

На правах рукописи



БРУСЯНСКАЯ

Анна Сергеевна

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ
ТИПАМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ
МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск
2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, чл.-корр. РАН

Кривошапкин Алексей Леонидович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Лазарев Валерий Александрович**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нейрохирургии

доктор медицинских наук **Шнякин Павел Геннадьевич**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно - Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом постдипломного образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 201__ г. в __ : __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.064.02 на базе ФГБУ «ННИИТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России по адресу: 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на официальном сайте ФГБУ «ННИИТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России, г. Новосибирск
Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д. 208.064.02
доктор медицинских наук



И. А. Кирилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время, с развитием технологий, эндоваскулярные методики лечения церебральной патологии занимают весомое место с выделением в отдельный раздел нейрохирургии. Преимущественно данная область нейрохирургии включает эндоваскулярное лечение церебральных аневризм (В.А. Лазарев и др., 2009, 2010; П.Г. Шнякин и др., 2010, 2011) и артериовенозных мальформаций головного мозга. Распространенность церебральных артериовенозных мальформаций (АВМ) по разным источникам варьирует от 0,8 до 1,42 на 100 тыс. населения в год (Abecassis I. J. et al., 2014). Выделяют два основных варианта клинического течения мальформаций головного мозга: торпидный и геморрагический. Торпидный, или псевдотуморозный, тип течения характеризуется дебютом судорожного синдрома, кластерных головных болей, симптоматики прогрессирующего неврологического дефицита. Чаще всего наблюдаются судорожные припадки (эпилептический тип) (до 67 % всех больных с церебральными мальформациями), которые у 87,9 % больных дебютируют до 30-летнего возраста (Ю. Г. Шанько, В. А. Смеянович, 2009). При этом фармакорезистентное течение при мальформациях головного мозга варьирует от 18 % до 75 % по мнению ряда авторов (Englot D. J. et al., 2012; Карлов В. А. и др., 2011; Кривошапкин А. Л. и др., 2018). Геморрагический тип течения отмечается в 30–87 % наблюдений всех артериовенозных мальформаций, преимущественно характерен для категорий I–III по Spetzler – Martin (SM) (Söderman M. et al., 2003). Артериовенозные мальформации головного мозга диагностируют в основном у пациентов в возрасте от 30 до 40 лет и только у 18–20 % – до 15 лет. Обнаружение церебральных мальформаций в детском возрасте считают более опасным, чем у взрослых, поскольку в период от 15 до 40 лет риск разрыва мальформаций наибольший и достигает 80 % (Васильев С. А., Зуев А. А., 2008). Отдаленный прогноз при консервативном лечении артериовенозных мальформаций головного мозга неблагоприятен: глубокая инвалидизация наступает у 48 % носителей, а 23 % больных погибают

(Иванов А. Ю. и др., 2014). Выживаемость больных с мальформациями головного мозга оставляет 85% в первые 10 лет, 65% в течение 30 лет с момента установления диагноза (Ondra S. L. et al., 1990). Активная лечебная тактика способствует снижению ежегодной смертности с 3,4 % при консервативном лечении до 1,2 % при радикальном вмешательстве (Ю. Г. Шанько, В. А. Смеянович, 2009).

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность эндоваскулярного лечения у больных с геморрагическим и эпилептическим типами клинического течения артериовенозной мальформации головного мозга с учётом динамики клинических проявлений и частоты развития интра- и послеоперационных осложнений.

Задачи исследования

1. Сравнить частоту интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений у больных с геморрагическим и эпилептическим типами течения артериовенозных мальформаций головного мозга после проведения им эндоваскулярной эмболизации.

2. Оценить динамику неврологического статуса у оперированных больных методом эндоваскулярной эмболизации с геморрагическим и эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга по шкале Рэнкина (the Modified Rankin Scale (mRS) в сравнении с исходными данными.

3. Сравнить динамику эпилептических приступов у больных с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга с помощью шкал Engel и ILAE после выполнения им парциальной и тотальной эмболизации.

4. Определить степень рисков кровоизлияний, инвалидизации и смертности в группе с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга после выполнения им этапной эмболизации мальформации в сравнении с естественными рисками данного заболевания.

5. Сравнить эффективность применения противосудорожной терапии и её сочетания с эндоваскулярной эмболизацией в отношении свободы от приступов у больных со структурной фармакорезистентной эпилепсией при артериовенозных мальформациях головного мозга.

Научная новизна исследования

- В исследовании впервые на значительном клиническом материале проведен сравнительный анализ эндоваскулярного лечения у пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга с геморрагическим и эпилептическим типами течения.

