроцефалия	2,673 (1,081–6,275)	0,027
Внутричерепная гематома, связанная с АВМ	0,283 (0,084–1,296)	0,062
Большой размер узла АВМ	0,964 (0,926–1)	0,062
Локализация АВМ в лобной доле	2,333 (0,868–5,69)	0,073
Большее число баллов по шкале mRS	1,397 (0,914–1,988)	0,083
Мужской пол	0,478 (0,19–1,116)	0,098
Выраженные пирамидные нарушения	0,71 (0,483–1,147)	0,106
Поражение ЧМН	2,882 (0,638–9,464)	0,112
Локализация АВМ в теменной доле	0,213 (0,012–1,042)	0,134
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

Таблица 6.15 – Однофакторный логистический регрессионный анализ факторов, ассоциированных с развитием послеоперационных ишемических осложнений

Фактор	OR (CI 2,5% 97,5%)	p value
Наличие афферентов, доступных для катетеризации	1,225 (1,098–1,373)	< 0,001
Наличие потоковых проксимальных аневризм	2,447 (1,335–4,571)	0,004
Большая градация по Spetzler – Martin	1,614 (1,137–2,299)	0,008
Манифестация заболевания с очагового неврологического дефицита	5,543 (1,432–22,904)	0,012
Варикозное изменение дренирующих вен	0,576 (0,339–0,979)	0,041
Большой размер узла АВМ	1,019 (1–1,038)	0,046
Наличие аневризм сосудов головного мозга	0,574 (0,331–1,014)	0,051
Кисты головного мозга, связанные с АВМ	0,507 (0,235–0,998)	0,063
Большое количество интракраниальных аневризм	1,303 (0,971–1,722)	0,066
Реканализация после лечения в другом центре	3,015 (0,814–11,984)	0,102
Локализация АВМ в ЗЧЯ	2,055 (0,759–5,077)	0,131
Наличие потоковых дистальных аневризм	1,636 (0,812–3,145)	0,143
Неоангиогенез	0,452 (0,157–1,414)	0,15
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели		

В многофакторном анализе развития ишемических осложнений лучшими характеристиками качества обладала модель, включающая в себя вовлеченность функционально значимой зоны коры головного мозга и наличия интракраниальных аневризм, не связанных с АВМ (Таблица 6.16).

Таблица 6.16 – Многофакторный логистический регрессионный анализ развития ишемических осложнений

AIC	R2		
112,5	0,64		
Факторы	CI 2,5% 97,5%	p value	
Локализация АВМ в функционально значимой зоне	0,31 (0,1–0,9)	0,048	
Наличие интранидальных аневризм	1,16 (0,4–2,7)	0,741	
Наличие аневризм, не связанных с АВМ	8,57 (1,4–95,5)	0,047	
Сопутствующая гипертоническая болезнь	2,57 (0,7–8,3)	0,124	
Примечание: серым цветом указаны статистически значимые показатели			

Проведенный анализ предикторов неблагоприятных исходов лечения АВМ (ухудшение по mRS, летальность, периоперационные осложнения, недостижение тотальной окклюзии) позволил установить так же значимые гемодинамические факторы недостижения хороших результатов лечения, которыми являются: наличие потоковых проксимальных аневризм (ассоциировано с ухудшением по mRS), наличие потоковых дистальных аневризм (ассоциировано с недостижением тотальной окклюзии), варикозное изменение дренирующих вен (ассоциировано с ухудшением по mRS), наличие и множественный характер аневризм сосудов головного мозга (как связанных, так и не связанных с АВМ) (ассоциировано с повышением риска летального исхода).

6.1.5. Оценка динамики эпилептического синдрома

Из общей когорты пациентов 226 пациентов (47,7%) имели эпилептический тип течения заболевания.

Из них 134 пациента (60,2%) закончили лечение за три (1:4,25) этапа, при этом окклюзия $\geq 90\%$ была достигнута у 115 (85,8%), тотальная окклюзия – у 103 (76,9%) пациентов; у 8 (6%) пациентов была зафиксирована реканализация. Клиническая эффективность проводимого лечения у пациентов, закончивших лечение, оценивалась по шкалам Engel и ILAE (Таблица 6.17). Таким образом, хирургическое лечение оказалось весьма эффективным в плане снижения частоты эпилептических приступов. Из 134 пациентов тяжелые приступы прошли у 101 (75,4%) пациента, при этом полностью приступы прекратились у 79 (59,0%) пациентов. Из 12 пациентов, у которых на момент начала лечения были очень частые и тяжелые приступы, только у 1 человека (8,3%) состояние не изменилось после операции. У остальных 11 (91,7%) пациентов состояние улучшилось, при этом у 2 пациентов (16,7%) полностью прошли приступы. Из всех 134 пациентов ни у одного не было зарегистрировано ухудшения состояния в плане частоты эпилептических приступов после проведенного лечения; и только у 9 человек (6,7%) проведенное хирургическое удаление АВМ не привело к снижению частоты приступов. У большинства пациентов (125 человек, 93,3%) проведенное лечение привело к существенному улучшению состояния.

Таблица 6.17 - Клиническая эффективность проводимого лечения у пациентов, закончивших лечение

Исход	Количество и доля пациентов с эписиндромом из когорты закончивших лечение (n = 134)
<i>Engel:</i>	
Класс I (Отсутствие снижающих трудоспособность (инвалидизирующих, тяжелых) эпилептических приступов), всего	101 (75,4%)
IA	76 (56,7%)
IB	11 (8,2%)
IC	14 (10,4%)
Класс II (Редкие приступы, приводящие к снижению трудоспособности («пациент почти свободен от приступов»)), всего	24 (17,9%)
IIA	12 (9%)
IIB	12 (9%)
Класс III (Существенное (результативное, действенное) улучшение), всего	1 (0,7%)
IIIA	1 (0,7%)
Класс IV (Отсутствие существенного улучшения), всего	8 (6%)
IVA	3 (2,2%)
IVB	4 (3%)
IVC	1 (0,7%)
<i>ILAE:</i>	
1	81 (60,4%)
2	12 (9%)
3	24 (17,9%)
4	9 (6,7%)
5	7 (5,2%)
6	1 (0,7%)

6.2. Сравнительная эффективность и безопасность лечения в группе комбинированного мультимодального лечения и в группе только эндоваскулярного лечения

Анализ эффективности и безопасности проведенного лечения проводился в основных исследуемых группах – группе мультимодального лечения и группе эндоваскулярного лечения.

6.2.1. Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов групп сравнения (мультимодального и эндоваскулярного лечения)

При сравнении исходных демографических и клинических характеристик пациентов из группы мультимодального лечения (группа 1) и группы только эндоваскулярного лечения (группа 0) был установлен ряд статистических различий. Характеристика демографических и клинических параметров обеих групп при поступлении представлена в Таблице 6.18.

Таблица 6.18 – Сравнение демографических и клинических показателей исследованной и контрольной групп пациентов до проведения PSM

Категория	Подкатегория	Группа 0 (только эндоваскулярные вмешательства) (n = 236)	Группа 1 (мультимодальное лечение) (n = 75)	p level
1	2	3	4	5
Пол	Женщины, n [%]	103 [43,6%]	41 [54,7%]	0,125
	Мужчины, n [%]	133 [56,4%]	34 [45,3%]	
Возраст	Манифестации (в годах)	29 (21 : 41)	27 (17 : 42,5)	0,535
	Начала лечения (в годах)	36 (26 : 45)	36 (24 : 47,5)	0,807
Манифестация заболевания	Кровоизлияние, n [%]	78 [33,1%]	34 [45,3%]	0,183
	Эпиприступ, n [%]	95 [40,3%]	24 [32,0%]	
	Головные боли, n [%]	32 [13,6%]	8 [10,7%]	
	Находка, n [%]	19 [8,1%]	5 [6,7%]	
	Смешанный тип, n [%]	7 [3,0%]	3 [4,0%]	
	Головокружения, n [%]	5 [2,1%]	1 [1,3%]	
Тип течения	Геморрагический, n [%]	67 [28,4%]	29 [38,7%]	0,224
	Эпилептический, n [%]	91 [38,6%]	23 [30,7%]	
	Цефалгический, n [%]	29 [12,3%]	8 [10,7%]	
	Смешанный, n [%]	23 [9,8%]	9 [12,0%]	
	Бессимптомный, n [%]	22 [9,3%]	5 [6,7%]	
	Псевдотуморозный, n [%]	4 [1,7%]	1 [1,3%]	
Кисты, связанные с АВМ, n [%]		40 [17,0%]	20 [26,7%]	0,091

Продолжение таблицы 6.18

1	2	3	4	5
Градация Spetzler – Martin	I, n [%]	7 [3,0%]	5 [6,7%]	0,118
	II, n [%]	46 [19,5%]	20 [26,6%]	
	III, n [%]	116 [49,1%]	35 [46,7%]	
	IV, n [%]	67 [28,4%]	15 [20,0%]	
	V, n [%]	0 [0%]	0 [0%]	
Тип АВМ	Сулькарный, n [%]	53 [58,9%]	17 [54,8%]	0,744
	Гиральный, n [%]	16 [17,8%]	7 [22,6%]	
	Смешанный, n [%]	14 [15,6%]	4 [12,9%]	
	Паренхимальный, n [%]	5 [5,6%]	1 [3,2%]	
	Вентрикулярный, n [%]	2 [2,2%]	2 [6,5%]	
Локализация АВМ	Супратенториально, n [%]:	236 [100%]	75 [100%]	0,616
	Затронуту ≥ 2 зон, n [%]	62 [26,3%]	18 [24,0%]	
	Теменная доля, n [%]	47 [19,9%]	11 [14,7%]	
	Лобная доля, n [%]	41 [17,4%]	12 [16,0%]	
	Затылочная доля, n [%]	35 [14,8%]	14 [18,7%]	
	Височная доля, n [%]	28 [11,9%]	12 [16,0%]	
	Мозолистое тело, n [%]	5 [2,1%]	3 [4,0%]	
	Диэнцефалон, n [%]	4 [1,7%]	1 [1,3%]	
	Желудочковая система, n [%]	2 [0,9%]	3 [4,0%]	
	Лимбическая система, n [%]	2 [0,9%]	0 [0%]	
	Базальные ядра, n [%]	2 [0,9%]	0 [0%]	
	Островок, n [%]	5 [2,1%]	1 [1,3%]	
Сильвиева щель, n [%]	3 [1,3%]	0 [0%]		
Тип афферентов	Сочетание нескольких типов, n [%]	105 [48,6%]	37 [52,1%]	0,035
	Терминальные, n [%]	88 [40,7%]	19 [26,8%]	
	Перфорантные, n [%]	13 [6,0%]	6 [8,5%]	
	Транзитные, n [%]	10 [4,6%]	9 [12,7%]	
Калибр сосудов АВМ	Крупнососудистый, n [%]	82 [50,9%]	18 [30,5%]	0,002
	Смешанный, n [%]	51 [21,6%]	15 [20,0%]	
	Мелкососудистый, n [%]	17 [10,6%]	20 [33,9%]	
	Среднесосудистый, n [%]	11 [6,8%]	6 [10,2%]	
Наличие фистул	Нет фистульного компонента, n [%]	125 [53,0%]	50 [66,7%]	0,05
	Есть фистульный компонент, n [%]	111 [47,0%]	25 [33,3%]	
Наличие аневризм	Пациенты с аневризмами, n [%]	78 [33,1%]	15 [20,0%]	0,045
	Всего аневризм, n:	148	30	
	Потоковые проксимальные, n [%]	53 [35,8%]	13 [17,3%]	
	Потоковые дистальные, n [%]	39 [26,4%]	5 [6,7%]	
	Интранидальные, n [%]	51 [34,5%]	11 [14,7%]	
	Несвязанные с АВМ, n [%]	5 [3,4%]	1 [1,3%]	
Венозный дренаж	Поверхностный, n [%]	115 [48,9%]	32 [42,7%]	0,563
	Смешанный, n [%]	83 [35,3%]	28 [37,3%]	
	Глубокий, n [%]	37 [15,7%]	15 [20,0%]	

Продолжение таблицы 6.18

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Максимальный размер АВМ, мм	42 (32 : 50)	35 (28 : 45)	< 0,0001
Примечание: серым цветом указаны показатели со статистически значимой разницей			

Из представленной таблицы видно, что исследованная группа мультимодального лечения (группа 1) и контрольная группа только эндоваскулярного лечения (группа 0) статистически значимо отличались по типу кровоснабжения (больше терминальных афферентов в группе эндоваскулярного лечения, $p = 0,035$) и калибру сосудов узла мальформации (в группе мультимодального лечения узел чаще был представлен маленькими сосудами, $p = 0,002$).

В структуре мальформации у пациентов из группы только эндоваскулярного лечения чаще присутствовал фистульный компонент (47,0%, $n = 111$ в группе 0 и 33,3%, $n = 25$ в группе 1, $p = 0,05$), а также у пациентов из группы только эндоваскулярного лечения чаще находили церебральные аневризмы (33,1%, $n = 78$ в группе 0 и 20,0%, $n = 15$ в группе 1, $p = 0,045$). Немаловажным является также статистическое значимое различие в максимальном размере узла мальформации между группами исследования и контроля (42 мм в группе 0 и 35 мм в группе 1, $p < 0,0001$).

Для минимизации выявленных отличий и оценки сопоставимости результатов лечения, был произведен подбор групп методом PSM.

6.2.2. Псевдорандомизация групп сравнения

Поскольку исследуемые группы различались на момент начала лечения по ряду параметров, таких как калибр сосудов АВМ, тип афферентов АВМ, доля пациентов со сложным афферентным бассейном, наличие фистул и аневризм, ассоциированных с АВМ, а также по размеру узла артерио-венозной мальформации, для устранения ошибки отбора был применен метод propensity score matching

(PSM) 1:1 с подбором 2 подгрупп пациентов, сопоставимых по ключевым характеристикам. Для подбора сопоставимых групп отбирались только пациенты, уже закончившие лечение.

В итоговые (после PSM) в группы вошло по 63 пациента из каждой группы. Сравнительная характеристика выбранных подгрупп по ключевым характеристиками представлена в Таблице 6.19.

Таблица 6.19– Сравнение демографических и клинических показателей исследованной и контрольной групп пациентов после проведения PSM

Категория	Подкатегория	Группа 0 – PSM (только эндоваскулярные вмешательства) (n = 63)	Группа 1 – PSM (мультимодельное лечение) (n = 63)	p level
1	2	3	4	5
Пол	Женщины, n [%]	34 [54,0%]	32 [50,8%]	0,858
	Мужчины, n [%]	29 [46,0%]	31 [49,2%]	
Возраст	Манифестации (в годах)	28 (20,5 : 42)	25 (16 : 40)	0,397
	Начала лечения (в годах)	35,14±14,22	33,27±15,27	0,478
Пол	Женщины, n [%]	34 [54,0%]	32 [50,8%]	0,858
	Мужчины, n [%]	29 [46,0%]	31 [49,2%]	
Возраст	Манифестации (в годах)	28 (20,5 : 42)	25 (16 : 40)	0,397
	Начала лечения (в годах)	35,14±14,22	33,27±15,27	0,478
Манифестация заболевания	Кровоизлияние, n [%]	22 [34,9%]	28 [44,4%]	0,645
	Эпиприступ, n [%]	22 [34,9%]	23 [36,5%]	
	Головные боли, n [%]	11 [17,5%]	6 [9,5%]	
	Находка, n [%]	4 [6,4%]	3 [4,8%]	
	Смешанный тип, n [%]	3 [4,8%]	3 [4,8%]	
	Неврологический дефицит, n [%]	1 [1,6%]	0 [0%]	
Тип течения	Геморрагический, n [%]	20 [31,75%]	24 [38,1%]	0,768
	Эпилептический, n [%]	21 [33,33%]	23 [36,51%]	
	Цефалгический, n [%]	9 [14,29%]	6 [9,52%]	
	Смешанный, n [%]	7 [11,11%]	7 [11,11%]	
	Бессимптомный, n [%]	5 [7,94%]	3 [4,76%]	
	Псевдотуморозный, n [%]	1 [1,59%]	0 [0%]	
Кисты, связанные с АВМ		12 [19,1%]	18 [28,6%]	0,296
Градация Spetzler – Martin	I, n [%]	3 [4,8%]	2 [3,2%]	0,98
	II, n [%]	18 [28,6%]	18 [28,6%]	
	III, n [%]	29 [46,0%]	30 [47,6%]	
	IV, n [%]	13 [20,6%]	13 [20,6%]	
	V, n [%]	0 [0%]	0 [0%]	

Продолжение таблицы 6.19

1	2	3	4	5
Тип АВМ	Сулькарный, n [%]	24 [38,1%]	25 [39,7%]	0,962
	Смешанный, n [%]	14 [22,2%]	14 [22,2%]	
	Гиральный, n [%]	11 [17,5%]	12 [19,0%]	
	Вентрикулярный, n [%]	7 [11,1%]	8 [12,7%]	
	Паренхимальный, n [%]	7 [11,1%]	4 [6,3%]	
Локализация АВМ	Супратенториально всего, n [%]:	63 [100%]	63 [100%]	> 0,999
	Затрунуто ≥ 2 зон, n [%]	17 [27,0%]	17 [27,0%]	
	Теменная доля, n [%]	13 [20,6%]	11 [17,5%]	
	Лобная доля, n [%]	13 [20,6%]	11 [17,5%]	
	Затылочная доля, n [%]	7 [11,1%]	12 [19,0%]	
	Височная доля, n [%]	6 [9,5%]	7 [11,1%]	
	Мозолистое тело, n [%]	2 [3,2%]	2 [3,2%]	
	Дизэнцефалон, n [%]	1 [1,6%]	1 [1,6%]	
	Желудочковая система, n [%]	2 [3,2%]	2 [3,2%]	
	Островок, n [%]	1 [1,6%]	0 [0%]	
	Сильвиева щель, n [%]	1 [1,6%]	0 [0%]	
Тип афферентов	Сочетание нескольких типов, n [%]	28 [44,4%]	35 [55,6%]	0,206
	Терминальные, n [%]	26 [41,3%]	20 [31,7%]	
	Перфораные, n [%]	5 [7,9%]	5 [7,9%]	
	Транзитные, n [%]	4 [6,3%]	3 [4,8%]	
Калибр сосудов АВМ	Крупнососудистый, n [%]	20 [31,7%]	21 [33,3%]	0,802
	Смешанный, n [%]	19 [30,2%]	18 [28,6%]	
	Мелкососудистый, n [%]	15 [23,8%]	16 [25,4%]	
	Среднесосудистый, n [%]	9 [14,3%]	8 [12,7%]	
Наличие фистулы	Нет фистульного компонента, n [%]	41 [65,1%]	43 [68,3%]	0,85
	Есть фистульный компонент, n [%]	22 [34,9%]	20 [31,7%]	
Наличие аневризм	Пациенты с аневризмами, n [%]	20 [31,7%]	15 [23,8%]	0,547
	Всего аневризм, n:	28	30	
	Потоковые проксимальные, n [%]	6 [21,4%]	13 [43,3%]	
	Потоковые дистальные, n [%]	6 [21,4%]	5 [16,7%]	
	Интраидальные, n [%]	13 [46,4%]	11 [36,7%]	
Несвязанные с АВМ, n [%]	3 [10,7%]	1 [3,3%]		
Венозный дренаж	глубокий	26 [41,3%]	37 [58,7%]	0,075
	поверхностный	37 [58,7%]	26 [41,3%]	
Максимальный размер АВМ (мм)		35,5 (30 : 43,5)	35 (29 : 46)	0,893

Примечание: серым цветом указаны показатели со статистически значимой разницей до PSM

Проведение PSM позволило минимизировать ошибку отбора и устранить различия между исследуемыми группами.

