

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Семенов Денис Эдуардович

**ИСХОДЫ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАВЕРНОЗНЫХ
МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

3.1.24. Неврология

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Белоусова Ольга Бенуановна
доктор медицинских наук, профессор;
Голанов Андрей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ.....	10
1.1. Историческая справка	11
1.2. Общие сведения.....	12
1.3 Подходы к лечению	15
1.3.1. Хирургическое лечение	15
1.3.2. Радиохирургическое лечение	16
1.3.3. Лекарственное лечение	19
1.3.4. Сравнение эффективности различных видов лечения	20
1.3.5. Систематический обзор литературы по результатам радиохирургии.....	21
Заключение по первой главе	29
Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Общие сведения об исследуемой группе	31
2.2. Клиническая оценка до и после радиохирургии.....	34
2.2.1. Оценка частоты кровоизлияний.....	34
2.2.2. Оценка эпилептического синдрома.....	36
2.2.3. Оценка неврологического статуса	37
2.3. Оценка инструментальных исследований до и после радиохирургического лечения	37
2.3.1. Магнитно-резонансная томография	37
2.3.2. Электроэнцефалография	38
2.4. Методика дозиметрического планирования радиохирургии	39
2.4.1. Анализ гистограмм доза-объем	40

2.4.2. Определение анализируемых объемов	42
2.5. Параметры радиохирургического лечения.....	43
2.6. Клинические и инструментальная критерии диагностики постлучевых осложнений.....	44
Заключение по второй главе	45
Глава 3. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К РАДИОХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ	47
3.1. Клинические проявления	47
3.2. Характеристика эпилептического синдрома.....	49
3.3. Частота кровоизлияний из КМ у пациентов с одиночными образованиями	52
3.4. Морфометрические характеристики кавернозных мальформаций	52
3.5. Отбор пациентов для проведения РХ	55
Заключение по третьей главе	55
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	58
4.1. Клинические исходы	58
4.1.1. Общие неврологические исходы	58
4.1.2. Изменения частоты кровоизлияний у пациентов в общей группе.....	63
4.1.3. Изменения частоты кровоизлияний после радиохирургии одиночных кавернозных мальформаций ствола мозга	66
4.1.4. Исходы у пациентов с эпилептическим синдромом	69
4.2. Исходы радиохирургии у пациентов с множественными кавернозными мальформациями	73
4.3. Клинические и рентгенологические осложнения после радиохирургии кавернозных мальформаций	77

4.3.1. Анализ нежелательных постлучевых реакций после радиохирургии в группе одиночных кавернозных мальформаций в общей группе	77
4.3.2. Анализ нежелательных постлучевых реакций после РХ в группе одиночных кавернозных мальформаций ствола мозга	80
4.4. Рентгенологические исходы после радиохирургии кавернозных мальформаций	81
4.4.1. Динамика состояния кавернозных мальформаций	81
4.4.2. Нежелательные постлучевые реакции	83
4.5. Новообразование КМ после РХ	84
Заключение по четвертой главе	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
Приложение Б (обязательное). Результаты лечения эпилепсии по шкале Engel	116
Приложение В (обязательное). Классификация МР-картины кавернозных мальформаций по Zabramski и соавт.	117
Приложение Г (справочное). Классификация постлучевой токсичности ЦНС по RTOG	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Церебральная кавернозная мальформация (КМ) или кавернома головного мозга (ГМ) (низкопоточная венозная мальформация в соответствии с классификацией ISSVA – International Society for the Study of Vascular Anomalies) представляет собой патологическое образование, состоящее из плотно прилегающих друг к другу и заполненных кровью полостей (каверн), стенка которых образована клетками эндотелия [45; 2]. Точную распространенность заболевания оценить затруднительно вследствие частых случаев бессимптомного течения и диагностических ошибок. По данным аутопсий и МРТ, она составляет от 0,2 до 0,5% в общей популяции [11]. Наиболее часто КМ обнаруживаются в кортикальных и субкортикальных отделах больших полушарий ГМ, к более редким локализациям относят ствол головного мозга, базальные ганглии, черепные нервы, а также спинной мозг [111]. Встречаются одиночные и множественные варианты поражения. Примерно в 30% случаев каверноме сопутствует венозная ангиома. Основными клиническими проявлениями КМ служат эпилептические приступы и кровоизлияния, которые проявляются чаще всего очаговыми неврологическими симптомами, соответствующими локализации образования [11]. Наиболее тяжелые поражения, приводящие к значительному ухудшению состояния пациента и долговременному ухудшению качества жизни, возникают при кровоизлияниях из каверном ствола мозга и глубинных структур больших полушарий [26]. Таким образом, лечение симптоматических КМ представляет собой важную клиническую проблему.

Варианты лечения КМ включают консервативное лечение, микрохирургическое удаление и радиохирургия (РХ). Каждый из этих методов имеет свои ограничения и потенциальные риски. Микрохирургическая резекция считается золотым стандартом лечения КМ, но рекомендуется только в случаях доступного расположения, и несет в себе риск возникновения либо нарастания неврологического дефицита, особенно при КМ, расположенных в функционально значимых областях мозга [11].

Впервые РХ для лечения кавернозных мальформаций была применена в 80-х

годах XX века. Предполагалось, что кавернома под действием ионизирующего излучения претерпевает изменения, схожие с изменениями в АВМ (лучевое лечение которых в то время уже была распространена) – фиброз, тромбоз и склерозирование. Радиохирurgia рассматривалась как альтернативный метод лечения в случаях, когда кавернома была недоступна для удаления открытым методом. Исследователи отмечали снижение частоты кровоизлияний из каверном после лучевого лечения. Значительное количество осложнений после РХ каверном совместно с недостаточными доказательствами эффективности привели к тому, что данный метод лечения не получил широкого распространения, и многие нейрохирурги и радиотерапевты относились к нему скептически. Со временем, с появлением более совершенных и точных методов радиохирургического лечения, стало появляться все больше доказательств безопасности РХ. Совершенствование методов диагностики позволило выявлять каверномы значительно чаще, что сделало актуальным вопрос о расширении показаний к их неинвазивному лечению. В последние десятилетия радиохирurgia КМ на аппарате Гамма-нож стала активно рассматриваться как альтернатива микрохирургическому лечению. Данный метод позволяет избежать открытой операции и минимизировать риск хирургических осложнений. Между тем, ряд вопросов, касающихся радиохирургии каверном не теряют свою актуальность – в первую очередь это относится к оценке эффективности РХ и оценке риска возникновения постлучевых осложнений. Актуальным остается проблема целесообразности применения РХ для лечения эпилептогенных КМ [11]. Применение РХ в лечении КМ показало многообещающие результаты в виде уменьшения неврологических симптомов, уменьшения частоты новых кровоизлияний и стабилизации размеров КМ. До настоящего времени не выработано четких критериев отбора пациентов для РХ; под вопросом эффективность этого метода в случае эпилептогенных КМ. Достоверно неизвестно, существует ли зависимость между типом КМ, особенностями пациента, проявлениями заболевания и эффективностью РХ [11].

В центре «Гамма-нож» при НМИЦ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко облучение КМ проводится с 2008 года. За прошедшее время несколько сотен

пациентов прошли этот вид лечения с различными исходами. Для оценки эффективности применения РХ и факторов, потенциально влияющих на исход лечения, требуется всесторонний анализ результатов, а также критическая оценка данных литературы.

Цель исследования

Оптимизировать показания к радиологическому лечению КМ головного мозга и его тактику на основе ретроспективной оценки результатов применения РХ на Гамма-ноже и анализа факторов, влияющих на исходы лечения

Задачи исследования

1. Проследить динамику неврологического статуса у пациентов после радиохирургического лечения каверном головного мозга, оценить неврологические симптомы, связанные с наличием каверном, и проанализировать частоту их встречаемости до и после лечения.

2. Оценить общую частоту кровоизлияний из каверном головного мозга и их клинические проявления, а также клиническую эффективность радиохирургии каверном в отношении частоты кровоизлияний.

3. Оценить частоту структурной эпилепсии, связанной с каверномами головного мозга, выявить распространенные типы приступов, оценить эффективность радиохирургии каверном в отношении динамики эпилептического синдрома.

4. Оценить безопасность радиохирургии каверном головного мозга путем анализа частоты и выраженности постлучевых осложнений.

5. Выявить дозиметрические и клинические факторы, влияющие на исход лечения, при различных локализациях каверном.

6. Оптимизировать методику проведения радиохирургического лечения каверном головного мозга.

Научная новизна

Проведена оценка исходов радиохирургического лечения пациентов с каверномами головного мозга на большой группе пациентов.

Уточнены параметры облучения в зависимости от типа каверномы, ее

объема, локализации и клинических проявлений. Рассмотрена взаимосвязь постлучевых изменений и их неврологических проявлений.

Показано, что РХ КМ приводит к снижению риска кровоизлияний и частоты эпилептических приступов.

Уточнены показания и дозиметрические параметры облучения каверном головного мозга в зависимости от размера, типа и клинического течения.

Практическая значимость работы

Результаты работы позволили разработать дифференцированный подход к отбору больных с КМ головного мозга для радиохирургического лечения. На основе анализа данных выделены факторы, влияющие на функциональные исходы и частоту кровоизлияний у пациентов с КМ.

Методология и методы исследования

Работа основывается на анализе крупной ретроспективной клинической серии пациентов, объединённой общей нозологией (диагнозом), облученных в одной клинике (Центр Гамма-нож). Основной метод исследования: клинический. Вспомогательные методы исследования: рентгенологический, статистический. Уровень доказательности – III (доказательства получены в результате хорошо спланированного, не рандомизированного исследования, не прямых сравнительных, корреляционных исследований и анализа клинических случаев), степень доказательности – В (результаты клинического исследования без рандомизации).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Радиохирurgia кавернозных мальформаций эффективна в отношении снижения частоты кровоизлияний.
2. Радиохирurgia кавернозных мальформаций эффективна в отношении снижения частоты структурных эпилептических приступов.
3. Радиохирurgia кавернозных мальформаций может сопровождаться постлучевыми осложнениями с невысоким риском постлучевой токсичности, обратимой на фоне консервативной терапии.

4. Предписанная доза, а также объем мишени и класс каверномы по классификации Zabramski и соавт. могут оказывать значимое влияние на частоту осложнений и эффективность лечения.

5. Радиохирurgia может быть рассмотрена как альтернатива хирургическому удалению каверном, в случаях, когда удаление сопряжено с высоким риском осложнений.

Степень достоверности результатов работы

Наличие репрезентативной выборки пациентов, ее соответствие цели и задачам исследования, использование статистических методов обработки данных делают результаты диссертации и основанные на них выводы достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы апробированы на совместном заседании проблемных комиссий «Сосудистая нейрохирургия» и «Онкорadiология» на базе ФГАУ НМИЦ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко (г. Москва, 11.03.2025). Основные положения и результаты диссертационной работы представлены на X съезде нейрохирургов России (г. Нижний Новгород, 10.09–13.09.2024).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 2 статьи – в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 – в научных рецензируемых изданиях, индексируемых в базе данных Scopus, 1 – в виде тезисов в сборнике материалов конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 115 страницах, иллюстрирована 12 таблицами и 33 рисунками. Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложений. Список литературы состоит 118 источников (10 отечественных и 108 зарубежных).

Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Церебральная кавернозная мальформация (КМ) или кавернома головного мозга является патологией развития сосудов головного мозга. Характерным признаком КМ является наличие множественных, неправильной формы, заполненных кровью полостей, или «каверн» [111].

Эндотелиальные клетки в КМ, как правило, плоские и демонстрируют вакуолизацию или дегенеративные изменения [111].

Примечательной особенностью является отсутствие хорошо развитой базальной мембраны. КМ окружены фиброзной капсулой, состоящей из соединительной ткани [111].

Толщина этой капсулы может варьировать, она может содержать участки реактивного глиоза или быть спаяна с прилегающей тканью головного мозга [26]. В отличие от артериовенозных мальформаций и других сосудистых аномалий, КМ не имеют элементов паренхимы головного мозга внутри своей структуры (что является ключевым дифференциальным признаком между каверномой и телеангиоэктазией) и имеют характерный внешний вид при макро- и микроскопическом исследовании [81].

Внутри КМ и вокруг нее могут присутствовать воспалительные клетки, такие как макрофаги и лимфоциты, особенно в случае недавнего кровоизлияния [26].

Гемосидерин, побочный продукт распада крови, часто обнаруживается внутри КМ и вокруг них, в виде отложений в макрофагах или в окружающих тканях [76]. При гистологическом исследовании отложения гемосидерина обычно визуализируются с помощью специальных красителей, таких как берлинская лазурь [19].

Накопление гемосидерина указывает на предшествующие геморрагии и является характерной чертой КМ [106]. В некоторых случаях в КМ могут образовываться отложения кальция (в фиброзной капсуле или в самой ткани КМ)

[106]. Прогрессирующий фиброз в очаге поражения и вокруг него может сформироваться после нескольких последовательных кровоизлияний и привести к формированию более плотной капсулы КМ [72]. Считается, что внутри КМ присутствует медленный ток крови, который практически не регистрируется на прямой и не прямой ангиографии, за исключением достаточно редких случаев [81].

1.1. Историческая справка

До введения в широкую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) сведения о КМ получались исключительно путем морфологического и гистологического анализа удаленных образований. КМ считались подтипом АВМ, не определяемым на ангиографии, и потому обозначались как «ангиографически скрытые мальформации» (*angiographically occult vascular malformations*). Распространенность КМ считалась очень низкой – всего с 1980-х по конец 1990-х годов опубликованы результаты лечения менее чем 200 пациентов, а о наличие семейных форм только высказывались предположения [87].

Одной из наиболее серьезных работ этого периода по эпидемиологии и морфологии КМ является статья Otten и соавт. 1989 года, в которой описываются результаты вскрытий более чем 24 000 пациентов с предполагаемыми КМ [72].

Применение МРТ кардинально изменило возможности прижизненно дооперационной диагностики КМ, что привело к быстрому накоплению сведений о локализации и формах клинического течения КМ [41]. Главным открытием являлось обнаружение большого числа бессимптомных КМ и корректировка представлений о распространенности этой патологии. Важным достижением также стало описание возможных рентгенологических форм КМ Zabramsky и соавт. в 1994 году, которое легло в основу МРТ-классификации КМ, применяемой по сей день [115].

Развитие генетики позволило проводить изучение молекулярно-генетических основ возникновения КМ и анализу наследственных случаев заболевания. Было установлено наличие трех основных генов, мутации в которых могут приводить к формированию семейных форм КМ: CCM1/ KRIT1, CCM2/

MGC4607 и CCM3/PDCD10, а также более 100 различных мутаций внутри этих генов [21; 85].

1.2. Общие сведения

Предполагаемая распространенность КМ среди населения в целом составляет от 0,2% до 0,5%, хотя эта цифра может варьировать в зависимости от географических и популяционных факторов [55]. У многих людей КМ протекают бессимптомно и остаются не диагностированными, что может повлиять на оценки распространенности [55]. Частота симптоматических КМ варьирует, но, как правило, оценивается примерно в 1-2 случая на 100 000 человек в год и в среднем оценивается как более низкая в сравнении с частотой бессимптомных КМ [55]. КМ встречаются у людей всех возрастов, хотя их чаще диагностируют в молодом и среднем возрасте. Примерно в 25% случаев патология выявляется в детском возрасте [22]. Тактика лечения может различаться в зависимости от возраста пациента [102]. Пол, по-видимому, не оказывает существенного влияния на вероятность возникновения КМ, однако у мужчин и женщин могут наблюдаться различия в проявлении симптомов, возможно, под влиянием гормональных или других физиологических факторов [12]. В семьях с известным анамнезом КМ распространенность заболевания выше, а клиническое течение нередко бывает более тяжелым [28]. В популяции в целом чаще встречаются спорадические случаи КМ [22].

Наиболее распространенными являются КМ супратенториальной локализации [102]. КМ субтенториального расположения встречаются значительно реже [12]. КМ ствола мозга характеризуются более агрессивным течением с более высокой частотой кровоизлияний и более выраженной клинической симптоматикой [28]. КМ спинного мозга составляют около 4–5% всех КМ и чаще всего располагаются интрамедуллярно [28]. К крайне редким локализациям можно отнести КМ мозолистого тела, желудочков мозга, хиазмально-селлярной области, черепных нервов или корешков спинного мозга [55].

К клиническим проявлениям КМ относят кровоизлияния, эпилептические приступы, постепенное развитие очаговых неврологических симптомов, головные

боли [27]. КМ могут проявляться клиникой типичного внутримозгового кровоизлияния, с развитием общемозговых и очаговых симптомов [28]. Общемозговые симптомы, как правило, выражены слабо, а очаговые, напротив, достаточно ярко [28]. Характер очаговых симптомов обусловлен локализацией мальформации. Такие кровоизлияния, получившие наименование очевидных (overt) могут быть подтверждены при своевременном выполнении МРТ [66]. Помимо очевидных, при КМ могут происходить микрокровоизлияния, которые характеризуются стертой клинической картиной: преходящей головной болью, преходящими или быстро регрессирующими очаговыми симптомами [102]. При современных возможностях МРТ и выполнении исследования в ближайшие сроки после неврологического эпизода чаще все выявляется зона МР-сигнала смешанной интенсивности в режиме T2 в центре образования (возможно с присутствием уровня жидкости), окруженная кольцевидной гипоинтенсивной по отношению к мозговой ткани областью, иногда с перифокальным отеком [115]. Описана также возможность кровоизлияний по типу *per diapidesis* [63]. Так или иначе, интраоперационные находки свидетельствуют о том, что практически всегда в мозговом веществе, окружающем каверному, можно увидеть следы ранее перенесенных кровоизлияний [1].

Установление частоты и характера кровоизлияний в анамнезе является важным для обоснования показаний к хирургическому лечению. При радиохирургическом лечении эти показатели приобретают особое значение, так как динамика кровоизлияний после РХ является основным показателем его успешности. В этой связи были разработаны различные способы вычисления частоты кровоизлияний до лечения: от первого, от второго, либо от рождения пациента [112]. Ни одна из указанных методик не дает точного представления об истинной частоте кровоизлияний, поэтому вопрос оценки эффективности неинвазивного лечения до сих пор остается сложным.

Одним из наиболее значимых проявлений КМ являются эпилептические приступы. Они характерны преимущественно для КМ больших полушарий коркового и субкортикального расположения и по своей семиотике соответствуют

локализации КМ [13]. КМ считаются одной из наиболее эпилептогенных патологий мозга. Эпилепсия наиболее характерна для КМ, расположенных в глубоких отделах височной и теменной долей головного мозга [94]. Частота приступов варьирует от одиночных до очень частых. Во многом это определяется длительностью анамнеза. Единичный приступ может быть проявлением кровоизлияния [109]. В редких случаях формируется фармакорезистентная эпилепсия [48]. При обсуждении этиопатогенеза приступов в литературе называются: микро- и макрокровоизлияния, в результате которых в перифокальной зоне КМ формируются обширные отложения гемосидерина, а также глиоз и зона воспалительных изменений вокруг КМ, возникающих после кровоизлияний, могут раздражать окружающую кору головного мозга, вызывая эпилепсию [75].

В случае расположения КМ в глубинных образованиях больших полушарий, стволе мозга и спинном мозге КМ могут проявляться в виде постепенного, либо волнообразного, развития очаговых неврологических симптомов. Такое течение связывают с микрокровоизлияниями либо с тромбированием и увеличением размера КМ, однако установить патогенетический фактор не всегда возможно [27]. Одним из поводов для обследования у больных с КМ служат головные боли, иногда – по типу мигренозных, однако доказательств патогенетической связи этих болей с КМ, не существует [27]. В редких случаях КМ могут приводить к развитию внутричерепной гипертензии, как например, в остром периоде кровоизлияния, либо в случае обструкции ликворопроводящих путей.

Стоит отметить, что у значительной части пациентов КМ бессимптомны и обнаруживаются при обследовании по другим причинам [6].

Визуализация имеет решающее значение для диагностики и определения характеристик КМ. МРТ является основным методом визуализации для диагностики этих аномалий. КМ обычно проявляются на МРТ в виде четко очерченных образований со смешанной интенсивностью сигнала, которые имеют характерный «тутовый», «виноградный» вид или форму «попкорна» [2]. На T2-взвешенных изображениях они часто выглядят как образования смешанной интенсивности окружающей зоной гипоинтенсивности (темной) из-за отложения

гемосидерина в результате предшествующих кровоизлияний [2]. Несмотря на некоторые типичные формы проявления, рентгенологическая картина разных КМ может значительно отличаться, эти отличия легли в основу наиболее широко применяемой в клинической практике классификации Zabramsky и соавт. [116]. На КТ кавернозные мальформации выглядят как четко очерченные, плотные образования, иногда с участками кальцификации [15]. КТ не позволяет поставить диагноз КМ, но может выявить признаки кровоизлияния из мальформации при проведении в сроки до 2–3 недель после него [15]. При проведении дифференциальной диагностики между КМ и другими сосудистыми мальформациями может использоваться ангиография [86]. У больных с эпилептическими приступами, ЭЭГ может выявить наличие аномальной электрической активности в головном мозге и источник ее возникновения, что особенно важно при планировании микрохирургического или радиохирургического вмешательства [86].

1.3 Подходы к лечению

Варианты лечения КМ включают консервативное лечение, микрохирургическое удаление и СРХ.

1.3.1. Хирургическое лечение

Хирургическое удаление КМ является золотым стандартом в лечении данной патологии [5; 40; 94; 103]. Удалению наиболее часто подвергаются КМ с подтвержденным кровоизлиянием, либо проявляющиеся эпилептическим синдромом, хотя в последних исследованиях больше внимания уделяется противосудорожной терапии структурной эпилепсии, а хирургическое удаление предлагается только в случае фармакорезистентности [103]. Тотальное удаление КМ является методом лечения, полностью избавляющим пациента от риска кровоизлияния сразу после операции [5]. Рецидив КМ возможен при неполном удалении образования, хотя в литературе описываются также случаи рецидивов с повторными кровоизлияниями после тотального удаления КМ [78; 79; 91]. Риск

повторного кровоизлияния или смерти/инвалидности вследствие послеоперационных осложнений после удаления КМ в целом составляет 24% по данным мета-анализа Harris и соавт. [41]. Процент послеоперационных осложнений зависит от локализации КМ относительно функционально значимых структур мозга. Так, при расположении КМ в базальных ганглиях, таламусе или других функционально значимых областях мозга частота необратимого неврологического дефицита достигает 9%, а преходящего – 30–45% [52], и достигает максимума при локализации КМ в стволе головного мозга, где в среднем, по данным разных исследований, может достигать 34,8% [80]. По данным отечественных авторов, при выполнении операций командой опытных хирургов и использовании методов нейровизуализации, процент осложнений может быть снижен [9]. Стоит отметить, что в последнее время количество работ, сообщающих об успешных результатах лечения, глубинно-расположенных КМ увеличивается, а сами операции становятся безопаснее, вероятно, в результате внедрения более совершенных методов визуализации [37; 62]. Общий консенсус касательно подходов к лечению КМ глубинных локализаций пока не достигнут и для принятия окончательного решения требуется междисциплинарный подход с рассмотрением различных возможных альтернатив [101].

Хорошие результаты также достигаются при удалении КМ, проявляющихся структурной эпилепсией. В группе пациентов младше 18 лет значительное уменьшение числа приступов после операции зафиксировано в 88% случаев, частота необратимых неврологических осложнений составила 3% [32]. В группе взрослых пациентов, согласно данным Kangmin и соавт., полное прекращение приступов спустя 5 лет после операции достигается в 80% случаев, без единого случая необратимого неврологического дефицита [42]. Некоторые авторы отмечают, что результаты могут быть лучше при раннем удалении КМ, до формирования стойкого эпилептического синдрома [7; 50].

1.3.2. Радиохирургическое лечение

В случае расположения КМ в функционально значимых образованиях, особенно глубинных, микрохирургическая резекция несет в себе риск возникновения либо нарастания неврологического дефицита. Многие авторы считают, что РХ в данном случае может рассматриваться как потенциальная альтернатива микрохирургическому лечению [10; 57; 65; 70].

Считается, что облучение высокой дозой ионизирующего излучения приводит к повреждению эндотелия каверн с их последующим тромбозом и облитерацией. По данным литературы, РХ КМ приводит к уменьшению частоты новых кровоизлияний и стабилизации размеров КМ, а также к снижению частоты эпилептических приступов.

Первый опыт применения РХ на аппарате Гамма-нож для лечения КМ представлен в статье Kondziolka и соавт. 1990 г. Лечение прошли 24 пациента с КМ. Дозы на край колебались от 16 до 20 Гр в зависимости от объема мишени. Сообщается о развитии стойкого неврологического дефицита у 5 пациентов (20,8%). В статье сформулированы основные постулаты, касающиеся РХ КМ, которые впоследствии были подтверждены многочисленными работами других исследователей: использование доз облучения величиной не более 20 Гр, уменьшение риска кровоизлияний из КМ в течение 2 лет после РХ, и, соответственно, возможное использование РХ как неинвазивной альтернативы микрохирургии КМ [57]. В одной из последующих работ Kondziolka и соавт. проводят первый тщательный анализ риска кровоизлияния из КМ после РХ у 47 пациентов. У 2 пациентов развился стойкий неврологический дефицит, связанный с РХ. Несмотря на значительное снижение риска кровоизлияния, авторы предупреждают, что представленная выборка нерепрезентативна, так как для РХ подбирались только пациенты, пережившие кровоизлияние, и с локализацией КМ, недоступной для микрохирургии. Авторы заключают, что риск кровоизлияния из КМ в общей популяции носителей КМ, вероятнее всего, не превышает 1%, что ставит под сомнение применение СРХ как замены других методов лечения. В итоге в работе рекомендуется применение РХ только у пациентов с КМ глубинного расположения, с рассмотрением также и варианта консервативного лечения [56]. В

последующие после этой работы годы в зарубежной и отечественной литературе опубликован ряд сообщений по проблеме РХ КМ [77; 117], однако вопрос о показаниях к этому виду лечения и его результатах продолжает быть достаточно дискуссионным. Вследствие значительного прогресса технологий диагностики, планирования и облучения, радиохирургия КМ стала намного более распространенной практикой.

В мета-анализе Wen и соавт. описываются результаты 9 исследований по радиохирургии КМ. Относительный риск кровоизлияния при сравнении групп до и после РХ составил уменьшился в 6 раз. Частота неврологических нарушений после РХ составила 7% [113].

В работе Tos и соавт., касающейся РХ КМ глубинного расположения, проводится анализ результатов лечения 850 пациентов – зафиксировано уменьшение частоты кровоизлияний, частота необратимого неврологического дефицита составила 3% [108].

Авторы делают вывод об эффективности и безопасности РХ КМ глубинного расположения. Достаточно высокая эффективность РХ стволовых КМ описывается в мета-анализе Lu и соавт. – зафиксировано статистически значимое понижение частоты кровоизлияний после РХ с частотой необратимого неврологического дефицита 11.8% [64].

Схожие результаты по эффективности описаны в мета-анализе Kim и соавт., но в данной работе частота необратимого дефицита была еще ниже и составила 2,2% [54].

Авторы на основании результатов анализа делают вывод о безопасности и эффективности применения РХ для лечения КМ. Актуальным остается вопрос о применении РХ для лечения хирургически малодоступных КМ у пациентов с эпилептическим синдромом. В многоцентровом исследовании Dumot и соавт. проводится анализ результатов лечения 109 пациентов с КМ и структурной эпилепсией. В 47,7% случаев удалось достичь полного регресса приступов на фоне противосудорожной терапии [23].

Несмотря на невысокую эффективность РХ по сравнению с удалением, работа показывает, что РХ потенциально применима для данной группы пациентов. Возможный риск повышения частоты кровоизлияний в первые 2 года после РХ также поднимается рядом авторов [95]. Возможным специфическим риском применения радиохирургии является возникновение радиоиндуцированных КМ [110]. Частота возникновения этих КМ, риски кровоизлияний из них и возможные подходы к их лечению являются темой споров [74].

1.3.3. Лекарственное лечение

В мировой литературе имеются единичные исследования, касающиеся медикаментозного снижения риска кровоизлияний из КМ. В односторонне-слепом рандомизированном исследовании Lanfranconi и соавт. изучался эффект Пропранолола на частоту кровоизлияний. Авторы показали высокую безопасность и переносимость препарата, но доказать его эффективность не удалось, возможно, вследствие недостаточной мощности выборки. Планируется продолжение клинических испытаний [58]. Доклинические испытания mTORc1 ингибитора Рапамицина на мышах показали снижение темпов роста КМ, накопления гемосидерина в ткани КМ, а также частоты кровоизлияний [61]. Активные исследования с различными препаратами проводятся для определения эффективных режимов лечения КМ [25; 36; 67; 88; 118]. Ни один из исследуемых препаратов на данный момент не входит в стандарт лечения КМ и не превосходит по эффективности микрохирургическое удаление и РХ.

Крайне важным является вопрос применения противосудорожной терапии для лечения структурной эпилепсии, ассоциированной с КМ – в определённых случаях длительная рациональная противосудорожная терапия показана даже в случае тотального удаления КМ [60]. Выбор препарата должен проводиться индивидуально в зависимости от особенностей течения эпилепсии у каждого пациента, с учетом таких характеристик, как: тип приступов, длительность эпилептического синдрома, возраст пациента, а также особенностей предшествующей фармакотерапии [71]. При проведении исследований, касающихся оценки эффективности хирургического

лечения пациентов с эпилепсией, необходимо учитывать все аспекты применения противосудорожной терапии (такие как дозировка, кратность приема, комплаентность и т. д.), поэтому исследования такого плана представляют особую сложность.

1.3.4. Сравнение эффективности различных видов лечения

В литературе нами обнаружено несколько исследований, ставящих своей целью сравнить эффективность основных применяемых методов лечения пациентов с КМ: микрохирургическое удаление, РХ и консервативное ведение. По данным мета-анализа Fotakoupolos и соавт. РХ и микрохирургическое удаление стволовых КМ оказались равноэффективными для предотвращения кровоизлияний, также не было отмечено статистического различия в количестве осложнений [30]. Этой же группой авторов было проведено сравнение РХ и консервативного лечения КМ – было установлено, что КМ, подвергшиеся РХ, имеют статистически значимо более низкий риск кровоизлияний, чем при консервативном ведении [31]. В работе Rinkel и соавт. приведены доказательства Класа III, что методом выбора для ведения большинства пациентов с КМ должно быть консервативное лечение и динамическое наблюдение. Исключение составляют пациенты с эпилептическим синдромом – для них более эффективным является раннее активное лечение [84]. Ни одно из приведенных выше исследований не позволяет с точностью установить наиболее эффективный и безопасный подход к лечению, вероятно, в результате ее высокой гетерогенности анализируемых групп. Возможным решением этой проблемы является проведение рандомизированного клинического исследования. Попытка проведения такого исследования была предпринята межцентровым коллективом авторов из Великобритании и Ирландии. В этой пилотной работе авторам удалось показать возможность проведения рандомизированного испытания с участием пациентов с КМ и рассчитать необходимую мощность выборки [10; 17].

С целью проведения анализа результатов РХ КМ в мировой практике, был проведен систематический обзор литературы.

1.3.5. Систематический обзор литературы по результатам радиохирургии

Материал и методы

Поиск источников производился по базам данных “Pubmed” и “РИНЦ”, по ключевым словам, «radiosurgery AND cavernous malformation» и «радиохирургия и кавернозные мальформации», с ограничениями только по дате публикации – с учетом прогресса в технологиях планирования и облучения решено было проанализировать работы за последние 5 лет (с 2018 по 2023 гг.). При первичном поиске были обнаружены 122 публикации. В результате первого этапа отбора были исключены 37 публикаций (мета-анализы, литературные обзоры и письма в редакцию). На втором этапе отбора были исключены 65 работ, касавшихся лечения радиоиндуцированных КМ, артериовенозных мальформаций, дуральных фистул и гемангиом, а также работы, в которых изучались исходы только хирургического или консервативного лечения. Были также исключены исследования, касавшиеся интраорбитальных КМ и статьи, в которых представлены результаты лечения 3 и менее пациентов. Таким образом, в итоговой анализ были включены 20 публикаций, в которых описываются результаты лечения 1834 пациентов [16; 18; 24; 39; 43; 44; 47; 51; 53; 59; 68; 69; 73; 89; 90; 93; 96–98; 114] (Таблица 1). Сбор и статистический анализ данных производились в программе Microsoft Excel.

Результаты

Локализация КМ

Локализация КМ указана во всех 20 исследованиях. Всего у 1834 пациентов было облучено 1948 КМ. Наиболее частой локализацией были ствол мозга – 773 КМ (39; 7%) и большие полушария ГМ (кора или субкортикальные отделы) – 705 КМ (36,2%). Реже облучали КМ базальных ганглиев и таламуса – 349 КМ (17,9%). Самую малочисленную группу составили КМ полушарий и червя мозжечка – 101 КМ (5,1%). В 20 случаях (1,02%) локализация КМ не была четко указана.

Симптомы до РХ

Симптомы, по которым была диагностирована КМ, описаны и сгруппированы в 17 исследованиях [16; 18; 24; 39; 43; 44; 47; 51; 53; 69; 73; 89; 90;

93; 96; 97; 114; 98]. Наиболее частыми неврологическими проявлениями являлись парезы черепных нервов – 477 случаев (25%), головные боли – 317 случаев (16,6%), двигательные нарушения по типу гемипареза или гемиплегии – 309 случаев (16,2%), сенсорный дефицит по гемитипу – 308 случаев (16,1%). К менее частым проявлениям относились мозжечковая симптоматика (в форме атаксии и/или головокружения) – 192 случая (10%). Редко встречались такие симптомы, как тошнота, рвота (73 случая, 3,8%), вегетативные проявления, синкопы, поведенческие нарушения и другие, не вошедшие ни в одну из вышеперечисленных групп. Во всех описанных случаях причиной появления симптомов являлось кровоизлияние из КМ. В 237 случаях (12,4%) у пациентов имел место эпилептический синдром. В 54 случаях (2,9%) РХ подверглись пациенты с бессимптомными КМ.