- Изучено влияния эндоваскулярной эмболизации артериовенозной мальформации головного мозга на течение структурной эпилепсии по шкалам Engel и ILAE.

- Научно обосновано, что в послеоперационном периоде имеет место снижение частоты приступов у пациентов с эпилептическим типом течения пропорционально уменьшению объема мальформации ($p < 0,05$).

Практическая значимость работы: эндоваскулярное лечение пациентов с эпилептическим типом течения АВМ является малоинвазивным и эффективным методом лечения структурной эпилепсии и приводит к улучшению качества жизни пациентов. С помощью шкал исходов хирургического лечения Engel и ILAE доказано улучшение течения структурной эпилепсии даже при парциальном выключении мальформации. Полученные в исследовании результаты в настоящее время используются как практические рекомендации в протоколах ведения больных с АВМ головного мозга в центре нейрохирургии и ангионеврологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России. Данные протоколы ведения больных с АВМ головного мозга и с разными типами течения входят в программу обучения клинических ординаторов и аспирантов, обучающихся на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России и кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Этапная эмболизация артериовенозных мальформаций головного мозга положительно влияет на течение структурной эпилепсии у данной группы больных, увеличивая контроль над эпилептическими приступами и улучшая качество жизни пациентов, при этом эндоваскулярная эмболизация дает лучший контроль над эпилептическими приступами у больных со структурной эпилепсией при артериовенозных мальформациях головного мозга, чем правильно подобранные противосудорожные препараты у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.

2. Эндоваскулярная эмболизация не превышает естественные риски течения артериовенозных мальформаций головного мозга с эпилептическим типом в отношении развития тяжелой инвалидизации и летальности, что позволяет рекомендовать данный метод в лечении этих пациентов. Кроме того, риски интра- и послеоперационных осложнений у пациентов с геморрагическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга выше, чем у пациентов с эпилептическим типом течения, что подтверждает необходимость хирургического лечения пациентов с кровоизлиянием вследствие разрыва артериовенозной мальформации головного мозга в анамнезе.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на: 1-м и 2-м Сибирском нейрохирургическом конгрессе «Сибнейро» (Новосибирск, 2016, 2018); 16-м конгрессе Международного Общества нейрохирургов (WFNS World Congress of Neurosurgery) (Стамбул, 2017); 8-м Российском нейрохирургическом конгрессе (Санкт-Петербург, 2018), ежегодной научной встрече американской ассоциации нейрохирургов (AANS) (Новый Орлеан, 2018); на ежегодной встрече общества нейроинтервенционных хирургов (SNIS) (Сан-Франциско, 2018); 46-м международном детском нейрохирургическом конгрессе (Тель-Авив, 2018).

Публикации результатов исследования и сведения о внедрении в практику. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том

числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность нейрохирургического отделения ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, а также в учебный процесс клинических ординаторов и аспирантов, обучающихся на базе ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором выполнено клиническое исследование пациентов, проведен анализ эпилептических приступов в соответствии со шкалами Engel и ILAE, с последующей аналитической обработкой и статистическим анализом полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором проанализированы основные отечественные и зарубежные литературные данные, подготовлены публикации по теме диссертационной работы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 132 источниками, из которых 106 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 21 таблицы и 37 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, определены цели и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость, сформированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором приведены данные об артериовенозных мальформациях головного мозга; описаны эпидемиология, этиология и патогенез развития артериовенозных мальформаций, существующие классификации, методы диагностики и методы лечения мальформаций головного мозга, применяемых различными авторами. Описаны методы микрохирургического удаления мальформаций, эндоваскулярной эмболизации АВМ и радиохирургический метод лечения. На основании анализа доступной литературы определены актуальные проблемы лечения артериовенозных мальформаций головного мозга.

Во второй главе охарактеризованы материал и методы клинического исследования. Проведено ретроспективное, нерандомизированное, одноцентровое исследование. Диагностический комплекс предоперационного обследования включал анамнестическое, общеклиническое, неврологическое исследования, МРТ головного мозга, ЭЭГ, ТКДС, церебральная ангиография, статистические методы. В исследовании проведен анализ интраоперационных и послеоперационных осложнений у больных с различными типами клинического течения АВМ головного мозга. Клинические результаты оценивались через 1, 6 и 12 месяцев. Оценивали динамику неврологического статуса, динамику структурной эпилепсии по шкалам Engel и ILAE.

