

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК [616.133.33+616.145.11/.13]-007.1

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Рожченко Л. В., Дрягина Н. В.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора
А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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 08.04.2022
и принята к печати 22.04.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Церебральные АВМ не являются статичными врожденными поражениями, а могут расти, рецидивировать и возникать de novo после полной резекции, эмболизации или радиохирургии. Понимание сложной молекулярной биологии АВМ имеет решающее значение для прогнозирования их поведения в процессе лечения и улучшения его результатов. **Цель исследования.** Провести изучение динамики факторов ангиогенеза в процессе эмболизации церебральных АВМ для разработки стратегии их персонализированного лечения. **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.** 48,4 % первичных пациентов с АВМ продемонстрировали повышение VEGF, MMP-9, ANG-2. Высокий уровень VEGF и MMP-9 демонстрировали АВМ III градации по Spetzler-Martin, АВМ 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 служит признаком субтотального выключения АВМ. Сформулирована персонализированная концепция эмболизации АВМ у пациентов с высоким риском роста и рецидивирования.

Ключевые слова: ангиогенез, факторы ангиогенеза, церебральная артериовенозная мальформация, эмболизация, ANG (ангиопоэтин), ENG (эндоглин), MMP (матриксная

металлопротеиназа), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), SNP (одинокый нуклеотидный полиморфизм), TGF (трансформирующий фактор роста), VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста).

Для цитирования: Рожченко Л.В., Дрягина Н.В. Персонализированный подход к лечению церебральных артериовенозных мальформаций. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(3):17-26. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-17-26

PERSONALIZED APPROACHES TO TREATMENT OF COMPLEX CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS

Rozhchenko L. V., Dryagina N. V.

Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Rozhchenko Larisa V.,
Polenov Russian Scientific Research
Institute of Neurosurgery,
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: rozhch@mail.ru

Received 08 April 2022; accepted 22 April 2022.

ABSTRACT

Background. Cerebral 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. **Methods.** The study included 314 patients with AVM who received surgical treatment at the Department of Brain Vascular Surgery of the Polenov Neurosurgical Research 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.** 48.4 % of primary patients 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 angiogenesis factors after radical, according to angiographic criteria, embolization is a sign of subtotal AVM shutdown. 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, ANG (angiopoietin), AVM (arteriovenous malformation), ENG (endoglin), MMP (matrix metalloproteinase), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), SNP (single nucleotide polymorphism), TGF (transforming growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor).

For citation: Rozhchenko LV, Dryagina NV. Personalized approaches to treatment of complex cerebral arteriovenous malformations. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(3):17-26. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-17-26

Список сокращений: АВМ — артериовенозная мальформация, ANG — ангиопоэтин (angiopoietin), ENG — эндоглин (endoglin), HIF — гипоксией индуцированный фактор (hypoxia-inducible factor), MMP — матриксная металлопротеиназа (matrix metalloproteinase), PDGF — тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor), SNP — одиночный нуклеотидный полиморфизм, TGF — трансформирующий фактор роста (transforming growth factor), VEGF — фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor).

ВВЕДЕНИЕ

Понимание необходимости изменения подходов к лечению пациентов с наиболее сложными и динамично развивающимися аномалиями сосудов головного мозга — церебральными артериовенозными мальформациями (АВМ) — обусловлено неутешительными результатами их хирургического лечения. С одной стороны, приводятся данные, свидетельствующие о низком риске разрыва АВМ IV–V градации по Spetzler-Martin до хирургического вмешательства — 2 % в год, который возрастает до 10,4 % в случае нерадикальных вмешательств, что определило отказ ряда авторов от попыток частичного выключения АВМ. Однако опыт долгосрочного наблюдения за пациентами с АВМ свидетельствует о том, что даже частичное выключение АВМ способствует улучшению долгосрочных показателей выживаемости. Речь идет не только о больших и гигантских церебральных АВМ, радикальное выключение которых из кровотока составляет только 13 %, при этом частота инвалидизации и смертности — 6,6 % [1–4]. АВМ является следствием диспластического метаморфоза сосудов, инициированного неизвестными факторами. До последнего времени бытовало представление о врожденном характере АВМ, но невысокая встречаемость в дет-

