

*На правах рукописи*

**ОРЛОВ КИРИЛЛ ЮРЬЕВИЧ**

**ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ  
АРТЕРИО-ВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ**

3.1.10. Нейрохирургия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ**

на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный Медицинский Исследовательский Центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:**

Кривошапкин Алексей Леонидович член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом комплексной реабилитации факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов»; заведующий отделением нейрохирургии АО «Европейский медицинский центр».

**Официальные оппоненты:**

Алиев Вугар Али оглы доктор медицинских наук, врач-нейрохирург «Республиканского диагностического центра», г. Баку, Республика Азербайджан

Кравец Леонид Яковлевич доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник группы микронеурологии Приволжского исследовательского медицинского университета, руководитель Нижегородского нейрохирургического центра имени профессора А.П. Фраермана

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

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

**Защита состоится** «05» декабря 2022 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.013 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО «РУДН» и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet>.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года.

**Ученый секретарь**  
диссертационного совета  
кандидат медицинских наук,  
доцент

**Призов Алексей Петрович**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **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 (Berman M.F., 2000). 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 (Brown R.D., 1990; Crawford P.M., 1986). 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 исключение мальформации из кровотока.

### **Степень разработанности темы исследования**

По мере накопления научных данных и развития практического потенциала в области хирургического лечения мальформаций (Сербиненко Ф.А., 1971; Элиава Ш.Ш., 2020; Pezeshkpour P., 2020), 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 (Hartmann A., 2002; Haw C., 2006) и низкой радикальностью лечения - проксимальное закрытие афферентов

приводило к частым реканализациям за счет церебральных анастомозов и развития ангиогенезной сети (Crowley R.W., 2015). Изучение ближайших и отдаленных результатов эндоваскулярных вмешательств дало толчок к совершенствованию и разработке нового инструментария и эмболизатов (Sato K., 2020), что позволило эндоваскулярной эмболизации из вспомогательного метода стать самостоятельной куративной модальностью (Crowley R.W., 2015; 141. Mendes G.A., 2018). Методика интранидальной эмболизации с использованием неадгезивных эмболизатов (Chen C.J., 2021; Weber W., 2007) 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 (Consoli A., 2014; Saatci I., 2011).

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 (Dempsey R.J., 2004). 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 (Morgan M.K., 2015).

Применение радиохирургии может быть оправдано для большей части возрастных больных с маленькими АВМ (Burrow A.M., 2014; Ding D., 2014) в функционально значимых зонах головного мозга, когда имеется высокий хирургический риск (Starke R.M., 2013). Однако, несмотря на неинвазивность метода стереотаксического облучения, описаны случаи геморрагических

осложнений в течение периода тромбирования облученной мальформации (Pollock В.Е., 2008).

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 (Таланов А.Б., 2009; Hernesniemi J., 2010) 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 (Nataraj A., 2014; Pandey P., 2012) 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. Радиохирurgia 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. Эндovasкулярная 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 эндовакулярного 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-венозных мальформаций.

### **Научная новизна работы**

Впервые в России разработан и статистически обоснован алгоритм мультимодального 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-венозной 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 Онух (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 клинико-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 хирургического 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.

### **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.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Данное исследование является проспективным, когортным, с подбором групп сравнения из ретроспективной базы данных (Рисунок 1).

В исследование вошли 474 пациента с интракраниальными мальформациями, получившие лечение в Центре Ангионеврологии и Нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России за период с 01 января 2011 года по 31 декабря 2017 года. Данные пролеченных пациентов получены из медицинской информационной системы «Медиалог» и с сервера хранения медицинских изображений «PACS». Информация по контрольным обследованиям получалась при госпитализации в «НМИЦ им.ак.Е.Н.Мешалкина», а также из системы заочного консультирования, электронных писем и по телефонной связи.

### **Первичная конечная точка:**

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

### **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.

Показания к лечению и выбор метода определялись на основании результатов мировых проспективных исследований, рекомендаций

международных протоколов, внутренних протоколов «НМИЦ им.ак.Е.Н.Мешалкина». У всех пациентов в качестве первичного метода лечения использовалась эндоваскулярная эмболизация узла мальформации неадгезивными и адгезивными агентами. Начиная с 2011 года в отделении нейрохирургии «НМИЦ им.ак.Е.Н.Мешалкина» началось внедрение тактики мультимодального лечения с использованием микрохирургического удаления и лучевого лечения при невозможности безопасной радикальной эмболизации.

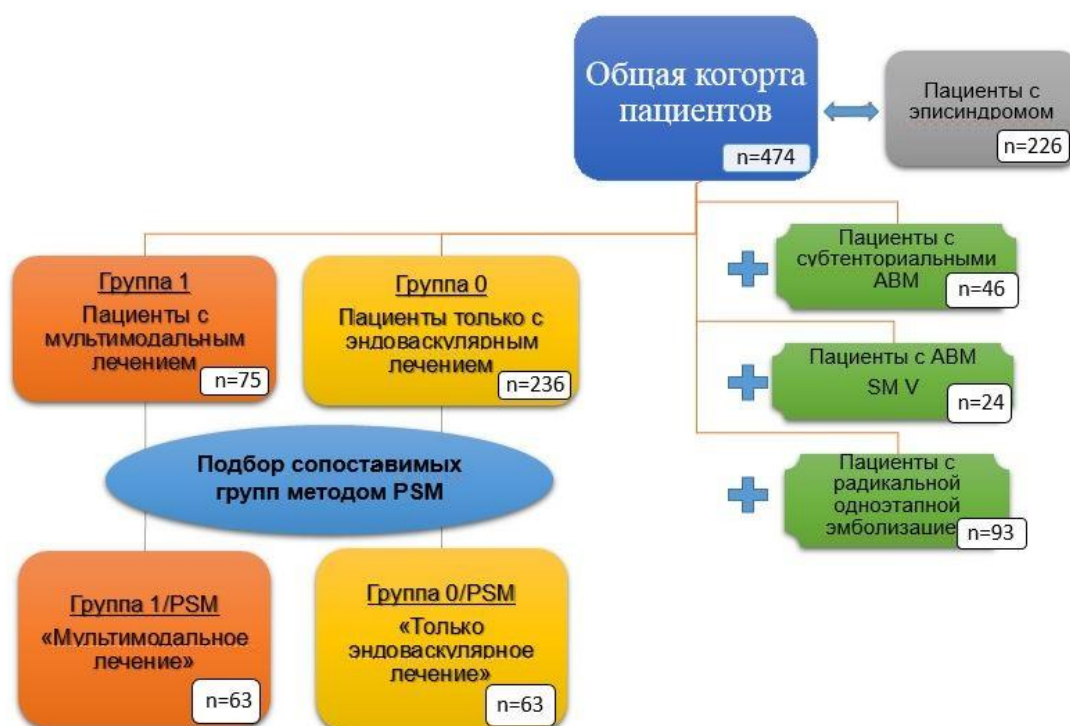


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения явились:

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

Критериями не включения были выбраны:

- 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 и невозможность получить контрольные снимки от пациента и 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 пациентов были выделены подгруппы, исходно несопоставимые с исследуемыми группами:

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

Для анализа динамики формирования и регресса эписиндрома у пациентов с церебральными АВМ из разных групп отдельно были выбраны пациенты с эпилептическими приступами ( $n = 226$ ).

