

УДК 616.133.33–005.7:616.831

## ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СОЧЕТАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУПЕРАБСОРБИРУЮЩИХ МИКРОСФЕР (HEPASPHERE™) И СМЕСИ ГИСТОАКРИЛА С ЛИПИДОДОМ В ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АВМ

Гафуров Р.Р., Панунцев В.С., Рожченко Л.В., Алиев В.А.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова Минздрава России», Санкт-Петербург, e-mail: gafurov.rust@mail.ru

Проведен анализ эффективности сочетанного использования суперабсорбирующих микросфер (Hepasphere™) и смеси гистоакрила с липидолом в сравнении с результатами стандартной методики изолированного использования гистоакрила в эндоваскулярном лечении больных с церебральными АВМ. Критериями оценки являлись радикальность выключения мальформации из кровотока, а также характер изменений неврологической симптоматики в виде динамики очаговых симптомов выпадения (неврологический дефицит) и симптомов раздражения (эпилептические припадки). Анализ показал, что радикальность примененной нами методики достоверно была выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), при отсутствии существенных различий по характеру и проценту осложнений. К тому же более значимая положительная динамика эпилептического синдрома в основной группе по сравнению с другой ( $p < 0,05$ ) подтверждает перспективность подобной комбинации эмболизирующих композиций в эндоваскулярном лечении церебральных АВМ.

**Ключевые слова:** артериовенозные мальформации (АВМ), эндоваскулярная эмболизация, эмболизирующие материалы, суперабсорбирующие микросферы (Гепасферы)

## ESTIMATION RESULT COMBINED USE SUPERABSORBENT MICROSPHERE (HEPASPHERE™) AND MIXTURE HISTOACRYL WITH LIPIODOL IN ENDOVASKULAR TREATMENT PATIENTS WITH CEREBRAL AVMS

Gafurov R.R., Panuntsev V.S., Rozhchenko L.V., Aliev V.A.

FGBU «Russian research neurosurgeon institute of the name of the professor A.L. Polenov Minzdravsocrazvitiya Russia», Saint-Petersburg, e-mail: gafurov.rust@mail.ru

The endovascular treatment efficiency of cerebral arteriovenous malformations (AVM) using superabsorbent microspheres in combination with histoacryl and lipiodol was analysed in 30 patients. It was compared with the results of standard methods of isolated embolisation of AVM using only mixture of histoacryl and lipiodol in 68 patients. The estimation of results was conducted in accordance with the degree of radicality of AVM embolisation, as well as the dynamics of postoperative neurologic symptoms. The latter included appearance of focal neurologic deficit and symptoms of irritation (the epileptic seizures) on the base of the standardized scales of NIHSS and Engel, respectively. It was noted that radicality of proposed method was reliably higher ( $p < 0,05$ ) than radicality of standard methods of AVM embolisation with insignificant difference of postoperative neurologic complication in both groups. Additionally postoperative reliable ( $p < 0,05$ ) positive dynamics of the epileptic syndrome also confirm the perspectives of proposed combinations of embolic compositions (using microspheres with histoacryl and lipiodol) in endovascular treatment of cerebral AVM.

**Keywords:** cerebral arteriovenous malformations, endovascular embolization, embolic agent, Superabsorbent Microsphere (HepaSphere™)

Церебральные артериовенозные мальформации, занимая скромное место в структуре сосудистой заболеваемости головного мозга, являются одним из наиболее часто встречающихся сосудистых пороков центральной нервной системы [4]. Протекая с судорожным синдромом, внутричерепными кровоизлияниями, они являются причиной глубокой инвалидизации и, нередко, смерти больных наиболее трудоспособного возраста [1, 5, 6, 7].

В настоящее время не вызывает сомнений, что одним из основных методов в комплексном лечении церебральных АВМ продолжает оставаться эндоваскулярная суперселективная эмболизация, позволяющая в зависимости от эмболизирующих мате-

риалов добиваться определенной степени облитерации тела АВМ. Так, наиболее широко применяемые в последние годы современные адгезивные и не адгезивные композиции, значительно увеличили радикальность выключения мальформаций, однако проблема реваскуляризации и неутешительной динамики эпилептического синдрома продолжает вынуждать ученых к поиску наиболее оптимальных эмболизирующих средств либо их комбинаций.