ской популяции (за исключением АВМ вены Галена), результаты генетических исследований, современные представления о морфогенезе сосудистой системы свидетельствуют об их наиболее вероятном приобретенном происхождении. Церебральные АВМ не являются статичными поражениями, а могут расти, рецидивировать и даже возникать de novo после полной резекции, эмболизации или радиохирургии, будучи динамическим объектом с постоянным ремоделированием сосудов, обусловленным неоангиогенезом, регулируемым хронической гемодинамической перестройкой, гипоксией и воспалением после вмешательства. Интранидальные сосуды АВМ подвергаются воздействию аномально высоких потоков крови, что приводит к активации молекулярных путей в эндотелиальных клетках, вызывая пролиферацию и ремоделирование сосудов АВМ. Основными биомаркерами, уровень которых изменялся у больных с АВМ, считаются: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-AE), ангиопоэтины (Ang 1-4) и металлопротеиназы (MMPs), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF-β). Именно сочетание нарушения баланса в выработке ангиопоэтинов и их рецепторов и повышение экспрессии VEGF, Ang-2 и MMP-9 обуславливают в АВМ непрерывный ангиогенный процесс. Высокий уровень экспрессии факторов коррелирует с биологической агрессивностью патологического процесса. Понимание сложной молекулярной биологии АВМ имеет решающее значение для определения и прогнозирования их поведения, разработки персонализированных методов лечения, улучшающих результаты эндоваскулярного и хирургического лечения.

Неоангиогенез начинается с локального разрушения стенки ранее существующего сосуда, активации пролиферации и миграции клеток эндотелия. Клетки эндотелия сливаются в трубчатые структуры, вокруг которых в дальнейшем формируются

стенки сосудов. Для понимания механизмов неоангиогенеза важно изучать процессы, регулирующие биологическую активность двух основных типов клеток: клеток эндотелия и перicyтов — клеток, формирующих стенки сосудов [5, 8, 9, 10]. Прекращение действия этих факторов возвращает эндотелиальные клетки в состояние покоя. Факторы роста связываются с их собственным специфическим рецептором («как ключ в замок») и запускают процессы регуляции роста, дифференцировки и экспрессии генов, а также апоптоз. Факторы роста разделяют на индукторы и ингибиторы ангиогенеза, последние в норме превалируют над индукторами. В результате во взрослом организме процесс ангиогенеза подавлен, и только 0,01 % эндотелиальных клеток способны к делению. Уменьшение синтеза ингибиторов или увеличение секреции индукторов приводит к стимуляции ангиогенеза [9].

АВМ представляет собой конгломерат артерий и вен, формирующих сеть прямых артериовенозных шунтов с высокой скоростью кровотока, не соединенных капиллярами. Согласно общепринятой гистопатологической концепции, АВМ — это очаг, в котором отсутствует истинное капиллярное ложе. Тем не менее, доказано наличие группы дилатированных капилляров, находящихся в непосредственной близости от АВМ (так называемых *giant bad capillaries*), диаметр которых в 10–25 раз превышает диаметр нормальных. Они связаны через артериолы и вены не только со структурами АВМ, но и с системой нормальной капиллярной сети, изменяя гемодинамику и приводя к ишемизации мозговой ткани. Вполне возможно, что эта anomальная капиллярная сеть является морфологическим резервом роста и рецидивирования АВМ. Клетки, культивируемые из хирургических образцов АВМ головного мозга, демонстрируют скорость пролиферации, которая в 1,8–6,4 раза превышает таковую в нормальных покоящихся цереброваскулярных эндотелиальных клетках и приближается к скорости роста эндотелиальных клеток в прогрессирующих опухолях [11].