6.2.3. Общая характеристика проведенного лечения

В анализируемые группы попали пациенты с законченным лечением (по 63 пациента в каждой группе). Распределение пациентов по количеству вмешательств приведено в Таблице 6.20.

6.2.4. Хирургическая эффективность лечения

Общая характеристика хирургической эффективности лечения

В результате проводимого лечения по результатам контрольной церебральной ангиографии на конец периода наблюдения оценивался процент окклюзии мальформации – радикальность лечения.

По показателям первичной точки исследования (радикальность на конец наблюдения), группы значительно отличались. Доля пациентов с окклюзией $\geq 90\%$ составила 62 пациента (98,4%) в группе мультимодальной тактики и 48 (76,2%) в группе только эндоваскулярного лечения ($p < 0,001$). Доля пациентов с радикальным (100%) выключением АВМ составила 59 пациентов (93,7%) в группе мультимодальной тактики и 42 (66,7%) в группе только эндоваскулярного лечения ($p < 0,001$).

Таблица 6.20 – Распределение пациентов по количеству этапов хирургического лечения в исследуемых подгруппах

Параметры	Группа 0 после PSM (только эндоваскулярное вмешательство) (n = 63)	Группа 1 после PSM (мультимодальное лече- ние) (n = 63)
Общее кол-во этапов	193	278
Медиана кол-ва этапов	2 (2 : 4)	4 (3 : 5)
Общее кол-во этапов с эмболизацией	193	216
Кол-во этапов:		
1, n (%)	13 [20,6%]	0 [0%]
2, n (%)	21 [33,3%]	13 [20,6%]
3, n (%)	9 [14,3%]	11 [17,5%]
4, n (%)	6 [9,5%]	12 [19%]
5, n (%)	6 [9,5%]	12 [19%]
6, n (%)	4 [6,3%]	3 [4,8%]
7, n (%)	2 [3,2%]	5 [7,9%]
8, n (%)	1 [1,6%]	5 [7,9%]
9, n (%)	0 [0%]	2 [3,2%]
10, n (%)	0 [0%]	0 [0%]
11, n (%)	1 [1,6%]	0 [0%]

6.2.5. Оценка клинической эффективности лечения

Общая характеристика клинической эффективности лечения

Инвалидизация и динамика неврологического дефицита оценивалась по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Распределение пациентов до и после лечения представлено на Рисунке 6.5.

При исходной сопоставимости групп по клиническому состоянию ($p = 0,517$), группы значимо не отличались по клиническому состоянию и после проведенного лечения ($p = 0,105$).

На всем периоде наблюдения от начала лечения /до финального контрольного обследования в обеих группах преобладали пациенты без неврологического дефицита (mRS 0) или с легким неврологическим дефицитом (mRS 1-2): 95,2%/96,8% в группе мультимодального лечения, 96,8%/80,9% в группе только эндоваскулярного лечения.

Обращает на себя внимание меньшее количество неблагоприятных исходов после проведения мультимодального лечения церебральных артерио-венозных мальформаций на границе статистической значимости. Летальный исход отмечен у одного пациента в группе только эндоваскулярного лечения (1,6%); ни один пациент в группе мультимодального лечения не умер (0%).

Улучшение по mRS наблюдалось у 5 (7,9%) пациентов в группе только эндоваскулярного лечения и у 8 (12,7%) пациентов в группе мультимодального лечения ($p = 0,560$). При этом группы значимо различались по доле пациентов с ухудшением исходного состояния – 22 (34,9%) пациента в группе только эндоваскулярного лечения и 9 (14,3%) пациентов в группе мультимодального лечения ($p = 0,012$).

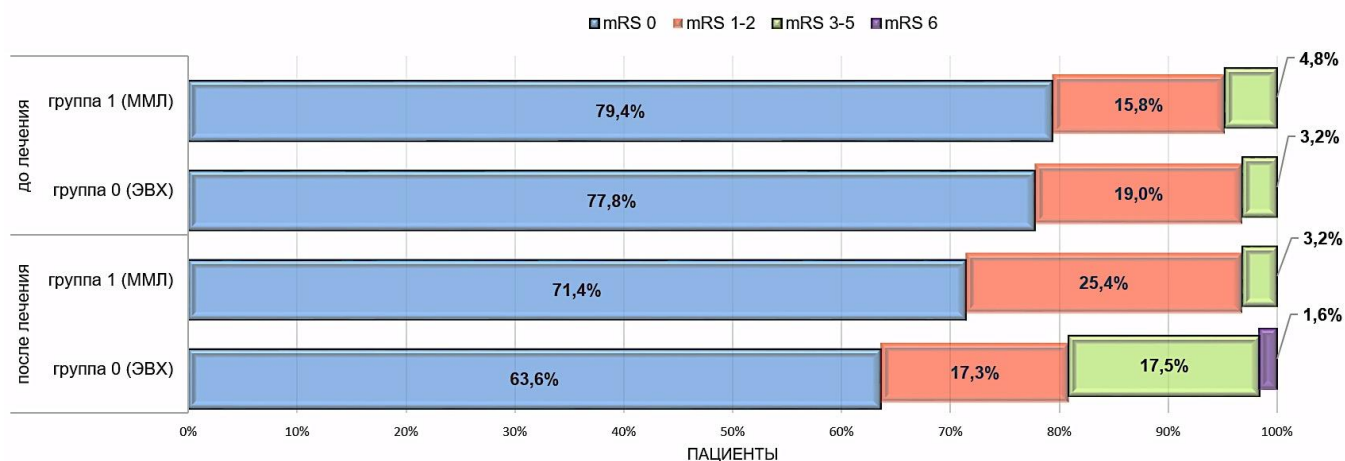


Рисунок 6.5 – Графическое отображение динамики неврологического дефицита

6.2.6. Оценка частоты периоперационных осложнений

В каждой группе отдельно оценивались интраоперационные и послеоперационные осложнения, имеющие непосредственную связь с лечением артерио-венозной мальформации.

Интраоперационные осложнения

Группы сравнения статистически не отличались по частоте интраоперационных осложнений. В общей сложности 15 интраоперационных осложнений были зафиксированы у 14 пациентов (22,2% пациентов, 7,8% этапов) в группе только эндоваскулярного лечения и 13 осложнений у 11 пациентов (17,5% пациентов, 4,7% этапов) в группе мультимодального лечения ($p = 0,157$ для частоты на 1 этап). Среди интраоперационных осложнений в обеих группах преобладали геморрагические (Таблица 6.21).

Таблица 6.21 – Частота развития интраоперационных осложнений в основных исследуемых группах после PSM

Показатель	Пациенты			Этапы		
	Группа 0 (63 пациента)	Группа 1 (63 пациента)	p level	Группа 0 (193 этапа)	Группа 1 (278 этапов)	p level
Интраоперационные осложнения	14 [22,2%]	11 [17,5%]	0,497	15 [7,8%]	13 [4,7%]	0,157
Геморрагические	9 [14,3%]	9 [14,3%]	> 0,999	10 [5,2%]	11 [4,0%]	0,817
Ишемические	5 [7,9%]	2 [3,2%]	0,680	5 [2,6%]	2 [0,7%]	0,233

Послеоперационные осложнения

Исследуемые группы статистически значимо различались по частоте послеоперационных геморрагических осложнений - в группе только эндоваскулярного лечения было зафиксировано большее количество геморрагических осложнений (6,7%, n = 13 и 1,8%, n = 5 соответственно; p = 0,012) у значимо большего количества пациентов (20,6%, n = 13 и 6,3%, n = 4 соответственно; p = 0,035) в послеоперационном периоде по сравнению с группой мультимодального лечения (Таблица 6.22).

Таблица 6.22 – Частота развития послеоперационных осложнений в основных исследуемых группах после PSM

Показатель	Пациенты			Этапы		
	Группа 0 (63 пациента)	Группа 1 (63 пациента)	p level	Группа 0 (193 этапа)	Группа 1 (278 этапов)	p level
<i>Интраоперационные осложнения</i>	24 [38,1%]	18 [28,5%]	0,345	24 [12,4%]	23 [8,3%]	0,072
Геморрагические	13 [20,6%]	4 [6,3%]	0,035	13 [6,7%]	5 [1,8%]	0,012
Ишемические	11 [17,5%]	14 [22,2%]	0,831	11 [5,7%]	18 [6,5%]	> 0,999

Экстренное вмешательство по поводу развившегося осложнения потребовалось в 21 случае у 15 пациентов (23,9% пациентов, 10,9% этапов) в группе 0 и в 2 случаях у 2 пациентов (3,2% пациентов, 0,7% этапов) в группе 1 (p = 0,001 для пациентов, p < 0,001 для этапов).

По структуре осложнений между этапами проводимого лечения не было установлено отличий между исследуемыми группами. Было зафиксировано 1 кровоизлияние (1,6% пациентов, 0,52% этапов) в группе только эндоваскулярного лечения и ни одного в группе мультимодального лечения (p > 0,999 для пациентов, p = 0,410 для этапов).

Учитывая статистически значимую разницу между группами сравнения в количестве геморрагических послеоперационных осложнений при отсутствии статистически значимой разницы между группами сравнения в количестве интраоперационных геморрагических осложнений дополнительно был проведен анализ общей частоты геморрагических периоперационных осложнений, которые приводили к

инвалидизации пациента или снижению mRS хотя бы на 1 балл (Таблица 6.23). При сравнении полученных данных мы не получили статистически значимой разницы в количестве клинически значимых периоперационных геморрагических осложнений между группами сравнения.

Таблица 6.23 – Частота развития периоперационных геморрагических осложнений с ухудшением состояния пациентов в основных исследуемых группах после PSM

Показатель	Пациенты			Этапы		
	Группа 0 (63 пациента)	Группа 1 (63 пациента)	p level	Группа 0 (193 этапа)	Группа 1 (278 этапов)	p level
Геморрагические осложнения, ассоциированные со снижением mRS	9 [14,3%]	5 [7,9%]	0,396	10 [5,2%]	7 [2,5%]	0,603

6.3. Эффективность и безопасность лечения в группе пациентов с тотальной одноэтапной эмболизацией

Для анализа наиболее «удобных» для эндоваскулярного лечения церебральных артерио-венозных мальформаций, дополнительно к основным группам сравнения мы оценивали эффективность и безопасность проведенного лечения в подгруппе пациентов с радикальной (100%) одноэтапной эндоваскулярной окклюзией мальформации.

6.3.1. Хирургическая эффективность лечения

Общая характеристика хирургической эффективности лечения

В результате проводимого лечения по результатам контрольной ангиографии и на конец периода наблюдения оценивался процент окклюзии мальформации. У всех пациентов данной подгруппы (100%) удалось добиться полного прекращения патологического артерио-венозного сброса за один эндоваскулярный этап. Однако, контрольное обследование через 6 месяцев показало незначительную рекнализацию мальформации у 4 пациентов данной подгруппы (4,3%). Из 4 пациентов с возобновлением кровотока через узел АВМ 2 пациента (50%) отказались от продолжения лечения, 1 пациент (25%) оставлен под динамическое наблюдение в связи с

сомнительным характером реканализации с заполнением дренирующей вены в раннюю венозную фазу, один пациент (25%) приглашен на контроль через 6 месяцев с возможностью проведения очередной эмболизации при сохранении функционирования АВМ.

6.3.2. Оценка клинической эффективности лечения

Динамика неврологического статуса пациентов, как основной показатель клинической эффективности лечения, оценивалась на всех этапах лечения и наблюдения по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Распределение пациентов до и после лечения представлено в Таблице 6.24.

Таблица 6.24 – Состояние пациентов группы полной одноэтапной эмболизации по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)

mRS	До начала лечения	На конец наблюдения
0, n [%]	77 [82,8%]	71 [76,3%]
1, n [%]	9 [9,7%]	16 [17,2%]
2, n [%]	3 [3,2%]	2 [2,2%]
3, n [%]	1 [1,1%]	1 [1,1%]
4, n [%]	3 [3,2%]	1 [1,1%]
5, n [%]	–	0 [0%]
6, n [%]	–	2 [2,2%]

Таким образом, до начала лечения большую часть составляли пациенты без неврологического дефицита или с малым неврологическим дефицитом, почти не мешающим вести нормальный образ жизни – mRS 0–2: 95,7%; n = 89. После лечения и периода наблюдения летальный исход зарегистрирован у 2 пациентов (2,2%), инвалидизация составила 2,2%; n = 2.

6.3.3. Периоперационные осложнения

Всего в группе пациентов с полной одноэтапной эмболизацией мальформации зафиксировано 35 осложнений, что составляет 40,9%. Однако, к новому невро-

логическому дефициту привели только 12 из них, что составляет 12,9% от количества этапов данной подгруппы. В 7 случаях (7,5%) потребовалось экстренное вмешательство по поводу развившегося осложнения.

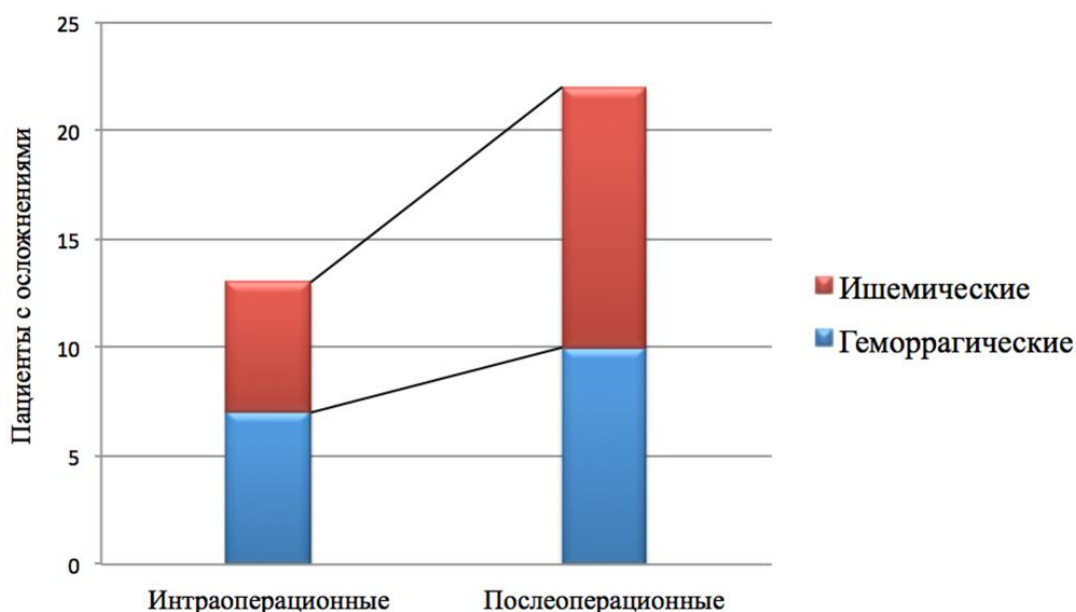


Рисунок 6.6 – Периооперационные осложнения в группе пациентов с полной одноэтапной эмболизацией АВМ

Интраоперационные осложнения

13 интраоперационных осложнений были зафиксированы у 13 пациентов (14,0% пациентов, 14,0% этапов). Доля геморрагических и ишемических осложнений была примерно одинаковой (Таблица 6.25) (доля среди пациентов и этапов – совпадает).

