

НЕЙРОХІРУРГІЯ

УДК 616.133.33 — 007-089

ПРОБЛЕМА УСКЛАДНЕНЬ ТА РЕЦИДИВІВ ПРИ ЛІКУВАННІ АРТЕРІОВЕНОЗНИХ МАЛЬФОРМАЦІЙ ГОЛОВНОГО МОЗКУ. ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ З ТОЧКИ ЗОРУ ТЕОРІЇ НЕОАНГІОГЕНЕЗУ. НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

І. В. Альтман

ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейро рентгенохірургії НАМН України», м. Київ

Вступ. Хірургічне лікування церебральних артеріовенозних мальформацій (АВМ) супроводжуються значною кількістю післяопераційної летальності та рецидивів захворювання. Це може бути обумовлено активацією процесів неоангіогенезу в структурі АВМ. Блокада ангіогенезу може бути корисною в якості допоміжної терапії у лікуванні церебральних АВМ.

Мета роботи. Обґрунтувати сучасний погляд на проблему ускладнень та рецидивів після хірургічного, ендovasкулярного лікування та променевої терапії артеріовенозних мальформацій головного мозку (АВМ) з точки зору теорії неоангіогенезу.

Матеріали та методи. Провести аналіз літературних даних з лікування церебральних артеріовенозних мальформацій. Розглянута теорія неоангіогенезу щодо з'ясування причин виникнення ускладнень та рецидивів захворювання. Проаналізовано можливі варіанти застосування анти-ангіогенної терапії (VEGF-блокади) в лікуванні АВМ головного мозку.

Результати. Причиною рецидивів після хірургічного, ендovasкулярного лікування та променевої терапії АВМ може бути неконтрольований локальний процес неоангіогенезу. Застосування анти-ангіогенної терапії (VEGF-блокади) може виявитися корисною в якості допоміжної терапії артеріовенозних мальформацій головного мозку.

Висновки. Використання анти-ангіогенних препаратів має теоретичний терапевтичний потенціал в загальному спектрі хірургічних, ендovasкулярних методів лікування та променевої терапії АВМ.

Ключові слова: артеріовенозна мальформація, ангіогенез, неоангіогенез, VEGF-фактор, атіангіогенна терапія.

Вступ. Церебральні артеріовенозні мальформації (АВМ) зустрічаються з частотою 10,3 на 100 тис. населення, а ймовірність вери-

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

фікації симптомних АВМ — 0,94 — 1,1 на 100 тис. населення в рік [4, 29]. Ці вади розвитку є причиною серйозних неврологічних ускладнень і навіть смерті, в випадках їх розриву.

Основними методами лікування АВМ є хірургічні втручання, емболізація та променева терапія, як самостійно, або в їх комбінації. Незважаючи на значний прогрес досягнутий в хірургічному та ендоваскулярному лікуванні церебральних АВМ, ця проблема ще дуже далека до вирішення. Післяопераційна летальність складає 3,1 — 17 %, з післяопераційною інвалідизацією в діапазоні від 1.5 % до 22 %. Ускладнення сягають 25 — 80 % [9, 11]. Опромінення за допомогою стереотаксичної радіохірургії (SRS) є ефективним неінвазивним втручанням. Проте, цим методом, ефективно лікуються мальформації, що мають об'єм < 15 мл, або діаметр \pm 3 см. Кількість променевих ускладнень складає 1 — 2 % [13]. Невід'ємним недоліком SRS є те, що для досягнення своєї терапевтичної мети — повної облітерації АВМ — потрібний значний час. Це латентний період (1–3 роки), протягом цього часу залишається ризик крововиливу, який виникає в 10–12 % [16].

Окремою є проблема значної кількості рецидивів в лікуванні церебральних АВМ, які виникають в 6 — 33 % на протязі від 1 до 3 років. АВМ можуть навіть повністю відновлюватись після успішного лікування [2].

Традиційні методи лікування АВМ головного мозку, такі як відкрита хірургічна резекція АВМ, емболізація АВМ, радіохірургія, засновані на концепції, що артеріовенозні мальформації є статичними вродженими структурами, і не зазнають змін протягом життя пацієнта. Тому, причини виникнення рецидивів, також пояснювали з позиції розвитку колатерального кровотоку, та відкриттям «німих» судин. Однак, це не обов'язково так і є докази того, що АВМ є динамічними об'єктами, з можливістю ремодельовання судин, під впливом процесів неангіогенезу. В АВМ можуть виникати внутрішні зміни, зумовлені ангіогенезом, що призводять до ремодельовання судин мальформації. В результаті цього, АВМ можуть давати рецидиви захворювання [5, 18, 21].

