

# РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Л. Я. Кравец<sup>1</sup>, С. Н. Грязнов<sup>2</sup>, С. Я. Калинина<sup>1</sup>, П. И. Иванов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

<sup>2</sup>ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница»; Россия, 153040 Иваново, ул. Любимова, 1;

<sup>3</sup>Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

**Контакты:** Леонид Яковлевич Кравец lkravetz@yandex.ru

**Цель исследования** – оценить результаты радиохирургического лечения на установке «гамма-нож» (РХГН) различных типов супратенториальных кавернозных мальформаций (КМ) на основании данных об изменении их размеров и динамике клинических симптомов после облучения.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов РХГН у 145 пациентов с полушарными КМ (58 мужчин, 87 женщин, средний возраст  $43,3 \pm 11,9$  года) путем сравнения изображений, полученных при магнитно-резонансной томографии до и после лечения у всех пациентов, и данных катамнеза, собранных путем телефонного опроса у 91 пациента (37 мужчин, 54 женщины, средний возраст  $42,2 \pm 11,9$  года).

**Результаты.** Эффективность РХГН, оцениваемая по степени уменьшения объема КМ при первой контрольной магнитно-резонансной томографии, составила 70 %. При КМ типов I и II ее значения были сопоставимыми (76,3 и 72,5 % соответственно), а при КМ типа III были статистически значимо хуже – 35,7 % ( $p = 0,0032$ ). Повторные кровоизлияния произошли в 3 наблюдениях, причем только при глубоких КМ типа Ia. Клиническая эффективность, оцениваемая по степени регресса симптомов, статистически значимо зависела от степени уменьшения объема КМ ( $p = 0,0413$ ), что указывает на сомнительную результативность этого метода при лечении КМ типа III. При эпилептических синдромах, сопровождающих КМ, эффективность РХГН была разной, не коррелировала со степенью уменьшения объема КМ и зависела больше от истории возникновения и течения эпилептических припадков.

**Заключение.** РХГН – эффективный метод лечения КМ типов I и II у пациентов в клинически компенсированном состоянии, способных преодолеть путь к месту проведения РХГН. Клинические результаты лечения у данной категории пациентов благоприятные, частота осложнений и неблагоприятных исходов (повторных кровоизлияний, постлучевого отека, сохранения симптоматики) не выше, чем после открытых операций. КМ типа III следует исключить из показаний к РХГН.

**Ключевые слова:** кавернозные мальформации, радиохирургическое лечение, гамма-нож, исходы лечения

**Для цитирования:** Кравец Л.Я., Грязнов С.Н., Калинина С.Я., Иванов П.И. Результативность радиохирургического лечения супратенториальных кавернозных мальформаций. Нейрохирургия 2019;21(4):29–38.

DOI: 10.17650/1683-3295-2019-21-4-29-38

## Effectiveness of stereotaxic radiosurgery for supratentorial cavernous malformations

L. Ya. Kravets<sup>1</sup>, S.N. Gryaznov<sup>2</sup>, S. Ya. Kalinina<sup>1</sup>, P.I. Ivanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Privolzhskiy Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minina & Pozharskogo Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia;

<sup>2</sup>Ivanovo Regional Clinical Hospital; 1 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia;

<sup>3</sup>A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery – branch of V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovskogo St., Saint Petersburg 191014, Russia

**The study objective** is an objective assessment of the treatment outcome with a gamma knife radiosurgery (GKRS) in different types of supratentorial cavernous malformations on the basis of their sizes and clinical symptoms dynamic changes after the treatment.

**Materials and methods.** GKRS outcomes in 145 patients with hemisphere cavernous malformations (58 male, 87 female, the mean age  $43,3 \pm 11,9$ ) were analyzed by comparing the initial and control data in all the patients and the telephone interview of 91 (37 male, 54 female, the mean age being  $42,2 \pm 11,9$ ) patients.