При поступлении на каждый этап лечения всем пациентам проводилось стандартное клинично-неврологическое обследование, собиралась информация о манифестации и типе течения заболевания, предоперационном неврологическом статусе, включая оценку состояния больного по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Больные с эпилепсией оценивались по шкалам ILAE и Engel, всем пациентам проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ). На основании неинвазивной нейровизуализации (КТ, МРТ) оценивались размер и локализация АВМ с акцентом на функциональную значимость зоны мозга, градация мальформации по шкале Spetzler–Martin, тип мальформации по классификации Valavanis. До начала лечения и при каждом новом этапе всем пациентам проводилось ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока (ТКДС, УЗИ БЦА). Данные о структуре узла мальформации, афферентном и эфферентном кровотоках были получены после предоперационной панангиографии.

Эндоваскулярные операции проводились на бипланарных станциях Allura Xper FD20/20 (Philips, Нидерланды) и Innova IGS (General Electric, США).

*Характеристика общей когорты пациентов*

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали мужчины (46,0% женщин, n = 218; 54,0% мужчин, n = 256). На момент первого этапа лечения возраст пациентов составлял от 18 до 69 лет (медиана 35 лет). Среди типов течения заболевания преобладали гемморагический (37,8% пациентов, n = 179) и эпилептический (32,1% пациентов, n = 152). До момента выявления, заболевание протекало бессимптомно только у 30 пациентов (6,3%) (Таблица 1).

Таблица 1 –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%]
	Эпиприступ, 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%]

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%)). У большей части пациентов мальформации локализовались супратенториально (90,7%; n = 430) (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристики АВМ в общей когорте пациентов (n = 474)

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Максимальный размер АВМ (мм)		37 (28 : 50)
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 $\geq 2$ 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%]
	Диэнцефалон, 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 $\geq 2$ зон, n [%]	6 [1,3%]
	Мезэнцефалон, n [%]	2 [0,4%]
	Ствол мозга, n [%]	2 [0,4%]
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%]

Категория	Подкатегория	Количество пациентов
Наличие фистулы АВМ	Нет фистульного компонента, n [%]	301 [63,5%]
	Есть фистульный компонент, n [%]	173 [36,5%]
Наличие аневризм (n = 143)	Интранидальные, 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%]

Важной частью 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, что 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 по формуле 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 (Рисунок 2).

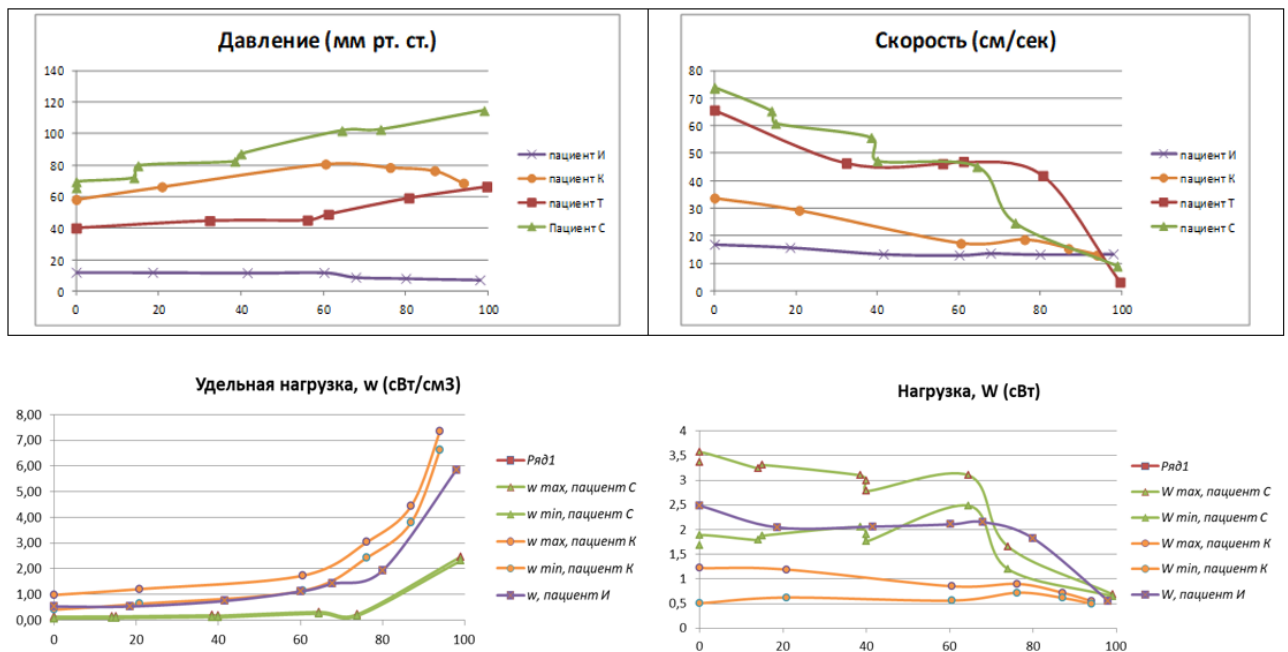


Рисунок 2 - Изменение давления, скорости, нагрузки и удельной нагрузки в зависимости от степени эмболизации АВМ.

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.

На основании литературных данных, анализа собственных результатов и проведенных модельных расчетов мы предложили гемодинамический 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 ограничиться на данном этапе выключением только фистулы, независимо от размеров АВМ.

3. Одноэтапная эмболизация допустима при АВМ I-II градаций по Spetzler-Martin, 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 достижения полного выключения АВМ эндоваскулярным методом следует в кратчайшие сроки прибегнуть к микрохирургическому удалению или радиохирургическому лечению. Последнее менее предпочтительно из-за отсроченного эффекта и должно рассматриваться по остаточному принципу.

В тексте диссертации представлены актуальные тактики эндоваскулярной эмболизации, микрохирургического удаления и стереотаксического облучения, использованные в нашей серии наблюдений. Для всех пациентов первой опцией

лечения была эмболизация с прицелом на ее куративную роль. Мы всегда стремились к тотальной эмболизации АВМ, за исключением гигантских «неоперабельных» мальформаций, где проводилась только паллиативная эмболизация наиболее опасных компартментов АВМ.

*Эндоваскулярная эмболизация.* В нашей серии наблюдений все эндоваскулярные операции проводились в рентген-операционной в условиях общей анестезии. Стандартным доступом является пункция бедренной артерии, 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.