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 378 первичных больных с АВМ головного мозга с различными типами клинического течения, проходивших лечение в центре нейрохирургии и ангионеврологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России с декабря 2010 г. по сентябрь 2018 г. Из них 207 пациентов имели эпилептический тип течения и 171 пациент геморрагический. В исследование вошёл 161 пациент с эпилептическим типом течения, которым проводилась только эндоваскулярная эмболизация. Для сравнительного анализа результатов лечения был отобран 171 пациент с геморрагическим типом течения, которым также проводилась только эндоваскулярная эмболизация. Из общих групп

больных с эпилептическим типом ($n = 161$) и геморрагическим типами течения ($n = 171$) было отобрано по 108 пациентов, сопоставимых по исходным характеристикам с целью оценки результатов эндоваскулярного лечения (таблица 1). Средний период наблюдения за больными составил 27,9 месяцев.

Таблица 1 – Сравнительные характеристики пациентов с эпилептическим и геморрагическим типом течения АВМ (исходные данные) до эндоваскулярной эмболизации

Характеристика больных	Эпилептический тип N = 108	Геморрагический тип N = 108	p. value
Возраст			
< 20	5 [4,6 %]	17 [15,7 %]	0,085
21–30	28 [25,9 %]	34 [31,5 %]	
31–40	37 [34,3 %]	31 [28,7 %]	
41–55	30 [27,8 %]	19 [17,6 %]	
> 55	8 [7,4 %]	7 [6,5 %]	
Пол			
<i>Мужчины</i>	69 [63,8 %]	55 [50,9 %]	0,074
<i>Женщины</i>	39 [36,1 %]	53 [49,1 %]	
Наличие неврологического дефицита			
<i>Есть</i>	15 [13,9 %]	15 [13,9 %]	< 0,999
<i>Нет</i>	93 [86,1 %]	93 [86,1 %]	
Доминантная сторона			
<i>Правша</i>	108 [100 %]	107 [99,07 %]	> 0,999
<i>Левша</i>	0 [0 %]	1 [0,93 %]	
Локализация АВМ в функционально значимой зоне	9 [39,13 %]	30 [48,39 %]	0,606
Локализация АВМ по долям			
<i>Лобная доля</i>	24 [22,2 %]	10 [9,3 %]	> 0,05
<i>Височная доля</i>	21 [19,4 %]	4 [3,7 %]	
<i>Теменная</i>	22 [20,4 %]	9 [8,3 %]	
<i>Затылочная</i>	14 [13 %]	16 [14,8 %]	
<i>Более 1 доли или др. локализации</i>	27 [25 %]	69 [63,9 %]	
Градации по шкале Spetzler – Ponce			
<i>Класс А</i>	25 [23,1 %]	32 [29,6 %]	0,92
<i>Класс В</i>	43 [39,8 %]	45 [41,7 %]	
<i>Класс С</i>	40 [37,1 %]	31 [28,7 %]	
Размер АВМ (максимальное значение, мм)	43,5 (31,75:55)	32 (22:45)	< 0,0001
Доля закончивших лечение	53 (49,1 %)	74 (68,5 %)	0,004

Методы обследования. Клинико-неврологическое обследование проводилось всем больным при поступлении в стационар, перед операцией и при выписке. По итогам неврологического осмотра проводилась оценка по

шкале Рэнкина всем больным. В общей группе с эпилептическим типом течения ($n = 161$) проводился опрос пациентов, с целью выявления характера и частоты эпилептических приступов. С целью оценки частоты эпилептических приступов была использована количественная оценка степени выраженности эпилепсии (проф. В. Б. Смычек) (таблица 2).

Таблица 2 – Количественная оценка степени выраженности эпилепсии (проф. В. Б. Смычек)

Тип припадков		Частота повторения припадков			
		редкие	средние	частые	очень частые
Простые фокальные	моторные	2–3 в месяц	3–4 в неделю	3–4 в день	5 и более в день
	соматосенсорные	1–2 в месяц	1–2 в неделю	1–2 в день	3 и более в день
	с вегетативно- висцеральными проявлениями	2–3 за полугодие	2–3 в месяц	2–3 в неделю	4 и более в неделю
	с нарушением психических функций	1–2 в квартал	1–2 в месяц	1–2 в неделю	3 и более в неделю
Сложные фокальные		1–2 в квартал	1–2 в месяц	1–2 в неделю	3 и более в неделю
Фокальные с вторичной генерализацией		3–4 в год	2–3 в квартал	3–4 в месяц	5 и более в месяц
Генерализованные	абсансы, миоклонические	3–4 в неделю	1–4 в день (сутки)	5–10 в день (сутки)	Более 10 в день (сутки)
	тонико- клонические, атонические	3–4 в год	2–3 в квартал	3–4 в месяц	5 и более в месяц
	атактические	1–2 в год	1–2 в квартал	1–2 в месяц	3 и более в месяц

