

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Įgimtų intraraumeninių arterioveninių malformacijų gydymo rezultatai: klinikinių atvejų
pristatymas ir literatūros apžvalga**

**Treatment Results of Congenital Intramuscular Arteriovenous Malformations: Clinical Cases
and Literature Review**

Ugnė Katiliūtė
VI kursas, 2 gr.

**Klinikinės medicinos institutas
Širdies ir kraujagyslių ligų klinika**

Darbo vadovas

Dr. Birutė Vaišnytė

Klinikos vadovas

prof.dr. Sigita Glaveckaitė

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: ugne.katiliute@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Įvadas. Intraraumeninės arterioveninės malformacijos – tai retai aptinkamas, greitos tėkmės kraujagyslių sklaidos defektas, gana dažnai pasireiškiantis sudėtinga angioarchitektūra. Dėl šios priežasties, terapiniu požiūriu arterioveninės malformacijos išlieka tarp daugiausiai iššūkių keliančių patologijų, reikalaujančių individualios gydymo strategijos. Pagrindiniai gydymo metodai yra endovaskulinis gydymas ir/arba chirurginė rezekcija. Apžvelgtoje literatūroje teigiama, kad radikali chirurginė rezekcija suteikia geriausius gydymo rezultatus. Vis dėlto, gydymo pasirinkimas priklauso nuo arterioveninės malformacijos židinio pasiekiamumo. Pagrindinis šio darbo tikslas yra apžvelgti naujausią su šia tema susijusią literatūrą bei įvertinti endovaskulinio ir kombinuoto gydymo metodų rezultatus pateiktuose klinikiniuose atvejuose.

Atvejų aprašymai.

- **Pacientas#1** dešinės šlaunies distalinio 1/3 ir kelio srities intraraumeninė arterioveninė malformacija, išplitusi į intrasąnarinę, intraosalinę dalį. Per 8 metų laikotarpį atlikta 14 embolizacijos procedūrų.
- **Pacientas#2** intraraumeninė arterioveninė malformacija, dešinės šlaunies viršutinėje dalyje, išplitusi į m.gluteus maximus ir m.adductor magnus. Gydytas kombinuotu gydymu, pradedant embolizacija. Po 2 dienų buvo atlikta arterioveninės malformacijos rezekcija.
- Pooperacinė kontrolinė apžiūra buvo paremta simptomų apklausa, ultragarso ir dinaminio kontrasto magnetinio rezonanso tomografijos tyrimų duomenimis. Rezultatai rodė, kad **pacientas#2** yra pilnoje remisijoje, be pasireiškiančių patologijos požymių. Vis dėlto, **pacientas#1**, gydytas embolizacija vis dar patiria ligos simptomus.

Išvados. Pacientams gydytiems tik embolizacija, ligos atsikartojimo dažnis yra didesnis. Be to, siekiant kliniškai gerų rezultatų, dažnai prireikia keletos procedūrų. Tuo tarpu pilna chirurginė rezekcija su židinio pašalinimu užtikrina geriausius gydymo rezultatus. Tačiau, dėl arterioveninės infiltracijos į aplinkinius audinius ir funkcinius raumenis, radikalus chirurginis pašalinimas ne visada yra negalimas. Tokiais atvejais geriausias gydymo strategija yra kombinuotas gydymas.

Raktažodžiai. Įgimtos arterioveninės malformacijos; diagnostika; endovaskulinis gydymas; embolizacija; chirurginis gydymas; kombinuotas gydymas.

SUMMARY

Introduction. Intramuscular arteriovenous malformations are rarely encountered high-flow vascular birth defects that often present with a rather difficult angioarchitecture. Due to this, arteriovenous malformations remain amongst the most therapeutically challenging pathologies. Therefore, individual approach is required. The main treatment options are endovascular treatment and/or surgical resection. It is stated in the literature that complete surgical resection provides the best results, however the choice of treatment is determined by the feasibility of the nidus. The aim purpose of these case reports is to assess different treatment outcomes of endovascular versus combination treatment.

Case descriptions.

- **Patient#1** have intramuscular arteriovenous malformation in the right distal 1/3 femoral region, extending to the knee joint and bone. 14 embolization procedures were performed during the period of 8 years.
- **Patient#2** had intramuscular arteriovenous malformation in the right gluteal-femoral region. Multi-stage approach combination treatment was planned, starting with embolization. 2days after, excision was accomplished.
- Follow up examination based on symptoms, ultrasound and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging uncovered that **patient#2** is in complete remission. **Patient#1** treated with embolization still experience symptoms.

Conclusions. Patients treated with embolization alone present higher recurrence rates. Furthermore, it often requires multiple procedures to achieve clinically good outcome. In comparison, complete surgical resection with eradication of the nidus provides the best treatment results. However, due to functional muscles involvement and arteriovenous malformation infiltration into surrounding tissues it's not always feasible. Therefore, combination treatment could be the best strategy in these cases.

Keywords. Congenital arteriovenous malformations; diagnostic principles; endovascular treatment; embolization; surgical treatment; combination treatment.

ĮVADAS

Arterioveninės malformacijos (AVM) – tai labai retas, įgimtas kraujagyslių defektas, susidarantis 4-6 vaisiaus intrauterine savaitę ir iš kitų išsiskiriantis savo sudėtinga patofiziologija, hemodinamika, klinika bei dažnai iššūkius keliančiu gydymu. (1,2) Šią patologiją charakterizuoja tiesioginis kraujo tekėjimas iš maitinančios arterijos į drenuojančią veną per primityvius kraujagyslinius šuntus, tokiu būdu apeinant kapiliarų tinklą. Centrinę anomalijos dalį sudaro židynys, sudarytas iš tankiai išsidėsčiusių, vingiuotų bei blogai diferencijuotų kraujagyslių, su vyraujančiu mažu pasipriešinimu ir tonusu. (3,4) Būtent dėl šios priežasties susiformuoja unikali AVM hemodinamika, pasižyminti agresyviausia klinike eiga tarp visų kraujagyslių displazijų rūšių, galinti sukelti itin grėsmingų ir gyvybei pavojų keliančių komplikacijų, tokių kaip galūnės išemija, dėl nuvogimo sindromo, ar net progresuojantį širdies nepakankamumą. (4)

Priešingai nei kraujagysliniai augliai, iš kurių labiausiai paplitusios hemangiomos, malformacijos neturi polinkio regresuoti ir pasižymi progresuojančiu augimu.(5,6) Didžiausią problemą sukelia arterioveninės malformacijos, dėl kolateralizacijos, arterializacijos procesų mechanizmų bei arterijų ir venų plėtimosi.(4) AVM ypač linkusios progresuoti dėl hormoninių pokyčių, vykstančių lytinio brendimo metu. Patologijos progresavimas taip pat stebimas traumų, nėštumo bei menopauzės fone.(7) Svarbu, kad AVM gali agresyviai manifestuoti netgi gydymo fone, dėl embolizacijos ar dalinės rezekcijos sukeltos išemijos. (2,8–10) Todėl gera gydymo strategija ir kruopščiai atliktos chirurginės procedūros yra labai reikšmingos paciento simptomų valdymui bei idealiu atveju – pasveikimui.

Įdomu tai, kad ekstrakranijinės intraraumeninės arterioveninės malformacijos gali be galo skirtis savo klinika. Šie skirtumai yra grįsti skirtingomis darinių lokalizacijomis bei jų dydžiu. (9,11) Kadangi tai labai įvairialypė patologija, galinti įvairiai pasireikšti įvairiose anatomicinėse lokalizacijose, jų diagnostika patyrimo šioje srityje neturintiems klinacistams gali būti komplikuota.

Pačios arterioveninės malformacijos, būdamos labai reta patologija, nėra gerai ištirtos iki šių dienų. Jų etiologija išlieka diskusiniu klausimu tarp šios srities specialistų, o gydymas, nepaisant didelės pažangos medicinos srityje vis dar išlieka iššūkiu.(12–14) Šiandien yra taikomi endovaskuliniai gydymo metodai, pasitelkus įvairius sklerozuojančius agentus ir/arba subtotalią/totalią AVM rezekciją. Nors nėra atliktų didesnių klinikinių studijų, įrodančių vieno gydymo metodo efektyvumą prieš kitą, tačiau ekspertų teigimu, veiksmingiausias metodas yra radikalus AVM pašalinimas. (3,4,8,9,12,13,15) Vis dėlto, esant sunkiai prieinamai AVM lokalizacijai ir/ar infiltracijai į raumenis, nervus ir kitus aplinkinius audinius, chirurginio gydymo

galimybės gali būti ribotos. Tokiais atvejais gali būti pasitelkiamas endovaskulinis gydymas.(4,9,10,12) Labiau komplikuotiems atvejams, daugelis ekspertų taip pat siūlo hibridinį gydymo metodą, kombinuojant endovaskulinį ir chirurginį gydymą.(10)

Šio darbo tikslas pateikti informaciją reikalingą arterioveninių malformacijų patologijos gilesniam suvokimui. Taip pat apžvelgti naujausią literatūrą susijusią su AVM diagnostikos ir gydymo principais bei pateikti du klinikinius atvejus, kuriuose pasitelkiami skirtingi gydymo metodai.

LITERATŪROS RINKIMO METODAI

Ruošiant baigiamąjį darbą buvo apžvelgti, Pubmed, Elsevier, Clinical Key ir UpToDate duomenų bazėse esantys straipsniai bei šios srities ekspertų publikuotos knygos. Apžvelgtoje literatūroje analizuojama AVM etiologija, embriologija, genetika, hemodinamika ir patologija, diagnostikos subtilybės, gydymo rezultatai ir su patologija susijusios komplikacijos bei ateities perspektyvos.

EPIDEMIOLOGIJA

Kraujagyslių anomalijos – tai grupė heterogeninių sutrikimų, kuriuos charakterizuoja nenormalus kraujagyslių ir/ar limfagyslių vystymasis ir augimas. Iš visų kraujagyslių anomalijų rečiausios, tačiau kliniškai reikšmingiausios yra būtent arterioveninės malformacijos. AVM – tai labai retas, kraujagyslių morfogenezės defektas, išsiskiriantis savo hemodinamika ir morfologija. (6,14) Bendras kraujagyslių malformacijų dažnis bendroje populiacijoje yra apie 1,5%, (16,17) iš kurių 10-20% sudaro AVM. (13) Kai kurie literatūros šaltiniai teigia, kad galvos ir kaklo AVM aptinkamos dažniausiai – net 50-70% atvejų, galūnėse AVM stebimos 30% visų atvejų, o liemenyje ir vidaus organuose arterioveninės malformacijos stebimos rečiausiai – atitinkamai 5-10% ir 1-5% visų atvejų.(18–20) Tačiau tikrąjį arterioveninių malformacijų dažnį nusakyti sunku, kadangi pateikiama statistika varijuoja įvairiuose literatūros šaltiniuose, o studijų, pateikiančių tikslius epidemiologinius duomenis, nėra. Todėl tikrasis AVM dažnis išlieka neaiškus.