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 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 система «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).

*Микрохирургическое удаление.* 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.

*Лучевая хирургия.* 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 мультидисциплинарной команде разметка экспозиции проводится совместно лучевым терапевтом и нейрохирургом, что позволяет чётко определить границы остаточного узла, отделить функциональные прилежащие артерии от непосредственно рацемозной части. Слаженная командная работа позволила нам преодолеть сложности, связанные с разметкой частично эмболизированного узла мальформации.

Аккумулируя результаты использования всех модальностей лечения церебральных АВМ на большой когорте пациентов, предложен алгоритм *мультимодального лечения (ММЛ)*.

- ММЛ подходит для всех градаций;
- Эмболизация – первая опция лечения всех АВМ;

- Для куративной эмболизации, основанной на правильном понимании церебральной гемодинамики, характерна высокая радикальность;
- При отсутствии возможности радикальной эмболизации хирургически доступных АВМ, лучшим выбором является микрохирургия, а для хирургически недоступных АВМ – радиохирurgia;
- Эмболизация должна стремиться к куративности, но при возникновении сложностей необходимо учитывать микрохирургию и лучевую хирургию;
- При выявлении предикторов осложнений микрохирургию необходимо проводить сразу после эндоваскулярного лечения.

Так же в работе отображены результаты лечения общей когорты пациентов и выделенных подгрупп, а также представлено сравнение эффективности и безопасности использования исключительно эндоваскулярной и мультимодальной тактик. Этапные характеристики лечения считались по всем пациентам в общей когорты, анатомические и клинические результаты оценивались в группе законченных случаев. Законченными случаями мы называем лечение тех пациентов, которым в дальнейшем не планировалось проведение этапного лечения мальформаций – их доля составила 69,6% (n = 330) от всех пациентов общей когорты (Таблица 3).

Каждому пациенту проводилось от 1 до 12 последовательных этапов эндоваскулярного лечения (в среднем 2,76 этапа у пациента), результатом которых стало полное эндоваскулярное выключение мальформации у 194 пациентов (58,8% от всех законченных случаев). При отсутствии возможности проведения дальнейшей безопасной эмболизации мальформаций у 37 пациентов (11,2% законченных случаев) было выполнено радикальное микрохирургическое удаление АВМ, 43 пациентам (13,0% законченных случаев) проведено радиохирurgicalное лечение, у 2 пациентов было выполнено субтотальное микрохирургическое удаление с последующим лучевым лечением (11,2% законченных случаев).

В качестве эмболизационного материала адгезивные цианакрилатные композиции использовались при проведении 341 этапа (26,0% от общего количества эмболизаций); из них в 140 операциях (41,1% от всех операций с адгезивными агентами) данные материалы использовались вместе с неадгезивными композициями и/или микроспиральями. Неадгезивные композиции использовались при проведении 1048 этапов (79,9% всех эндоваскулярных этапов), из них в 108 операциях (10,3% от операций с неадгезивными агентами) вместе с адгезивными агентами или спиральями. Спирали использовались при проведении 73 этапов (5,6% от общего количества эндоваскулярных этапов), из них в 58 этапах (79,5% от этапов со спиральями) спирали сочетались с другими материалами, а в 15 операциях (1,1% от общего количества эндоваскулярных операций) спирали использовались в качестве единственного эмболизационного материала.

Таблица 3 – 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 одноэтапной эмболизации (n = 93)	Группа SM5 (n = 24)	Группа субтенториальной 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 (%)	<b>31 [6,5%]</b>	24 [10,2%]	4 [5,3%]	–	3[12,5%]	–
6, n (%)	<b>26 [5,5%]</b>	16 [6,8%]	4 [5,3%]	–	2 [8,3%]	4 [8,7%]
7, n (%)	<b>18 [3,9%]</b>	8 [3,4%]	6 [8,0%]	–	2 [8,3%]	2 [4,3%]
8, n (%)	<b>10 [2,1%]</b>	3 [1,3%]	2 [2,8%]	–	3[12,5%]	2 [4,3%]
9, n (%)	<b>2 [0,4%]</b>	1 [0,4%]	–	–	1 [4,2%]	–
10, n (%)	<b>3 [0,6%]</b>	1 [0,4%]	–	–	2 [8,3%]	–
11, n (%)	–	–	–	–	–	–
12, n (%)	<b>1 [0,2%]</b>	–	–	–	1 [4,2%]	–
Пациенты, которым выполнялись эмболизация и микрохирургия, n [%]	<b>37 [7,8%]</b>	–	36 [48,0%]	–	–	1 [2,2%]
Общее количество микрохирургических удалений, n	<b>39</b>	–	38	–	–	1
Пациенты, которым выполнялись эмболизации и лучевое лечение, n [%]	<b>43 [9,1%]</b>	–	37 [49,3%]	–	–	6 [13,0%]
Общее количество лучевых лечений, n	<b>45</b>	–	39	–	–	6
Пациенты, которым выполнялись эмболизация, микрохирургия и лучевое лечение, n [%]	<b>2 [0,4%]</b>	–	2 [2,7%]	–	–	–
Примечание: серым цветом помечен столбец общей когорты пациентов						

Для определения факторов влияющих на общую радикальность лечения церебральных артерио-венозных мальформаций был применен статистический расчет отношения шансов (ОШ или OR) для 95% доверительного интервала.

В соответствии с проведенным анализом на радикальность мультимодального лечения в нашей серии статистически значимо влияли размер (OR 0,976;  $p = 0,006$ ) и градация мальформации по шкале Spetzler – Martin (OR 0,55;  $p < 0,001$ ) (Таблица 4). Причем, увеличение обоих показателей снижало радикальность проведенного лечения. С другой стороны, наличие доступных для катетеризации афферентов (OR 0,929;  $p = 0,135$ ) и фистульного компонента мальформации (OR 0,74;  $p = 0,096$ ) не оказывает статистически значимого влияния на радикальность лечения.

Таблица 4 – 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
Сопутствующая гипертоническая болезнь	0,643 (0,335–1,28)	0,194
Примечание: серым цветом помечены статистически значимые факторы		

Клинические результаты мультимодального лечения церебральных АВМ анализировались в первую очередь по динамике неврологического статуса пациентов, который оценивался по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). 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).

В общей когорте пациентов (n = 474) при поступлении 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 встречалось 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 большую часть также составляли пациенты без неврологического дефицита (mRS 0: 72,6%, n = 344) и пациенты с легким неврологическим дефицитом (mRS 1-2: 18,6%, n = 88). Значительно меньше пациентов было с грубым стойким неврологическим дефицитом (mRS 3–5) – инвалидизация (4,2% от общей когорты пациентов; n = 20). Смертность в нашей

серии составила 6,7% от законченных случаев или 4,6% от общей когорты пациентов (n = 22) (Рисунок 3).