**Results.** On the basis of the “CM size reduction” criterion the efficacy of GKRS in the first magnetic resonance imaging control was 70 %. It was comparable in type I and type II CMs (76,3 and 72,5 % accordingly), but it was evidently worse in type III CMs ( $p = 0,0032$ ). Repeated hemorrhages were noted in 3 observations in deep type I CM. Totally, statistically evident dependence on CM size reduction ( $p = 0,0413$ ) was obtained on the clinical efficacy criterion with initially developed symptoms, which in turn means does not prove its effectiveness in type III CMs. In epileptic syndromes accompanying CMs, the efficacy of GKRS was selective, and did not correlate with CM size reduction, but mostly depended on the genesis and course of epileptic seizures.

**Conclusion.** GKRS appears to be a justified method of treatment for clinically compensated mobile patients with type I and type II CMs. The clinical effectiveness of GKRS in such patients is in no way inferior to open surgery and does not exceed the number of its complications. CM type III should be excluded from the objects of treatment by GKRS.

**Key words:** cavernous malformations, radiosurgery, gamma knife, treatment outcomes

**For citation:** Kravets L. Ya., Gryaznov S. N., Kalinina S. Ya., Ivanov P. I. Effectiveness of stereotaxic radiosurgery for supratentorial cavernous malformations. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(4):29–38. (In Russ.).

## ВВЕДЕНИЕ

Расчетное число операций по поводу кавернозных мальформаций (КМ) в Российской Федерации составляет 1 на 100 тыс. населения, но в реальности в 2017 г. это число составило 0,3 и признано недостаточным [1]. Отчасти это связано с ростом числа пациентов, предпочитающих открытым операциям радиохирургическое лечение на установке «гамма-нож» (РХГН). Играет свою роль и география центров радиохирургии: в последние годы в Приволжском федеральном округе заработали 2 таких центра — в Казани и Уфе, и, вероятно, это сказалось на снижении числа открытых операций по поводу КМ в этом регионе со 104 в 2016 г. до 48 в 2018 г. Там, где отсутствуют подобные центры, в Дальневосточном федеральном округе, число таких операций наибольшее — 0,37 на 100 тыс. человек.

Но если хирургическое лечение КМ имеет достаточно предсказуемые результаты и все связанные с ним послеоперационные риски сосредоточены в коротком промежутке времени, то эффективность РХГН не столь очевидна и проявляется в течение достаточно длительного срока.

В реальной жизни пациенты далеки от дискуссий о достоинствах и недостатках того или иного метода лечения КМ и выбирают «бескровный» его вариант — РХГН, принимая во внимание только его преимущества. И пациенты, и нейрохирурги нуждаются в более точном прогнозе результатов радиохирургического лечения КМ, в том числе и для того, чтобы убедить пациента выбрать более радикальный, хирургический метод.

Ранее мы провели анализ эффективности РХГН при субтенториальных КМ [2], но полученные при этом данные нельзя в полной мере экстраполировать на супратенториальные КМ. Клиническое течение последних более благоприятное, кровоизлияния при полушарной локализации не столь фатальны, и консервативная тактика рассматривается как допустимая даже при симптомных КМ [3]. В то же время полушарные КМ встречаются более часто, а среди пациентов преобладают лица трудоспособного возраста, ка-

чество жизни которых значительно ухудшается из-за наличия КМ. Это вынуждает пациентов прибегать к более активной тактике лечения, в первую очередь к РХГН.

**Цель** данного исследования — оценить результаты РХГН различных типов супратенториальных КМ на основании данных об изменении их размеров, динамике клинических симптомов и частоте эпизодов повторных кровоизлияний после облучения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из базы данных отделения радиохирургии Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. Сергея Березина (г. Санкт-Петербург) были отобраны 145 пациентов с полушарными КМ (58 мужчин, 87 женщин, средний возраст  $43,3 \pm 11,9$  года), прошедшие РХГН и имеющие результаты хотя бы одной контрольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) после сеанса лечения. У 6 пациентов были множественные КМ, но для анализа выбирали только 1 КМ, «актуальную» — клинически значимую, и/или ставшую причиной кровоизлияния, и/или самую крупную (как объект облучения), поэтому при дальнейших расчетах число больных равно числу КМ.