Инструментальные методы обследования. *Магнитно-резонансная томография.* Исследование проводили на аппаратах МРТ GE Signa HDx 1,5 Тесла (США, «General Electric») и МРТ Philips Intera 1,5 Тесла (Нидерланды, «Philips Medical System»). В исследовании использовалась методика магнитно-резонансной томографии по трехмерно времяпролетному методу (3DTOF). Эта методика позволяет визуализировать ток крови в артериях и частично венах

головы. Исследование проводилось всем пациентам на каждом этапе эмболизации.

Транскраниальная доплерография сосудов головного мозга. ТКДГ выполняли на аппарате «Vivid 4 General Electric» (США). Исследовали линейные скорости кровотока по передней, средней и задней мозговым артериям с двух сторон. Исследование проводилось всем пациентам на каждом этапе эмболизации.

Электроэнцефалография. В исследовании запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ) проводилась на 19 канальном электроэнцефалографе «Нейрон-спектр-3» компании Нейрософт (Россия), а также для исследования использовался 64 канальный электроэнцефалограф Brain Vision (Brain Products Gmb H) (США). Расположение электродов по стандартной системе «10-20». Данные ЭЭГ подвергались стандартной компьютерной обработки с помощью встроенного программного обеспечения. Оценивались основные параметры биоэлектрической активности (БЭА), наличие фокальной либо билатеральной медленноволновой активности и эпилептической активности (наличие «спайков», «острых волн», «комплексов», «пик» – или «острая-медленная волна»). Исследование проводилось всем пациентам с эпилептическим типом течения на каждом этапе эмболизации.

Церебральная ангиография. Для визуализации АВМ головного мозга проводилась селективная церебральная ангиография чрезбедренным доступом по Сельдингеру с использованием ангиографической установки «Philips Allura Xper FD20» (Нидерланды) и «Toshiba» (Япония). Исследование проводилось всем больным перед оперативным лечением. Оценивалась локализация АВМ, ее размер, количество афферентов и характер дренирования. Для оценки АВМ при ангиографии использовалась шкала Spetzler – Martin.

Статистическая обработка материала. Описательная статистика представлена как медиана (межквартильный промежуток) для ненормального распределения. Категориальные и ранговые данные представлены в виде числа (процента от общего). Mann – Whitney U-тест; χ^2 тест или точный тест Фишера

использованы для сравнение групп. Модель Каплан – Майера, log-rank тест и тест Вилкоксона использовались для анализа достижения целевых показателей. С целью минимизации случайных ошибок выборки по основным клинические и ангиографическим характеристикам был выполнен propensity score matching (PSM) в соотношении 1 : 1. Все указанные показатели P основывались на двухсторонних 2-tailed тестах; уровень значимости для всех использующихся методов установлен как $p < 0,05$. Для статистического анализа была использована RStudio software version 1.0.136 (Free Software Foundation, Inc., Boston, USA) с R packages version 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

В третьей главе описаны результаты эндоваскулярного лечения отдельно всех больных с эпилептическим типом течения ($n = 161$) и проведен сравнительный анализ больных с эпилептическим ($n = 108$) и геморрагическим ($n = 108$) типами клинического течения в отношении развития интра- и послеоперационных осложнений.

Результаты эндоваскулярного лечения больных с эпилептическим типом течения ($n = 161$).

Исходы интраоперационного периода в группе с эпилептическим типом течения ($n = 161$).

Интраоперационные осложнения развились у 7 пациентов (4,3 %). Из них 2 – ишемических (1,2 %) и 5 – геморрагических (3,1 %).

Восстановление у данных пациентов было следующим: полное восстановление было у 2 пациентов (1,2 %), частичное (по шкале Рэнкина 1-2 балла) – у 2х пациентов (1,2 %), тяжелая инвалидизация (5 баллов по шкале Рэнкина) была у 2х больных (1,2 %), а 1 пациент (0,6 %) погиб.

Исходы раннего послеоперационного периода у больных с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций ($n = 161$).

Ранние послеоперационные осложнения были у 18 пациентов (11,2 %). Из них 15 ишемических (9,3 %) и 3 геморрагических (1,9 %).