Частота кровоизлияний до РХ

Для расчета частоты кровоизлияний до РХ использовались разные методики. В 9 исследованиях риск рассчитывался с момента постановки диагноза КМ до момента облучения, исключая первое кровоизлияние (которое привело к установке диагноза) – средний показатель составил $25,9 \pm 14,6\%$ [16; 18; 43; 47; 51; 69; 90; 93; 97]. В 6 исследованиях частота кровоизлияний рассчитывалась от рождения пациента, средний показатель при такой методике подсчета оказался значительно ниже и составил $2,59 \pm 0,44\%$ [16; 39; 53; 59; 89; 90]. В одной статье приведен метод расчета частоты, включая первое кровоизлияние до облучения, частота составила 43,35%. В 7 исследованиях способ расчета частоты кровоизлияния не указан, либо подсчет частоты не проводился [24; 44; 47; 73; 89; 98; 114] (Рисунки 1, 2).

Параметры облучения

В 16 исследованиях (80%) РХ проводилась на аппарате Гамма-нож [16; 18; 24; 39; 43; 44; 51; 53; 59; 69; 73; 89; 90; 93; 97; 114], в 1 – на аппарате LINAC (5%) [94] и еще в 1 – на аппарате Cyberknife (5%) [47]; в 2 исследованиях тип аппарата не указан (10%) [47; 114]. Частично или полностью параметры облучения приведены во всех исследованиях. Основным приводимым параметром облучения являлась средняя доза облучения на край КМ (предписанная доза), средний

показатель которой составил $13,25 \pm 2,16$ Гр (все исследования). В 10 исследованиях приведен уровень изодозы, средний показатель составил $50,6 \pm 3,43\%$ [16; 18; 24; 51; 53; 59; 90; 93; 97; 114]. В 8 исследованиях представлена средняя максимальная доза, средний показатель – $24,5 \pm 2,92$ Гр [16; 18; 24; 47; 51; 53; 59; 89].

Частота кровоизлияний после РХ

Средний срок наблюдения после РХ был доступен для анализа в 19 исследованиях и составил $66,7 \pm 24,1$ месяцев. Частота кровоизлияний из КМ после РХ оценивалась за первые 2 года наблюдения в 14 исследованиях – средний показатель составил $4,67 \pm 3,51\%$ [16; 18; 24; 51; 53; 59; 68; 69; 89; 90; 93; 97; 98; 114]. В 12 исследованиях также рассчитана частота кровоизлияний через 2 года и более после РХ, средний показатель составил – $1,55 \pm 0,8\%$ [16; 18; 24; 44; 51; 53; 68; 69; 90; 93; 97; 114] (Рисунки 1, 2).

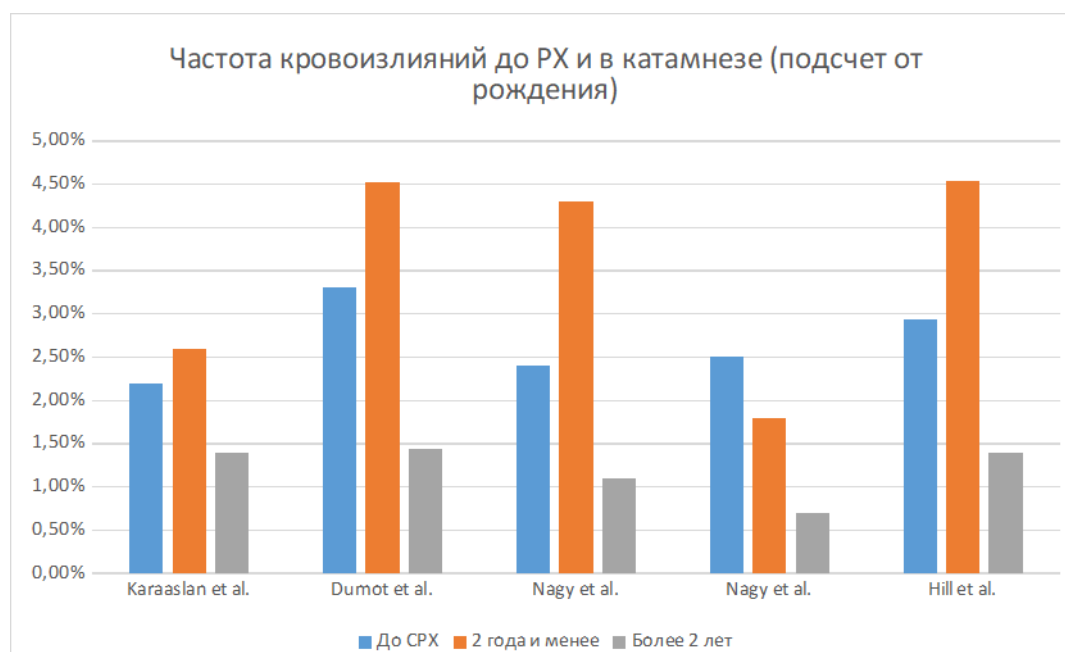


Рисунок 1 – Гистограмма частот кровоизлияний при подсчете от рождения пациента, по оценкам разных авторов

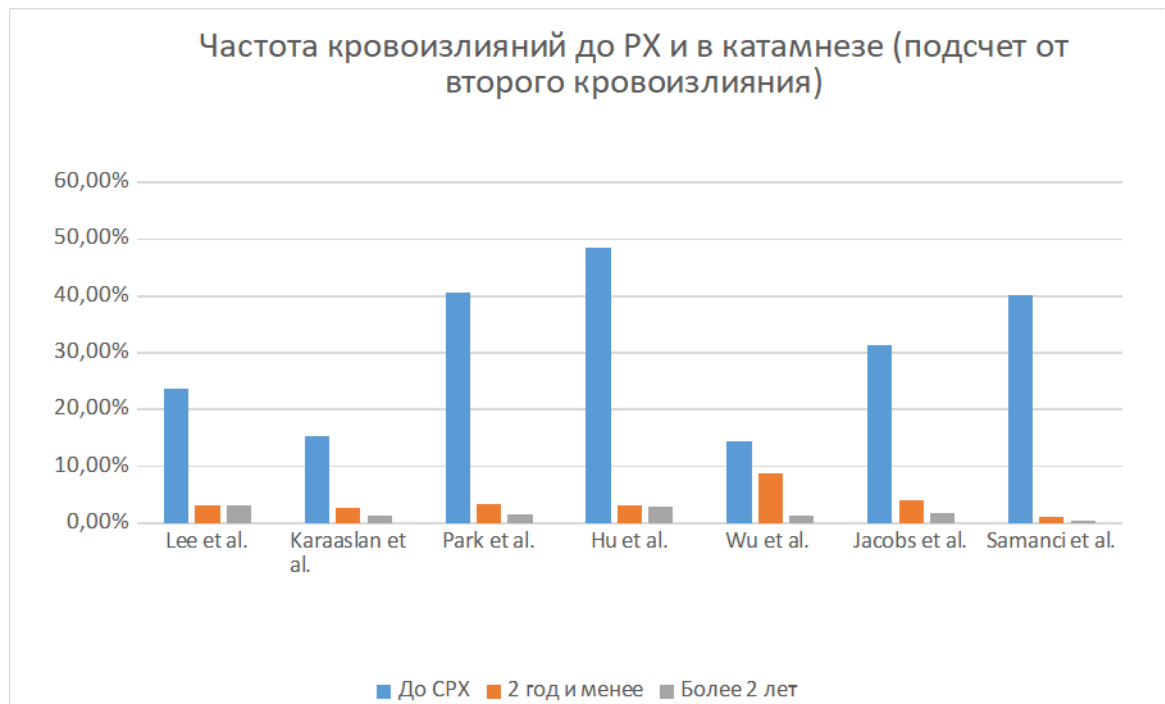


Рисунок 2 – Гистограмма частот кровоизлияний при подсчете от второго диагностированного, по оценкам разных авторов

Рентгенологические и неврологические осложнения после РХ

В 18 исследованиях сообщается о появлении очаговой неврологической симптоматики после РХ, обусловленной облучением, у 146 пациентов (7,9%). Докладывается об одном случае смерти, непосредственно связанной с РХ (0,05%), но причина смерти не указывается [90]. Анализ постлучевых рентгенологических осложнений, которые приводили к появлению неврологической симптоматики, проводился в 13 исследованиях: отмечено 138 случаев постлучевого отека (7,5%) [16; 18; 24; 43; 44; 51; 53; 68; 69; 90; 93; 97; 114]. 3 случая постлучевых некрозов (1,6%) [88; 99]. В 6 исследованиях анализируются изменения на МРТ, не проявившиеся клинической симптоматикой (гипо- или гиперинтенсивный сигнал на МРТ T2 – достоверный признак постлучевого отека) – их наблюдали у 69 пациентов (3,7%) [43; 44; 51; 68; 69; 90].

Результаты РХ у пациентов с эпилептическим синдромом

РХ КМ, проявлявшихся только эпилептическим синдромом, выполнялась в 14 исследованиях – всего 232 пациента (12,6%) [16; 18; 24; 43; 44; 51; 53; 59; 68; 69; 90; 93; 97; 114]. Результаты лечения классифицированы по Engel в 9 исследованиях у 190 пациентов (81,8%): удовлетворительный результат (Engel I-III) отмечен в 145 случаях (76,3%), неудовлетворительный (Engel IV) – в 45 случаях (23,6%) [16; 43; 44; 51; 53; 59; 69; 93; 114], Таблица 2.

Анализ литературы за последние 5 лет показал, что интерес к проблеме РХ КМ головного мозга сохраняется. За этот период опубликованы результаты облучения порядка 1900 больных. Показания к РХ КМ значительно изменились с момента внедрения этого метода лечения. Ранее, РХ подвергались только одиночные, глубокорасположенные КМ после симптоматических кровоизлияний. В последнее время показания к РХ КМ значительно расширились – радиохирургии подвергаются как бессимптомные субкортикальные КМ, так и множественные «семейные» варианты [116]. Поэтому, вопрос эффективности и безопасности данного метода лечения активно обсуждается

Сопоставление данных с предшествующими публикациями показало, что за последние годы произошло также существенное усовершенствование аппаратуры

и программ для планирования облучения: значительно повысилась селективность облучения, ограничено воздействие облучения на здоровые ткани. В связи с углублением наших знаний о радиобиологии КМ, изменения претерпела и технология облучения: была снижена средняя предписанная доза на мишень, в объем мишени больше не включается гемосидериновое кольцо. Это позволило свести к минимуму частоту постлучевых осложнений: в наиболее крупных по числу пациентов исследованиях частота постлучевых осложнений при РХ КМ больших полушарий оценивается в 2% против 3,4%, а КМ ствола мозга – в 7,2% против 11,8% в более ранних работах [53; 59]. В последнем мета-анализе Gao и соавт. 2021 года в котором сравниваются исходы микрохирургии и РХ у 2492 пациентов с КМ ствола, зафиксировано 20,8% стойких неврологических осложнений, связанных с оперативным лечением, против 1,8% осложнений после РХ, что указывает на большую безопасность данного метода лечения [33]. Возможно, эти факторы способствуют и расширению показаний к РХ. Существует также риск образования *de novo* КМ, индуцированный РХ [33].

Сложной проблемой остается оценка результатов РХ. Очевидно, что невозможно сопоставлять виды лечения только по частоте осложнений, в отрыве от частоты кровоизлияний из КМ. Множество работ ставили своей целью изучение эффекта РХ в отношении частоты кровоизлияний. При этом, как уже неоднократно сказано выше, до настоящего времени нет единых принципов оценки частоты кровоизлияний, особенно в период до микрохирургического или лучевого лечения. В результате, для получения правильного представления об эффективности разных методов лечения, возможно сравнивать только работы с одинаковым подходом к подсчету частоты кровоизлияний до РХ. Подсчет же частоты кровоизлияний после РХ значительно более прост. В некоторых исследованиях подсчет частоты кровоизлияний ведется от момента первого кровоизлияния (иногда для коррективки первое кровоизлияние исключается), что, вероятнее всего, приводит к ошибочному завышению дооперационного риска за счет игнорирования периода времени до первого кровоизлияния, и, соответственно, значительно «усиливает» эффект РХ в отношении частоты кровоизлияний. При подсчете частоты

кровоизлияний от рождения пациента, картина послеоперационной динамики сильно меняется – наблюдается рост риска кровоизлияния в течение первых 2 лет после РХ с последующим его падением до изначального уровня или ниже. Эти данные поднимают вопрос о возможном увеличении риска кровоизлияния в первые 2 года после РХ, что может являться аргументом для отказа от РХ в пользу наблюдения. Данную позицию излагают Kalani и соавт., Taweel и соавт. в своих письмах к редакции *Journal of Neurosurgery* [49; 105]. Значительное падение частоты кровоизлияний через некоторый период времени после РХ может быть связано с феноменом «кластеризации» кровоизлияний, описанной Barker и соавт. в статье 2001 года [14]. Согласно представленным данным, кровоизлияния из КМ происходят «кластерами» – сериями происходящих друг за другом кровоизлияний в течение небольшого промежутка времени. В конце «кластера» частота кровоизлияний значительно падает. Слабой стороной этой теории является факт того, что она была сформулирована на основе анализа исходов всего лишь одной когорты пациентов и не проверялась более другими исследователями. На расчет частоты кровоизлияний также может влиять тот факт, что в подсчеты попадают только кровоизлияния с клиническими проявлениями – так называемые «скрытые» кровоизлияния в расчет не берутся. С учетом описанной информации, Flemming и соавт. в редакторском обращении журнала *Neurology* формулируют следующие рекомендации для отбора пациентов на РХ: пациенты с одиночными КМ, расположенными в функционально значимых зонах после симптоматического кровоизлияния (уровень доказательности III). РХ не рекомендуется пациентам с бессимптомными КМ и семейными формами болезни [29].

Важной проблемой является изучение гистологических изменений КМ после РХ. Существует всего лишь несколько исследований, в которых облученные КМ анализировались гистологически, так как облученные КМ редко подвергаются удалению. Одно из последних исследований на эту тему принадлежит Shin и соавт. [99]. Авторы исследовали 4 КМ, подвергшихся РХ, и обнаружили только частичное склерозирование эндотелия в КМ, облученных за 2,5–3 года до проведения биопсии. Более значимые изменения удалось обнаружить в КМ, облученных за 7

лет до исследования, что может говорить об очень длительном времени наступления терапевтического эффекта РХ (который, в свою очередь, может замедляться процессами неоваскуляризации). В этой связи необходимо также упомянуть о постлучевой МРТ-оценке объема КМ, которая может отражать процессы изменения в ткани КМ и служить маркером эффективности РХ. Во многих работах показывается, что часть облученных КМ может уменьшаться в объеме, но взаимосвязь этих изменений с клиническим улучшением не установлена, а изменения объема могут быть связаны с естественной эволюцией каверномы – например с лизисом гемосидериновых отложений. Соответственно, оценивать эффективность РХ КМ по изменениям в объеме вероятнее всего некорректно.

В последние годы РХ все чаще используют при лечении КМ больших полушарий, проявляющихся эпилептическими приступами. Гао и соавт. в своем обзоре анализирует результаты РХ 343 пациентов с судорожным синдромом и сравнивает их с результатами микрохирургического лечения – в группе микрохирургии доля пациентов с исходом Engel I (полное прекращение припадков) равнялась 79%, в то время как в группе РХ – всего лишь 49% [34]. В своем обзоре мы использовали более свободную интерпретацию понятия «хорошего» исхода лечения эпилепсии, включая в эту группу исходы Engel II и III. В этом случае доля пациентов, у которых число приступов после РХ уменьшилось, достигает 76%. Между тем, во многих из проанализированных нами работ авторы не ставили своей целью именно учет исходов эпилептического синдрома, что сказалось на качестве предоставленных данных – для многих групп пациентов не указана длительность и тяжесть судорожного синдрома, локализация КМ, степень рациональности противосудорожной терапии до РХ, дозы препаратов после РХ, то есть факторов, которые имеют важное значение в оценке исходов РХ. Стоит также отметить, что некоторым пациентам производилось микрохирургическое удаление КМ после РХ в связи с недостаточным контролем судорожного синдрома. Худшие результаты могут возникать при неполном удалении КМ, либо при длительном существовании эпилептического синдрома. Наличие остаточного объема КМ в ткани головного

мозга после РХ вероятно всегда будет являться фактором риска рецидива эпилептического синдрома, что делает хирургию более надежным методом лечения. Перспективным направлением может являться РХ труднодоступных для хирургии КМ совместно с рациональной противосудорожной терапией.

Предыдущие результаты СРХ пациентов с КМ НМИЦ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко были опубликованы в руководстве под авторством Голанова А. В., Костюченко В. В. и соавт. [3]. Сообщается о результатах лечения 61 пациента, более половины из которых (57,3%) составляли КМ ствола. Отечественный опыт РХ КМ также представлен в работе Грязнова С. Н. и соавт. [4]. Методика и результаты лечения схожи с данными, представленными в мировой литературе.

Несмотря на значительный мировой опыт применения СРХ при КМ различных отделов головного мозга и множество научных работ, посвященных данной проблеме, четкие критерии отбора пациентов для данного вида лечения до сих пор не сформулированы, а имеющиеся принципы отбора имеют низкую степень доказательности. Методики оценки клинической эффективности СРХ требуют стандартизации. На данном этапе с уверенностью можно сказать, что СРХ является методом выбора только для небольшого количества пациентов со строго определенными характеристиками КМ и не может заменять собой микрохирургическое удаление.

Заключение по первой главе

Современное состояние проблемы радиохирургического лечения кавернозных мальформаций головного мозга представляет собой сложный и многогранный вопрос, требующий комплексного подхода и дальнейших исследований. Кавернозные мальформации являются серьезной патологией, которая может приводить к значительным неврологическим осложнениям, включая кровоизлияния, эпилептические приступы и очаговые неврологические симптомы. Исторически, диагностика и лечение КМ претерпели значительные изменения благодаря внедрению МРТ, что позволило более точно диагностировать и изучать эту патологию. Современные методы визуализации, такие как МРТ и КТ,

играют ключевую роль в диагностике и мониторинге КМ, предоставляя детальную информацию о их локализации и характеристиках. Лечение КМ включает несколько подходов: консервативное лечение, микрохирургическое удаление и РХ. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Микрохирургическое удаление остается золотым стандартом, обеспечивая полное избавление от риска кровоизлияний, однако оно сопряжено с риском послеоперационных осложнений, особенно при локализации КМ в функционально значимых областях мозга. Радиохирugia, в свою очередь, предлагает менее инвазивную альтернативу, особенно для глубинно расположенных КМ. Несмотря на то, что РХ может снижать частоту кровоизлияний и стабилизировать размеры КМ, ее эффективность и безопасность остаются предметом дискуссий. Важным аспектом является правильный отбор пациентов для радиохирurgicalического лечения, учитывая возможные осложнения и риски. Медикаментозное лечение КМ находится на стадии исследований, и пока не существует препаратов, которые могли бы полностью заменить хирургические методы. Однако, противосудорожная терапия играет важную роль в лечении эпилептического синдрома, ассоциированного с КМ. Сравнение эффективности различных методов лечения показывает, что каждый из них имеет свои показания и ограничения. Консервативное лечение и динамическое наблюдение могут быть предпочтительными для бессимптомных КМ, в то время как активное лечение, такое как микрохирургия или радиохирugia, может быть необходимо для пациентов с симптоматическими КМ. Систематический обзор литературы по результатам радиохирurgicalии КМ показал, что этот метод лечения продолжает развиваться и совершенствоваться. Улучшение технологий планирования и облучения, а также углубление знаний о радиобиологии КМ, способствуют повышению эффективности и безопасности радиохирurgicalии.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения об исследуемой группе

В рамках диссертационной работы произведен ретроспективный анализ результатов лечения 173 пациентов с кавернозными мальформациями головного мозга, которым была выполнено радиохирургическое лечение на аппарате Гамма-нож в Центре «Гамма-нож» на базе НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко в период с 2005 года по 2023 год включительно. В исследование были включены все пациенты (взрослые и дети) с интракраниальными КМ, которым проводилось РХ за указанный период. Ни у одного пациента не было предшествующего лучевого лечения.

Большинство составили женщины – 98 человек (54,9%), мужчин было 75 (45,1%), соотношение по полу женщины:мужчины – 1,3:1. Средний возраст на момент РХ лечения составил $36,8 \pm 13,3$ лет (4–70 лет). Распределение по возрастным группам представлено на Рисунке 3. Наибольшую группу (67%) составили пациенты трудоспособного возраста (от 31 до 65 лет).

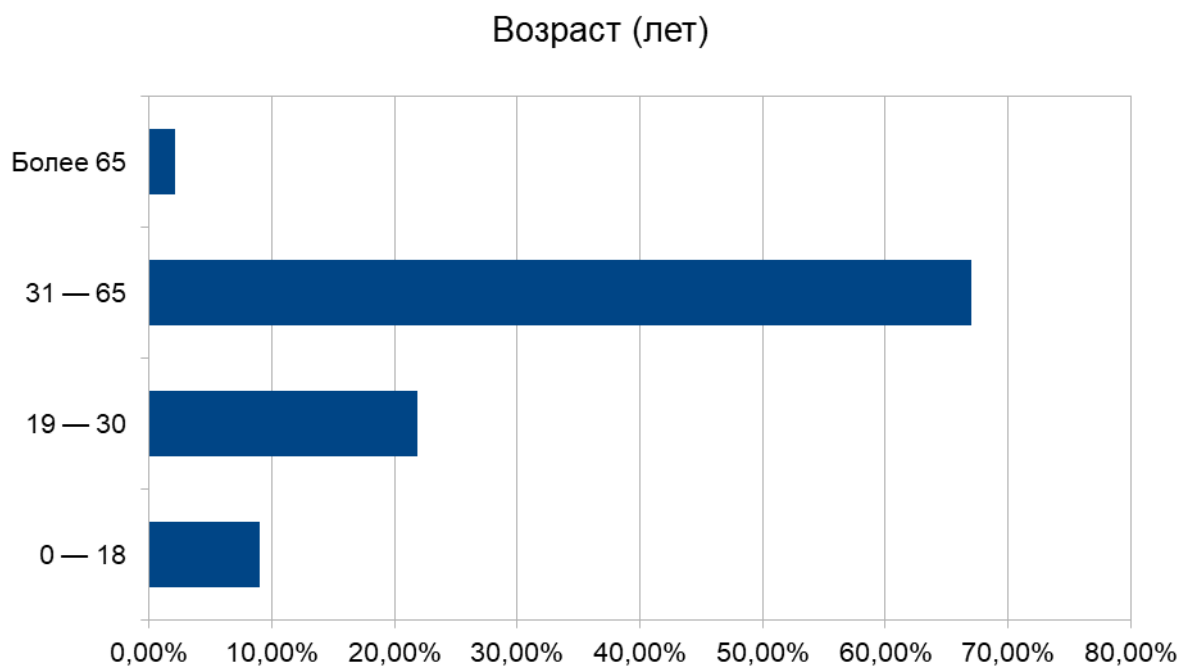


Рисунок 3 – Распределение пациентов с КМ по возрасту (%)

У 25 пациентов КМ были множественными (14,4%). Количество КМ у одного человека варьировало от 1 до нескольких десятков (тип 4 по Zabramsky), из них у 6 (3.4%) выявлено более 10 КМ.

У 2 пациентов (1.1%) имела место наследственная форма кавернозных мальформаций. У 95 пациентов (55,2%) КМ сочеталась с другим видом сосудистых мальформаций – венозными аномалиями развития (венозные ангиомы). В 6 случаях (3.5%) перед РХ производилось хирургическое лечение (в 4 случаях по месту жительства, в 2 случаях в НМИЦН им. Н. Н. Бурденко) – удаление внутримозговой гематомы после кровоизлияния из КМ, без тотальной резекции самой КМ, что в первую очередь объяснялось труднодоступной локализацией.

Количество пролеченных пациентов по годам представлено на Рисунке 4. Начиная с 2014 года, количество РХ КМ стабильно растет (исключение составили годы эпидемии Ковид-19) и в среднем составляет 15–18 процедур в год.

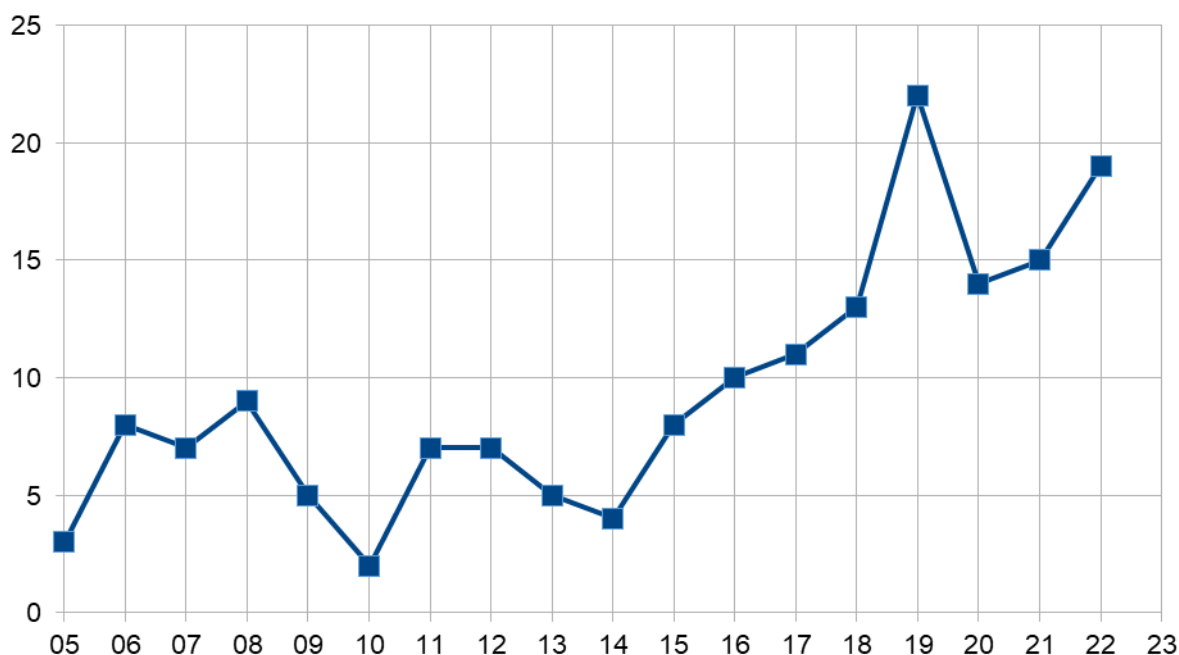


Рисунок 4 – Количество пролеченных пациентов период с 2005 по 2022 гг.

Все сеансы РХ проводились в режиме стереотаксического однофракционного облучения. Всем пациентам (включая пациентов с множественными КМ) лечение проводилось за один день госпитализации. Лечение проводилось на Гамма-ноже трех моделей: Model C – с 2005 года по 2011 год,

Perfexion – с 2011 года по 2018 год и Icon – с 2018 года по 2023 год. В случае кровоизлияния из каверном в анамнезе РХ проводилась не ранее чем через 1 месяц после кровоизлияния. Фиксация пациентов производилась с установкой стереотаксической рамы Leksell под местной анестезией. Ни у одного из пациентов не было зафиксировано осложнений после фиксации рамы. Определение положения мишени в системе координат производилась с применением Z-локализатора. Все пациенты перед процедурой проходили очный осмотр невролога. Пациенты со зрительными нарушениями проходили очный осмотр нейроофтальмолога с выполнением автоматической периметрии. Пациенты с каверномами ствола осматривались отоневрологом. Всем пациентам непосредственно перед РХ выполнена МРТ с контрастным усилением. В дальнейшем контрольные МРТ (с обязательными режимами T1 с контрастом и без контраста, T2, а также SWI/SWAN или Немо) назначались с частотой 1 раз в год (первый плановый контроль через 1 год после лечения).

При анализе клинических данных оценивали возраст, пол, клинические проявления заболевания, анамнез, в том числе, характер припадков и течение эпилепсии, а также количество кровоизлияний, наличие в анамнезе других неврологических эпизодов.

Проводился анализ линейных размеров, объема, формы, структуры, наличия кровоизлияний внутри ткани КМ, наличие перифокальной реакции вокруг КМ по данным МРТ.

Для обработки информации была создана база данных в программе Microsoft Office Excel 2017. Для расчета статистических показателей была использована программа SPSS Statistics 23.

При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, в других случаях указана медиана и процентиля. Оценка значимости различий проводилась с использованием непараметрических методов (U-критерия Манна – Уитни, точного критерия Фишера, Хи-квадрата Спирмена). Корреляционные взаимосвязи исследовали путем расчета коэффициентов ранговой корреляции Спирмана и Кендала.

Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий; при $p > 0,05$ разницу между величинами расценивали как статистически не достоверную. Дозиметрические показатели были проанализированы путем регрессионного анализа.

2.2. Клиническая оценка до и после радиохирургии

2.2.1. Оценка частоты кровоизлияний

Частота кровоизлияний до и после РХ является наиболее важным показателем для оценки эффективности РХ, так как именно кровоизлияния, даже небольшого объема, служат причиной появления очаговой симптоматики, наиболее выраженной при КМ глубинных структур и ствола мозга, а также являются пусковым механизмом формирования эпилепсии.

В настоящее время не существует общепринятого метода расчета частоты кровоизлияний из КМ. Сложность подсчетов осложняется тем, что при КМ кровоизлияния могут быть как типичными (overt), с острым развитием общемозговых и очаговых неврологических симптомов, так и атипичными (стертыми), проявляющимися острым или подострым развитием очаговой, часто минимальной, неврологической симптоматики. При КМ вне функционально значимых областей кровоизлияния могут протекать в виде эпизода головной боли, не сопровождаясь очаговыми симптомами. Определенную помощь в диагностике кровоизлияний оказывает КТ при выполнении в остром периоде заболевания, когда кровь хорошо видна, и МРТ, которое позволяет выявить как острое, так и подострое кровоизлияние.

Кровоизлияниями в нашей работе мы считали либо острые эпизоды нарастания неврологической симптоматики в анамнезе, соответствующие локализации КМ, либо эпизоды, имевшие подтверждение по КТ или МРТ в виде формирования субарахноидального или внутримозгового компонента в области локализации КМ. Бессимптомное просачивание крови через стенку КМ, проявляющееся в виде кольцевидной зоны пониженного сигнала вследствие отложения гемосидерина, в нашей работе кровоизлияниями не считались.

Существует несколько методик расчета частоты кровоизлияний: 1) расчет абсолютной частоты кровоизлияний в представленной выборке (отношение количества кровоизлияний к количеству пациентов); 2) расчет частоты кровоизлияний за все время жизни пациента с момента установки диагноза КМ/момента первого кровоизлияния (отношение числа кровоизлияний в выборке, за исключением кровоизлияния, приведшего к установлению диагноза КМ к суммарному количеству лет жизни пациентов в выборке); 3) расчет частоты кровоизлияний за все время жизни пациента без исключения первого кровоизлияния (отношение числа кровоизлияний в выборке к суммарному количеству лет жизни пациентов в выборке).

Каждый из описанных методов обладает своими положительными и отрицательными сторонами. В связи с этим, для наибольшей объективности, нами были применены все известные нам методы оценки этого показателя. Схематическое изображение применяемых методов представлено на Рисунке 5.