Процеси неангіогенезу запускаються, стимулюються та регулюються шляхом активації ланцюга каскадних реакцій VEGF — VEGFR рецепторів клітинних мембран. Судинно — ендотеліальний фактор росту (VEGF) відіграє важливу роль в ангіогенезі. На даний час, стали доступні лікарські засоби, які блокують дію VEGF в судинних ендотеліальних рецепторах фактора росту (VEGFR) на поверхні клітин ендотелію. Така блокада викликає ефект анти-ангіогенезу. Зараз антиангіогенні препарати широко використовуються в якості ад'ювантної терапії при лікуванні раку, для пригнічення утворення нових кровоносних судин, необхідних пухлинам для зростання [26, 27].

Можна припустити, що «VEGF блокада» може виявитися корисною в якості допоміжної терапії в лікуванні церебральних АВМ та АВМ іншої локалізації. Існує потенціал щодо нео-ад'ювантного використання «VEGF блокади», яка може викликати регресію в розмірі АВМ після емболізації або хірургічного її видалення. Дана стаття присвячена обґрунтуванню та обговоренню концепції використання VEGF-блокади в лікуванні АВМ головного мозку [29].

Мета. Обґрунтувати сучасний погляд на проблему ускладнень та рецидивів після хірургічного, ендovasкулярного лікування та променевої терапії артеріовенозних мальформацій головного мозку (АВМ) з точки зору теорії неоангіогенезу. Обґрунтування та обговорення концепції використання VEGF-блокади в лікуванні АВМ головного мозку.

Матеріали та методи дослідження. Проведений аналіз 31 джерела науково-медичної літератури з питань хірургічного, ендovasкулярного лікування та променевої терапії артеріовенозних мальформацій. Розглянута сучасна теорія неоангіогенезу щодо з'ясування причин виникнення ускладнень та рецидивів захворювання. Проаналізовано можливі варіанти застосування анти-ангіогенної терапії (VEGF-блокади) в лікуванні АВМ головного мозку та іншої локалізації.

Результати. Артеріовенозні мальформації (АВМ) являють собою вроджені вади судин, в основі яких лежить патологічне шунтування між високо швидкісними артеріальними судинами і низько резистентною венозною системою через різноманітні фістули, минуючи капілярну сіть [25]. Завдяки наявності унікальних артеріовенозних сполучень, АВМ мають різноманітні клінічні прояви, непередбачуваний перебіг, складний анатомічний, патофізіологічний і гемодинамічний статус. Ці характеристики визначають АВМ як найбільш складний вид судинних мальформацій, які уражають як артеріальну, так і венозну систему. АВМ прогресують з різною швидкістю, у деяких пацієнтів АВМ залишаються безсимптомними до дорослого віку, в інших клінічні прояви виникають у ранньому дитячому віці [4, 7]. Ці вади розвитку є причиною серйозних ускладнень у вигляді трофічних виразок, кровотечі і навіть смерті, в випадках розриву АВМ та крововиливу в життєво важливі органи. Ризик виникнення АВМ складає 10,3 на 100 тис. населення, а ймовірність верифікації симптомних АВМ — 0,94 — 1,1 на 100 тис. населення в рік [15, 20]. Церебральні АВМ діагностують частіше за все у пацієнтів в віці від 30 до 40 років, і тільки у 18–20 % — до 15 років. Виявлення АВМ в дитячому віці більш небезпечно, оскільки в термін від 15 до 40 років ризик розриву АВМ найбільший [2, 6].

Основними методами лікування АВМ є хірургічна резекція, емболізація та променева терапія, як самостійно, або в їх комбінації.

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Незважаючи на значний прогрес досягнутий в хірургічному та ендovasкулярному лікуванні церебральних АВМ, ця проблема ще дуже далека до вирішення.