KLASIFIKACIJA

Muliken ir Glowacki pirmieji pristatė esminius histologinius skirtumus tarp hemangiomų ir kraujagyslių malformacijų. Buvo įrodyta, kad hemangiomos – tai gerybiniai, endotelinių ląstelių kilmės kraujagysliniai augliai, turintys specifinį antigeninį profilį, tumoro markerius ir klinikinę išraišką, priklausomai nuo hemangiomos rūšies. Tuo tarpu kraujagyslių malformacijų kilmė nėra neoplastinis procesas, o atsiranda dėl vystymosi kraujagyslių sistemoje klaidų.(13) Remiantis šiais esminiais histologiniais skirtumais, tarptautinė kraujagyslių anomalijų mokslinių tyrimų draugija (ISSVA) 2014 metais suformulavo kliniškai orientuotą klasifikacijos schemą. Šioje klasifikacijoje įgimtos kraujagyslių malformacijos (ĮKM) klasifikuojamos pagrinde remiantis jų hemodinamika bei tėkmės charakteristika.(23) Tokiu būdu ĮKM yra skirstomos į lėtos tėkmės venines arba limfines ir į greitos tėkmės arteriovenines malformacijas, taip pat į skirtingus įgimtus sindromus.(3,24) Veninės malformacijos taip pat gali būti kombinuotos, tačiau dažniausiai jos aptinkamos kaip įgimto sindromo dalis.

Kita dažnai naudojama klasifikacija buvo Hamburgo, remiasi ĮKM embriogeneze ir anatominiu santykiu su stambiujų kraujagyslių kamienais. Taigi, pagal šią sistemą, kraujagyslių malformacijos yra skirstomos į arterines, venines, limfines ir arteriovenines bei mišrias. Taip pat išskiriamos dvi pagrindinės ĮKM formos: kamieninės ir nekamieninės.(3)

Pastaruoju metu daugumos ekspertų kasdieninėje praktikoje renkamosi naudoti naująją ISSVA klasifikaciją, išleistą 2014 ir atnaujintą 2018 metais, apjungiant šias abi minėtas klasifikacijas. (21,22,25)

MORFOLOGIJA IR ETIOLOGIJA

Apibrėžiant, kas yra įgimtos arterioveninės malformacijos, dažnai naudojami labai platūs terminai ir ne specifiški apibūdinimai, kurie ne visada atskiria ĮKM turinčias arterinius ir veninius komponentus, nuo ĮKM su veniniais ir/ar limfiniais komponentais bei kraujagysliniais tumorais. Todėl, labai svarbu yra suprasti AVM morfologiją.(3,4) Visų pirma, reikėtų pradėti nuo pakitusių kraujagyslių sienelių. Arterijoms būdinga vidurinio dangalo lygiųjų raumenų hiperplazija, esant sunykusiai vidiniai elastiniai membranai. Dėl ydingos hemodinamikos sąlygoto padidėjusio kraujospūdžio venose, jos yra dilatuotos, hipertrofuoja raumeninis sluoksnis, vystosi tolimesni degeneraciniai pokyčiai: vidinio dangalo fibrozė, kalcifikacija, elastinių skaidulų atrofija. Apibūdintus kraujagyslių morfologinius pokyčius lemia nenormalus kraujo tekėjimas, per patologines jungtis susidariusias tarp maitinančių arterijų ir drenuojančių venų. Šios jungtys sudaro centrinę malformacijos dalį ir yra vadinamos AVM

židiniu. Būtent per židinį tekėdamas kraujas šuntuojasi iš arterijų į venas, tokiu būdu apeidamas kapiliarų tinklą.(2–4)

Minėtos jungtys, lemiančios AVM atsiradimą ir funkcionavimą tarp arterijų ir venų susiformuoja dar intrauteriniu vaisiaus laikotarpiu. Manoma, kad AVM atsiranda būtent dėl klaidų apoptozės procesuose, dėl kurių vystymosi metu išlieka primityvūs arterioveniniai (AV) šuntai.(2,26) Atlikti molekuliniai tyrimai rodo egzistuojančią signalinių procesų disfunkciją, dėl kurios vystymosi metu sutrinka proliferacija ir diferenciacija, apoptozė, brendimas ir kraujagyslių ląstelių adhezija.(27)

Mokslininkai, studijuojantys AVM atsiradimo ryši su klaidomis embriogenezės metu vykstančioje angiogenezėje, daro išvada, kad AVM židynys susiformuoja dėl angiogenezės metu neregresavusių primityvių vaisiaus kapiliarinių jungčių. Šie nefunkcionuojantys vaisiaus AV kanalai vėliau rekanalizuojasi ir suformuoja AV jungtis, kurios plečiasi ir sukelia lokalią išemiją, vėliau prasideda kolateralizacijos ir arterializacijos procesai.(20)

Nekamieninės AVM atsiranda prieš subrendusiems kraujagysliniams kamienams susiformuojant, tai yra 4-6 gestacijos savaitę.(2,26,28) Šios malformacijos pasižymi mezenchiminių kamieninių ląstelių charakteristika. Būtent tai nulemia nekamieninių AVM agresyvų progresavimą bei ligos atsikartojamumą. Palyginimui, kamieninės kraujagyslinės malformacijos susidaro galutinių angiogenezės stadijų metu, 6-7 gestacijos savaitę ir pažeidžia aortą bei stambiąsias galūnių arterijas, pasireiškiant minėtų kraujagyslių aplazija, obstrukcija, stenoze, hipoplazija, koarktacija, dilatacija ar aneurizmomis. (20,29)

Nors didžioji dauguma AVM atvejų yra sporadiniai ir mozaikiniai genų mutacijos atvejai, tačiau taip pat gali būti susijusios ir su įvairiomis mutacijomis tam tikrų sindromų fone. Genų mutacijos yra nustatytos esant kombinuotoms arterioveninėms malformacijoms.(14) Pastaruosius kelis dešimtmečius daroma didelė pažanga į priekį nustatant tam tikrų genų mutacijų sąsajas, lemiančias įgimtų kraujagyslių malformacijų atsiradimą. Šie atradimai žada naujas gydymo perspektyvas įgimtų kraujagyslių malformacijų gydymui. (30,31)

HEMODINAMIKA

Tarp arterijų ir venų kartais egzistuoja normalios komunikacinės jungtys, apeinančios kapiliarinius baseinus. Šios jungtys yra fiziologiškai esminės termoreguliacijai ir srovės pasiskirstymui organuose. Kraujo tūris, pratekantis šiomis jungtimis yra reguliuojamas autonominės ir humoralinės reguliacijos centrų. Vis dėlto, manoma, kad jungtys, jungiančios arterijas su venomis įgimtose AVM nepaklūsta reguliaciniams mechanizms. Dėl šios priežasties susiformuoja unikali AVM būdinga hemodinamika bei klinika. Kaip minėta anksčiau, AVM pasižymi progresuojančia klinicine eiga,

tačiau konkretus pasireiškimas didžiaja dalimi priklauso nuo darinio dydžio, ilgio, jungčių kiekio bei pozicijos. (3,4)

Viena proksimalinė AV fistulė su aktyvia hemodinamika ir didesniu nuosrūviu esanti galūnėje gali dažniau sukelti progresuojančiai didėjantį ir kliniškai reikšmingą širdies minutinio tūrio padidėjimą, tachikardiją, ritmo sutrikimus ir širdies nepakankamumą, nesukeliant distalinės galūnių išemijos. Tuo tarpu distalinė AVM su mažesniu nuosrūviu gali sukelti galūnių išemiją, gangreną, tačiau širdies veikla išlieka nesutrikusi. Nors patologija ta pati, tačiau jos klinikinės baigtys priklauso nuo dydžio bei lokalizacijos. Tam, kad gerai suprasti AVM kliniką ir planuoti efektyvų gydymą, svarbu suprasti AV fistulių hemodinamiką.(3,4)

Kadangi AVM esančios AV jungtys nepaklūsta reguliaciniams centrams, jose nuolatos vykta šuntavimasis iš aukšto spaudimo zonos į žemą spaudimo zoną, t.y. iš arterinės sistemos į veninę. Taip sukuriama dvi kraujo tekėjimo kryptis: žemo pasipriešinimo, tekanti per fistules ir aukšto pasipriešinimo, tekanti per normalų kapiliarinį tinklą. Dėl žemo pasipriešinimo vyraujančio AV fistulėje, padidėja kraujo tėkmė per aferentines arterijas, sukeliama dilatacija, sustandėja sienelės, gyslos tampa vingiuotos. Svarbu atkreipti dėmesį, jog šie pokyčiai gali būti stebimi net ir distaliai nuo fistulės, t.y. AVM gali sukelti ir distalinę gyslos dilataciją. Esant didesniai potencialiui kraujui tekėti per fistules, nei per maitinančias arterijas, susiformuoja vadinamoji parazitinė kraujotaka. To pasekoje sukeliama atvirkštinė kraujo tėkmė distaliniame segmente nuo AV fistulės. Dėl to distaliniame segmente vyrauja mažesnis kraujo spaudimas, lemiantis arterijos maitinamų audinių išemiją. Sumažėjus kraujospūdžiui, atitinkamai sumažėja ir kraujo tūris patenkantis į veninį baseiną per AV fistules. Tai stimuliuoja kolateralinės kraujotakos formavimąsi iš gretimai esančių arterijų, kuriose vis dar yra aukštas kraujo spaudimas. Tokia kolateralinė kraujotaka formuojasi jungtimis į maitinančią arteriją, aukščiau ir žemiau AV jungties. Susidaręs perteklinis kraujo tūris, tekantis venine cirkuliacija, bazuojasi veniniame ruože, esančiame tarp fistulių ir širdies, taip nulemiant padidėjusį tėkmės tūrį ir dilataciją. Dėl šios priežasties venose padidėja spaudimas ir kraujo tėkmės greitis, savo ruožtu lemiantis kraujagyslių hiperplastinius struktūrinius pokyčius. Šie pokyčiai gali būti apibūdinami kaip venų arterializacija. Hipertrofuoja medijos raumeninis sluoksnis, lydint tolimesniems degeneracijos procesams, vystosi vidinio dangalo fibroziniai pokyčiai, kalcifikacija, elastinių skaidulų atrofija. Tam tikri klinikiniai požymiai, tokie kaip palpuojamas drebėjimas, taip pat gali būti paaiškinami ydinga patologijos dinamika. Čiuopiamą drebėjimą sukelia turbulencija, atsirandanti arteriniam kraujui tekant į venas. Kuo aštresnis kampas, per kurį fistulė susijungia su vena, kuo didesnis dydžių skirtumas, tuo didesnė turbulencija. Vis dėlto, reikia turėti omenyje, jog tai nėra patikimas rodiklis, sprendžiant apie AV dydį bei tėkmę per susidariusius šuntus. Taip pat vertėtų paminėti, kad AV fistulės periferijoje esančiose venose padidėjęs spaudimas sustiprina

periferinės arterinės išemijos efektą ir gali įtakoti tolimesnius edeminius reiškinius, skausmą ar netgi opų, gangrenos atsiradimą. Dar daugiau, progresuojant AVM gali sukelti ne tik neigiamus klinikinius reiškinius galūnėse, tačiau ir širdyje, kadangi padidėja į širdį atitekančio kraujo tūris, kuris yra asocijuojamas su atsirandančia tachikardija, ritmo sutrikimais, padidėjusiu smūginiu širdies tūriu, ventrikuline dilatacija ir vėliau padidėjusiu kairiu atrialiniu spaudimu bei padidėjusiu plaučių arteriniu spaudimu (*minėtus hemodinaminius pokyčius iliustruoja 1 paveiklas, pateiktas priede Nr.1*). (3,4)