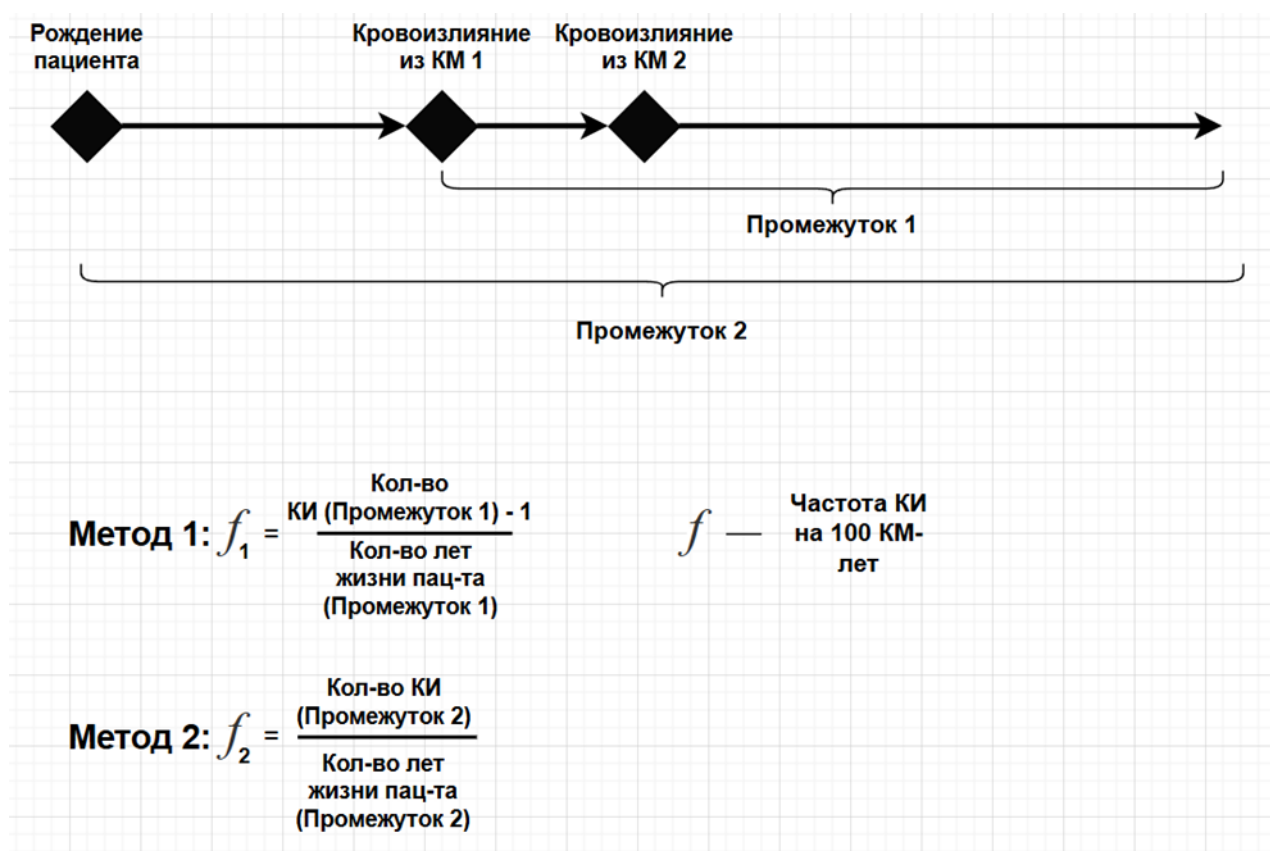


Рисунок 5 – Схематичное представление применяемых методов расчета частот кровоизлияний из КМ. КИ – кровоизлияние

Вычисление частоты кровоизлияний после РХ более однозначно и было выполнено путем расчета отношения числа кровоизлияний после РХ на общее количество лет наблюдения. В связи с отложенной облитерацией каверн под воздействием облучения, частота кровоизлияний в первый и последующие годы наблюдения была посчитана отдельно. Данная методика также позволила нам оценить наличие возможных острых и подострых эффектов облучения на ткань каверномы.

В случае множественных КМ нами учитывались только кровоизлияния из облученной КМ. Кровоизлияния из КМ, образовавшихся *de novo*, нами не учитывались.

2.2.2. Оценка эпилептического синдрома

Вопрос классификации эпилептических приступов в неврологии является достаточно сложным. Он отражен в многолетней работе по созданию международной классификации приступов. В последнем пересмотре классификации Международной лиги по борьбе с эпилепсией (ILAE) от 2017 года эпилепсия у больных с КМ отнесена к группе структурных эпилепсий. По своему характеру эти приступы делятся на приступы с моторным и немоторным дебютом, билатеральные приступы с фокальным дебютом, а также приступы нарушением сознания и без него. Была произведена попытка собрать максимальное количество данных о течении эпилепсии до РХ, учитывая ретроспективный характер исследования. При соответствии семиотики приступов локализации КМ, она считалась источником пароксизмальной активности без нейрофизиологического подтверждения, в спорных случаях выполнялась ЭЭГ. Классификации частоты приступов, представленные в литературе, достаточно вариабельны. Нами использована классификация частоты приступов Ремезовой, которая хорошо зарекомендовала себя в психиатрии и используется многими специалистами (Приложение А). В группу «очень редкие» были включены случаи впервые возникших однократных эпилептических приступов. Учитывалась также длительность существования эпилептического синдрома. Большинство пациентов

(91%) получали регулярную противосудорожную терапию до РХ, и в 42,4% случаев после РХ была произведена коррекция дозировок препаратов, что ограничило возможность оценки эффекта РХ на частоту и тяжесть припадков. Производилась оценка количества и типа применяемых противосудорожных препаратов, а также статус терапии на момент последнего контроля. Исход эписиндрома после РХ оценивался по упрощенной шкале Engel, являющейся стандартной для оценки исходов после хирургии эпилепсии (Приложение Б).

2.2.3. Оценка неврологического статуса

Всем пациентам до и после операции проводили полный неврологический осмотр. Катамнестическое обследование проводили путем анкетирования или очного обследования. Все симптомы (не считая эпилепсии, которая оценивалась отдельно) были разделены на несколько групп: нарушение функций ЧН, двигательные симптомы (парезы и параличи), сенсорные симптомы (гипестезии, гиперестезии и боли), нарушения зрения (дифференцировали поражение зрительного нерва и зрительного тракта), нарушения речи (афазии и дизартрии), мозжечковые симптомы (головокружения, мозжечковую атаксию, мозжечковую апраксию, нарушение ходьбы), экстрапирамидные симптомы (гиперкинезы), а также общие неврологические симптомы (в данную группу вошли такие проявления, как головная боль, общая слабость и другие симптомы, не вошедшие ни в одну из групп). При оценке исхода указывалась динамика существовавших симптомов, а также возникновение новых.

2.3. Оценка инструментальных исследований до и после радиохирургического лечения

2.3.1. Магнитно-резонансная томография

Всем пациентам перед РХ было выполнено топометрическое МР-сканирование в стереотаксической раме. В зону сканирования захватывалась область от верхушки головы до С2 позвонка. Использовались режимы T1, T2, а

также контрастное изображение с шагом 1 мм для оценки локализации и характеристик КМ, волюметрического анализа, а также для планирования облучения. КМ были разделены на группы по своим МР-характеристикам в соответствии с классификацией Zabramski и соавт. (Приложение В) [115].

Первое контрольное обследование производилось через 6 месяцев после лечения, частота и интервал дальнейших наблюдений устанавливался в зависимости от полученных на первом контроле данных. При отсутствии признаков осложнений через 6 месяцев после РХ дальнейшие контрольные снимки рекомендовано было выполнять с частотой 1 раз в год, либо раньше, в случае возникновения какой-либо симптоматики. Дополнительно было рекомендовано проведение МРТ головного мозга в режиме SWI/SWAN или Немо, как наиболее чувствительного к выявлению КМ. Пациентам с эпилептическим синдромом дополнительно было рекомендовано проведение ЭЭГ через 6 месяцев после РХ. Все полученные контрольные снимки были загружены в программу Leksell Gamma Plan для сравнительного волюметрического анализа, учета постлучевых изменений, изменений в структуре КМ, а также учета образования *de novo* КМ.

При МРТ производилась оценка двух типов осложнений РХ – радиоиндуцированного отека и некроза ткани головного мозга. Радиоиндуцированный некроз определялся нами как зона гипоинтенсивного в режиме T1 сигнала вокруг зоны облучения (с краевым контрастированием при контрастном исследовании), возникшая через 6 и более месяцев после РХ. Помимо этого, выполнялась оценка наличия гидроцефалии путем расчета бикаудатного индекса (нормой считалось значение индекса до 0,2 для пациентов младше 65 лет и до 0,22 для пациентов старше 65 лет). Изменения на МРТ, выявленные в острый и подострый периоды кровоизлияния после РХ, нами не оценивались.

2.3.2. Электроэнцефалография

Пациентам с множественными КМ и эпилептическим синдромом, а также в случаях, когда семиотика приступов не соответствовала локализации КМ, перед РХ проводилась оценка данных ЭЭГ для определения источника эпилептиформной

активности. В случаях, когда эпилептическое происхождение приступов подвергается сомнению, либо источник активности не удается определить с помощью рутинной ЭЭГ, золотым стандартом является проведение суточного видео-ЭЭГ-мониторинга. РХ проводилась в отношении каверномы, локализация которой совпадала с источником эпилептической активности. Имеющиеся на сегодняшний момент данные указывают на нецелесообразность применения рутинного ЭЭГ-мониторинга у всех пациентов с эпилептогенными каверномами вследствие малой информативности этого метода исследования [1]. Оценка рутинного ЭЭГ в динамике после проведения РХ также имеет ограниченную клиническую ценность, особенно с учетом возможных изменений на ЭЭГ, непосредственно связанных с проведением РХ [46].

2.4. Методика дозиметрического планирования радиохирургии

МР-изображения переносились в систему Leksell Gamma Plan для оконтуривания и планирования лечения. Планирование осуществлялось совместно с медицинским физиком. В GTV (gross tumor volume) с 2005 года по 2015 год включалась кольцевидная, гипоинтенсивная в режиме T2, область вокруг ткани каверномы (гемосидериновое кольцо, ГСК), Рисунок 6. Позднее, в связи с обнаружением St George и соавт. взаимосвязи между облучением ГСК и развитием осложнений, его стали исключать из GTV [104]. Дополнительно, при близком расположении КМ к радиочувствительным структурам, для них создавались отдельные контуры. К таким структурам относили: ствол головного мозга, зрительные нервы, хиазму и зрительные тракты, улитку. Ограничения дозы на критические структуры и здоровые ткани определялись в соответствии с расчетами QUANTEC: не более 12 Гр на 30 куб. мм ствола головного мозга, не более 8 Гр на 0,2 куб. мм зрительного нерва и хиазмы, не более 4,2 Гр минимальной дозы на улитку, не более 12 Гр на 15 куб. мм объема здоровых тканей внутри матрицы. При сочетании КМ с венозной ангиомой, последняя исключалась из области предписанной дозы (ПД). В некоторых поздних планах при расчете доз был

использован параметр Extra Fine Grid. Величина ПД и предписанной изодозы (ПИ) зависела от объема, формы КМ и близости критических структур.

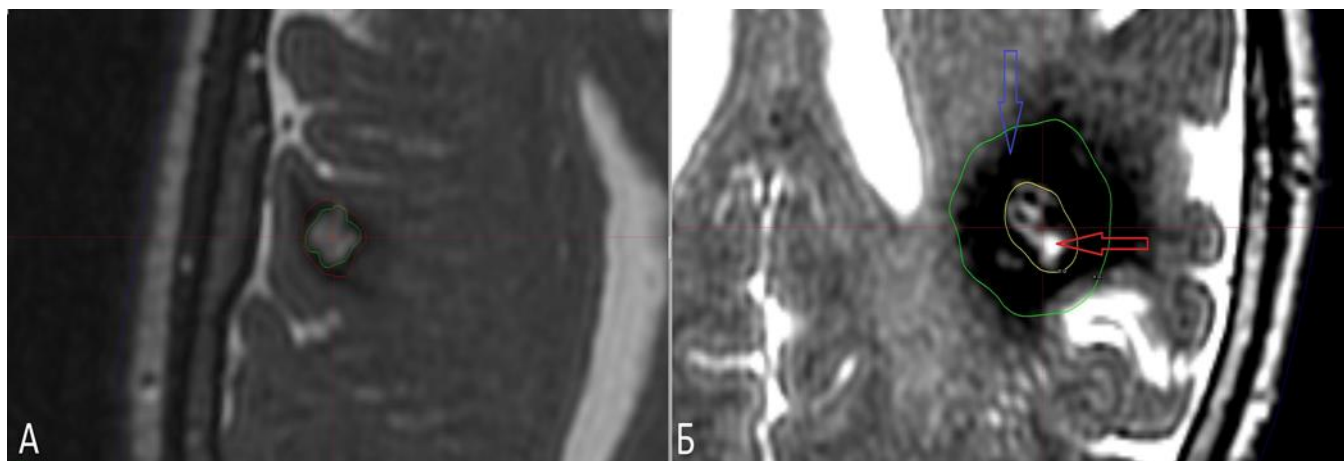


Рисунок 6 – А – субкортикальная КМ с отдельным контуром для ткани (зеленый контур) и ГСК (красный контур) Б – план облучения субкортикальной КМ левой теменной доли: красная стрелка указывает на ткань КМ, на край которой была предписана доза в 20 Гр, синяя стрелка указывает на ГСК, исключенное из зоны РХ

2.4.1. Анализ гистограмм доза-объем

Для стандартизации контуров ткани каверномы и гемосидеринового кольца и точного расчета доз автором были заново построены контуры каждой мальформации с включением и исключением гемосидеринового кольца. Для каждого из этих объёмов, а также для матрицы (кубическая область вокруг мишени, в которой проводится детальный расчёт дозовых распределений), были построены гистограммы доза-объем (ГДО). ГДО были загружены в базу данных Центра, из которой были затем выгружены в дополнение к предписанной дозе (ПД) и предписанной изодозе (ПИ) еще 12 показателей, извлечённых из ГДО, представленные в Таблице 1. Пример анализируемых гистограмм представлен на Рисунке 7.

Таблица 1 – Анализируемые дозиметрические показатели

Параметр	Пояснение
ID max	Максимальная полученная доза (с включением ГСК*)
ID min	Минимальная полученная доза (с включением ГСК)
ID 50	Доза, полученная 50% объема мишени (с включением ГСК)

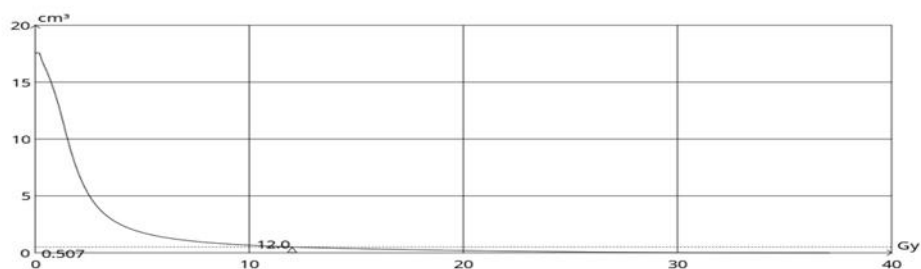
Evol	Объем ткани каверномы (высчитывается вычитанием объема ГСК из объема мишени)
ED max	Максимальная полученная доза в ткани каверномы (с исключением ГСК)
ED min	Минимальная полученная доза в ткани каверномы (с исключением ГСК)

Продолжение таблицы 1

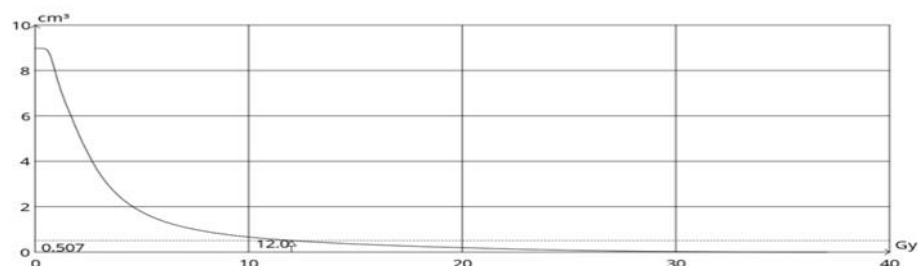
<i>Параметр</i>	<i>Пояснение</i>
ED 50	Доза, полученная 50% ткани каверномы (с исключением ГСК)
EV 12 Gy	Объем ткани каверномы, получивший дозу 12 Гр (с исключением ГСК)
HS 12 Gy	Объем гемосидеринового кольца, получивший дозу 12 Гр
M 8 Gy	Объем матрицы облучения, получивший 8 Гр (с включением ГСК)
M 12 Gy	Объем матрицы облучения, получивший 12 Гр (с включением ГСК)
Mevol 12 Gy	Объем здоровых тканей внутри матрицы, получивший 12 Гр (высчитывается вычитанием объема мишени (с исключением ГСК) из объема матрицы)

Histogram

Dose Volume Histogram for target: A:1_BSD_TG
 Mark: 0.507 cm³ (2.9 %) receives dose $\geq$ 12.0 Gy
 Plan = Plan1_1
 Dose algorithm = TMR 10

**Histogram**

Dose Volume Histogram for volume: BSi1
 Mark: 0.507 cm³ (5.7 %) receives dose $\geq$ 12.0 Gy
 Plan = Plan1_1
 Dose algorithm = TMR 10

**Histogram**

Dose Volume Histogram for volume: 1_BSD
 Mark: 0.231 cm³ (99.0 %) receives dose $\geq$ 16.0 Gy
 Plan = Plan1_1
 Dose algorithm = TMR 10

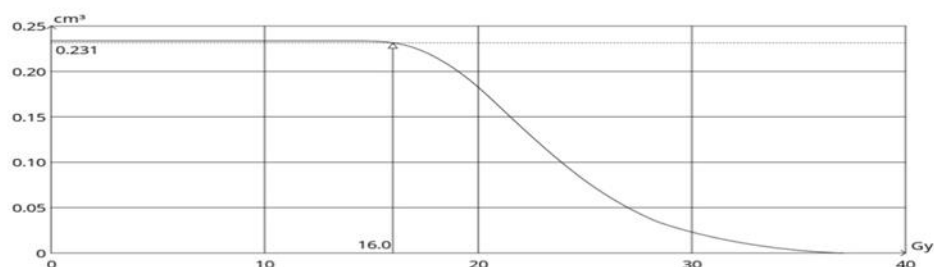


Рисунок 7 – Гистограммы доза-объем для плана РХ КМ, представленного на Рисунке 8 для мишени, матрицы и ствола мозга. 99,0% КМ получили дозу 16 Гр, 0,507 см³ ствола мозга получили дозу 12 Гр и более, что находится в пределах допустимых значений.

2.4.2. Определение анализируемых объемов

Ткань КМ определялась как область гетерогенной плотности в режиме T2. Объем гемосидеринового кольца высчитывался с помощью вычитания объема ткани каверномы из общего объема образования. В случаях, когда ГСК не определялось в режимах T1/T2, или не имело четких контуров за счет объемных отложений гемосидерина, для расчета доз использовался только объем ткани каверномы. В случае с внутривентрикулярными образованиями, объем здоровых тканей ствола рассчитывался как разница между общим объемом ствола и объемом КМ вместе с ГСК. Пример плана облучения представлен на Рисунке 8.

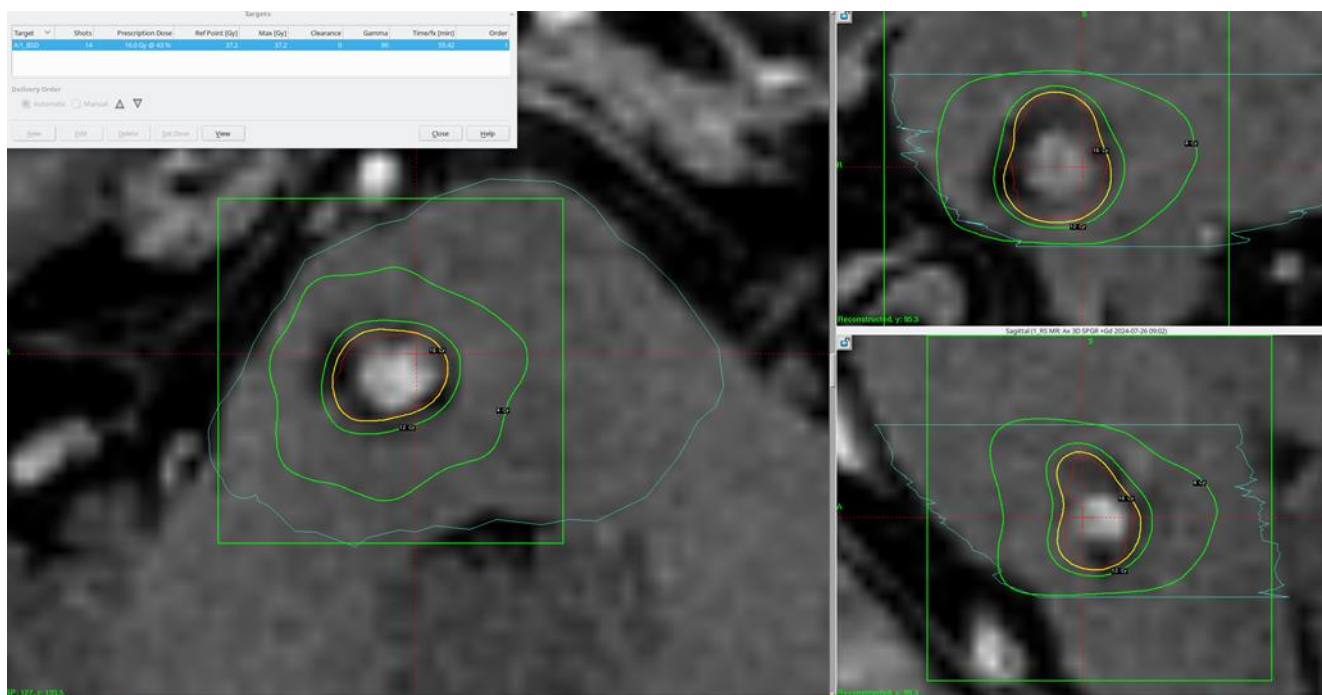


Рисунок 8 – План облучения КМ ствола мозга на уровне моста в программе Leksell Gamma Plan в трех проекциях с контурами, показывающими дозовые распределения для 16 Гр (ПД), 12 Гр и 4 Гр, а также квадратной матрицей. Голубым цветом указан контур ствола мозга. КМ была облучена с ПД 16 Гр по 43% изодозной кривой. Доза в 12 Гр захватывает в основном ГСК, не затрагивая здоровые ткани ствола.

2.5. Параметры радиохирургического лечения

Предписанная доза (ПД) определялась в зависимости от объема КМ и близости критических структур и в среднем составила $18,25 \pm 3,1$ Гр. Минимальная ПД составила 13 Гр, максимальная – 26 Гр. Медиана – 18 Гр. В целях анализа пациенты были разделены на группы по величине ПД на три группы: менее 16 Гр включительно, 17–20 Гр и более 20 Гр включительно. Наибольшее число пациентов получили «малые» дозы – 68 человек. Подробное распределение числа пациентов по ПД указано на Рисунке 9. Предписанная изодоза зависела от ПД и в среднем составила $50,8 \pm 7,8\%$ (медиана – 50%).

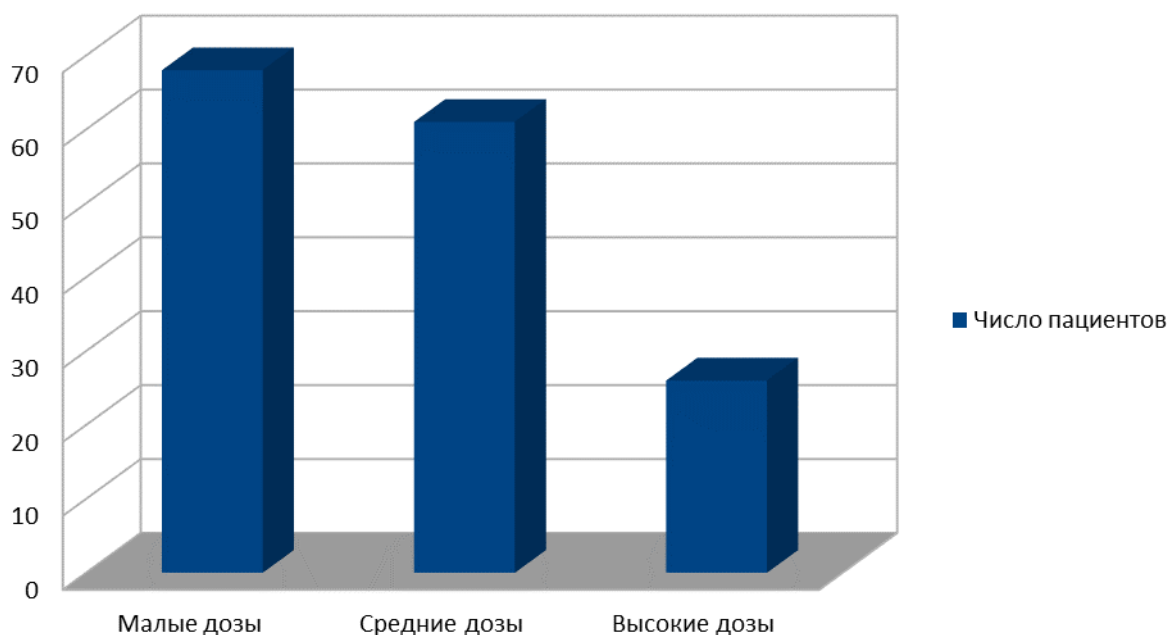


Рисунок 9 – Распределение пациентов по предписанным дозам

2.6. Клинические и инструментальная критерии диагностики постлучевых осложнений

Нежелательные постлучевые реакции (НПР) классифицировались нами в соответствии со шкалой постлучевой токсичности RTOG (Приложение Г). Любое нарастание неврологической симптоматики в течение 1 года после РХ при отсутствии признаков нового кровоизлияния и/или другого патологического интракраниального процесса, рассматривалось нами как НПР.

Постлучевой отек определялся нами как область диффузного, гиперинтенсивного в режиме T2, сигнала вокруг зоны облучения, возникшая в период от 1 до 6 месяцев после РХ.

Заключение по второй главе

Проведенное исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов радиохирургического лечения 173 пациентов с кавернозными мальформациями головного мозга, которые проходили лечение с использованием аппарата Гамма-нож в период с 2005 года по 2023 год. В исследовании преобладали женщины, составляя 54,9% от общего числа пациентов, средний возраст которых составил 36,8 лет. Большинство пациентов находились в трудоспособном возрасте. У 14,4% пациентов были множественные кавернозные мальформации, и лишь у 1,1% была выявлена наследственная форма заболевания. У значительной части пациентов, а именно у 55,2%, кавернозные мальформации сочетались с венозными аномалиями развития. Исследование включало оценку частоты кровоизлияний до и после радиохирургического лечения, что является ключевым показателем эффективности терапии. Анализ эпилептического синдрома показал, что большинство пациентов получали противосудорожную терапию, и у значительной части была произведена коррекция дозировок препаратов после лечения. Неврологический статус пациентов оценивался до и после операции, что позволило выявить динамику симптомов и возникновение новых. Магнитно-резонансная томография использовалась для оценки состояния кавернозных мальформаций до и после лечения, а также для выявления возможных осложнений, таких как радиоиндуцированный отек и некроз ткани головного мозга. Электроэнцефалография проводилась для пациентов с эпилептическим синдромом, что позволило определить источник эпилептиформной активности. Для планирования лечения использовалась система Leksell Gamma Plan, что позволило стандартизировать контуры ткани каверномы и гемосидеринового кольца. Предписанная доза облучения в среднем составила 18,25 Гр, с вариациями в зависимости от объема кавернозной мальформации и близости критических структур. Нежелательные постлучевые реакции классифицировались в соответствии со шкалой RTOG, что позволило систематизировать и оценить возможные осложнения после радиохирургического лечения. Постлучевой отек определялся как область диффузного сигнала вокруг зоны облучения,

возникающая в период от 1 до 6 месяцев после лечения. В целом, исследование предоставляет ценные данные о эффективности и безопасности радиохирургического лечения кавернозных мальформаций головного мозга, что может быть полезно для дальнейшего улучшения методов лечения и повышения качества жизни пациентов.

Глава 3. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ К РАДИОХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

3.1. Клинические проявления

Симптомы КМ во многом определяются локализацией мальформации. Распределение КМ по локализациям представлено в Таблице 2.

Наиболее частым дебютом заболевания оказался эпилептический приступ – 23,9% всех первичных симптомов КМ и проявился у 50 пациентов (28,9%) – все эти пациенты имели локализации каверном в кортикальных/субкортикальных отделах ГМ, либо в таламусе и базальных ганглиях. Из них только у 14 в анамнезе было подтверждено кровоизлияние, на фоне которого возник эпилептический приступ, что позволяет утверждать, что эпилепсия у пациентов с КМ далеко не всегда является острой симптоматической реакцией на кровоизлияние, а может быть самостоятельным проявлением КМ. Структурная эпилепсия при КМ редко сочеталась с очаговой неврологической симптоматикой.

Примерно такая же распространённость выявлена для группы общеневрологических симптомов в дебюте заболевания – 23,4%. Доминирующим симптомом в этой группе являлась головная боль – 81,6%. Головная боль в исследуемой группе была представлена различными формами, основными из которых являлась мигрень, головная боль напряжения и «громоподобная» головная боль. Взаимосвязь между головной болью и КМ известна давно и прослеживается в различных крупных работах. Между тем, патогенез головной боли в этой группе пациентов может быть различным. К возможным причинам возникновения головной боли при КМ называют раздражение твердых мозговых оболочек кровью и продуктами ее распада, постгеморрагический перифокальный отек, обструктивную или постгеморрагическую гидроцефалию [1].

Стоит также помнить, что пациенты с КМ могут страдать также от первичной головной боли – в исследовании Flemming и соавт. доля таких пациентов достигает 27,5% [27]. Ретроспективный характер данного исследования не позволил нам в

полной мере разделить пациентов с головной боли в соответствии с различными синдромами в соответствии с классификацией МКГБ-3.

Общевневрологические симптомы примерно в равной степени встречались как у пациентов с подтвержденным кровоизлиянием, так и в группе без кровоизлияний.

Нарушения функции ЧН составили 18,1% всех симптомов; 78,9% из них были представлены нарушением функции глазодвигательных (III, IV, VI) нервов. Эта группа симптомов характерна практически исключительно для больных с КМ ствола мозга, перенесших кровоизлияние.

Частота других очаговых симптомов была достоверно связана с глубиной (КМ ствола, базальных ганглиев и таламуса) локализацией КМ (метод Фишера, $p = 0,05$, $OR = 3,0$). Мозжечковые нарушения составили 14,3% всех симптомов. Нарушения чувствительности составили 11% всех симптомов и были характерны в основном для КМ ствола мозга и КМ субкортикальных отделов больших полушарий (теменная доля). Двигательные нарушения составили 8,6% всех симптомов и находились в пределах 3–4 баллов по Оксфордской шкале. К редким симптомам при КМ можно отнести нарушения речи (2,3%), экстрапирамидные нарушения (1,9%) и дефекты поля зрения (0,9%). У 40 пациентов (23,1%) выявлены симптомы, относящиеся к нескольким разным группам. 31 пациент (17,9%) не предъявлял никаких жалоб перед РХ, но у большинства из них (23 человека, 74,1%) в анамнезе имелось как минимум одно подтвержденное кровоизлияние, что подчеркивает целесообразность РХ КМ без кровоизлияний в анамнезе. Наличие множественных КМ достоверно не предрасполагает к большему количеству различных симптомов или к более тяжелому клиническому течению заболевания (метод Фишера, $p = 0,14$).

Таблица 2 – Распределение каверном по локализации.

<i>Кортикальные/ субкортикальные</i>	<i>Ствол</i>	<i>Базальные ганглии</i>	<i>Таламус</i>	<i>Мозжечок</i>
110 (50,6%)	59 (27,1%)	7 (3,2%)	17 (7,8%)	24 (11,3%)
<i>Примечание – * – исключая КМ 4 типа по Zabramsky</i>				

6 пациентов с КМ ствола (3,4%) перенесли микрохирургическое удаление гематомы после кровоизлияния из КМ до РХ. КМ в этих случаях не была удалена по причине высокого риска необратимого неврологического дефицита. Графическое распределение симптомов представлено на Рисунке 10.

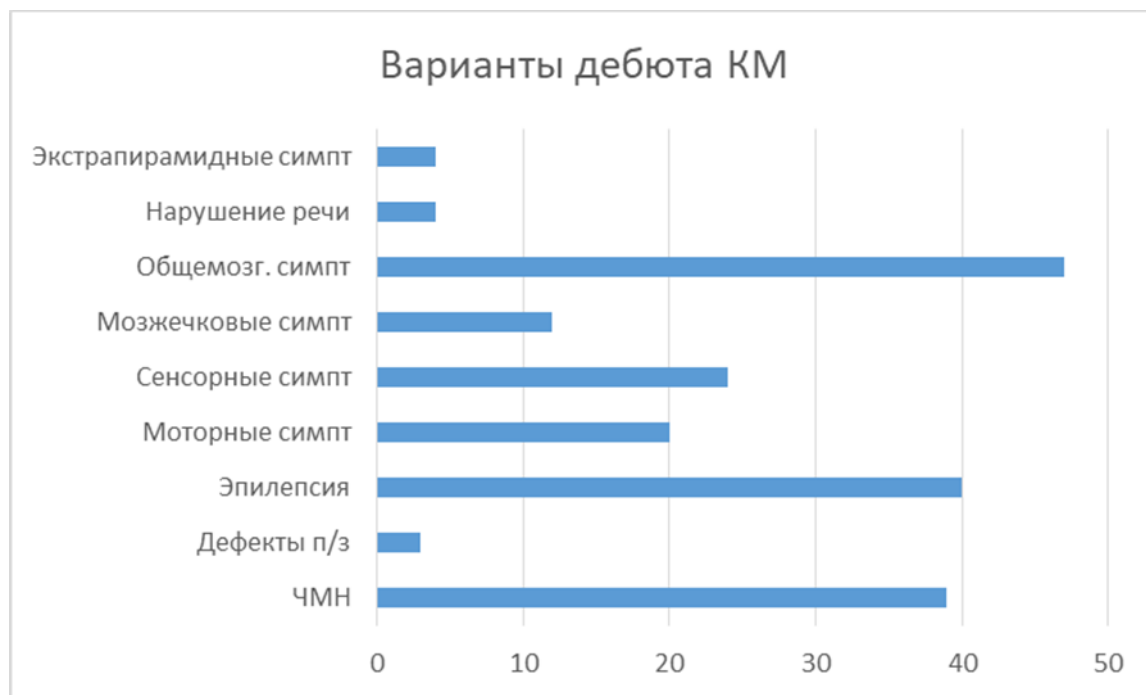


Рисунок 10 – Варианты дебюта при КМ головного мозга

3.2. Характеристика эпилептического синдрома

При анализе структуры эпилептического синдрома подробный анамнез приступов до РХ удалось собрать у 31 из 50 пациентов (62%). У большинства (74,1%) пациентов наблюдались монолатеральные моторные приступы со вторичным билатеральным распространением. У 9,6% пациентов наблюдались монолатеральные моторные приступы, у 3,2% – монолатеральные сенсорные приступы, у 12,9% – абсансы, у 12,9% – приступы по височному типу. У одного пациента (3,2%) выявлены смешанные моторно-сенсорные монолатеральные приступы. Эпилептический синдром был характерен исключительно для КМ кортикальной/субкортикальной локализации, значительная часть которых находилась в височной (41,9%) и лобной (31,2%) долях. Распределение эпилептогенных КМ по локализации представлено на Рисунке 11.