Хірургічний метод застосовується тривалий час в лікуванні АВМ. Перевагами хірургічного методу є можливість одразу видалення АВМ та внутрішньочерепної гематоми. У більшості випадків, тотальне видалення досягається при АВМ 1–3 типу по Спецлеру-Мартину. Однак за даними (Castel J. P., Kantor C., 2001), з 2425 пацієнтів оперованих з приводу АВМ головного мозку, не виявлено жодного випадку де б не було ускладнень після хірургії. Післяопераційна смертність складає 3.3 %, з післяопераційною інвалідизацією 8.6 % (в діапазоні від 1.5 % до 18.7 %) [9]. Проведення прехірургічної емболізації також мали післяопераційні ускладнення в діапазоні від 4 % до 8.9 %. При інших дослідженнях при хірургії АВМ 4 та 5 по Спецлеру — Мартину, показники інвалідності та смертності склали 17 % та 22 %, ускладнення 25 — 80 %. Авторами було виявлено, що ризик при природному перебігу АВМ 4–5 по Спецлеру–Мартину складав 1.5 % на рік, що було набагато менше ніж при хірургічному втручанні [4].

Ендovasкулярна хірургія займає важливе місце в сучасному лікуванні АВМ. Ендovasкулярна емболізація дозволяє тотально виключити АВМ у 20–40 % пацієнтів при використанні гістоакрилу ризиком використання 1–2 %, при використанні Онух (Ev3 USA) радикальність складає до 60 % з ризиком геморагічних ускладнень, за останніми даними, до 2–6 % [20]. По даним міжнародних центрів, в залежності від мети лікування, стратегії хірургії та складності випадків, стандартів лікування рівень ускладнень складав від 9 до 22 % [4]. По даним Колумбійського проспективного дослідження, яке включало 233 пацієнта, неврологічні ускладнення були у 13 % пацієнтів, серед них у 3 % інвалідність, летальність 0.5 % [4, 9, 20].

Променева терапія за допомогою гамма-ножа, лінійного прискорювача або циклотрону (SRS) найменш травматичний метод лікування церебральних АВМ. При об'ємі АВМ менше за 3 мл, рівень облітерації складає від 64–95 %, та 64.7 % при об'ємі АВМ від 3 до 10 мл. Однак, при АВМ більшого розміру стає все більш важко отримати оптимальний баланс між успішним лікуванням і кількістю променевих ускладнень, які сягають 1 — 2 % [16]. Навіть коли променева терапія може бути виконана з невеликим ризиком побічних ефектів, завжди є прихований період, латентний час (1–3 роки), між процедурою опромінення і повною облітерацією АВМ. Протягом цього часу залишається ризик крововиливу, який виникає в 10 — 12 % [28].

Тільки при досягненні повного видалення, оклюзії або облітерації судин АВМ можна вважати пацієнта вилікованим [29].

Дуже важливою залишається проблема значної кількості рецидивів в лікуванні церебральних АВМ, які виникають в 6 — 33 % на протязі від 1 до 3 років [12]. Описані випадки, коли АВМ навіть повністю відновлювались після успішної терапії [6, 18, 31].

Після розподілу в 60-х роках ХХ століття судинних аномалій на судинні пухлини (гемангіоми) та судинні мальформації, АВМ традиційно вважались вродженим вадами судин, які зазнають тільки гемодинамічні зміни без будь-якого виникнення та росту нових судин в мальформації протягом життя пацієнта. Потому, виникнення рецидивів пояснювали розвитком колатерального кровотоку, наявності резервних «німих» вузлів, які не виявляються при агіографічному дослідженні [25]. При мікроскопічному дослідженні АВМ було виявлено, що навколо вузла АВМ є розширена капілярна сіть, представлена розширеними капілярами, що з'єднуються між собою і вузлом АВМ, а також поєднують аферентні і еферентні судини. На думку авторів, саме наявність перенодальної сеті викликає рецидиви і післяопераційні кровотечі [2].

Однак, таке пояснення не дає відповіді на низку запитань. Якщо повністю розвинені мозкові АВМ вже були б присутні при народженні, то можна було б очікувати, що широке використання комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) у новонароджених, буде показувати частоту АВМ, близьку до знайдених АВМ в підлітковому віці і у дорослих. Однак, це не так. Чому виникають АВМ після травм та оперативних втручань? Чому навіть успішно проліковані АВМ дають рецидив або швидкий ріст під час вагітності та в пубертатному періоді? [29]. Відповідь на ці питання може дати теорія постнатального ангиогенезу.