Главным регулятором как физиологического, так и патологического ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — *Vascular endothelial growth factor*), стимулирующий рост и деление только эндотелиальных клеток. Не все клетки эндотелия реагируют на ангиогенный стимул VEGF в равной степени, для инициации ангиогенного разрастания отбираются лишь некоторые из клеток эндотелия (так называемые *tip-клетки*). При вырастании новых сосудов они занимают лидирующее положение: реагируют на градиент VEGF, задающий направление их миграции, и возглавляют продвижение растущего

капилляра [12, 13, 14]. Под действием ангиогенного стимула VEGF у *tip-клеток* кардинально меняется фенотип, они приобретают инвазивность и способность к перемещению, активируют поверхностные протеазы (MMP), разрушающие прилежащую базальную мембрану, что изменяет контактные взаимодействия между *tip-клетками* и окружающими клетками эндотелия. Отбор *tip-клеток* контролируется рецепторами семейства Notch и их трансмембранными лигандами Dll4 (*Delta like ligand 4*) [13]. VEGF, воздействуя на клетки эндотелия, активирует в них экспрессию Dll4 и его рецепторов Notch. При этом пролиферации самих *tip-клеток* в ответ на воздействие VEGF не происходит. Пониженные уровни экспрессии Dll4 или блокирование Notch-зависимого каскада сигнализации усиливают образование *tip-клеток*, приводящее к чрезмерному усилению локального ангиогенеза и к нарушению правильного формирования новых сосудов. Сверхэкспрессия VEGF вызывает чрезмерное развитие anomальных кровеносных сосудов с формированием АВМ. После того как отобраны и начали свое продвижение *tip-клетки*, вслед за ними начинают формироваться новые капилляры за счет пролиферации и миграции других клеток эндотелия (*stalk-клеток*), также стимулируемых VEGF. Таким образом, VEGF независимо контролирует миграцию двух различных субпопуляций клеток эндотелия: *tip-клеток* и *stalk-клеток*. Р. А. Murphy (2014) с соавторами получили данные о том, что белки, участвующие в передаче сигналов Notch, экспрессируются в удаленных во время операции церебральных АВМ [14]. Эндотелиальная сверхэкспрессия Notch-4 и его лигандов (*Jagged 1* и *2* — лигандов *stalk-клеток* и *Dll 1, 3, 4* — лигандов *tip-клеток*) приводит к образованию церебральных АВМ у мышей [6, 13, 14]. Усиление экспрессии лигандов Notch (*Jagged 1* и *2*) изменяет синтез маркеров артериального и венозного эндотелия (*Ephrin B2* и *Eph B4*) в сосудах экспериментальных АВМ. Это приводит к нарушению специфичности эндотелиальных клеток (артериальных и венозных) при образовании АВМ [15]. Таким образом, Notch и его лиганды участвуют в патогенезе церебральных АВМ несколькими способами: 1) усиление ангиогенеза; 2) ухудшение конструкции стенки сосуда; 3) изменение артериальной и венозной специфичности эндотелиальных клеток. В регуляции сложных взаимодействий между эндотелием и окружающими клетками принимает участие еще одна сигнальная система — экспрессируемый клетками эндотелия тирозинкиназный рецептор TIE2 и его лиганды ангиопоэтины (ANG 1 и 2) [10, 11]. TIE2/ANG1-зависимый каскад сигнализации обеспечивает ассоциацию перicyтов и эндотелия, уменьшает проницаемость сосудов

