ISSN 2311-4495 ISSN 2410-5155 (Online) УДК 616.831-005

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Рожченко Л. В., Дрягина Н. В.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Рожченко Лариса Витальевна, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014. E-mail: rozhch@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.09.2020 и принята к печати 12.10.2020

Резюме

Актуальность. Церебральные артериовенозные мальформации (АВМ) не являются статичными врожденными поражениями, а могут расти, рецидивировать и появляться de novo после полной резекции, эмболизации или радиохирургии. Понимание сложной молекулярной биологии ABM имеет решающее значение для прогнозирования их поведения в процессе лечения и улучшения его результатов. Цель. Изучить динамику факторов ангиогенеза в процессе эмболизации церебральных АВМ для разработки стратегии их персонализированного лечения. Материалы и методы. В исследование включены 314 пациентов с АВМ, получавших хирургическое лечение в отделении хирургии сосудов мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Определяли уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ангиопоэтина-2 (ANG-2) и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в сыворотке крови до и через 24 часа после эндоваскулярной эмболизации с использованием иммуноферментного анализа (Personal Lab, Adaltis, Italy). **Результаты**. Первичные пациенты с ABM (48,4 %) продемонстрировали повышение VEGF, MMP-9, ANG-2. Высокий уровень VEGF и MMP-9 демонстрировали ABM III градации по Spetzler-Martin, ABM с геморрагическим типом течения, с глубоким характером дренирования, с афферентами из наружной сонной артерии. Возвращение к контрольным значениям всех повышенных факторов роста после тотальной эмболизации является подтверждением отсутствия потенции к рецидивированию АВМ. Отсутствие снижения факторов ангиогенеза после радикальной, по ангиографическим критериям, эмболизации является признаком субтотального выключения АВМ. Заключение. Сформулирована персонифицированная концепция эмболизации у пациентов с высоким риском роста и рецидивирования.

Ключевые слова: ангиогенез, факторы ангиогенеза, церебральная артериовенозная мальформация, эмболизация.

Для цитирования: Рожченко Л.В., Дрягина Н.В. Новый подход к лечению церебральных артериовенозных мальформаций. Трансляционная медицина. 2020; 7 (5): 43-52. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-43-52

Tom 7 №5 / 2020 43

MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF COMPLEX CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS

Rozhchenko L. V., Dryagina N. V.

Polenov Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Rozhchenko Larisa V., Polenov Neurosurgical Institute, Mayakovskaya str. 12, Saint Petersburg, Russia. 191014.

E-mail: rozhch@mail.ru

Received 16 September 2020; accepted 12 October 2020.

Abstract

Background. Cerebral arteriovenous malformations (AVMs) are not static congenital lesions, but can grow, recur, and appear de novo after complete resection, embolization, or radiosurgery. Understanding the complex molecular biology of AVMs is critical to predicting their behavior during treatment and improving treatment outcomes. Objective. To study the dynamics of angiogenesis factors in the process of cerebral AVM embolization in order to develop a strategy for their personalized treatment. **Design and methods.** The study included 314 patients with AVM who received surgical treatment at the Department of Brain Vascular Surgery of the Polenov Neurosurgical Institute. Determined the level of vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin-2 (ANG-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in blood serum before and 24 hours after endovascular embolization using enzyme-linked immunosorbent assay (Personal Lab, Adaltis, Italy). Results. Primary patients (48.4 %) with AVM showed an increase in VEGF, MMP-9, ANG-2. A high level of VEGF and MMP-9 demonstrated AVM III grades according to Spetzler-Martin, AVM with a hemorrhagic flow type, with a deep drainage pattern, with afferents from the external carotid artery. The return to control values of all elevated growth factors after total embolization confirms the lack of potency for AVM recurrence. The absence of a decrease in aniogenesis factors after radical, according to angiographic criteria, embolization is a sign of subtotal AVM shutdown. **Conclusion**. A personalized concept of embolization in patients with a high risk of growth and recurrence has been formulated.

Key words: angiogenesis, cerebral arteriovenous malformation, embolization, factors of angiogenesis.

For citation: Rozhchenko LV, Dryagina NV. Modern approaches to treatment of complex cerebral arteriovenous malformations. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (5): 43-52. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-43-52

Список сокращений: ABM — артериовенозная мальформация, ANG — ангиопоэтин, MMP — матриксная металлопротеиназа, VEGF —— сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Введение

Артериовенозные мальформации (ABM) встречаются с частотой около 1,1 на 100 000 взрослого населения в год и являются не самым распространенным сосудистым заболеванием головного мозга

[1, 2]. Понимание необходимости изменения подходов к лечению пациентов с наиболее сложными, динамично развивающимися аномалиями развития сосудов головного мозга — церебральными артериовенозными мальформациями — обусловлено неутешительными результатами их хирургического лечения.

