

Аннотация к диссертационной работе
на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 8D10102 – «Медицина»

Тема: «Оценка влияния клиничко-генетических прогностических факторов на течение заболевания при артериовенозных мальформациях в Республике Казахстан».

Научный руководитель:	д.м.н., академик НАН РК С.К. Акшулаков
Научный консультант	к.б.н. Е.В. Жолдыбаева
Зарубежный научный консультант:	М.Д., Ph.D., Dr.Sci (Habil) А. Тамашаускас
Исполнитель:	Нуриманов Чингиз Сагдатович

Актуальность исследования.

Научная работа направлена на изучение влияния клиничко-генетических прогностических факторов на течение заболевания при артериовенозных мальформациях головного мозга.

Артериовенозная мальформация (АВМ) - это врожденная аномалия сосудистой системы, характеризующейся хаотичным переплетением артерий и вен без наличия промежуточной капиллярной сети. Впервые это состояние было описано в 1764 году У. Хантером. Частота данной нозологии 1,3 случая на 100 000 населения, с незначительным преобладанием мужчин (соотношение 1,1:1). Так, согласно исследованию У.Ф. МакКормика, основанному на анализе аутопсий, частота АВМ составляет 0,52%, хирургическая активность при этом 19,7% от всех выявленных случаев.

Хотя многие случаи АВМ остаются бессимптомными, диагностика и лечение необходимы для предотвращения серьезных осложнений, таких как кровоизлияния и эпилептический статус. Согласно исследованию Голдберга (2018), неразорвавшиеся АВМ встречаются чаще, чем те, которые сопровождаются интракраниальными кровоизлияниями, что подчеркивает важность своевременной диагностики и лечения для предотвращения разрывов. Внутримозговые кровоизлияния (ИК) являются наиболее частым осложнением АВМ, встречающимся в 58% случаев. Кроме того, у 34% пациентов АВМ провоцирует судорожные припадки, трудно поддающие медикаментозному контролю.

Точная причина возникновения АВМ головного мозга остается неясной, но, как правило, считается, что они врожденные, развиваются во время эмбриогенеза. Генетические факторы играют ключевую роль в патогенезе и формировании АВМ, а также в их разрыве. Недавние исследования выявили значимость соматических и герминальных мутаций, включая мутации в генах ALK-1, IL-6, TNF- α и APOE, которые увеличивают риск развития и разрыва АВМ. Мутации в генах ENG, ACVRL1 и SMAD4 связаны с наследственной геморрагической телеангиэктазией (НГТ), наследственной формой АВМ.

Современные генетические исследования продолжаются с целью выявления новых мутаций и маркеров для улучшения диагностики и лечения.

Естественное течение АВМ связано с высоким риском кровоизлияний, который варьируется от 2,1% до 4,12% в год (Abecassis, A., 2019). Имеются факторы, статистически значимо увеличивающие риск кровотечения. Эти факторы включают предыдущее кровоизлияние, глубокое расположение АВМ, дренирование в глубокие вены и наличие аневризм. Повторные кровоизлияния встречаются в 6-15,8% случаев (Can, A., 2017). Эти данные крайне важны для прогноза и выбора стратегии лечения.

Вторым клинически значимым проявлением АВМ головного мозга являются судорожные припадки и возникают у 29-43% пациентов (Garcin, B., 2012). Они могут быть первичными или развиваться на фоне кровоизлияния. Исследования показали, что судорожные припадки часто наблюдаются у пациентов с неразрывавшимися АВМ на протяжении длительного времени.

В последнее время наблюдается возросший интерес к лечению пациентов с АВМ головного мозга, включающему такие методы, как микрохирургическое удаление, эндоваскулярная эмболизация и радиохирurgia. Одно из таких работ - ARUBA (Mohr, J., 2014), продемонстрировавшее преимущество консервативного лечения над хирургическим вмешательством, что привело к значительному снижению количества хирургических процедур при этом состоянии. Однако, согласно данным Wahood, W. (2021), это сопровождалось двукратным увеличением частоты разрывов и трёхкратным увеличением летальности от этого состояния. Эти факты вызвали необходимость дальнейших исследований, для создания точной системы оценки хирургического риска, определения оптимальных показаний к хирургии. Такая система должна учитывать не только профилактику кровоизлияний, но и улучшение судорожных проявлений при фармакорезистентной эпилепсии. Это подчеркивает важность продолжения научных исследований для оптимизации лечения и повышения качества жизни пациентов с АВМ головного мозга.