и тем самым стабилизирует находящуюся в процессе созревания сосудистую систему [10]. Подавление ангиопоэтином-2 каскада передачи сигнала через рецептор TIE2 ингибирует приток перицитов, нарушает созревание сосуда и придает сосудам гиперчувствительность к стимулирующему действию VEGF. В периваскулярной области вокруг церебральных АВМ наблюдается его сверхэкспрессия, обеспечивающая формирование аномально расширенных сосудов без зрелой структуры стенок. Выявлено, что в церебральных АВМ уровень ANG-1 на 30 % ниже нормы, в то время как концентрация мРНК ANG-2 на 40 % выше по сравнению с контролем [11]. Важным звеном в передаче сигналов VEGF и ANG-2, способствующим ангиогенному разрастанию и разрыву АВМ, являются матриксные металлопротеиназы (ММР). Это протеолитические ферменты, которые деградируют перичеселлюлярные вещества и базальную мембрану, запуская процесс ангиогенеза. Экспрессия ММР-9 выше в церебральных АВМ, чем в контрольной ткани [16]. Starke и соавторы [7] обнаружили, что уровни ММР-9 в крови у больных с АВМ, рвавшимися до операции, были значительно выше по сравнению с АВМ без разрыва и значимо увеличивались сразу после операции. Одиночные нуклеотидные полиморфизмы ММР-9 и тканевого ингибитора ММР-4 (ТИМР-4) также связаны с повышенным риском разрыва АВМ головного мозга. Это было продемонстрировано у пациентов с АВМ, которым проводился анализ генотипирования [16]. Исследования на животных показывают, что либо коррекция сигналов Notch [4], либо увеличение экспрессии PDGF [6] восстанавливают аномальную сосудистую структуру АВМ, следовательно, путем модуляции этих двух путей можно будет разрабатывать новые методы лечения АВМ [17]. На основании анализа склонности к неоангиогенезу АВМ у каждого конкретного пациента должна быть разработана персонализированная стратегия ее лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении хирургии сосудов мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в образцах крови 314 оперированных пациентов с церебральными АВМ 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 АВМ с использованием клеевой (гистоакрил) и неадгезивной композиции (ONYX), эмболизации осуществлялись как из трансартериального, так и из трансвенозного доступа, 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 $33,9 \pm 2,5$ года (от 25 до 52 лет). Оценка первичного ангиогенного статуса (уровней ANG-2, VEGF и ММР-9) проводилась перед оперативным лечением (в день операции) и в динамике через 1 сутки после проведения эндоваскулярного вмешательства. Кровь пациентов забиралась из вены локтевого сгиба 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 ММР-9 проводилось на иммуноферментном анализаторе планшетного типа Personal Lab, Adaltis (Италия). Для определения VEGF использовались тест-системы Invitrogen (США), а для ММР-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 33 здоровых добровольцев определены уровни VEGF — $271,2 \pm 41,1$ пг/мл, ММР-9 — $432,5 \pm 48,4$ 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

Средний уровень VEGF в сыворотке крови больных с церебральными АВМ до проведения оперативного вмешательства составил $349,0 \pm 22,9$ пг/мл; ММР-9 — $596,3 \pm 30,4$ нг/мл и ANG-2 — $2971,4 \pm 80,0$ 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 ММР-9 выявлено у 147 (46,8 %) пациентов, а повышение ANG-2 отмечено у 126 (40,1 %) больных. Не обнаружено связи повышения уровня факторов ангиогенеза с полом, возрастом, наличием сопутствующей патологии, локализацией АВМ (супра- и субтенториально расположенных). Эпилептический тип течения АВМ

демонстрировали 119 пациентов, кровоизлияния из АВМ выявлены у 172 пациентов, у 23 пациентов АВМ обнаружены при обследовании по поводу головной боли. Проанализирована связь между клиническим типом течения АВМ и уровнем факторов ангиогенеза. У 102 (59,3 %) из 172 пациентов с геморрагическим типом течения уровень VEGF и MMP-9 повышен (табл. 1).

Анализу подвергнуты 152 первичных (ранее не оперированных) пациента, у которых выявлены до операции повышенные факторы ангиогенеза. В этой группе пациенты распределились следующим образом: 12 (7,9 %) больных с небольшими АВМ (Spetzler-Martin I–II), 98 (64,5 %) пациентов с АВМ III градации по Spetzler-Martin и 42 (27,6 %) больных с АВМ IV–V градации (табл. 2).