Современные хирургические, эндоваскулярные и радиохирургические методы лечения высокопотоковых крупных ABM сопровождаются относитель-

том 7 №5 / 2020

но высокой инвалидизацией и смертностью, поэтому целесообразна разработка новых клеточных и молекулярных биологических методов лечения. Текущая парадигма лечения АВМ не учитывает каких-либо особых факторов, связанных с генетикой или молекулярной конституцией конкретного пациента. Наступило время задуматься о том, что улучшение понимания механизмов роста АВМ может позволить нам изменить их естественное течение и оптимизировать тактику лечения [3, 4].

В НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова предложена концепция, направленная на выявление церебральных АВМ, склонных к росту (за счет неоангиогенеза) и рецидивированию, а также выявление пациентов с АВМ с повышенным риском церебральных кровоизлияний до оперативного вмешательства при выполнении многоэтапной эндоваскулярной эмболизации. Этот подход позволит скорректировать тактику хирургического лечения и расширить показания к оперативным вмешательствам (как открытым, так и эндоваскулярным) у пациентов с церебральными АВМ. В настоящее время мировой опыт изучения неоангиогенеза церебральных АВМ ограничивается экспериментальными исследованиями (в России вообще не проводится) и не применяется в планировании тактики хирургического лечения пациентов с АВМ, но собственный опыт свидетельствует о целесообразности более широкого изучения, внедрения и дальнейшей разработки данной методики.

Цель исследования: провести изучение динамики факторов ангиогенеза в процессе эмболизации церебральных артериовенозных мальформаций для разработки стратегии персонализированного эндоваскулярного лечения церебральных артериовенозных мальформаций, учитывающего индивидуальные молекулярные механизмы неоангиогенеза ABM.

Материалы и методы

В отделении хирургии сосудов мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в крови 314 оперированных пациентов с церебральными ABM и 33 здоровых добровольцев проводилось изучение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ангиопоэтина-2 (ANG-2) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9). Всем пациентам проводилась эндоваскулярная эмболизация церебральных ABM с использованием клеевой (гистоакрил) и неадгезивной композиции (ONYX), эмболизации осуществлялись как из трансартериального, так и из трансвенозного доступа. Из 314 оперированных пациентов 249 было проведено от 2 до 7 этапов

внутрисосудистого лечения. Средний возраст пациентов составил $34,1 \pm 1,4$ года (от 18 до 64 лет), а здоровых добровольцев 33.9 ± 2.5 года (от 25 до 52 лет). Оценка первичного ангиогенного статуса (уровней ANG-2, VEGF и MMP-9) проводилась перед оперативным лечением (в день операции) и в динамике через 1 сутки после проведения эндоваскулярного вмешательства. Кровь пациентов забиралась из вены натощак в вакуумную пробирку с активатором свертывания, центрифугировалась, при 2700 об/мин в течение 20 минут, затем сыворотка после аликвотирования отправлялась на хранение при температуре -20 °C до исследования. Исследование концентрации VEGF, ANG-2 и MMP-9 проводилось на иммуноферментном анализаторе планшетного типа Personal Lab, Adaltis (Италия). Для определения VEGF использовались тест-системы Invitrogen (США), а для MMP-9 и Ang-2 применялись тест-системы R&D Systems (США). Для каждой тест-системы производитель в инструкции предложил референсные значения, полученные при исследовании крови 60 здоровых добровольцев. Нами для здоровых добровольцев определены уровни VEGF — 271.2 ± 41.1 пг/мл, MMP-9 — 432.5 ± 48.4 нг/мл и ANG 2 — 2197,7 \pm 273,9 пг/мл. Эти данные совпали с диапазоном референсных значений, полученных производителем тест-систем у здоровых добровольцев. Эти значения приняты нами в качестве контрольных. Факт превышения уровня факторов ангиогенеза в крови определялся по выходу пределов стандартного отклонения от результатов, полученных в группе здоровых добровольцев.

Результаты

Всем пациентам было проведено эндоваскулярное вмешательство. Средний уровень VEGF в сыворотке крови больных с церебральными АВМ до проведения оперативного вмешательства составил 349.0 ± 22.9 пг/мл; MMP-9 — 596.3 ± 30.4 нг/мл и ANG-2 — 2971.4 ± 80.0 пг/мл. Повышенный уровень хотя бы одного из исследованных факторов ангиогенеза выявлен у 152 (48,4 %) из 314 пациентов с АВМ, у остальных пациентов до операции все уровни факторов ангиогенеза не отличались от показателей у здоровых добровольцев. Повышение уровня VEGF обнаружено у 48 % (у 151 из 314 больных) и сохранение показателя в пределах контрольных значений у 163 пациентов, повышение уровня MMP-9 выявлено у 147 (46,8 %) пациентов, а повышение ANG-2 отмечено у 126 (40,1 %).

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

Tom 7 Ne5 / 2020 45

анализе ангиографической картины у 89 пациентов в структуре мальформации выявлено преимущественное дренирование в глубокие вены. При такой локализации дренажа у 54 (60,7 %) из них выявлено повышение факторов ангиогенеза: повышенный уровень VEGF обнаружен у 21 (38,9 %) из 54 пациентов, ANG-2 — у 22 пациентов (40,7 %) и MMP-9 — у 19 (35,2 %) больных.