Таблица 6.25 – Частота развития интраоперационных осложнений в когорте пациентов с полной одноэтапной эмболизацией (93 пациента, 93 этапа)

Показатель	Пациенты
Интраоперационные осложнения, n [%]	13 [14,0%]
Геморрагические, n [%]	7 [7,5%]
Ишемические, n [%]	6 [6,5%]

Послеоперационные осложнения

Всего в послеоперационном периоде было зафиксировано 22 осложнения (частота 23,7% пациентов и этапов), чуть больше было зафиксировано ишемических

осложнений (12,9%, n=12), чем геморрагических (10,8%, n=10). Структура осложнений приведена в Таблице 6.24.

Таблица 6.26 – Частота развития послеоперационных осложнений в когорте пациентов с полной одноэтапной эмболизацией (93 пациента, 93 этапа)

Показатель	Пациенты
Послеоперационные осложнения, n [%]	22 [23,7%]
Геморрагические, n [%]	10 [10,8%]
Ишемические, n [%]	12 [12,9%]

6.4. Эффективность и безопасность лечения в группе пациентов с церебральными мальформациями V градации по шкале Spetzler–Martin

Для анализа эндоваскулярного лечения пациентов с наиболее сложными артерио-венозными мальформациями дополнительно к основным группам сравнения мы оценивали эффективность и безопасность проведенного лечения в подгруппе пациентов с условно некурабельными мальформациями (Spetzler-Martin V).

6.4.1. Хирургическая и клиническая эффективность лечения

Среди 24 пациентов с мальформациями V градации по шкале Spetzler – Martin за 10 лет закончили лечение 5 человек (20,8%), из них двое – с тотальной окклюзией (8,3%) (состояние первого до и после лечения – 0 баллов по mRS, второго – 0 баллов mRS до лечения и 3 балла после). Среди троих пациентов с законченным лечением, не достигших тотальной окклюзии, два отказались от дальнейшего лечения (и до, и после лечения mRS 0); у одного финальный этап включал радиохирургическое лечение, после которого балл mRS улучшился с 3 баллов до 0 баллов.

У 19 пациентов (79.2%), продолжающих этапное лечение, было проведено от 1 до 12 последовательных этапов (медиана – 6 этапов). Инвалидизация и динамика неврологического дефицита оценивалась по шкале mRS. Распределение пациентов до и после лечения представлено на Рисунке 6.7. В общей исследуемой подгруппе (24 пациента) был проведен 131 этап лечения, что у 14 (58,3%) пациентов привело

к улучшению исходного состояния или его стабилизации (и до, и после лечения было 0 баллов). У 6 пациентов проводимое лечение не привело к регрессу имевшегося неврологического дефицита (25%), и у 4 пациентов (16,7%) наблюдалось ухудшение исходного состояния минимум на 1 балл (у двух пациентов – на 1 балл, у одного – на 2 и у еще одного – на 3 балла).

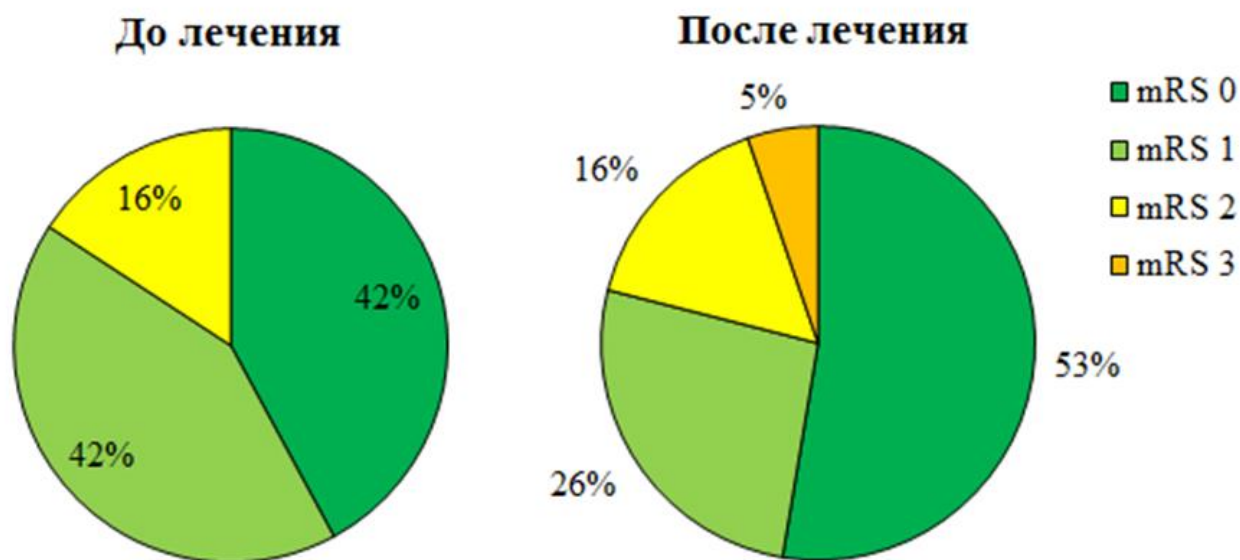


Рисунок 6.7 – Динамика неврологического состояния до и после лечения у пациентов V градации по шкале Spetzler-Martin

6.4.2. Периоперационные осложнения

Интраоперационные осложнения

У 24 пациентов за 131 этап были зафиксировано 10 интраоперационных осложнений у 9 пациентов (37,5% пациентов, 7,6% этапов). Среди интраоперационных осложнений преобладали геморрагические (Таблица 6.27).

Таблица 6.27 – Частота развития интраоперационных осложнений в когорте пациентов с АВМ SM V

Показатель	Пациенты (n = 24)	Этапы (n = 131)
Интраоперационные осложнения, n [%]	9 [37,5%]	10 [7,6%]
Геморрагические, n [%]	7 [29,2%]	7 [5,3%]
Ишемические, n [%]	3 [12,5%]	3 [2,3%]

Послеоперационные осложнения

Всего в послеоперационном периоде было зафиксировано 9 осложнений у 7 пациентов (29,2% пациентов, 6,9% этапов), ишемические послеоперационные осложнения значительно преобладали над геморрагическими. Структура осложнений приведена в Таблице 6.28.

В 1 случае (4,2% пациентов, 0,8% этапов) произошло кровоизлияние между этапами лечения.

Таблица 6.28 – Частота развития послеоперационных осложнений в когорте пациентов с АВМ Spetzler-Martin V

Показатель	Пациенты (n = 24)	Этапы (n = 131)
Послеоперационные осложнения, n [%]	7 [29,2%]	9 [6,9%]
Геморрагические, n [%]	1 [4,2%]	1 [0,8%]
Ишемические, n [%]	6 [25,0%]	8 [6,1%]

6.5. Эффективность и безопасность лечения в группе пациентов с субтенториальной локализацией мальформации

Артерио-венозные мальформации локализующиеся под мозговым наметом и кровоснабжающиеся из сосудов вертебро-базилярного бассейна представляют в настоящее время сложность для эндоваскулярной нейрохирургии в связи с большой функциональной значимостью базальных отделов головного мозга и высоким риском осложнений. Поэтому дополнительно к основным группам сравнения мы оценивали эффективность и безопасность проведенного лечения в подгруппе пациентов, у которых АВМ локализовались в задней черепной ямке.

6.5.1. Хирургическая эффективность лечения

Хирургическая эффективность лечения оценивалась по признаку достижения полного (100%) исключения узла мальформации из кровотока. Это параметр рассчитывался для 31 пациента, закончившего лечения (67,4% от общего количества

пациентов данной подгруппы). Из них у 16 пациентов достигнута тотальная эндоваскулярная эмболизация АВМ (51,6%), у одного пациента (3,2%) проведена одномоментная субтотальная эмболизация и микрохирургическое удаление узла АВМ. Из 16 эмболизированных АВМ на контрольной обследовании зарегистрировано 2 реканализации (12,5%), потребовавшие в дальнейшем лучевого лечения. Всего же 5 пациентам в данной подгруппе проведено лучевое лечение (16,1%), у 2 из которых (40,0%) зафиксировано тотальное тромбирование узла АВМ. Общая радикальность на момент контрольного обследования составляет 54,8% (n = 17).

6.5.2. Клиническая эффективность лечения

Динамика неврологического состояния пациентов оценивалась на каждом этапе лечения и наблюдения по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Распределение пациентов до и после лечения представлено в Таблице 6.29.

Таблица 6.29 – Распределение пациентов по mRS до и после проводимого лечения в подгруппе пациентов с субтенториальными мальформациями

mRS	До начала лечения	На конец наблюдения
0, n [%]	30 [65,2%]	27 [58,7%]
1, n [%]	14 [30,4%]	7 [15,2%]
2, n [%]	1 [2,2%]	1 [2,2%]
3, n [%]	1 [2,2%]	0
4, n [%]	0	0
5, n [%]	0	0
6, n [%]	0	11 [23,9%]

В исследуемой подгруппе, только у 4 (12,9%) пациентов хирургическое лечение привело к улучшению исходного состояния (на 1 балл). Летальный исход зафиксирован у 11 (23,9% от всех пациентов подгруппы) пациентов, что является самой большой летальностью среди всех подгрупп пациентов нашего исследования.

6.5.3. Периоперационные осложнения

Интраоперационные осложнения

В общей сложности 12 интраоперационных осложнений были зафиксированы у 10 пациентов (21,7% пациентов, 8,7% этапов). Среди интраоперационных осложнений преобладали геморрагические (Таблица 6.30).

Таблица 6.30 – Частота развития интраоперационных осложнений в когорте пациентов с субтенториальными АВМ

Показатель	Пациенты (n = 46)	Этапы (n = 138)
Интраоперационные осложнения, n [%]	10 [21,7%]	12 [8,7%]
Геморрагические, n [%]	8 [17,4%]	8 [5,8%]
Ишемические, n [%]	2 [4,3%]	4 [2,9%]

Послеоперационные осложнения

Всего в послеоперационном периоде было зафиксировано 23 осложнения у 21 пациента (частота 45,7% пациентов, 16,7% этапов). Структура осложнений приведена в Таблице 6.31. Не было зафиксировано ни одного случая осложнений между этапами лечения.

Таблица 6.31 – Частота развития послеоперационных осложнений в когорте пациентов с субтенториальными АВМ

Показатель	Пациенты (n = 46)	Этапы (n = 138)
Послеоперационные осложнения, n [%]	21 [45,6%]	23 [16,7%]
Геморрагические, n [%]	7 [15,2%]	8 [5,8%]
Ишемические, n [%]	14 [30,4%]	15 [10,9%]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Церебральные артерио-венозные мальформации являются, пожалуй, одной из самых сложных для диагностики и лечения патологий головного мозга, представляющей собой порок развития сосудов головного мозга с шунтированием артериальной крови непосредственно в венозную систему минуя капиллярную фазу. При этом формируется узел тонкостенных патологических сосудов, не имеющих признаков ни артерий, ни вен. Неполноценность стенки сосудов АВМ обуславливает возможность развития наиболее опасного клинического проявления данного заболевания – внутричерепного кровоизлияния. В основе патогенеза других клинических проявлений (эписиндром, очаговый неврологический дефицит) лежит ишемическое обкрадывание окружающих структур головного мозга.

В международной нейрохирургической практике показания к лечению церебральных АВМ определяются на основании анализа клинического течения болезни и сравнения риска хирургического вмешательства с риском естественного течения заболевания. Абсолютным показанием к хирургическому вмешательству считается наличие в анамнезе верифицированного кровоизлияния. Другие клинические проявления АВМ, такие как эпилептический синдром, неврологический дефицит и головные боли являются относительными показаниями. Опубликованные результаты исследования ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) [179] призывали ряд авторов отказаться от лечения пациентов с бессимптомными АВМ [18, 145, 201, 221]. Однако, исследование подверглось обильной критике со стороны нейрохирургов [84, 122, 197, 222], отметивших что, хотя кратковременный риск вмешательства весьма высок, крайне важно оценивать пожизненный суммарный риск разрыва асимптомной мальформации (особенно у молодых пациентов), особенно у молодых пациентов [141].

В нашей серии наблюдений показания к лечению и выбор метода лечения определялись на основании не только результатов мировых проспективных исследований, рекомендаций международных протоколов, но также на основании результатов собственных научных исследований и внутренних протоколов «клиники

Мешалкина». Оценивались не только клиническое состояние пациентов и тип течения АВМ, но и ангиоархитектоника мальформации (наличие факторов, ассоциированных с высоким риском разрыва: глубинное расположение, глубокий венозный дренаж, наличие прямых фистул в структуре мальформации, потоковые аневризмы), изменения церебральной гемодинамики и куммулятивный риск неблагоприятных исходов естественного течения заболевания (3-4% ежегодный риск разрыва мальформации за 20 лет жизни пациента может достигнуть 80%), а также необходимость пациентам соблюдать физические ограничения, снижающие качество жизни ряда пациентов. В своей практике мы не отказались от эмболизации пациентов с эпилептическим типом течения заболевания [69], так как при оценке результатов лечения в данной группе отчетливо видно положительное влияние эмболизации на частоту и выраженность приступов (у 93,3% пациентов с эписиндромом в нашей серии наблюдений отмечен значимый регресс симптомов эпилепсии). Таким образом, хотя основной целью лечения пациентов с артерио-веновыми мальформациями является снижение вероятности кровоизлияния, также важно следить за качеством жизни пациентов.

Поставленных целей возможно достичь при полном выключении АВМ из кровотока, а в случаях, когда это чревато высоким риском осложнений (при мальформациях высоких градаций) - выключением наиболее опасных компартментов, глубоких, а также содержащих фистулы и аневризмы.

Используемые в настоящее время методы лечения церебральных артерио-венозных мальформаций варьируются в зависимости от ангиоархитектоники, локализации и типа клинического течения заболевания. Для некоторых АВМ целесообразней использовать симптоматическое лечение, для других – микрохирургическое удаление, радиохирургическую абляцию, эндоваскулярную эмболизацию либо различные сочетания этих трёх методик. Немаловажным фактором в выборе методики лечения является также степень развития модальности в каждом конкретном медицинском центре.

На данный момент, не существует идеального универсального метода лечения пациентов с церебральными АВМ, оптимальным является их комбинация в зависимости от состояния пациента и характеристик АВМ. В ряде случаев, акцент может быть сделан на микрохирургию или радиохимию, с использованием эмболизации, только как подготовительного этапа, уменьшающего размеры АВМ и снижающего риски основной операции. В других ситуациях оптимально использовать эмболизацию в качестве основной куративной модальности лечения, переходя на микрохирургию или радиохимию только при невозможности безопасной эмболизации всего узла мальформации. Для разработки единого алгоритма необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и самой АВМ, а также преимущества и недостатки каждого из комбинируемых методов лечения. Микрохирургия является высоко радикальной, но наиболее травматичной методикой. Радиохимию имеет отсроченный эффект и наиболее безопасна на момент процедуры, однако, подходит только для маленьких низкопоточковых АВМ и не обладает высокой радикальностью (а самое главное - в течении первых двух лет после облучения возрастает риск кровоизлияния). Эндovasкулярная хирургия является наиболее динамично развивающимся методом, в котором постоянно появляются новые техники и новые инструменты. Радикальность растет, число осложнений снижается. Все это позволяет рассматривать её как куративную опцию в схемах мульти-модального лечения.

Таким образом, целью данного исследования стало улучшение результатов лечения пациентов с церебральными артерио-венозными мальформациями путем разработки эффективного и безопасного алгоритма применения всех существующих в настоящее время модальностей.

Всего в данное исследование вошли 474 пациента с интракраниальными АВМ, получившие лечение в Центре ангионеврологии и нейрохирургии «Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина» за период 2011–2017 годы. В основу лег проспективный когортный дизайн исследования с подбором группы сравнения из ретроспективной базы данных.

Необходимо иметь в виду, что ретроспективный подбор контрольной группы вносит ряд ограничений в уровень доказательности полученных результатов и их трактовку. Для снижения вероятности статистических ошибок отбора, нами была проведена псевдорандомизация по методике “Propensity score matching”, позволившая выровнять группы по таким параметрам как диаметр сосудов мальформации, преимущественный тип кровоснабжения (транзиторный либо терминальный), наличие интранидальных фистул и интранидальных аневризм, размер узла мальформации. Несмотря на значительную потерю в количестве пациентов (в итоговые группы сравнения вошло по 63 пациента), использование данной методики позволило исключить из сравнения пациентов с «уникальными» для одной из групп физиологическими особенностями узла артерио-венозной мальформации, тем самым избежать сравнения заведомо несопоставимых клинических случаев и, соответственно, повысить уровень доказательности исследования.

Сравнение количественных показателей в группах с разным исходом проведено с использованием U-теста Манна – Уитни (при попарном сравнении) и теста Краскела – Уоллиса (при множественном сравнении), качественных показателей – с помощью критерия согласия хи-квадрат Пирсона. Тест χ^2 или критерий Фишера были использованы для сравнения категориальных переменных. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ R-Studio версия 1.0.136 (Free Software Foundation, Inc., Бостон, США) с R-пакетами версии 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия).