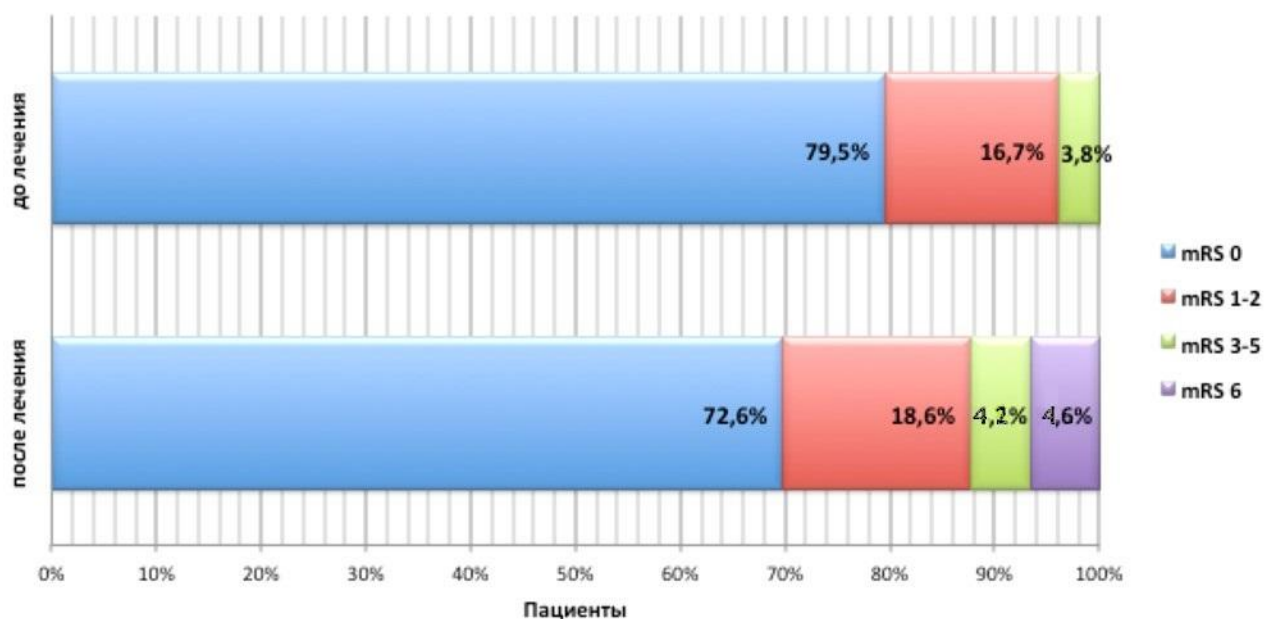


Рисунок 3 – Динамика неврологического состояния пациентов общей когорты до и после лечения по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)

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 (mRS 3–6) в 11,8% наблюдений (n = 39). Также по данным нашего исследования у 246 пациентов (74,5% от законченных случаев) хирургическое лечение не имело влияния на mRS или привело к улучшению исходного состояния. При этом у 28 (8,5%) пациентов mRS улучшился на 1 балл, у 9 (2,7%) – на 2 и более балла. У 64 (19,4%) пациентов наблюдалось ухудшение исходного состояния минимум на 1 балл, при этом у 41 (12,4%) пациента – на 2 и более балла (включая 22 летальных исхода – 6,7%).

Анализ осложнений лечения церебральных артерио-венозных мальформаций проводился по всей когорте пациентов, включенных в исследование. В нашей серии наблюдений 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).

Из них интраоперационных осложнений - 98 (38,4%), а послеоперационных - 157 (61,6%); геморрагических осложнениях - 130 (51,5%), а ишемических - 125 (48,5%). Отдельно следует заметить, что 255 осложнений зафиксировано на разных этапах лечения 183 пациентов (38,6% общей когорты пациентов). К значимому неврологическому дефициту (инвалидизация или летальный исход) осложнения привели 56 пациентов (11,8%).

#### *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. Тяжелые приступы прошли у 101 пациента (75,4% пациентов с эписиндромом, закончивших лечение), при этом полностью приступы прекратились у 79 пациентов (59,0%). 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 пациентов (91,7%) состояние улучшилось, при этом у двух пациентов (16,7%) приступы прошли полностью. Из всех 134 пациентов у большинства пациентов (125 человек, 93,3%) проведенное лечение привело к существенному улучшению состояния.

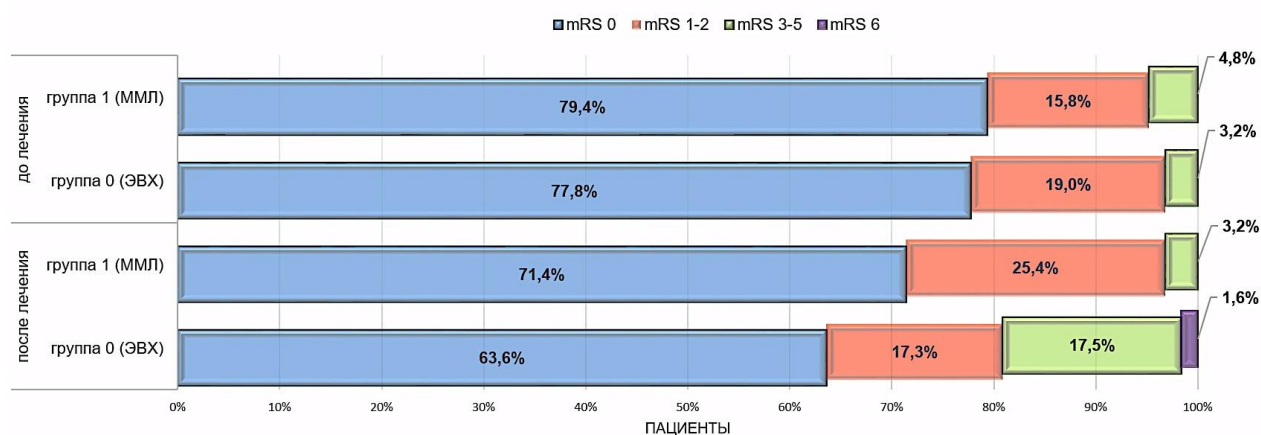
#### *Сравнительная эффективность и безопасность лечения в группах сравнения (после использования Propensity Score Matching)*

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. Был произведен подбор групп методом PSM. В итоговые группы (после PSM) вошло по 63 пациента из каждой группы. Проведение PSM позволило минимизировать ошибку отбора и устранить различия между исследуемыми группами (Таблица 5).

Группы сравнения значимо отличались по радикальности лечения. Доля пациентов с радикальным (100%) исключением АВМ составила 59 пациентов

(93,7%) в группе мультимодальной тактики и 42 (66,7%) в группе только эндоваскулярного лечения ( $p < 0,001$ ).