Восстановление у данных пациентов было следующим: полное

восстановление было у 10 больных (6,2 %), частичное (по шкале Рэнкина 1-2 балла) – у 7 пациентов (4,3 %) и 1 пациент (0,6 %) погиб.

Анализ течения структурной эпилепсии в отношении свободы от приступов после тотальной и парциальной эмболизации артериовенозных мальформаций в группе с эпилептическим типом течения (n = 161).

Лучшие результаты в свободе от приступов (Engel 1, ILAE 1) у больных с эпилептическим типом течения АВМ получены после тотальной эмболизации мальформации (рисунок 1).

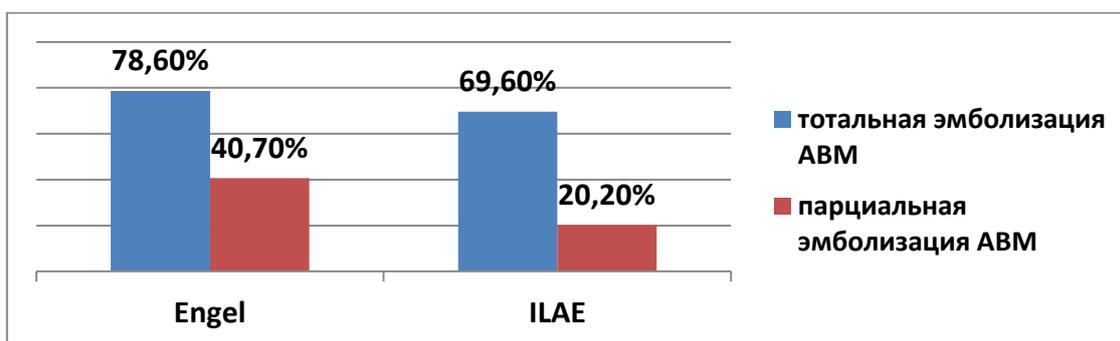


Рисунок 1 – Сравнительные результаты (свобода от эпилептических приступов (достижение I класса по шкалам Engel и ILAE) эндovasкулярного лечения у больных с эпилептическим типом течения (n = 161) после тотальной и парциальной эмболизации АВМ.

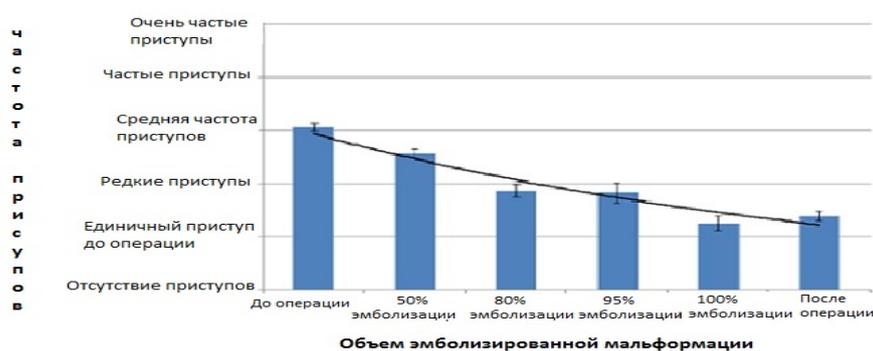


Рисунок 2 – Среднее значение частоты эпилептических приступов в общей когорте больных с эпилептическим типом течения (n = 161) на разных этапах

инвазивного лечения в зависимости от объема выключенной АВМ (в %)

($p < 0,05$)

Однако и парциальная эмболизация АВМ позволила улучшить контроль над эпилептическими приступами. Продемонстрирована значимая связь между объемом выключения мальформации и частотой эпилептических приступов ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Сравнительный анализ групп с эпилептическим ($n = 108$) и геморрагическим ($n = 108$) типами течения артериовенозных мальформаций ГОЛОВНОГО МОЗГА.

Общее количество *интраоперационных осложнений* в обеих группах выбранных больных составило 27 (12,5 %), из них 16 случаев (7,4 %) интраоперационных кровоизлияний, и 10 случаев (4,6 %) тромбозэмболических осложнений (таблица 3).