Фундаментом диссертационной работы стало гемодинамическое исследование церебральных артерио-венозных мальформаций, в котором отображены основные физические принципы функционирования артерио-венозных шунтов в качестве математических расчетов и экспериментальной модели. В основу исследования легла доплерометрия церебральной гемодинамики. При использовании 0,014 дюймового диагностического проводника ComboWire (Volcano, Philips, Нидерланды) проводилось измерение скорости кровотока и давления (датчики в дистальной части проводника) в различных сегментах артериальной и венозной частей церебральных артерио-венозных мальформаций до и после каждого этапа лечения. Полученные данные

легли в основу построения гемодинамической модели церебральной артерио-венозной мальформации и создания гемодинамически-обусловленной стратегии эндоваскулярного лечения АВМ головного мозга, а также позволило создать «способ интраоперационного доплерографического контроля радикальности эмболизации артерио-венозных мальформаций» (патент №2511235 от 04.06.2012).

Основное внимание в исследовании гемодинамики АВМ обращено на поведение удельной нагрузки на структурные элементы АВМ, которая является интегральной величиной, отражающей риски периоперационного разрыва АВМ. Математическое моделирование показало, что по мере эмболизации мальформации удельная нагрузка возрастает, причем тем быстрее, чем больший процент эмболизации достигнут. Рост удельной нагрузки является нелинейным и носит квадратичный характер. В исследованиях на модели АВМ выяснено, что относительная удельная нагрузка в процессе эмболизации возрастает при эмболизации и фистульной, и рацемозной частей АВМ. Однако, при эмболизации фистулы нагрузка всегда возрастает гораздо быстрее. При этом оказалось, что первоочередная эмболизация фистулы приводит к меньшему в четыре раза росту нагрузки по сравнению с эмболизацией фистулы на завершающем этапе операции.

Для верификации теоретических выводов нами были проведены расчеты поведения удельной нагрузки на основании клинических данных, полученных в результате интраоперационных измерений. За анализируемый период были проведены 11 измерений для 9 пациентов и отобраны 4 пациента с тотальной эмболизацией, для которых были построены графики максимальной и минимальной нагрузок.

Из сравнения графиков можно сделать важный вывод: по мере эмболизации общая нагрузка на АВМ падает в связи с уменьшением расхода через АВМ. В то же время, уменьшается объем АВМ, входящий в знаменатель формулы для удельной нагрузки. Измерения показывают, что объем АВМ убывает быстрее, чем нагрузка. В результате величина удельной нагрузки повышается, причем резкое возрастание удельной нагрузки начинается при достижении 60–80% эмболизации АВМ. Это объясняет наблюдаемую в клинике тенденцию к разрыву субтотально

эмболизированных АВМ.

Полученные в итоге данные легли в основу построения гемодинамической модели церебральной артерио-венозной мальформации и создания гемодинамически-обусловленной стратегии эндоваскулярного лечения АВМ головного мозга:

1. Лечение следует начинать с выключения фистульного компонента.
2. В случаях, когда выключение высокопоточковой фистулы приводит к выраженной ангиографической перестройке, следует, независимо от размеров АВМ, ограничиться на данном этапе выключением фистулы.
3. Одноэтапная эмболизация допустима при мальформациях I-II градаций по классификации Spetzler –Martin, а также небольших АВМ глубокой локализации класса В.
4. При мальформациях средних и крупных размеров лечение должно быть этапным, причем, за одну сессию не следует выключать более 60% объема АВМ.
5. Приоритетными в выключении, помимо фистульных компонентов, являются компартменты АВМ, содержащие интранидальные аневризмы, как потенциальные источники геморрагических осложнений.
6. При достижении субтотального тромбирования АВМ необходимо стремиться довести эмболизацию до конца; при невозможности добиться полного выключения АВМ эндоваскулярным методом следует в ближайшее время прибегнуть к микрохирургическому удалению или радиохирургическому лечению. Последнее менее предпочтительно из-за отсроченного эффекта и должно рассматриваться по остаточному принципу.

Мы все эндоваскулярные операции проводили в специализированной рентген-операционной в условиях общей анестезии. Доступ в сосудистое русло осуществлялся пункцией бедренной артерии с устновкой интродьюсера 6F, (редко пункция лучевой артерии, в исключительных случаях доступ осуществлялся через сонную артерию). В обязательном порядке на каждом этапе эндоваскулярного лечения проводилась селективная ангиография всех церебральных бассейнов, для чего направляющий катетр 6F поочередно устанавливался в магистральные брахио-

цефальные артерии. Дистальный доступ использовался редко при выраженной извитости шейного сегмента целевого бассейна (не более 4% операций) При необходимости венозного доступа чаще выполнялась пункция бедренной вены с установкой 90 см интродьюсера до яремной вены. Прямая пункция яремной вены осуществлялась при высоком риске фиксации микрокатетера в дренирующей вене с невозможностью его удаления (в таком случае микрокатетер обрезался на уровне интродьюсера и оставлялся в яремной вене без влияния на церебральную гемодинамику).

Для катетеризации афферентов АВМ использовались потоковые микрокатетеры, размером 1,2–1,8 F и микропроводники, размером 0,007–0,010 дюйма. В качестве эмболизирующего материала только неадгезивные композиции использовались при проведении 940 этапов (79,9% всех эндоваскулярных этапов), только адгезивные цианакрилатные композиции - при проведении 201 этапов (15,3% всех эндоваскулярных этапов).

Клеевые композиции применяются преимущественно в двух случаях:

1. Эмболизация прямых интранидальных фистул. При таком сценарии эмболизации микрокатетер устанавливается непосредственно перед фистулой. Концентрацию адгезивной композиции оперирующий хирург определяет на основании скорости пассажа контрастного вещества на суперселективной ангиографии и эмпирического опыта.

2. Эмболизация остаточной части узла при невозможности интранидальной микрокатетеризации (например, при наличии единичных крайне извитых остаточных афферентов). В таком случае баллистические свойства адгезивных композиций в терминальных разведениях обеспечивают заполнение остаточной части даже когда микрокатетер находится на удалении от узла.

Неадгезивные композиции являются основным материалом используемым для эмболизации АВМ. В зависимости от типа мальформации возможно использование как EVOH так и PHEMA эмболизатов, а так же их комбинация. Управляемость методики позволяет использовать её в широком диапазоне анатомических и

физиологических особенностей АВМ. Главными принципами эмболизации являются: интранидальное позиционирование микрокатетера, стремление к тотальному выключению эмболизируемого компартмента, контроль рефлюкса, постоянный субтракционный флюороскопический контроль (т.н. “zero-roadmap”) и поэтапный ангиографический контроль. Этап завершается при одном из трёх условий:

1. Достижение тотальной эмболизации целевого компартмента;
2. Появление признаков злокачественной перестройки кровотока в АВМ (стагнация контрастного вещества в узле и дренирующих венах);
3. Возникновение осложнения.

В ситуациях, когда АВМ снабжается исключительно транзиторными функционально значимыми афферентами либо некатетеризируемыми мелкими афферентами, мы прибегаем к технике трансвенозной эмболизации, при условии солитарного венозного дренажа.

Техника и тактика эмболизации практически не зависят от локализации АВМ и типа дренирования, однако, имеют большое значение размер АВМ (определяет количество этапов) и наличие фистульной части (необходимо первым этапом выключать фистулу, используя клеевую композицию). Для выбора тактики лечения в нашей серии наблюдений использовалась авторская система градаций «SVEF», где S – размер мальформации (1 – до 3х см, 2 – от 3 до 6 см, 3 – более 6 см), V – тип дренирования (0 – дренаж в систему поверхностных вен, 1 – наличие дренирования в систему глубоких вен), E – локализация узла мальформации (0 – функционально незначимые зоны мозга, 1 – функционально значимые зоны мозга), F – наличие прямой фистулы (0 – прямой фистулы нет, 1 – выявлена прямая фистула).

При том, что радикальность эмболизации АВМ в нашей серии наблюдений очень высока и достигает 60%, по-прежнему остаётся значительная группа пациентов, для которых излечение с применением только эмболизации недостижимо. В большинстве данных случаев финальный этап выполняется комбинированным способом: в течение одного наркоза проводится максимально возможная эмболизации с последующим одномоментным удалением узла мальформации.

В некоторых случаях микрохирургическое вмешательство проводится без предшествующего финального этапа эмболизации. Потребность в открытом удалении мальформации может возникнуть в следующих случаях:

- разрыв узла мальформации во время эмболизирующего вмешательства, вне зависимости от выключенного объёма. Исключением служат ситуации, в которых удаётся достичь прекращения кровотечения методом эмболизации, при отсутствии злокачественных признаков гемодинамической перестройки по данным ЦАГ и значимого масс-эффекта по данным компьютерной томографии;
- стагнация контрастного вещества в сети АВМ на интраоперационной контрольной ангиографии после этапа эмболизации;
- выключение венозного дренажа одного и более компартментов, с сохранением сети мальформации и афферентов.

В случаях, когда тотальной эмболизации не удаётся достичь ввиду особенностей архитектоники мальформации, а риск неврологического дефицита при открытой хирургии высок, мы прибегаем к радиохирургии. Данная методика является хорошей опцией для большинства случаев реканализации после тотальной эмболизации, либо удаления мальформации.

В нашей серии наблюдений из 330 пациентов, закончивших лечение, у 257 пациентов (77,9% законченных случаев) достигнуто тотальное выключение мальформации, подтвержденное данными контрольной церебральной ангиографии. Причем у 194 пациентов (58,8% законченных случаев) радикального излечение удалось добиться исключительно эндоваскулярным методом, у 37 пациентов (11,2% законченных случаев) потребовалось радикальное микрохирургическое иссечение остаточной сети мальформации. Также полная окклюзия АВМ зафиксирована у 26 (7,9% законченных случаев) из 45 пациентов (9,5% общей когорты пациентов) после стереотаксического лучевого лечения.

Интересным фактом является 95% радикальность дополнительного микрохирургического лечения (2 пациента после неполного иссечения мальформации были

в последующем облучены) и 57,8% радикальность дополнительного лучевого лечения (продолженное тромбирование облученных мальформаций може в будущем увеличить этот процент) церебральных артерио-венозных мальформаций.

В нашей серии наблюдений всего зафиксировано 255 осложнений, что составило 18,3% от общего количества проведенных этапов. Однако, клинически значимыми (то есть приводящими к появлению или нарастанию неврологического дефицита) были только 167 осложнений (12,0% от общего количества этапов), причем стойкий дефицит сохранился после 92 осложнений (6,5% от общего количества этапов). Также неоспоримым является факт, что наиболее эффективна и безопасна эмболизация малых АВМ конвекситальной локализации.

При лечении пациентов с АВМ глубинного расположения и при локализации узла мальформации в функционально значимой зоне коры головного мозга возможности микрохирургии значительно ограничены. Однако, этапная эмболизация таких мальформаций при правильной интранидальной технике эффективна и радикальна, так как выключается только клубок патологически измененных сосудов, которые всегда функционально не значимы. При этом все «здоровые» сосуды, питающие функционально значимые зоны мозга, сохраняются.

Эмболизация также эффективна при лечении пациентов с наиболее разнородной градацией АВМ - Spetzler-Martin III. Особенно это касается небольших (менее 3 см) мальформаций расположенных в функционально значимых зонах, с глубоким дренажем, или более крупных (3 - 6см) мальформаций расположенных в функционально не значимых зонах, но с глубоким дренажем, для которых можно одновременно использовать и трансартериальный и трансвенозный доступы (так называемая kissing техника, для которой характерна высокая радикальность).

Радикальность эмболизации крупных мальформаций Spetzler-Martin IV-V невысокая и в большинстве случаев паллиативная, Однако, даже при мальформациях таких градаций возможно проведение эмболизации, позволяющей в последующем провести стереотаксическое радиохирургическое облучение, или значительно снизить кровоток в теле АВМ, переведя мальформацию из категории неоперабельных

в категорию хирургически доступных АВМ. В наблюдениях, когда проводится паллиативная эмболизация необходимо выявлять при суперселективной ангиографии и выключать наиболее опасные части АВМ, которые потенциально могут быть источниками кровоизлияния. К таким частям АВМ относятся прямые фистулы и интранидальные аневризмы. После выключения наиболее опасных частей мальформации необходимо оценить ее операбельности и в тех наблюдениях, когда АВМ технически возможно эмболизировать тотально, либо уменьшить размеры до доступных для микрохирургии или радиохирургии, продолжать лечение. Если размеры и ангиоархитектоника АВМ не позволяют лечить ее радикально, частичную эмболизацию проводить не стоит, так как уменьшение объёма рацемозной части АВМ может повысить риск отдаленного кровоизлияния.

С другой стороны, при лечении крупных, но хирургически доступных для удаления АВМ SM III, часть этих мальформаций возможно эффективно эмболизировать радикально, прибегая к микрохирургии при невозможности выключить АВМ быстро и безопасно для пациента. Открытое удаление узла мальформации следует провести непосредственно после эмболизации (не пробуждая пациента) при значительном затруднении венозного оттока с высокими рисками прорывного кровоизлияния. Если же сохранен достаточный венозный отток от функционирующей части АВМ, то возможно отсроченное проведение микрохирургии.

Следует отметить, что плановое микрохирургическое удаление частично или субтотально эмболизированных мальформаций технически гораздо проще первичной микрохирургии АВМ, и проходит, как правило, более быстро и без выраженной кровопотери, тракционной травмы мозга, может быть выполнено как опытным нейрохирургом, так и достаточно молодым врачом, не имеющим большого опыта первичного удаления АВМ.

При невозможности тотальной эмболизации хирургически недоступных мальформаций SM III возможно применить стереотаксическую радиохирургию, которая достаточно эффективна при технически правильно выполненной эмболизации. Выключать такие АВМ нужно не «пятнами» или «островками», а слоями,

которые в итоге представляют собой сплошной конгломерат эмболизата, и оставшаяся не эмболизированная часть АВМ представляет собой единый узел, легко доступный для предлучевой разметки.

Нами получены хорошие результаты лечения пациентов с эпилептическим типом течения АВМ в отношении контроля над эпилептическими приступами после комбинированного лечения (у 93,3% пациентов с эписиндромом проведенное лечение привело к снижению частоты и интенсивности приступов, при этом у 59% пациентов приступы купировались полностью). Радикальность выключения АВМ имела статистическую значимость для свободы от приступов: тотальное выключение позволяла обеспечить лучший контроль над приступами в сравнении с парциальной эмболизацией. Кроме того, по результатам лечения наших пациентов мы имели более низкий процент эпилепсии *de novo* в сравнении с литературными данными.

Результатом исследования стала разработка научно и статистически обоснованной тактики мультимодального лечения артерио-венозных мальформаций (Рисунок 7.1)

Проведенное сравнение группы пациентов, пролеченных в соответствии с разработанным нами алгоритмом мультимодальной тактики, и группы пациентов, которые получали лечение с изначальным прицелом на достижение тотальной окклюзии, выявило значимо более низкую частоту возникновения периперационных и послеоперационных осложнений, а также значимо большую вероятность достижения полного ангиографического исцеления у пациентов из группы мультимодального лечения.

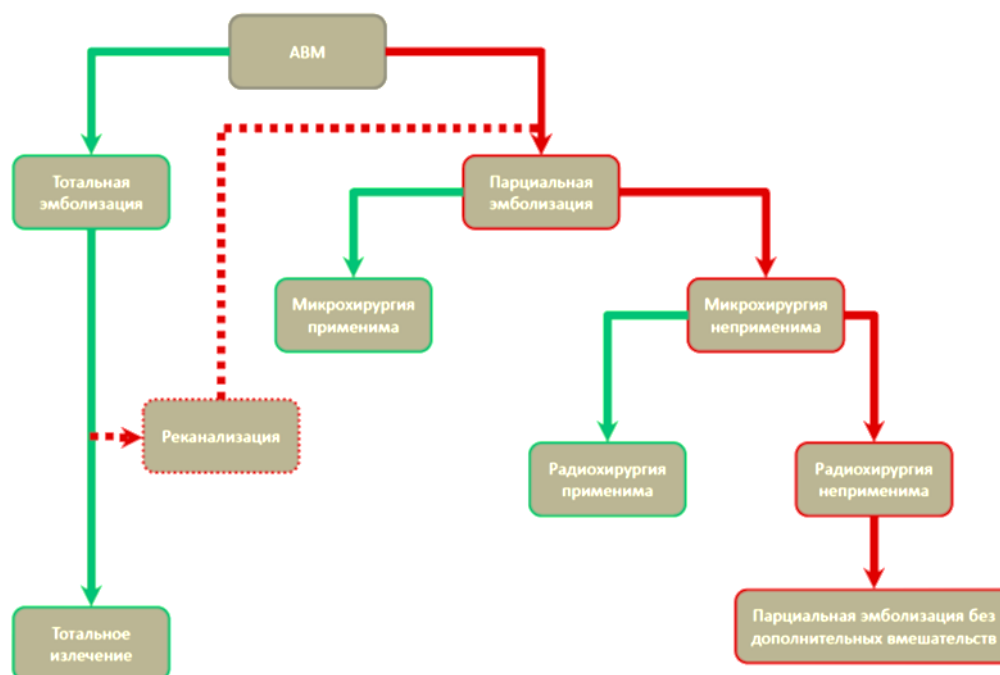


Рисунок 7.1 – Схема мультимодального лечения церебральных артерио-венозных мальформаций

В современной литературе есть два, условно диаметральных взгляда на мультимодальное лечение артерио-венозных мальформаций. Consoli с соавторами [53] считают эндоваскулярную эмболизацию ведущей модальностью лечения артерио-венозных мальформаций и в собственной серии, включающей 84 пациента, демонстрируют весьма низкий уровень инвалидизации (4,7% – 4 из 84 пациентов) и хирургической летальности (2,3% – 2 из 84 пациентов), Однако, относительно низкое число пациентов мешает авторам сделать уверенные выводы. В нашем алгоритме мультимодального лечения артерио-венозных мальформаций эндоваскулярная эмболизация также играет ведущую роль и позволяет добиться выключения узла в большинстве случаев без применения других модальностей, Однако, проведённый нами сравнительный анализ чётко демонстрирует высокую вероятность развития клинически значимых осложнений связанных с эмболизацией в случае, когда изначально преследуется тотальная эндоваскулярная окклюзия узла.