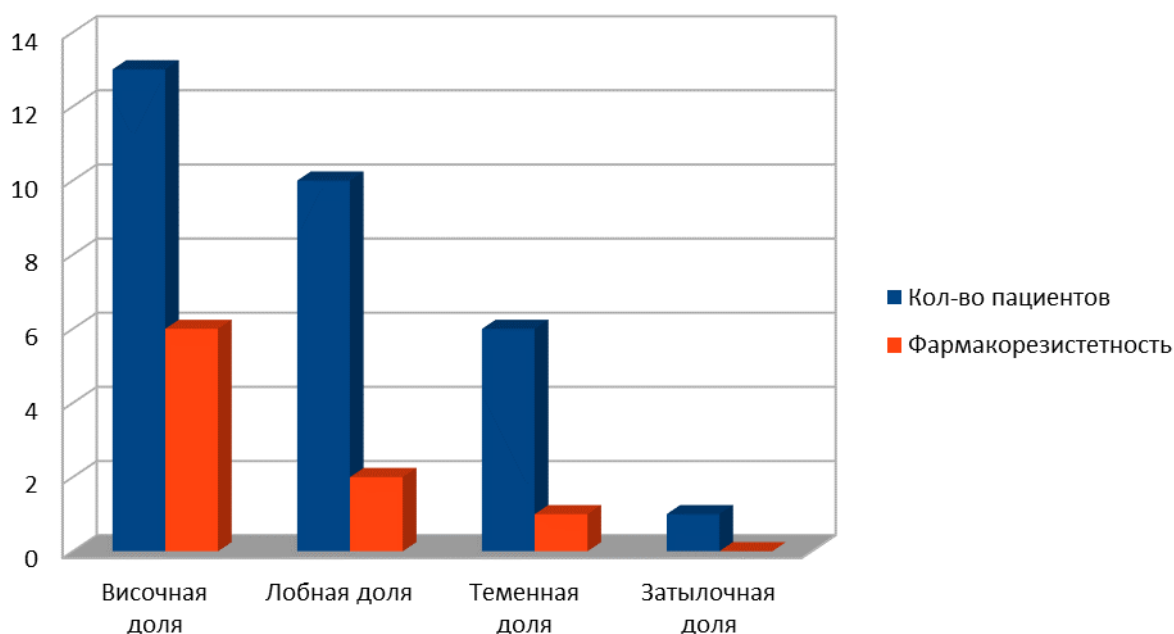


Рисунок 11 – Распределение эпилептогенных КМ по локализациям и фармакорезистентности

При анализе частоты приступов выявлено, что частые приступы встречались в большем количестве случаев (22,5%), очень редкие и редкие – в 19,3% каждый вариант, однократные приступы и приступы средней частоты в 16,1% случаев каждый вариант. Очень частые приступы были только в 2 случаях (6,4%). Распределение эпилепсии по частоте приступов представлено на Рисунке 12.

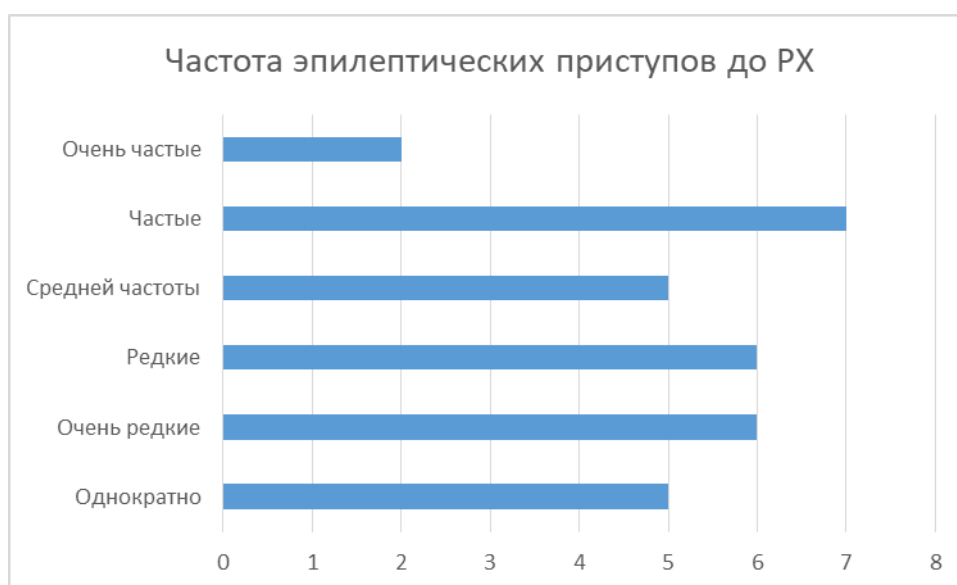


Рисунок 12 – Частота эпилептических приступов в исследуемой группе

У 12 пациентов (38,7%) длительность эпилептического синдрома до РХ составляла менее года. Из пациентов с длительностью эпилептического синдрома более года средняя длительность составила $9,4 \pm 12,5$ лет – максимальная длительность эпилептического синдрома до РХ составила 54 года. 28 пациентов (90,3%) регулярно принимали хотя бы один противосудорожный препарат, из них 7 пациентов (22,5%) принимали двойную или тройную противосудорожную терапию. В соответствии с критериями фармакорезистентности ILAE (сохранение приступов при применении не менее двух противосудорожных препаратов в максимальной переносимой дозе) у 9 пациентов (29%) эпилептический синдром можно было охарактеризовать как фармакорезистентный. Длительно существующая эпилепсия была достоверно связана с фармакорезистентностью (метод Фишера, $p=0.04$). Существование эпилептического синдрома более 1 года увеличивало риск фармакорезистентности ($OR = 6,1$). Локализация КМ не была достоверно связана с фармакорезистентностью ($p = 0,38$).

Наиболее часто применяемым препаратом являлся Карбамазепин – 16 пациентов (51.6%) применяли его либо в виде монотерапии, либо в комбинации с другими противосудорожными препаратами. Другими применяемыми противосудорожными препаратами были Вальпроат натрия, Левитирацетам, Лакосамид, Ламотриджин, Топирамат. В одном случае применялся Бензонал в комбинации с неизвестным вторым препаратом. Распределение пациентов по виду терапии представлено на Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по виду применяемой противосудорожной терапии

<i>Вид терапии</i>	<i>Число пациентов</i>
Карбамазепин моно	12
Карбамазепин/Ламотриджин	1
Карбамазепин/Топирамат	1
Карбамазепин/Левотирацетам	1
Вальпроат моно	5
Карбамазепин/Вальпроат	1

Продолжение таблицы 3

<i>Вид терапии</i>	<i>Число пациентов</i>
Топирамат моно	1
Ламотриджин моно	1
Левотирацетам /Лакосамид	2
Левотирацетам моно	2
Другие	1

3.3. Частота кровоизлияний из КМ у пациентов с одиночными образованиями

Из 131 пациента с одиночными КМ 100 перенесли кровоизлияние, подтвержденное инструментальными методами (очевидное кровоизлияние) (76,3%). При учете первого кровоизлияния и расчета частоты за всю жизнь пациента выявлено 125 кровоизлияний на 4819 лет жизни пациента – 2,6 кровоизлияний в год. При исключении первого кровоизлияния, приведшего к диагностике КМ, установлено 26 кровоизлияний на 228 лет существования КМ – 11,4 кровоизлияний в год (исключение первого кровоизлияния позволяет более точно реальную частоту кровоизлияний из КМ). Частоты кровоизлияний также отличались в зависимости от локализации КМ: 52 кровоизлияния (41,6%) пришлось на КМ ствола – частота 3,8 кровоизлияний в год, 33 кровоизлияния на субкортикальные КМ (26,4%) – частота 3,4 в год, остальные 32% на КМ базальных ганглиев, таламуса и мозжечка – частота 3,2 кровоизлияний в год.

3.4. Морфометрические характеристики кавернозных мальформаций

Всего нами было проанализированы морфометрические характеристики 225 КМ, подвергнутых РХ. Средний объем КМ составил $0,73 \pm 0,89$ см³ Минимальный облученный объем составил 0,009 см³, максимальный – 5,6 куб. см. Медиана объема составила 0,35 куб. см. Построение гистограммы и кривой частот показывает, что преобладали КМ малого объема (до 1 куб. см) – Рисунок 13.

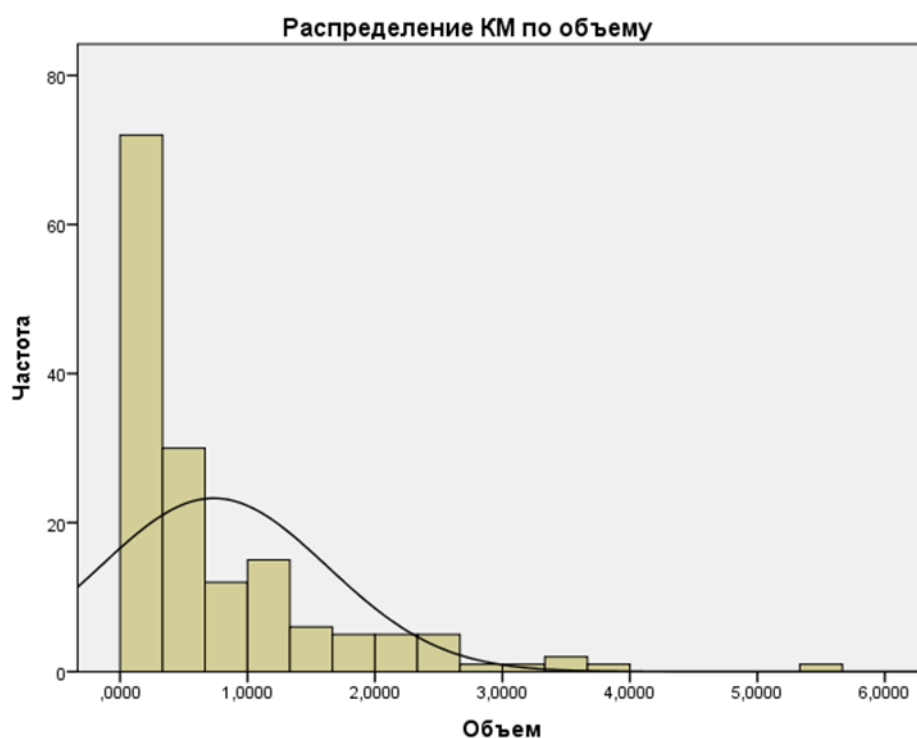


Рисунок 13 – Гистограмма распределения облученных КМ по объему совместно с кривой частот

В соответствии с классификацией Zabramsky с соавт [115], наиболее частым типом КМ являлись тип 2 (50,2%) и тип 1 (31,1%). Распределение КМ по типам приведено на Рисунке 15.

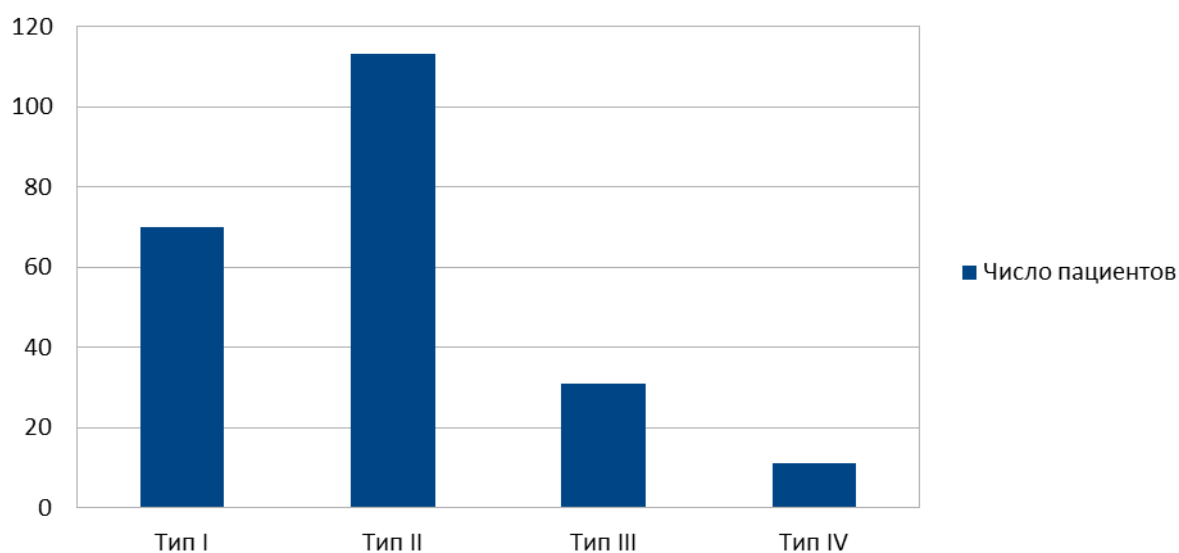


Рисунок 14 – Распределение 225 облученных КМ в соответствии с классификацией Zabramsky с соавт. [115]

В исследуемой группе 170 КМ (55,2%) располагалась вблизи венозной ангиомы, либо расширенной вены.

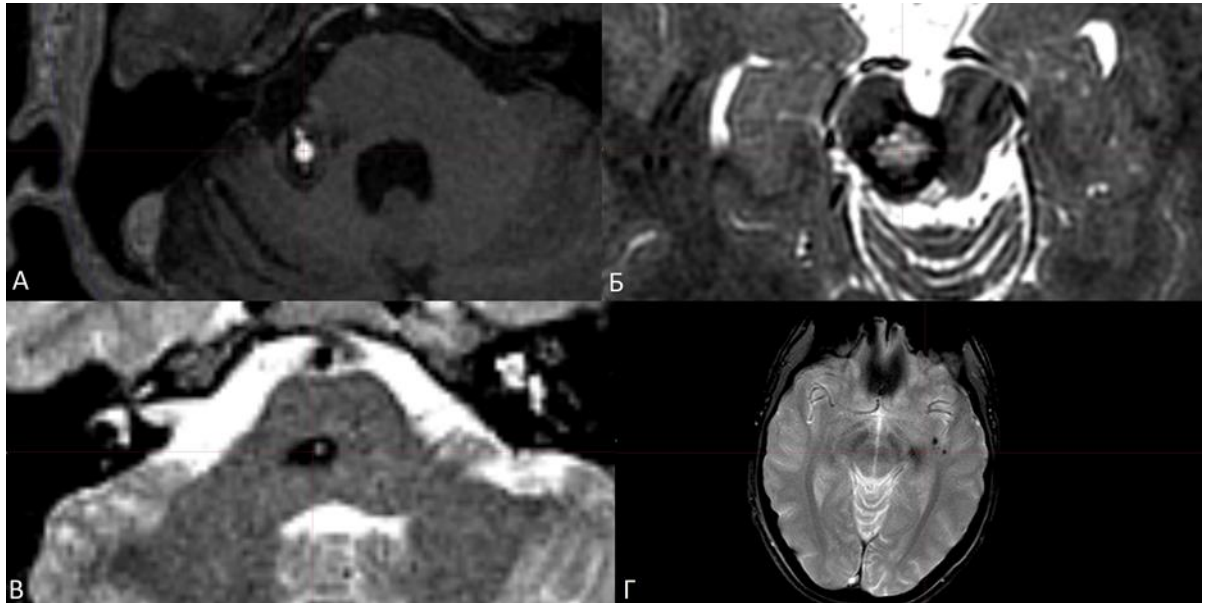
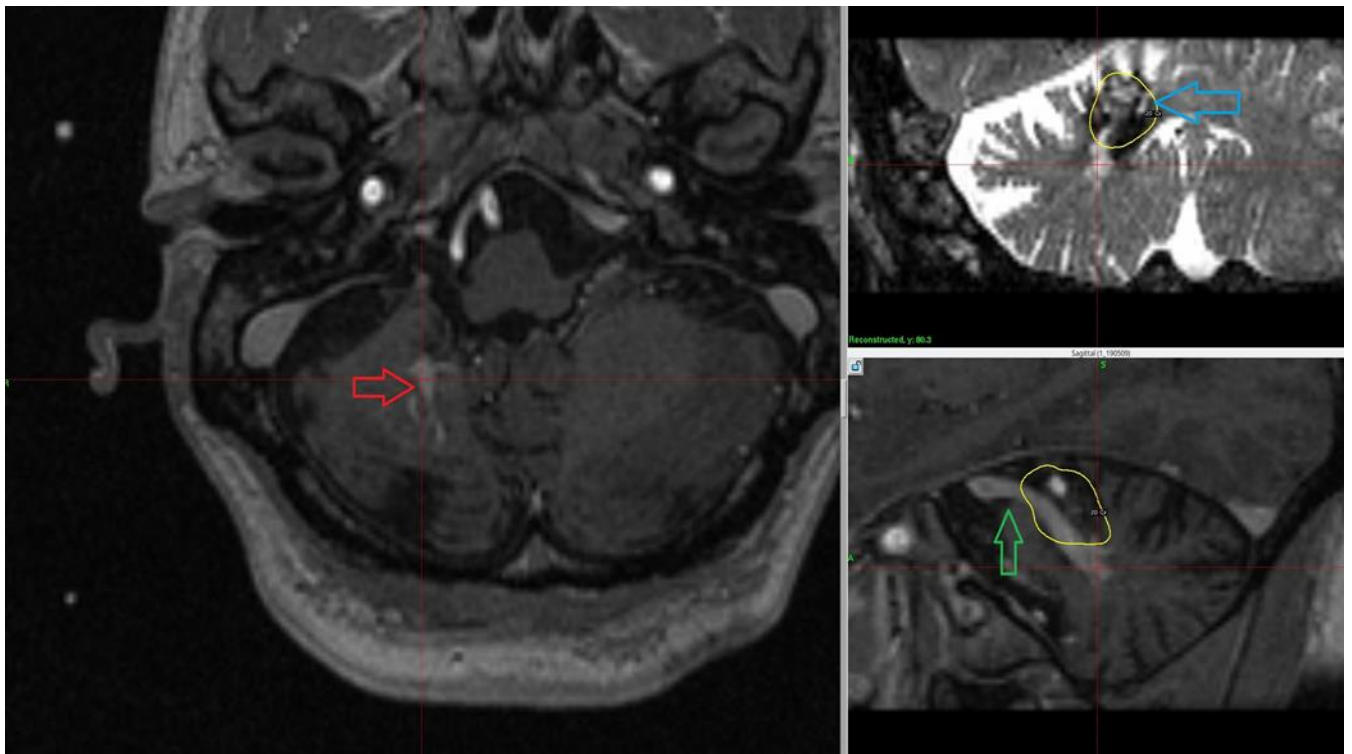


Рисунок 15 – Примеры подготовленных для облучения КМ с различной рентгенологической картиной в соответствии с классификацией Zabramsky и соавт. А – КМ 1-го типа, Б – КМ 2-го типа, В – КМ 3-го типа, Г – КМ 4-го типа



Примечание – Красная стрелка – венозная ангиома, прилегающая к КМ правой гемисферы мозжечка. Синяя стрелка – КМ и контуры облучения, полностью исключающие венозную ангиому и максимально исключающие расширенную вену. Зеленая стрелка – расширенная вена, прилегающая к венозной ангиоме и КМ

Рисунок 16 – КМ с прилегающей к ней крупной расширенной веной и венозной ангиомой

3.5. Отбор пациентов для проведения РХ

В соответствии с существующими в настоящее время рекомендациями, показаниями к РХ КМ являются: локализация КМ в функционально-значимых областях головного мозга, когда риск хирургического вмешательства расценивался, как высокий, либо в случае отказа пациента от хирургического лечения и выбора в пользу РХ.

В случае выявления множественных КМ, выбор мишени производился на основании данных анамнеза, клинического осмотра и дополнительных инструментальных исследований. Приоритетом являлась РХ КМ с подтвержденным кровоизлиянием. При отсутствии кровоизлияния в анамнезе лечению подвергалась КМ, локализация которых соответствовала клинической симптоматике. У больных с эпилептическим синдромом на фоне множественных КМ локализация эпилептогенной КМ выявлялась на основании семиологии приступов и по данным ЭЭГ, ЭЭГ–мониторинга или ЭЭГ-видеомониторинга.

В 18 случаях проводилось одномоментное РХ лечение нескольких КМ. Такой подход выбирался при наличии подтвержденных кровоизлияний из нескольких КМ, при наличии нескольких симптоматических КМ, а также при невозможности точно определить источник эпилептиформной активности.

В двух случаях РХ множественных мишеней была применена при расположении нескольких КМ близко друг другу и их малом суммарном объеме.

Заключение по третьей главе

Симптомы кавернозных мальформаций (КМ) в значительной степени зависят от их локализации. Наиболее частым начальным проявлением заболевания является эпилептический приступ, который наблюдался у 28,9% пациентов. Все эти пациенты имели локализацию каверном в кортикальных/субкортикальных отделах головного мозга, таламусе или базальных ганглиях. У большинства из них эпилепсия не была связана с кровоизлиянием, что указывает на возможность самостоятельного проявления КМ в виде эпилепсии. Общевневрологические симптомы, такие как головная боль, встречались примерно с такой же частотой

(23,4%). Головная боль была основным симптомом в этой группе и проявлялась в различных формах, включая мигрень и головную боль напряжения. Нарушения функции черепных нервов составили 18,1% всех симптомов, причем 78,9% из них были связаны с нарушением функции глазодвигательных нервов. Эти симптомы характерны для пациентов с КМ ствола мозга, перенесших кровоизлияние. Другие очаговые симптомы были достоверно связаны с глубинной локализацией КМ, включая ствол мозга, базальные ганглии и таламус. Мозжечковые нарушения составили 14,3% всех симптомов, а нарушения чувствительности – 11%. Двигательные нарушения встречались в 8,6% случаев. Редкими симптомами были нарушения речи (2,3%), экстрапирамидные нарушения (1,9%) и дефекты поля зрения (0,9%). У 23,1% пациентов наблюдались симптомы, относящиеся к нескольким разным группам, а 17,9% пациентов не предъявляли жалоб перед радиохирургией (РХ), несмотря на наличие кровоизлияний в анамнезе.

Эпилептический синдром был характерен исключительно для КМ кортикальной/субкортикальной локализации, значительная часть которых находилась в височной и лобной долях. У большинства пациентов наблюдались монолатеральные моторные приступы со вторичным билатеральным распространением. Частые приступы встречались в 22,5% случаев, а очень редкие и редкие – в 19,3% случаев каждый. У 38,7% пациентов длительность эпилептического синдрома до РХ составляла менее года, а у остальных средняя длительность составила $9,4 \pm 12,5$ лет. Наиболее часто применяемым препаратом был Карбамазепин, который использовался в 51,6% случаев.

Из 131 пациента с одиночными КМ, 76,3% перенесли кровоизлияние. Частота кровоизлияний составляла 2,6 в год при учете первого кровоизлияния и 11,4 в год при исключении первого кровоизлияния. Частота кровоизлияний также варьировалась в зависимости от локализации КМ: 41,6% кровоизлияний пришлось на КМ ствола, 26,4% – на субкортикальные КМ, и 32% – на КМ базальных ганглиев, таламуса и мозжечка.

Средний объем КМ составил $0,73 \pm 0,89 \text{ см}^3$. Наиболее частыми типами КМ по классификации Zabramsky были тип 2 (50,2%) и тип 1 (31,1%). В исследуемой группе 55,2% КМ располагались вблизи венозной ангиомы или расширенной вены.

Показаниями к РХ КМ являются локализация в функционально-значимых областях головного мозга, высокий риск хирургического вмешательства или отказ пациента от хирургического лечения. При множественных КМ выбор мишени производился на основании данных анамнеза, клинического осмотра и дополнительных инструментальных исследований. В 18 случаях проводилось одномоментное РХ лечение нескольких КМ, что выбиралось при наличии подтвержденных кровоизлияний из нескольких КМ или при невозможности определить источник эпилептиформной активности.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1. Клинические исходы

4.1.1. Общие неврологические исходы

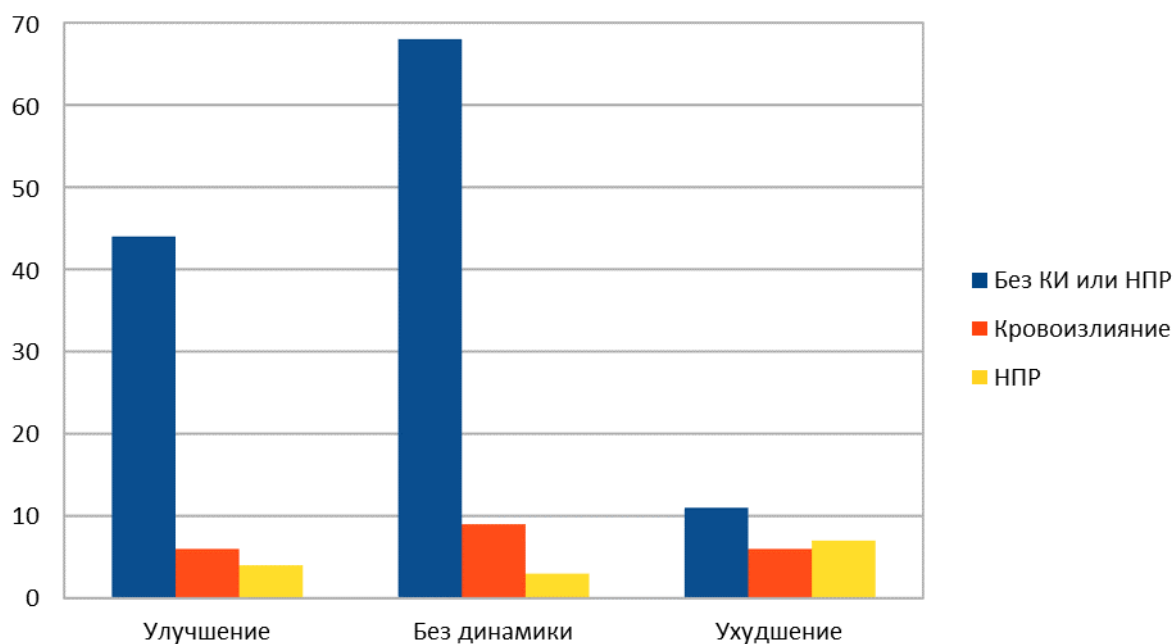
Воздействие на имеющиеся на момент лечения неврологические симптомы заболевания не является целью РХ КМ. Изменения неврологического статуса после облучения могут отражать как естественное течение заболевания (продолжающийся регресс симптоматики после ранее перенесенного кровоизлияния; появление симптоматики в результате повторного кровоизлияния), так и в результате побочного воздействия облучения.

Из 147 пациентов с одиночными облученными КМ (147 облученных очагов) полный неврологический статус после РХ удалось оценить у 123 человек (83,6%). Оставшиеся 24 пациента были недоступны катамнезу. Медиана наблюдения составила 46 месяцев (среднее $66,3 \pm 56,8$ месяцев). У 44 пациентов (35,7%) отмечен частичный или полный регресс симптомов на момент последнего контроля. У 68 пациентов (55,2%) не было отмечено значимой динамики в выраженности клинических симптомов после РХ. Появление новых неврологических симптомов по сравнению с присутствовавшими до РХ было отмечено у 11 пациентов (8,9%), из них у 6 (4,8%) ухудшение было связано с повторным кровоизлиянием из КМ. В оставшихся случаях симптомы были связаны с постлучевыми реакциями. Нарастание выраженности предшествующей симптоматики в первый год после РХ (с условием отсутствия кровоизлияния) отмечено у 14 пациентов (11,3%), что во всех случаях расценивалось как НПР. У 9 пациентов (64,2%) НПР регрессировали к моменту последнего наблюдения. Основную часть НПР составила постлучевая токсичность первой степени (78,6%) и второй степени (21,4%). Постлучевая токсичность 3 и 4 степени в нашей группе не наблюдалась. В исследуемой группе РХ была выполнена 27 бессимптомным пациентам, из них НПР наблюдалась всего в 2 случаях (7,4%).

Радиохирургия была проведена 11 пациентам (6,3%) в возрасте до 18 лет. В данной группе НПР возникли у 1 пациента (9%), различия с группой взрослых

пациентов статистически не значимы (z -тест, $p < 0,05$), что может говорить о безопасности применения методики в детской группе.

На момент последнего контроля была зафиксирована смерть двух пациентов (1,6%) – один пациент имел множественные КМ и умер в результате кровоизлияния из КМ, точная локализация которой не была установлена, второй пациент умер внезапно по неизвестным причинам через 17 лет после РХ. Пяти пациентам (4%) после РХ было выполнено микрохирургическое удаление КМ. В трех случаях операция была связана с недостаточным эффектом (или его отсутствием) РХ в отношении эпилептического синдрома. В одном случае – с повторным кровоизлиянием из облученной КМ: у пациента, перенесшего в возрасте 1 и 3 лет 3 операции по частичному удалению КМ моста (полное удаление так и не было достигнуто) спустя 4 года после РХ КМ моста у пациента произошло повторное кровоизлияние с формированием выраженной симптоматики со стороны ядер ЧН (недостаточность III и VI нервов справа, шаткость), в НМИЦН в 2015 и 2016 годах было выполнено несколько операций по частичному хирургическому удалению КМ – впоследствии после тотального удаления 2016 году пациент был выписан с глазодвигательными нарушениями, гемипарезом и атаксией – данный случай может являться явной иллюстрацией неэффективности частичного хирургического удаления КМ. В оставшемся случае хирургическое удаление было предпринято через 2 года после РХ КМ правой средней ножки мозжечка: решение об удалении КМ было принято по месту жительства по неизвестным показаниям и привело к понижению функционального статуса пациента – левостороннему гемипарезу, центральному парезу лицевого нерва и глазодвигательным нарушениями, которые не регрессировали на момент последнего контроля, несмотря на длительное реабилитационное и консервативное лечение. Клинические исходы радиохирургии и частота постлучевых осложнений представлены на Рисунке 17. У 6% пациентов симптомы частично регрессировали, несмотря на явные МР- или КТ-признаки повторного кровоизлияния.



Примечание – КИ – кровоизлияния

Рисунок 17 – Динамика клинических симптомов после РХ с числом КИ и НПР для каждой группы

Если КМ до РХ проявлялась одним неврологическим симптомом или не проявлялась симптомами вообще, то положительная динамика неврологического статуса после РХ наблюдалась статистически значимо чаще ($p=0.0001$), чем в случаях, когда КМ проявлялась комплексом симптомов. Статистического различия между группами с отрицательным, нейтральным и положительным клиническим исходом по различным характеристикам не обнаружено. Анализируемые параметры и значения p представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Анализ зависимости неврологического исхода от различных параметров (метод Хи-квадрата Пирсона), $N = 123$

Характеристика	Значение p	Наличие значимой зависимости
Пол (М/Ж)	0,9	Нет
Возраст (Менее 36 лет/36 и более лет)	0,2	Нет
Локализация КМ (*)	0,4	Нет
Класс по Zabramski (I/II/III)	0,3	Нет
Количество КМ (Одиночная/Множественные)	0,08	Нет
Количество кровоизлияний (Нет/Одиночное/Множественные)	0,3	Нет

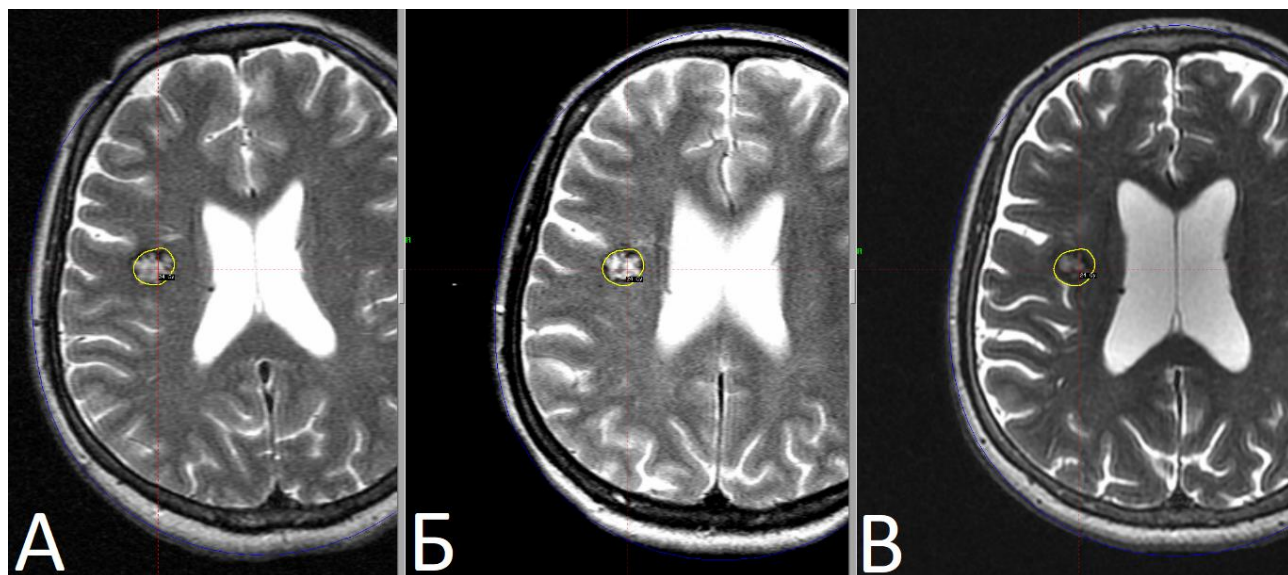
Продолжение таблицы 4

<i>Характеристика</i>	<i>Значение p</i>	<i>Наличие значимой зависимости</i>
Количество симптомов (Нет/Одиночный/Множественные)	0,0001	Да
Объем КМ (Менее 0,34 куб. см / 0,34 и более куб. см)	0,5	Нет
Предписанная доза (Менее 18 Гр / 18 Гр и более)	0,3	Нет
<i>Примечание – * – Субкортикальные/мозжечковые/стволовые/базальные ганглии/таламические</i>		

Далее описан успешный случай РХ КМ, приведший к значительному уменьшению ее размеров спустя 13 лет наблюдения (случай 1).