Manoma, kad didėjanti AVM tai daro joje esančių pataloginių jungčių dilatacijos pagalba. 1967m. Fontaine ir kolegos pastebėjo, kad branda ir/arba nėštumas lėmė AVM padidėjimą 25% tarp moterų. Šie pokyčiai gali būti paaiškinti prieš tai aprašytais hemodinaminiais pagrindais. Taip pat buvo atlikta šlapimo analizė, kurios rezultatai nurodė, kad pacientai su kliniškai aktyviomis AVM išskiria padidėjusius kiekius fibroblastų augimo faktoriaus ir aukštos masės matrikso metalo proteinazė (MMP). Abi molekulės gali būti angiogenezės ir audinių remodeliacijos modulatoriais. Iš įgimtos AVM išskirtos endotelinės ląstelės išskiria didesnius kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF) kiekius, taip pat turi daugiau VEGF receptorių. Be to, AVM endotelis proliferuoja ir migruoja daug greičiau nei kontrolinis endotelis. (3,4)

LIGOS EIGA IR KLINIKINĖ APRAIŠKA

Nors AVM yra įgimta kraujagyslių displazija ir egzistuoja organizme nuo gimimo, tačiau gali kurį laiką likti nepasireiškusi, iki kol nepadidėja ir nepasidaro simptomatinė. (18,32) Nors statistiniais duomenimis remiantis, didžioji dauguma AVM pasireiškia galvos smegenyse, tačiau šiame darbe orientuojamasi į ekstracerebrines intraraumenines periferines arteriovenines malformacijas. Priešingai nei kraujagysliniai augliai, įgimtos AVM neturi polinkio regresuoti ir pasižymi sunkiai prognozuojamu ir progresuojančiu augimu. (20,33) Įprastai didžioji dalis malformacijų pasireiškia iki vėlyvos vaikystės/paauglystės, tačiau gali likti nepasireiškusios ir iki pirmojo nėštumo ar netgi iki klimakterinio periodo. Buvo atlikti tyrimai, kurių metu buvo pastebėta, kad hormoniniai pokyčiai brendimo, nėštumo ir menopauzės metu gali lemti ne tik patologijos manifestavimą, bet ir nenuspėjamą progresavimo pagreitį. Tokia klinikinė eiga tyrimus atlikusių autorių aiškinama padidintu VEGF išskyrimu bei padidinta endotelio proliferacija ir angiogeneze. (7,28) Buvo pastebėta, kad minėtus pokyčius gali stimuliuoti padidėjusios estrogenų, progesterono ar testosterono koncentracijos. Todėl brendimo metu AVM progresavimo rizika padidėja net iki dviejų kartų. Taip pat, visos nėštumą planuojančios ar jau besilaukiančios pacientės turėtų būti įspėjamos dėl agresyvios ligos progresavimo tikimybės. Tačiau svarbu, kad AVM jokių būdu nėra kontraindikacija nėštumui.

(7,20) Kadangi AVM klinikinių požymių atpažinimas yra labai svarbi pradinė diagnostinė grandis, toliau detaliau aptarsiu klinikinę ligos manifestaciją bei simptomatiką.

Kaip jau buvo minėta prieš tai, arterioveninių malformacijų simptomai ir su patologija susijusios komplikacijos priklauso nuo AVM dydžio, lokalizacijos bei vyraujančių hemodinaminių pokyčių. Kadangi šie patologijos požymiai varijuoja kiekvienam pacientui individualiai, todėl ir ligos pasireiškimas yra unikalus kiekvienu atveju. Vis dėlto, yra tam tikros klinikinės savybės, kurios yra linkusios pasireikšti ligai progresuojant. Tai būtų lokali edema ir hipertermija, čiuopiama pulsacija ir drebėjimas, išklausomi sistoliniai ir diastoliniai užesiai, išsiplėtęs venų tinklas, opos bei kraujavimai. Progresuojantys hemodinaminiai pokyčiai būdingi AVM patologijai, gali lemti kraujotakos nuvogimo sindromą, ko pasekoje dėl sumažėjusio arterinio kraujo pritekėjimo, vystosi distaliau esančių audinių išemija. Dėl padidėjusio venomis tekančio kraujo tūrio ir dilatacijos, vystosi veninė hipertenzija, veniniai staziniai dermatitai, opos. Šie su kraujotaka susiję lemtingi pokyčiai gali sąlygoti galūnės gangreną, kuri savo ruožtu gali baigtis amputacija.(3,8,9,28) Taip pat gali būti stebimi kosmetiniai defektai (iškilus tumoras, galūnės hipertrofija arba hipotrofija) ir priklausomai nuo AVM lokalizacijos ir išplitimo į aplinkinius audinius – vietai specifiški funkciniai sutrikimai bei skausmas. Ligai progresuojant toliau, gali atsirasti ir simptomai, būdingi centriniam pažeidimui. Padidėjus į širdį atitenkančio kraujo tūriai, atsiranda tachikardija. Vėliau dėl ventrikulinės dilatacijos, bei padidėjusio spaudimo vystosi perkrovos sukeltas širdies nepakankamumas ir plaučių arterinė hipertenzija. Tai savo ruožtu sukelia tokius simptomus kaip didelis bendras silpnumas, dusulys, kosulys, periferinės edemos. (3,4,8)

Svarbu, kad lyginant su anatomiškai labiau paviršinėmis įgimtomis AVM, gilesnės, intraraumeninės malformacijos dažniausiai linkusios pasireikšti vėliau. Iš pradžių jos gali pasireikšti kaip nežymus audinių iškilimas, be kitų simptomų. Dažnai jų progresuojantis augimas inicijuojamas traumų ar hormoninių pokyčių tokių kaip brendimas, neštumas ar menopauzė.(9,18)

R.A.Schobinger ilgai stebėjęs pacientus su įgimtomis AVM ir įvertinęs ligos dinamiką laiko eigoje, VIII-ame ISSVA susitikime, pristatė klinikinę ligos stadijavimo sistemą, išskirdamas keturias ligos stadijas. Jos pateiktos ir detaliau apibūdintos lentelėje. (*R.A. Schobinger charakteristikų apibendrinimas pateikiamas 1 lentelėje, priede Nr.2*). (9)

Nors klinikinė stadijavimo sistema yra naudojama daugelio specialistų tiek renkantis gydymo strategiją, tiek siekiant numatyti galimus gydymo rezultatus, tačiau sprendžiant dėl gydymo rezultatų paprasčiau ir efektyviau yra charakterizuoti AVM į židines arba difuzines. (18,21,34) Židininės arterioveninės malformacijos yra labiau apribotos ir turi 1-2 maitinančias arterijas. (19) Tokios įgimtų AVM formos pasižymi geresniais gydymo rezultatais ir mažesniais recidyvavimo rodikliais (9,15,18,28). Difuziniai dariniai infiltruoja audinius skirtingose plokštumose, dažnai

įtraukdamos tiek paviršinius, tiek giliuosius audinius, todėl yra prastai apriboti. (18) Pilnas chirurginis tokių malformacijų pašalinimas yra retai įmanomas. Be to jos dažnai linkusios recidyvuoti ir agresyviai progresuoti gydymo fone. (18,35)

DIAGNOSTIKA

Vienas svarbiausių žingsnių kraujagyslių anomalijų diagnostikoje – diferencijuoti kraujagyslinius tumorus nuo malformacijų. Sekantis esminis diagnostikos žingsnis – atskirti lėtos tėkmės malformacijas nuo greitos tėkmės arterioveninių malformacijų. Arterinio kraujo buvimas malformacijoje – pagrindinė hemodinaminė charakteristika, padedanti atskirti AVM nuo lėtos tėkmės malformacijų. Tai yra ypatingai svarbu, kadangi priklausomai nuo kraujagyslių anomalijos tipo atitinkamai varijuoja ir gydymas. Nepavykus atpažinti vyraujančios arterinės kraujotakos, paskirtas neadekvatus gydymas gali lemti žalingas išėitis pacientams. Toliau aptarsiu AVM diagnostikos principus.(21)

Klinikinis įvertinimas ir fizinė paciento apžiūra:

Daugelis autorių teigia, kad remiantis paciento anamnezės ir klinikinės apžiūros duomenimis galima diagnozuoti iki 90% įgimtų malformacijų. Labai svarbu įvertinti darinio atsiradimo laiką, vaizdą, progresavimą bei prieš tai taikytų gydymo metodų efektyvumą. Vienas iš svarbiausių momentų yra diferencijuoti kraujagyslinius auglius nuo malformacijų, kadangi skiriasi jų klinikinė eiga ir gydymas. Vis dėlto, nepaisant gan akivaizdžios simptomatikos, klinikinėje praktikoje tikslus šių darinių įvertinimas gali būti komplikuoatas, todėl pravartu remtis vaizdiniais tyrimo metodais.(8,21)

Ultragarsinis tyrimas:

Doplerio ultragarsinis yra pirmas tyrimas padedantis greitai diferencijuoti greitos tėkmės malformacijas nuo lėtos tekės malformacijų.(20)

Duplexo ultragarsinis tyrimas laikomas geriausiu pirminio ištyrimo įrankiu, ypač židiniams, paviršiniams dariniams. Taip pat tinkamas atskirti lėtos ir greitos kraujotakos malformacijas, nustatyti lokalizaciją ir išplitimą. Be to, leidžia įvertinti arterioveninę kraujotaką ir rezistencijos indeksus. (20,21)

Magnetinio rezonanso tyrimas (MRT):

Magnetinio rezonanso angiografija (MRTA) tapo vienu iš pagrindinių modernių AVM diagnostikos įrankių, suteikiančiu galimybę įvertinti darinio apimtį, išplitimą į aplinkinius audinius (raumenys, nervai, organai), bei tarpusavyje diferencijuoti greitos ir lėtos tėkmės malformacijas. Šis tyrimas yra esminis ne tik diagnostikai, bet ir gydymo bei jo rezultatų efektyvumo vertinimui. (20)

Įvairių tyrimų duomenimis, dinaminio kontrasto MRT (dceMRT) yra jautresnis ir specifiškesnis vaizdinės diagnostikos įrankis, leidžiantis diferencijuoti greitos ir lėtos tėkmės malformacijas su didesniu tikslumu. Dėka dauginių greitų kontrasto boliusų injekcijų įgalinama geresnė AVM vizualizacija. Papildomai, suteikia tikslius hemodinaminius duomenis, nurodo maitinančias ir drenuojančias kraujagysles, židinio (lizdo) morfologija ir santykį su aplinkinėmis struktūromis. Be to, galima 3D vizualizacija. (8,20)

Apibendrinant, MRTA – neįnavazyvus diagnostinis tyrimas, tapęs įgimtų kraujagyslių malformacijų auksiniu diagnostikos standartu. Jis taip pat rekomenduojamas vertinant gydymo efektyvumą laiko eigoje. (8,20)

Kompiuterinė tomografija:

Nors kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimas leidžia įvertinti AVM struktūrą, išplitimą bei santykį su kitais audiniais, tačiau klinikinėje praktikoje labiau pritaikomas MRT, dėl savo tikslumo ir pritaikomumo gydymo planavime bei vertinime. Vis dėlto, KT tyrimas vis dar išlieka reikšmingas vertinant AVM išplitimą į kaulus ir yra naudojamas diagnozuoti intraosazines malformacijas. (20)

Angiografija:

Angiografija gali būti naudinga jeigu diagnozė ir tėkmės charakteristika išlieka neaiški po neinvazinių diagnostinių tyrimų. Šis tyrimas išlieka nepakeičiamu vertinant malformacijos tipą ir toliau planuojant endovaskulinio bei chirurginio gydymo galimybes. (20)

GYDYMAS

Lyginant su kitomis kraujagyslių anomalijomis, įgimtų intraraumeninių arterioveninių malformacijų gydymas sukelia daugiausiai iššūkių. Šiandien parenkant gydymo strategiją taikomi chirurginis, endovaskulinis arba hibridinis gydymo metodai. (4,15,17,36) Gydymo pasirinkimas priklauso nuo AVM dydžio, lokalizacijos bei išplitimo į aplinkinius audinius. Dėl šios priežasties, kiekvienas atvejis reikalauja individualios gydymo strategijos. Kadangi dažnai šios patologijos pilnas pašalinimas nėra

įmanomas, o AVM yra linkusios atsinaujinti, todėl pagrindiniai gydymo tikslai yra gyvenimo kokybės pagerinimas, siekiant adekvataus simptomų valdymo, maksimalaus įmanomo funkcijos išsaugojimo ir patologijos progresavimo prevencijos. Prieš nusprendžiant dėl gydymo taktikos svarbu apsvarstyti paciento simptomus, galimas komplikacijas, ydingos hemodinamikos korekcijos laipsnį bei numatomos procedūros invazyvumą. Ypač svarbu turėti omenyje, kad AVM gali agresyviai progresuoti ir gydymo fone, dėl dalinės rezekcijos, ligacijos ar proksimalinės maitinančios arterijos embolizacijos.(8,35) Netinkama gydymo strategija gali stimuliuoti ramybės stadijoje esančios nekamieninės periferinės įgimtos AVM perėjimą į proliferacinę ligos stadiją, taip nulemiant neprognozuojama ligos progresavimo pagreitį ir sunkiai kontroliuojamas komplikacijas. Tam, kad išvengti neigiamos dinamikos klinikinės eigos gydymo fone, židinio pašalinimas jį okliuzuojant arba atliekant eksciziją yra esminis.(9,13) Taigi, kiekvienu atveju reiktų apsvarstyti ar teigiamas balansas tarp galimos gydymo naudos ir žalos. Todėl labai svarbus etapas – identifikuoti, kada invazyvūs gydymo metodai yra reikalingi, o kada ne. Sprendimą priimti padeda ekspertų nustatytos indikacijos.

Išskiriamos absoliučios ir reliatyvios indikacijos įgimtų arterioveninių malformacijų gydymui. Absoliučios indikacijos būtų didelis ar pasikartojantis nedidelis kraujavimas, gangrena arba arterinės/veninės ar mišrios opos, ūminės arba lėtinės išemijos sukeltos komplikacijos, taip pat esant progresuojančioms veninėms komplikacijoms dėl lėtinio veninio nepakankamumo ir veninės hipertenzijos. Svarbi indikacija gydymui taip pat būtų manifestuojanti centrinė simptomatika, atsiradusi dėl dekomensacijos, esant širdies nepakankamumui. Be to gydymas reikalingas jei AVM lokalizacija yra vietose, galinčiose sutrikdyti svarbias gyvybines funkcijas, tokias kaip kvėpavimas, mityba, regėjimas, klausa. Reliatyvioms įgimtų intraraumeninių AVM gydymo indikacijoms priklauso simptomai, neigiamai veikiantys paciento gyvenimo kokybę (lėtinis skausmas, funkcijos sutrikimai). Įvertinus didelę galima AVM progresavimo ir komplikacijų riziką taip pat reiktų svarstyti apie gydymo galimybes, siekiant išvengti neigiamų sveikatos pasekmių į ateitį. Kitos reliatyvios indikacijos AVM gydymui: kraujagyslinis-kaulinis sindromas su galūnių ilgio skirtumu, ryškios kosmetinės deformacijos su ar be funkcijos sutrikimu.(8)

Nesant indikacijų invazyviam gydymui, tokius įgimtų AVM sukeltus simptomus kaip tinimas ir diskomfortas galima gydyti konservatyviai, išrašant pacientui graduotas elastines kompresines rankoves ar kojines. (13,17)

Toliau detaliau aptarsiu pagrindinius arterioveninių malformacijų gydymo metodus bei palyginsiu juos tarpusavyje. Taip pat bus aptartas tinkamiausias laikas pradėti gydymą.

Gydymo laiko planavimas

Vienas iš sudėtingiausių sprendimų, kurį turi priimti chirurgas – tai tinkamo laiko invazyviam gydymui parinkimas. I, II stadijos neišplitusios ir anatomiškai nesudėtingą priėjimą turinčios AVM, idealiu atveju turėtų būti pašalintos prieš joms progresuojant ir infiltruojant gretimas struktūras. I stadijos, gerai lokalizuotos AVM pašalinimas lemia geresnę patologijos kontrolę ir mažiausius atsikartojamumo rodiklius. Gydymo atidėjimas iki vėlesnių ligos stadijų gali apsunkinti AVM rezekciją bei lemti blogesnius ilgalaikius gydymo rezultatus. (34,35) Vis dėlto, tam tikrais atvejais ankstyvas gydymas endovaskuliariai ir/ar chirurgiškai gali pabloginti patologijos klinikinę eigą. Ypač tais atvejais kai negalima pilna malformacijos ekscizija.(13) Taip pat nuo ankstyvo invazyvaus gydymo reikėtų susilaikyti jei AVM yra labai didelė ar anatomiškai nepalankioje vietoje, tokioje kaip nosis, lūpa, akies vokas ar pirštai, kadangi po operacijos gali likti deformacija, reikalaujanti sudėtingos rekonstrukcijos.(35) Taigi, I stadijos AVM operacinio ar endovaskulinio gydymo laikas priklauso nuo jos dydžio, lokalizacijos bei išplitimo. II stadijos AVM taikomos panašios rekomendacijos, tačiau kadangi šioje stadijoje AVM plečiasi, jos dažniau sukelia nepageidaujamus simptomus. III ir IV stadijos AVM reikėtų gydyti nedelsiant, siekiant išvengti tolimesnių su liga susijusių komplikacijų.(35) Vis dėlto, nesant konkretaus gido, geriausias laikas pradėti AVM gydymą vis dar išlieka diskutiniu klausimu tarp šios srities specialistų.

Kohout et al. buvo pastebėta, kad geriausi gydymo rezultatai pasiekiami AVM gydant I-oje ir II-oje stadijose pagal Schobingerį. I-oje stadijoje pasveiko 75% pacientų, 67% pacientų, 48% pacientų. Tačiau, gydymo išiečių sėkmingumo rodiklių skirtumai nebuvo vertinami kaip statistiškai reikšmingi tarp šių grupių. Taip pat nebuvo pastebėta statistiškai reikšmingų skirtumų gydant pacientus iki 5m., iki brendimo ir po brendimo.(28) Liu et al. Atlikęs tyrimą, kurio metu įvertino 272 pacientus su ekstrakranialinėmis arterioveninėmis malformacijomis, taip pat pastebėjo, kad geresni gydymo rezultatai pasiekiami gydymą pradėdant ankstesnėse stadijose. (9) Panašius rezultatai gauti ir Vaišnytė et al. atliktame tyrime, kurio metu taip pat buvo pastebėta, kad geresni gydymo rezultatai buvo pasiekti gydant pacientus II stadijoje pagal Schobinger, lyginant su pacientais gydytais III-IV stadijoje pagal Schobinger.(15)

Kadangi ši patologija yra nuo gimimo, svarbu ne tik gydymo laiko parinkimas pagal ligos stadiją, bet ir pagal amžių. Rekomenduojami etapai AVM gydymui yra 6 mėnesiai (tik esant indikacijoms ir pavojingų komplikacijų rizikai), 3 metai, vėlyva vaikystė/ankstyva paauglystė. (15,35)

Chirurginis gydymas

Jau keletą dešimtmečių chirurginis gydymas, pilnai pašalinant arterioveninę malformaciją sveikų audinių ribose, laikomas „auksiniu“ standartu šios patologijos gydyme. (11,37) Kaip minėta anksčiau (žr.morfologija ir etiologija), arterioveninės malformacijos yra linkusios atsinaujinti, kadangi sudarytos iš likusių embrioninių ląstelių. Atsižvelgiant į tai, efektyviausias gydymo metodas, siekiant išgijimo, yra būtent radikalus įgimtos AVM pašalinimas.(3,11,13) Tačiau netgi ir totali AVM ekscizija negarantuoja ilgalaikio pasveikimo. (9,15,28,38) Siekiant gero rezultato ir naudojant tik chirurginį gydymo metodą, tinkamiausias yra mažos bei gerai lokalizuotos, į kitus audinius neišplitusios AVM.(11,13,15) Vertinant statistinius duomenimis buvo pastebėta, kad iki 30% AVM galima pilna chirurginė ekscizija.(15,20) Vis dėlto, dažnai arterioveninės malformacijos būna prastai lokalizuotos, išplitusios į aplinkui esančias anatomines struktūras, todėl anomalijos pašalinimas sveikų audinių ribose gali būti komplikuoatas. (13) Be to, bandant pašalinant labai dideles ir išplitusias greitos tėkmės arteriovenines malformacijas paaukojama didelė dalis ne tik pažeistų, bet ir sveikų audinių, funkcinių struktūrų, todėl galima sukelti dar didesnę kosmetinį defektą bei pabloginti funkcinę disfunkciją. (11,13) Taigi, įgimtų intraraumeninių AVM gydyme labai daug lemia gydančio chirurgo patirtis ir gebėjimas tinkamu laiku parinkti tinkamą gydymo metodą.

Endovaskulinis gydymas

Dėl pastaraisiais dešimtmečiais įvykusios didelės pažangos endovaskulinės chirurgijos tobulinime, šiandien šis metodas yra vienas iš svarbiausių įrankių AVM gydyme, leidžiantis išvengti kai kuriais atvejais pavojingų operacijų, bei suteikiantis paliatyvaus gydymo galimybę, esant sunkiems patologijos atvejams. (13) Endovaskulinis gydymas gali būti atliekamas taikant skleroterapiją arba embolizaciją transarteriniu, transveniniu arba tiesioginės punkcijos būdais. (39) Nors skleroterapija gali būti efektyvi redukuojant malformacijos dydį, tačiau pagrinde naudojama lėtos tėkmės, veninių ir limfinių malformacijų gydymui. (40) Todėl AVM gydymui dažniausiai taikomas endovaskulinės chirurgijos metodas yra embolizacija. Šiai procedūrai atlikti įprastai naudojamos skystos embolizuojančios medžiagos, tokios kaip etanolis, etileno vinilo alkoholio kopolimeras (EVOH), Onyx ir klįjai (NBCA).(13) Šias medžiagas detaliau galima skirstyti į dvi grupes: sklerozantai ir polimerizuojančios medžiagos. Dažniausiai naudojami polimerizuojantys agentai yra būtent N-butilcianoakrilatas (NBCA) ir Onyx. Iš sklerozuojančių medžiagų AVM embolizacijai dažniausiai naudojamas etanolis. Kitos medžiagos tokios kaip natrio tetra-decolsulfatas, polidokonolis ir bleomicinas yra daugiau taikomos lėtos tėkmės kraujagyslių malformacijoms gydyti. (13,41,42)