Другие авторы считают эмболизацию сугубо вспомогательной методикой в составе мультимодального лечения и основной упор предлагают делать на микрохирургическое удаление узла [219, 220], а целью эмболизации делать выключение

опасных участков мальформации для обеспечения безопасной резекции узла. Недостаток данной тактики видится нам в заведомом ограничении радикальности эндоваскулярного лечения, что подвергает большее число пациентов необходимости микрохирургического вмешательства и связанных с ним рисков в том числе – косметической деформации, что не может найти отражения в модифицированной шкале Рэнкина, что, несомненно, меняет качество жизни. Так же, авторы считающие микрохирургию ведущей модальностью лечения априори переводят целый ряд пациентов с хирургически недоступными мальформациями в категорию условно некурабельных [118], что значительно снижает общую радикальность лечения. По сути, такое лечение является мономодальным, поскольку две другие методики расцениваются только в качестве неоадьювантных вмешательств для операбельных пациентов и паллиативной помощи для остальных.

Однако, даже среди авторов, строго ориентированных на микрохирургическое удаление узла, возникают предложения о применении мультимодальной тактики с различной комбинацией методик для глубинно расположенных артерио-венозных мальформаций [223], что лишний раз подчёркивает несостоятельность мономодального подхода в лечении данной патологии.

Поскольку радиохирургия негласно считается адьювантным методом всеми специалистами, первично консультирующими пациентов с артерио-венозными мальформациями (неврологи, нейрохирурги, нейроинтервенционные радиологи), вариантов мультимодального лечения с основным упором на радиохирургию на сегодняшний день нет. Однако, стоит понимать, что постоянное развитие методов стереотактически-ориентированной лучевой терапии, возможность стажирования этапов облучения, внедрение в специальность смежных специалистов, делают появление такого алгоритма весьма возможным.

Грамотное определение максимально возможного объёма эндоваскулярного выключения узла артерио-венозной мальформации, необходимости последующей резекции субтотально эмболизированной мальформации либо стереотаксического облучения остаточной сети АВМ; выявление пациентов, которым безопасно лишь

оказание паллиативной помощи, а также адекватная оценка риска каждой из модальности для каждого варианта мальформации в своём лечебном учреждении, является залогом успешного использования тактики мультимодального лечения артерио-венозных мальформаций головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Построенная математическая модель гемодинамики артерио-венозных мальформаций дала возможность разработать и обосновать принципы эндоваскулярного лечения мальформаций. Гемодинамическая модель мальформации, в сочетании с анализом результатов исследования, позволила достичь наиболее высокую радикальность эмболизации и снизить количество осложнений.

2. Полученные результаты исследования показали куративность эмболизации церебральных артерио-венозных мальформаций, продемонстрировав малотравматичность (mRS 0–2 в 88,2% законченных случаев), радикальность (полное эндоваскулярное выключение мальформации из кровотока в 58,8% законченных случаев) и безопасность (тяжелые осложнения в 6,5% наблюдений) методики эндоваскулярного вмешательства.

3. Разработанная шкала SVEF позволяет планировать тактику эффективной и безопасной эмболизации церебральных артерио-венозных мальформаций всех градаций по шкале Spetzler–Martin.

4. Предложенный алгоритм комбинированного лечения пациентов с артерио-венозными мальформациями головного мозга (дополнение эндоваскулярного метода микрохирургическим и радиохирургическим) позволил эффективно (полное выключение мальформации из кровотока в 93,7% наблюдений) и безопасно (mRS 0–2 в 96,8% наблюдений) достичь радикального результата у пациентов после частичной или субтотальной эмболизации.

5. Доказана эффективность эндоваскулярных технологий и комбинированного лечения в контроле симптоматической эпилепсии у больных с церебральными артерио-венозными мальформациями. Отмечен значительный регресс симптомов до 1-2-го класса по шкале Engel в 93,3% наблюдений субтотального и тотального выключения мальформаций.

6. Эмболизация опасных частей АВМ пациентам, у которых достижение полного выключения узла артерио-венозной мальформации головного мозга из крово-

тока невозможно (IV-V градаций по шкале Spetzler–Martin и некоторые мальформации субтенториальных и глубоких локализаций), позволяет уменьшить риск кровоизлияния.

7. Многофакторный регрессионный анализ результатов лечения выявил ангиографические и клинические предикторы значимых осложнений и достижения высокой радикальности эмболизации. Высокая частота периоперационных осложнений в основном ассоциирована с большим размером мальформации ($p=0,02$), локализацией мальформации в функциональной значимой зоне ($p=0,036$), глубокой ($p=0,04$) и субтенториальной локализацией ($p=0,002$) мальформации, наличием потоковых аневризм ($p=0,004$), сопутствующей гипертонической болезнью ($p=0,001$), ассоциированным кровоизлиянием в анамнезе ($p=0,005$). Значимыми предикторами радикального лечения являются малый размер мальформации ($p=0,006$), низкая градация по шкале Spetzler–Martin ($p<0,001$), отсутствие варикоза дренирующих вен ($p=0,047$) и локализация мальформации в недоминантной полушарии головного мозга ($p=0,005$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эмболизация является основным методом лечения церебральных артерио-венозных мальформаций любой градации и локализации, ввиду высокой радикальности, минимальной инвазивности и возможности при необходимости разбить лечение на этапы.

2. Безопасный и эффективный гемодинамический алгоритм эмболизации церебральных АВМ:

– При наличии в структуре АВМ прямой фистулы, первым этапом необходимо эмболизировать её. В связи с выраженной перестройкой гемодинамики после выключения фистулы, не рекомендуется в этот же этап эмболизировать рацемозную часть; безопаснее разбить лечение на этапы;

– Если в структуре АВМ присутствуют гемодинамически связанные с ней аневризмы, рекомендуется эмболизировать их на первом этапе лечения, так как гемодинамические перестройки могут привести к их разрыву;

– Одноэтапная эмболизация допустима при мальформациях I-II градаций по шкале Spetzler–Martin; лечение более крупных АВМ рекомендуется разбивать на этапы. Решающим в разделении эмболизации на этапы является объем узла мальформации и наличие/отсутствие прямой фистулы и других признаков высокого потока, калибр сосудов;

– При наличии в структуре мальформации сосудов разного калибра вначале нужно эмболизировать крупнососудистую часть, затем окклюзировать более мелкие сосуды

– При этапном лечении артерио-венозных мальформациях средних и крупных размеров за одну сессию не следует превышать выключения 60% объема мальформации.

3. В случае необходимости эмболизацию можно дополнить микрохирургическим или радиохирургическим методом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВМ – артерио-венозная мальформация
ВББ – вертебробазилярный бассейн
ВГА – верхняя гипофизарная артерия
ВМА – верхняя мозжечковая артерия
ВПШ – вентрикуло-перитонеальный шунт
ВСА – внутренняя сонная артерия
ДИ – доверительный интервал
ДКТЧ – декомпрессионная трепанация черепа
ЗМА – задняя мозговая артерия
ЗНМА – задняя нижняя мозжечковая артерия
ЗСА – задняя соединительная артерия
КПТЧ – костно-пластическая трепанация черепа
КТ – компьютерная томография
ММЛ – мультимодальное лечение
МРТ – магнитно-резонансная томография
НВД – наружный вентрикулярный дренаж
НСА – наружная сонная артерия
НХО – нейрохирургическое отделение
ОА – основная артерия
офт – офтальмический сегмент внутренней сонной артерии
ПА – позвоночная артерия
ПСА – передняя соединительная артерия
ПХА – передняя хороидальная артерия
ПМА – передняя мозговая артерия
САК – субарахноидальное кровоизлияние
СМА – средняя мозговая артерия
ТКДС – транскраниальная доплероскопия

ЦАГ – церебральная ангиография

ЦАиНХ – центр Ангионеврологии и Нейрохирургии

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭВХ – эндоваскулярная хирургия

ЭЭГ – электроэнцефалография

GOS – Glasgow Outcome Scale (шкала исходов Глазго)

H&H – Hunt-Hess Classification (Классификация Ханта и Хесса)

ISAT – International Subarachnoid Aneurysm Trial (международное исследование субарахноидальных аневризматических кровоизлияний)

mRS – modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина)

OR – odds ratio (отношение шансов – ОШ)

PSM – Propensity Score Matching (Сопоставление баллов склонности)

RR – Raymond-Roy Classification (Классификация Реймонда-Роя)

SM – Spetzler-Martin Classification (Классификация Спецлера-Мартина)

SPC - Spetzler-Ponce Classification (Классификация Спецлера-Понса)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гайдар, Б. В. Диагностика артерио-венозных мальформаций головного мозга методом транскраниальной доплерографии (возможности комплексной неинвазивной нейросонорадиологической диагностики) / Б. В. Гайдар, В. А. Хилько, В. Е. Парфенов [и др.] // Вестник Хирургии имени И.И. Грекова. – 1995. – № 154 (4–6). – С. 88–91.
2. Гайдар, Б. В. Диагностика артерио-венозных мальформаций головного мозга методом транскраниальной доплерографии (Допплерографическая семиотика артерио-венозных мальформаций) / Б. В. Гайдар, В. А. Хилько, В. Е. Парфенов [и др.] // Вестник Хирургии имени И.И. Грекова. – 1995. – № 154 (3). – С. 91–96.
3. Гайдар, Б. В. Роль транскраниальной доплерографии в оптимизации лечебной тактики при артерио-венозных мальформациях головного мозга с учетом функционального состояния церебральной гемодинамики / Б. В. Гайдар, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов // Медицинская техника. – 1998. – № 6. – С. 3–7.
4. Коновалов, А. Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / А. Н. Коновалов, В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин. – М. : Видар, 1997. – 471 с.
5. Мацко, Д. Е. Рацемозные артерио-венозные ангиомы (мальформации) головного мозга / Д. Е. Мацко, А. Г. Коршунов, П. И. Никитин // Архив патологии. – 1999. – № 3. – С. 30–35.
6. Медведев, Ю. А. Аневризмы и пороки развития сосудов головного мозга: Этиология. Патогенез. Классификация. Патологическая анатомия : в 2 томах / Ю. А. Медведев, Д. Е. Мацко. – СПб. : РНХИ, 1993.
7. Парфенов, В. Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению артерио-венозных мальформаций центральной нервной системы / В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов, Ш. Ш. Элиава [и др.] – М., 2014. – 34 с.
8. Рябухин, В. Е. Хирургия аневризм головного мозга / В. Е. Рябухин, А. Б. Климов, К. Ю. Орлов, В. В. Крылов. – Б.м., 2012. – Т. I.
9. Сербиненко, Ф. А. Окклюзия баллоном кавернозного отдела сонной артерии как метод лечения каротидно-кавернозных соустьев / Ф. А. Сербиненко // Вопросы нейрохирургии. – 1971. – № 35 (6) – С. 3–9.
10. Таланов, А. Б. Биофизические принципы функционирования артерио-венозных мальформаций головного мозга : дис. д-ра мед. наук : 14.00.28 / А.Б. Таланов – Москва, 2009. – 153 с.
11. Угрюмов, М. В. Итоги и перспективы использования клеточных технологий в лечении неврологических заболеваний / М. В. Угрюмов, А. Н. Коновалов, Е. И. Гусев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2004. – № 11. – С. 8–17.

12. Хилько, В. А. Эмболизация артерио-венозных аневризм полистироловыми шариками / В. А. Хилько // Вопросы нейрохирургии. – 1969. – № 33 (1). – С. 22–26.
13. Элиава, Ш.Ш. Артерио-венозные мальформации головного мозга у детей: результаты лечения 376 пациентов / Ш.Ш. Элиава, Ю.В. Пилипенко, С.Б. Яковлев // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. – 2020. – № 84 (2). – С. 22–34.
14. Ai, X. The factors associated with hemorrhagic presentation in children with untreated brain arteriovenous malformation: a meta-analysis / X. Ai, Z. Ye, J. Xu [et al.]. – DOI 10.3171/2018.9.PEDS18262. – PMID: 30544349 // J Neurosurg. Pediatr. – 2018 Nov 30. – Vol. 23 (3). – P. 343–354.
15. Albuquerque, F. C. Transvenous to arterial Onyx embolization / F. C. Albuquerque, A. F. Ducruet, R. W. Crowley [et al.] // Journal of NeuroInterventional Surgery. – Vol. 6 (4). – P. 281–285.
16. Ali, M. J. Recurrence of Pediatric Cerebral Arteriovenous Malformations after Angiographically Documented Resection / M. J. Ali, B. R. Bendok, S. Rosenblatt [et al.] // Pediatric Neurosurgery. – 2003. – Vol. 39 (1). – P. 32–38.
17. Al-Shahi S. R. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults / S. R. Al-Shahi Salman, C. Warlow, P Charles. – Текст : электронный // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006.
18. Al-Shahi, S. R. Outcome After Conservative Management or Intervention for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations / S. R. Al-Shahi, P. M. White, C. E. Counsell // JAMA. – 2014. – Vol. 311 (16). – P. 1661–1669.
19. Altshuler, M. Spontaneous Occlusion of a Complex Brain Arteriovenous Malformation Following Partial Embolization / M. Altshuler, A. H. Liu, R. A. Armonda. – DOI 10.1016/j.wneu.2020.08.139. – PMID: 32841794. // World Neurosurg. – 2020 Dec. – Vol. 144. – P. 136–139.
20. Antkowiak, L. Multimodal Treatment of Pediatric Ruptured Brain Arteriovenous Malformations: A Single-Center Study/ L. Antkowiak, M. Putz, M. Rogalska, M. Mandra. – DOI 10.3390/children8030215. – PMID: 33799749. – PMICD: PMC7998913 // Children (Basel). – 2021 Mar 11. – Vol. 8 (3). – P. 215.
21. Arya, R. Epilepsy phenotypes associated with MAP1B-related brain malformations / R. Arya, C. Spaeth, W. Zhang. – DOI 10.1684/epd.2021.1258. – PMID: 33772511. // Epileptic Disord. – 2021 Apr 1. – Vol. 23 (2). – P. 392–396.
22. Atkinson, R. P. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials / R. P. Atkinson, I. A. Awad, H. H. Batjer [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32 (6). – P. 1430–1442.
23. Baharvahdat, H. Endovascular Treatment for Low-Grade (Spetzler-Martin I-II) Brain Arteriovenous Malformations/ H. Baharvahdat, R. Blanc, R. Fahed [et al.]. – DOI 10.3174/ajnr.A5988. –

PMID: 30792251; – PMICD: PMC7048507 // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2019 Apr. – Vol. 40 (4). – P. 668–672.

24. Baranoski, J. F. Seizure control for intracranial arteriovenous malformations is directly related to treatment modality: a meta-analysis / J. F. Baranoski, R. A. Grant, L. J. Hirsch [et al.] // *Journal of Neurointerventional Surgery* – 2014. – Vol. 6 (9). – P. 684–690.

25. Barnett, G. H. Cerebral circulation during arteriovenous malformation operation / G. H. Barnett, J. R. Little, Z. Y. Ebrahim // *Neurosurgery*. – 1987. – Vol. 20. – P. 836–842.

26. Batjer, H. Intracranial arteriovenous malformations associated with aneurysms / H. Batjer, R. A. Suss, D. Samson // *Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 18 (1). – P. 29–35.

27. Bauer, A. M. Onyx resorbition with AVM recanalization after complete AVM obliteration / A. M. Bauer, M. D. Bain, P. A. Rasmussen // *Interventional Neuroradiology*. – 2015. – Vol. 21 (3). – P. 351–356.

28. Beijnum, J. van. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies / J. van Beijnum, C. E. Lovelock, C. Cordonnier, // *Brain*. – 2009. – Vol. 132 (2). – P. 537–543.

29. Beijnum, J. van. Treatment of Brain Arteriovenous Malformations / J. van Beijnum, H. B. van der Worp, D. R. Buis // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306 (18). – P. 2011–2019.

30. Berenstein, A. Classification of Brain Arteriovenous Malformations / A. Berenstein, P. Lasjaunias // *Surgical Neuroangiography*. – 1992. – P. 1–88.

31. Berenstein, A. Surgical neuroangiography of intracranial lesions / A. Berenstein, I. S. Choi // *Radiologic Clinics of North America*. – 1988. – Vol. 26 (5). – P. 1143–1151.

32. Bergstrand, H. Fefassmissbildungen und Gefassgeschwulste des Gehirns / H. Bergstrand, H. Olivecrona, W. Tonnis. – Leipzig : Georg Thieme, 1936.

33. Berman, M. F. The epidemiology of brain arteriovenous malformations / M. F. Berman, R. R. Sciacca, J. Pile-Spellman [et al.] // *Neurosurgery*. – 2000. – Vol. 47 (2). – P. 389–396 (discussion P. 397).

34. Bervini, D. Surgery for unruptured arteriovenous malformations of the brain is better than conservative management for selected cases: a prospective cohort study / D. Bervini, M. K. Morgan, E. A. Ritson // *Journal of neurosurgery*. – 2014. – Vol. 121. – P. 878–890.