Клинический случай № 1

Пациентка З., 41 год. Жалобы на головную боль и эпизоды головокружения. При осмотре очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Проведена РХ (предписанная доза 24 Гр по 50% изодозной кривой). После облучения было выполнено 6 контрольных МРТ головного мозга, последнее – спустя 13 лет после РХ. На момент последнего осмотра КМ значительно уменьшилась в размерах, кровоизлияний и постлучевой токсичности отмечено не было. Головная боль, послужившая причиной обращения, не регрессировала (Рисунок 18).



Примечание – А – на момент РХ, Б – через 8 лет и 3 месяца после РХ, В – через 13 лет после РХ отмечается уменьшение объема КМ более, чем на треть

Рисунок 18 – Серии МРТ в режиме T2

Следующий клинический случай иллюстрирует успешную РХ КМ без явного уменьшения ее размеров (случай 2).

Клинический случай № 2

Пациентка, 37 лет. Длительно наблюдалась по месту жительства по поводу КМ моста мозга (обнаружена случайно). В возрасте 37 лет перенесла приступ боли и парестезий в левой половине лица и туловища. При МРТ выявлено кровоизлияние из КМ правой половины моста мозга. В неврологическом статусе через 2 дня после кровоизлияния – поражение чувствительного ядра 5 нерва справа. РХ выполнена через 3 мес после кровоизлияния (предписанная доза 18 Гр по 50% изодозной кривой). К моменту РХ симптоматика практически полностью регрессировала. Выполнено 4 контрольных МРТ головного мозга, последнее – через 5 лет после РХ. На момент последнего осмотра размеры КМ остались без изменений, жалоб нет. Кровоизлияний и постлучевой токсичности отмечено не было. Таким образом, за весь период наблюдения осложнений и кровоизлияний выявлено не было.

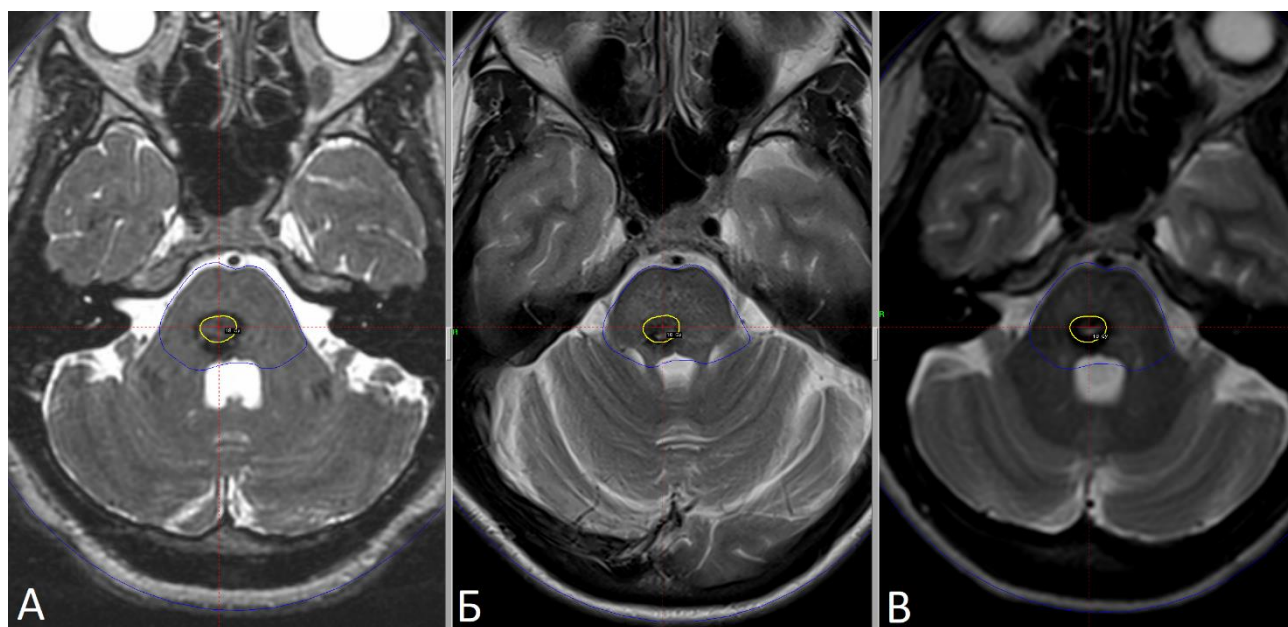
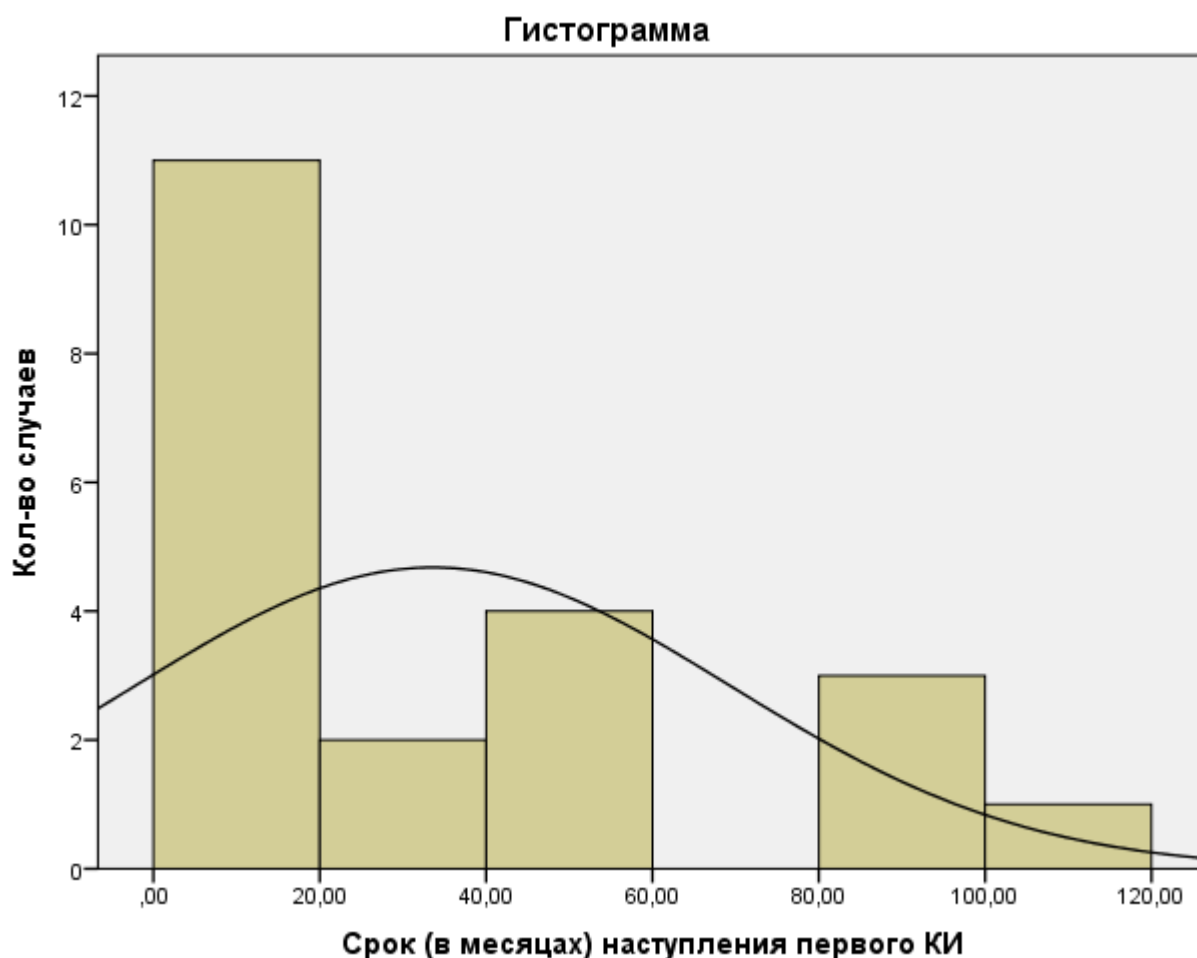


Рисунок 19 – Серию МРТ в режиме T2: **А** – на момент РХ, **Б** – через 3 года и 2 месяца после РХ, **В** – через 5 лет после РХ отмечается стабилизация объема КМ без признаков новых кровоизлияний

4.1.2. Изменения частоты кровоизлияний у пациентов в общей группе

В группе из 131 пациента с одиночными КМ кровоизлияния после РХ произошли в 21 случае (16,3%). Во всех случаях, кроме одного, повторное кровоизлияние было однократным. У одного пациента (0,7%) произошли множественные (3) повторные кровоизлияния из облученной КМ. В двух случаях повторное кровоизлияние стало причиной смерти (1,4%).



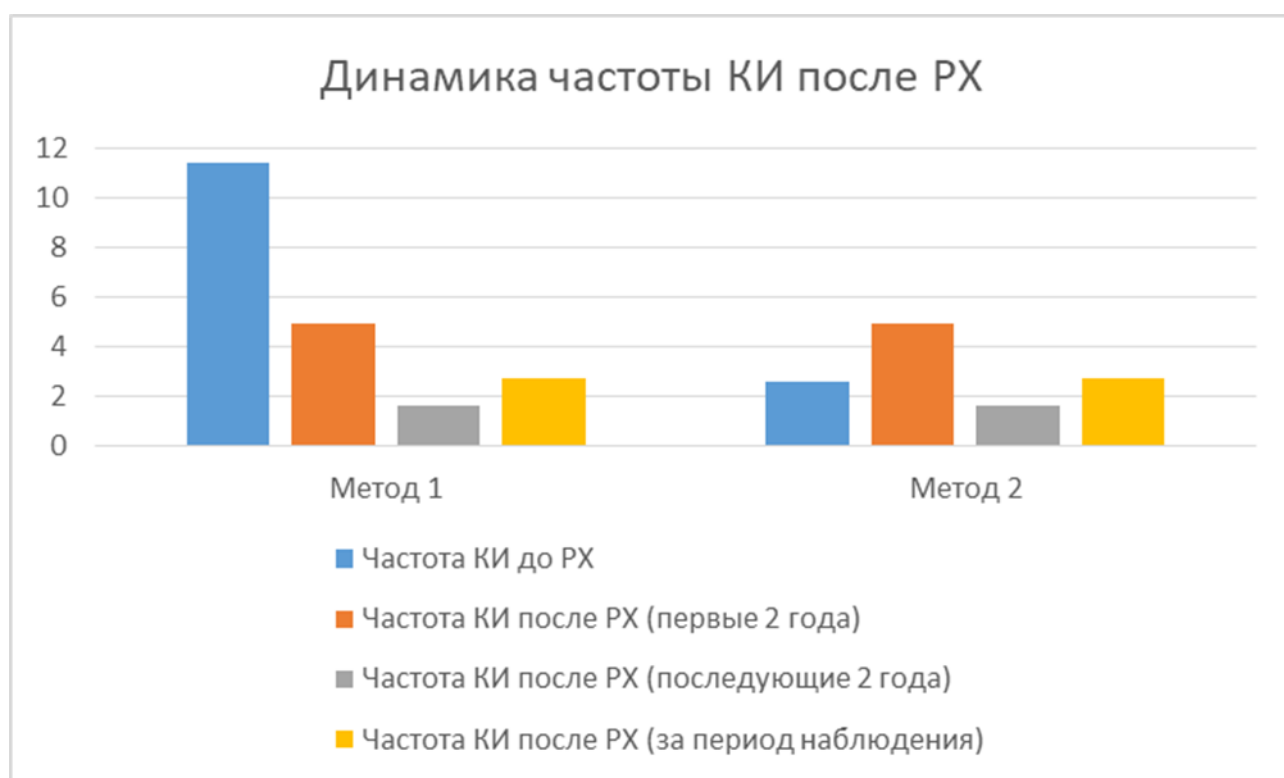
*Примечание – * – КИ – кровоизлияние*

Рисунок 20 – Гистограмма частот кровоизлияний после РХ

Самое раннее повторное кровоизлияние произошло через 2 дня после РХ, самое позднее – через 110 месяцев после РХ. Средний срок наступления повторного кровоизлияния – $33,5 \pm 35,8$ мес, медиана – 18 мес. На Рисунке 20 показано распределение сроков повторного кровоизлияния. Основная часть повторных кровоизлияний произошла в срок до 20 месяцев, с явным снижением количества

кровоизлияний в последующее время. При учете всех кровоизлияний, произошедших после РХ, их общая частота составляет 2,7 кровоизлияния на 100 каверномо-лет (21 кровоизлияние на 756 лет наблюдения). Учитывая отложенный эффект РХ в отношении структуры КМ, нами отдельно проанализировано количество кровоизлияний в первые и последующие 2 года после облучения.

Частота кровоизлияний в первые 2 года после РХ составила 4,96 кровоизлияний на 100 КМ-лет (13 кровоизлияний на 262 года наблюдения). Частота кровоизлияний в последующие 2 года наблюдения составила 1,6 кровоизлияний на 100 КМ-лет (8 кровоизлияний на 494 года наблюдения). Динамика частоты кровоизлияний до и после РХ отображена на Рисунке 21.



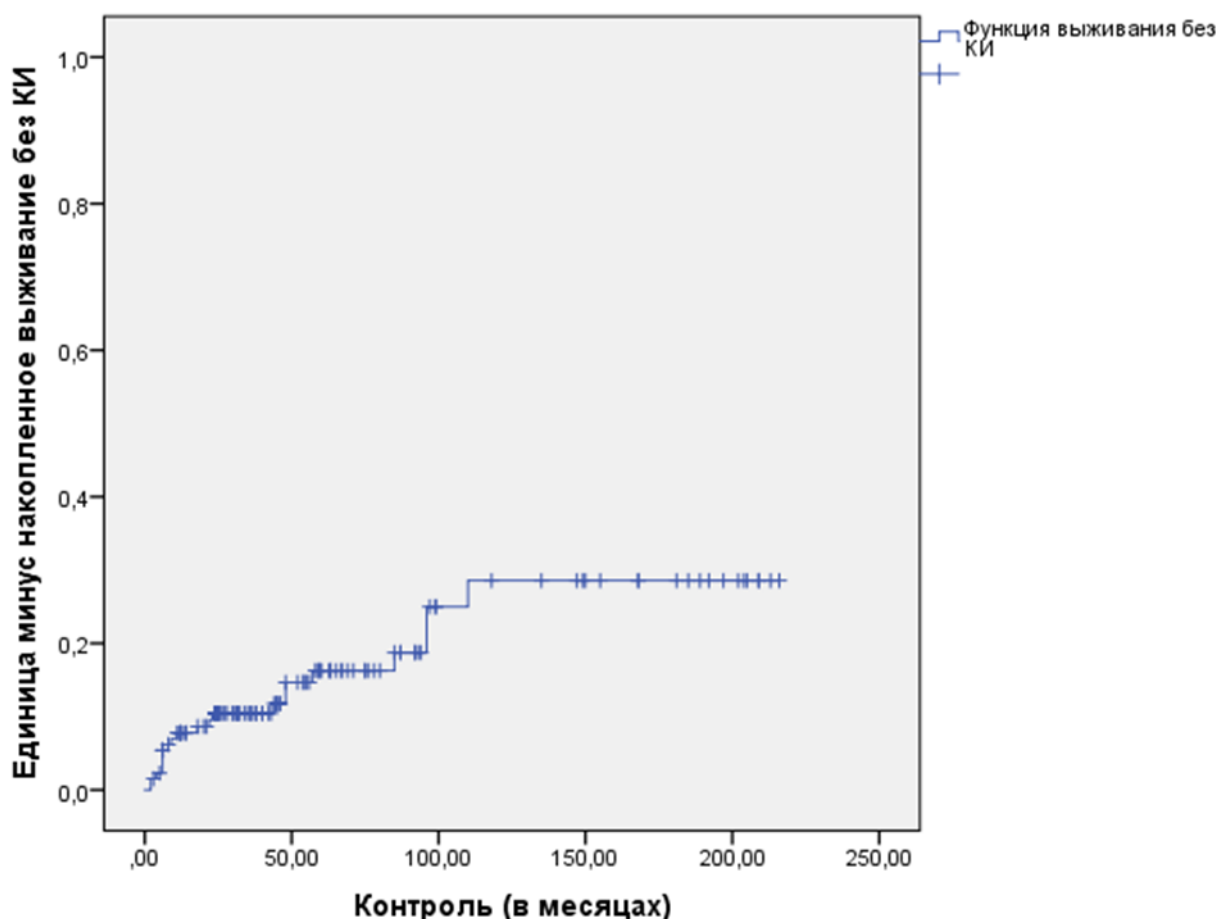
Примечание – КИ – кровоизлияния

Рисунок 21 –Динамика частоты кровоизлияния до и после РХ с использованием различных методов расчета

Приведены два основных метода расчета частоты кровоизлияний до РХ: с учетом первого кровоизлияния (метод 1), который дает более высокие значения частоты кровоизлияний и без учета первого кровоизлияния (метод 2), который, на наш взгляд, дает более точное значение частоты. Данные графического анализа подтверждают изначальную гипотезу об увеличении частоты кровоизлияний

относительно частоты до РХ в первые 2 года после РХ с последующим ее снижением.

Анализ частоты КИ методом построения кривой Каплана – Майера также показал, что вероятность КИ значительно возрастает в первые несколько лет наблюдения, постепенно стабилизируясь в последующие (Рисунок 22).



Примечание – КИ – кровоизлияния

Рисунок 22 – Анализ частоты кровоизлияний методом Каплана – Майера

Анализ зависимости частоты КИ после РХ от различных факторов выявил слабую отрицательную корреляцию между величиной ПД и наличием КИ (т. е. Более высокая ПД коррелирует с отсутствием КИ), что может являться оправданием для использования более высоких ПД при облучении КМ. Подробно результаты анализа представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Анализ зависимости частоты кровоизлияний после РХ от различных характеристик пациентов и лечения (метод Хи-квадрата Пирсона и Ро Спирмена), N = 123

<i>Характеристика</i>	<i>Метод</i>	<i>Значение p</i>	<i>Наличие значимой зависимости</i>
Пол (М/Ж)	Хи-квадрат Пирсона	0,6	Нет
Возраст (Менее 36 лет/36 и более лет)	Хи-квадрат Пирсона	0,8	Нет
Локализация КМ (*)	Хи-квадрат Пирсона	0,5	Нет
Класс по Zabramski (I/II/III)	Хи-квадрат Пирсона	0,08	Нет
Количество КМ (Одиночная/Множественные)	Хи-квадрат Пирсона	0,8	Нет
Количество кровоизлияний (Нет/Одиночное/Множественные)	Хи-квадрат Пирсона	0,1	Нет
Количество симптомов (Есть/Нет)	Хи-квадрат Пирсона	0,4	Нет
Объем КМ	Ро Спирмена	0,8	Нет
Предписанная доза	Ро Спирмена	0,03	Да
<i>Примечание – * – Субкортикальные/мозжечковые/ствола/базальные ганглии/таламические</i>			

Для групп пациентов, облученных низкими, средними и высокими ПД были построены кривые Каплана–Майера с целью определить группу с наименьшей частотой кровоизлияний после РХ. Анализ показал, что группа пациентов, облучавшаяся ПД 18 Гр и более имела наименьший прирост числа КИ за все время наблюдения (Рисунок 23). Этот результат может являться еще одним аргументом в сторону применения высоких ПД при РХ КМ.

4.1.3. Изменения частоты кровоизлияний после радиохирургии одиночных кавернозных мальформаций ствола мозга

В связи с особенным риском возникновения тяжелых кровоизлияний из КМ ствола мозга, факторы риска повторных КИ в 44 случаях РХ каверном ствола были проанализированы отдельно. Всего в данной группе пациентов произошло 7 повторных КИ, 5 из которых – в КМ 1 типа по Zabramski ($p = 0,01$), что может говорить о том, что эта группа пациентов имеет особую склонность к кровоизлияниям – данная зависимость отображена на Рисунке 24.

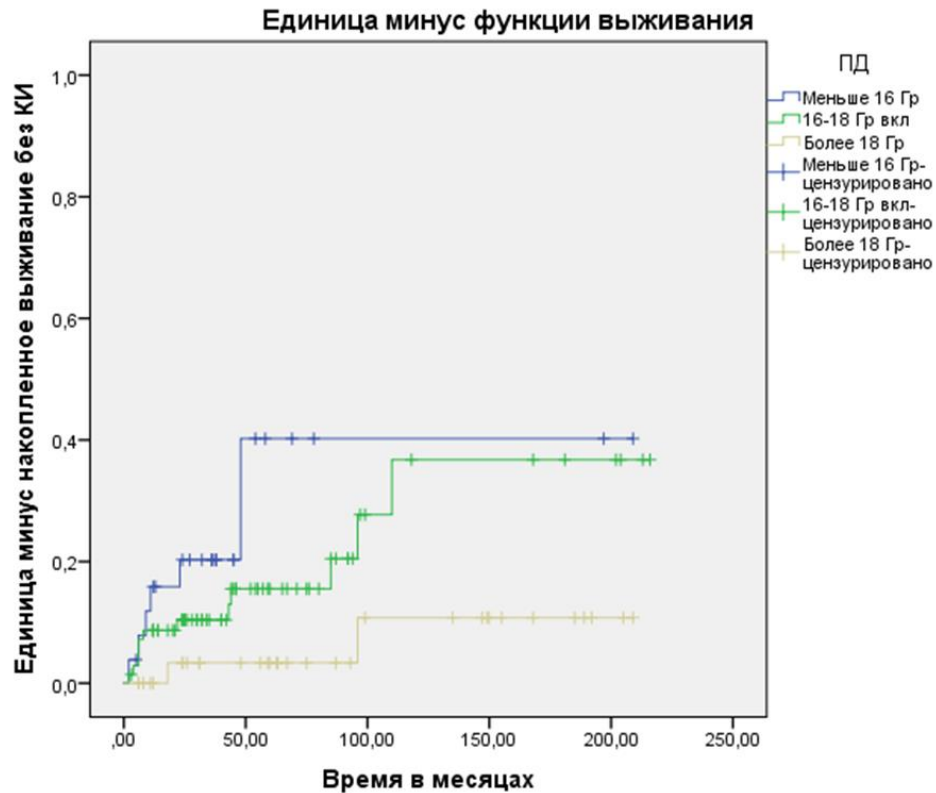


Рисунок 23 – Кривые Каплана – Майера для групп пациентов, облученных низкими (менее 16 Гр), средними (16–18 Гр) и высокими дозами (более 18 Гр)

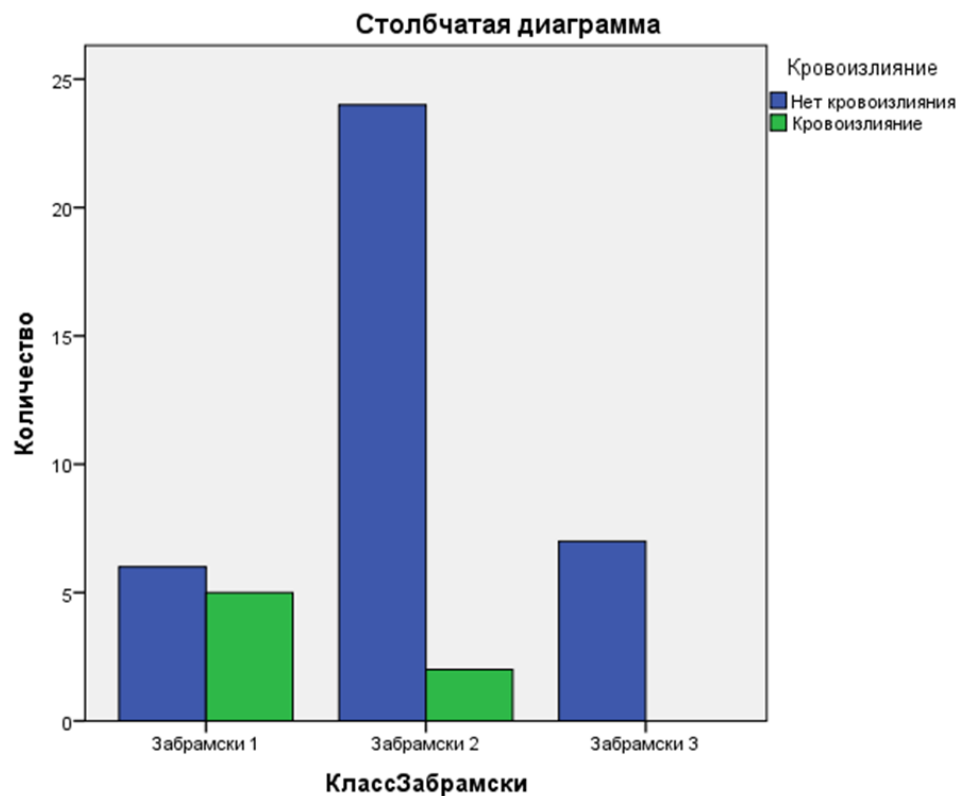


Рисунок 24 – Гистограмма частоты кровоизлияний после РХ при различных типах КМ по классификации Zabramski и соавт.

В анализ включены КМ с и без кровоизлияния в анамнезе. Более подробно анализируемые факторы представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Анализ зависимости частоты КИ после РХ от различных характеристик пациентов и лечения в группе КМ ствола мозга (метод Хи-квадрата Пирсона), N = 54

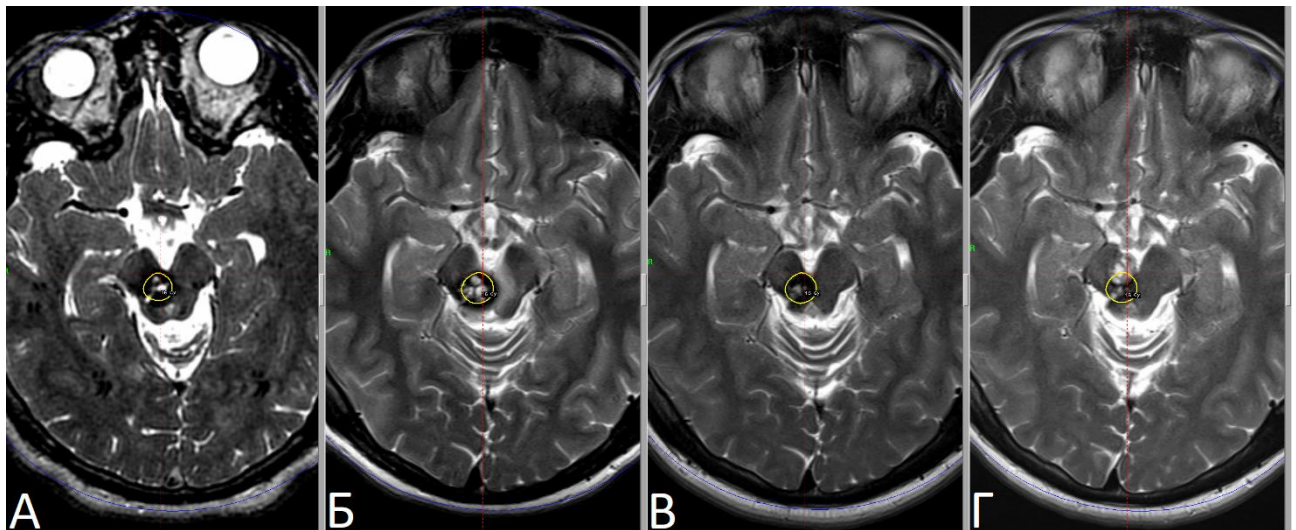
<i>Характеристика</i>	<i>Значение p</i>	<i>Наличие значимой зависимости</i>
Пол (М/Ж)	0,9	Нет
Возраст (менее 36 лет / 36 и более лет)	0,5	Нет
Класс по Zabramski (I/II/III)	0,01	Да
Количество кровоизлияний (Нет/Одиночное/Множественные)	0,1	Нет
Операции до РХ (Было / Не было)	0,4	Нет
Количество симптомов (Есть / Нет)	0,2	Нет
Объем КМ (менее 0,34 куб. см / более 0,34 куб. см)	0,9	Нет
Предписанная доза (менее 18 Гр / более 18 Гр)	0,3	Нет

Описанный ниже случай иллюстрирует повторное кровоизлияние через 9 лет после РХ КМ (случай 3).

Клинический случай № 3

Пациент А., 13 лет. Первое кровоизлияние произошло в возрасте 12 лет: внезапно появилась шаткость при ходьбе, двоение предметов перед глазами, замедление речи, слабость в левой ноге, появилась неловкость в левой руке. Далее появилось поперхивание при глотании. В течение двух недель симптомы частично регрессировали. При объективном обследовании выявлено разностояние глазных яблок по вертикали, при произвольной мимике – отстает угол рта слева, замедленная, нечеткая речь, шаткость в усложненной позе Ромберга, легкая дискоординация в левой руке. По данным МРТ – КМ в области покрышки среднего мозга, в структуре мальформации – признаки кровоизлияния с формированием внутримозговой гематомы. Гематома ствола удалена хирургически. В послеоперационном периоде выросла неврологическая симптоматика: появился полуптоз справа, ограничение движений правого глазного яблока вверх, вниз и кнутри, реакция зрачка на свет справа отсутствовала. По данным контрольного

МРТ головного мозга сохраняются признаки КМ среднего мозга. Спустя 4 месяца после операции проведена РХ (предписанная доза 16 Гр по 47,1% изодозной кривой). Спустя 7 месяцев после РХ отметил нарастание двоения и появление тремора в левой руке. На МРТ выявлена зона перифокального отека. Назначен Дексаметазон на 3 недели. На контрольном МРТ спустя 1 год и 1 месяц после РХ отек регрессировал, в неврологическом статусе отмечен регресс двоения и тремора. Спустя 9 лет после РХ обратился в клинику в связи с нарастанием двоения, тремора в левой руке, шума в ушах и головной боли – на МРТ выявлено повторное кровоизлияние из облученной КМ. Рекомендовано динамическое наблюдение (Рисунок 25). Таким образом, даже через длительный срок после РХ риск кровоизлияния не снижается до нуля.



Примечание – А – КМ ствола справа на момент РХ, Б – спустя 7 месяцев после РХ (постлучевой отек в зоне облучения), В – спустя 1 год и 1 месяц после РХ (после терапии Дексаметазоном отек полностью регрессировал), Г – кровоизлияние из КМ с формированием стволовой гематомы через 9 лет после РХ

Рисунок 25 – МРТ головного мозга в режиме T2

4.1.4. Исходы у пациентов с эпилептическим синдромом

Подробная характеристика группы пациентов с эписиндромом и критерии отбора на РХ описаны в главе 3. Наиболее частым исходом на момент окончания наблюдения в группе пациентов с эпилептическим синдромом стало полное отсутствие приступов на фоне терапии или без нее (Engel I) – 17 случаев (51,5%). Для проведения анализа пациенты были дополнительно разделены на группы с

удовлетворительным исходом (соответствует классам I-II по Engel) и неудовлетворительным исходом (соответствует классам III-IV по Engel). Удовлетворительный исход наблюдался в 19 случаях (57,5%), неудовлетворительный в 14 случаях (42,4%). Распределение пациентов по исходам эпилептического синдрома отображено на Рисунке 26.