Эпилептический тип течения ABM демонстрировали 119 пациентов, кровоизлияния из ABM выявлены у 172 пациентов, у 23 пациентов ABM обнаружены при обследовании по поводу головной боли. Проанализирована связь между клиническим типом течения ABM и уровнем факторов ангиогенеза. У 102 (59,3 %) из 172 пациентов с геморрагическим типом течения уровень ММР-9 оказался повышенными.

В представленной работе проанализированы данные 152 первичных (ранее не оперированных) пациентов, у которых выявлены до операции повышенные факторы ангиогенеза. В этой группе пациенты распределились следующим образом: 12 (7,9 %) больных с небольшими ABM (Spetzler-Martin I–II), 98 (64,5 %) пациентов с ABM III градации по Spetzler-Martin и 42 (27,6 %) больных с ABM IV–V градации. Таким образом, наибольшее количество больных с высокими ростовыми факторами выявлено среди пациентов с ABM III градации по Spetzler-Martin (64,5 %). В группах с небольшими ABM (Spetzler-Martin I–II) и с большими и гигантскими ABM (Spetzler-Martin IV–V) количество

пациентов с повышенными VEGF, MMP-9 было сопоставимым. В то же время у 19 (45,2 %) из 42 пациентов с большими и гигантскими ABM (Spetzler-Martin IV–V) был выявлен повышенный уровень ANG-2, что оказалось почти в два раза чаще, чем у больных с небольшими ABM (Spetzler-Martin I– II) — у 3 (25 %) из 12 пациентов. Эти данные согласуются с результатами, обнаруженными при анализе структуры дренирования ABM: повышенный уровень ANG-2 отмечен у 40,7 % пациентов с наиболее часто встречающимся при больших и гигантских ABM глубоким типом венозного дренирования.

Проанализировано, как ведут себя повышенные факторы ангиогенеза после эмболизации в зависимости от градации мальформации по Spetzler-Martin. Анализирован каждый этап операции в отдельности. После частичной эмболизации у 2 (16,7 %) из 12 пациентов с небольшими ABM (Spetzler-Martin I–II) был выявлен рост уровня MMP-9 выше дооперационного. В то же время в группе больных с АВМ III градации по Spetzler-Martin число пациентов с ростом уровня этого фактора после операции достигает 58,2 % (у 57 из 98 больных). Среди пациентов с ABM IV и V градации по Spetzler-Martin повышение уровня ММР-9 продолжалось после операции у 24 (57,1 %) из 42 пациентов. В группе больных с небольшими ABM (Spetzler-Martin I–II) после частичной эмболизации количество больных с продолжающимся ростом уровня VEGF составило 33 % (у 4 из 12 больных). В группе больных с АВМ

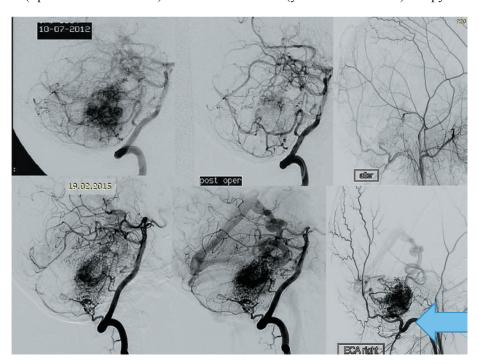


Рис. 1. Вертебральные ангиограммы больной Л., 19 лет, до, после операции и через 2,5 года после первого этапа. Появление заполнения ABM из затылочной ветви наружной сонной артерии (стрелка)

46 Tom 7 №5 / 2020

III градации по Spetzler-Martin число пациентов с дальнейшим повышением этого фактора составляет 37,8 % (у 37 из 98 больных), в группах больных с большими и гигантскими ABM (Spetzler-Martin IV и V) динамика была алогичной — 35,7 %.

У 47 (30,9 %) из 152 больных в кровоснабжении АВМ участвовала наружная сонная артерия. Повышенный уровень VEGF выявлен у 23 (48,9 %) из 47 пациентов, MMP-9 — у 19 пациентов (40,4 %) и ANG-2 — у 9 (19 %). В дальнейшем, при включении наружной сонной артерии в кровоснабжение АВМ между этапами эмболизации, еще у 36 из 139 пациентов с частично эмболизированными АВМ (у 13 из 152 больных АВМ выключена тотально за 1 этап) обнаружен существенный рост уровней факторов ангиогенеза. На рисунке 1 представлены ангиографии до, после и через 2,5 года после операции на АВМ полушария мозжечка, демонстрирующие появление нового источника кровоснабжения АВМ из затылочной ветви наружной сонной артерии через 2,5 года после операции (указано стрелкой). Отмечено дальнейшее повышение в динамике факторов ангиогенеза между этапами операции: 09.07.2012 г. VEGF — 486,9 pg/mL (N 271,2 $\pm 41,1$ pg/mL), MMP-9 — 551,1 ng/mL (N 472,5 $\pm 48,4$ ng/mL), ANG-2 — 7287 pg/mL (N 2797,7 ± 273,9 pg/ mL), а перед вторым этапом операции значительный прирост всех факторов: 18.02.2015 г. VEGF — 721,7 pg/mL (N 271,2 ± 41,1pg/mL), MMP-9 — 1227,6 ng/mL $mL (N 472,5 \pm 48,4 \text{ ng/mL}), ANG-2 - 8200 \text{ pg/mL} (N$ $2797.7 \pm 273.9 \text{ pg/mL}$).