35. Bromberg, J. E. C. Familial subarachnoid hemorrhage: Distinctive features and patterns of inheritance / J. E. C. Bromberg, G. J. E. Rinkel, A. Algra [et al.] // *Annals of Neurology*. – 1995. – Vol. 38 (6). – P. 929–934.

36. Brown, D. Same day embolisation followed by microsurgical resection of brain arteriovenous malformations: a single centre early experience/ D. Brown, C. Graham, A. Smith [et al.]. – DOI

10.1080/02688697.2020.1765972. – PMID: 32419509 // *Br. J. Neurosurg.* – 2021 Feb. – Vol. 35(1). – P. 80–83.

37. Brown, R. D. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota / R. D. Brown D. O. Wiebers, J. C. Torner, W. M. O'Fallon // *Journal of Neurosurgery.* – 1996. – Vol. 85 (1). – P. 29–32.

38. Brown, R. D. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations / R. D. Brown D. O. Wiebers, G. Forbes [et al.] // *Journal of Neurosurgery*– 1988. – Vol. 68 (3). – P. 352–357.

39. Brown, R. D. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions / R. D. Brown D. O. Wiebers, G. S. Forbes // *Journal of Neurosurgery.* – 1990. – Vol. 73 (6). – P. 859–863.

40. Budohoski, K. P. Longitudinal Changes in Size of Conservatively Managed Flow-Related Aneurysms Associated with Brain Arteriovenous Malformations / K. P. Budohoski, M. Mohan, Z. Millar [et al.]. – DOI 10.1016/j.wneu.2021.07.125. – PMID: 34358686 // *World Neurosurg.* – 2021 Oct. – Vol. 154. – P. e754–e761.

41. Burke, R. M. Early obliteration of pediatric brain arteriovenous malformations after stereotactic radiosurgery: an international multicenter study / R. M. Burke, C. J. Chen, D. Ding [et al.]. – DOI 10.3171/2020.4.PEDS19738. – PMID: 32590353// *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2020 Jun 26. – P. 1–8.

42. Burkhardt, J. K. Surgical selection and outcomes among elderly patients with brain arteriovenous malformations/ J. K. Burkhardt, E. A. Winkler, J. S. Catapano [et al.]. – DOI 10.3171/2020.7.FOCUS20464. – PMID: 33512984 // *Neurosurg. Focus.* – 2020 Oct 1. – Vol. 49(4). – P. E9.

43. Burrow, A. M. Is Stereotactic Radiosurgery the Best Treatment Option for Patients with a Radiosurgery-based Arteriovenous Malformation Score ≤ 1 ? / A. M. Burrow M. J. Link, B. E. Pollock // *World Neurosurgery.* – 2014. – Vol. 82 (6). – P. 1144–1147.

44. Cagnazzo, F. Arterial aneurysms associated with arteriovenous malformations of the brain: classification, incidence, risk of hemorrhage, and treatment—a systematic review / F. Cagnazzo, W. Brinjikji, G. Lanzino // *Acta Neurochirurgica.* – 2016. – Vol. 158 (11). – P. 2095–2104.

45. Chen, C. J. Embolization of Brain Arteriovenous Malformations With Versus Without Onyx Before Stereotactic Radiosurgery / C. J. Chen, D. Ding, C. C. Lee [et al.] // *Neurosurgery.* – 2021 Jan 13. – Vol. 88(2). – P. 366–374. – DOI 10.1093/neuros/nyaa370. – PMID: 32860409.

46. Chen, C. J. Seizure outcomes following radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations / C. J. Chen, S. Chivukula, D. Ding [et al.] // *Neurosurgical Focus.* – 2014. – Vol. 37(3). – P. E17.

47. Chen, C. J. Transvenous embolization of brain arteriovenous malformations: a review of techniques, indications, and outcomes / C. J. Chen, P. Norat, D. Ding [et al.]. – DOI 10.3171/2018.3.FOCUS18113. – PMID: 29961383 // *Neurosurg Focus*. – 2018 Jul. – Vol. 45(1). – P. E13.
48. Chen, Y. Long-term outcomes of brainstem arteriovenous malformations after different management modalities: a single-centre experience / Y. Chen. – DOI 10.1136/svn-2020-000407. – PMID: 32928999. – PMCID: PMC8005895 // *Stroke Vasc. Neurol*. – 2021 Mar. – Vol. 6 (1). – P. 65–73.
49. Chen, Y. Long-Term Outcomes of Elderly Brain Arteriovenous Malformations After Different Management Modalities: A Multicenter Retrospective Study / Y. Chen, D. Yan, Z. Li [et al.] – DOI 10.3389/fnagi.2021.609588. – PMID: 33679374. – PMICD: PMC7930621 // *Front Aging. Neurosci*. – 2021 Feb 18. – Vol. 13. – P. 609588.
50. Choudhri, O. Transvenous Approach to Intracranial Arteriovenous Malformations / O. Choudhri, M. E. Ivan, M. T. Lawton // *Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 77 (4). – P. 644–652.
51. Chye, C. L. Haemorrhage rates of ruptured and unruptured brain arteriovenous malformation after radiosurgery: a nationwide population-based cohort study / C. L. Chye, K. W. Wang, H. J. Chen [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2019-036606. – PMID: 33051231. – PMICD: PMC7554462 // *BMJ Open*. – 2020 Oct 13. – Vol. 10 (10). – P. e036606.
52. Conger, A. Diagnosis and evaluation of intracranial arteriovenous malformations / A. Conger, C. Kulwin, M. T. Lawton, A. A. Cohen-Gadol // *Surgical Neurology International*. – 2015. – Vol. 6. – P. 76.
53. Consoli, A. Endovascular treatment of unruptured and ruptured brain arteriovenous malformations with Onyx18: a monocentric series of 84 patients / A. Consoli A. Scarpini L. Rosi [et al.] // *Journal of Neurointerventional Surgery*. – 2014. – Vol. 6 (8). – P. 600–606.
54. Conway, A. M. Embolization techniques for high-flow arteriovenous malformations with a dominant outflow vein / A. M. Conway, K. Qato, J. Drury, R. J. Rosen // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. – 2015. – Vol. 3(2). – P. 178–183.
55. Crawford, P. M. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients / P. M. Crawford C. R. West, D. W. Chadwick, M. D. Shaw // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1986. – Vol. 49 (1). – P. 1–10.
56. Crawford, P. M. Cerebral arteriovenous malformations and epilepsy: factors in the development of epilepsy / P. M. Crawford, C. R. West, M. D. Shaw, D. W. Chadwick // *Epilepsia*. – 1986. – Vol. 27 (3). – P. 270–275.
57. Crowley, R. W. Neurological morbidity and mortality associated with the endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations before and during the Onyx era / R. W. Crowley, A. F. Ducruet, M. Y. S. Kalani [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 122 (6). – P. 1492–4927.

58. Cunha e Sa, M. J. The treatment of associated intracranial aneurysms and arteriovenous malformations / M. J. Cunha e Sa, B. M. Stein, R. A. Solomon, P. C. McCormick // *Journal of Neurosurgery*. – 1992. – Vol. 77 (6). – P. 853–859.
59. Dalyai, R. Stereotactic Radiosurgery with Neoadjuvant Embolization of Larger Arteriovenous Malformations: An Institutional Experience / R. Dalyai, T. Theofanis, R. M. Starke [et al.] // *BioMed Research International*. – 2014. – Article ID 306518. – P. 1–8.
60. Dandy, M. D. Venous abnormalities and angiomas of the brain / M. D. Dandy, E. Walter // *Archives of Surgery*. – 1928. – Vol. 17 (5). – P. 715.
61. Darsaut, T. E. Management of Pediatric Intracranial Arteriovenous Malformations: Experience With Multimodality Therapy / T. E. Darsaut, R. Guzman, M. L. Marcellus [et al.] // *Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 69 (3). – P. 540–556.
62. Darsaut, T. E. Treatment of Brain AVMs (TOBAS): study protocol for a pragmatic randomized controlled trial / T. E. Darsaut, E. Magro, J.-C. Gentric, [et al.] // *Trials*. – 2015. – Vol. 16 (1). – P. 497.
63. Davidoff, C. L. Risk of First Hemorrhage of Brain Arteriovenous Malformations During Pregnancy: A Systematic Review of the Literature / C. L. Davidoff, A. Lo Presti, J. M. Rogers [et al.] – DOI 10.1093/neuros/nyz175. – PMID: 31149721 // *Neurosurgery*. – 2019 Nov 1. – Vol. 85(5). – P. E806–E814.
64. Davies, H. The role of angiography in the evaluation of cerebral vascular malformations / H. Davies, A. Valavanis // *Neuroimaging Clinics of North America*. – 1996. – Vol. 6 (3). – P. 679–704.
65. Davies, J. M. Comparative effectiveness of treatments for cerebral arteriovenous malformations: trends in nationwide outcomes from 2000 to 2009 / J. M. Davies, V. Yanamadala, M. T. Lawton // *Neurosurgical Focus*. – 2012. – Vol. 33 (1). – P. E11.
66. De Sousa, J. M. B. Selection of Patients for Treatment of Brain Arteriovenous Malformations by the Transvenous Approach: Relationship with Venous Anatomy and Risk of Hemorrhagic Complications / J. M. B. De Sousa, C. Iosif, L. Z Sganzerla [et al.]. – DOI 10.3174/ajnr.A6810. – PMID: 33122201. – PMICD: PMC7963238 // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. – 2020 Dec. – Vol. 41(12). – P. 2311–2316.
67. Dempsey, R. J. Intraoperative Doppler to measure cerebrovascular resistance as a guide to complete resection of arteriovenous malformations / R. J. Dempsey, R. Moftakhar, M. Pozniak // *Neurosurgery*. – 2004 – Vol. 55(1). – P. 155–160.
68. Di Rocco, C. Cerebral arteriovenous malformations in children / C. Di Rocco G. Tamburrini, M. Rollo // *Acta Neurochirurgica*. – 2000. – Vol. 142 (2). – P. 145–156 (discussion P. 156–158).

69. Ding, D. Arteriovenous Malformations and Epilepsy, Part 2: Predictors of Seizure Outcomes Following Radiosurgery / D. Ding, M. Quigg, R. M. Starke [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 84 (3). – P. 653–662.
70. Ding, D. Cortical plasticity in patients with cerebral arteriovenous malformations / D. Ding, R. M. Starke, K. C. Liu // *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. – 2015. – Vol. 22 (12). – P. 1857–1861.
71. Ding, D. Pathogenesis of radiosurgery-induced cyst formation in patients with cerebral arteriovenous malformations / D. Ding // *Acta neurochirurgica*. – 2015. – Vol. 157 (5). – P. 775–777.
72. Radiosurgery for low-grade intracranial arteriovenous malformations / D. Ding C. P. Yen, Z. Xu // *Journal of neurosurgery*. – 2014. – Vol. 121 (2). – P. 457–467.
73. Ding, D. Risk of Brain Arteriovenous Malformation Hemorrhage Before and After Stereotactic Radiosurgery / D. Ding, C. J. Chen, R. M. Starke [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.118.024230. – PMID: 31043153 // *Stroke*. – 2019 Jun. – Vol. 50(6). – P. 1384–1391.
74. Ding, D. Stereotactic radiosurgery for Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: an international multicenter study / D. Ding, M. Starke, H. Kano [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 126 (3). – P. 859–871.
75. Duffner, F. Combined therapy of cerebral arteriovenous malformations: histological differences between a non-adhesive liquid embolic agent and n-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA) / F. Duffner, R. Ritz, A Bornemann.[et al.] // *Clinical Neuropathology*. – 2002. – Vol. 21(1). – P. 13–7.
76. Duong, D. H. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformation set / D. H. Duong, W. L. Young, M. C. Vang [et al.] // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29 (6). – P. 1167–1176.
77. Eliava Sh. Microsurgical angioarchitectonics of deep brain structures and deep arterial anastomoses / S. Eliava, O. Shekhtman, M. Varyukhina // *World Neurosurgery*. – 2019. - №126. – P. e1092-e1098.
78. Engel, J. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992) / J. Engel // *Neurology*. – 1993. – № 43 (8). – P. 1612–1617.
79. Fang, Y. B. Transvenous embolization of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis / Y. B. Fang, J. S. Byun, J. M. Liu [et al.]. – DOI 10.23736/S0390-5616.18.04342-4. – PMID: 29444556 // *J. Neurosurg. Sci*. – 2019 Aug. – Vol. 63 (4). – P. 468–472.
80. Flores, B. C. Management of intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformationet / B. C. Flores, D. R. Klinger, K. Rickert, [et al.] // *Neurosurgical Focus*. – 2014. – Vol. 37(3). – P. E11.

81. García-Duque, S. Brain Arteriovenous Malformations: Impact of Neurologic Status, Bleeding, and Type of Treatment on Final Outcome / S. García-Duque, R. García-Leal, B. Iza-Vallejo [et al.]. – DOI 10.1055/s-0040-1714659. – PMID: 33291154 // *J. Neurol. Surg. A Cent. Eur. Neurosurg.* – 2021 Mar. – Vol. 82(2). – P. 130–137.

82. Gianturco, C. // Mechanical devices for arterial occlusion / C. Gianturco, J. H. Anderson, S. Wallace // *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine.* – 1975. – Vol. 24 (3). – P. 428–435.

83. Goldberg, J. Natural history of brain arteriovenous malformations: systematic review / J. Goldberg, A. Raabe, D. Bervini. – DOI 10.23736/S0390-5616.18.04452-1. – PMID: 29595047. // *J. Neurosurg. Sci.* – 2018 Aug. – Vol. 62 (4). – P. 437–443.

84. Gross, B. A. Management of brain arteriovenous malformations / B. A. Gross, R. M. Scott, E. R. Smith // *The Lancet.* – 2014. – Vol. 383 (9929). – P. 1635.

85. Gross, B. A. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis / B. A. Gross, R. Du // *Journal of Neurosurgery.* – 2013. – Vol. 118 (2). – P. 437–443.

86. Grüter, B. E. Systematic review of brain arteriovenous malformation grading systems evaluating microsurgical treatment recommendation / B. E. Grüter, W. Sun, J. Fierstra [et al.]. – DOI 10.1007/s10143-020-01464-3. – PMID: 33501562. – PMICD: PMC8490254 // *Neurosurg. Rev.* – 2021 Oct. – Vol. 44(5). – P. 2571–2582.

87. Guglielmi, G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach / G. Guglielmi F. Viñuela, J. Dion, G. Duckwiler // *Journal of Neurosurgery.* – 1991. – Vol. 75 (1). – P. 8–14.

88. Guest, W. Brain Arteriovenous Malformations: The Role of Imaging in Treatment Planning and Monitoring Response / W. Guest, T. Krings // *Neuroimaging Clinics of North America.* – 2021. – Vol. 31 (2). – P. 205-222.

89. Ha, J. K. Multi-Modality Treatment for Intracranial Arteriovenous Malformation Associated with Arterial Aneurysm / J. K. Ha, S. K. Choi, T. S. Kim [et al.] // *Journal of Korean Neurosurgical Society.* – 2009. – Vol. 46 (2). – P. 116.

90. Hafez, A. The Application of the Novel Grading Scale (Lawton-Young Grading System) to Predict the Outcome of Brain Arteriovenous Malformation / A. Hafez, P. Koroknay-Pál, E. Oulasvirta [et al.]. – DOI 10.1093/neuros/nyy153. – PMID: 29733392. – PMICD: PMC6331307 // *Neurosurgery.* – 2019 Feb 1. – Vol. 84 (2). – P. 529–536.

91. Hamby, W. B. The Pathology of Supratentorial Angiomas / W. B. Hamby // *Journal of Neurosurgery.* – 1958. – Vol. 15 (1). – P. 65–75.

92. Hamilton, M. G. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations / M. G. Hamilton, R. F. Spetzler // *Neurosurgery.* – 1994. – Vol. 34 (1). – P. 2–7.

93. Han, P. P. Intention-to-treat analysis of Spetzler–Martin Grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm / P. P. Han, F. A. Ponce, R. F. Spetzler // *Journal of Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 98 (1). – P. 3–7.
94. Hartmann, A. of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations / A. Hartmann, J. Pile-Spellman, C. R. Stapf [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33 (7). – P. 1816–1820.
95. Hashimoto, N. Microsurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations: A Dissection Technique and Its Theoretical Implications / N. Hashimoto // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 48 (6). – P. 1278–1281.
96. Haw, C. Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain / C. Haw. S. K. terBrugge R. Willinsky, G. Tomlinson // *Journal of Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 104 (2). – P. 226–232.
97. Hayashi, S. The association of intracranial aneurysms and arteriovenous malformation of the brain / S. Hayashi T. Arimoto, T. Itakura [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 1981. – Vol. 55 (6). – P. 971–975.
98. Hernesniemi, J. Present State of Microneurosurgery of Cerebral Arteriovenous Malformations / J. Hernesniemi, R. Romani, M. Lehecka [et al.] // *Surgical Management of Cerebrovascular Disease. Acta Neurochirurgica Supplementum*. – 2010. – Vol 107. – P. 71–76.
99. Hofmeister, C. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation / C. Hofmeister, C. A. Stapf, A. Hartmann [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31 (6). – P. 1307–1310.
100. Horton, J. C. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations / J. C. Horton W. A. Chambers, S. L. Lyons [et al.] // *Neurosurgery*. – 1990. – Vol. 27(6). – P. 867–871 (discussion P. 871–872).
101. Iosif, C. Curative endovascular treatment for low-grade Spetzler-Martin brain arteriovenous malformations: a single-center prospective study / C. Iosif, A. F. de Lucena, L. G. Abreu-Mattos [et al.]. – DOI 10.1136/neurintsurg-2018-014390. – PMID: 30602485 // *J. Neurointerv. Surg*. – 2019 Jul. – Vol. 11(7). – P. 699–705.
102. Iosif, C. G. Caire Endovascular transvenous cure for ruptured brain arteriovenous malformations in complex cases with high Spetzler-Martin grades / C. G. Iosif A. C. Mendes, S. Saleme [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 122 (5). – P. 1229–1238.
103. Ivanov, A. A. Recurrence of Cerebral Arteriovenous Malformations Following Resection in Adults / A. A. Ivanov, A. Alara, F. T. Charbel [et al.] // *Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 78 (4). – P. 562–571.