На даний момент найбільш поширеною теорією виникнення АВМ є теорія порушення ембріонального ангиогенезу на етапі диференціювання первинного капілярного сплетення на артеріальну і венозну складову, в результаті локальних мутацій генів, відповідальних за регуляцію ангиогенезу. Встановлено, що процес ангиогенезу опосередковується каскадом реакцій, які регулюють сигнальні білки, найбільш важливими з яких є група, що отримала назву VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту) [24, 26, 29]. Всі члени сімейства VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D та ін.) зв'язуються з VEGFR рецепторами на поверхні клітин, в результаті чого активуються внутрішньоклітинні шляхи ангиогенезу. Три таких рецептора були ідентифіковані, а саме VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, з яких VEGFR-2, здається, посередником майже всієї сигнальної регуляції ангиогенезу [22].

На сьогоднішній день відомі гени, з мутаціями яких пов'язані виникнення судинних мальформацій головного мозку. Штучні мутації генів (Ccm1, Ccm2, Ccm3, ALK1, Eng-ендоглин и SMAD4) у піддо-

слідних тварин призводять до уражень судин подібних до судинних уражень при церебральних АВМ людини. Причому доведено, що причиною виникнення АВМ є генетичні порушення гуморального регулювання каскадних реакцій VEGF — VEGFR процесу ангиогенеза і артеріовенозної спеціалізації ендотеліальних клітин, що становлять первинне капілярне сплетення [17, 21]. На початку XXI століття в периферичній крові та в стінці артерій і вен були виявлені попередники ендотеліальних клітин (ПЕК). З'явилася точка зору про можливість формування в дорослому організмі ендотеліальних клітин з попередників, внаслідок чого формуються судини «de novo», тобто здійснюється так званий постнатальний ангиогенез [1].

Останнім часом, постнатальний ангиогенез в АВМ підтверджений експериментальними та клінічними спостереженнями. Генетичні та біологічні дослідження показали, що екологічний тригер, так званий «другий удар», на додаток до генетичної схильності може призвести до стрімкого розвитку церебральних судинних уражень [29]. Неконтрольований локальний процес ангиогенезу, що починається після «другого удару», міг би пояснити чому церебральні АВМ починають клінічно проявляються, як правило, у віці близько 4-х років або пізніше. Такий розвиток подій є можливим поясненням, чому більшість АВМ головного мозку діагностується в дитячому та підлітковому віці, так як вони починають швидко розвиватися разом з ростом всього організму [4,7,8]. Таким чином, протягом дитячого віку та дорослого життя АВМ залишаються фізіологічно активними і зазнають ремоделювання судин на основі постійного неоангиогенезу [15,16]. Це може призвести до подальшого зростання або АВМ та є підставою для виникнення рецидивів [7]. Чинниками, які впливають на ремоделювання судин є: ішемія, зміни тиску в аферентних артеріях, стан венозного відтоку, структурні особливості вузла АВМ [29]. На процеси ремоделювання впливає підвищений рівень судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) в плазмі крові [24,26,27] і активне виробництво VEGF ендотеліальними клітинами в стінці судин АВМ [22]. В ендотеліальних клітинах АВМ також відмічається підвищена експресія рецепторів до судинного ендотеліального фактору росту рецепторів (VEGFR), внаслідок чого ендотеліальні клітини АВМ мозку проліферують і мігрують швидше. Підвищена експресія рецепторів в судинному ендотеліальному факторі росту (VEGFR) виявлена навіть в стінці судин венозних мальформацій, що практично не прогресують, але можуть рецидивувати після хірургічного видалення [3]. Дослідженнями останніх років встановлена стимулююча роль статевих гормонів та гормонів вагітності на процеси неоангиогенезу. Цей факт пояснює стрімкий ріст АВМ та виникнення рецидивів захворювання під час вагітності та в пубертатному періоді [29].

На початку XXI століття були синтезовані моноклональні антитіла, які блокують взаємодії VEGF — VEGFR рецепторів. Такі препарати були розроблені, та добре зарекомендували себе в області онкології (Бевацізумаб, Авастин) [7, 8]. На даний час вони використовуються при лікуванні деяких видів раку [23], в офтальмології для лікування вікової макулярної дегенерації [12]. Це моноклональні антитіла, які зв'язуються з VEGF-A, що робить VEGF-A неефективним для стимуляції рецептора клітинної мембрани VEGFR. Проліферативна активність ендотеліальних клітин в АВМ також регулюється факторами ангіогенезу, тому подібна VEGF-блокада може мати потенціал для впливу на церебральні АВМ та АВМ іншої локалізації шляхом пригнічення процесів неоангіогенезу, що тривають в її структурі [11, 29].