Применение цианоакрилатов (гистоакрил) позволяет достичь полной или окончательной окклюзии тела мальформаций лишь в 10–40% случаев, указывая на преимущественно парциальный характер эмболизаций. Частичная эмболизация не

снижает риска кровоизлияния, более того, может даже способствовать его повышению, при возможности создания благоприятных условий для реканализации [1, 6, 13]. Эффективность изолированного применения гистаакрила отражает и не вполне удовлетворительная динамика эпилептического синдрома, заключающаяся в полном прекращении припадков лишь у 30–45% больных при тотальной эмболизации и у 20–30% при частичной облитерации АВМ, с риском учащения и усложнения припадков у 11% подвергшихся эмболизации больных [1, 3, 6, 13].

Использование оникса (ONYX) – позволило существенно увеличить степень радикальности выключения мальформации из кровотока, достигающей порой 80–90% за одну инъекцию, однако, тем не менее, по данным ряда крупных исследований ни в одном из этих случаев не продемонстрирован тотальный характер эмболизации у большей части больных [2, 10]. Более того, показатели инвалидизации и смертности были не менее выраженными, чем представленные в последних, достаточно крупных сериях использования преимущественно или исключительно гистаакрила [9, 13]. Однако все же наиболее важным недостатком оникса продолжает оставаться его серьезная дороговизна, значительно ограничивающая широкое повсеместное его применение в нашей стране.

В последнее время появились данные о появлении калиброванных гидрофильных микросфер (HeraSphere™), активно используемых в химиоэмболизации гиперваскулярных объемных образований, а также артериовенозных мальформаций как самостоятельно, так и в комбинации с цианакрилатами. Принимая во внимание ряд их положительных характеристик, позволяющих выполнять более дистальную и полноценную в отношении радикальности эмболизацию с возможностью фиксации на своей поверхности лекарственного препарата и комбинации с цианоакрилатами, складывается впечатление о дальнейших перспективах их сочетанного использования в эндоваскулярном лечении церебральных АВМ [8, 11, 12]. Однако теоретические обоснования эффективности подобного сочетания эмболизирующих композиций приобретают вес только после испытания в клинической практике.

**Цель исследования:** оценить результаты сочетанного использования суперабсорбирующих микросфер (Herasphere™) и смеси гистаакрила с липиодолом в сравнении с результатами стандартной методики изолированного применения гистаакрила в эндоваскулярном лечении церебральных АВМ.

## Материалы и методы исследования

Объектом исследования стала группа из 30 пациентов с церебральными АВМ, которым в период с 2009 по 2011 год на базе РНХИ им проф. Поленова эндоваскулярная эмболизация произведена путем использования пропитанных антиконвульсантом суперабсорбирующих микросфер (Herasphere™) в сочетании со смесью гистаакрила с липиодолом. Технология защищена патентом № 2010146089/14(066446) от 11.11.2010. Группа сравнения представлена из 68 пациентов с АВМ, которым внутрисосудистая эмболизация проведена по стандартной методике изолированного применения смеси гистаакрила с липиодолом. Сравнимые группы по основным признакам статистически сопоставимы  $p > 0,05$ .