NBCA – tai skaidrus, laisvai tekantis adhezyvus skystis, kuris polimerizuojasi po kontakto su kraujo plazmoje esančiais jonais.(21,43) Kadangi šis polimerizacijos procesas įvyksta labai greitai, nBCA turėtų būti naudojamas kartu su etidizuotais aliejais, kurie sulėtina procesą, taip suteikdami daugiau kontrolės procedūros metu. Be to, būdami kontrastine medžiaga suteikia didesnę radiopralaidumą, reikalingą intervencinės radiologinės procedūros metu. Kuo daugiau šios medžiagos naudojama, tuo lėtesnis tampa polimerizacijos procesas. (13,21,44,45) Dėl polimerizacijos proceso, NBCA pasižymi momentiniu mechaniniu efektu. Taip pat sukeliama ūmi ir lėtinė uždegiminė reakcija, kurios manoma, kad lemia geresnę embolizacijos rezultatą. Po embolizacijos procedūros susiformuoja homogeniškas klijų karkasas.(13,46) Nors embolizuojant su NBCA galima sėkmingai sumažinti AVM dydį, tačiau pilnas pasveikimas nėra įmanomas. Geriausi rezultatai pasiekiami su mažomis ir gerai lokalizuotomis AVM, tačiau tokias malformacijas dažniausiai geriau yra pašalinti chirurginiu būdu. Taip pat buvo pastebėta, kad NCBA karkasas gali rezorbuotis, kas lemia AVM recidyvavimą ir simptomų atsiradimą. (13)

Onyx – tai naujesnė ir mažiau adhezyvi nei NCBA, skysta ir lėčiau besipolimerizuojanti embolinė medžiaga. Aktyvieji komponentai – etileno kopolimeras ir vinilo alkoholis (EVOH), ištirpdytas dimeti sulfokside (DMSO).(21,44,47) Dėl mikrošuntavimo injekavus, ši medžiaga turi savybę efektyviai pasiekti ir okliuzuoti dažniais atvejais nemažą židinio dalį. Embolizacijos su Onyx privalumas – tai galimybė lėčiau suleisti administruojamą medžiaga procedūros metu, kas suteikia galimybę naudoti angiografiją ir tiksliau bei su didesne kontrole injekuoti Onyx. Tai taip pat lemia mažesnę pooperacinių komplikacijų dažnį. Daug rečiau pažeidžiamos su AVM nesusijusios kraujagyslės. Verta paminėti, kad taip pat pasižymi daug retesne plaučių embolijos komplikacija, lyginant su kitais emboliniais agentais. (13,41,44) Nors Onyx embolizacija efektyviai ir saugiau sumažina AVM dydį bei simptomus, tačiau pilno išgijimo galimybės yra labai ribotos, o ligos recidyvavimas AVM rekanalizavimosi fone – dažnas reiškinys. Todėl įprastai Onyx embolizacija yra naudojama kaip paliatyvus gydymas arba kaip sudėtinė hibridinio gydymo dalis. (42,44,48)

Embolizacijos etanoliu gydymo rezultatai išlieka vieni iš geriausių, lyginant su kitomis embolinėmis medžiagomis. Gydymo potencialas yra paremtas stipriai sklerozuojančiomis alkoholio savybėmis. Vis dėlto, tai ne tik labai efektyvi, bet ir didžiausia toksiškumą turinti medžiaga.(13,21,47) Etanolis veikia denatūruodamas kraujagyslių sienelės baltymus, taip sukeldamas tiesioginę kraujagyslių endotelio pažeidimą ir lokalią trombozę. Tai lemia pilną kraujagyslių spindžio obliteraciją. Be to dėl AVM židinyje esančių kraujagyslių endotelio negrįžtamo pažeidimo, tolimesnė rekanalizacija po embolizacijos yra negalima. Nors gydymo rezultatai iš tiesų efektyvūs, tačiau taip pat egzistuoja ir didelė komplikacijų rizika, įskaitant pažeidimą, audinių nekrozę ir opų atsiradimą bei letalų kardiopulmoninį kolapsą. (21,49) Todėl tais atvejais kai AVM yra šalia nervo, embolizacija

etanoliu yra kontraindikuotina, siekiant išvengti ūmių neurologinių komplikacijų. Taip pat siekiant išvengti odos barjero pažeidimo, rekomenduotina etanolio nenaudoti AVM, infiltruojančioms odą. Tokiais atvejais geriau rinktis Onyx embolizaciją. (13) Pasak Shin et al. maksimali saugi vienos procedūros metu sunaudojama etanolio dozė yra iki 1ml/kg kūno masės.(50)

Kombinuotas gydymo metodas

Nors vertinant įgimtų arterioveninių malformacijų gydymo rezultatus matome, kad geriausios išėitys pasiekiamos atliekant pilną chirurginę rezekciją, tačiau dažnai dėl sunkiai prieinamo židinio ir funkcinų raumenų įtraukimo šis gydymo metodas nėra įmanomas. Endovaskulinis gydymas nors ir efektyvus, tačiau rezultatai nėra ilgalaikiai. Todėl komplikuotais atvejais, kai AVM yra išplitusi, galima taikyti hibridinį gydymą. Tai mišrus gydymo būdas, apjungiantis prieš tai aptartus chirurginį ir endovaskulinį gydymo metodus. Iki 72 valandų prieš operaciją atlikta superselektyvi embolizacija ne tik padeda sumažinti AVM dydį, tačiau ir sumažina intraoperacinio kraujavimo riziką bei palengvina pilną ar dalinę AVM rezekciją. (28,38,51) Vaišnytė et al. atliktame tyrime buvo pastebėta, kad kombinuotas gydymas lemia geresnius rezultatus nei endovaskulinis gydymas, tačiau prastesnius nei chirurginis. Diskutuojama, kad tokios kombinacinio gydymo rezultatų reikšmės yra gautos dėl labiau kliniškai pažengusių patologijos formų, vyraujant III stadijai pagal Schobinger. Be to, buvo pastebėta, kad embolizacija atlikta po chirurginės rezekcijos taip pat pagerina gydymo išėitis. (15)

SKIRTINGŲ GYDYMO METODŲ REZULTATŲ PALYGINIMAS

1998 m. Kohout et al. Atliktame 20 metų trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 81 pacientai, turintys extracerebrines galvos ir kaklo AVM. Iš viso gydyti 62 pacientai: 4 pacientai gydyti tik endovaskuliniu būdu – gydymas buvo efektyvus tik trumpalaikiai simptomų kontrolei, sumažinant AVM dydį; 13 gydyti atliekant tik chirurginę rezekciją, pasveiko 62% pacientų; 45 pacientai buvo gydyti kombinuojant selektyvią embolizaciją su chirurgine rezekcija, pasveiko 60% pacientų. (28)

2000-2012 m. Goldenberg et al. Atliko tyrimą, kuriame dalyvavo 31 pacientas su ekstrakranialinėmis AVM. Visiems pacientams buvo taikomas hibridinis gydymas. Po embolizacijos 22 pacientams buvo atliktas pilnas AVM pašalinimas, 9 pacientams dalinis AVM pašalinimas. Išgyjimas po pilnos rezekcijos buvo stebimas 81,8% atvejų, po dalinės 33,3% atvejų. Buvo pastebėta,

kad kelios selektyvios embolizacijos procedūros prieš pilną/dalinį AVM pašalinimą taip pat lėmė geresnius ilgalaikius gydymo rezultatus. (38)

2010 m. Liu et al. paskelbtoje studijoje, kurioje buvo tiriami viso 272 pacientai su ekstrakranijinėm arterioveninėm malformacijomis. Vertinant rezultatus pastebėta, kad pacientai gydyti tik su embolizacija, turėjo net 14,2 kartus didesnę AVM atsikartojimo riziką, lyginant su pacientais, kuriems buvo atlikta pilna ar dalinė rezekcija su ar be embolizacijos. (9)

2018 m. Fujiki et al. atliktame tyrime dalyvavo viso 22 pacientai su ekstrakranialinėmis arterioveninėmis malformacijomis, iš kurių 11 buvo lokalizuota, kaip galvos ir kaklo, kitos 11 – galūnėse. Pacientams, su galvos ir kaklo AVM buvo taikomas hibridinis gydymas. Pacientams su AVM galūnėse buvo atlikta chirurginė rezekcija. Sekant pacientus 60 mėnesių po operacijos, tik 2 iš jų AVM naujai progresavo – 9% atsikartojamumo rizika. (52)

2012 m. Vaišnytė et al. atliko retrospektyvinę studiją, kurioje buvo viso 324 pacientai su įgimtoms kraujagyslių malformacijom, iš kurių 129 su įgimtomis arterioveninėmis malformacijomis. Gydymas buvo taikomas 56 pacientams su ekstrakranijinėm įgimtoms AVM: 29 pacientai buvo gydyti endovaskuline chirurgija, 15-ai pacientų buvo atlikta chirurginė AVM rezekcija, 12-ai taikytas kombinuotas gydymas. Išanalizavus gautus rezultatus paaiškėjo, kad po endovaskulinio gydymo simptomai ir gyvenimo kokybė pagerėjo 82,8% atvejų, chirurginio gydymo sėkmingumas buvo net 93,3%, taikant hibridinį gydymo metodą pasveiko 83,3% pacientų. Taip pat buvo pastebėta, kad geresni rezultatai pasiekiami gydant gerai apribotas, į aplinkinius audinius neišplitusias AVM formas. (15)

Nagrinėjant šių tyrimų rezultatus, akivaizdu, kad geriausios išeitys pasiekiamos pilnai rezekuojuant gerai lokalizuotas AVM, II-oje Schobinger stadijoje. Chirurginis gydymas, pilnai pašalinant AVM su židiniu lemia geriausius gydymo rezultatus. Endovaskulinis gydymas tinka išplitusioms ir/ar anatomiškai sunkiai prieinamoje vietoje esančioms AVM. Tačiau neįmanoma nuspėti, kiek embolizacijos procedūrų prireiks, kliniškai geriems rezultatams pasiekti. Be to, ligos remisija po endovaskulinių procedūrų – dažna. Todėl endovaskulinis gydymas naudojamas sunkiais atvejais simptomų lengvinimui arba kombinacijoje su chirurginiu gydymu. Nors lyginant su chirurginiu gydymu, hibridinio gydymo metodai pasižymi mažesnėmis pasveikimo išeitimis, tačiau dažnai šiuo metodu gydomos labiau progresavusios ir agresyvios ligos formos. Todėl negalime kombinacinės terapijos vertinti, kaip mažiau efektyvios. Pastebėtina, kad dėl ligos retumo sunku rasti didesnių ir kokybiškų studijų, kuriose būtų sistematiškai stebimos skirtingų gydymo metodų išeitys. Be to, pacientai turėtų būti sekami daugelį metų, kol būtų galima tvirtai teigti, jog patologija yra iš tiesų sukontroliuota. Būtų galima numanyti, kad dėl šios priežasties nėra gido, pateikiančio konkrečių

įgimtų intraraumeninių AVM gydymo algoritmą, o turimos žinios paremtos retrospektyvinių tyrimų ir atvejų aprašymo duomenimis.