Ефект впливу Бевацізумаба на АВМ було продемонстровано на тваринних моделях. Дослідження (Espen J., 2012; Cooke D. L., 2017) показали, що VEGF антагонізм Бевацізумаба знижує щільність судин в АВМ головного мозку дорослих мишей. [11, 14].

Останні два роки в науково-медичній літературі з'явилися поодинокі повідомлення про успішне застосування Бевацізумаба в лікуванні судинних мальформацій у людини [19]. З 2016 року Каліфорнійським університетом, Сан-Франциско, США, почались рандомізовані дослідження застосування препарату Бевацізумаб для лікування АВМ головного мозку, які не піддаються хірургічному втручанню. Закінчення досліджень плануються в 2018 році. [30]. Без сумніву, можливість застосування VEGF блокади потребує подальшого вивчення, оскільки не відпрацьовані дози та час потрібні для впливу на АВМ. В онкології анти-ангіогенний ефект досягається шляхом регулярної внутрішньовенної інфузії Бевацізумаба 10 мг/кг маси тіла, кожні 2 тижні протягом багатьох місяців / років. Найбільш поширеними побічними ефектами є: гіпертонія, перфорація шлунково-кишкового тракту, проблеми загоювання ран після травм та операцій, кровохаркання, шлунково-кишкова кровотеча, крововилив і вагінальна кровотеча [23]. Є повідомлення про оклюзію здорових судин разом з оклюзією уражених судин при лікуванні Бевацізумабом. Не простежені ускладнення та віддалені результати [10].

Однак, вже зараз можна припустити, що VEGF-блокада може бути використана в якості ад'ювантної терапії після процедури опромінення для пригнічення процесу проліферації ендотеліальних клітин з метою відновлення стінки судин вузла АВМ та прискорення процесу тромбування, відповідального за облітерацію АВМ. Це дозволить скоротити латентний час, знизити небезпеку крововиливу під час латентного періоду, і в свою чергу, матиме суттєві клінічні та економічні наслідки для здоров'я. Нео-ад'ювантна терапія блокаторами ангіогенезу може бути направлена на пригнічення постійного ремоде-

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

лювання судин АВМ і зменшення розмірів АВМ перед хірургічним або ендovasкулярним втручанням, що може зробити процес лікування АВМ більш керованим, зменшити кількість рецидивів захворювання [29].

Висновки. Хірургічна резекція, емболізація та променева терапія церебральних АВМ супроводжується значною кількістю ускладнень 25 — 80 % та рецидивів 6 — 33 % захворювання. Недоліком променевої терапії є наявність латентного періоду, протягом якого в 10 — 12 % залишається ризик крововиливу.

Окремою є проблема значної кількості рецидивів в лікуванні церебральних АВМ, які виникають в 6 — 33 % на протязі від 1 до 3 років.

На даний час існують докази того, що АВМ є динамічними об'єктами, з можливістю ремодельовання судин, під впливом процесів неоангіогенезу. Процеси неоангіогенезу запускаються, стимулюються та регулюються шляхом активації ланцюга каскадних реакцій VEGF –VEGFR рецепторів клітинних мембран, в відповідь на травматичне ушкодження тканин після хірургічного видалення АВМ, ішемію в зони АВМ після емболізації, ушкодження судин АВМ під впливом опромінювання. Все це призводить до рецидивів захворювання.

Застосування препаратів, що блокують неоангіогенез в якості ад'ювантної та неоад'ювантної терапії може зменшити кількість рецидивів захворювання, покращити результати хірургічного, ендovasкулярного лікування АВМ, скоротити терміни облітерації судин АВМ та небезпеку крововиливу в латентний період після променевої терапії, і це обов'язково треба перевірити та вивчити в клінічних випробуваннях.