**Эмболизирующие материалы: Гепасферы (HeraSphere™)** – это новейший эмболизационный материал с высокими абсорбционными свойствами. Гепасферы поставляются в сухом виде в стерилизованных гамма-излучением флаконах по 25 и 50 мг. Они представляют собой точно калиброванные частицы сферической формы, размерами 50–100, 100–150, 150–200 мкм, состоящие из суперабсорбирующего полимера (SAP). При контакте с плазмой крови, неионными контрастными препаратами, лекарственными веществами или физиологическим раствором (кроме воды), гепасферы способны абсорбировать их с 4-х кратным увеличением диаметра частиц. Благодаря особой полимерной микропористой структуре гепасферы способны длительно (на 6–8 недель) адсорбировать лекарственный препарат с последующим постепенным их высвобождением в окружающую ткань. Микросферы просты в использовании, позволяют четко контролировать процедуру эмболизации за счет учета размера частиц и диаметра предполагаемой сосудистой сети. А благодаря гидрофильной поверхности и эластичности микросфер, позволяющим им временно деформироваться, в момент прохождения по микрокатетеру и восстанавливать изначальную сферическую форму после исчезновения деформирующего механического воздействия, облегчается их доставка и становится максимально точной. Физические характеристики делают их безопасными и в плане эмболических осложнений, а отсутствие агрегационных свойств позволяет равномерно и полноценно облитерировать сосудистую сеть соответствующего калибра.

**Гистаакрил (N-BCA)**-бутиловый цианакрилат (в мономерной форме) быстро полимеризующий в присутствии ионов веществ, таких как кровь, тканевые жидкости. Полимеризованная его форма имеет превосходную прочность на растяжение, что определяет его эффективность. Однако перед использованием требует смешивания с масляным раствором этилового эфира (липидолом).

**Технические аспекты эмболизации.** Согласно рекомендациям производителя, эмболизирующий материал приготавливался путем разбавления в стерильном флаконе 50 мг микросфер HeraSphere™ размерами 50–100 мкм, находящихся в нем в сухом состоянии с антиконвульсантом (седуксеном), физиологическим раствором и неионным контрастным веществом (омнипак 300), взятых в равных пропорциях, общим объемом 10 мл. После смешивания компонентов выполнялось порционное введение полученной композиции в структуру АВМ. Далее после выполнения контрольной микроангиографии и промывания

микрокатетера физиологическим раствором, а затем и 40%-м раствором глюкозы, вводили смесь гистоакрила с липидолом в разведении 1/3–1/4в (зависимости от ангиографических скоростных характеристик кровотока) до получения рефлюкса эмболизата в дистальный участок афферента. При возможной необходимости согласно описанной методике производилась эмболизация через другие афферентные сосуды мальформации.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Всем пациентам ( $n = 98$ ) выполнено 150 эндоваскулярных оперативных вмешательств. При этом в сравниваемых группах в среднем произведено по 2 этапа внутрисосудистых эмболизаций. Оценку результа-

тов эндоваскулярного лечения проводили с учетом динамики клинической картины, ангиографических параметров и функционального состояния головного мозга.

Ближайшими считали результаты, получаемые на момент выписки больных из стационара после проведения внутрисосудистых операций. Степень радикальности оценивали согласно проценту сокращения первоначального объема: тотальная эмболизация 100–90%, субтотальная 89–80%, частичная 79–51%, частичная менее 50%. Так характер распределения больных в зависимости от степени радикальности в сравниваемых группах продемонстрирован на рис. 1

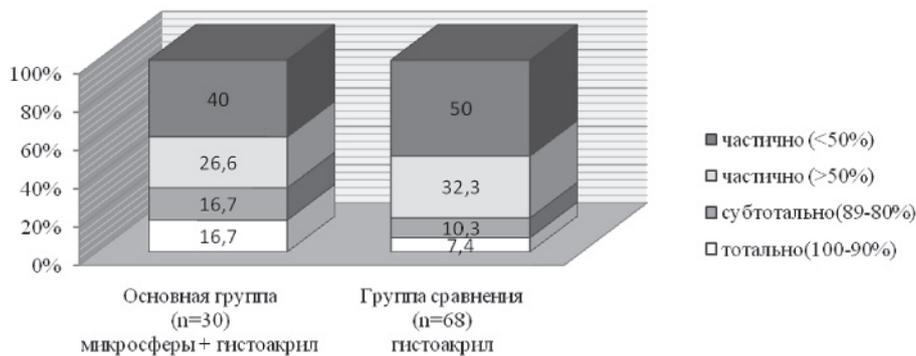


Рис. 1. Характер распределения больных в зависимости от радикальности эмболизации в группах. % ( $p < 0,05$ )