При исходной сопоставимости групп по клиническому состоянию, оцененному по модифицированной шкале Рэнкина (mRS), на момент первичной госпитализации, ( $p = 0,517$ ), они значительно не отличались и после проведенного лечения ( $p = 0,105$ ). 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 из группы мультимодального



лечения не умер (Рисунок 4).

Рисунок 4 – Графическое отображение динамики неврологического дефицита

Таблица 5 – Демографические и клинические показатели в исследованной и контрольной группах пациентов после проведения PSM

Категория	Подкатегория	Группа 0 – PSM (только эндоваскулярные вмешательства) (n = 63)	Группа 1 – PSM (мультимодель ное 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
Тип течения	Геморрагический, n [%]	20 [31,75%]	24 [38,1%]	0,768
	Эпилептический, n [%]	21 [33,33%]	23 [36,51%]	

1	2	3	4	5
	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%]	
Градации 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%]	
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%]	
Супратенториальная локализация, n [%]:		63 [100%]	63 [100%]	> 0,999
Тип афферентов	Сочетание нескольких типов, n [%]	28 [44,4%]	35 [55,6%]	0,206
	Терминальные, n [%]	26 [41,3%]	20 [31,7%]	
	Перфорантные, 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%]	
	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%]	
Максимальный размер АВМ (мм)		35,5 (30 : 43,5)	35 (29 : 46)	0,893

По частоте интраоперационных осложнений группы сравнения статистически значимо не отличались. В общей сложности 15 интраоперационных осложнений были зафиксированы в группе только эндоваскулярного лечения у 14 пациентов (22,2% пациентов, 7,8% этапов) и 13 осложнений в группе ММЛ у 11 пациентов (17,5% пациентов, 4,7% этапов) ( $p = 0,157$  для частоты на 1 этап). Среди интраоперационных осложнений преобладали геморрагические (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота развития интраоперационных осложнений

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, n [%]</i>	14 [22,2%]	11 [17,5%]	0,497	15 [7,8%]	13 [4,7%]	0,157
Геморрагические, n [%]	9 [14,3%]	9 [14,3%]	> 0,999	10 [5,2%]	11 [4,0%]	0,817
Ишемические, n [%]	5 [7,9%]	2 [3,2%]	0,680	5 [2,6%]	2 [0,7%]	0,233

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) по сравнению с группой ММЛ (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота развития послеоперационных осложнений

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

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Церебральные артерио-венозные мальформации являются самой сложной сосудистой патологией головного мозга. Это относится к их патофизиологии, клиническим проявлениям, лечению. На сегодняшний день существуют три лечебные модальности: микрохирургическое удаление, эндоваскулярная эмболизация и лучевая хирургия. Каждая методика имеет свои преимущества и недостатки, оптимальной тактикой считается их комбинация в зависимости от состояния пациента и характеристик АВМ, поэтому разработка эффективного и безопасного алгоритма мультимодального лечения пациентов с церебральными АВМ, акцентированного на первичное и основное использование эндовакулярной технологии, стало актуальной задачей настоящей диссертационной работы.

В основу исследования легла доплерометрия церебральной гемодинамики, которая позволила создать математическую и гемодинамическую модели церебральной артерио-венозной мальформации, на которых разработана гемодинамически-обусловленная стратегия эндоваскулярного лечения АВМ головного мозга. Оказалось, что в процессе эмболизации относительная удельная нагрузка на церебральные сосуды всегда возрастает. Однако, первоочередная эмболизация фистульного компонента приводит к меньшему в четыре раза росту удельной нагрузки по сравнению с эмболизацией фистулы на завершающем этапе операции.

Совершенствование техники эмболизации привело к значительному повышению радикальности эмболизации АВМ и уменьшению процента осложнений. Так, из 330 пациентов, закончивших лечение, у 257 (77,9%) достигнуто тотальное выключение мальформации, подтвержденное данными контрольной церебральной ангиографии. При этом у 194 пациентов (58,8%) радикального излечения удалось добиться исключительно эндоваскулярным методом, 37 пациентам (11,2%) потребовалось микрохирургическое удаление остаточной сети мальформации. У пациентов с симптоматической эпилепсией даже парциальная эмболизация узла мальформации в 93,3% приводит к снижению частоты и интенсивности приступов.

В нашей серии наблюдений зафиксировано всего 255 осложнений, что составило 18,3% от общего количества проведенных этапов. 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).

Наша серия наблюдений показала, что наиболее эффективна и безопасна эмболизация малых АВМ конвекситальной локализации. Радикальность эмболизации крупных SM IV-V мальформаций 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. Стоит учитывать, что при значительном затруднении венозного оттока с высоким риском прорывного кровоизлияния открытое удаление узла мальформации следует провести непосредственно после эмболизации (не пробуждая пациента). 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 отсутствии возможности тотальной эмболизации хирургически недоступных мальформаций возможно применение стереотаксической радиохирургии, 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.



Итоговым результатом исследования стала разработка научно и статистически обоснованной тактики мультимодального лечения артерио-венозных мальформаций, представленной на рисунке 5.

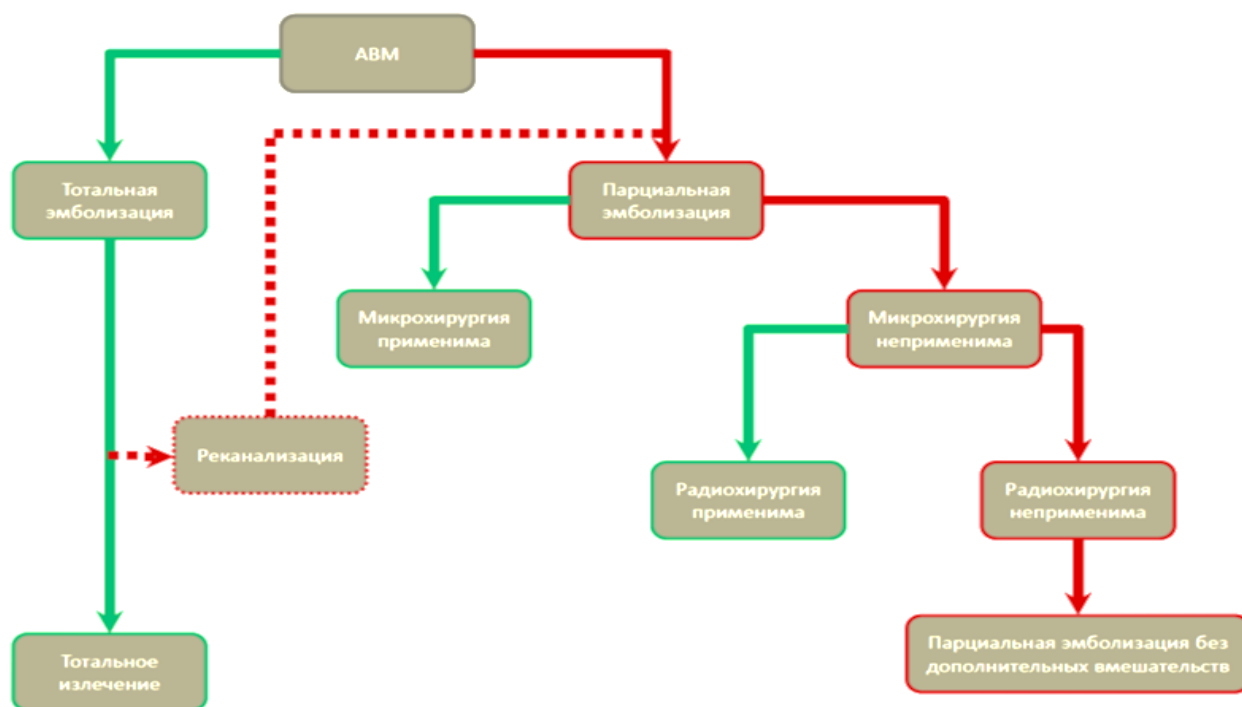


Рисунок 5 – Схема мультимодального лечения церебральных артерио-венозных мальформаций