Радиохирургическое лечение КМ проводили на аппаратах Leksell Gamma Knife 4C и Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta AB, Швеция). Дозы облучения в среднем составляли от 12 до 14 Гр по предписанной 50 % изодозе. Выбор дозы зависел от объема КМ; важно отметить, что при планировании распределения доз краевая изодоза, соответствующая контурам мишени (на томограммах обозначенная желтым цветом), всегда находилась в пределах зоны образования гемосидерина, определяемой при МРТ как гипоинтенсивный сигнал в режиме SWI (susceptibility weighted imaging, изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля). Другой особенностью планирования доз при лечении КМ была концентрация 80 % изодозы на активной части КМ, выявляемой на T2-взвешенных изображениях как участки гиперинтенсивного

сигнала. Длительность облучения варьировала от 12 до 127 мин, составляя в среднем 39 мин, и зависела от количества и диаметра использованных изоцентров, предписанной дозы, локализации КМ (глубинной или поверхностной) и активности источников  $^{60}\text{Co}$  на момент облучения.

КМ были разделены по типам согласно МРТ-классификации J. M. Zabramski [4] в ее клинической трактовке: тип I – острое/подострое кровоизлияние, внеочаговое (тип Ia) или внутриочаговое (тип Ib), тип II – кровоизлияния и тромбозы различной давности, тип III – «хроническая» гематома. КМ типа IV в базе данных не встречались.

Кроме типов КМ, результативность РХГН оценивали отдельно при глубинной и поверхностной (как прерогативе открытой хирургии) их локализации. Учитывали и объем КМ, среди которых выделены крупные (объемом >3 мл) (табл. 1).

Изменение размеров супратенториальных КМ считали основным критерием эффективности РХГН и оценивали так же, как при субтенториальных КМ [2]. Определяли размер тела КМ и, в случае присутствия, объем излившейся крови. Сравнивали контуры мишени на изображениях, полученных при исходной и контрольной МРТ. В 1-й год после сеанса лечения МРТ (условно «ранний» контроль) проведена у всех 145 пациентов. Повторная МРТ в течение 2-го или 3-го года после облучения (условно «поздний» контроль) выполнена у 46 пациентов.

О клинической эффективности РХГН судили на основе катamnестических сведений, собранных по телефону у 91 пациента (37 мужчин, 54 женщины, средний возраст  $42,2 \pm 11,9$  года). Катamnез собирали не ранее 1-й контрольной МРТ в течение 2 лет и более (при повторных МРТ). Он включал сведения о характере первых проявлений заболевания и оценку пациентом качества своей жизни в текущий момент. Так как способ получения данных носил субъективный характер и не позволял полно оценить неврологический статус, пациенту задавали вопросы с упрощенной

формулировкой, позволяющие прежде всего определить динамику первоначальных проявлений заболевания, в частности головной боли. Предполагались варианты ответов: «есть», «нет», «интенсивность больше», «интенсивность меньше».

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ SOFA Statistica 1.4.0. Для описания выборки с нормальным распределением применяли среднее значение и среднеквадратичное отклонение. Выборку с распределением данных, отличным от нормального, описывали с помощью медианы и значений 1-го, 3-го квартиля. При анализе различий частот в не связанных между собой выборках использовали критерий Фишера. Для сравнения 2 выборок с нормальным распределением был выбран t-критерий Стьюдента, а для распределения, отличного от нормального, – тест Манна–Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Реакция на облучение КМ типа I ( $n = 55$ ).** При 1-й контрольной МРТ через 1 год после сеанса РХГН выявлено уменьшение размеров тела КМ Ia типа у 30 (79,4 %) из 37 больных. Уменьшение размеров тела КМ типа Ib наблюдалось у 12 (66,7 %) из 18 пациентов. В целом при 1-й контрольной МРТ установлено, что размеры КМ типа I уменьшились у 42 (76,3 %) из 55 пациентов.