Послеоперационные осложнения отмечены у 4 (13,3%) больных в первой группе, и у 14 (19,5%) во второй, при этом различали ишемические у 3 (10,0%) и у 10 (14,6%) и геморрагические у 1 (3,3%) и у 4 (5,9%), соответственно группам. Ишемические осложнения характеризовались нарастанием симптоматики в среднем на 2–3 балла по NIHSS в обеих группах, с умеренным регрессом (на 1–2 балла) у большей части больных. Геморрагические осложнения характеризовались нарастанием очаговой симптоматики в среднем на 6–8 баллов по NIHSS, с последующим частичным ее регрессом на 1–2 балла.

Отдаленными считали результаты эндоваскулярного лечения, интерпретируемые не раньше чем через 6 месяцев после выписки больного из стационара и собранные на основании данных катамнеза. Катамнез прослежен от 6 до 45 месяцев у 22 больных в основной группе и у 52 пациентов в группе сравнения. В первую очередь анализировали динамику ангиографической картины, а именно сохранение первоначальной радикальности либо изменения объема мальформации вследствие реканализации или тромбирования тела АВМ. Проводился анализ особенностей клинического течения

в виде оценки динамики очаговой неврологической симптоматики (шкала NIHSS), частоты и структуры эпилептических припадков (модифицированная шкала J. Engel), количества и характера возможных внутримозговых кровоизлияний.

При ангиографической оценке результатов сохранение первоначальной радикальности либо увеличения ее вследствие тромбирования части объема мальформаций в основной группе отмечены у 17 (77,3%) и в группе сравнения у 27 (51,9%) больных. В свою очередь увеличения объема мальформаций были обнаружены у 5 (22,7%) и у 25 (48,1%) больных в сравниваемых группах соответственно. При этом прогрессирование мальформации в основной группе связано преимущественно с появлением дополнительного сосудистого компонента в структуре ее тела 4 (18,2%) и только у одного больного 4,5% с признаками реканализации ранее эмболизированных частей мальформации. В свою очередь в группе сравнения, ведущей причиной неудовлетворительных результатов, стала именно реканализация 16 (29,%) ,при схожем проценте 9 (17,3%), обусловленным появлением дополнительного сосудистого компонента.

При оценке неврологического статуса у пациентов в основной группе отмечена более существенная положительная динамика (показатели NIHSS с 1,8 до 1,1) чем в группе сравнения (с 1,3 до

0,9). В свою очередь характер распределения больных в зависимости от динамики эпилептического синдрома в сравниваемых группах продемонстрирован на рис. 2

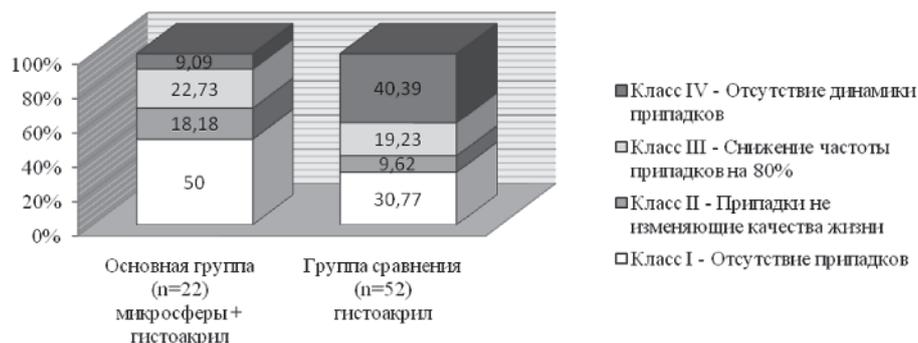


Рис. 2. Характер распределения больных в зависимости от динамики эпилептического синдрома в группах, %, по модифицированной шкале J. Engel ( $p < 0,05$ )

Кроме того, у 13 пациентов зарегистрированы позитивные изменения структуры припадков (исчезновение генерализованных, трансформация в фокальные), у 6 больных отмечено существенное уменьшение частоты припадков, у 3 отмечалось сохранение прежних характеристик конвульсий. Нами не наблюдалось нарастания частоты и утяжеления припадков.