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

## 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 кровотока невозможно (IV-V градаций по шкале Spetzler–Martin и некоторые

мальформации субтенториальных и глубинных 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 ( $p=0,036$ ), глубинной ( $p=0,04$ ) 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 недоминантном 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 радиохирurgicalическим методом.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Krutko A.V., Akhmetyanov S.A., **Orlov K.**, Gladkikh V.S., Moskaev A.V. Aspects of the use of propensity score matching methods in neurosurgery // **Coluna/Columna**. – 2020. – Vol.19. №2. – P. 154-159.

2. Sirakov S.S., Sirakov A., Minkin K., Penkov M., Hristov H., Ninov K., Karakostov V., **Orlov K.**, Gorbatykh A., Kislitsin D., Raychev R. Initial experience with precipitating hydrophobic injectable liquid in cerebral arteriovenous malformations // **Interventional Neuroradiology**. – 2019. – Vol.25. №1. – P. 58-65.

3. Брусаянская А.С., Кривошапкин А., **Орлов К.Ю.**, Альшевская А.А., Москалев А.В., Сергеев Г.С., Гайтан А.С., Симонович А.Е. Сравнение результатов и выявление предикторов неблагоприятного исхода после эндоваскулярной эмболизации у больных с разными типами течения артериовенозных мальформаций головного мозга // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. – 2019. – Т.23. №1. - С. 54-60.

4. Erkinova S.A., Sokolova E.A., Voronina E.N., Filipenko M.L., **Orlov K.Y.**, Strelnikov N.V., Kiselev V.S., Dubovoy A.V. Angiopoietin-Like Proteins 4 (ANGPTL4) Gene Polymorphisms and Risk of Brain Arteriovenous Malformation // **Journal of Stroke Cerebrovascular Diseases**. – 2018. – Vol. 27. № 4. – P. 908-913.

5. **Орлов К.Ю.**, Берестов В.В., Кривошапкин А.Л., Стрельников Н.В., Демьяновская М.В., Кислицин Д.С., Горбатов А.В., Селезнев П.О., Шаяхметов Т.С. Эффективность трансвенозного доступа при эмболизации конвексимальных церебральных артериовенозных мальформаций // **Acta Biomedica Scientifica**. – 2018. – Т.3. №1. – С.66-72.

6. Москалев А.В., Гладких В.С., Альшевская А.А., Ковалевский А.П., Саханенко А.И., **Орлов К.Ю.**, Коновалов Н.А., Крутько А.В. Доказательная медицина: возможность

использования метода подбора больных по индексу соответствия (PSM) для устранения систематической ошибки отбора в ретроспективных нейрохирургических исследованиях // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.** – 2018. – Т.82. №1. – С. 52-58.

7. Кривошапкин А.Л., Брусаянская А.С., **Орлов К.Ю.**, Гайтан А.С., Сергеев Г.С. Контроль эпилептических приступов у больных с артериовенозными мальформациями после эндоваскулярного лечения // **Нейрохирургия.** – 2017. – № 3. – С. 27-33.

8. Васяткина А.Г., Левин Е.А., Кобозев В.В., **Орлов К.Ю.** Опыт применения нейрофизиологического мониторинга при нейрохирургических операциях // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2016. – Т.20. №3. – С. 108-117.

9. **Орлов К.Ю.**, Берестов В.В., Кривошапкин А.Л., Панарин В.А., Кислицин Д.С., Горбатов А.В., Шаяхметов Т.С., Селезнев П.О. Трансартериальная и трансвенозная эмболизация двухузловой глубоинной артериовенозной мальформации головного мозга // **Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.** – 2015. – Т.79. №3. – С. 85-89.

10. Кривошапкин А.Л., **Орлов К.Ю.**, Гайтан А.С., Горбатов А.В., Кислицин Д.С., Берестов В.В., Шаяхметов Т.С., Сергеев Г.С. Интраоперационная видеоангиография с индоцианином зеленым для цереброваскулярной хирургии // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.** – 2015. – Т. 79. № 1. – С. 42-47.

11. **Orlov K.**, Panarin V., Krivoshapkin A., Kislitsin D., Berestov V., Shayakhmetov T., Gorbatykh A. Assessment of periprocedural hemodynamic changes in arteriovenous malformation vessels by endovascular dual-sensor guidewire // **Interventional Neuroradiology.** – 2015. – Vol. 21. №1 – P. 101-107.

12. Сергеев Г.С., **Орлов К.Ю.**, Кривошапкин А.Л., Панарин В.А., Курбатов В.П., Амелин М.Е., Кальнеус Л.Е., Чебыкин Д.В. Программное обеспечение для оценки степени деваскуляризации артериовенозных мальформаций // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2013. – №1. – С. 25-28.

13. Чупахин А.П., Черевко А.А., Хе А.К., Телегина Н.Ю., Кривошапкин А.Л., **Орлов К.Ю.**, Панарин В.А., Баранов В.И. Измерения и анализ локальной церебральной гемодинамики у больных с сосудистыми мальформациями головного мозга // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2012. – № 4. – С. 27- 31.

14. Панарин В.А., **Орлов К.Ю.**, Кривошапкин А.Л., Чупахин А.П., Черевко А.А., Хе А.К., Телегина Н.Ю., Баранов В.И. Использование гидродинамических расчетов в выборе сценария эмболизации церебральной артериовенозной мальформации с фистульным компонентом // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2012. – №3. – С. 39-43.

15. Кривошапкин А.Л., Орлов К.Ю., Брусаянская А.С., Сергеев Г.С., Гайтан А.С., Симонович А.Е. Результаты инвазивного лечения больных с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2018. – Т.38. № 6. – С. 145-153.

16. Mamatyukov M., Mikheev I., Parshin D., Khe A., Cherevko A.A., Orlov K.Yu., Chupakhin A. Comprehensive research of human brain hemodynamics: Clinical monitoring and computer simulations // **AIP Conference Proceedings.** – 2018. – Vol. 2027. №1. – P. 020009.