Таблица 3 – Интраоперационные осложнения у больных с эпилептическим ($n = 108$) и геморрагическим ($n = 108$) типами течения АВМ головного мозга

Вид интраоперационного осложнения после эмболизации АВМ	Тип клинического течения АВМ головного мозга		p.value
	эпилептический тип	геморрагический тип	
Интраоперационные осложнения (факт)	6 [5,6 %]	21 [19,4 %]	0,003
Геморрагические осложнения (факт)	3 [2,8 %]	13 [12,04 %]	0,017
Тромбозэмболические осложнения (факт)	3 [2,8 %]	7 [7,4 %]	0,332
Смешанные интраоперационные осложнения	0 [0 %]	1 [0,9 %]	> 0,999
Экстренное оперативное вмешательство на осложнение	2 [1,9%]	7 [6,5%]	0,171

Преимущественно осложнения на данном этапе лечения были в группе с геморрагическим типом течения (19,4 %), что имело статистическую значимость ($p = 0,003$) (таблица 3).

Восстановление по шкале Рэнкина (mRS) после перенесенных интраоперационных осложнений было следующим: полное восстановление

наблюдалось в 19 случаях (8,8 %), частичное – в 6 случаях (2,8 %) и тяжелая инвалидизация (4 балла по mRS) была у одного больного (0,5 %) из группы с эпилептическим типом течения. Общая летальность на данном этапе составила 0,5 % (погиб 1 больной с геморрагическим типом течения) (таблица 4).

Таблица 4 – Неблагоприятные функциональные исходы у больных с эпилептическим (n = 108) и геморрагическим (n = 108) типами течения АВМ головного мозга после эмболизации мальформации с развитием интраоперационных осложнений (шкала Рэнкина)

Неблагоприятные интраоперационные исходы (шкала Рэнкина) после эмболизации АВМ	Тип клинического течения АВМ головного мозга		p. value
	эпилептический тип	геморрагический тип	
Тяжелая инвалидизация (mRS 4–5 баллов) или летальность	1 [0,9 %]	1 [0,9 %]	> 0,999

Общее количество *ранних послеоперационных осложнений* составило 42 случая (19,4 %), из них 17 случаев геморрагических осложнений (7,9 %) и 25 случаев тромбоемболических (11,6 %) (таблица 5).

Таблица 5 – Осложнения, полученные в ранний послеоперационный период у больных с эпилептическим (n = 108) и геморрагическим (n = 108) типами клинического течения после эмболизации АВМ

Ранние послеоперационные осложнения (1–3 сутки после эмболизации)	Тип клинического течения АВМ головного мозга		p. value
	эпилептический тип	геморрагический тип	
Послеоперационные осложнения (факт)	10 [9,3 %]	32 [29,63 %]	< 0,001
Геморрагические осложнения (факт)	3 [2,8 %]	14 [12,96 %]	0,010
Тромбоемболические осложнения (факт)	7 [6,5 %]	18 [16,67 %]	0,032
Смешанные интраоперационные осложнения	0 [0%]	0 [0%]	>0,999
Экстренное оперативное вмешательство на осложнение	2 [1,9%]	11 [10,2%]	0,019

Восстановление по шкале Рэнкина после перенесенных осложнений на данном этапе было следующим: полное восстановление было у 18 пациентов (8,3 %), частичное – у 22 пациентов (10,2 %) и тяжелую инвалидизацию получили 2 пациента из группы с геморрагическим типом течения (1,9 %). Летальность на данном этапе лечения составила 5,6 % (погибло 6 пациентов с геморрагическим типом течения АВМ) (таблица 6).

Таблица 6 – Неблагоприятные функциональные исходы у пациентов с эпилептическим (n = 108) и геморрагическим (n = 108) типами клинического течения после эмболизации АВМ с ранними послеоперационными осложнениями

Неблагоприятные исходы раннего послеоперационного периода после эмболизации АВМ	Тип клинического течения АВМ головного мозга		p. value
	эпилептический тип	геморрагический тип	
Тяжелая инвалидизация (4-5 баллов по шкале Рэнкина) или летальность	0 [0 %]	8 [7,4 %]	0,007

В исследовании был проведен анализ результатов эндоваскулярного лечения больных с эпилептическим и геморрагическим типами течения в сравнении с естественными рисками данного заболевания в отношении неразорвавшихся АВМ (данные исследования ARUBA) (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение полученных результатов исследования больных с эпилептическим и геморрагическим типами течения АВМ головного мозга в сравнении с естественными рисками неразорвавшихся АВМ по данным исследования ARUBA (на 100 человеко-лет)

Неблагоприятный исход	Тип клинического течения АВМ		Естественное течение неразорвавшихся АВМ (данные исследования ARUBA)
	группа с эпилептическим типом течения	группа с геморрагическим типом течения	
Кровоизлияние	2,6	9,2	2,6
Ишемия	3,9	3,6	1,3
Летальность	0,3	3,1	0,7

Таким образом, в группе больных с торпидным течением АВМ головного мозга число кровоизлияний не превышало естественные риски по данным международного исследования. В то же самое время летальность оказалась существенно ниже. В исследовании было показано, что число эпизодов ишемических осложнений было выше по сравнению с данными консервативного лечения. Однако следует учесть, что большинство пациентов (81,2%) имели транзиторные расстройства с последующим полным восстановлением. При этом у 54,8% больных полностью исчезли припадки, и у 31,5% достигнуто существенное сокращение числа приступов, что значительным образом повысило качество их жизни.