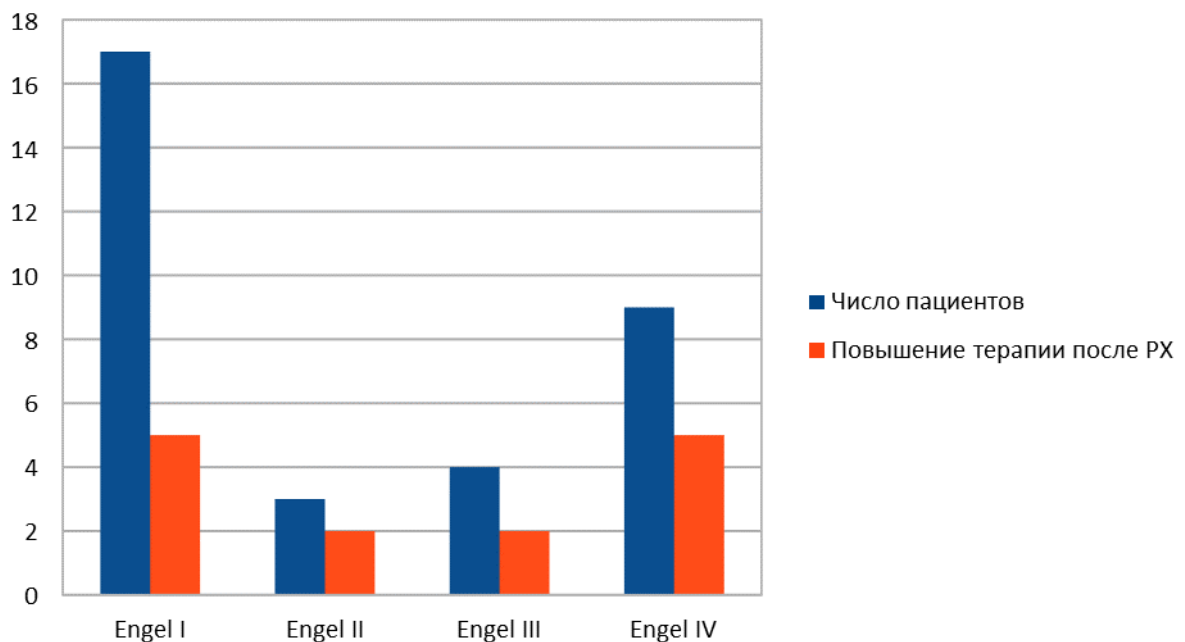


Рисунок 26 – Распределение исходов РХ у пациентов с эпилептическим синдромом в соответствии с классификацией Engel, а также число пациентов, которым после РХ проводилось повышение доз АЭП или смена терапии

В 4 случаях (12,1%) в результате неэффективности РХ было проведено хирургическое удаление КМ субкортикальной локализации – в 1 случае это привело к регрессу эпилептического синдрома с частыми приступами (Engel I), проявлявшимися нарушением речи и замиранием, так как облученная КМ не являлась источником эпилепсии. В оставшихся случаях хирургическое лечение не оказало эффекта (Engel IV) – это были пациенты с редкими и очень редкими приступами, источниками которых являлись КМ субкортикальных локализаций. Первоначальный отказ от операции в этих случаях был связан с желанием пациентов. Все они страдали от моторных монолатеральных приступов со вторичным билатеральным распространением. Неуспех хирургии вероятно связан с длительным сроком существования структурной эпилепсии.

В 14 случаях (42,4%) в ранние сроки после РХ было выполнено повышение дозы противосудорожных препаратов – в 3 случаях (9,6%) это было связано с временным учащением приступов на фоне постлучевых изменений, в остальных случаях повышение дозировок выполнялось либо профилактически по месту жительства, либо по неизвестным причинам. Смена терапии производилась в 4 случаях (12,9%) и была связана либо с неадекватностью первоначальной терапии, либо с целью контроля приступов после РХ. Выделение влияния РХ отдельно на динамику эпилепсии невозможно с учетом особенностей ведения данных пациентов, поэтому нами был проведен анализ комплексного лечения.

В 7 случаях коррекция терапии совместно с РХ оказала положительный эффект на течение эпилепсии (исход Engel I-II), в остальных 7 случаях положительного результата не было (исход Engel III-IV). У 2 пациентов данные о коррекции терапии получить не удалось.

В 5 случаях (15,1%) пациентам удалось полностью отказаться от приема АЭП, остальные пациенты продолжали принимать терапию в исходных дозировках на момент последнего контроля. В 3 случаях данных о статусе противоэпилептической терапии на момент последнего контроля получить не удалось.

Временное учащение эпилептических приступов в первые 6 месяцев после РХ наблюдалось в 3 случаях (9%) – в двух случаях частота уменьшилась по сравнению с исходной без дополнительного лечения, в одном случае вернулась к частоте до РХ.

Обратный эффект – временная ремиссия приступов в первые 6 месяцев с последующим их учащением – наблюдался в двух случаях. В одном случае возобновление припадков было, вероятно, связано с развитием позднего постлучевого отека – стойкой ремиссии удалось достичь после коррекции терапии, во втором случае стойкой ремиссии достичь не удалось – частота приступов возросла по сравнению с частотой до РХ.

У двух пациентов с исходами Engel IV учащение приступов произошло на фоне повторного КИ из облученной КМ. У одного пациента учащение приступов

вероятно связано с развитием постлучевого отека через 6 месяцев после РХ. Из 4 пациентов с постлучевым отеком на МРТ, у двоих зафиксировано полное прекращение приступов, еще у двоих – учащение количества приступов по сравнению с изначальным.

В результате анализа зависимости исхода эпилептического синдрома от различных характеристик КМ и лечения, статистически значимых факторов, влияющих на исход эпилептического синдрома, нами выявлено не было (Таблица 8).

Таблица 7 – Анализ зависимости исхода эпилептического синдрома от различных характеристик пациентов и лечения (метод Хи-квадрата Пирсона и Ро Спирмена), N = 31

<i>Характеристика</i>	<i>Метод</i>	<i>Значение p</i>	<i>Наличие значимой зависимости</i>
Тип припадка*	Хи-квадрат Пирсона	0,2	Нет
Возраст	Ро Спирмена	0,4	Нет
Локализация**	Хи-квадрат Пирсона	0,7	Нет
Частота приступов до РХ по Ремезовой	Хи-квадрат Пирсона	0,3	Нет
Длительность эписиндрома в месяцах	Ро Спирмена	0,9	Нет
Фармакорезистентность (Да/Нет)	Хи-квадрат Пирсона	0,4	Нет
Класс по Zabramski (I/II/III)	Хи-квадрат Пирсона	0,7	Нет
Количество кровоизлияний (Нет/Одиночное/Множественные)	Хи-квадрат Пирсона	0,7	Нет
Объем КМ	Ро Спирмена	0,07	Нет
Предписанная доза	Ро Спирмена	0,9	Нет
<i>Примечание</i> – * – билатеральные/монологические/абсансы/вегетативные; ** – субкортикальные/мозжечковые/стволовые/базальные ганглии/таламические			

Стоит отметить, что для проведения полноценного анализа проявлений структурной эпилепсии у исследуемой группы ретроспективных данных было недостаточно. Частично отсутствовали сведения об адекватности выбора препаратов и их дозировок, а также о приверженности пациентов лечению до и после облучения, что затрудняло оценку влияния терапии на динамику проявлений эпилепсии. В совокупности это делает невозможным отделение эффектов коррекции терапии от эффектов облучения. Вероятно, именно из-за указанных

сложностей, анализ зависимости исхода эпилептического синдрома от различных характеристик и лечения не выявил статистически значимых факторов, влияющих на исход. Для более точного анализа и выводов необходимо проведение проспективных контролируемых исследований, которые включают полный сбор и анализ данных о терапии и динамике состояния пациентов.

4.2. Исходы радиохирургии у пациентов с множественными кавернозными мальформациями

Решение о количестве облучаемых КМ и выбор конкретных образований для РХ принималось консилиумом при участии нескольких специалистов (невролога, радиотерапевта, рентгенолога) и производилось с учетом анамнеза пациента, клинических проявлений КМ, объема, локализации, четкости контуров и рентгенологических признаков прошлых КИ. Приоритет для РХ отдавался КМ глубинной локализации и расположенным в функционально-значимых зонах ГМ, а также КМ с признаками прошлых кровоизлияний. «Точечные» КМ (Zabramski тип IV) как правило не подвергались РХ.

РХ лечение множественных КМ было выполнено 17 пациентам. Средний возраст в данной группе составил $37,5 \pm 13,3$ лет. Средний срок наблюдения составил $38,8 \pm 24,2$ месяца. Среднее число КМ на пациента было $5,6 \pm 4,9$ КМ (медиана – 4 КМ). У двух пациентов число КМ превышало несколько десятков и не подвергалось количественной оценке. Всего было облучено 64 КМ, в среднем $3,7 \pm 2,4$ КМ на пациента (медиана – 3 КМ). Основную часть облученных КМ составляли КМ кортикальной локализации (67,1%). Распределение множественных КМ по локализации представлено на Рисунке 28. Основная часть КМ была классифицирована нами как Zabramski II – 51,5% и Zabramski I – 39%. Основная часть пациентов имела одно КИ в анамнезе – 58,8%. 4 пациента имели множественные КИ в анамнезе – 23,5%, двое пациентов не имели подтвержденного КИ в анамнезе – 11,7%. Один пациент (5,8%) не имел симптомов на момент РХ. 13 пациентов (76,4%) имели различную очаговую неврологическую симптоматику. У 3 пациентов (17,6%) были эпилептические припадки. Двум пациентам (11,7%) до

РХ производилась хирургическая операция: одному из пациентов было произведено удаление двух КМ (ствола и правой теменной доли, на момент удаления новых КМ обнаружено не было) по поводу структурной эпилепсии, другому – удаление КМ правой лобной доли в остром периоде кровоизлияния (на момент удаления было обнаружено еще не менее 8 КМ). Средняя ПД составила $17,7 \pm 5,6$ Гр (медиана – 18 Гр). Средний объем облученной КМ составил $0,39 \pm 0,5$ куб. см (медиана – 0,13 куб. см). В одном случае пациенту производилось облучение в два сеанса в связи с наличием множественных симптоматических КМ с признаками КИ.

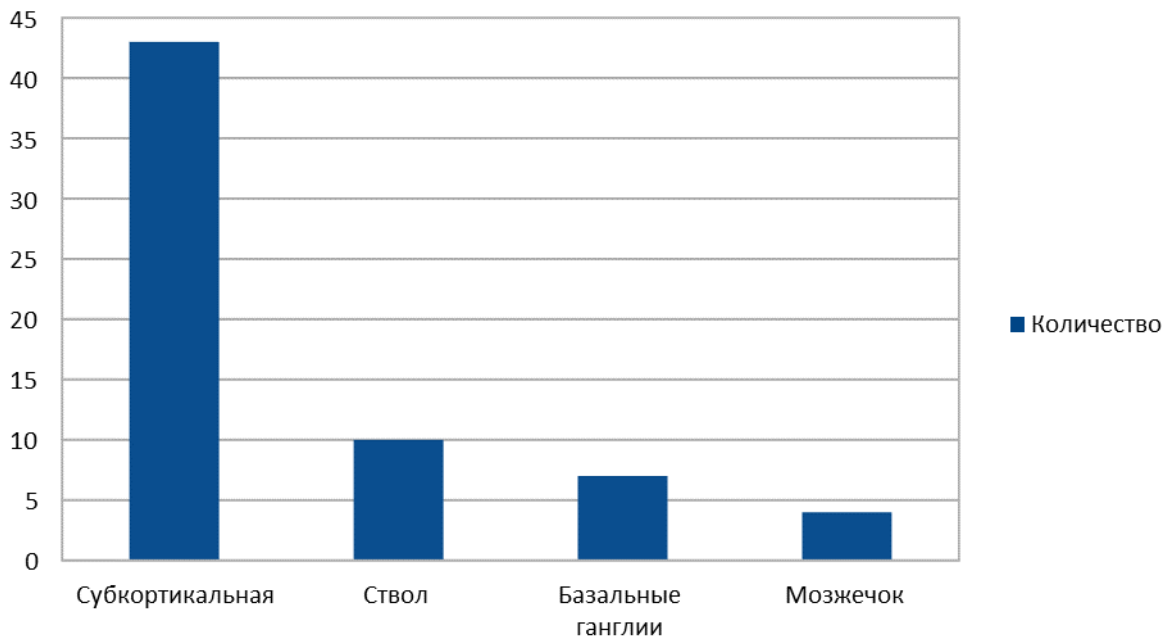


Рисунок 27– Распределение локализации облученных КМ у пациентов с множественными образованиями

Катамнез удалось проследить у 14 пациентов (82,3%). Отсутствие кровоизлияний из облученных и необлученных КМ, а также стабилизация либо улучшение клинических симптомов наблюдалось у 12 пациентов (70,5%). Повторные КИ зафиксированы у 4 пациентов (23,5%) – из облученных КМ в двух случаях, из необлученных – также в двух случаях. Клиническое ухудшение наблюдалось у 2 пациентов (11,7%) – в обоих случаях за счет КИ из облученной КМ. У пациента с изначальным эпилептическим синдромом это привело к учащению припадков. Хирургическому лечению после РХ подверглись 2 пациента

(11,7%) – ни в одном случае удалению не подверглись облученные КМ (кровоизлияния возникли из других КМ, которые были удалены). Временные НПР были зафиксированы у двух пациентов (11,7%). Из вышеуказанных наблюдений можно сделать вывод, что эффективность множественных КМ растет вместе с количеством облученных образований. При этом возможность облучить сразу большое число КМ (хирургическое удаление которых сопровождалось бы высоким риском осложнений и технической сложностью) повышает вероятность контроля кровоизлияний.

Клинический случай № 4

Пациентка М., 50 лет. Проходила обследование в связи с постоянной головной болью. При осмотре неврологом очаговой симптоматики обнаружено не было. Нейроофтальмологической симптоматики не выявлено. По данным МРТ головы выявлено не менее 3 образований, по характеристикам соответствующих КМ: в области височно-теменного стыка слева – размером до 1,6 см в максимальном измерении, с признаками небольшого кровоизлияния в структуре каверномы; в глубоких отделах правой лобной доли – размером примерно 0,8 см, без признаков кровоизлияний; в медиальных отделах правой лобной доли кортикально – размером несколько миллиметров, без признаков кровоизлияний. Не исключалось наличие других, более мелких КМ, что было подтверждено по данным топометрической предоперационной МРТ, при которой всего визуализировано 8 КМ. Все КМ были включены в объём облучения (предписанная доза 18 Гр для крупных КМ и 20 Гр для небольших). Пациентка выполнила 4 контрольных МРТ, последнее из которых – через 5 лет после РХ. Отмечена стабилизация либо уменьшение объема всех облученных каверном, с признаками частичной облитерации каверномы в левой височной доле. Кровоизлияний не было. Постлучевых осложнений не выявлено. В неврологическом статусе нарастания симптоматики не отмечалось (Рисунки 28, 29) – на одном срезе на Рисунке максимум возможно отобразить 4 облученные КМ.

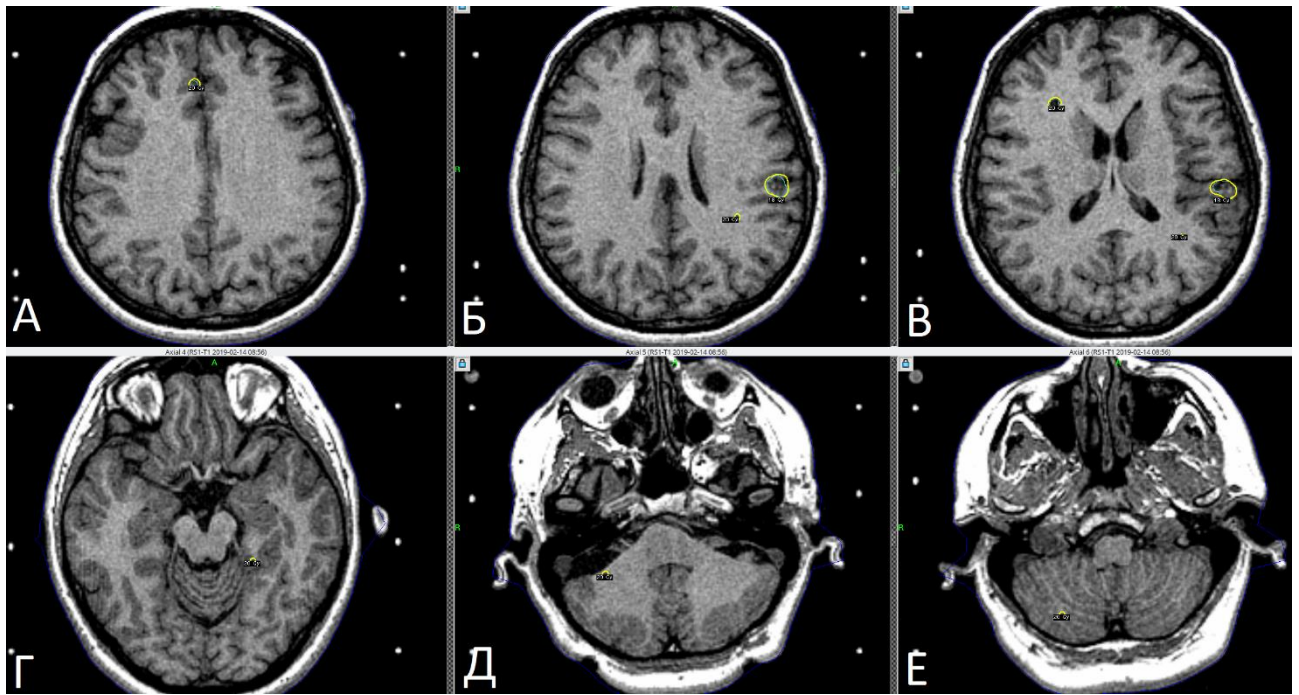


Рисунок 28 – (А–Е). МРТ в режиме Т1: Подготовленные к облучению 8 КМ из случая № 4

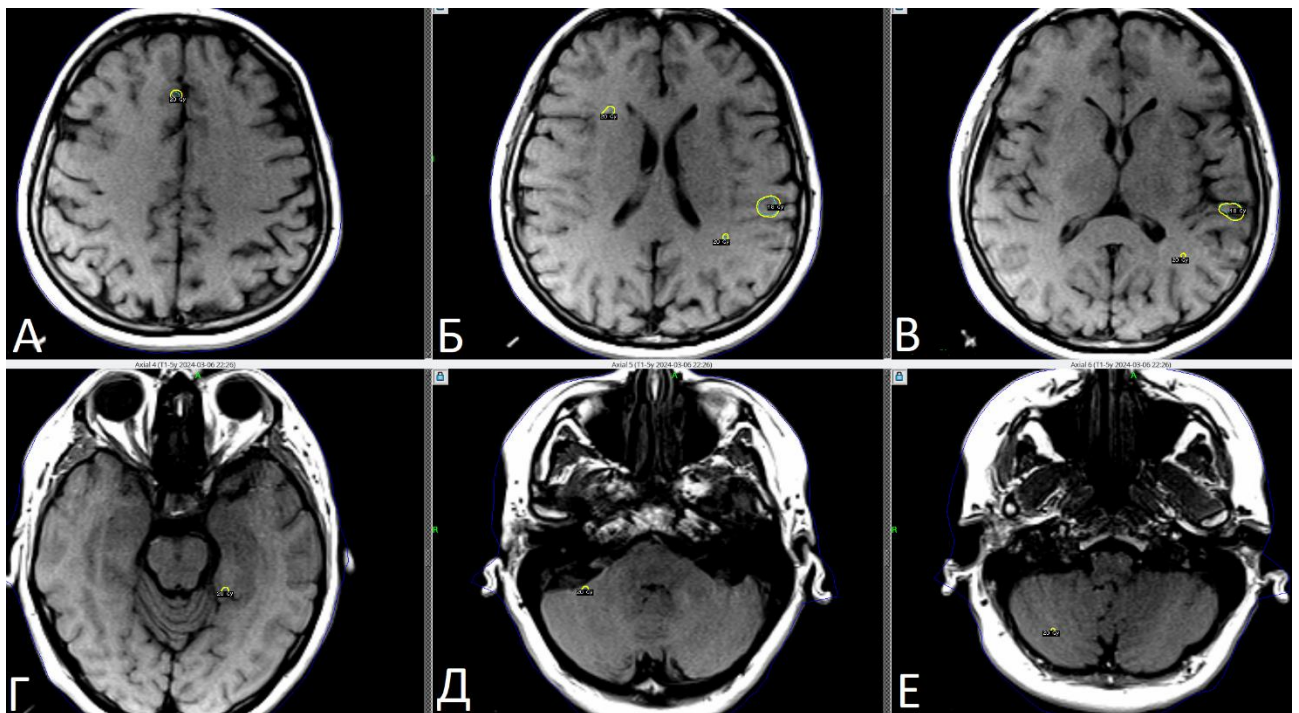
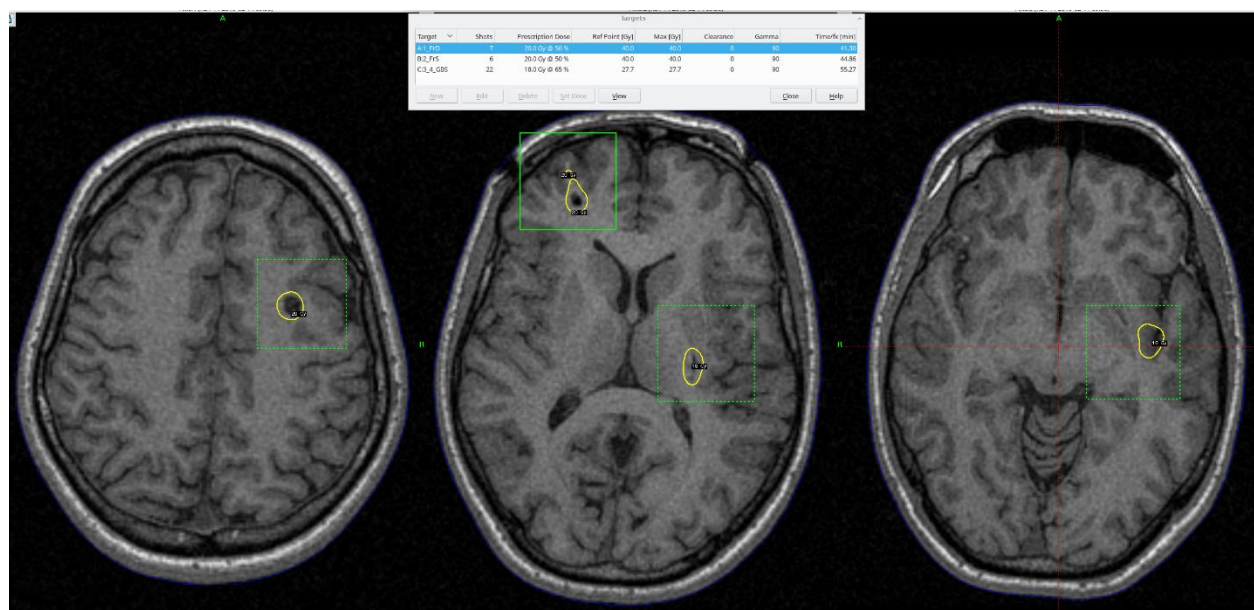


Рисунок 29 – (А–Е). МРТ в режиме Т1: стабильное состояние 8 облученных КМ из случая № 4

Зависимости исходов РХ от характеристик пациентов и КМ проследить не представляется возможным, так как большое количество мишеней для РХ и

связанные с ними особенности дозового распределения не позволяют провести достоверный статистический анализ (Рисунок 31).



Примечание – Желтым цветом отмечено дозовое распределение для ПД. Зеленые квадраты – матрицы, применяемые для расчета дозовой нагрузки. В таблице сверху указаны количество мишеней, ПД и ПИ

Рисунок 30 – План облучения множественных (4) КМ

4.3. Клинические и рентгенологические осложнения после радиохирургии кавернозных мальформаций

4.3.1. Анализ нежелательных постлучевых реакций после радиохирургии в группе одиночных кавернозных мальформаций в общей группе

НПР в виде нарастания клинических симптомов, не связанных с кровоизлиянием выявлены в 14 случаях (10,7%). Рентгенологическая картина в виде перифокального отека была выявлена у 18 пациентов, некроза – у 2. Анализ 14 случаев НПР в исследуемой когорте не выявил статистически значимой взаимосвязи между характеристиками пациентов и лечения и частотой НПР. Результаты анализа представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Анализ зависимости частоты НПР после РХ от характеристик пациентов и лечения в общей когорте (метод Хи-квадрата Пирсона и Ро Спирмена), N = 123

<i>Характеристика</i>	<i>Метод</i>	<i>Значение p</i>	<i>Наличие значимой зависимости</i>
Пол (М/Ж)	Хи-квадрат Пирсона	0,7	Нет
Возраст	Ро Спирмена	0,8	Нет
Локализация КМ (*)	Хи-квадрат Пирсона	0,2	Нет
Класс по Zabramski(I/II/III)	Хи-квадрат Пирсона	0,9	Нет
Количество КМ (Одиночная/Множественные)	Хи-квадрат Пирсона	0,8	Нет
Количество кровоизлияний (Нет/Одиночное/Множественные)	Хи-квадрат Пирсона	0,9	Нет
Операции до РХ (Была/Не было)	Хи-квадрат Пирсона	0,2	Нет
Количество симптомов (Есть/Нет)	Хи-квадрат Пирсона	0,5	Нет
Объем КМ	Ро Спирмена	0,1	Нет
Предписанная доза	Ро Спирмена	0,04	Да
<i>Примечание – * – Субкортикальные/мозжечковые/стволовые/базальные ганглии/таламические</i>			

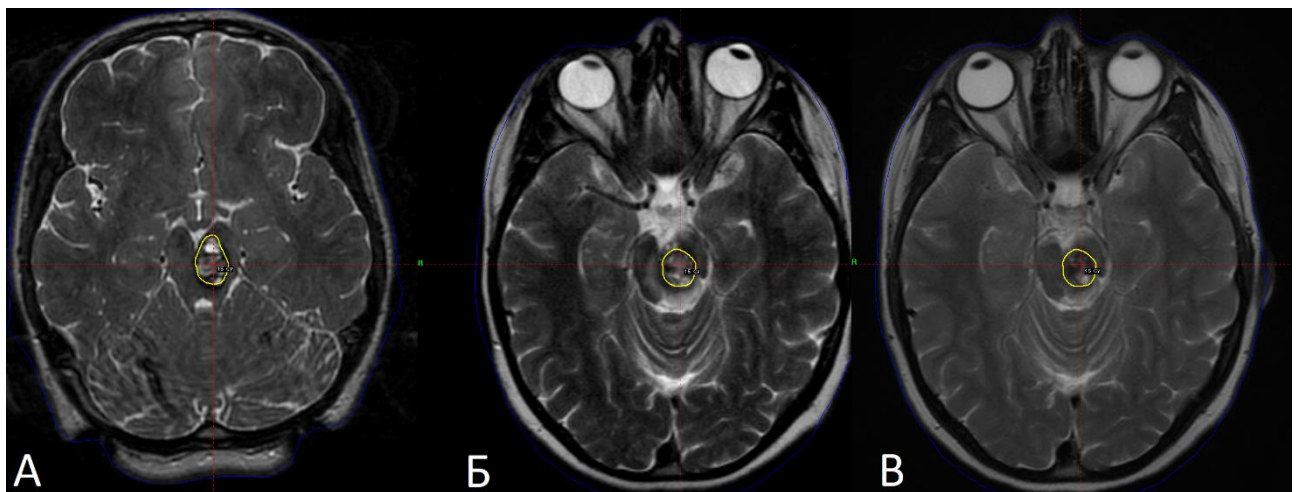
В случаях большого объема КМ и близости критических структур пациентам непосредственно после РХ выполнялась инъекция 4 мг Дексаметазона внутримышечно для профилактики постлучевых осложнений.

Всем 4 пациентам с НПР проводилась терапия явлений постлучевой токсичности в соответствии с рекомендациями путем назначения курса терапии Дексаметазоном в дозе от 4 до 12 мг в сутки на период от 7-го до 21-го дня. При неэффективности терапии Дексаметазоном (которая определялась как отсутствие регресса неврологической симптоматики через 21 день гормональной терапии), назначалась терапия Бевацизумабом в дозе 3 мг на кг внутривенно (от 3 до 6 введений).

Пациентам с эпилептическим синдромом после РХ при оценке противосудорожной терапии как неадекватной (не обеспечивавшей достаточный контроль приступов), либо при учащении приступов в ранний период (до 3 месяцев) после РХ, проводилась коррекция дозы противосудорожных средств.

Клинический случай № 5

Пациентка Г., 23 года. За год до обращения отметила эпизод потери сознания. Госпитализирована по СМП. По данным КТ выявлена гематома покрышки среднего мозга. В клинической картине – парез в правой руке и глазодвигательные нарушения. На МРТ на фоне острой гематомы выявлена кавернозная мальформация. В динамике отмечается частичный лизис кровоизлияния, чётко дифференцируется контур кавернозной ангиомы в покрышке среднего мозга, больше слева. Размеры мальформации – $17 \times 14 \times 15$ мм. Через 6 месяцев после кровоизлияния проведена стереотаксическая радиохирургия на аппарате Гамма-нож (ПД 15 Гр по 50% изодозной кривой). Через 6 месяцев после РХ отметила нарастание двоения и слабости в руке. По данным контрольной МРТ головы на фоне стабильного состояния облучённой КМ отмечается появление умеренно выраженного перифокального отёка вокруг нее. Назначен Дексаметазон на 3 недели. В связи отсутствием клинической динамики, Дексаметазон продлен еще на 2 недели. На МРТ головы спустя год после РХ наблюдается регресс перифокального отека. Неврологический статус пациентки возвратился на дооперационный уровень (Рисунок 31).

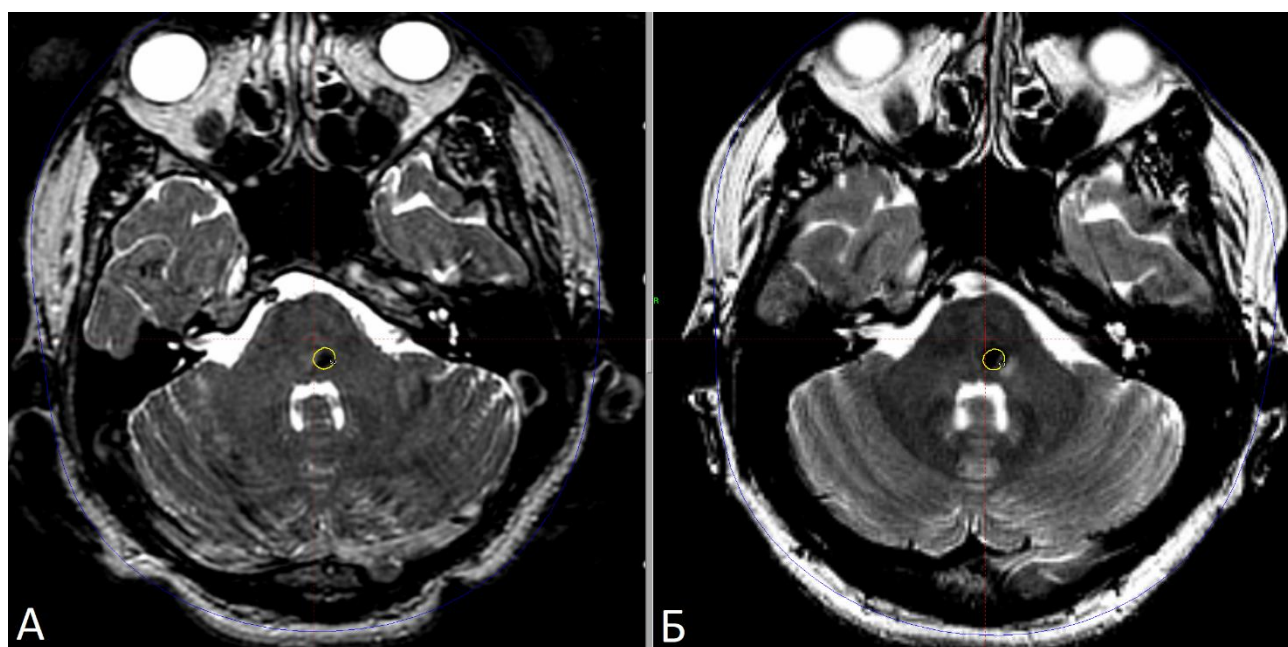


Примечание – А – КМ левой ножки ствола мозга, подготовленная к облучению, Б – развитие перифокального отека вокруг облученной КМ через 7 месяцев после РХ, В – регресс перифокального отека спустя 1 месяц консервативной терапии (через 8 месяцев после РХ)

Рисунок 31 – МРТ головного мозга в режиме T2

Клинический случай № 6

Пациент Ф., 31 год. Госпитализирован в связи с приступом головной боли и онемением лица справа. На МРТ головы выявлено кровоизлияние из КМ в области Варолиева моста слева. Через год проведена РХ (ПД 18 Гр по 50% изодозной кривой). При первом контрольном исследовании через год после РХ отмечается нарастание зоны перифокального отека вокруг облученной КМ. В связи с отсутствием клинических симптомов медикаментозное лечение не назначалось. Спустя 8 лет после РХ при контрольном осмотре пациент так же не отмечал появления новых симптомов. В дальнейшем данных о контрольных МРТ пациента не поступало (Рисунок 32).



Примечание – А – КМ ствола головного мозга, подготовленная к облучению, Б – зона перифокального отека вокруг облученной КМ через 6 месяцев после РХ

Рисунок 32 – МРТ головного мозга в режиме T2

4.3.2. Анализ нежелательных постлучевых реакций после РХ в группе одиночных кавернозных мальформаций ствола мозга

НПР в виде нарастания клинических симптомов, не связанных с кровоизлиянием выявлены в 4 случаях (7,4%) после РХ КМ ствола. Данные о рентгенологических проявлениях в виде постлучевого отека получены у 2 пациентов.

В группе КМ ствола мозга была выявлена статистически значимая зависимость между объемом КМ и частотой НПР ($p = 0,004$). Объем КМ более 0,34 куб. см приводил к увеличению числа осложнений в исследуемой группе (все осложнения в группе КМ ствола произошли в случаях, когда объем КМ превышал данный объем, $p = 0,03$, $OR = 1,3$), что может являться аргументом для ограничения применения РХ для КМ данных объемов. Результаты анализа представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Анализ зависимости частоты НПР после РХ каверном ствола мозга от различных характеристик пациентов и лечения (метод Хи-квадрата Пирсона и Ро Спирмена), $N = 54$

<i>Характеристика</i>	<i>Метод</i>	<i>Значение p</i>	<i>Наличие значимой зависимости</i>
Пол (М/Ж)	Хи-квадрат Пирсона	0,9	Нет
Возраст	Ро Спирмена	0,5	Нет
Класс по Забрамски (I/II/III)	Хи-квадрат Пирсона	0,9	Нет
Количество кровоизлияний (Нет/Одиночное/Множественные)	Хи-квадрат Пирсона	0,5	Нет
Операции до РХ (Была/Не было)	Хи-квадрат Пирсона	0,6	Нет
Количество симптомов (Есть/Нет)	Хи-квадрат Пирсона	0,7	Нет
Объем КМ	Ро Спирмена	0,004	Да
Предписанная доза	Ро Спирмена	0,6	Нет

4.4. Рентгенологические исходы после радиохирургии кавернозных мальформаций

Данные об анализируемой группе пациентов и проведенном лечении представлены в Таблице 10.