104. Jahan, R. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients / R. Jahan, Y. Murayama, Y. P. Gobin [et al.] // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 48(5). – P. 984–995 (discussion P. 995–997).

105. Jayaraman, M. V. Neurologic complications of arteriovenous malformation embolization using liquid embolic agents / M. V. Jayaraman, M. L. Marcellus, S. Hamilton [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2008. – Vol. 29 (2). – P. 242–246.

106. Jin, H. Interval angioarchitectural evolution of brain arteriovenous malformations following rupture / H. Jin, S. Lenck, T. Krings [et al.]. – DOI 10.3171/2018.2.JNS18128. – PMID: 30052159 // *J. Neurosurg.* – 2018 Jul 27. – Vol. 131 (1). – P. 96–103.

107. Josephson, C. B. Seizure risk with AVM treatment or conservative management: Prospective, population-based study / C. B. Josephson, J. J. Bhattacharya, C. E. Counsell [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79 (6). – P. 500–507.

108. Joud, H. Spontaneous Regression Followed by Rupture of an Untreated Brain Arteriovenous Malformation / H. Joud, I. Peto, M. H. A. Noureldine [et al.]. – DOI 10.1016/j.wneu.2020.07.162. – PMID: 32745646 // *World Neurosurg.* – 2020 Nov. – Vol. 143. – P. 290–294.

109. Kaneko, N. In Vitro Modeling of Human Brain Arteriovenous Malformation for Endovascular Simulation and Flow Analysis / N. Kaneko, H. Ullman, F. Ali [et al.]. – DOI 10.1016/j.wneu.2020.06.084. – PMID: 32565379 // *World Neurosurg.* – 2020 Sep. – Vol. 141. – P. e873–e879.

110. Kano, H. Aneurysms increase the risk of rebleeding after stereotactic radiosurgery for hemorrhagic arteriovenous malformations / H. Kano, D. Kondziolka, J. C. Flickinger // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 2586–2591.

111. Kano, H. Stereotactic radiosurgery for Spetzler-Martin grade III arteriovenous malformations / H. Kano, J. C. Flickinger, H.-C. Yang // *Journal of neurosurgery*. – 2014. – Vol. 120 (4). – P. 973–981.

112. Kim, H. Untreated brain arteriovenous malformation. Patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors / H. Kim, R. Al-Shahi Salman, C. E. McCulloch [et al.] // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83 (7). – P. 590–597.

113. Kim, H. Validation of the Supplemented Spetzler-Martin Grading System for Brain Arteriovenous Malformations in a Multicenter Cohort of 1009 Surgical Patients / H. Kim, A. A. Abla, J. Nelson [et al.] // *Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 76 (1). – P. 25–33.

114. Kocer, N. Single-stage planning for total cure of grade III-V brain arteriovenous malformations by embolization alone or in combination with microsurgical resection / N. Kocer, S. G. Kandemirli, R. Dashti [et al.]. – DOI 10.1007/s00234-018-2140-z. – PMID: 30488257 // *Neuroradiology*. – 2019 Feb. – Vol. 61 (2). – P. 195–205.

115. Koizumi, S. S-shaped distal access catheter supported microcatheter navigation into the lenticulostriate artery feeders of brain arteriovenous malformations / S. Koizumi, M. Shojima, O. Ishikawa [et al.]. – DOI 10.1177/1591019920935275. – PMID: 32558595. – PMICD: PMC7724592 // *Interv. Neuroradiol.* – 2020 Dec. – Vol. 26 (6). – P. 725–732.
116. Kondziolka, D. Simple Risk Predictions for Arteriovenous Malformation Hemorrhage / D. Kondziolka, M. R. McLaughlin, J. R. W. Kestle // *Neurosurgery.* – 1995. – Vol. 37 (5). – P. 851–855.
117. Korja, M. Role of Surgery in the Management of Brain Arteriovenous Malformations / M. Korja, D. Bervini, N. Assaad, M. K. Morgan // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45 (12). – P. 3549–3555.
118. Kwon, O.-K. Palliatively treated cerebral arteriovenous malformations: follow-up results / O.-K. Kwon, D. H. Han, M. H. Han, Y. S. Chung // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2000. – Vol. 7. – P. 69–72.
119. Langer, D. J. Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations / D. J. Langer, T. M. Lasner, R. W. Hurst [et al.] // *Neurosurgery.* – 1998. – Vol. 42 (3). – P. 481–486 (discussion P. 487–489).
120. Lasjaunias P. A., Revised Concept of the Congenital Nature of Cerebral Arteriovenous Malformations / P. A. Lasjaunias // *Interventional Neuroradiology.* – 1997. – Vol. 3 (4). – P. 275–281.
121. Lasjaunias, P. Cerebral arteriovenous malformations in children. Management of 179 consecutive cases and review of the literature / P. Lasjaunias, F. Hui, M. Zerah [et al.] // *Child's Nervous System : ChNS : Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* – 1995. – Vol. 11 (2). – P. 66–79 (discussion P.79).
122. Lawton, M. T. Management of brain arteriovenous malformations / M. T. Lawton, A. A. Ablak // *The Lancet.* – 2014. – Vol. 383 (9929). – P. 1634–1635.
123. Lawton, M. T. UCSF Brain Arteriovenous Malformation Study Project. Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale / M. T. Lawton // *Neurosurgery.* – 2003. – Vol. 52 (4). – P. 740–748 (discussion P. 748–749).
124. Leblanc, G. G. Biology of Vascular Malformations of the Brain NINDS Workshop Collaborators / G. G. Leblanc, E. Golanov, I. A. Awad, W. L. Young // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (12). – P. e694–e702.
125. Ledezma, C. J. Complications of Cerebral Arteriovenous Malformation Embolization: Multivariate Analysis of Predictive Factors / C. J. Ledezma, B. L. Hoh, B. S. Carter [et al.] // *Neurosurgery.* – 2006. – Vol. 58 (4). – P. 602–611.
126. Leonardi, M. Glubran 2: A New Acrylic Glue for Neuroradiological Endovascular Use: Experimental Study on Animals / M. Leonardi C. Barbara, L. Simonetti // *Interventional Neuroradiology.* – 2002. – Vol. 8 (3). – P. 245–250.

127. Li, M. Perinidal Angiogenesis Is a Predictor for Neurovascular Uncoupling in the Periphery of Brain Arteriovenous Malformations: A Task-Based and Resting-State fMRI Study / M. Li, Q. Liu, R. Guo [et al.]. – DOI 10.1002/jmri.27469. – PMID: 33345355 // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2021 Jul. – Vol. 54 (1). – P. 186–196.
128. Li, Y. J. Polymerization kinetics of a mixture of Lipiodol and Glubran 2 cyanoacrylate glue upon contact with a proteinaceous solution / Y. J. Li., D.Barthès-Biesel, A.-V. Salsac // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2017. – Vol. 74. – P. 84–92.
129. Lim, J. Adenosine-Induced Cardiac Arrest for Transvenous Embolization of Midbrain Arteriovenous Malformation / J. Lim, H. Shallwani, K. Vakharia, A. H. Siddiqui. – DOI 10.1093/ons/opz330. – PMID: 31748780 // *Oper. Neurosurg. (Hagerstown)*. – 2020 Jun 1. – Vol. 18 (6). – P. E184–E190.
130. Liu, J. Curative Glubran 2 Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations Patient Selection and Initial Results / J. Liu, M. Lv, X. Lv [et al.] // *Interventional Neuroradiology*. – 2014. – Vol. 20 (6). – P. 722–728.
131. Lo Presti, A. Laminar Wall Shear Stress in Brain Arteriovenous Malformations: Systematic Review of Literature / A. Lo Presti, J. M. Rogers, M. A. Stoodley [et al.]. – DOI 10.1016/j.wneu.2019.04.251.– PMID: 31077894// *World Neurosurg*. – 2019 Aug. – Vol. 128. – P. e760–e767.
132. Luessenhop, A. J. Anatomical grading of supratentorial arteriovenous malformations for determining operability / A. J. Luessenhop, T. A. Gennarelli // *Neurosurgery*. – 1977 (Jul–Aug.) – Vol. 1(1). – P. 30–35.
133. Luessenhop, A. J. Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation / A. J. Luessenhop, W. T. Spence // *Journal of the American Medical Association*. – 1960. – Vol. 172. – P. 1153–1155.
134. Luzzi, S. Onyx Embolization Before the Surgical Treatment of Grade III Spetzler-Martin Brain Arteriovenous Malformations: Single-Center Experience and Technical Nuances / S. Luzzi, M. Del Maestro, D. Bongetta [et al.]. – DOI 10.1016/j.wneu.2018.04.203. – PMID: 29751183 // *World Neurosurg*. – 2018 Aug. – Vol. 116. – P. e340–e353.
135. Lv, X. Transvenous retrograde AVM embolization: Indications, techniques, complications and outcomes / X. Lv, C. Song, H. He [et al.] // *Interventional Neuroradiology*. – 2017. – Vol. 23 (5). – P. 504–509.
136. Ma, J. Technique of Fractionated Transcatheter Arterial Embolization for Treating Large Arteriovenous Malformation in Brain Functional Area / J. Ma, H. Lu, W. Wu [et al.]. – DOI 10.1097/SCS.0000000000005065. – PMID: 30550449 // *J Craniofac Surg*. – 2019 Mar/Apr. – Vol. 30(2). – P. e131–e135.

137. Mansmann, U. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation / U. Mansmann, J. Meisel, M. Brock [et al.] // *Neurosurgery*. – 2000. – Vol. 46 (2). – P. 279–281.
138. Marks, M. P. Intranidal aneurysms in cerebral arteriovenous malformations: evaluation and endovascular treatment / M. P. Marks, B. Lane, G. K. Steinberg, G. J. Snipes // *Radiology*. – 1992. – Vol. 183 (2). – P. 355–360.
139. McCormick, W. F. The Pathology of Vascular (“Arteriovenous”) Malformations / , W. F. McCormick // *Journal of Neurosurgery*. – 1966. – Vol. 24 (4). – P. 807–816.
140. Meisel, H. J. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from a series of 662 patients / H. J. Meisel, U. Mansmann, H. Alvarez [et al.] // *Neurosurgery*. – 2000. – Vol. 46 (4). – P. 793–802.
141. Mendes, G. A. C. Transvenous Curative Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations: A Prospective Cohort Study / G. A. C. Mendes, M. Y. S. Kalani, C. Iosif, C. Mounayer // *Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 83 (5). – P. 957–964.
142. Miyachi, S. Embolisation of cerebral arteriovenous malformations to assure successful subsequent radiosurgery / S. Miyachi, M. Negoro, T. Okamoto // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2000. – Vol. 7, suppl. A. – P. 82–85.
143. Miyasaka, Y. Draining vein pressure increases and hemorrhage in patients with arteriovenous malformation / Y. Miyasaka, A. Kurata, K. Tokiwa [et al.] // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25 (2). – P. 504–507.
144. Moftakhar, P. Cerebral arteriovenous malformations Part 1: cellular and molecular biology / P. Moftakhar J. S. Hauptman, D. Malkasian, N. A. Martin // *Neurosurgical Focus*. – 2009. – Vol. 26 (5). – Article E10.
145. Mohr, J. P. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicenter, non-blinded, randomized trial / J. P. Mohr, M. K. Parides, C. Stapf // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383 (9917). – P. 614–621.
146. Morgan, M. K. Changing role for preoperative embolisation in the management of arteriovenous malformations of the brain / M. K. Morgan, A. A. Zurin R. Harrington, T. N. Little // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2000. – Vol. 7 (6). – P. 527–530.
147. Morgan, M. K. Complication-effectiveness analysis for brain arteriovenous malformation surgery. A prospective cohort study / M. K. Morgan, M. Wiedmann, N. N. Assaad, G. Z. Heller // *Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 79 (1). – P. 47–57.
148. Morgan, M. K. Remodeling of the Feeding Arterial System After Surgery for Resection of Brain Arteriovenous Malformations: An Observational Study / M. K. Morgan, M. Guilfoyle, R. Kirollos, G. Z. Heller. – DOI 10.1093/neuros/nyy007. – PMID: 29538752 // *Neurosurgery*. – 2019 Jan 1. – Vol. 84(1). – P. 84–94.

149. Morgan, M. K. Surgery for cerebral arteriovenous malformation: risks related to lenticulostriate arterial supply / M. K. Morgan, K. J. Drummond, V. Grinnell, W. Sorby // *Journal of Neurosurgery*. – 1997. – Vol. 86 (5). – P. 801–805.
150. Morgan, M. K. Surgery for unruptured Spetzler-Martin grade 3 brain arteriovenous malformations: a prospective surgical cohort / M. K. Morgan, N. Assaad, M. Korja // *Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 77. – P. 362–370.
151. Morgan, M. K. Surgical risks associated with the management of Grade I and II brain arteriovenous malformations / M. K. Morgan, A. M. Rochford, A. Tsahtsarlis [et al.] // *Neurosurgery*. – 2004. – Vol. 54 (4). – P. 832–839.
152. Morgan, M. K. The failure of preoperative ethylene-vinyl alcohol copolymer embolization to improve outcomes in arteriovenous malformation management: case series / M. K. Morgan, A. S. Davidson, S. Koustais [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 118 (5). – P. 969–977.
153. Nataf, F. Therapeutic strategy for cerebral arteriovenous malformations. Proposal for classification of individual hemorrhagic risk / F. Nataf, J. F. Meder, L. Merienne [et al.] // *Neuro-Chirurgie*. – 1998. – Vol. 44 (2). – P. 83–93.
154. Nataraj, A. Multimodality Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformation set al. / A. Nataraj, M. B. Mohamed, A., Gholkar // *World Neurosurgery*. – 2014. – Vol. 82 (1–2). – P. 149–159.
155. Natarajan, S. K. Multimodality treatment of brain arteriovenous malformations with microsurgery after embolization with onyx / S. K. Natarajan, B. Ghodke, G. W. Britz [et al.] // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 62 (6). – P. 1213–1226.
156. O'Donnell, J. Quality of life of patients affected by unruptured brain AVMs Response / J. O'Donnell, M. Morgan // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 122 (4). – P. 985–986.
157. Oegema, R. Subcortical heterotopic gray matter brain malformations: Classification study of 107 individuals / R. Oegema, A. J. Barkovich, G. M. S. Mancini [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.00000000000008200. – PMID: 31484711; – PMICD: PMC6814414 // *Neurology*. – 2019 Oct 1. – Vol. 93(14). – P. e1360–e1373.
158. Okamoto, S. Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis / S. Okamoto, H. Handa, N. Hashimoto // *Surgical Neurology*. – 1984. – Vol. 22 (4). – P. 335–340.
159. Ondra, S. L. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment / S. L. Ondra, H. Troupp, E. D. George, K. Schwab // *Journal of Neurosurgery*. – 1990. – Vol. 73 (3). – P. 387–391.
160. Ota, T. Pathogenesis of non-hereditary brain arteriovenous malformation and therapeutic implications / T. Ota, M. Komiyama. – DOI 10.1177/1591019920901931. – PMID: 32024399. – PMICD: PMC7254625 // *Interv. Neuroradiol.* – 2020 Jun. – Vol. 26 (3). – P. 244–253.