При анализе наличия геморрагического компонента в отдаленном периоде отмечено, что повторные кровоизлияния в основной группе наблюдались у одного больного (3,3%), в группе сравнения у 4 (5,6%) пациентов, однако эти данные не достоверны.

На всех этапах лечения осуществлялся динамический ЭЭГ и доплерографический контроль. Отмечена существенная положительная динамика биоэлектрической активности в виде снижения общей амплитуды биопотенциалов, появления основного ритма, уменьшения очаговых и генерализованных эпилептиформных изменений, исчезновения медленноволновой патологической активности.

Оригинальным в предлагаемом нами методе лечения, с одной стороны, является увеличение радикальности эмболизации и снижение степени реканализации, за счет более дистального проникновения эмболических агентов и окклюзии наиболее мелкокачественных частей мальформации, с другой стороны, является создание условий для длительного лекарственного воздействия на эпилептический процесс за счет возможности депонирования противосудорожного препарата в структуре АВМ.

Повышение степени радикальности и надежности эмболизации при подобном

сочетанном использовании эмболизирующих материалов в ходе одного оперативного вмешательства связано с тем, что гепасферы, благодаря наличию на их поверхности положительно заряженного полимера, образуют избирательные прочные связи с отрицательно заряженными ионами смеси гистаакрила с липиодолом, приводя к формированию стойкого конгломерата (смеси гистаакрила с липиодолом с гепасферами) в компартменте АВМ, препятствующего «вымыванию» смеси гистаакрила с липиодолом и гепасфер в венозное русло и сосуды системы малого круга кровообращения. В свою очередь значительная положительная динамика эпилептического синдрома и биоэлектрической активности, вероятнее всего обусловлена как уменьшением ишемии мозга за счет снижения его обкрадывания при выключении АВМ, так и за счет возможной активации противоэпилептической системы мозга в результате постоянного локального воздействия антиконвульсанта на измененный мозг.

### Заключение

Таким образом, представленные результаты дают основание заключить, что использование технологии с применением новых эмболизирующих материалов (гепасферы) в сочетании с цианакрилатами под контролем динамического ЭЭГ-мониторинга в процессе эндоваскулярных суперселективных вмешательств позволяет существенно повысить эффективность хирургического лечения пациентов с АВМ головного мозга. Важно заметить, что повышение эффективности лечения АВМ указанным способом, безусловно, сочетается

и с повышением его рентабельности, что, в конечном итоге, приводит к улучшению качества жизни этого тяжелого контингента больных.

### Список литературы

1. Андреева Е.С., Панунцев В.С., Иванова Н.Е. Отдаленные результаты эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга гистоакрилом // Бюл. Сиб. мед. – 2009. – № 3(2). – С. 97–100.
2. Байрамов Р.Р. Оптимизация тактики внутрисосудистого лечения больных с артериовенозными мальформациями IV и V градацией по Spetzler-Martin: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2011. – 133 с.
3. Ляпакова М.О. Клиническое течение артериовенозных мальформаций и результаты комплексного лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1999. – 21 с.
4. Медведев Ю.А. Аневризмы и пороки развития сосудов мозга. / Ю.А. Медведев, Д.Е. Мацко. – СПб, 1993. – Т. II. – 144 с.
5. Панунцев В.С., Рожченко Л.В., Степанова Т.С. Особенности хирургического лечения больных с артериовенозными мальформациями головного мозга, проявляющимися эпилептическим синдромом // Поленовские чтения: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2010. – С. 212.
6. Свистов Д.В. Гайдар Б.В., Хилько В.А. и соавт. // Практическая нейрохирургия: Рук. для врач / под ред. Б.В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – С. 329–358
7. Choi J.H., Mast H., Sciacca R.R., et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1243–1247.
8. Du Y.Q., Hori S., et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations with HepaSphere microspheres // *Zhonghua Zheng Xing WaiKe ZaZhi*. – 2009. – Vol. 25, № 3. – P. 193–196.
9. Complications of cerebral arteriovenous malformation embolization: multivariate analysis of predictive factors / C.J. Ledezma, B.L. Hoh, B.S. Carter, J.C. Pryor, C.M. Putman, C.S. Ogilvy // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 58, № 4. – P. 602–11; discussion 602–11.
10. Loh Y., Duckwiler G.R. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. // *JNS*. – 2010. – Vol. 113, №4. – P. 113–121.
11. Osuga K., Hori S., et al. Bland Embolization of Hepatocellular Carcinoma Using Superabsorbent Polymer Microspheres // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2008. – Vol. 31. – P. 1108–1116.
12. Pelage J.P., Cazejust J., Pluot E., et al. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization // *Radiographics*. – 2005. – Vol. 25. – P. 99–117.
13. Adjuvant Embolization With N-Butyl Cyanoacrylate in the Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations Outcomes, Complications, and Predictors of Neurologic Deficits / R.M. Starke, R.J. Komotar, M.L. Otten, D.K. Hahn, et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 2783–2790