Сравнение результатов лечения (данные литературы) фармакорезистентной эпилепсии с помощью противоэпилептических препаратов и её комбинации с эндоваскулярной эмболизацией в группе с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций (n = 108).

По результатам исследования было получено достоверное улучшение в отношении свободы от приступов (1 класс по шкале Engel) после эндоваскулярного лечения в комбинации с противосудорожной терапией сравнении с применением только консервативной терапии по данным литературы ($p < 0,001$) (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительный анализ результатов в отношении свободы от приступов с применением консервативной терапии (правильно подобранных ПЭП) и её сочетания с эндоваскулярной эмболизацией

Свобода от приступов	Метод лечения больных с фармакорезистентной эпилепсией		p. value
	эндоваскулярная эмболизация (наши данные) в сочетании с ПЭП	прием ПЭП (литературные данные)	
Engel 1	54,8 %	19,5 %	< 0,001

Сравнение результатов после тотальной и парциальной эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга в отношении свободы от приступов у больных с эпилептическим типом течения (n = 108).

По результатам исследования были получены статистически достоверные лучшие результаты в отношении свободы от приступов (1 класс по шкале Engel) после тотальной эмболизации АВМ головного мозга в сравнении с ее парциальным выключением у больных с эпилептическим типом течения АВМ головного мозга ($p < 0,001$) (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение полученных результатов в отношении свободы от приступов после тотальной и парциальной эмболизации АВМ головного мозга у больных с эпилептическим типом течения.

Свобода от приступов	Объем эмболизации АВМ		p. value
	тотальная эмболизация	парциальная эмболизация	
Engel I	78,6 %	41,2 %	< 0,001

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга интра- и послеоперационные осложнения, приводящие к тяжелой инвалидизации или смерти, чаще возникали у больных с геморрагическим типом течения, чем с эпилептическим (0,9 % против 8,3 %; $p = 0,007$). Полученный нами статистически значимый результат еще раз подтверждает тяжесть течения геморрагического типа артериовенозных мальформаций головного мозга, что свидетельствует о необходимости хирургического лечения данной когорты больных.

2. Усугубление неврологического дефицита при анализе по шкале Рэнкина достоверно чаще наблюдалось у больных с геморрагическим типом течения, чем с эпилептическим ($p < 0,001$).

3. Тотальная эмболизация дает большую свободу от эпилептических

приступов, чем парциальная у больных с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга (78,6 % против 41,2 %; $p < 0,001$), что подтверждает необходимость радикального выключения мальформации из кровотока.

4. Эндovasкулярная эмболизация не увеличивает естественные риски течения артериовенозных мальформаций головного мозга (данные исследования ARUBA) с эпилептическим типом в отношении развития кровоизлияния, ишемических осложнений и смертности. Дает лучшие прогнозы на жизнь больного (2,6 против 2,6 (95 % ДИ); 3,9 против 1,3 (95 % ДИ); 0,3 против 0,7 (95 % ДИ) соответственно), что позволяет рекомендовать эндovasкулярную эмболизацию для лечения данных больных как малоинвазивную и эффективную методику.

5. Эндovasкулярная эмболизация более эффективна в контроле эпилептических приступов у больных со структурной эпилепсией при артериовенозных мальформациях головного мозга, чем при использовании правильно подобранных противоэпилептических препаратов ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эндovasкулярная эмболизация является высокоэффективным и малоинвазивным методом лечения артериовенозных мальформаций головного мозга

2. Тотальная эмболизация является высокоэффективным методом лечения структурной эпилепсии у больных с артериовенозными мальформациями головного мозга

3. Эндovasкулярная эмболизация не превышает риски развития кровоизлияния, тяжелой инвалидизации и летальности у больных с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга в сравнении с естественным течением данной когорты больных

4. Метод эндovasкулярной эмболизации может быть использован для лечения больных с артериовенозными мальформациями головного мозга при