Между этапами эмболизации при появлении этого нового афферента ABM повышенный изначально уровень VEGF продолжал увеличиваться еще до повторной операции у 21 (58,3 %) из 36 пациентов, MMP-9 — у 15 пациентов (41,7 %) из 36 и ANG-2 — у 9 (25 %).

В зависимости от радикальности эмболизации 314 исследованных пациентов были разделены на подгруппы: 86 больным была выполнена тотальная внутрисосудистая эмболизация ABM с использованием различных эмболизатов и их комбинаций (оникс, гистоакрил), 228 пациентам произведена частичная внутрисосудистая эмболизация ABM. Результат достигался за 1—7 этапов операции.

Проведен анализ динамики факторов ангиогенеза после каждого этапа операции в отдельности, в зависимости от выбранного эмболизата, в группе из 152 больных с повышением одного или нескольких факторов ангиогенеза. В этой группе 49 АВМ были тотально эмболизированы, у 103 больных мальформации выключены частично. У 84 (55,3 %) из 152 пациентов произведена эмболизация АВМ с использованием неадгезивной композиции

(оникс); клеевой композицией (гистоакрилом) оперированы 68 (44,7 %) больных.

В группе больных эмболизированных ониксом у 9 (10,7%) из 84 в результате операции за один этап достигнуто тотальное выключение АВМ. При этом после операции наблюдалось снижение всех повышенных уровней факторов ангиогенеза до уровня контрольных значений. После частичного выключения АВМ отмечалось дальнейшее повышение уровня VEGF у 24 (33,8 %) из 71 пациента, а у 47 больных повышенный уровень после операции не продолжал увеличиваться. Дальнейший рост повышенного уровня ММР-9 выявлен у 28 (39,4 %) из 71 пациента, у 43 оставался на прежнем уровне, дальнейший рост повышенного уровня ANG-2 наблюдался у 13 (18,3 %) пациентов, в 58 случаях оставался практически неизменным. Таким образом, после каждого этапа частичной эмболизации АВМ ониксом дальнейший рост повышенных до операции одного или нескольких факторов ангиогенеза отмечен у 52 (77,7 %) из 71 пациента.

Повышение уровня факторов ангиогенеза после частичной эмболизации АВМ коррелировало с появлением на ангиограммах новообразованной сети сосудов (рис. 2). Больная К., 38 лет, исследование факторов ангиогенеза до и после частичной эмболизации свидетельствовали об отсутствии тенденции к их нормализации: до операции: 24.06.2015 г. VEGF — 912.5 pg/mL (N $271.2 \pm 41.1 \text{pg/mL}$), MMP-9 — 403,4 ng/mL (N 472,5 \pm 48,4 ng/mL), ANG-2 — 3292 pg/mL (N $2797.7 \pm 273.9 \text{ pg/mL}$), и после операции: 26.06.2015 г. VEGF — 792,4 pg/mL (N 271,2 \pm 41,1pg/mL), MMP-9 — 518,4 ng/mL (N 472,5 \pm 48,4 ng/mL), ANG-2 — 4950 pg/mL (N $2797,7 \pm$ 273,9 pg/mL). Через полгода после первого этапа отмечается продолжающийся рост факторов ангиогенеза в крови и появление новой мелкоячеистой обслуживающей сети на ангиограммах: 22.10.2015 r. VEGF — 828.8 pg/mL (N $271.2 \pm 41.1 \text{pg/mL}$), MMP-9 — 761,6 ng/mL (N $472,5 \pm 48,4$ ng/mL), ANG-2 — 4018 pg/mL (N $2797,7 \pm 273,9 \text{ pg/mL}$).

АВМ формируется на границе между артериальным и венозным руслом, там, где в норме залегают капилляры, и представляет собой конгломерат артерий и вен, формирующих сеть прямых артериовенозных шунтов с высокой скоростью кровотока, не соединенных капиллярами. Расширенные перинодальные капилляры (так называемые «giant bed capillaries») образует сложную систему вокруг ABM. Доказана возможность срастания перинодальных капилляров в единый конгломерат, сообщающийся с ABM, что является морфологическим резервом их роста.