4.4.1. Динамика состояния кавернозных мальформаций

Объем КМ на момент последнего обследования не изменился в 35 случаях (52,2%), уменьшились в 23 случаях (34,3%), увеличились в 9 случаях (13,4%).

Таблица 10 – Характеристики группы пациентов, анализируемой по рентгенологическим исходам

<i>Хар-ка пациентов</i>	<i>N/среднее</i>	<i>%/Диапазон</i>
Пол		
М	24	35,80%
Ж	43	64,20%
Возраст на момент СРХ	37,2±15,2	9–70
Локализация КМ		
Субкортикально	19	28.3%
Базальные ганглии	16	26.8%
Ствол	20	29.8%
Мозжечок	12	17.9%
Объем мишени (см³)	0,835±1	0,01–5,2
Класс по Zabramsky		
I	6	9,10%
II	44	65,60%
III	17	25,30%
IV	0	0,00%
Венозная ангиома рядом в зоне облучения		
Да	36	53,70%
Нет	31	46,30%
Предписанная доза		
15 Гр	11	16,40%
16 Гр	14	20,80%
17 Гр	1	1,40%
18 Гр	12	17,90%
20 Гр	14	20,80%
22 Гр	2	2,90%
24 Гр	5	7,40%
25 Гр	7	10,40%
26 Гр	1	2,00%
Предписанная изодоза	50,4±5.6%	35–69,8%

4.4.2. Нежелательные постлучевые реакции

Удалось собрать данные о рентгенологических исходах после РХ у 67 пациентов из 123 (54,5%). Средний срок наблюдения составил $34,7 \pm 33,1$ месяцев (от 6 месяцев до 6 лет). Рентгенологические признаки постлучевого отека выявлены в 19 случаях (28,3%), постлучевого некроза – в 2 случаях (2,9%).

Двенадцать описанных дозиметрических показателей, представленных в Таблице 2 проанализированы методом симультанной пошаговой бинарной логистической регрессии для исхода «постлучевой отек» (Таблица 5). Расшифровка обозначений представлена в Таблице 1 в главе «Материал и методы».

Значимыми предикторами в данном анализе являлись: IDmin, ID50, EDmin, ED50, M08Gy, M12Gy ($OR > 1$, $p < 0,05$). Предикторы IDmin, ED50, M12Gy вышли за рамки доверительного интервала. Чувствительность модели составила 92%, специфичность – 75% по таблице классификаций. R-квадрат Нэйджелкерка – 0,686, R-квадрат Кокса и Снеллена – 0,515, критерий согласия Хошмера – Лемешова – 0. Степень согласия была интерпретирована нами как высокая. Значимость предикторов в модели вероятно была занижена в результате ошибки мультиколлинеарности (тест толерантности и VIF-тест). Результаты анализа представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты регрессионного анализа для группы описанных дозиметрических показателей

	В	Среднеквадратическая ошибка	Вальд	ст.св.	Значимость	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)	
							Нижняя	Верхняя
Шаг 1 ^a								
<u>IDMIN</u>	1,418	,579	6,006	1	,014	4,128	1,328	12,827
IDMAX	-1,358	3,313	,168	1	,682	,257	,000	170,139
<u>ID50</u>	-2,026	,898	5,088	1	,024	,132	,023	,767
EDVOL	4,433	5,839	,576	1	,448	84,154	,001	7861146,357
<u>EDMIN</u>	-1,073	,459	5,463	1	,019	,342	,139	,841
EDMAX	,779	3,331	,055	1	,815	2,180	,003	1490,916
<u>ED50</u>	2,604	1,055	6,088	1	,014	13,518	1,708	106,969
EV12GY	-1,973	6,781	,085	1	,771	,139	,000	82192,348
HS12GY	-2,062	3,928	,276	1	,600	,127	,000	280,602
<u>M08GY</u>	-5,079	2,325	4,774	1	,029	,006	,000	,593
<u>M12GY</u>	7,439	3,343	4,953	1	,026	1701,761	2,430	1191855,291

Примечание – * – подчеркнуты статистически-значимые показатели

Модель была проверена с помощью ROC-анализа – площадь под кривой составила 0.9, что говорит о высокой надежности модели (Рисунок 34). Данные были повторно проанализированы путем обратной и прямой пошаговых бинарных логистических регрессий – ID 50 также был определен как наиболее значимый предиктор развития постлучевого отека.

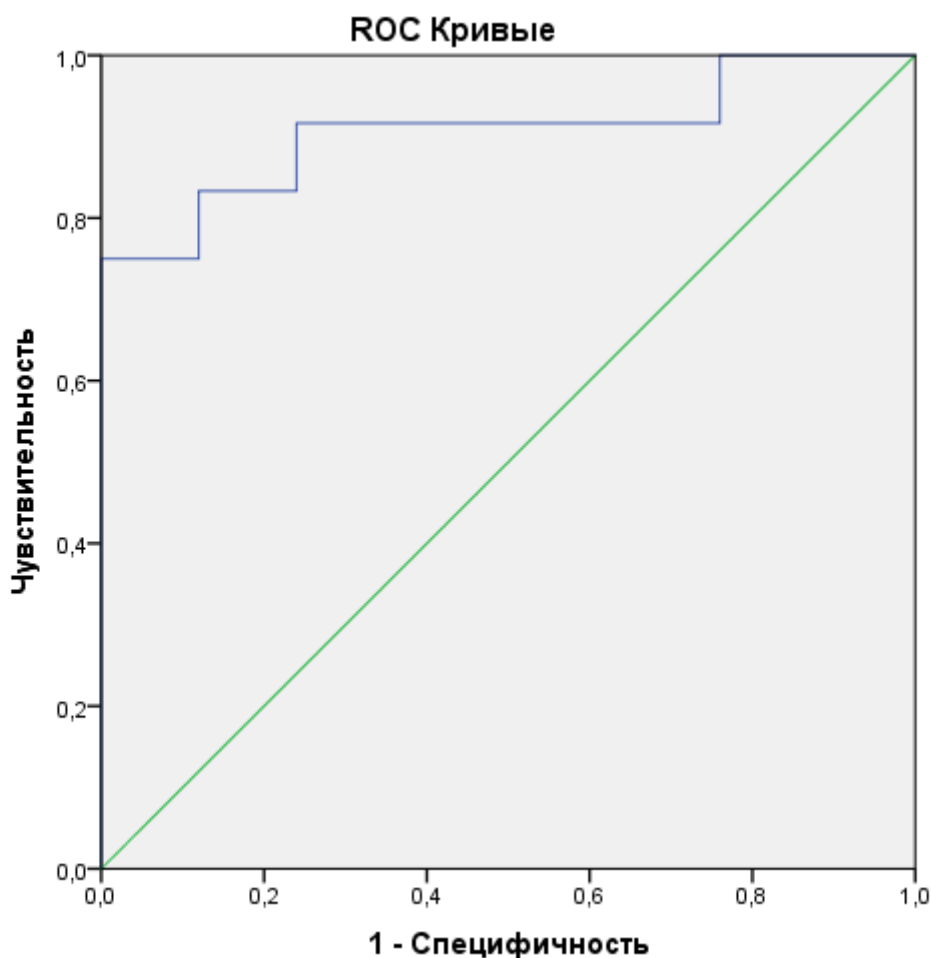


Рисунок 33 – Данные ROC-анализа для представленной регрессионной модели

Регрессионный анализ не удалось провести для таких осложнений, как постлучевой некроз, гидроцефалия и кровоизлияния после РХ из-за малого числа или отсутствия данных явлений. Два наблюдения постлучевых некрозов отмечены у пациентов, пролеченных ПД 20 и 22 Гр.

4.5. Новообразование КМ после РХ

Большинство КМ, которые принято называть радиоиндуцированными после РХ, не могут считаться таковыми в соответствии с критериями радиоиндуцированных образований по Сахан и соавт., так как их гистология не отличается от гистологии облученной КМ [118]. Тем не менее, этот термин часто применяется в различных исследованиях [74]. Возникновение радиоиндуцированных КМ в основном связывается со стандартной лучевой терапией злокачественных образований. Случаи радиоиндукции КМ после РХ носят анекдотический характер [74]. В группе одиночных КМ появление новых после облучения было зафиксировано у 3 пациентов. Только в одном случае новая КМ возникла в пределах облучаемой области – у данного пациента нельзя исключить образование КМ *de novo*, не связанного с лучевым лечением. В группе множественных КМ зафиксировано 2 случая увеличения числа КМ – ни в одном из них новые очаги не располагались в зоне облучения, что позволяет говорить об их спорадическом, а не радиоиндуцированном происхождении. Малое количество случаев увеличения числа КМ после РХ не позволяет провести статистический анализ возможной зависимости их появления от каких-либо факторов

Заключение по четвертой главе

Радиохирургия (РХ) кавернозных мальформаций (КМ) не ставит своей целью воздействие на существующие неврологические симптомы. Изменения неврологического статуса после облучения могут отражать как естественное течение заболевания, так и побочные эффекты облучения. Из 147 пациентов с одиночными облученными КМ, полный неврологический статус после РХ удалось оценить у 123 человек (83,6%). У 35,7% пациентов отмечен частичный или полный регресс симптомов, у 55,2% не было значимой динамики, а у 8,9% появились новые неврологические симптомы, связанные с повторным кровоизлиянием или постлучевыми реакциями. У 11,3% пациентов наблюдалось нарастание выраженности предшествующей симптоматики в первый год после РХ, что расценивалось как нежелательные постлучевые реакции (НПР). У большинства пациентов с НПР симптомы регрессировали к моменту последнего наблюдения.

Постлучевая токсичность в основном была первой и второй степени. В группе из 131 пациента с одиночными КМ, кровоизлияния после РХ произошли в 16,3% случаев. Частота кровоизлияний в первые два года после РХ была выше, чем в последующие годы. Анализ частоты кровоизлияний показал, что их частота снижается со временем после РХ. У пациентов с эпилептическим синдромом полное отсутствие приступов на фоне терапии или без нее наблюдалось в 51,5% случаев. Удовлетворительный исход наблюдался в 57,5% случаев, а неудовлетворительный – в 42,4%. Временное учащение эпилептических приступов в первые шесть месяцев после РХ наблюдалось в 9% случаев.

Решение о количестве облучаемых КМ принималось с учетом анамнеза пациента, клинических проявлений и рентгенологических признаков. У большинства пациентов с множественными КМ наблюдалась стабилизация или улучшение клинических симптомов после РХ. Повторные кровоизлияния зафиксированы у 23,5% пациентов, а клиническое ухудшение – у 11,7%. Нежелательные постлучевые реакции (НПР) в виде нарастания клинических симптомов, не связанных с кровоизлиянием, выявлены в 10,7% случаев. Рентгенологическая картина в виде перифокального отека была выявлена у 28,3% пациентов, а некроза – у 2,9%. Анализ НПР не выявил статистически значимой взаимосвязи между характеристиками пациентов и лечения и частотой НПР. Объем КМ на момент последнего обследования не изменился в 52,2% случаев, уменьшился в 34,3% и увеличился в 13,4%. Рентгенологические признаки постлучевого отека выявлены в 28,3% случаев, а постлучевого некроза – в 2,9%. В группе одиночных КМ появление новых КМ после облучения было зафиксировано у 3 пациентов. В группе множественных КМ зафиксировано 2 случая увеличения числа КМ, но новые очаги не располагались в зоне облучения, что позволяет говорить об их спорадическом происхождении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема радиохирургического лечения каверном остается предметом обсуждения в мировой литературе уже на протяжении трех десятилетий: первый опыт такого лечения относится к 1995 году прошлого века, а в последние 10 лет ежегодно появляется в среднем около 15 публикаций, посвященных этой теме. Только за 2024 год было опубликовано 36 оригинальных работ, касающихся результатов радиохирургического лечения КМ. Причин такого интереса к проблеме несколько.

Во-первых, сохраняется, и даже возрастает, устойчивый поток пациентов с клинически проявившимися каверномами ЦНС, требующих лечения, но имеющих, в связи с локализацией, высокий риск осложнений микрохирургического вмешательства, хотя в целом не оспаривается тот факт, что микрохирургическое лечение является золотым стандартом для этих образований. Этот рост связан с повсеместной доступностью и повышением качества МР-диагностики [83].

Во-вторых, меняются технологические возможности радиохирургии, которые позволяют повышать точность облучения и снижать частоту негативных постлучевых эффектов, что, в свою очередь, расширяет показания к этому методу лечения.

В-третьих, существуют группы больных, у которых имеются объективные либо субъективные причины для отказа от микрохирургического лечения, не связанные с локализацией патологического образования (высокий риск общей анестезии, множественность каверном, несогласие пациента на прямое хирургическое вмешательство и др.).

В НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко радиохирургическое лечение каверном проводится с 2008 года, и количество ежегодно пролеченных пациентов неуклонно возрастает. Так, в 2009 году было выполнено 5 радиохирургий каверном, а в 2019 году – уже в несколько раз больше. Установление методики РХ, как одного из значимых подходов к лечению КМ, требует обобщения и анализа его результатов, что и послужило обоснованием данного исследования. Кроме того, проблема РХ КМ обсуждается во многих клиниках и исследовательских центрах

мира, что определяет важность проведения дополнительных исследований для стандартизации и анализа разнородных данных. Последний наиболее крупный мета-анализ, в котором собраны важнейшие работы по РХ КМ с 2000 года по 2023 год, опубликован de Fontoura Galvao и соавт. в 2024 году [20]. Этот анализ показал, что до настоящего времени все представленные в литературе работы, содержащие крупные серии пациентов, являются ретроспективными, а также подтвердил, что сохраняются различия в определении показаний к РХ КМ и сложность оценки его результатов в связи с необходимостью длительного прослеживания катамнеза. Выполнение проспективных исследований ограничено малыми сериями больных и необходимостью объединения нескольких клинических материалов с использованием единого протокола.

Данная работа также является ретроспективной. В ней проводится анализ результатов РХ 173 пациентов, что делает ее одной из самых крупных – более многочисленные группы представлены только в работах Dumot и соавт. (N = 381), Nagy и соавт. (N = 210), Karaaslan и соавт. (N = 195) [24; 51; 68; 69]. Сопоставление основных показателей различных групп и наших данных представлено в Таблице 12.

Таблица 12 – Сравнительный анализ основных крупных исследований по радиохирургии кавернозных мальформаций

[illegible]

Данное сопоставление показывает, что в большинстве исследований облучали только одну каверному, облучение нескольких проводилось только в нашей работе.

Как и в других работах, в состав нашей группы входили пациенты детского возраста, хотя преобладали взрослые. Средняя предписанная доза в нашем исследовании была выше, чем описанная в мировой литературе. Средний срок наблюдения после облучения, что является важным показателем для характеристики качества исследования, в нашей группе соответствовал мировому уровню.

Наши данные подтверждают, что КМ чаще всего проявляются у пациентов трудоспособного возраста, что подчеркивает социальную и экономическую значимость заболевания: средний возраст пациентов составил 36,8 лет (38,1 г по усредненным данным литературы).

Несмотря на отсутствие доказательств гендерной предрасположенности к КМ, в большинстве работ среди пациентов преобладают женщины, хотя этот факт может быть не связан с особенностями патологии. В нашей серии женщины составили 54,9% (51,1% по усредненным данным литературы).

Пациенты с множественными симптоматическими КМ, как и с множественными облученными КМ, редко включаются в исследования из-за трудности в анализе эффективности лечения и осложнений, тем не менее, мы попытались провести анализ 25 таких пациентов. Среднее количество облученных КМ на пациента с множественными аномалиями составляет, по данным литературы, 2,3 КМ. В нашем исследовании оно достигает 3,8 КМ на одного пациента, в том числе, в нашей серии представлен единственный известный нам случай одновременного облучения 11 образований. Частота постлучевых осложнений в этой группе была не выше, чем при облучении одиночных КМ.

В нашем исследовании радиохирургическое лечение было использовано у двух больных с клинически доказанными наследственными множественными КМ

хотя, по современным клиническим рекомендациям, показания к РХ для таких пациентов ограничены [52].

По данным литературы, от 8 до 33% КМ сочетаются с венозной ангиомой (аномалии развития вен, *developmental venous anomaly*, DVA). В нашей серии в 55,2% случаев рядом КМ имелись либо типичные венозные ангиомы, либо атипично расширенная вена. Наличие таких структурных особенностей усложняет планирование облучения, так как вероятность постлучевых осложнений возрастает при включении в мишень венозных аномалий [77]. Учитывая этот факт, нами во всех планах венозные аномалии были исключены из объема, покрытого предписанной дозой [77].

В 6 случаях (3,4% от общего числа пациентов) РХ проводилась после неполного удаления КМ в ходе микрохирургической операции – в мировой литературе такие случаи также достаточно редки и составляют приблизительно 5,6% от всех облученных пациентов.

По своей структуре КМ были разделены нами на группы в соответствии с классификацией Zabramski и соавт. [115]. Как и в большинстве других работ, КМ типа 2 (классической формы типа «попкорна» или «тутовой ягоды», без признаков очевидного кровоизлияния) составили самую многочисленную группу – 50,2% от всех КМ.

Симптомы КМ в наибольшей степени определяются локализацией мальформации. Более половины КМ в нашей группе являлись кортикальными или субкортикальными (50,6%), что совпадает с данными литературы (58,9%). Как и в других исследованиях, в нашей группе КМ ствола мозга, базальных ганглиев, таламуса и мозжечка встречались значительно реже.

Касаясь клинической характеристики больных, необходимо указать, у большинства пациентов в нашей группе (76,3%) заболевание проявилось кровоизлиянием из КМ. Особое внимание к оценке частоты кровоизлияний практически во всех работах, касающихся РХ КМ, обусловлено тем, что, в отличие от успешного микрохирургического лечения, при котором полное удаление КМ практически гарантирует, за исключением крайне редких случаев, отсутствие

кровоизлияний после операции, при РХ лечении кавернома не исчезает, а лишь меняется ее структура. В этой связи риск и частота повторных кровоизлияний служит основным показателем успешности РХ лечения.

Оценка как самого факта кровоизлияния, а в особенности частоты до РХ лечения, является очень сложной задачей. Для ее решения разработано множество различных подходов, которые, являясь в каждом случае обоснованными, в то же время затрудняют сопоставление данных разных исследований [38; 44; 89; 93].

Нами учитывались только «явные» кровоизлияния, признаки которых отчетливо различимы на КТ и МРТ. Так называемые «скрытые» кровоизлияния, а также кровоизлияния в ткань КМ и просачивание крови через стенку КМ не учитывались (из-за отсутствия объективных и общепринятых критериев их определения). При этом подходе на одного пациента в нашей группе до облучения приходилось в среднем 1,38 кровоизлияний, что сопоставимо с данными литературы, в которой аналогичная цифра составляет 1,1.

При учете общей частоты кровоизлияний используются разные методики: подсчет всех кровоизлияний за весь период жизни; исключение первого кровоизлияния и периода жизни до него; включение первого кровоизлияния с исключением периода жизни до него. В результате частота кровоизлияний до облучения сильно разнится - от крайне низкой (0,1–1% в год) до крайне высокой (до 60% в год). Наши данные по частоте кровоизлияний, рассчитываемой с учетом всех кровоизлияний за все время жизни пациента, наиболее совпадают с данными Nagy и соавт. (2,6% и 2,4% соответственно). При расчете частоты с исключением первого кровоизлияния по данным Karaaslan и соавт. частота оказалась выше, и также схожа с частотой, полученной нами этим же способом (15,3 по данным Karaaslan и 11,4 по нашим данным). Считается, что расчет частоты кровоизлияний за все время жизни пациента с исключением первого эпизода дает наиболее точные данные.

Наши данные подтверждают давнее наблюдение о том, что КМ ствола мозга имеют более высокую частоту кровоизлияний (41,6% кровоизлияний в нашей группе пришлось на КМ ствола, против 26,4% кровоизлияний из

супратенториальных КМ). КМ глубинного расположения (таламус и базальные ганглии) в нашей группе малочисленны, и предположение о более высокой частоте кровоизлияний в КМ этих локализаций достоверно проверить невозможно.

Наиболее распространенными клиническими симптомами КМ в дебюте заболевания в нашем исследовании являлась эпилепсия (23,9%). У большинства (74,1%) пациентов наблюдались билатеральные (генерализованные) тонико-клонические приступы. Этот фенотип структурной эпилепсии является наиболее распространённым. Эпилептический синдром был характерен исключительно для КМ кортикальной/субкортикальной локализации, значительная часть которых находилась в височной (41.9%) и лобной (31.2%) долях, что соответствует распределению в работе Regis и соавт. [82]. Эпилепсия не встречалась в группах пациентов с КМ ствола и мозжечка. Нами было принято решение не считать абсолютную частоту эпилептических приступов, а сгруппировать их в соответствии с классификацией Е. С. Ремезовой, которая часто используется в отечественных работах [8]. Анализ частоты эпилептических приступов показал, что КМ чаще всего вызывают эпилепсию с частыми моторными приступами (22,5% по нашим данным). Длительно существующая эпилепсия была достоверно связана с фармакорезистентностью (метод Фишера, $p = 0,04$) – зависимость, которую не прослеживали в схожих работах.

Вторым по распространённости симптомом в дебюте являлась головная боль (19%) – это соответствует данным других источников, и позволяет сделать вывод, что головная боль является лидирующим симптомом в случае неэпилептогенных КМ. КМ ствола мозга чаще всего дебютировали нарушением функции глазодвигательных нервов.

Остальные симптомы (парезы ЧН и конечностей, нарушения чувствительности, мозжечковые симптомы, нарушения речи и дефекты поля зрения) по нашим данным, а также по данным литературы, встречаются значительно реже.

Средний объем облученных КМ в литературе составляет $0,98 \text{ см}^3$ и соизмерим с полученным в нашей группе – $0,77 \text{ см}^3$. В большинстве работ, как и в

нашей, преобладают КМ малого объема – до 1 см³. Несмотря на единичные описанные случаи РХ КМ большого объема (более 5–6 см³) считается, что облучать их нецелесообразно из-за возрастания риска постлучевых осложнений. Самая крупная облученная нами КМ имела объем 5,6 см³ – лечение было сопряжено с клиническим ухудшением, КМ была удалена хирургически через 2 года.

В работе использовалась классическая методика облучения КМ с исключением гемосидеринового кольца и общепринятые стандартные ограничения дозы на критические структуры и здоровую ткань. Средняя предписанная доза на КМ в нашем исследовании оказалась выше, чем средняя предписанная доза по данным литературы (18,25 Гр против 14,1 Гр). Это может объясняться меньшими облучаемыми объемами, которые позволяли нам безопасно повышать дозу. Определенное значение имеет также разнородность установок, на которых проводилось РХ КМ в различных исследованиях, и отсутствие общего определения понятия «предписанная доза» для установок разного типа (например, на линейном ускорителе и на Гамма-ноже).

В ранних работах эффективность РХ и ответ КМ на облучение предлагалось определять по изменению структуры и объема КМ. Со временем ряд радиологических и гистологических исследований показали, что изменения объема КМ после облучения мало связаны с клиническим эффектом, а структурные изменения в самой КМ проявляются через очень длительное время [35; 47]. В нашем исследовании объем КМ после РХ остался неизменным более чем в половине случаев (52,2%), что не противоречит данным, приведенным в других исследованиях. Изменения объема КМ не использовалась нами как критерий эффективности РХ. На момент написания работы в мировой литературе не было выделено рентгенологических критериев эффективности РХ.

Важным вопросом при анализе результатов РХ КМ является безопасность метода и возможные осложнения после его применения (нежелательные постлучевые реакции). Основными осложнениями после РХ КМ являются постлучевой отек и постлучевой некроз. Вследствие небольших облучаемых

объемов и относительно невысоких предписанных доз, осложнения РХ КМ выявляются реже, чем при РХ других образований.

Сбор рентгенологических данных через длительные сроки после лечения является сложной логистической задачей. В нашей работе эту информацию удалось собрать у 67 пациентов. Рентгенологические признаки постлучевого отека выявлены в 19 случаях (28,3%), постлучевого некроза – в 2 случаях (2,9%).

Нежелательные постлучевые реакции проявились клиническими симптомами у 14 пациентов (11,3%). У 9 из них они полностью регрессировали к моменту последнего наблюдения. Таким образом, необратимые постлучевые осложнения составили 4%. В анализе 261 пациента после РХ КМ Lee и соавт. приводят схожие цифры осложнений – 3,1% симптоматических НПР, 0,4% летальных исходов, ассоциированных с РХ (1 случай) [59]. Эти данные, а также данные крупного мета-анализа Gao и соавт. позволяют говорить о том, что радиохирurgia является более безопасным методом лечения КМ, чем микрохирургическое удаление, так как РХ не имеет рисков, связанных с общей анестезией и хирургическим доступом, что особенно важно для пациентов пожилого возраста и тяжелыми хроническими заболеваниями [42].

Средний срок клинического наблюдения в нашей работе составил $66,3 \pm 56,8$ месяцев, что сопоставимо со сроками наблюдения в других работах – 61,2 месяца. У 44 пациентов (35,7%) отмечен частичный или полный регресс симптомов на момент последнего контроля. У 68 пациентов (55,2%) не было отмечено значимой динамики в выраженности клинических симптомов после РХ. Появление новых неврологических симптомов, по сравнению с имевшимися до радиохирургии, было отмечено у 11 пациентов (8,9%). Из них у 6 (4,8%) ухудшение было связано с повторным кровоизлиянием из КМ, у остальных симптомов были связаны с постлучевыми реакциями. В группе из 131 пациента с одиночными КМ кровоизлияния после РХ произошли в 21 случае (16,3%), и всего лишь в 5 случаях (3,8%) – в сроки более чем через 2 года после РХ, что традиционно связывают с эффектом облучения. Во всех случаях, кроме одного, повторное кровоизлияние было однократным. У одного пациента (0,7%) произошли множественные (3)

повторные кровоизлияния из облученной КМ. В двух случаях повторное кровоизлияние из КМ стало причиной смерти (1,4%) спустя более чем 2 года после лечения, что указывает на то, что в этих случаях желаемого эффекта лечения достичь не удалось.

Как и в большинстве исследований по РХ КМ, частота кровоизлияний в нашем исследовании уменьшилась до 1,6% (на 9,8% либо на 1%, в зависимости от метода расчета) через 2 года после РХ. Сравнение эффективности РХ КМ с данными, представленными в других работах, затруднено из-за неоднородности методов оценки частоты и риска кровоизлияния до РХ. В совокупности, значительная часть исследований показывает уменьшение частоты кровоизлияний после РХ через 2 года или позднее. Например, в исследовании Lee и соавт. отмечается уменьшение частоты кровоизлияний в первые 2 года после РХ с 26,4% до 3,6%, а после 2 лет – до 3,1% – в данной работе первое кровоизлияние учитывалось при оценке частоты [59]. При использовании метода расчета кровоизлияния за всю жизнь пациента наши данные подтверждают предположение об увеличении частоты кровоизлияний в первые 2 года после РХ с 2,6% до 4,9%. Высказанное некоторыми авторами предположение о том, что уменьшение частоты кровоизлияний со временем является частью естественной эволюции КМ, в нашей и других схожих работах не подтверждается [29; 33; 99].

Начиная с самых ранних исследований по РХ каверном, большое значение придавалось вопросу величины ПД, которая могла бы обеспечить достаточный эффект при приемлемой частоте постлучевых осложнений. Изначально, ввиду того, что КМ считались подвидом АВМ, отдавалось предпочтение дозам более 18 Гр [56]. В дальнейшем подход к определению ПД стал более консервативным в связи со стремлением снизить частоту НПР и с появлением доказательств, что более низкие дозы также могут оказывать эффект на частоту кровоизлияний. В рекомендациях 2013 года указана средняя ПД 16 Г [70]. В последних рекомендациях Международного сообщества стереотаксической радиохирургии 2024 года рекомендуется ПД от 11 до 13 Гр [107]. В наша наибольшая продолжительность

жизни без кровоизлияния была достигнута в группе пациентов, получавших дозы 18 Гр и более.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов является вопрос показаний к РХ КМ с «истинным» (не связанным с кровоизлиянием) эпилептическим синдромом. До настоящего времени микрохирургическое удаление является золотым стандартом лечения КМ, проявляющихся структурной эпилепсией, но в группе пациентов с КМ глубинного расположения и КМ функционально важных зон операция сопряжена с высоким риском необратимых неврологических осложнений. В связи с этим, интерес к РХ эпилептогенных КМ возрастает. В крупном исследовании Dumot и соавт. авторы получили смешанные результаты лечения эпилептогенных КМ: в группе из 109 пациентов через 3,5 года среднего времени наблюдения после РХ 65 пациентов (66,6%) были полностью избавлены от приступов (Engel I и II), у остальных 44 результат был неудовлетворительным (33,4%), с отсутствием динамики либо с ухудшением приступов (Engel III и IV) [23].

В нашей группе из 31 пациента с эпилептическим синдромом полное отсутствие приступов на фоне терапии антиконвульсантами или без нее исход Engel I был в 17 случаях (51,5%), Engel II – в 3 случаях (9,6%), Engel III – в 4 случаях (12,9%), Engel IV – в 6 случаях (19,3%). При анализе зависимости исхода эпилептического синдрома от различных характеристик КМ и лечения, статистически значимых факторов, влияющих на исход эпилептического синдрома, нами выявлено не было.

Необходимо отметить, что анализ результатов в группе больных с эпилепсией особенно затруднителен по причине того, что многим пациентам совместно с РХ проводится активная противосудорожная терапия. Эффективность терапии в течение периода наблюдения может многократно меняться в результате изменения уровня комплаентности пациента, а также корректировок, вносимых эпилептологами в процессе лечения. Естественное течение структурной эпилепсии также может носить непредсказуемый характер, уровень резистентности эпилепсии к терапии может меняться в течение времени. Понятие «фармакорезистентность» также может существенно различаться в разных работах [34]. Таким образом, при существующих дизайнах работ, посвященных этой проблеме, проанализировать

влияние РХ на динамику эпилептического синдрома практически невозможно. Полученные нами и другими авторами данные позволяют только сделать предположение о возможной эффективности РХ, поэтому для данной группы пациентов РХ можно рассматривать как метод лечения в случаях, когда хирургическое удаление КМ невозможно, а лекарственная терапия неэффективна. Для прояснения этого вопроса необходимы исследования с четко продуманным дизайном.

Таким образом, несмотря на отсутствие рентгенологических признаков постлучевых изменений в ткани каверномы после радиохирургии, клинические данные из нашей работы и зарубежной литературы говорят об эффективности радиохирургического лечения каверном. В данной работе подтверждается, что радиохирургическое лечение показано пациентам с каверномами глубинного и функционально значимого расположения, которые хотя бы раз проявлялись кровоизлиянием, либо эпилептическим синдромом при неэффективности консервативной терапии. Полученные нами данные позволяют утверждать, что принятие решения о выборе метода лечения каверномы в каждом конкретном случае должно рассматриваться междисциплинарной командой, состоящей из невролога, нейрохирурга и радиотерапевта.

Перспективы развития темы

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза, диагностики и лечения КМ, РХ остаётся методом, вызывающим научные дискуссии и требующим дальнейшего изучения. Анализ представленных в данной работе данных, а также обобщение мирового опыта позволяют выделить несколько ключевых направлений, определяющих перспективы развития темы радиохирургического лечения КМ:

1. На сегодняшний день подавляющее большинство работ, включая данное исследование, носят ретроспективный характер. Это ограничивает возможность строгого сравнения результатов, стандартизации критериев оценки эффективности и безопасности РХ, а также затрудняет выявление прогностически значимых факторов.

2. Существующие различия в величине предписанной дозы (от 10 до 19 Гр) отражают отсутствие консенсуса относительно оптимального радиационного воздействия. Важным шагом также станет разработка единых дозиметрических стандартов, применимых к различным типам радиохирургических установок (Гамма-нож, линейные ускорители, протонные системы).

3. Отсутствие надёжных рентгенологических критериев эффективности РХ КМ создаёт серьёзные трудности в мониторинге результатов лечения. В перспективе необходимо исследование потенциала современных методик нейровизуализации в решении данной задачи.

Таким образом, радиохирургия кавернозных мальформаций находится на этапе перехода от эмпирического применения к доказательной, стандартизированной практике. Дальнейшее развитие темы будет определяться не столько техническим прогрессом в области радиотерапии (хотя он остаётся важным), сколько совершенствованием методологических подходов к оценке клинических исходов, формированием междисциплинарных консенсусов и реализацией стратегий персонализированного лечения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов после РХ КМ в 35,7% отмечается положительная динамика в отношении неврологического статуса, в 55,2% явной динамики не наблюдалось. Наиболее благоприятные исходы достоверно прослеживались при минимальной симптоматике до РХ. Наличие множественных или выраженных неврологических нарушений до РХ достоверно снижали вероятность положительного исхода по неврологическому статусу.

2. Радиохирургия является эффективным неинвазивным способом снижения частоты кровоизлияний из каверном. Эффект в отношении частоты кровоизлияний проявляется в сроки от 2 лет после лечения.