Необхідно проводити подальші дослідження з метою визначення змін рівню VEGF фактору в плазмі крові у хворих з АВМ до та після хірургічного, ендovasкулярного лікування та променевої терапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Иванов А. Н. Структурные особенности эндотелиальных клеток млекопитающих и человека / А. Н. Иванов, И. О. Бугаева, М. О. Куртукова // Цитология. — 2016. — Т. 58, № 9. — С. 657–665.
2. Краснова М. А. Артериовенозные мальформации головного мозга супратенториальной локализации у детей (клиника, диагностика, хирургическое лечение) / М.А.Краснова. Автореф. дис. к. мед.н. — Москва, 2011. — 126 с.
3. Чернуха Л. М. Особенности диагностики и хирургического лечения венозных форм врожденных сосудистых мальформаций нижних конечностей / Л.М.Чернуха, А.А. Гуч, М.О. Артеменко, И.В. Гомоляко [и др.] // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. — 2013. — № 3. — С. 28–34.
4. Щеглов Д. В. Артериовенозні мальформації головного мозку. Сучасні погляди на проблему / Д.В. Щеглов, Барканов А.В., Свиридчук О.Є., Конотопчик С.В., Найда А.В. // 36. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2013. — Т.22, № 1. — С. 264–271.
5. Achrol A. S. Pathogenesis and radiobiology of brain arteriovenous malformations: implications for risk stratification in natural history and posttreatment course /A.S.

- Achrol, R. Guzman, M. Varga, J.R. Adler, G.K. Steinberg, S.D. Chang // *Neurosurg. Focus.* — 2009. — Vol.26, № 5. — P. E9.
6. Alvarez H. Denovo cerebral arteriovenous malformation in a child with previous cavernous malformation and developmental venous anomaly/ H. Alvarez, V. Perry, M. Solle, M. Castillo// *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2012. Vol.9,№ 3. — P.327–330.
 7. Bevacizumab treatment for brain arteriovenous malformations/ 2014. — Код доступу: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314377>.
 8. Bisagni G. The breast Avastin trial: phase II study of bevacizumab maintenance therapy after induction chemotherapy with doce taxel and capecitabine for the first-line treatment of patients with locally recurrent or metastatic breast cancer/G. Bisagni, A. Musolino, M. Panebianco, A. DeMatteis [et al.]// *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 71, № 4. — P. 1051–1057.
 9. Castel J. P. Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exolusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature / J.P.Castel, C.Kantor // *Neurosurgery.* — 2001. — Vol. 47. — P. 369–383.
 10. Chuang I. Mature Vessel Occlusion after Anti-VEGF Treatment in a Retinal Arteriovenous Malformation / I. Chuang, N. Wang, Y. Chen, W. Wu [et al.] // 2013. Код доступу:http://www.biomedcentral.com/imedia/1076119892997533_manuscript.pdf.
 11. Cooke D. L. Bevacizumab Therapy for Brain Arteriovenous Malformations / D. L. Cooke, H. Kim, W. Smith, M. Lawton [et al.] // *Stroke.* — 2017. — Vol. 48. — ATP 445.
 12. Collet L. Bevacizumab for ophthalmic disease / L. Collet, T. A. Larson, S. J. Bakri// *US OphthalmicRev.* — 2007. — P. 20–24.
 13. Ding D. Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations / D. Ding, C. P. Yen, Z. Xu, R. M. Starke [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2013. — Vol.118,№ 5. — P. 958–966.
 14. Espen J. W. Bevacizumab attenuates VEGF-induced angiogenesis and vascular Malformations in the adult mouse brain / J. W. Espen [et al.] // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43, № 7. — P. 1925–1930.
 15. Gross B. A. Rate of re-bleeding of arteriovenous malformations in the first year after rupture/ B. A. Gross, R. Du // *J. Clin. Neurosci.* — 2012. — Vol. 19, № 8. — P. 1087–1088.
 16. Herbert C. Factors predictive of symptomatic radiation injury after linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for intracerebral arteriovenous malformations/ C. Herbert, V. Moiseenko, M. Mc Kenzie, G. Redekop // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol.83, № 3. — P. 872–877.
 17. Jabbour M. N. Aberrant angiogenic characteristics of human brain arteriovenous malformation endothelial cells/ M. N. Jabbour, J. B. Elder, C. G. Samuelson [et al.] // *Neurosurgery.* — 2009. — Vol.64, № 1. — P. 139–146.
 18. Kim H. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: a response-to-injury paradigm / H. Kim, H. Su, S. Weinsheimer, L. Pawlikowska [et al.] // *ActaNeurochir. Suppl.* — 2011. — Vol. 111. — P.83–92.
 19. Kochanowski J. Successful therapy with bevacizumab in a case of hereditary hemorrhagic telangiectasia / J. Kochanowski, M. Sobieszczanska, S. Tubek, M. Zurek [et al.] // *Human Vaccines&Immuno therapeutics.* — 2015. — Vol.11, № 3. — P. 680–681.
 20. Lawton M. T. Effect of presenting hemorrhage on outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations / M.T.Lawton, R.Du, M.N.Tran [et al.] // *Neurosurgery.* — 2005. — Vol. 56. — P. 485–493.
 21. Leblanc G.G. Biology of vascular malformations of the brain / G.G. Leblanc, E. Golanov, I.A. Awad, W.L. Young // *Stroke.* — 2009. — Vol. 40, № 12. — P. e694–70.
 22. Li J. Angiogenesis and radiation response modulation after vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) blockade / J. Li, S. Huang, E.A. Armstrong, J.F. Fowler, P.M. Harari // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 62,№ 5. —P. 1477–1485.