Тотальная эмболизация гистоакрилом за один этап выполнена 4 (5,9 %) из 68 пациентов, возвра-

Tom 7 Ne5 / 2020 47

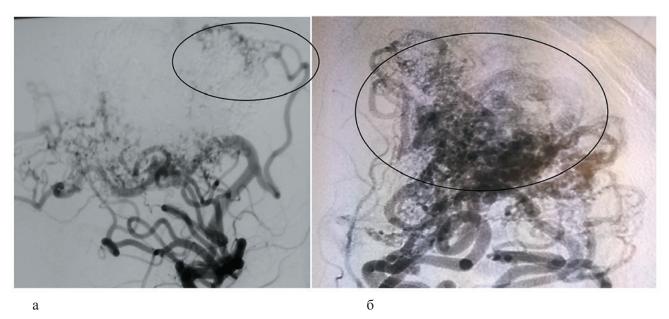


Рис. 2. Каротидные ангиограммы больной К., 38 лет, после первого этапа эмболизации АВМ правой лобной и теменной долей неадгезивной композицией (а), и через полгода после операции. Появление новой мелкоячеистой сети АВМ после частичной эмболизации и (б) через полгода после операции

щение уровня всех факторов ангиогенеза к контрольным значениям после операции также была получена. После каждого этапа эмболизации АВМ гистоакрилом отмечено дальнейшее нарастание уровня повышенных факторов ангиогенеза: VEGF у 19 (29,7 %) из 64 больных продолжал повышаться, у 45 пациентов оставался практически на дооперационном уровне, ANG-2 продолжал расти лишь у 8 (12,5 %) из 64 больных. А вот среди пациентов с повышенным до операции уровнем ММР-9 превышение дооперационного уровня ММР-9 после операции получено у 45,3 % (у 29 из 64 больных). Таким образом, после эмболизации гистоакрилом продолжался рост повышенных до операции одного или нескольких факторов ангиогенеза у 56 (87,5 %) из 64 пациентов. То есть наибольшую склонность к повышению после операции, вне зависимости от эмболизата, продемонстрировал ММР-9, что при эмболизации АВМ гистоакрилом выявляется более отчетливо.

Проанализированы результаты тотальной эмболизации церебральных ABM у 86 из 314 пациентов. Для полного выключения ABM понадобилось от 1 до 7 этапов эмболизации. Среди них 42 (48,8 %) пациента имели ABM I—II градации по Spetzler-Martin, 40 (46,5 %) — ABM III градации по Spetzler-Martin и 4 (4,7 %) — IV градации по Spetzler-Martin. Из 86 пациентов с тотально эмболизированными ABM базовое повышение уровня одного или нескольких факторов роста выявлено до первой операции у 49 (56,9 %). У 13 из 49 пациентов с ABM, тотально выключенной за 1 этап, уровень VEGF статистически

достоверно снижается (p < 0,001). У 30 из 49 пациентов с АВМ, тотально выключенной за 2-7 этапов, уровень VEGF после тотальной эмболизации также снижается (р < 0,05) (в этой группе сравнивались уровни факторов ангиогенеза до начала лечения с уровнями тех же факторов после тотальной эмболизации). В третьей группе (6 пациентов с АВМ III-IV градации по Spetzler-Martin), ангиографически тотально эмболизированных АВМ, уровень VEGF несколько нарастает. При дальнейшем анализе выявлено, что у этих больных говорить о тотальной эмболизации АВМ не приходится, так как при контрольной ангиографии, выполненной через 5-8 месяцев после операции, отмечается остаточное заполнение АВМ, потребовавшее повторной эмболизации. Таким образом, если на послеоперационной ангиографии мы видим полностью выключенную ABM, а уровень VEGF после операции остается повышенным, то радикальность операции является сомнительной, обязательно требуется выполнение контрольной ангиографии через полгода для оценки остаточной порции АВМ. Отсутствие нормализации VEGF после эмболизации может являться критерием нерадикального выключения АВМ, а выявление АВМ, склонных росту и повышенному риску кровоизлияний, является важным звеном в формировании оптимальной тактики хирургического лечения (выбор метода — эмболизации или удаление, частота повторных этапов госпитализации для хирургического лечения, индикация достоверности радикальности выключения ABM).

48 том 7 №5 / 2020

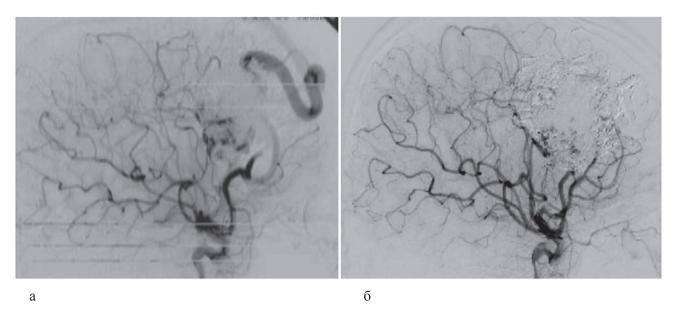


Рис. 3. Больной Д., 21 год. ABM правой лобной доли, 5 этап эмболизации неадгезивной композицией:

а — правосторонняя каротидная ангиограмма до эмболизации, б — правосторонняя каротидная ангиограмма после эмболизации