161. Pan, P. Review of treatment and therapeutic targets in brain arteriovenous malformation / P. Pan, S. Weinsheimer, D. Cooke [et al.]. – DOI 10.1177/0271678X211026771. – PMID: 34162280 // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2021 Jun 23. – Article 271678X211026771.
162. Pandey, P. Multimodality management of Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations / P. Pandey M. P. Marks, C. D. Harraher, // *Journal of Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 116 (6). – P. 1279–1288.
163. Patel, N. J. Results of Surgery for Low-Grade Brain Arteriovenous Malformation Resection by Early Career Neurosurgeons: An Observational Study / N. J. Patel, D. Bervini, B. Eftekhari [et al.]. – DOI 10.1093/neuros/nyy088. – PMID: 29608734 // *Neurosurgery.* – 2019 Mar 1. – Vol. 84 (3). – P. 655–661.
164. Perata, H. J. Feeding artery pedicle aneurysms: association with parenchymal hemorrhage and arteriovenous malformation in the brain / H. J. Perata, T. A. Tomsick, J. M. Tew // *Journal of Neurosurgery.* – 1994. – Vol. 80 (4). – P. 631–634.
165. Pereira, V. M. A Technical Note / V. M. Pereira, A. Marcos-Gonzalez, I. Radovanovic // *Interventional Neuroradiology.* – 2013. – Vol. 19 (1). – P. 27–34.
166. Pezeshkpour, P. Treatment Strategies and Related Outcomes for Brain Arteriovenous Malformations in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Pezeshkpour, A. A. Dmytriw, K. Phan [et al.] – DOI 10.2214/AJR.19.22443. – PMID: 32507016 // *AJR Am J Roentgenol.* – 2020 Aug. – Vol. 215 (2). – P. 472–487.
167. Picel, A. C. Transcatheter Arterial Embolization with n-Butyl Cyanoacrylate for the Treatment of Acquired Uterine Vascular Malformations / A. C. Picel, S. J. Koo, A. C. Roberts // *CardioVascular and Interventional Radiology.* – 2016. – Vol. 39 (8). – P. 1170–1176.
168. Piotin, M. I. Intracranial Arterial Aneurysms Associated with Arteriovenous Malformations: Endovascular Treatment / M. I. Piotin, I. B. Ross, A. Weill [et al.] // *Radiology.* – 2001. – Vol. 220 (2). – P. 506–513.
169. Pohjola, A. Long-term health-related quality of life in 262 patients with brain arteriovenous malformation/ A. Pohjola, E. Oulasvirta, R. P. Roine [et al.]. – DOI 10.1212/WNL.0000000000008196 – PMID: 31511351 // *Neurology.* – 2019 Oct 1. – Vol. 93(14). – P. e1374–e1384.
170. Pollock, B. E. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations / B. E. Pollock, J. C. Flickinger // *Journal of Neurosurgery.* – 2002. – Vol. 96 (1). – P. 79–85.
171. Pollock, B. E. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system / B. E. Pollock, J. C. Flickinger // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 63 (2). – P. 239–243.
172. Ponce, F. A. Arteriovenous malformations: Classification to cure / F. A. Ponce, R. F. Spetzler // *Clinical Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 58 (March). – P. 10–12.

173. Potts, M. B. Current surgical results with low-grade brain arteriovenous malformations / M. B. Potts, D. Lau, A. A. Abla // *Journal of neurosurgery*. – 2015. – Vol. 122 (4). – P. 912–920.
174. Potts, M. B. Deep Arteriovenous Malformations in the Basal Ganglia, Thalamus, and Insula / M. B. Potts, W. L. Young, M. T. Lawton // *Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 73 (3). – P. 417–429.
175. Potts, M. B. Deep Arteriovenous Malformations in the Basal Ganglia, Thalamus, and Insula: Multimodality Management, Patient Selection, and Results / M. B. Potts, A. Jahangiri, M. Jen // *World Neurosurgery*. – 2014. – Vol. 82 (3–4). – P. 386–394.
176. Pryor, J. Venous anomalies and associated lesions / J. Pryor, A. Setton, A. Berenstein // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 1999. – Vol. 10 (3). – P. 519–525.
177. Przybylowski, C. J. Seizure and anticonvulsant outcomes following stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations / C. J. Przybylowski, D. Ding, R. M. Starke [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 122 (6). – P. 1299–1305.
178. Pulli, B. Comparison of predictive grading systems for procedural risk in endovascular treatment of brain arteriovenous malformations: analysis of 104 consecutive patients / B. Pulli, C. J. Stapleton, B. P. Walcott [et al.] – DOI 10.3171/2019.4.JNS19266. – PMID: 31200386 // *J. Neurosurg.* – 2019 Jun 14. – P. 1–9.
179. Qureshi, A. I. Treatment Outcomes of Endovascular Embolization Only in Patients with Unruptured Brain Arteriovenous Malformations: A Subgroup Analysis of ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) / A. I. Qureshi, O. Saeed, S. [et al.] Sahito. – DOI 10.3174/ajnr.A6443. – PMID: 32115419. – PMICD: PMC7144654. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2020 Apr. – Vol. 41(4). – P. 676–680.
180. Rammos, S. K. Aneurysms Associated with Brain Arteriovenous Malformations / S. K. Rammos, B. Gardenghi, C. Bortolotti [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2016. – Vol. 37(11). – P. 1966–1971.
181. Rangel-Castilla, L. 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.] // *Neurosurgical Focus*. – 2014. – Vol. 37 (3). – P. E1.
182. Redekop, G. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage / G. Redekop, K. ter Brugge, W. Montanera, R. Willinsky // *Journal of Neurosurgery*. – 1998. – Vol. 89 (4). – P. 539–546.
183. Reynolds, A. S. Effect of A Randomized trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformation on Interventional Treatment Rates for Unruptured Arteriovenous Malformations / A. S. Reynolds, M. L. Chen, A. E. Merkler [et al.]. – DOI 10.1159/000502314. – PMID: 31434094. – PMICD: PMC6759368 // *Cerebrovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 47 (5-6). – P. 299–302.

184. Rinkel, G. J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review / G. J. Rinkel, M. Djibuti, A. Algra, J. van Gijn // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29 (1). – P. 251–256.
185. Rothbart, D. Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformations / D. Rothbart, I. A. Awad, J. Lee [et al.] // *Neurosurgery*. – 1996. – Vol. 38 (5). – P. 915–924 (discussion P. 924–925).
186. Rutledge, W. C. Treatment and outcomes of ARUBA-eligible patients with unruptured brain arteriovenous malformations at a single institution / W. C. Rutledge, A. A. Abla, J. Nelson [et al.] // *Neurosurgical Focus*. – 2014. – Vol. 37 (3). – P. E8.
187. Saatci, I. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intradiscal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course / I. Saatci, S. Geyik, K. Yavuz, H. S. Cekirge // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 115 (1). – P. 78–88.
188. Sanchez-Mejia, R. O. Radiosurgery facilitates resection of brain arteriovenous malformations and reduces surgical morbidity / R. O. Sanchez-Mejia, M. W. McDermott, J. Tan [et al.] // *Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 64 (2). – P. 231–240.
189. Sato, K. Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy Investigators. Complications of Endovascular Treatments for Brain Arteriovenous Malformations: A Nationwide Surveillance / K. Sato, Y. Matsumoto, T. Tominaga [et al.] – DOI 10.3174/ajnr.A6470. – PMID: 32193193. – PMICD: PMC7144660 // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2020 Apr. – Vol. 41 (4). – P. 669–675.
190. Scheffer, I. E. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / I. E. Scheffer, S. Berkovic, G. Capovilla [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58 (4). – P. 512–521.
191. Schuss, P. Risk of Rebleeding in Patients Suffering From Ruptured Brain Arteriovenous Malformations Undergoing Subacute Treatment: A Single-Center Series and Systematic Review of the Literature / P. Schuss, A. Hadjiathanasiou, I. Ilic [et al.]. – DOI 10.1016/j.wneu.2019.10.148. – PMID: 31678312 // *World Neurosurg.* – 2020 Feb. – Vol. 134. – P. e610–e615.
192. Shekhtman, O. D. Combined treatment of cerebral arteriovenous malformations. Experience of the Burdenko Neurosurgical Institute / O. D. Shekhtman, S. A. Maryashev, S. S. Eliava [et al.] // *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*. – 2015. – Vol. 79 (4). – P. 4–18.
193. Shenkar, R. Differential gene expression in human cerebrovascular malformations / R. Shenkar, J. P. Elliott, K. Diener [et al.] // *Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 52 (2). – P. 465–477 (discussion P. 477–478).
194. Shi, Y. A proposed scheme for grading intracranial arteriovenous malformations / Y. Shi X. Chen // *Journal of Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 65 (4). – P. 484–489.

195. Shinya, Y. Rotational Angiography-Based Gamma Knife Radiosurgery for Brain Arteriovenous Malformations: Preliminary Therapeutic Outcomes of the Novel Method / Y. Shinya, H. Hasegawa, M. Shin [et al.]. – DOI 10.1093/neuros/nyab066. – PMID: 33770182 // *Neurosurgery*. – 2021 Jun 15. – Vol. 89(1). – P. 60–69.
196. Shotar, E. Acute Subdural Hematomas in Ruptured Brain Arteriovenous Malformations: Association with Distal Flow-Related Aneurysms / E. Shotar, N. A. Sourour, K. Premat [et al.]. – DOI 10.1007/s00062-019-00771-7. – PMID: 30868256 // *Clin Neuroradiol*. – 2020 Jun. – Vol. 30(2). – P. 305–312.
197. Solomon, R. A. Management of brain arteriovenous malformations / R. A. Solomon, E. S. Connolly // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383 (9929). – P. 1634.
198. Spetzler, R. F. A proposed grading system for arteriovenous malformations / R. F. Spetzler, N. A. Martin // *Journal of Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 65 (4). – P. 476–483.
199. Stapf, C. Effect of Age on Clinical and Morphological Characteristics in Patients With Brain Arteriovenous Malformation / C. Stapf, A. V. Khaw, R. R. Sciacca [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34 (11). – P. 2664–2669.
200. Starke, R. M. A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients / R. M. Starke, C.-P. Yen, D. Ding, J. P. Sheehan // *Journal of Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 119 (4). – P. 981–987.
201. Starke, R. M. An updated assessment of the risk of radiation-induced neoplasia after radiosurgery of arteriovenous malformations / R. M. Starke, C. P. Yen, C. J. Chen // *World neurosurgery*. – 2014. – Vol. 82 (3–4). – P. 395–401.
202. Starke, R. M. Conservative Management or Intervention for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations / R. M. Starke, J. P. Sheehan, D. Ding, [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2014. – Vol. 82 (5). – P. e668–e669.
203. Stieg, P. E. AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association / P. E. Stieg, I. Awad, C. S. Ogilvy // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32 (6). – P. 1458–1471.
204. Suh, D. C. Penetration Difference of n-Butyl 2-Cyanoacrylate into the Nidus in the Embolisation of Brain Arteriovenous Malformation / D. C. Suh, J.-H. Kim, M. S. Lee [et al.] // *Interventional Neuroradiology*. – 1998. – Vol. 4 (1). – P. 63–74.
205. Sundt, T. M. Miniclips and microclips for surgical hemostasis / T. M. Sundt, G. Kees // *Journal of neurosurgery*. – 1986. – Vol. 64 (5). – P. 824–825.
206. Tam, A. K. Y. Long term treatment efficacy & complications of hypofractionated stereotactic radiosurgery in brain arteriovenous malformations / A. K. Y. Tam, D. Y. C. Chan, K. Lim [et al.]. – DOI

10.1016/j.jocn.2020.10.057. – PMID: 33246903 // *J. Clin. Neurosci.* – 2020 Dec. – Vol. 82(Pt B). – P. 241–246.

207. Tao, W. Factors affecting the performance of brain arteriovenous malformation rupture prediction models/ W. Tao, L. Yan, M. Zeng, F. Chen.– DOI 10.1186/s12911-021-01511-z. – PMID: 33941166. – PMICD: PMC8091741 // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* – 2021 May 3. – Vol. 21(1). – P. 142.

208. Taylor, C. L. Complications of preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformation set al. / C. L. Taylor, K. Dutton, G. Rappard [et al.] // *Journal of Neurosurgery.* – 2004. – Vol. 100 (5). – P. 810–812.

209. Tokunaga, K. Embolization of cerebral arteriovenous malformations with cellulose acetate polymer: a clinical, radiological, and histological study / K. Tokunaga, K. Kinugasa, S. Kawada [et al.] // *Neurosurgery.* – 1999. – Vol. 44 (5). – P. 981–989 (discussion P. 989–990).

210. Tong, X. Microsurgical Resection for Persistent Arteriovenous Malformations Following Gamma Knife Radiosurgery: A Case-Control Study / X. Tong, J. Wu, J. Pan [et al.] // *World Neurosurgery.* – 2016. – Vol. 88. – P. 277–288.

211. Vaidya, S. Overview of Embolic Agents / S. Vaidya, K. Tozer, J. Chen // *Seminars in Interventional Radiology.* – 2008. – Vol. 25 (3). – P. 204–215.

212. Valavanis, A. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations / A. Valavanis, M. G. Yaşargil // *Advances and Technical Standards in Neurosurgery.* – 1998. – Vol. 24. – P. 131–214.

213. Van Rooij, W. J. Endovascular Treatment of Ruptured Brain AVMs in the Acute Phase of Hemorrhage / W. J. van Rooij, S. Jacobs, M. Sluzewski [et al.] // *American Journal of Neuroradiology.* – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 1162–1166.

214. Vitek, J. J. The myth of the Brooks method of embolization: A brief history of the endovascular treatment of carotid-cavernous sinus fistula / J. J. Vitek, M. J. Smith // *Journal of NeuroInterventional Surgery.* – 2009. – Vol. 1 (2). – P. 108–111.

215. Wang, J. Y. Impact on Seizure Control of Surgical Resection or Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations / J. Y. Wang, W. Yang, X. Ye // *Neurosurgery.* – 2013. – Vol. 73 (4). – P. 648–656.

216. Wang, M. Surgical management of complex brain arteriovenous malformations with hybrid operating technique: study protocol of a prospective registry and a pragmatic clinical trial/ M. Wang, Y. Jiao, Y. Cao [et al.]. – DOI 10.1186/s12883-019-1289-3. – PMID: 31039755. – PMICD: PMC6492487 // *BMC Neurol.* – 2019 Apr 30. – Vol. 19 (1). – P. 75.

217. Wang, T. Learning-based automatic segmentation of arteriovenous malformations on contrast CT images in brain stereotactic radiosurgery / T. Wang, Y. Lei, S. Tian [et al.]. – DOI

10.1002/mp.13560. – PMID: 31050804. – PMICD: PMC6625929 // *Med. Phys.* – 2019 Jul. – Vol. 46(7). – P. 3133–3141.

218. Wautier, M. P. Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation / M. P. Wautier, B. Boval, O Chappey. // *Blood.* – 1999. – Vol. 94 (6). – P. 2020–2028.

219. Weber, W. Endovascular treatment of intracranial arteriovenous malformations with onyx: technical aspects / W. Weber, B. Kis, R. Siekmann [et al.] // *American Journal of Neuroradiology.* – 2007. – Vol. 28 (2). – P. 371–377.

220. Weber, W. Preoperative Embolization of Intracranial Arteriovenous Malformations with Onyx / W. Weber, B. Kis, R. Siekmann [et al.] // *Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 61 (2). – P. 244–254.

221. Wedderburn, C. J. Outcome after interventional or conservative management of unruptured brain arteriovenous malformations: a prospective, population-based cohort study / C. J. Wedderburn, J. van Beijnum, J. J. Bhattacharya // *The Lancet Neurology.* – 2008. – Vol. 7 (3). – P. 223–230.

222. Weiner, G. M. Conservative Management vs Intervention for Unruptured Brain Arteriovenous Malformations / G. M. Weiner, R. Grandhi, R. M. Friedlander // *JAMA.* – 2014. – Vol. 312 (10). – P. 1057–1058.

223. White, J. A. Management of deep arteriovenous malformations / J. A. White, H. H. Batjer // *World Neurosurgery.* – 2015. – Vol. 83 (3). – P. 339–340.

224. Wostrack, M. Asymptomatic arteriovenous malformation recurrence in an adult / M. Wostrack, B. Meyer, M. Stoffel // *Acta Neurochirurgica.* – 2011. – Vol. 153 (9). – P. 1821–1823.

225. Wright, R. Histopathology of brain AVMs part II: inflammation in arteriovenous malformation of the brain / R. Wright, P. Järvelin, H. Pekonen, S. Keränen [et al.]. – DOI 10.1007/s00701-020-04328-3. – PMID: 32306161; – PMICD: PMC7295713 // *Acta Neurochir. (Wien).* – 2020 Jul. – Vol. 162 (7). – P. 1741–1747.

226. Xu, H. Embolization of brain arteriovenous malformations with the diluted Onyx technique: initial experience/ H. Xu, L. Wang, S. Guan [et al.]. – DOI 10.1007/s00234-019-02176-2. – PMID: 30712140 // *Neuroradiology.* – 2019 Apr. – Vol. 61 (4). – P. 471–478.

227. Yen, C. P. Subtotal obliteration of cerebral arteriovenous malformations after gamma knife surgery / C. P. Yen, P. Varady, J. Sheehan // *Journal of neurosurgery.* – 2007. – Vol. 106 (3). – P. 361–369.

228. Yen, C. P. Hemorrhage risk of cerebral arteriovenous malformations before and during the latency period after gamma knife radiosurgery / C. P. Yen, J. P. Sheehan, L. Schwyzer // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42 (6). – P. 1691–1696.

229. Yen, C. P. Radiation-induced imaging changes following gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformation set all / C. P. Yen, J. A. Matsumoto, M. Wintermark // *Journal of neurosurgery*. – 2013. – Vol. 118 (1). – P. 63–73.
230. Yen, C. P. Repeat gamma knife surgery for incompletely obliterated cerebral arteriovenous malformations / C. P. Yen, S. Jain, I. U. Haq // *Neurosurgery*. – 2010. – Vol. 67 (1). – P. 55–64 (discussion P. 64).
231. Yen, C.-P. Gamma Knife surgery for incidental cerebral arteriovenous malformations / C.-P. Yen, D. Ding, C.-H. Cheng [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2014. – Vol. 121 (5). – P. 1015–1021.
232. Zaki Ghali, G. Endovascular Therapy for Brainstem Arteriovenous Malformations / G. Zaki Ghali, M. G. Zaki Ghali, E. Zaki Ghali. – DOI 10.1016/j.wneu.2018.08.099. – PMID: 30149173 // *World Neurosurg*. – 2019 May. – Vol. 125. – P. 481–488.
233. Zuurbier, S. M. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults. / S. M. Zuurbier, R. Al-Shahi Salman. – DOI 10.1002/14651858.CD003436.pub4. – PMID: 31503327. – PMICD: PMC6735449 // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019 Sep 10. – Vol. 9 (9). – Article ID CD003436.