23. Lopez-Chavez A. Bevacizumab maintenance in patients with advanced non-small-cell lung cancer, clinical patterns, and outcomes in the Eastern Cooperative Oncology Group 4599 Study: results of an exploratory analysis / A. Lopez-Chavez, T. Young, S. Fages, L. Leon // J. Thorac. Oncol. — 2012. — Vol. 7, № 11. — P. 1707–1712.
24. Lu L. Increased endothelial progenitor cells and vasculogenic factors in higher-staged arteriovenous malformations / L. Lu, J. Bischoff, J.B. Mulliken, D.R. Bielenberg, S.J. Fishman, A.K. Greene // Plast. Reconstr. Surg. — 2011. — Vol.128,№4. — P. 260e–269e.
25. Mullan S. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations / S. Mullan, S. Mojtahedi, D.L. Johnson, R.L. Macdonald // J. Neurosurg. — 1996. — Vol.85,№ 1. — P. 1–8.
26. Pavlov K.A. Vascular endothelial growth factor and type 2 receptor for this factor in vascular malformations / K.A. Pavlov, E.S. Gershtein, E.A. Dubova, A.I. Shchegolev // Bull. Exp. Biol. Med. — 2011. — Vol.150, № 4. — P.481–484.
27. Sandalcioglu I.E. Vascular endothelial growth factor plasma level sare significantly elevated in patients with cerebral arteriovenous malformations / I.E. Sandalcioglu, D. Wende, A. Eggert, D. Muller, U. Roggenbuck, T. Gasser [etal.] // Cerebrovasc. Dis. — 2006. — Vol.21, № 3. — P.154–158.
28. Sun D.Q. The radiosurgical treatment of arteriovenous malformations: obliteration, morbidities, and performance status / D.Q. Sun, K.A. Carson, S.M. Raza, S. Batra [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2011. — Vol. 80, № 2. — P. 354–361.
29. Vernimmen F.J.A.I. Vascular endothelial growth factor blockade: A potential new therapy in the management of cerebral arteriovenous malformations / F.J.A.I.Vernimmen // J.Medical Hypotheses and Ideas. — 2014. — Vol. 8, № 2. — P. 57–61.
30. Walker E. J. Bevacizumab attenuates VEGF-induced angiogenesis and vascular malformations in the adult mouse brain / E.J. Walker, H. Su, F. Shen, V. Degos [et al.] // Stroke. — 2012. — Vol.43,№ 7. — P. 1925–1930.
31. Weil A.G. Recurrence of a cerebral arteriovenous malformation following complete surgical resection: a case report and review of the literature/ A. G. Weil, S. Li, J. Z. Zhao // Surg. Neurol. Int. — 2011. — № 2. — P. 175.

Проблема осложнений и рецидивов при лечении артериовенозных мальформаций головного мозга. Взгляд на проблему с точки зрения теории неангиогенеза. Новые возможности лечения

И. В. Альтман

Государственное учреждение «Научно-практический центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины», г. Киев

Вступление. Хирургическое лечение церебральных артериовенозных мальформаций сопровождается значительным количеством послеоперационной летальности и рецидивов заболевания. Это может быть обусловлено активизацией процессов неангиогенеза в структуре АВМ. Блокада ангиогенеза может быть полезной в качестве вспомогательной терапии в лечении церебральных АВМ.