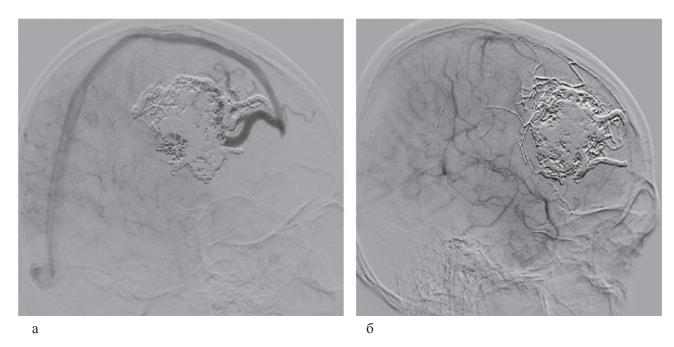


Рис. 4. Больной Д., 22 года. ABM правой лобной доли, 6 этап эмболизации неадгезивной композицией:

а — правосторонняя каротидная ангиограмма до эмболизации, б — правосторонняя каротидная ангиограмма после эмболизации, заполнения ABM после эмболизации нет

На рисунке 3 представлены каротидные ангиограммы до и после 5 этапа эмболизации ABM правой лобной доли операции больного Д., 21 года. Исследование факторов ангиогенеза перед операцией 21.04.2017 г. продемонстрировало повышенный их уровень: VEGF — 516,4 pg/mL (N 271,2 \pm 41,1 pg/mL), MMP-9 — 405,5 ng/mL (N 472,5 \pm 48,4

ng/mL), ANG-2 — 2744 pg/mL (N 2797,7 ± 273,9 pg/mL). По данным ангиографии в результате эмболизации ABM выключена радикально. Однако исследование факторов ангиогенеза после операции (22.04.2017) продемонстрировало отсутствие нормализации их уровня, что свидетельствовало о сохранении функционирования ABM и ее непол-

Tom 7 №5 / 2020 49

ноценном выключении: VEGF — 435,8 pg/mL (N 271,2 \pm 41,1pg/mL), MMP-9 — 478,5 ng/mL (N 472,5 \pm 48,4 ng/mL), ANG-2 — 2525 pg/mL (N 2797,7 \pm 273,9 pg/mL). Выявленное расхождение результатов оценки радикальности выключения ABM (по данным нейровизуализации ABM выключена тотально, и по данным исследования факторов роста ABM — сохранение функционирования ABM) требовало обязательного проведения контрольной ангиографии.

При повторной госпитализации для контрольной ангиографии 15.01.2018 (8 месяцев после операции) исследованы факторы ангиогенеза. Сохранялись повышенными уровни: 15.01.2018 г. VEGF — 465.2 pg/mL (N 271.2 ± 41.1 pg/mL) и MMP-9 — 498.3 ng/mL (N 472.5 ± 48.4 ng/mL), ANG-2 — 2725 pg/mL (N 2797.7 ± 273.9 pg/mL. На каротидных ангиограммах (рис. 4) выявлено остаточное заполнение фрагмента ABM правой лобной доли, что потребовало проведения очередного этапа эмболизации, в результате которого достигнуто тотальное выключение ABM.

Через сутки после операции отмечена нормализация уровня факторов ангиогенеза: 16.01.2018 г. VEGF — 261,3 pg/mL (N $271,2\pm41,1$ pg/mL), MMP-9 — 437,8 ng/mL (N $472,5\pm48,4$ ng/mL), ANG-2 — 2785 pg/mL (N $2797,7\pm273,9$ pg/mL).

Контрольная каротидная ангиография (исследована наружная и внутренняя сонная артерия справа) (рис. 5) 16.11.2018 г. (через 11 месяцев после операции) подтвердила радикальность выключения ABM.

У всех пациентов с гиперэкспрессией факторов роста обнаружены ангиографические признаки образования новой патологической сосудистой сети ABM после частичной эмболизации. Нормализация всех повышенных факторов роста после тотальной эмболизации является подтверждением отсутствия потенции к рецидивированию ABM.

Обсуждение

Эмболизация с применением клеевых композиций позволяет обеспечить полную облитерацию клубка АВМ лишь у 10-20 % больных. Степень облитерации в основном определяется размером, ангиоархитектоникой АВМ и афферентных артерий. Эмболизация клеевой композицией решает тактические задачи: уменьшение объема АВМ и степени шунтирования крови, выключение участков мальформаций, потенциально опасных в отношении разрыва. Частичная эмболизация не снижает риска кровоизлияний, он остается равным 3 % в год. Реваскуляризация и реканализация АВМ после эмболизации отмечается в 12 % в течение первого года. Стойкие неврологические нарушения после эмболизации возникают у 12,8-25 % больных (легкие нарушения — в 72 %, стойкие выпадения в 18 %), летальный исход — в 1,6-8 % случаев. Внедрение в клиническую практику неадгезивных эмболизирующих композиций (ONYX) и специальных технологий для их введения способствовало повышению радикальности внутрисосудистых вмешательств до 51-94 % [5]. Повышению радикальности эндоваскулярных эмболизаций АВМ,

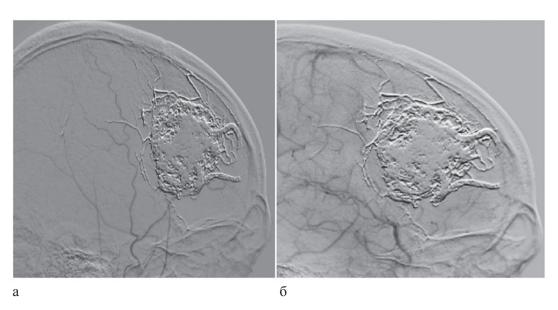


Рис. 5. Больной Д., 22 года. ABM правой лобной доли, контрольная ангиография после радикальной эмболизации ABM неадгезивной композицией:

а — правосторонняя каротидная ангиограмма (наружная сонная артерия), б — правосторонняя каротидная ангиограмма (внутренняя сонная артерия), заполнения ABM нет

50 Tom 7 №5 / 2020

оптимизации тактики из проведения и посвящено наше исследование.