Из таблицы 2 следует, при III градации отмечаются наибольшие значения как VEGF, так и MMP-9, что свидетельствует о наибольшем потенциале роста АВМ у пациентов именно этой градации АВМ. В группах с небольшими АВМ (Spetzler-Martin I–II) и с большими и гигантскими АВМ (Spetzler-Martin

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

Проведен анализ динамики факторов ангиогенеза после каждого этапа операции в отдельности, в зависимости от выбранного эмболизата. В этой группе 49 АВМ были тотально эмболизированы (результат достигался за 1–7 этапов операции), у 103 больных мальформации выключены частично. Эмболизация АВМ с использованием неадгезивной

Таблица 1. Уровень VEGF у больных с церебральными АВМ в зависимости от типов течения заболевания

Типы клинического течения	Число больных	VEGF, пг/мл
		Средний уровень $M \pm m$
Геморрагический	172	403,0 $\pm$ 42,3
Эпилептический	119	365,4 $\pm$ 33,8
Псевдотуморозный	23	373,5 $\pm$ 107,1
Итого	314	370,3 $\pm$ 22,9

Примечание: М — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя

Таблица 2. Изменение количественных показателей ангиогенных факторов у больных с АВМ в зависимости от градации Spetzler-Martin

S-M	Число больных	VEGF	MMP-9	ANG-2
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
I–II градации	12	324,4 $\pm$ 45,2	348,1 $\pm$ 46,0	2391 $\pm$ 106,0
III градация	98	397,2 $\pm$ 34,3	490,9 $\pm$ 29,2	2577,6 $\pm$ 84,3
IV–V градации	42	337,9 $\pm$ 42,1	447,4 $\pm$ 48,3	2955,8 $\pm$ 94,7
Итого	152	370,3 $\pm$ 22,9	451,8 $\pm$ 22,4	2636,5 $\pm$ 80,0

Примечание: М — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя

композиции (оникс) произведена 84 (55,3 %) из 152 пациентов; с применением клеевой композиции (гистоакрила) оперированы 68 (44,7 %) больных.

В группе больных, которым произвели эмболизацию ониксом, у 9 (10,7 %) из 84-х 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 у 71 пациента отмечалось дальнейшее повышение уровня VEGF у 24 (33,8 %) из них, а у 47 больных повышенный уровень после операции не продолжал увеличиваться. Дальнейший рост повышенного уровня MMP-9 выявлен у 28 (39,4 %) из 71 больного, у 43 оставался на прежнем уровне, и 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.

Тотальная эмболизация гистоакрилом за один этап выполнена 4 (5,9 %) из 68 пациентов, возвращение 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 MMP-9 превышение дооперационного уровня MMP-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 MMP-9, что при эмболизации АВМ гистоакрилом выявляется более отчетливо.

Проанализированы результаты тотальной эмболизации церебральных АВМ у 49 больных с базовым повышением уровня одного или нескольких факторов роста, выявленным до первой операции. Среди них 24 (49 %) больных имели АВМ I–II градации по Spetzler-Martin, 23 пациента (46,9 %) имели АВМ III градации по Spetzler-Martin и 2 больных (4,1 %) — IV градации по Spetzler-Martin. В таблице 2 представлены уровни факторов ангиогенеза в зависимости от радикальности проведенной эмболизации АВМ.

Результаты выполненных исследований позволили распределить когорту прооперированных больных на 3 группы: 1) с тотально выключенной в результате эмболизации за один этап АВМ и уровнем VEGF, вернувшимся к контрольным значениям (13 пациентов); 2) с тотально выключенной в результате эмболизации за 2–7 этапов АВМ и нормализовавшимся уровнем VEGF (30 пациентов); 3) с отсутствием нормализации VEGF после выполнения эмболизации АВМ (6 пациентов).