Цель. Современный взгляд на проблему осложнений и рецидивов после хирургического, эндоваскулярного лечения и лучевой терапии АВМ головного мозга с точки зрения теории неангиогенеза.

Матеріали і методи. Аналіз літературних даних результатів лікування артеріовенозних мальформацій різними методами. Розглянута теорія неоангіогенеза, як причина розвитку ускладнень і рецидивів захворювання. Проаналізовані можливості застосування антиангіогенної терапії (VEGF-блокади) в ліченні АВМ.

Результати. Причиною виникнення рецидивів після хірургічного, ендovasкулярного лікування і лучової терапії АВМ може бути неконтрольований локальний процес неоангіогенеза. Застосування антиангіогенної терапії (VEGF-блокади) може виявитися корисною в якості допоміжної терапії для хірургічного, ендovasкулярного лікування і лучової терапії АВМ.

Висновки. Використання антиангіогенних препаратів має теоретичний терапевтичний потенціал в загальному спектрі хірургічного, ендovasкулярного методів лікування і лучової терапії АВМ.

Ключові слова: артеріовенозна мальформація, ангіогенез, VEGF-фактор, антиангіогенна терапія.

Challenges involving complications and relapses in the treatment of the cerebral arteriovenous malformations. A look at the problem from the point of view of neoangiogenesis theory. New treatment options

I. V. Altman

State Institution «Scientific and Practical Centre of Endovascular Neurosurgery of NAMS of Ukraine», Kyiv

Introduction. A significant rate of postoperative lethality and relapse in cerebral arteriovenous malformations is a challenge involving surgical treatment of the disease. This may be due to activation of the processes of neoangiogenesis in the AVM structure. The blockade of angiogenesis may be useful as an adjuvant therapy in the treatment of cerebral AVM.

Goal. A modern view on the problem of complications and relapses after surgical, endovascular treatment and radiotherapy of brain AVM from the point of view of the theory of neoangiogenesis.

Materials and methods. Analysis of the relevant publications related to the results of arteriovenous malformations treatment by different methods. Neoangiogenesis theory was considered to explain the cause of complications and relapses. Postsurgical endovascular treatment and radiosurgery of arteriovenous malformations explains as a result of neoangiogenesis uncontrolled local process activation. The possibilities of antiangiogenesis treatment (VEGF-blockade) as adjuvant and neo-adjuvant therapy in the management of the cerebral AVMs were analyzed.

Results. An uncontrolled local process of neoangiogenesis can be the cause of the occurrence of relapses after surgical, endovascular

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

treatment and radiotherapy of AVM. The use of anti-angiogenic therapy (VEGF-blockade) may be beneficial as an adjuvant therapy for surgical, endovascular treatment and radiation therapy of AVM.

Conclusions. Based on the concept that AVMs are dynamic entities with on going vascular remodelling driven by angiogenesis we can conclude that the use of anti-angiogenic drugs has a theoretical therapeutic potential in the overall management of the cerebral AVMs which should be studied in clinical trials.

Key words: arteriovenous malformation, angiogenesis, VEGF-blockade, antiangiogenes treatment.

Відомості про автора:

Альтман Ігор Володимирович — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, вчений секретар Вченої ради ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенхірургії НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. Платона Майбороди 32.

УДК 616.831–001.3:616.89

ДИНАМІКА ЗАБОЇВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ. КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ТА ДАНІ НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЇ

М. Б. Виваль, Ю. М. Перекопайко

Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ

Вступ. У пацієнтів із забоями головного мозку (ЗГМ) легкого ступеня повторна комп'ютерна томографія (КТ) голови в динаміці проводиться для виявлення відстрочених післятравматичних ускладнень, проте це часто не змінює клінічної тактики, особливо коли ознаки неврологічного погіршення відсутні.

Мета. Проаналізувати перебіг ЗГМ легкого ступеня на основі вивчення їх клінічної та радіологічної динаміки.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 87 пацієнтів із ЗГМ легкого ступеня та рівнем свідомості 13–15 балів (69 (79,3 %) чоловіків та 18 (20,7 %) жінок), госпіталізованих в нейрохірургічні відділення Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМКЛ ШМД) та травматологічне відділення Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги № 1 (ТМКЛШД № 1) з березня 2012 по грудень 2016 рр., яким проводили КТ голови в динаміці протягом лікування.