Pirmas klinikinis atvejis

Vaikas, 10 metų, kreipėsi į VUL SK Konsultacijų polikliniką kraujagyslių chirurgo konsultacijai dėl skausmingos intraraumeninės arterioveninės malformacijos dešinėje kojoje. Taip pat skundžiasi tinimu. Apklausus paaiškėjo, kad pacientas serga nuo gimimo. Žinoma, kad pacientui buvo atliktas dešinės kojos angiografijos tyrimas, kurio duomenimis diagnozuota arterioveninė malformacija, su arterioveninėm fistulėm, išeinančiom iš a. popliteae. 7 metų amžiuje buvo taikytas neefektyvus gydymas lazeriu. Vėliau buvo atlikta embolizacija. Taikytas gydymas kompresine terapija, naudojant II klasės kompresinę kojine. Atliekant objektyvią apžiūrą, buvo įvertinta, kad paciento dešinė koja storesnė, ilgesnė, yra pigmentacijos pakitimai odoje. Periferinė kraujotaka gera, čiuopiami a.dorsalis pedis ir a.tibialis posterior pulsai. 2011-11-10 10 pacientas buvo hospitalizuotas į VUL SK kraujagyslių chirurgijos skyrių pakartotinai embolizacijos procedūrai. 2011-11-11 atlikta dešinės kojos arteriografija. Jos vaizduose stebimos arterioveninės jungtys pakinklio srityje, maitinamos iš a.femoralis superficialis ir a.poplitea dextra šakų. Tos pačios diagnostinės procedūros metu selektyviai kateterizavus kateterizacinėmis mikrosferomis buvo užkimšta dalis arterioveninės fistulės maitinančių šakų. Dėl nuolatinei recidyvuojančios ir endovaskulinio gydymo bei kompresinės terapijos fone progresuojančios AVM, pacientui nuo 2011 iki 2016 metų buvo atliktos iš viso 14 Onyx embolizacijos. Lyginant 2013-02-15 ir 2014-03-12 atliktais viso kūno scintigrafinais tyrimais, paskaičiuotas bendras nuosrūvis dinamikoje padidėjo nuo 49% iki 65%. Taip pat 2013.09.13 buvo atlikta kelių srities magnetinio rezonanso tomografijos angiografija (2 paveikslas, pateiktas priede Nr.3). Vaizduose matoma dešinės šlaunies distalinio trečdalinio ir kelio srities intrarauminė, intrasąnarinė, intraosalinė hiperdinaminė arterioveninė malformacija. Dešinio kelio minkštųjų audinių, arterijų hipertrofija, giliųjų ir paviršinių venų dilatacija/dekomensacija. Nedaug skysčio dešiniame kelio sąnaryje. Išliekant ligos simptomams ir recidyvuojant patologijai, šiais metais numatoma atlikti 15-ta endovaskulinio gydymo procedūra.

Antras klinikinis atvejis

Vyras, 56 metų, kreipėsi į VUL SK Konsultacijų polikliniką kraujagyslių chirurgo konsultacijai dėl skausmingo, tumoro dešinėje šlaunyje. Iš anamnezės žinoma, kad pacientas serga prostatos karcinoma. Atlikus prostatos MRT tyrimą, atsitiktinai rastas patologinis darinys, infiltruojantis nuo

sėdynkaulio žemyn užpakalinės šlaunies raumenų grupės raumenis ir apimantis n.ischiadicus ir n.cutneus posterior eigą. Žinoma, kad buvo atlikta stulpelinė darinio biopsija. Patologinio tyrimo metu rastas fibrozinis ir riebalinis audinys be atipinių ląstelių skersaruožiam raumenyje. Buvo spėjama, kad tai – galimas intraraumeninis lipomatozinis navikas. Diagnozei patikslinti, buvo konsultuotas kraujagyslių chirurgo, atlikti kojos magnetinio rezonanso tomografijos angiografijos ir apatinės galūnės venų ultragarsiniam diagnostiniams tyrimai. 2020-03-16 atlikto magnetinio tomografo rezonanso angiografijos tyrimo vaizduose matoma gerai vaskuliarizuotas darinys dešinės šlaunies viršutinėje dalyje, išplitęs į m.gluteus maximus ir m.adductor magnus, su arterioveninės malformacijos kraujotakos židiniiais ir galimai su riebalinio audinio intarpais (3 ir 4 paveikslai, pateikti prieduose Nr.4 ir Nr.5). 2020-03-23 atliktas apatinės galūnės ultragarsinis tyrimas parodė dešinės kojos dorzalinio paviršiaus, nuo sėdynkaulio link proksimalinio šlaunies trečdalyje, matoma nehomogeniška, nelygaus kontūro, hiperechogenišką darinį. Apytiksliai 37x68x140 mm dydžio, su vingiuotomis kraujagyslėmis viršutiniame darinio trečdalyje ir jose registruojama arterine kraujotaka. Kraujagyslių chirurgui diagnozavus įgimtą arterioveninę malformaciją, pacientas 2020-09-22 buvo planine tvarka hospitalizuotas į VUL SK kraujagyslių chirurgijos skyrių arterioveninės malformacijos endovaskuliniam ir chirurginiam gydymui. Tą pačią dieną buvo atlikta selektyvi AVM embolizacija, Scepter balionėlių blokavus šakas šalia AVM mazgo ir darinį selektyviai embolizavus Onyx klizais. 2020-09-24 buvo atlikta įgimtos arterioveninės malformacijos šalinimo operacija kartu su pakenktų raumenų rezekcija. Išoperuotas darinys buvo išsiųstas patologiniam tyrimui. Galutinė patologijos diagnozė patvirtino arterioveninės malformacijos diagnozę. Pooperaciniai kontrolinė apžiūra buvo paremta simptomatikos įvertinimu, ultragarso ir dinaminio kontrasto magnetinio rezonanso tomografijos tyrimų duomenimis. 2021-12-28 atlikta kontrolinė dešinės kojos magnetinio rezonanso tomografijos angiografija. Lyginant su 2020-03-16 atlikto priešoperacinio magnetinio rezonanso tomografijos angiografijos duomenimis, nebestebimas arterioveninės malformacijos rezginys, buvęs dešinės šlaunies viršutinėje dalyje ir išplitęs į m. gluteus maximus ir m. adductor magnus (pilnas pašalinimas). Stebimi tik minimalūs liekamieji postoperaciniai pakitimai (5 paveikslas, priede Nr.6). Pacientas neišsako skundų ir yra patenkintas atlikto gydymo rezultatais

DISKUSIJA

Įgimtų intraraumeninių arterioveninių malformacijų gydymas – vienas iš daugiausia iššūkių keliančių kraujagyslių chirurgijoje. Tai lemia ne tik sudėtinga ligos patofiziologija, ydinga hemodinamika ir sunkiai prognozuojama bei agresyvi ligos raida, bet ir ribotos žinios, susijusios su arterioveninių

malformacijų etiologija ir gydymu. Nors geriausi gydymo rezultatai pasiekiami atliekant pilną AVM rezekciją, tačiau dažnai dėl patologijos išplitimo į aplinkinius audinius tokia operacija tampa rizikinga. Tokiais atvejais vienas iš geriausių pasirinkimų – hibridinis gydymas. Pristatytas antras klinikinis atvejis demonstruoja sėkmingą AVM gydymą, pasitelkiant šį metodą. Endovaskulinės embolizacijos pagalba pavyko sumažinti ir sėkmingai chirurginiu būdu pašalinti AVM su židiniu, tuo pačiu ženkliai sumažinant itraoperacinio kraujavimo riziką. Tai yra sėkmingo kombinacinio AVM gydymo pavyzdys. Šio metodo sėkmingą taikymą patvirtina ir prieš tai aptartos klinikinės studijos, kurių duomenimis remiantis, hibridinio gydymo pagalba galima sėkmingai gydyti ir labiau išplitusias III-IV stadijos AVM. Taigi, tai viena iš geriausių ir saugiausių gydymo alternatyvų, esant sudėtingesniems atvejams.

Daugiausiai dilemų parenkant gydymo būdą kelia anatomiškai sudėtingą priėjimą turinčios ir išplitusios AVM. Tokio atvejo pavyzdys – aprašyta pirmoji klinikinė situacija. Šiuo atveju arterioveninė malformacija išplitusi ne tik į raumenį, bet ir į sąnarį bei kaulą, todėl tiek chirurginis, tiek hibridinis gydymas neįmanomi. Pacientei taikytas gydymas Onyx embolizacija, tačiau tai – paliatyvus gydymas, laikinai numalšinantis ligos simptomus. Nors nėra klinikinių studijų, tiriančių tokio tipo malformacijų gydymą, tačiau literatūroje aprašyti keli sėkmingi atvejai intraosines arteriovenines malformacijas gydant polimetilmetakrilatu (PMMA). PMMA embolizacinė medžiaga sudaryta iš aliuminio hidroksido ir akrilo polimero. Minėtų junginių kombinacijoje aktyvuojamas polimerizacijos procesas, kurio reakcijos pabaigoje susiformuoja inertiška ir kieta medžiaga, tinkanti kaulo embolizacijai. Nors PMMA iki šiol naudota neurochirurgijoje, atliekant perkutaninę vertebroplastiką, tačiau tikimasi, kad ateityje šį metodą bus galima sėkmingai taikyti intraosinių AVM gydyme, suleidžiant PMMA į AVM paveiktą kaulo dalį. (53,54)

Per pastarąjį dešimtmetį padaryta pažanga nustatant tam tikrų genų mutacijų sąsajas, lemiančias įgimtų kraujagyslių malformacijų genetiką ir patofiziologiją, suteikė naujų perspektyvų medikamentiniam ĮKM gydymui. Buvo nustatyta, kad dauguma kraujagyslinių malformacijų atsiranda dėl somatinių arba mozaikinių mutacijų, dėl kurių aktyvuojami RAS/MPK/ERK ir/arba fosfatidilinozitolio-3-kinazės (PI3K) / protein kinazės B (AKT) / mTOR ląstelinės signalizacijos tinklai. RAS/MAPK/ERK kelias atlieka svarbų vaidmenį greitos tėkmės arterioveninių malformacijų vystymosi procese ir dar yra žinomas kaip „proliferacijos kelias“, kadangi susijęs su tokiais procesais kaip ląstelės gyvavimo ciklo reguliacija, ląstelės proliferacija ir migracija. Kitas su ĮKM atsiradimu asocijuojamas kelias - PI3K/AKT/mTOR, dar žinomas, kaip „antiopoptozinis kelias“. Šis kelias atlieka svarbų vaidmenį daugelyje ląstelėse vykstančių procesų, tokių kaip ląstelės gyvavimo ciklo reguliacija, proliferacija, baltymų sintezė, taip pat atsakingas už ląstelės išgyvenimą. (14) Sirolimus – tai tiesioginis mTOR inhibitorius, pasižymintis antitumoriniu ir antiangiogenetiniu poveikiu.