В проведенном исследовании предпринято изучение молекулярных механизмов роста церебральных АВМ на фоне проводимой эндоваскулярной эмболизации, которые характеризовались изменением уровня факторов ангиогенеза — VEGF, MMP-9, AGP-2. Выявлено, что среди пациентов с геморрагическим типом течения АВМ чаще всего встречаются больные с повышением уровня ММР-9. Обнаруженные нами данные подтверждаются работами Starke R. M., et al. [6], выявившими, что уровни ММР-9 в плазме у больных с рвавшимися АВМ значительно выше по сравнению с АВМ без разрыва и продолжали увеличиваться сразу после операции.

При включении в кровоснабжение АВМ афферентов из наружной сонной артерии (то есть при появлении нового афферента АВМ и новообразованной сосудистой сети между этапами эмболизации) отмечается рост уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) между этапами операции у 58,3 % (по сравнению с 27,7 % в группе без появления новых афферентов). Из 152 пациентов с повышенными до операции факторами ангиогенеза 98 (64,5 %) имели ABM III градации по Spetzler-Martin. В нашей группе из обследованных 314 больных у 189 пациентов до операции не отмечалось повышения факторов роста, их анализ не входил в задачу данной публикации. Тем не менее следует отметить, что частота встречаемости пациентов с ABM III градации по Spetzler-Martin в этой группе составила 74 (39,2 %) из 189 больных (почти в два раза реже). Среди пациентов с ABM III градации по Spetzler-Martin отмечено самое большое количество больных (64,5 %) с высоким уровнем VEGF. Наиболее вероятно, что именно эта часть ABM склонна к дальнейшему росту, так как сверхэкспрессия VEGF вызывает чрезмерное развитие аномальных кровеносных сосудов с нарушением специфичности эндотелиальных клеток (артериальных и венозных) и ухудшением конструкции стенки сосуда при образовании АВМ [7, 8]. В группах с небольшими ABM (Spetzler-Martin I-II) и с большими и гигантскими ABM (Spetzler-Martin IV-V) число пациентов с повышенными VEGF, MMP-9 был сопоставимым. В то же время почти в 2 раза чаще (у 45,2 % больных) выявлялся повышенный уровень ANG-2 при больших и гигантских ABM (Spetzler-Martin IV-V) по сравнению с 25 % пациентов с небольшими ABM (Spetzler-Martin I-II). Именно для пациентов с гигантскими мальформациями характерно наличие нескольких расширенных венозных дренажей, осуществляющих венозный отток в глубокие вены мозга. Полученные данные подтверждают, на наш взгляд, тот факт, что в периваскулярной области вокруг больших и гигантских церебральных ABM обнаружена сверхэкспрессия ANG-2, обеспечивающая формирование аномально расширенных вен без зрелой структуры стенок [9, 10].

Все же наиболее интересными явились результаты оценки показателей ангиогенного статуса в зависимости от радикальности проведенных эндоваскулярных вмешательств. Частичная эмболизация АВМ, независимо от эмболизата, ведет к дальнейшему повышению уровня ММР-9 у больных с большими и гигантскими ABM, уровень VEGF у трети больных во всех группах по Spetzler-Martin продолжает нарастать, повышенный уровень ANG после операции повышается незначительно. Наличие феномена послеоперационного роста АВМ после частичной эмболизации объясняется, с одной стороны, наличием ангиографически негативного, скрытого компартмента АВМ, с другой стороны, тем, что у половины больных с АВМ существуют генетически предрасположенные механизмы роста, приводящие к образованию новых сосудов, активно принимающих участие в возобновлении кровоснабжения мальформации. Проведение тотальной эмболизации АВМ приводило к обратному результату: больных с повышенными показателями ангиогенных факторов после тотальной эмболизации вообще не было. Всем пациентам с тотально эмболизированными АВМ выполнена контрольная ангиография через 6-11 месяцев после завершения лечения, подтвердившая радикальность выключения АВМ. У 6 пациентов при послеоперационной ангиографии мы выявили полностью выключенную ABM, а уровень VEGF через сутки после операции остался повышенным. При выполнении контрольной ангиографии через полгода обнаружено остаточное функционирование мальформации, потребовавшее еще одного этапа эмболизации. Таким образом, отсутствие нормализации факторов ангиогенеза после эмболизации может являться критерием нерадикального выключения АВМ.