Цель исследования:

Оценка эффективности и безопасности хирургических вмешательств (включая эндоваскулярные и микрохирургические методы) у пациентов с АВМ головного мозга, с учетом клинических проявлений, связанных с геморрагическими и эпилептическими симптомами. Эта оценка включает в себя анализ динамики клинических симптомов, в частности, динамику приступов и геморрагических кровоизлияний. Кроме того, данное исследование включает генетические исследования среди этой группы пациентов, с целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с риском развития и разрыва АВМ головного мозга.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинико-демографических факторов (возраст, пол, наличие артериальной гипертензии, предыдущее кровоизлияние, судорожный синдром, оперативное вмешательство) на течение АВМ головного мозга у пациентов в Республике Казахстан.

2. Провести анализ взаимосвязи нейровизуализационных характеристик (размер, локализация АВМ, тип дренирования) и течения АВМ головного мозга.

3. Провести оценку ключевых прогностических факторов для прогнозирования риска разрыва АВМ и выбора оптимальной хирургической тактики.

4. Изучить течение эпилептического синдрома у пациентов с симптоматическими АВМ головного мозга после проведения хирургического лечения.

5. Провести генетическое исследование у пациентов по поиску генов, ассоциированных с АВМ и изучить специфические ассоциации полиморфизмов генов, предрасполагающих к образованию и разрыву АВМ в Республике Казахстан.

Научная новизна.

В данном исследовании впервые были проанализированы как ближайшие, так и отдаленные результаты хирургического лечения АВМ головного мозга на основе большого клинического материала, охватывающего микрохирургические и эндоваскулярные методы. Полученные данные демонстрируют высокий уровень безопасности эндоваскулярного и хирургического лечения как периоперационно, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

Исследование подтвердило научную обоснованность эндоваскулярной эмболизации АВМ головного мозга с целью уменьшения частоты приступов у пациентов с эпилептическим типом клинического течения, также подтвердило зависимость исхода течения структурной эпилепсии по шкалам Engel и ПЛАЕ от длительности судорожного синдрома. Также, имеющиеся данные подтвердили о высокой эффективности микрохирургического метода в лечении эпилептического синдрома, вызванного кавернозными мальформациями головного мозга.

Осуществлен ретроспективный анализ эндоваскулярного лечения АВМ вены Галена в детской возрастной группе, что позволило выявить влияние парциальной эмболизации и возраста детей на клинический результат оперативного вмешательства.

Проведен генетический анализ пациентов с АВМ головного мозга, в результате которого обнаружены редкие варианты гена SIRT (g.67884831C>T), связанные с врожденными артериовенозными мальформациями (bAVM), а также соматическая мутация в 12 экзоне гена KRAS (KRAS p.G12D), что согласуется с предыдущими исследованиями и поддерживает гипотезу об участии соматических мутаций KRAS в формировании артериовенозных мальформаций головного мозга.

Практическая значимость.

- Полученные данные позволят прогнозировать риск разрыва АВМ и определить четкие показания к выбору тактики лечения.
- На основе проведенной работы выявлены ряд факторов риска, оказывающих влияние на функциональные исходы у пациентов с АВМ головного

мозга. Среди них: локализация АВМ, тип их кровоснабжения, классификация по шкале S-M, продолжительность судорог и возраст пациентов.

- Использование выявленных в ходе исследования прогностических маркеров и специфических генетических полиморфизмов для предсказания риска возникновения и разрыва АВМ способствует ранней диагностике и профилактике разрыва АВМ.