Naujausių tyrimų rezultatai, parodė, kad įgimtas kraujagyslių malformacijas gydant su šiuo vaistu, galima kompensuoti iki gydymo pradžios laiko atsiradusią pažaidą. Buvo pastebėta, kad sirolimus fone sumažėja įgimtos kraujagyslinės malformacijos dydis ir pagerėja simptomai, taip ženkliai pagerinama pacientų gyvenimo kokybė. Vaistas, budamas mTOR inhibitorium ir veikdamas per skirtingus ląstelių signalizacijos kelius, pasižymi antiangiogeniniu ir antiproliferaciniu poveikiu. Veikdamas į PI3K / AKT / mTOR signalizacijos tinklą, sirolimus inicijuoja prieš tai užslopinta apoptozę ir slopina ląstelių migraciją bei proliferaciją. Blokuodamas nuo ciklino priklausomos kinazės E komplekso aktyvumą, pasižymi kraujagyslių endotelio augimo ekspresiją slopinančiu aktyvumu. Be to, prisijungdamas prie imunofilino FK506 surišančio baltymo-12 inhibuoja serino aktyvumą ir treonino kinazių mTOR kompleksą 1 ir 2, ko pasekoje blokuoja ribosomų subvienetų aktyvaciją. Rezultate mažėja baltymų sintezė, reikalinga angiogenezei. Šie veikimo mechanizmai sąlygoja gerus rezultatus gydant su sirolimus. Deja, šis vaistas efektyvus gydant tik lėtos tėkmės venines ir limfines kraujagyslines malformacijas. Atliktų tyrimų duomenimis, sirolimus neturėjo efekto gydant AVM. (6,14,55)

IŠVADOS

Įgimtos Arterioveninės malformacijos – tai labai retas ir sudėtingas kraujagyslių sklaidos defektas, kurių gydymas reikalauja daug žinių ir sukauptos patirties. Kiekvienas atvejis yra skirtingas dėl AVM dydžio, lokalizacijos bei ligos stadijos, todėl tai reikalauja individualios gydymo strategijos kiekvienam pacientui atskirai. Esant galimybei – geriausi rezultatai pasiekiami atliekant pilną AVM ir židinio rezekciją II ligos stadijoje, gydimą pradėdant iki brendimo laikotarpio pradžios. Tais atvejais, kai chirurginis gydymas negalimas, taikomas endovaskulinis gydymas. Nors embolizacija gali sėkmingai sumažinti AVM dydį ir numalšinti simptomus, tačiau ligos atsikartojamumo dažnis yra didesnis. Svarbu ir tai, kad siekiant kliniškai gerų rezultatų, dažnai prireikia daugiau nei 1 ar 2 endovaskulinio gydymo procedūrų, tai matome ir pirmo aprašyto paciento atveju. Alternatyvus, tačiau sėkmingas variantas yra hibridinis gydymas, kombinuojant priešoperacinę embolizaciją su pilna ar daline chirurgine rezekcija. Tokio atvejo pavyzdį mes matome pateiktame antrame klinikiniam atvejuje. Taigi, taikant šią taktiką, galima sėkmingai išgydyti net ir III-IV stadijos AVM.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Schimmel K, Ali MK, Tan SY, Teng J, Do HM, Steinberg GK, et al. Arteriovenous Malformations—Current Understanding of the Pathogenesis with Implications for Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 21;22(16):9037.
2. Greene AK, Orbach DB. Management of Arteriovenous Malformations. *Clin Plast Surg*. 2011 Jan;38(1):95–106.
3. Mattassi R, Loose DA, Vaghi M, editors. Hemangiomas and Vascular Malformations [Internet]. Milano: Springer Milan; 2015 [cited 2022 May 3]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-88-470-5673-2>
4. Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ, Mulliken JB. Mulliken and Young's vascular anomalies: hemangiomas and malformations. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2013. 1118 p.
5. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2018 Sep;190(9):825–35.
6. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg*. 2020 Jan;71(1):318–27.
7. Kulungowski AM, Hassanein AH, Nosé V, Fishman SJ, Mulliken JB, Upton J, et al. Expression of Androgen, Estrogen, Progesterone, and Growth Hormone Receptors in Vascular Malformations: *Plast Reconstr Surg*. 2012 Jun;129(6):919e–24e.
8. B.Vaišnytė. Įgimtų arterioveninių malformacijų gydymo rezultatai: daktaro disertacija. Vilniaus Universitetas, 2012m. Prieiga per: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:gy-56FqKHdwJ:https://epublications.vu.lt/object/elaba:2093560/2093560.pdf+%&cd=1&hl=lt&ct=clnk&gl=lt>
9. Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, Fishman SJ, Greene AK. Extracranial Arteriovenous Malformations: Natural Progression and Recurrence after Treatment: *Plast Reconstr Surg*. 2010 Apr;125(4):1185–94.
10. Loose DA. Surgical Treatment for High-Flow CVM. In: Kim YW, Lee BB, Yakes WF, Do YS, editors. *Congenital Vascular Malformations* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017 [cited 2022 May 3]. p. 275–82. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-46709-1_37
11. Lokhorst MM, Jolink F, Horbach SER, Spuls PI, van der Horst CMAM. Surgical Treatment of Peripheral Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2021 May;147(5):1149–61.
12. Lee BB, Do YS, Yakes W, Kim DI, Mattassi R, Hyon WS. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg*. 2004 Mar;39(3):590–600.

13. Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, Bianchini G, Burrows P, Do YS, et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management. *Int Angiol J Int Union Angiol*. 2013 Feb;32(1):9–36.
14. Van Damme A, Seront E, Dekeuleneer V, Boon LM, Vikkula M. New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Oct;21(5):657–68.
15. Vaišnytė B, Vajauskas D, Palionis D, Misonis N, Kurminas M, Nevidomskytė D, et al. Diagnostic methods, treatment modalities, and follow-up of extracranial arteriovenous malformations. *Med Kaunas Lith*. 2012;48(8):388–98.
16. Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, Taute BM, Rich NM. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg*. 2000 Mar;31(3):462–71.
17. Strübing FF, Porubsky S, Bigdeli AK, Schmidt VJ, Krebs L, Kneser U, et al. Interdisciplinary management of peripheral arteriovenous malformations: review of the literature and current proceedings. *J Plast Surg Hand Surg*. 2022 Feb;56(1):1–10.
18. Timbang MR, Richter GT. Update on extracranial arteriovenous malformations: A staged multidisciplinary approach. *Semin Pediatr Surg*. 2020 Oct 1;29(5):150965.
19. Uller W, Alomari AI, Richter GT. Arteriovenous malformations. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Aug;23(4):203–7.
20. Cynthia K. Shortell, Daiva Nevidomskytė. Congenital Arterial Malformations. In: Moore WS. *Moore’s Vascular and Endovascular Surgery E-Book: A Comprehensive Review*. Elsevier Health Sciences; 2018. 1367 p.
21. Nassiri N, Cirillo-Penn NC, Thomas J. Evaluation and management of congenital peripheral arteriovenous malformations. *J Vasc Surg*. 2015 Dec;62(6):1667–76.
22. Steiner JE, Drolet BA. Classification of Vascular Anomalies: An Update. *Semin Interv Radiol*. 2017 Sep;34(3):225–32.
23. Madani H, Farrant J, Chhaya N, Anwar I, Marmery H, Platts A, et al. Peripheral limb vascular malformations: an update of appropriate imaging and treatment options of a challenging condition. *Br J Radiol [Internet]*. 2015 Mar [cited 2021 Apr 10];88(1047). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651202/>
24. Lidsky ME, Markovic JN, Miller MJ, Shortell CK. Analysis of the treatment of congenital vascular malformations using a multidisciplinary approach. *J Vasc Surg*. 2012 Nov;56(5):1355–62; discussion 1362.
25. dr. Birutė Vaišnytė. ĮGIMTŲ ARTERIOVENINIŲ MALFORMACIJŲ ENDOVASKULINIO IR CHIRURGINIO GYDYMO REZULTATAI [Internet]. Vilnius Universitetas; 2012. Available from: <https://pdfslide.net/documents/vilnius-universitetas-20935602093560pdf-disertacija-rengta-2008a2012-metais.html?page=5>

26. Fernández-Alvarez V, Suárez C, de Bree R, Nixon IJ, Mäkitie AA, Rinaldo A, et al. Management of extracranial arteriovenous malformations of the head and neck. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Apr;47(2):181–90.
27. Cohen MM. Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas, and vascular malformations. *Am J Med Genet*. 2002 Apr 1;108(4):265–74.
28. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg*. 1998 Sep;102(3):643–54.
29. Publishing L. Venous embryology: the key to understanding anomalous venous conditions [Internet]. Servier - Phlebology. 2013 [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.phlebology.org/venous-embryology-the-key-to-understanding-anomalous-venous-conditions/>
30. Brouillard P, Viskula M. Genetic causes of vascular malformations. *Hum Mol Genet*. 2007 Jul 31;16(R2):R140–9.
31. Queisser A, Seront E, Boon LM, Viskula M. Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res*. 2021 Jun 25;129(1):155–73.
32. Vaišnytė B, Vajauskas D, Palionis D, Nevidomskytė D, Misonis N, Bilkis V, et al. Complicated Congenital Gluteal Arteriovenous Malformation With Hemorrhage in Pregnancy. *Ann Vasc Surg*. 2013 Aug;27(6):803.e7-803.e13.
33. Richter GT, Suen JY. Clinical course of arteriovenous malformations of the head and neck: A case series. *Otolaryngol Neck Surg*. 2010 Feb;142(2):184–90.
34. Richter GT, Suen J, North PE, James CA, Waner M, Buckmiller LM. Arteriovenous Malformations of the Tongue: A Spectrum of Disease: *The Laryngoscope*. 2007 Feb;117(2):328–35.
35. Greene AK. Operative Management of Vascular Anomalies. :280.
36. Seccia A, Salgarello M, Farallo E, Falappa PG. Combined Radiological and Surgical Treatment of Arteriovenous Malformations of the Head and Neck: *Ann Plast Surg*. 1999 Oct;43(4):359–66.
37. El-Ghanem M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, Alderazi YJ, Amuluru K, Al-Mufti F, et al. Arteriovenous Malformations in the Pediatric Population: Review of the Existing Literature. *Interv Neurol*. 2016 Sep;5(3–4):218–25.
38. Goldenberg DC, Hiraki PY, Caldas JG, Puglia P, Marques TM, Gemperli R. Surgical Treatment of Extracranial Arteriovenous Malformations after Multiple Embolizations: Outcomes in a Series of 31 Patients. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Feb;135(2):543–52.
39. Bowman J, Johnson J, McKusick M, Głowiczki P, Driscoll D. Outcomes of sclerotherapy and embolization for arteriovenous and venous malformations. *Semin Vasc Surg*. 2013 Mar;26(1):48–54.
40. Cabrera JC, Loose DA. Sclerotherapy in Vascular Malformations. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M, editors. *Hemangiomas and Vascular Malformations* [Internet]. Milano: Springer

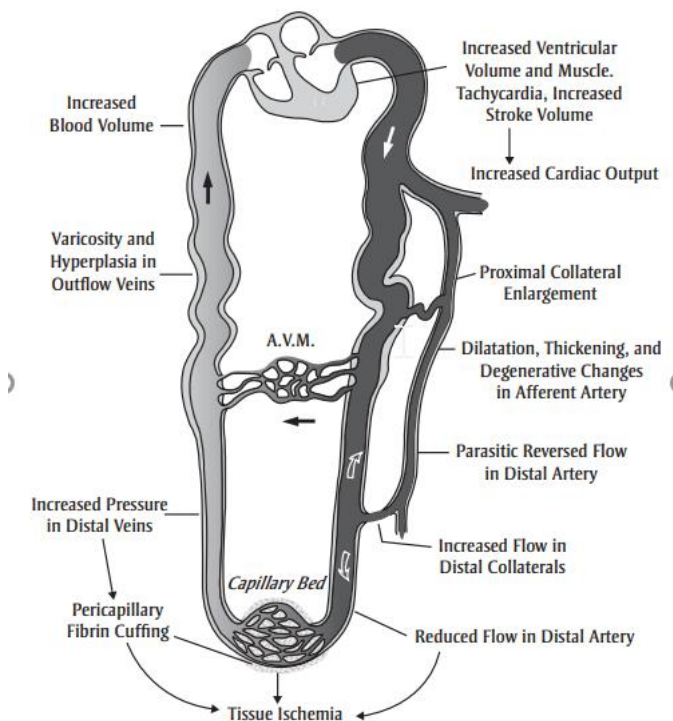
Milan; 2009 [cited 2022 May 9]. p. 171–9. Available from:
http://link.springer.com/10.1007/978-88-470-0569-3_22