любом типе течения данного заболевания, так как является высокоэффективным в отношении радикальности и развития периоперационных осложнений, не превышающих риски естественного течения данного заболевания.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Контроль эпилептических приступов у больных с артериовенозными мальформациями после эндоваскулярного лечения / А. Л. Кривошапкин [и др., в том числе А. С. Брусянская] // **Нейрохирургия.** – 2017. – № 3. – С. 27–33.
2. Результаты инвазивного лечения больных с эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга / А. Л. Кривошапкин [и др., в том числе А. С. Брусянская] // **Сибирский Научный Медицинский Журнал.** – 2018. – Том 38, № 6. – С. 145–153.
3. Сравнение результатов эндоваскулярной эмболизации у больных с гемorragическим и эпилептическим типом течения артериовенозных мальформаций головного мозга / А. С. Брусянская [и др.] // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2019. – № 5 (112). – С. 70–76.
4. Сравнение результатов и выявление предикторов неблагоприятного исхода после эндоваскулярной эмболизации у больных с разными типами течения артериовенозных мальформаций головного мозга / А. С. Брусянская [и др.] // **Патология кровообращения и кардиохирургия.** – 2019. – № 23 (1). – С. 54–60.
5. P-005 Series of 202 patients with brain AVM and secondary epilepsy / A. Brusyanskaya [et al.] // *Journal of NeuroInterventional Surgery.* – 2018; 10:A27.
6. E-095 Partial embolization has no influence on epileptic seizures in patients with brain arteriovenous malformations / A. Brusyanskaya [et al.] // *Journal of NeuroInterventional Surgery.* – 2018; 10:A96.

7. Влияние парциальной эмболизации АВМ головного мозга на течение структурной эпилепсии / К. Ю. Орлов [и др., в том числе А. С. Брусянская] // VIII Всероссийский съезд нейрохирургов: сб. тезисов. – С.-Петербург, 2018. – С. 185.
8. Лечение 202 пациентов с АВМ головного мозга с эпилептическим типом течения / К. Ю. Орлов [и др., в том числе А. С. Брусянская] // VIII Всероссийский съезд нейрохирургов: сб. тезисов. – С.-Петербург, 2018. – С. 186.
9. Первичный опыт комбинированного применения PHIL™ и Onyx® при лечении пациентов с церебральными АВМ К. Ю. Орлов [и др., в том числе А. С. Брусянская] // VIII Всероссийский съезд нейрохирургов: сб. тезисов. – С.-Петербург, 2018. – С. 186.
10. Comparative Study of multimodal treatment outcome of brain AVMs in children and adults / Anna S. Brusyanskaya, Alexey L. Krivoshapkin, Kirill Yu. Orlov // Child's Nervous System. – 2018. – № 34. – P. 2044.
11. Значение радикальности выключения артериовенозной мальформации в контроле над эпилептическими приступами / А. С. Брусянская [и др.] // Сибирский нейрохирургический конгресс: сб. тезисов. – Новосибирск, 2016. – С. 18.
12. Влияние парциальной эмболизации АВМ головного мозга на течение структурной эпилепсии / А. С. Брусянская [и др.] / Второй Сибирский Нейрохирургический Конгресс: сб. тезисов. – г. Новосибирск, 2018. – С. 16.
13. Лечение 202 пациентов с АВМ головного мозга с эпилептическим типом течения / А. С. Брусянская [и др.] // Второй Сибирский Нейрохирургический Конгресс: сб. тезисов. – г. Новосибирск, 2018. – С. 15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВМ	артериовенозная мальформация
БА	базилярная артерия
БЭА	биоэлектрическая активность
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСА	внутренняя сонная артерия
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
НСА	наружная сонная артерия
ПА	позвоночная артерия
ПЭП	противоэпилептический препарат (ы)
СМА	средняя мозговая артерия
ТКДС	транскраниальное дуплексное сканирование
ЦАГ	церебральная ангиография
ЧМТ	черепно-мозговая травма
ЭЭГ	электроэнцефалограмма
ILAE	международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy)
mRS	модифицированная шкала Рэнкина (The Modified Rankin Scale)
PSM	Propensity Score Matching
SM	градация по шкале Spetzler – Martin
SP	градация по шкале Spetzler – Ponce

Подписано в печать 20.08.2019 г.
Формат 60x90/16. Объем 1,5 п.л., 1,1 авт.л.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman
Заказ № 16880. Тираж 130 экз.

Отпечатано в полном соответствии с авторским оригиналом
в типографии ФГБУ «ННИИТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России
Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, тел: 8-383-373-32-01
E-mail: niito@niito.ru