### References

1. Andreeva E.S., Panuntsev V.S., Ivanova N.E. Long-term results of embolization arteriovenous malformations with hystoacryl. *Byul. Sibir. Med.*, 2009, no. 3(2), pp. 97–100.
2. Bayramov R.R. The Optimization tactics endovascular treatments of arteriovenous malformations IV and V gradation on Spetzler-Martin: *Avtoref. dis. kand. med. nauk*. SPb, 2011, p. 133.
3. Lyapakova M.O. Clinical current of arteriovenous malformations and results of the complex treatment: *Avtoref. dis. kand. med. nauk*. SPb, 1999, p. 21.
4. Medvedev YU. A., Matsko D.E. The Aneurysms and vices developments blood vessels of the brain. SPb, 1993, T. II. 144 p.
5. Panuntsev V.S., Rozhchenko L.V., Stepanova N.S. The Particularities of the surgical treatment sick with cerebral arteriovenous malformations, revealing epileptic sindrom. *Polenov, s reading: Material Vseros. nauch. konf.* SPb, 2010, 212p.
6. The Svistov D.V. Gaydar B.V., Hilko V.A. and soavt. *Practical neurosurgery: Ruk. dlyavrach./ Pod red. B.V. Gaydara. SPb.: Gippokrat*, 2002, pp. 329–358.
7. Choi J.H., Mast H., Sciacca R.R., et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2006, no. 37, pp. 1243–1247.
8. Du Y.Q., Hori S., et al. Embolization of high flow arteriovenous malformations with HepaSphere microspheres. *Zhonghua Zheng Xing WaiKe ZaZhi*. 2009, no. 25(3). pp. 193–196.
9. Ledezma C.J., Hoh B.L., Carter B.S., Pryor J.C., Putman C.M., Ogilvy C.S. Complications of cerebral embolization: multivariate analysis of predictive factors. *Neurosurgery*. 2006, no. 58(4). pp. 602–11; discussion 602–11.
10. Loh Y., Duckwiler G.R. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. *JNS*. 2010, no. 113(4). pp. 113–121.
11. Osuga K., Hori S., et al. Bland Embolization of Hepatocellular Carcinoma Using Superabsorbent Polymer Microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008, no. 31. pp. 1108–1116.
12. Pelage J.P., Cazejust J., Pluot E., et al. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *Radiographics*. 2005, no. 25. pp. 99–117.
13. Starke R.M., Komotar R.J., Otten M.L., Hahn D. K., et al. Adjuvant Embolization With N-Butyl Cyanoacrylate in the Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations Outcomes, Complications, and Predictors of Neurologic Deficits. *Stroke*. 2009, no. 40. pp. 2783–2790.

### Рецензенты:

Говенько Ф.С., д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии, заведующий 1 нейрохирургическим отделением городской больницы № 26, г. Санкт-Петербург.

Воронов В.Г., д.м.н., профессор кафедры психоневрологии ФПК и ПП, ГОУ ВПО СПбГПМА, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 09.04.2012.