У 13 из 49 пациентов с АВМ, тотально выключенной за 1 этап (1), уровень VEGF статистически достоверно снижается ($p < 0,001$). У 30 из 49 пациентов с АВМ, тотально выключенной за 2–7 этапов (2), уровень VEGF после тотальной эмболизации также снижается ($p < 0,05$); 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. Отсутствие заполнения АВМ при контрольной ангиографии сразу после операции не всегда свидетельствует о действитель-

Таблица 3. Изменение уровня факторов ангиогенеза в зависимости от радикальности эмболизации

Радикальность эмболизации	абс	VEGF	MMP-9	ANG-2
		М ± m	М ± m	М ± m
Тотальная	49	192 ± 32,3	360,9 ± 59,2	2471 ± 112,8
Частичная	103	309,6 ± 26,3	730,1 ± 51,1	2785 ± 148,8
Итого	152	299,7 ± 24,5	696,9 ± 48,6	2617,6 ± 130,6

Примечание: М — среднее значение показателя, m — ошибка среднего значения показателя

но радикальном выключении АВМ из кровотока из-за возможности спазма сосудов в ответ на раздражение эмболизатом, наличия ангиографически негативного, скрытого компартмента АВМ. При дальнейшем анализе выявлено, что у этих больных говорить о тотальной эмболизации АВМ не приходится, так как при контрольной ангиографии, выполненной через 5–8 месяцев после операции, отмечается остаточное заполнение АВМ, потребовавшее повторной эмболизации. Таким образом, если на послеоперационной ангиографии мы не видим контрастирования АВМ, а уровень VEGF после операции остается повышенным, это свидетельствует о нерадикальном выключении АВМ, а отсутствие нормализации VEGF после эмболизации может являться критерием нерадикального выключения АВМ. Такие результаты требуют в обязательном порядке выполнения контрольной ангиографии через полгода после операции для оценки заполнения АВМ и проведения доэмболизации остаточного фрагмента мальформации. Обязательность верификации полноценности выключения АВМ диктуется высоким риском развития внутричерепного кровоизлияния из нерадикально выключенной АВМ.

Таким образом, выявление АВМ, склонных к росту и повышенному риску кровоизлияний, является важным звеном в формировании персонализированной тактики хирургического лечения (выбор метода — эмболизация или удаление, частота повторных этапов госпитализации для хирургического лечения, индикация достоверности радикальности выключения АВМ). 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. После исследования базового уровня факторов ангиогенеза их сравнивают с послеоперационными данными. При выявлении повышенных уровней факторов ангиогенеза можно прогнозировать риск кровоизлияния в послеоперационном периоде и возможность роста АВМ между этапами эмболизации. Продолжение изучения молекулярных механизмов роста АВМ на фоне проводимого лечения позволило сформулировать персонализированную 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 (вы-

явление АВМ, склонных к росту или рецидивированию) позволит создать оптимальную стратегию хирургического лечения АВМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

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, созданию персонализированной тактики их проведения и посвящено наше исследование.

Из 152 пациентов с повышенными до операции факторами ангиогенеза 98 (64,5 %) имели АВМ III градации по Spetzler-Martin. Наиболее вероятно, что именно эта часть АВМ 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. В группах с небольшими АВМ (Spetzler-Martin I–II) и с большими и гигантскими АВМ (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 АВМ (Spetzler-Martin IV–V), по сравнению с 25 % пациентов с небольшими АВМ (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 АВМ обнаружена сверхэкспрессия ANG-2, обеспечивающая формирование аномально расширенных вен без зрелой структуры стенок.

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 даль-

нейшему повышению уровня MMP-9 у больных с большими и гигантскими АВМ, 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 АВМ, 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. При выявлении повышенных уровней факторов ангиогенеза можно прогнозировать риск кровоизлияния в послеоперационном периоде и возможность роста АВМ между этапами эмболизации. На основании полученных данных нами формулируется персонифицированная коррекция плана эндоваскулярного и микрохирургического лечения АВМ (объем эмболизации, выбор эмболизата, необходимость открытого удаления АВМ и радиохирургического лечения), оценка радикальности выключения их из кровотока. 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 персонифицированный подход к эмболизации, показания и противопоказания, определить необходимую частоту проведения очередных этапов вмешательства, а также выбор эмболизата. Наши результаты подтверждают зна-