3. РХ имеет ограниченное применение для лечения структурной эпилепсии, обусловленной каверномой – полного контроля приступов на фоне терапии удалось достичь лишь в 51,7% случаев.

4. Радиохирургия каверном может сопровождаться осложнениями, наиболее распространенным из которых является постлучевой отек, который наблюдается в 28,3% случаев. Частота осложнений зависит от предписанной дозы и объема КМ. Нежелательные радиологические эффекты имеют клинические проявления в 11,3% случаев, большинство из которых являются обратимыми.

5. Наиболее значимым фактором, влияющим на частоту кровоизлияний после РХ, является предписанная доза – максимальное снижение частоты кровоизлияний отмечено при дозе 18 Гр и более. С учетом локализации и размеров КМ показано применение доз от 14 до 18 Гр, что также приводит к снижению частоты кровоизлияний. При КМ ствола мозга значимым фактором риска повторного кровоизлияния после облучения является тип КМ по классификации Zabramski и соавт. – КМ 1-го типа имеют наибольший риск повторного кровоизлияния.

6. С учетом безопасности и эффективности, РХ может быть рекомендована для лечения клинически проявившихся одиночных КМ глубоких отделов больших полушарий, кортикальных и субкортикальных КМ, расположенных в значимых функциональных зонах, а также КМ ствола мозга – при отсутствии возможности безопасного хирургического удаления. При множественных симптоматических КМ одномоментное облучение не приводит к увеличению частоты постлучевых осложнений. Частота постлучевых осложнений у детей не отличается от аналогичных показателей у взрослых.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Принятие решений при лечении каверном должно осуществляться междисциплинарной командой, состоящей из невролога, нейрохирурга и радиотерапевта.

2. В объем облучения следует включать ткань каверномы без отложений гемосидерина и остатков гематомы. Из объема мишени также следует исключить расширенные вены и венозные ангиомы.

3. Больные после радиохирургии должны регулярно наблюдаться неврологом, с фиксацией всех нежелательных событий, таких как нарастание предшествующей неврологической симптоматики и появление новой.

4. Контрольные МРТ головного мозга после радиохирургии должны обязательно включать в себя режимы T2, SWI/SWAN или Нето и проводится с частотой 1 раз в год при стабильном состоянии пациента и 1 раз в 3 месяца при возникновении или нарастании неврологических симптомов, либо при выявлении признаков постлучевых осложнений (отека или некроза).

5. Нецелесообразно опираться на динамику размеров и структуры при оценке эффективности радиохирургического лечения каверном.

6. Радиохирургическое лечение рекомендуется проводить не ранее чем через 2 месяца после момента кровоизлияния, так как точное определение контуров мишени возможно проводить только на фоне полного лизиса внутримозговой гематомы.

7. Оконтуривание КМ при подготовке к облучению должно проводиться по данным МРТ в режиме T2. Венозные ангиомы, а также расширенные венозные коллекторы должны исключаться из объема мишени – их облучение может привести к повышению риска постлучевых осложнений. Величина предписанной дозы должна определяться индивидуально для каждого случая в зависимости от локализации каверномы, ее объема и близости критических структур и должна находиться в диапазоне от 14 до 18 Гр для достижения клинического эффекта.

8. При выявлении на контрольном МРТ клинически-значимых постлучевых осложнений, рекомендуется проводить консервативную терапию с использованием курса стероидных гормонов, либо, в определенных случаях – таргетной терапии Бевацизумабом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЭП – антиэпилептическая терапия

РХ – радиохирургия

ГМ – головной мозг

КМ – кавернозная мальформация

КИ – кровоизлияние

ГДО – гистограмма доза-объем

НПР – нежелательная постлучевая реакция

ПД – предписанная доза

ПИ – предписанная изодоза

РИНЦ – российский индекс научного цитирования

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

ЧН – черепные нервы

ЦНС – центральная нервная система

RTOG – radiation therapy oncology group

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова, О. Б. Кавернозные мальформации центральной нервной системы / О. Б. Белоусова, А. Н. Коновалов. – Москва, 2014. – 256 с
2. Гиря, Е. Н. Лучевая диагностика кавернозных мальформаций головного мозга / Е. Н. Гиря, В. Е. Сеницын, А. С. Токарев // Digital Diagnostics. – 2021. – № 1. – С. 39–48.
3. Голанов, А. В. Первый опыт применения установки "Гамма-нож" для радиохирургического лечения внутричерепных масс / А. В. Голанов, А. Н. Коновалов, В. Н. Корниенко [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2007. – С. 3–10.
4. Грязнов, С. Н. Методы лечения кавернозных мальформаций головного мозга (клиническая эффективность и прогноз) : дис. канд. мед. наук : 14.01.18 / Грязнов Сергей Николаевич. – Москва, 2020. – 120 с.
5. Крылов, В. В. Хирургическое лечение разорванных кавернозных мальформаций головного мозга / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, А. М. Муха // Неврологический журнал – 2016. – № 1. – С. 24–29.
6. Муха, А. М. Кавернозные мальформации головного мозга / А. М. Муха, В. Г. Дашьян, В. В. Крылов // Неврологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 46–51.
7. Окишев, Д. Н. Эпилепсия при кавернозных мальформациях височной доли и тактика хирургического лечения / Д. Н. Окишев, А. В. Кузнецова, С. К. Терновой [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2016. – № 1. – С. 35–43.
8. Ремезова, Е. С. Дифференциальное лечение больных эпилепсией / Е. С. Ремезова // Медицина. – 1965. – 240 с.
9. Ступак, В. В. Хирургия кавернозных мальформаций ствола головного мозга / В. В. Ступак, Ш. Аул, А. Г. Бобылев [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 87–95.
10. Усачёв, Д. Ю. Нейрохирургия. Национальное руководство. Том 3. Сосудистая нейрохирургия / Д. Ю. Усачёв, А. Н. Коновалов, Ш. Ш. Элиава [и др.]. – Москва, 2023. – 536 с.

11. Akers, A. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations : Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel / A. Akers, R. Al-Shahi Salman, I. A. Awad [et al.] // *Neurosurgery*. – 2017. – № 5. – P. 665–680.
12. Atwal, G. S. Brainstem and cerebellar cavernous malformations / G. S. Atwal, C. E. Sarris, R. F. Spetzler // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2017. – № 143. – P. 291–295.
13. Awad, I. Cerebral cavernous malformations and epilepsy / I. Awad, P. Jabbour // *Neurosurgical Focus*. – 2006. – № 1. – P. e7.
14. Barker, F. G. II. Temporal clustering of hemorrhages from untreated cavernous malformations of the central nervous system / F. G. Barker II, S. Amin-Hanjani, W. E. Butler [et al.] // *Neurosurgery*. – 2001. – № 49. – P. 15–24.
15. Batra, S. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment / S. Batra, D. Lin, P. F. Recinos, J. Zhang // *Nature Reviews Neurology*. – 2009. – № 12. – P. 659–670.
16. Berber, T. Radiosurgery effects and adverse effects in symptomatic eloquent brain-located Cavernomas / T. Berber, S. E. Çelik, F. Aksaray [et al.] // *Journal of Radiation Research*. – 2023. – № 64. – P. 133–141.
17. CARE Pilot Trial Collaboration. Medical management and surgery versus medical management alone for symptomatic cerebral cavernous malformation (CARE): a feasibility study and randomised, open, pragmatic, pilot phase trial / CARE Pilot Trial Collaboration // *The Lancet Neurology*. – 2024. – № 23. – P. 565–576.
18. Chung, M. W. Prognostic Factors Analysis for Intracranial Cavernous Malformations Treated with Linear Accelerator Stereotactic Radiosurgery / M. W. Chung, C. C. Chuang, C. C. Wang [et al.] // *Life*. – 2022. – № 12. – P. 1363.
19. Cox, E. Pathology of cavernous malformations / E. Cox, N. Bambakidis, M. Cohen // *Principles of Neurosurgical Disease*. – 2017. – P. 293–300
20. da Fontoura, G. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Cavernous Malformations: Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data / G. da

- Fontoura, G. Verly, M. D. Bessa [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2024. – № 130. – P. e648–e659.
- 21.Dashti, S. Molecular genetics of familial cerebral cavernous malformations / S. Dashti, A. Hoffer, Y. C. Hu [et al.] // *Neurosurgical focus*. – 2006. – № 1. – P. 2.
 - 22.de Vos, I. J. Review of familial cerebral cavernous malformations and report of seven additional families / I. J. de Vos, M. Vreeburg, G. H. Koek // *American Journal of Medical Genetics. Part A*. – 2017. – № 2. – P. 338–351.
 - 23.Dumot, C. Epilepsy associated with cerebral cavernous malformations managed with stereotactic radiosurgery: an international, multicenter study / C. Dumot, G. Mantziaris, S. Pikis [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2023. – № 10. – P. 5048–5056.
 - 24.Dumot, C. Stereotactic radiosurgery for haemorrhagic cerebral cavernous malformation: a multi-institutional, retrospective study / C. Dumot, G. Mantziaris, S. Dayawansa [et al.] // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2023. – P. 221–229.
 - 25.Eisa-Beygi, S. A call for rigorous study of statins in resolution of cerebral cavernous malformation pathology / S. Eisa-Beygi, X. Y. Wen, R. L. Macdonald // *Stroke*. – 2014. – № 6. – P. 1859–1861.
 - 26.Fisher, O. Structure and vascular function of MEKK3-cerebral cavernous malformations 2 complex / O. Fisher, H. Deng, D. Liu [et al.] // *Nature communications*. – 2015. – Vol. 6. – P. 7937.
 - 27.Flemming, K. Safety of Select Headache Medications in Patients with Cerebral and Spinal Cavernous Malformations / K. Flemming, C. C. Chiang, R. Brown [et al.] // *Cephalalgia Reports*. – 2021. – № 4. – P. 1–8.
 - 28.Flemming, K. D. Incidence, Prevalence, and Clinical Presentation of Cerebral Cavernous Malformations / K. D. Flemming // *Methods in Molecular Biology*. – 2020. – № 2152. – P. 27–33.
 - 29.Flemming, K. D. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Natural history or treatment effect? / K. D. Flemming, G. Lanzino // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93, № 21. – P. 921–922.

30. Fotakopoulos, G. Brainstem Cavernous Malformations Management: Microsurgery vs. Radiosurgery, a Meta-Analysis / G. Fotakopoulos, H. Andrade-Barazarte, J. Kivelev [et al.] // *Frontiers in Surgery*. – 2022. – № 8. – P. 630134
31. Fotakopoulos, G. Management of intracranial cavernous malformations using conservative vs. surgical and/or radiosurgical treatment: A systematic review and meta analysis / G. Fotakopoulos, V. E. Georgakopoulou, P. Papalexis [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2024. – № 5. – P. 215.
32. Gao, X. A systematic review and meta-analysis of surgeries performed for cerebral cavernous malformation-related epilepsy in pediatric patients / X. Gao, K. Yue, J. Sun // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – № 10. – P. e2022.
33. Gao, X. Microsurgery vs. Gamma Knife Radiosurgery for the Treatment of Brainstem Cavernous Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Gao, K. Yue, J. Sun [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – № 12. – P. 60.
34. Gao, X. Treatment of Cerebral Cavernous Malformations Presenting With Seizures: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Gao, K. Yue, J. Sun [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – № 11. – P. 59.
35. Gewirtz, R. J. Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation / R. J. Gewirtz, G. K. Steinberg, R. Crowley [et al.] // *Neurosurgery*. – 1998. – № 42. – P. 738–742.
36. Gibson, C. C. Strategy for identifying repurposed drugs for the treatment of cerebral cavernous malformation / C. C. Gibson, W. Zhu, C. T. Davis [et al.] // *Circulation*. – 2015. – № 3. – P. 289–299.
37. Gross, B. A. Cavernous malformations of the basal ganglia in children / B. A. Gross, E. R. Smith, R. M. Scott // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2013. – № 2. – P. 171–174.
38. Gross, B. A. Hemorrhage from cerebral cavernous malformations: a systematic pooled analysis / B. A. Gross, R. Du // *Journal of Neurosurgery*. – 2017. – № 126. – P. 1079–1087.

39. Hacıyakupoglu, E. Analysis of Cavernous Malformations: Experience with 18 Cases / E. Hacıyakupoglu, D. M. Yilmaz, B. Kinali [et al.] // Turkish Neurosurgery. – 2019. – № 29. – P. 340–348.
40. Harris, L. Surgery for cerebral cavernous malformations: a systematic review and meta-analysis / L. Harris, M. H. F. Poorthuis, P. Grover [et al.] // Neurosurgical Review. – 2022. – № 1. – P. 231–241.
41. Hayman, L. A. Familial cavernous angiomas: natural history and genetic study over a 5-year period / L. A. Hayman, R. A. Evans, R. E. Ferrell [et al.] // American Journal of Medical Genetics. – 1982. – № 11. – P. 147–160.
42. He, K. Long-Term Outcomes of Surgical Treatment in 181 Patients with Supratentorial Cerebral Cavernous Malformation-Associated Epilepsy / K. He, S. Jiang, J. Song [et al.] // World Neurosurgery. – 2017. – № 108. – P. 869–875.
43. Hill, C. S. Cerebral cavernous malformation: Management, outcomes, and surveillance strategies – A single centre retrospective cohort study / C. S. Hill, A. Borg, H. L. Horsfall [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2023. – № 225. – P. 107–115.
44. Hu, Y. J. Gamma Knife Radiosurgery for Cavernous Malformations of Basal Ganglia and Thalamus: A Retrospective Study of 53 Patients / Y. J. Hu, L. F. Zhang, C. Ding [et al.] // Stereotactic and Functional Neurosurgery. – 2021. – № 99. – P. 273–280.
45. International Society for the Study of Vascular Anomalies ISSVA Classification of Vascular Anomalies / International Society for the Study of Vascular Anomalies. – Текст : электронный // issva.org : [сайт]. – URL: issva.org/classification (дата обращения: 07.07.2025).
46. Jacob, J. Cognitive impairment and morphological changes after radiation therapy in brain tumors: A review / J. Jacob, T. Durand, L. Feuvret [et al.] // Radiotherapy and Oncology. – 2018. – № 128. – P. 221–228.
47. Jacobs, R. Defining Long-Term Clinical Outcomes and Risks of Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Cavernous Malformations / R. Jacobs, H. Kano, B. A. Gross [et al.] // World Neurosurgery. – 2019. – № 124. – P. e58–e64.

48. Jehi, L. E. Cerebral cavernous malformations in the setting of focal epilepsies: pathological findings, clinical characteristics, and surgical treatment principles / L. E. Jehi, A. Palmini, U. Aryal [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2014. – № 1. – P. 55–65.
49. Kalani, M. Y. S. Letter to the Editor. Radiosurgery for cerebral cavernous malformations: a word of caution / M. Y. S. Kalani, M. T. Lawton, R. F. Spetzler // *Journal of Neurosurgery*. – 2018. – № 8. – P. 1–5.
50. Kapadia, M. Seizure outcome in patients with cavernous malformation after early surgery / M. Kapadia, M. Walwema, T. R. Smith [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. – 2021. – № 115. – P. 107662.
51. Karaaslan, B. Stereotactic radiosurgery for cerebral cavernous malformation: comparison of hemorrhage rates before and after stereotactic radiosurgery / B. Karaaslan, B. Gülsuna, G. Erol [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2021. – № 136. – P. 655–661.
52. Kearns, K. N. Outcomes of Surgery for Brainstem Cavernous Malformations: A Systematic Review / K. N. Kearns, C. J. Chen, P. Tvrdik // *Stroke*. – 2019. – № 10. – P. 2964–2966.
53. Kefeli, A. U. Gamma Knife Radiosurgery for Hemorrhagic Brainstem Cavernomas / A. U. Kefeli, M. Sengoz, S. Peker // *Turkish Neurosurgery*. – 2019. – № 29. – P. 14–19.
54. Kim, B. S. Stereotactic Radiosurgery for Brainstem Cavernous Malformations: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / B. S. Kim, K. H. Kim, M. H. Lee [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2019. – № 130. – P. e648–e659.
55. Kim, J. Introduction to cerebral cavernous malformation: a brief review / J. Kim // *BMB Reports*. – 2016. – № 5. – P. 255–262.
56. Kondziolka, D. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations / D. Kondziolka, L. D. Lunsford, J. C. Flickinger [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 1995. – № 5. – P. 825–831.

57. Kondziolka, D. Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: indications and preliminary experience / D. Kondziolka, L. D. Lunsford, R. J. Coffey [et al.] // *Neurosurgery*. – 1990. – № 6. – P. 892–900.
58. Lanfranconi, S. Safety and efficacy of propranolol for treatment of familial cerebral cavernous malformations (Treat_CCM): a randomised, open-label, blinded-end-point, phase 2 pilot trial / S. Lanfranconi, E. Scola, J. M. T. A. Meessen [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2023. – № 1. – P. 35–44.
59. Lee, C. C. Gamma Knife radiosurgery for cerebral cavernous malformation / C. C. Lee, W. H. Wang, H. C. Yang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – № 9. – P. 19743.
60. Lee, Y. Clinical outcome following medical treatment of cavernous malformation related epilepsy / Y. Lee, K. H. Cho, H. I. Kim [et al.] // *Seizure*. – 2017. – № 45. – P. 64–69.
61. Li, L. mTORC1 Inhibitor Rapamycin Inhibits Growth of Cerebral Cavernous Malformation in Adult Mice / L. Li, A. A. Ren, S. Gao [et al.] // *Stroke*. – 2023. – № 11. – P. 2906–2917.
62. Li, Y. Basal ganglia cavernous malformations: case series and systematic review of surgical management and long-term outcomes / Y. Li, A. Khahera, J. Kim [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2021. – № 4. – P. 1113–1121.
63. Louis, N. Simultaneous and sequential hemorrhage of multiple cerebral cavernous malformations: A case report / N. Louis, R. Marsh // *Journal of Medical Case Reports*. – 2016. – № 10. – P. 817.
64. Lu, X. Y. Stereotactic radiosurgery of brainstem cavernous malformations: a systematic review and meta-analysis / X. Y. Lu, H. Sun, J. G. Xu [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2014. – № 4. – P. 982–987.
65. Lunsford, L. D. Leksell Stereotactic Radiosurgery for Cavernous Malformations / L. D. Lunsford, A. Niranjana, H. Kano // *Progress in Neurological Surgery*. – 2019. – № 34. – P. 260–266.
66. Mokin, M. Neuroimaging of Cavernous Malformations / M. Mokin, S. Agazzi, L. Dawson [et al.] // *Current Pain and Headache Reports*. – 2017. – № 12. – P. 47.

67. Musmar, B. Antithrombotic Therapy in Cerebral Cavernous Malformations: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis / B. Musmar, H. Salim, J. Abdelgadir [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2024. – № 6. – P. e032910.
68. Nagy, G. Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 1. Treatment outcome for critically located hemorrhagic lesions / G. Nagy, W. Burkitt, S. S. Stokes [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2018. – P. 1–9.
69. Nagy, G. Contemporary radiosurgery of cerebral cavernous malformations: Part 2. Treatment outcome for hemispheric lesions / G. Nagy, S. S. Stokes, L. G. Erőss [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2018. – P. 1–9.
70. Niranjana, A. Stereotactic radiosurgery guidelines for the management of patients with intracranial cavernous malformations / A. Niranjana, L. D. Lunsford // Progress in Neurological Surgery. – 2013. – № 27. – P. 166–175.
71. Oh, H. Seizure outcome in medically treated patients with adult-onset epilepsy and cerebral cavernous malformation / H. Oh, K. Im, H. R. Yang [et al.] // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2023. – № 233. – P. 107951.
72. Otten, P. A propos de 131 cas d'angiomes caverneux (cavernomes) du s.n.c., repérés par l'analyse rétrospective de 24 535 autopsies / G. P. Pizzolato, B. Rilliet, J. Berney // Neurochirurgie. – 1989. – № 2. – P. 82–83, 128–131.
73. Park, K. Long-Term Outcome of Gamma Knife Radiosurgery for Symptomatic Brainstem Cavernous Malformation / K. Park, J. W. Kim, H. T. Chung [et al.] // World Neurosurgery. – 2018. – № 116. – P. e1054–e1059.
74. Park, Y. S. Radiosurgery for radiosurgery-induced cavernous malformation / Y. S. Park, S. H. Kim, J. H. Chang [et al.] // World Neurosurgery. – 2011. – № 1. – P. 94–98.
75. Phi, J. H. Clinical features and treatment of pediatric cerebral cavernous malformations / J. H. Phi, S. Kim // Journal of Korean Neurosurgical Society. – 2024. – № 3. – P. 299–307.
76. Phillips, C. Cerebral Cavernous Malformation Pathogenesis: Investigating Lesion Formation and Progression with Animal Models / C. Phillips, S. Stamatovic,

- R. Keep [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 5000.
77. Pollock, B. E. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations / B. E. Pollock, Y. I. Garces, S. L. Stafford [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2000. – № 6. – P. 987–991.
78. Poorthuis, M. H. F. Comparative studies of the diagnosis and treatment of cerebral cavernous malformations in adults: systematic review / M. H. F. Poorthuis, N. Samarasekera, K. Kontoh [et al.] // Acta Neurochirurgica. – 2013. – № 4. – P. 643–649.
79. Prolo, L. M. Recurrence of cavernous malformations after surgery in childhood / L. M. Prolo, M. C. Jin, T. Loven [et al.] // Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2020. – № 2. – P. 179–188.
80. Qiao, N. A systematic review and meta-analysis of surgeries performed for treating deep-seated cerebral cavernous malformations / N. Qiao, Z. Ma, J. Song [et al.] // British Journal of Neurosurgery. – 2015. – № 4. – P. 493–499.
81. Ramírez-Zamora, A. Brainstem cavernous malformations: A review with two case reports / A. Ramírez-Zamora, J. Biller // Arquivos de neuro-psiquiatria. – 2009. – Vol. 67. – P. 917–921.
82. Régis, J. Radiosurgery for epilepsy associated with cavernous malformation: retrospective study in 49 patients / J. Régis, F. Bartolomei, Y. Kida [et al.] // Neurosurgery. – 2000. – № 47. – P. 1091–1097.
83. Rigamonti, D. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas) / D. Rigamonti, B. P. Drayer, P. C. Johnson // Journal of Neurosurgery. – 1987. – № 67. – P. 518–524.
84. Rinkel, L. A. Radiosurgical, neurosurgical, or no intervention for cerebral cavernous malformations: A decision analysis / L. A. Rinkel, R. Al-Shahi Salman [et al.] // International Journal of Stroke. – 2019. – № 9. – P. 939–945.
85. Riolo, G. Molecular Genetic Features of Cerebral Cavernous Malformations (CCM) Patients: An Overall View from Genes to Endothelial Cells / G. Riolo, C. Ricci, S. Battistini // Cells. – 2021. – № 3. – P. 704.

86. Rocamora, R. Epilepsy surgery in patients with multiple cerebral cavernous malformations / R. Rocamora, I. Mader, J. Zentner // *Seizure*. – 2008. – № 4. – P. 241–245.
87. Roda, J. M. Thalamic cavernous malformation / J. M. Roda, F. Alvarez, A. Isla [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 1990. – № 4. – P. 647–649.
88. Rudy, R. F. Pharmacotherapy for cavernous malformations / R. F. Rudy, R. Du // *Handbook of Clinical Neurology* / Ed. by M. Lawton [et al.]. – Amsterdam : Elsevier, 2017. – № 143. – P. 309–316.
89. Samanci, Y. Management of pediatric cerebral cavernous malformations with gamma knife radiosurgery: a report of 46 cases / Y. Samanci, G. D. Ardor, S. Peker // *Child's Nervous System*. – 2022. – Vol. 38, № 5. – P. 929–938.
90. Sasaki, A. Gamma Knife Radiosurgery for Symptomatic Cavernous Malformations: Tokyo Women's Medical University Experience / A. Sasaki, M. Hayashi, N. Tamura // *Acta Neurochirurgica Supplementum*. – 2021. – № 128. – P. 121–125.
91. Scholz, M. Successful resection of the recurrence of a cavernous malformation of the optic chiasm / M. Scholz, A. Harders, S. Lücke [et al.] // *Clinical Ophthalmology*. – 2008. – № 2. – P. 335–338.
92. Schuss, P. Cavernoma-related epilepsy in cavernous malformations located within the temporal lobe: surgical management and seizure outcome / P. Schuss, J. Marx, V. Borger [et al.] // *Neurosurgical Focus*. – 2020. – № 4. – P. E6.
93. Shanker, M. D. Gamma Knife® Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Cavernous Malformations / M. D. Shanker, R. Webber, M. B. Pinkham [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2022. – № 106. – P. 96–102.
94. Sharma, G. Surgical Treatment of Cerebral Cavernous Malformations: Report of 6 Cases and Pertinent Literature Review / G. Sharma, P. Karki, S. Joshi [et al.] // *Nepal Medici Medical Journal*. – 2023. – № 1. – P. 20–26.
95. Sheehan, J. Editorial / J. Sheehan, D. Schlesinger // *Journal of Neurosurgery*. – 2010. – № 4. – P. 689–690.

96. Sheen, J. Long-Term Outcome of Gamma Knife Radiosurgery for Brain Cavernoma: Factors Associated with Subsequent De Novo Cavernoma Formation / J. J. Sheen, D. H. Lee, Y. Song [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2018. – № 120. – P. e17–e23.
97. Shen, C. C. Outcome of intracerebral cavernoma treated by Gamma Knife radiosurgery based on a double-blind assessment of treatment indication / C. C. Shen, M. H. Sun, M. Y. Yang [et al.] // *Radiation Oncology*. – 2021. – № 16. – P. 164.
98. Shim, Y. Clinical outcomes of pediatric cerebral cavernous malformation: an analysis of 124 consecutive cases / Y. Shim, J. H. Phi, K. C. Wang [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2022. – P. 1–10.
99. Shin, S. S. Pathological response of cavernous malformations following radiosurgery / S. S. Shin, G. Murdoch, R. L. Hamilton // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – № 123. – P. 938–944.
100. Shorvon, S. *Handbook of Epilepsy Treatment* / S. Shorvon. – New Jersey, 2011. – P. 4.
101. Skalický, P. *Surgery of Deep-Seated Cavernous Malformations* / P. Skalický, V. Beneš, O. Bradáč // *Progress in Neurological Surgery*. – 2020. – № 35. – P. 139–150.
102. Smith, E. R. Cavernous malformations / E. R. Smith, R. M. Scott // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2010. – № 3. – P. 483–490.
103. Sommer, B. Surgical management of epilepsy due to cerebral cavernomas using neuronavigation and intraoperative MR imaging / B. Sommer, B. Kasper, R. Coras // *Neurological Research*. – 2013. – № 2. – P. 185–192.
104. St George, E. J. Stereotactic radiosurgery XIV: The role of the haemosiderin 'ring' in the development of adverse reactions following radiosurgery for intracranial cavernous malformations: a sustainable hypothesis / E. J. St George, J. Perks, P. N. Plowman // *British Journal of Neurosurgery*. – 2002. – № 16. – P. 385–391.
105. Taweel, B. A. Letter to the Editor. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: does it beat the natural history? / B. A. Taweel, C. J. Hannan, E. Chavredakis // *Journal of Neurosurgery*. – 2022. – № 138. – P. 296–297.

106. Toralba, S. Cavernomas of the human brainstem: 3-dimensional reconstruction from histological slides using computerized techniques / S. Toralba, G. Landemore, M. Coquemont [et al.] // *Histology and histopathology*. – 2014. – № 8. – P. 1071–1076.
107. Tos, S. M. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Cavernous Malformations: International Stereotactic Radiosurgery Society Systematic Review, Meta-Analysis, and Practice Guidelines / S. M. Tos, A. Shaaban, G. Mantziaris [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2024. – № 192. – P. 366–401.
108. Tos, S. M. Stereotactic radiosurgery for intracranial cavernous malformations of the deep-seated locations: systematic review and meta-analysis / S. M. Tos, G. Mantziaris, A. Shaaban [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2024. – № 1. – P. 186.
109. von der Brelie, C. Cerebral cavernous malformations and intractable epilepsy: The limited usefulness of current literature / C. von der Brelie, J. Schramm // *Acta Neurochirurgica*. – 2011. – № 2. – P. 249–259.
110. Wang, Q. Cavernous malformation induced by stereotactic radiosurgery: A report and literature review / Q. Wang, S. Zhang, X. Hui // *Neurology India*. – 2018. – № 2. – P. 515–518.
111. Wang, S. Resection-inspired histopathological diagnosis of cerebral cavernous malformations using quantitative multiphoton microscopy / S. Wang, Y. Li, Y. Xu [et al.] // *Theranostics*. – 2022. – № 15. – P. 6595–6610.
112. Weinsheimer, S. Brain Vascular Malformation Consortium Cerebral Cavernous Malformation Investigator Group. Intracranial Hemorrhage Rate and Lesion Burden in Patients With Familial Cerebral Cavernous Malformation / S. Weinsheimer, J. Nelson, A. A. Abula [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2023. – № 3. – P. e027572.
113. Wen, R. The Efficacy of Gamma Knife Radiosurgery for Cavernous Malformations: A Meta-Analysis and Review / R. Wen, Y. Shi, Y. Gao [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2019. – № 123. – P. 371–377.
114. Wu, X. The Impact of Volume Factor on the Long-Term Outcome of Gamma Knife Radiosurgery for Sporadic Cerebral Cavernous Malformations /

- X. Wu, W. Chen, Y. Lin [et al.] // World Neurosurgery. – 2022. – № 158. – P. e627–e635.
115. Zabramski, J. M. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study / J. M. Zabramski, T. M. Wascher, R. F. Spetzler [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 1994. – № 3. – P. 422–432.
116. Zafar, A. Familial Cerebral Cavernous Malformations / A. Zafar, S. A. Quadri, M. Farooqui [et al.] // Stroke. – 2019. – Vol. 50, № 5. – P. 1294–1301.
117. Zhang N. Gamma knife radiosurgery for cavernous hemangiomas / N. Zhang, L. Pan, B. J. Wang [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2000. – № 93. – P. 74–77.
118. Cahan, W. G. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases / W. G. Cahan, H. Q. Woodard // Cancer. – 1948. – № 1. – P. 3–29.

Приложение А
(справочное).

Оценка частоты эпилептических припадков по Е. С. Ремезовой

Таблица А.1 – Оценка частоты эпилептических припадков по Е. С. Ремезовой

<i>Интерпретация</i>	<i>Частота приступов</i>
Очень редкие	1-2 раза в год
Редкие	3–11 раз в год
Средней частоты	13 раз в месяц
Частые	414 раз в месяц
Очень частые	Более 15 раз в месяц

Приложение Б
(обязательное).

Результаты лечения эпилепсии по шкале Engel

Таблица Б.1 – Результаты лечения эпилепсии по шкале Engel

Класс I: Отсутствие снижающих трудоспособность (инвалидизирующих, тяжелых) эпилептических приступов
А. полное отсутствие эпилептических приступов после операции; В. сохранение после операции только нетяжелых простых парциальных приступов, не приводящих к снижению трудоспособности; С. после операции возникали эпилептические приступы, снижающие трудоспособность больного, в небольшом количестве; но отсутствие таких приступов в течение, по крайней мере, 2 лет; Д. Генерализованные судорожные приступы только при отмене противоэпилептической терапии
Класс II: Редкие приступы, приводящие к снижению трудоспособности («пациент почти свободен от приступов»)
А. после операции тяжелые приступы отсутствовали, в дальнейшем сохраняются редкие приступы, снижающие трудоспособность; В. редкие снижающие трудоспособность эпилептические приступы после операции; С. после операции, снижающие трудоспособность эпилептические приступы были более частыми, в дальнейшем сохраняются только редкие приступы в течение, по крайней мере, 2 лет; Д. только ночные приступы
Класс III: Существенное (результативное, действенное) улучшение
А. существенное сокращение частоты приступов; В. длительные интервалы между приступами, составляющие более половины периода катамнестического наблюдения, и не менее 2 лет
Класс IV: Отсутствие существенного улучшения
А: значимое уменьшение частоты приступов В: отсутствие изменений; С: ухудшение (учащение) приступов.

Приложение В
(обязательное).

Классификация МР-картины кавернозных мальформаций по Zabramski и соавт.

Таблица В.1 – Классификация МР-картины кавернозных мальформаций по Zabramski и соавт. [115]

<i>T_{1p}</i>	<i>T₁</i>	<i>T₂</i>
Zabramski I	Гиперинтенсивный участок кровоизлияния	Гипер- или гипоинтенсивный участок кровоизлияния, распространяющийся на окружающее гемосидериновое кольцо
Zabramski II	Сигнал смешанной интенсивности	Сигнал смешанной интенсивности, окруженный гипоинтенсивным гемосидериновым кольцом
Zabramski III	Изо- либо гипоинтенсивный очаг	Гипоинтенсивный очаг
Zabramski IV*	Не визуализируется	Не визуализируется
<i>Примечание</i> – * – КМ IV типа по Zabramski визуализируется в режимах SWI/SWAN или Немо		

Приложение Г
(справочное).
Классификация постлучевой токсичности ЦНС по RTOG

Таблица Г.1 – Классификация постлучевой токсичности ЦНС по RTOG

Степень 1	Полностью функциональный статус (способность работать) с минимальными неврологическими нарушениями, не нуждается в лечении
Степень 2	Неврологические симптомы требуют амбулаторной помощи, требуется терапия стероидными гормонами и/или АЭП
Степень 3	Неврологические симптомы требуют госпитализации в стационар
Степень 4	Значительные неврологические симптомы, угрожающие жизни пациента (паралич, кома и т. д.)