Высокий уровень в крови VEGF, ANG-2 и MMP-9 у больных с церебральными ABM может являться важным инструментом прогнозирования течения заболевания, определения риска кровоизлияния из ABM, помогая в выборе оптимальной хирургической тактики. При выявлении повышенных уровней факторов ангиогенеза можно прогнозировать риск кровоизлияния в послеоперационном периоде и возможность роста ABM между этапами эмболизации. Проводится сравнение в динамике уровней факторов ангиогенеза, полученных до, после операции и между этапами эмболизации (при многоэтапном лечении), а также клинико-рентгенологическое сопоставление (выявление новообра-

TOM 7 No 5 / 2020 51

зованных сосудов, изменения афферентов, увеличения размеров АВМ). На основании этих данных планируется тактика дальнейшего лечения (объем эмболизации, выбор эмболизата, необходимость открытого удаления АВМ и радиохирургического лечения). На основании полученных данных нами проводится коррекция плана эндоваскулярного и микрохирургического лечения АВМ, оценка радикальности выключения их из кровотока. У всех пациентов с гиперэкспрессией факторов роста обнаружены ангиографические признаки образования новой патологической сосудистой сети АВМ после частичной эмболизации. Нормализация всех повышенных факторов роста после тотальной эмболизации является подтверждением отсутствия потенции к рецидивированию АВМ.

Заключение

Продолжение изучения молекулярных механизмов роста АВМ на фоне проводимого лечения позволит сформулировать новую концепцию эмболизации, показания и противопоказания, определить необходимую частоту проведения очередных этапов вмешательства, а также выбор эмболизата. Сочетание всех изучаемых технологических решений при эмболизации церебральных АВМ с детализацией биологических особенностей мальформации (выявление АВМ, склонных к росту или рецидивированию) позволит создать оптимальную стратегию хирургического лечения АВМ. Наши результаты подтверждают значимость роли ангиогенеза в патофизиологии АВМ головного мозга, так как дисбаланс факторов роста способствует прогрессированию и росту мальформаций. Сочетание всех изучаемых технологических решений при эмболизации церебральных АВМ с детализацией биологических особенностей мальформации (выявление АВМ, склонных к росту или рецидивированию) позволит создать оптимальную стратегию хирургического лечения АВМ, что делает возможным осуществление самых амбициозных и перспективных научных проектов в современной сосудистой нейрохирургии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Parfenov V, Svistov D, Eliava SH, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of arteriovenous malformations of the central nervous system. M.: Associaciya nejrohirurgov Rossijskoj Federacii, 2014. P. 47. In Russian [Парфенов В.Е., Свистов Д.В., Элиава Ш.Ш. и др. Клинические рекомендации по диагностике

и лечению артериовенозных мальформаций центральной нервной системы. М.: Ассоциация нейрохирургов Российской Федерации, 2014. С. 34].

- 2. Amin-Hanjani S. ARUBA results are not applicable to all patients with arteriovenous malformation. Stroke. 2014; 45 (5): 1539–1540.
- 3. Rozhchenko LV, Dryagina NV, Panuntsev VS, et al. Investigation of angiogenesis factors in cerebral arteriovenous malformations with different clinical pattern. Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal imeni professora A. L. Polenova=Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov. 2014; 4(1): 35–41. In Russian [Рожченко Л.В., Дрягина Н.В., Панунцев В.С. и др. Исследование факторов ангиогенеза при церебральных артериовенозных мальформациях с различным клиническим течением. Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2014; 6 (1): 35–41].
- 4. Rangel-Castilla L, Russin JJ, Martinez-Del-Campo E, et al. Molecular and cellular biology of cerebral arteriovenous malformations: a review of current concepts and future trends in treatment. Neurosurg Focus. 2014; 37 (3): E1.
- 5. Chapot R, Stracke P, Velasco A, et al. The pressure cooker technique for the treatment of brain AVMs. J Neuroradiol. 2014; 41 (1): 87–91.
- 6. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, et al. Systemic expression of matrix metalloproteinase-9 in patients with cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2010; 66(2): 343–348.
- 7. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, et al. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. Neurosurg Focus. 2009; 26 (5): E10.
- 8. Karamysheva A.F. The Mechanisms of angiogenesis. Biochemistry (Moscow). 2008; 73 (7): 751–762. I
- 9. Chen W, Choi E-J, McDougall CM, et al. Brain arteriovenous malformation modeling, pathogenesis, and novel therapeutic targets. Transl Stroke Res. 2014; 5 (3): 316–329.
- 10. Hashimoto T, Lam T, Boudreau NJ, et al. Abnormal balance in the angiopoietin-tie2 system in human brain arteriovenous malformations. Circ Res. 2011; 89 (2): 111–113.

Информация об авторах:

Рожченко Лариса Витальевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Дрягина Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией с экспресс-группой РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Rozhchenro Larisa V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Surgery of the Vessels of the Brain and Spinal Cord, Polenov Neurosurgical Institute;

Dryagina Natalya V., PhD, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Polenov Neurosurgical Institute.

52 Tom 7 №5 / 2020