- Результаты генетических исследований АВМ в Республике Казахстане будут использованы для организации системы медицинского наблюдения и предупреждения разрыва АВМ, а также для выявления патологий у членов семей, уязвимых перед данной проблемой на основе генетической информации.

- Разрабатываемые рекомендации являются актуальными для практического здравоохранения, так как на основании генетического тестирования по полиморфизмам можно будет проводить оценку риска развития АВМ в популяции РК и в зависимости от группы риска проводить профилактическую генную и хирургическую терапию.

- Полученные результаты исследования в настоящее время используются в протоколе лечения, применяемые в Республиканском центре развития здравоохранения Министерства Здравоохранения РК у пациентов с АВМ головного мозга. В АО "Национальном Центре Нейрохирургии" эти протоколы включены в программу обучения резидентов и практикующих врачей, которые работают с пациентами, страдающими различными формами АВМ головного мозга.

- Полученные данные также послужили основой для научного гранта, предоставленного Министерством образования и науки РК. Этот грант посвящен изучению новых герминальных и соматических мутаций при АВМ головного мозга.

Основные положения, выносимые на защиту

- Эндоваскулярная эмболизация и микрохирургическое иссечение АВМ головного мозга оказывают положительный эффект на динамику судорожного синдрома у данной категории пациентов. Эти методы улучшают контроль над эпилептическими припадками и повышают качество жизни больных.

- Эндоваскулярная эмболизация и микрохирургическое удаление при лечении АВМ головного мозга с эпилептическими проявлениями не увеличивают риски развития тяжелых осложнений и смертности в сравнении с естественным течением этой нозологии. Это обосновывает рекомендацию применения данных методов лечения у данной группы пациентов. Более того, риски осложнений в интра- и послеоперационном периодах выше у пациентов с АВМ, которые имели кровоизлияние в анамнезе. Это подтверждает необходимость хирургического вмешательства у пациентов с предыдущими кровоизлияниями из-за разрыва артериовенозных мальформаций головного мозга.

- При лечении АВМ вены Галена, этапная парциальная эмболизация, а также выполнение операции у детей старше 6 месяцев демонстрируют более

благоприятные результаты оперативного лечения как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах, по сравнению с другими методами интервенции.

- Выявление редких варианты в генах SIRT и мутации в 12 экзоне гена KRAS, имеют важное значение и ассоциируются с предрасположенностью к возникновению и разрыву АВМ головного мозга.

Апробация работы.

Результаты исследования были представлены на:

- 3-й Конгресс нейрохирургов Узбекистана (Самарканд, 27-28 мая 2022);
- Международный нейрохирургический форум и нейрохирургический Кинофестиваль (Астана, 01-03 июля 2022);
- LINNC SEMINAR – ASIA Edition 2022, Interventional Neuroradiology, Neurology & Neurosurgery Course. (Сингапур, 6-7 декабря 2022);
- V Конгресс нейрохирургов Казахстана (Астана, 29-30 июня 2023);
- Future of Microsurgery, 3rd International Rhoton Society Meeting, Istanbul, Turkie (Стамбул, Турция, 20-26 августа 2023);
- Международный нейрохирургический конгресс “Silk Road” & 7th Congress of International society of Minimally invasive Neurosurgery (Ташкент, 15-17 сентября 2023).
- 15th European Epilepsy Congress (Италия, Рим, 7-11 сентября 2024)

Сведения о публикациях:

- По теме научной работы опубликованы 12 научные печатные работы, в том числе 6 в журналах входящий в базу данных Web of Science Core Collection опубликованные в изданиях, входящих в первый квартиль (пять статей) и второй квартиль (одна статья) по импакт-фактору по данным Journal Citation Reports (Журнал Цитэйшэн Репортс) компании Clarivate Analytics (Кларивэйт Аналитикс). В четырех из статей докторант является первым автором, также в дух из них автором для корреспонденции. 2 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки. 6 публикаций в материалах международных конференций (Казахстан, Российская Федерация, Узбекистан, ОАЭ, Турция, Италия).