чимость 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. Novakovic RL, Lazzaro MA, Castonguay AC, Zaidat OO. The diagnosis and management of brain arteriovenous malformations. *Neural Clin.* 2013; 31:749–763.
2. Amin-Hanjani S: ARUBA results are not applicable to all patients with arteriovenous malformation. *Stroke.* 2014; 45:1539–1540.
3. Parfenov V, Svistov D, Eliava SH, et al. Clinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniu arteriovenozni malformaci centralyi nervnoi sistemi. *Associacia neurochirurgov Rossii. Moskva.* 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. Ассоциация нейрохирургов Российской Федерации. Москва, 2014. С. 47.]
4. Goroshchenko SA, Petrov AE, Rozhchenko LV, Samochernykh KA. Endovascular embolization of high-flow arteriovenous fistulae with non-adhesive agents in the structure of cerebral arteriovenous malformations on the background of adenosine-induced cardioplegia *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N. N. Burdenko.* 2020; 84(3): 21–27.
5. Rangel-Castilla L, Russin JJ, Martinez-Del-Campo E. Molecular and cellular biology of cerebral arteriovenous malformations: a review of current concepts and future trends in treatment. *Neurosurg Focus.* 2014; 37(3):1–17.
6. Zhang R, Zhu W, Su H. Vascular Integrity in the Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformation. // *Acta Neurochir Suppl.* 2016; 21:29–35.
7. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY. Systemic expression of matrix metalloproteinase-9 in patients with cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2010; 66: 343–348.

8. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. *Neurosurg Focus*. 2009; 26(5): 32–39.

9. Karamysheva AF. The Mechanisms of angiogenesis. *Biochimia*. 2008; 73(7): 751–762. In Russian [Карамышева А.Ф. Механизмы ангиогенеза. *Биохимия*. 2008; 73(7): 751–762.]

10. Chen W, Choi E, McDougall M. Brain Arteriovenous Malformation Modeling, Pathogenesis, and Novel Therapeutic Targets. *Translational Stroke Research*. 2014;5(3): 316–329.

11. Hashimoto T, Lam T, Boudreau NJ, Bollen A, Lawton MT, Young W. Abnormal Balance in the Angiopoietin-Tie2 System in Human Brain Arteriovenous Malformations. *Circulation Research*. 2011; 89:111–113.

12. Kim H, Marchuk DA, Pawlicowska L. Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformation. *J. of clinical neurosci.* 2014;21(11):1866–1871.

13. Couquet C, Maizeroi-Eugène F, Bresson D. Development of an angiogenesis animal model featuring brain arteriovenous malformation histological characteristics. *J. of NeuroInterventional Surgery*. 2017; 9(2):204–210.

14. Murphy PA, Kim TN, Huang L. Constitutively active Notch4 receptor elicits brain arteriovenous malformations through enlargement of capillary-like vessels. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2014;111(50):18007–18012.

15. Herbert SP, Huiskens J, Kim TN. Arterial-venous segregation by selective cell sprouting: an alternative mode of blood vessel formation. *Science*. 2009; 326(5950):294–298.

16. Bicer A, Guclu B, Ozkan A. Expressions of angiogenesis associated matrix metalloproteinases and extracellular matrix proteins in cerebral vascular malformations. *J Clin Neurosci*. 2010;17:232–236.

17. Самочерных К.А. Артериовенозные мальформации полушарий большого мозга у детей (вопросы диагностики и результаты хирургического лечения). Автореф. дис. канд. мед. наук/Санкт-Петербург, 2002.

Информация об авторах:

Рожченко Лариса Витальевна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий 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., заведующий клинико-диагностической лабораторией с экспресс-группой РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Rozhchenko Larisa V., PhD, Chief of Research Laboratory of Surgery of the vessels of the brain and spinal cord Polenov research neurosurgical institute — branch of Almazov National Medical Research Centre.

Dryagina Natalia V., PhD, Head of the clinical diagnostic laboratory with an express group Polenov research neurosurgical institute — branch of Almazov National Medical Research Centre.