17. Demyanovskaya M., Strelnikov N., Alshevskaya A., Orlov K. Treatment results of brain arteriovenous malformation using transvenous embolization // **Journal of NeuroInterventional Surgery.** – 2018. – №10. – P. A92.

18. Brusyanskaya A., Strelnikov N., Moskalev A., Orlov K. Series of 202 patients with brain AVM and secondary epilepsy // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2018. – №10. – P. A27.
19. Tassenko A., Seleznev P., Moskalev A., Orlov K. Initial experience of combined Phil and Onyx brain AVM embolization // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2018. – №10. – P. A89-90.
20. Brusyanskaya A., Strelnikov N., Alshevskaya A., Orlov K. Partial embolization has no influence on epileptic seizures in patients with brain arteriovenous malformations // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2018. – №10. – P. A96.
21. Demyanovskaya M., Strelnikov N., Moskalev A., Orlov K. Deep cerebral arteriovenous malformations: comparison between transvenous and transarterial approaches // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2018. – №10. – P. A93-A94.
22. Orlov K., Kislitsin D., Strelnikov N., Gorbatykh A., Alshevskaya A., Gladkikh V., Moskalev A. The algorithm of multimodality treatment of brain arteriovenous malformations // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2018. – №10. – P. A26-A27.
23. Хе А.К., Черевко А.А., Чупахин А.П., Кривошапкин А.Л., Орлов К.Ю., Панарин В.А. Мониторинг гемодинамики сосудов головного мозга // *Прикладная механика и техническая физика*. – 2017. – Т. 58, № 5(345). – С. 7-16.
24. Орлов К.Ю., Чупахин А.П. Мозговой кровоток как гидродинамическая модель // *Наука из первых рук*. – 2017. – Т.1. №73. – С. 72-79.
25. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Шетова И.М., Кордонский А.Ю., Гринь А.А., Парфенов В.Е., Элиава Ш.Ш., Иванов А.Ю., Орлов К.Ю., Кустов В.В., Рзаев Д.А., Данилов В.И., Володохин М.Ю., Кравец Л.Я., Пошатаев К.Е., Музлаев Г.Г., Петров С.И., Колотвинов В.С., Кушнирук П.И., Елфимов А.В., Максимов В.В., Шнякин П.Г., Родионов С.В., Мячин Н.Л. Нейрохирургическая помощь больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга в Российской Федерации // *Нейрохирургия*. – 2017. – № 4. – С. 11-20.
26. Cherevko A.A., Khe A.K., Bord E.E., Panarin V.A., Orlov K.J. The analysis of solutions behavior of van der pol duffing equation describing local brain hemodynamics / *Journal of Physics: Conference Series*. – 2017. – Т. 894. № 1. – С. 012012.
27. Васяткина А.Г., Левин Е.А., Орлов К.Ю., Кобозев В.В. Опыт применения нейрофизиологического мониторинга при нейрохирургических операциях // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2017. – Т. 117. № 7. – С. 21
28. Orlov K., Gorbatykh A., Berestov V., Shayakhmetov T., Kislitsin D., Seleznev P., Strelnikov N. Superselective transvenous embolization with Onyx and n-BCA for vein of Galen aneurysmal malformations with restricted transarterial access: safety, efficacy, and technical aspects // *Child's Nervous System*. – 2017. – Vol.33. №.11 – P.2003-2010.
29. Абугов С.А., Алесян Б.Г., Бабичев К.Н., Бобров Б.Ю., Бреусенко В.Г., Варганов П.В., Виршке Э.Р., Галстян Г.Р., Долгушин Б.И., Закарян Н.В., Затевахин И.И., Златовратский А.Г., Кавтеладзе З.А., Камалов А.А., Кандыба Д.В., Капранов С.А., Карапетян Н.Г., Карпов В.К., Косырев В.Ю., Краснова И.А., Макаренко В.Н., Махалдиани Б.З., Орлов К.Ю., Панков А.С., Петросян К.В., Поляков Р.С., Прокубовский В.И., Свистов Д.В., Токмакова А.Ю., Хачатуров А.А., Цициашвили М.Ш., Шиповский В.Н., Шумилина М.В., Яковлев С.Б., Nikanorov A., Benjelloun A., Reimers B., Jacobs C.E., Raphael C.E., Calabrese E., Asteggiano F., Ferrante G., Henry I., White J.V., Devis J.E.R., Schwartz L.B., Henry M., Nuzzi N.P., Pacchioni R., Tygone J.C. Рентгенэндоваскулярная хирургия // *Национальное руководство*. – 2017. - Москва. – Т.3.

30. Эркинова С.А., Киселев В.С., Орлов К.Ю., Дубовой А.В., Стрельников Н.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Исследование генетической предрасположенности к развитию артериовенозных мальформаций у жителей Западно-Сибирского региона // МНСК-2017: Медицина. Материалы 55-й Международной научной студенческой конференции. – 2017. – С. 17.
31. Денисенко Н.С., Янченко А.А., Черевко А.А., Хе А.К., Чупахин А.П., Тулупов А.А., Савелов А.А., Акулов А.Г., Мошкин М.П., Бойко А.В., Кривошапкин А.Л., Орлов К.Ю. Моделирование движения жидкости в упругом тройнике // В книге Нелинейные волны: теория и новые приложения. Тезисы докладов. – 2016. – С. 44-45
32. Чупахин А.П., Хе А.К., Черевко А.А., Паршин Д.В., Мальцева С.В., Кривошапкин А.Л., Орлов К.Ю., Панарин В.А. Комплексное исследование и математическое моделирование церебрального кровообращения для персонализированной медицины будущего // В книге: Биомедицина-2016. Сборник материалов форума. – 2016. – С. 80.
33. Эркинова С.А., Киселёв В.С., Стрельников Н.В., Орлов К.Ю., Дубовой А.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Исследование ассоциации полиморфных вариантов RS1333040 И RS7865618 хромосомы 9P21 с развитием артериовенозных мальформаций // Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15, № 5 (167). – С. 61-64.
34. Эркинова С.А., Киселёв В.С., Стрельников Н.В., Орлов К.Ю., Дубовой А.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов с развитием артериовенозных мальформаций // Технологии живых систем. – 2016. – Т.13. № 6. – С. 62-66.
35. Cherevko A.A., Khe A.K., Chupakhin A.P., Bord E.E., Panarin V.A., Orlov K.J. Using non-linear analogue of nyquist diagrams for analysis of the equation describing the hemodynamics in blood vessels near pathologies // Journal of Physics: Conference Series. – 2016. – Т. 722. № 1. – С. 012-015.
36. Denisenko N.S., Chupakhin A.P., Khe A.K., Cherevko A.A., Yanchenko A.A., Tulupov A.A., Boiko A.V., Krivoshapkin A.L., Orlov K.Y., Moshkin M.P., Akulov A.E. Experimental measurements and visualization of a viscous fluid flow in Y-Branching modeling the common carotid artery bifurcation with MR and Doppler ultrasound velocimetry // Journal of Physics: Conference Series. – 2016. – Т. 722. № 1. – С. 012-013.
37. Parshin D.V., Ufimtseva I.V., Cherevko A.A., Khe A.K., Chupakhin A.P., Orlov K.Y., Krivoshapkin A.L. Differential properties of van der pol – doffing mathematical model of cerebrovascular haemodynamics based on clinical measurements // Journal of Physics: Conference Series. – 2016. –Т. 722. № 1. – С. 012-030.
38. Khe A.K., Cherevko A.A., Chupakhin A.P., Krivoshapkin A.L., Orlov K.Y. Endovascular blood flow measurement system // Journal of Physics: Conference Series. – 2016. – Т. 722. № 1. – С. 012-041.
39. Cherevko A.A., Mikhaylova A.V., Chupakhin A.P., Ufimtseva I.V., Krivoshapkin A.L., Orlov K.Y. Relaxation oscillation model of hemodynamic parameters in the cerebral vessels // Journal of Physics: Conference Series. – 2016. – Т. 722. – № 1. – С. 012-045.
40. Хе А.К., Чеботников А.В., Черевко А.А., Чупахин А.П., Янченко А.А., Кривошапкин А.Л., Орлов К.Ю. Гемодинамика сосудов головного мозга // В книге: Лаврентьевские чтения по математике, механике и физике. VIII Международная конференция, тезисы докладов. – 2015. – С. 164.