41. Park KB, Do YS, Kim DI, Kim YW, Park HS, Shin SW, et al. Endovascular treatment results and risk factors for complications of body and extremity arteriovenous malformations. *J Vasc Surg*. 2019 Apr;69(4):1207–18.
42. Bouwman FCM, Botden SMBI, Verhoeven BH, Schultze Kool LJ, van der Vleuten CJM, de Blaauw I, et al. Treatment Outcomes of Embolization for Peripheral Arteriovenous Malformations. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2020 Nov;31(11):1801–9.
43. Jiang Y, Zhang Y, Lu Z, Wang X, Bai S, Chen Y, et al. Liquid embolic agents for interventional embolization. *ChemPhysMater*. 2022 Jan 1;1(1):39–50.
44. Loh Y, Duckwiler GR, Onyx Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J Neurosurg*. 2010 Oct;113(4):733–41.
45. Ierardi AM, Stellato E, Pellegrino G, Bonelli C, Cellina M, Renzulli M, et al. Fluid-dynamic control microcatheter used with glue: preliminary experience on its feasibility and safety. *Radiol Med (Torino)*. 2022 Mar 1;127(3):272–6.
46. Natarajan SK, Born D, Ghodke B, Britz GW, Sekhar LN. Histopathological changes in brain arteriovenous malformations after embolization using Onyx or N-butyl cyanoacrylate: Laboratory investigation. *J Neurosurg*. 2009 Jul;111(1):105–13.
47. Rosen RJ, Nassiri N, Drury JE. Interventional Management of High-Flow Vascular Malformations. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2013 Mar;16(1):22–38.
48. Bauer AM, Bain MD, Rasmussen PA. Onyx resorbtion with AVM recanalization after complete AVM obliteration. *Interv Neuroradiol*. 2015 Jun;21(3):351–6.
49. Do YS, Yakes WF, Shin SW, Lee BB, Kim DI, Liu WC, et al. Ethanol Embolization of Arteriovenous Malformations: Interim Results. *Radiology*. 2005 May;235(2):674–82.
50. Shin BS, Do YS, Lee BB, Kim DI, Chung IS, Cho HS, et al. Multistage Ethanol Sclerotherapy of Soft-Tissue Arteriovenous Malformations: Effect on Pulmonary Arterial Pressure. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):1072–7.
51. Nagashima H, Hongo K, Kobayashi S, Takamae T, Okudera H, Koyama JI, et al. Embolization of Arteriovenous Malformation. *Interv Neuroradiol*. 2004 Dec;10(Suppl 2):54–8.
52. Fujiki M, Ozaki M, Iwashina Y, Takushima A. Clinical outcomes and recipient vessel selection for free flap transfer following arteriovenous malformation resection. *J Plast Surg Hand Surg*. 2019 Jan 2;53(1):56–9.
53. Ierardi AM, Mangini M, Vaghi M, Cazzulani A, Mattassi R, Carrafiello G. Occlusion of an Intraosseous Arteriovenous Malformation With Percutaneous Injection of Polymethylmethacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Feb;34(S2):150–3.

54. Ozturk K, Gode S, Gursan G, Turhal G, Cinar C, Bozkaya H. Obliteration of a Large Mandibular Arterio-Venous Malformation with Polymethyl Methacrylate Bone Cement. *Turk Otolarengoloji ArsiviTurkish Arch Otolaryngol.* 2015 Aug 14;53(2):80–3.
55. Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Dec;13(1):191.

PRIEDAI

Priedas Nr.1.



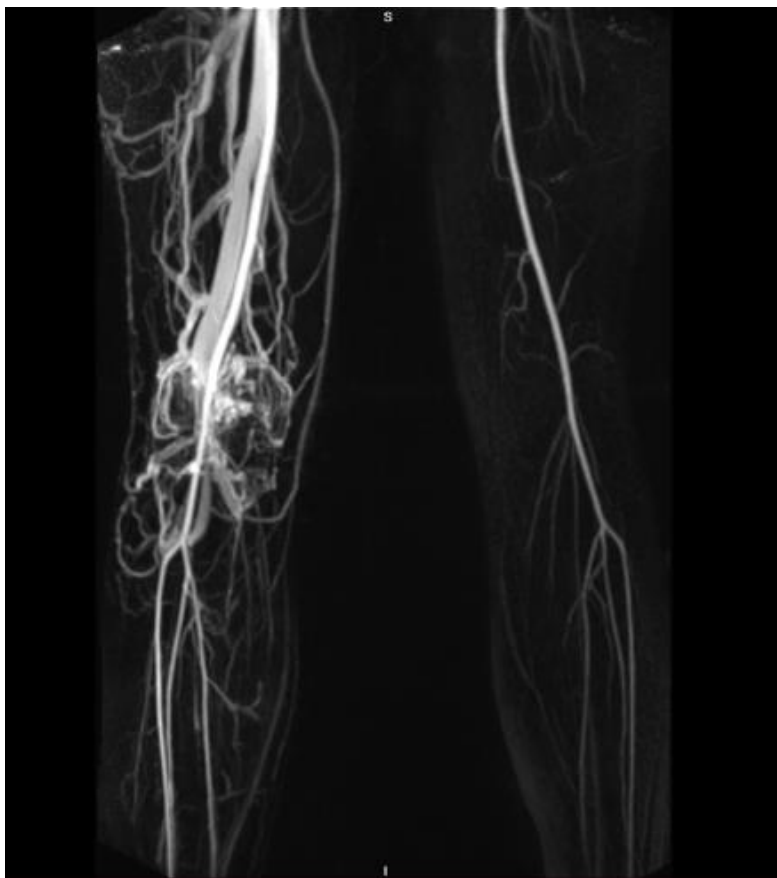
1 paveikslas. Arterioveninės fistulės patofiziologija. (4)

Priedas Nr.2.

1 lentelė. Schobinger ligos stadijos ir joms būdingi simptomai.(9)

Stadija	Būdingi klinikiniai bruožai
Ramybės (I stadija)	Rausvos-melsvos dėmės, lokali hiperemija ir hipertermija. Arterioveninis šuntavimas, aptinkamas dopleriu.
Ekspansijos (II stadija)	Visi požymiai, būdingi I ligos stadijai plus AVM padidėjimas, pulsacija, virpulys ir ūžesys, vingiuotos/įsitempusios venos.
Destrukcijos (III stadija)	Visi požymiai, būdingi II ligos stadijai plus distrofiniai odos pakitimai, išopėjimai, kraujavimai, nuolatinis skausmas arba audinių nekrozės. Priklausomai nuo lokalizacijos, gali pasireikšti paveikto kaulo destruktijos požymiais.
Dekompensacijos (IV stadija)	Visi požymiai būdingi III ligos stadijai plus širdies nepakankamumas.

Priedas Nr.3.



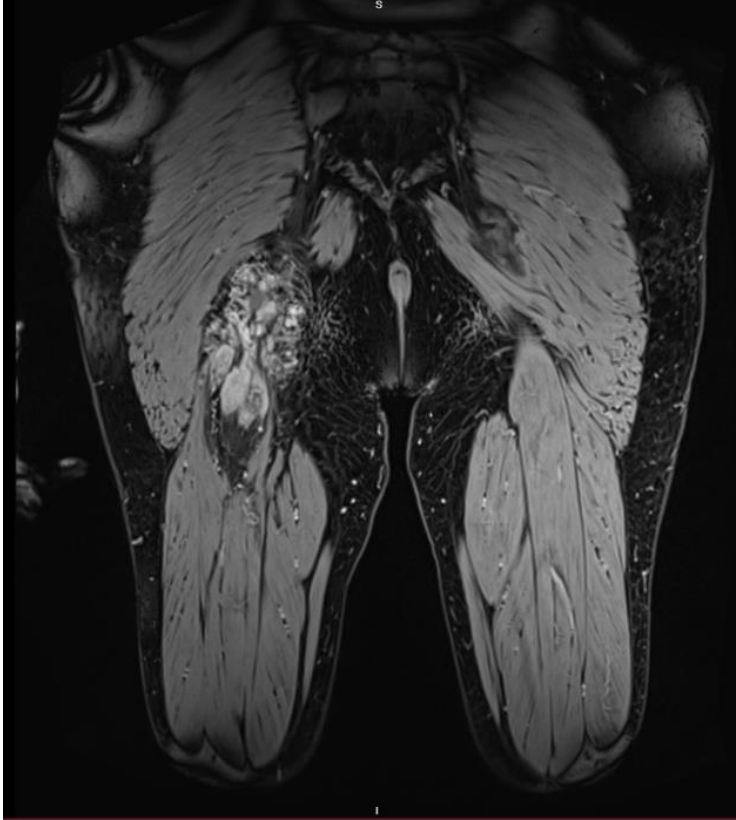
2 paveikslas. Magnetinio rezonanso tomografijos angiografijoje matoma dešinės šlaunies distalinio trečdaliao ir kelio srities intrasąnarinė, intraosalinė hiperdinaminė arterioveninė malformacija.

Priedas Nr.4.



3 paveikslas. Magnetinio tomografo rezononso angiografijos nuotraukoje matoma gerai vaskuliarizuotas darinys dešinės šlaunies viršutinėje dalyje tarp m.gluteus maximus ir m.adductor magnus, su arterioveninės malformacijos kraujotakos židiniiais ir galimai su riebalinio audinio intarpais.

Priedas Nr.5.



4 paveiksas. Magnetinio tomografo rezononso angiografijos nuotraukoje matoma gerai vaskuliarizuotas darinys dešinės šlaunies viršutinėje dalyje tarp m.gluteus maximus ir m.adductor magnus, su arterioveninės malformacijos kraujotakos židiniais ir galimai su riebalinio audinio intarpais.

Priedas Nr.6.



5 paveikslas. Kontrolinė dešinės kojos magnetinio rezonanso tomografijos angiografija. Lyginant su 2020-03-16 atlikto priešoperacinės duomenimis, dešinės šlaunies viršutinėje dalyje tarp m. gluteus maximus ir m. adductor magnus nebesebima kraujagyslinės arterioveninės malformacijos rezginio (pilnas pašalinimas). Stebimi tik minimalūs liekamieji postoperaciniai pakitimai.

Priedas Nr.7 Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų išduotas leidimas klinikinių atvejų aprašymui.

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-04-15 Nr. SR- *MBL*
| 2022-04-14 Nr. GR-3317

ugne.katiliute@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Ugnė Katiliūtė** rengdama mokslinį darbą „Ilgimtų intraraumeninių arterioveninių malformacijų gydymo rezultatai: klinikinių atvejų pristatymas ir literatūros apžvalga“ naudotų nuasmenintus prašyme pateikto paciento duomenis. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė B. Vaišnytė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

L. Kilaitė loriana.kilaitė@santa.lt

u