41. Чупахин А.П., Кривошапкин А.Л., Орлов К.Ю., Чеботников А.В. Гемодинамика сосудов головного мозга // В сборнике: XI Всероссийский съезд по фундаментальным проблемам теоретической и прикладной механики. сборник докладов. – 2015. – С. 4108-4109.

42. Сергеев Г.С., Орлов К.Ю., Кривошапкин А.Л., Панарин В.А., Курбатов В.П., Кальнеус Л.Е., Берестов В.В., Шаяхметов Т.С., Гайтан А.С., Михайлов В.И., Одинец А.Г. Сравнительный анализ селективной цифровой субтракционной ангиографии и контрастной времяпролетной магнитно-резонансной ангиографии в оценке достоверности определения девакуляризации церебральных АВМ // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2015. – № 2. – С. 11-18.

43. Сергеев Г.С., Курбатов В.П., Орлов К.Ю., Панарин В.А., Кальнеус Л.Е., Таранцев И.Г., Кривошапкин А.Л. Алгоритм вычисления остаточного объема артериовенозной мальформации после эндоваскулярной эмболизации // Радиология - практика. – 2014. – № 3. – С. 22-32.

44. Кривошапкин А.Л., Панарин В.А., Орлов К.Ю., Берестов В.В., Шаяхметов Т.С., Горбатов А.В., Кислицин Д.С., Чупахин А.П., Черевко А.А., Хе А.К., Сергеев Г.С., Чебыкин Д.В. Алгоритм предупреждения гемодинамических кровоизлияний при эмболизации церебральных артериовенозных мальформаций // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 33. № 6. – С. 65-67.

45. Рябухин В.Е., Климов А.Б., Орлов К.Ю. Хирургия аневризм головного мозга. Под ред. В.В. Крылова // 2012. – Москва. – 432 с

#### Патенты на изобретения:

1. Орлов К.Ю., Панарин В.А., Кривошапкин А.Л., Берестов В.В.; ФГБУ «ННИИПК им.акад.Е.Н.Мешалкина» Минздравсоцразвития РФ. Способ эмболизации церебральных артериовенозных мальформаций. Патент №2497457 РФ, МПК А61 В17/00. №2012109326; заявл. 12.03.2012; опубл. 10.11.2013.

2. Орлов К.Ю., Панарин В.А., Берестов В.В., Кривошапкин А.Л., Кислицин Д.С., Чупахин А.П., Баранов В.И., Черевко А.А., Хе А.К., Телегина Н.Ю.; ФГБУ «ННИИПК им.акад.Е.Н.Мешалкина» Минздравсоцразвития РФ. Способ интраоперационного доплерографического контроля радикальности эмболизации артерио-венозных мальформаций. Патент №2511235 РФ, МПК А61 В8/06. №2012123062; заявл. 04.06.2012; опубл. 06.02.2014.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВМ	артерио-венозная мальформация	ТМО	твёрдая мозговая оболочка
ВАК	высшая аттестационная комиссия	УЗИ	ультразвуковое исследование
ЗМА	задняя мозговая артерия	БЦА	брахиоцефальные артерии
КТ	компьютерная томография	ЭВХ	эндоваскулярная хирургия
ММЛ	мультимодальное лечение	ЭЭГ	электроэнцефалография
МРТ	магнитно-резонансная томография	mRS	modified Rankin scale - модифицированная шкала Рэнкина
НМИЦ	национальный медицинский исследовательский центр	PSM	Propensity Score Matching – метод подбора по соответствию
ПМА	передняя мозговая артерия	SRS	Stereotaxic surgery – стереотаксическая хирургия
СМА	средняя мозговая артерия		
ТКДС	транскраниальное доплеровское сканирование		



## **ОРЛОВ КИРИЛЛ ЮРЬЕВИЧ**

### Эндоваскулярное лечение церебральных артерио-венозных мальформаций

Диссертационное исследование Орлова К.Ю. посвящено разработке безопасного и эффективного алгоритма использования куративной эмболизации, микрохирургии и радиохимирургии, повышающий радикальность и безопасность лечения больных с церебральными артерио-венозными мальформациями. На базе математического и экспериментального моделирования поведения удельной нагрузки на сосуды головного мозга и мальформации автором была оптимизирована тактика эмболизации АВМ, что позволило добиться радикальности 58,8% исключительно эндоваскулярного лечения с 6,5% риском тяжелых осложнений. Также в работе на большой серии наблюдений доказано преимущество авторской схемы мультимодального лечения пациентов с церебральными АВМ, позволяющий добиться отличных клинических результатов (радикальность 93,7%, mRS 0–2 в 96,8% случаях).

## **ORLOV KIRILL YUR'EVICH**

### Endovascular treatment of cerebral arterio-venous malformations

This dissertation research is devoted to the development of a safe and effective algorithm for curative embolization, microsurgery and radiosurgery to increase the radicality and safety of AVM treatment. Using mathematical and experimental modeling of AVM- and vessel-specific load, the author has optimized AVM embolization tactics to increase the radicality of endovascular treatment only to 58.8% and reduce the severe-complication rate to 6.5%. The performed analysis of a big patient cohort has proved the efficacy of multimodal scheme for cerebral AVM treatment that has enabled obtaining excellent clinical results (radicality of 93.7% and mRS 0–2 of 96.8%).