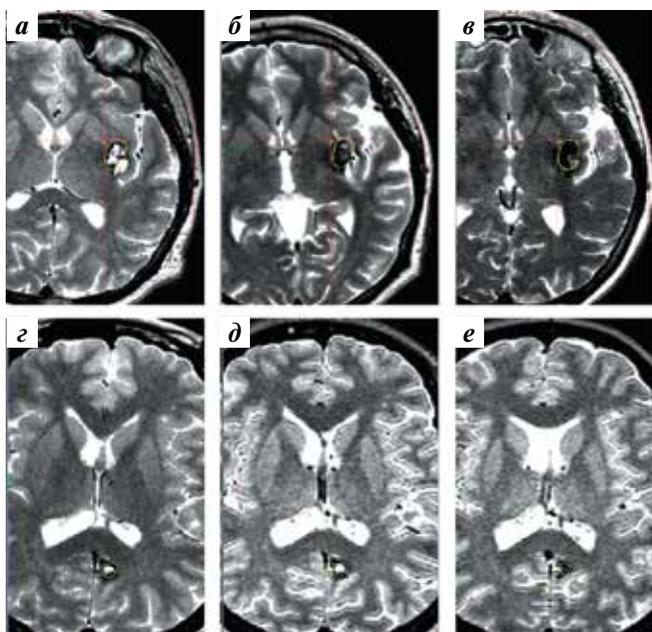
При повторных МРТ в более поздние сроки уменьшение размеров КМ зарегистрировано еще в 4 случаях (ранее «застывших» КМ). Срок появления реакции на облучение КМ типа I варьировал от нескольких месяцев (ранняя радиочувствительность) до нескольких лет (отсроченная радиочувствительность) (рис. 1). Полного отсутствия радиочувствительности КМ типа I не зафиксировано ни в одном случае.

Заметную роль в уменьшении объема КМ после облучения играет сопутствующий лизис крови вокруг КМ и в ее теле (рис. 2, верхний и средний ряд), этот эффект был не столь выраженным, когда фокус облучения не совпадал с эпицентром кровоизлияния

**Таблица 1.** Распределение кавернозных мальформаций у обследованных пациентов по типам, локализации и размерам, абс.

Table 1. Distribution of cavernous malformations according to their type, location, and size, abs.

Тип кавернозной мальформации Type of cavernous malformations	Глубинные мальформации Deep malformations		Поверхностные мальформации Superficial malformations		Всего Total
	объемом <3 мл volume <3 mL	объемом >3 мл volume >3 mL	объемом <3 мл volume <3 mL	объемом >3 мл volume >3 mL	
Ia	26	5	5	1	37
Ib	15	0	3	0	18
II	38	11	21	6	76
III	11	0	3	0	14
Все типы All types	90	16	32	7	145



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография пациентов с кавернозными мальформациями (КМ) с различной радиочувствительностью. Верхний ряд: пациентка 3., 57 лет: а – исходное состояние; б – уменьшение размеров КМ через 9 мес после радиохирургического лечения; в – через 2 года. Контуры мишени обозначены желтым. Нижний ряд: пациентка Н., 50 лет: г – исходное состояние; д – через 1 год после радиохирургического лечения, размеры КМ остались прежними; е – через 2 года

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging. Patients with different cavernous malformations (CM) radiosensitivity. Upper image set: patient 3., aged 57: а – before treatment; б – CM reduction in size 9 months after radiosurgery; в – 2 years later. The contour of the irradiation target is indicated by yellow. Lower image set: patient H., aged 50: г – before treatment; д – 1 year after radiosurgery, CM size is the same; е – 2 years later

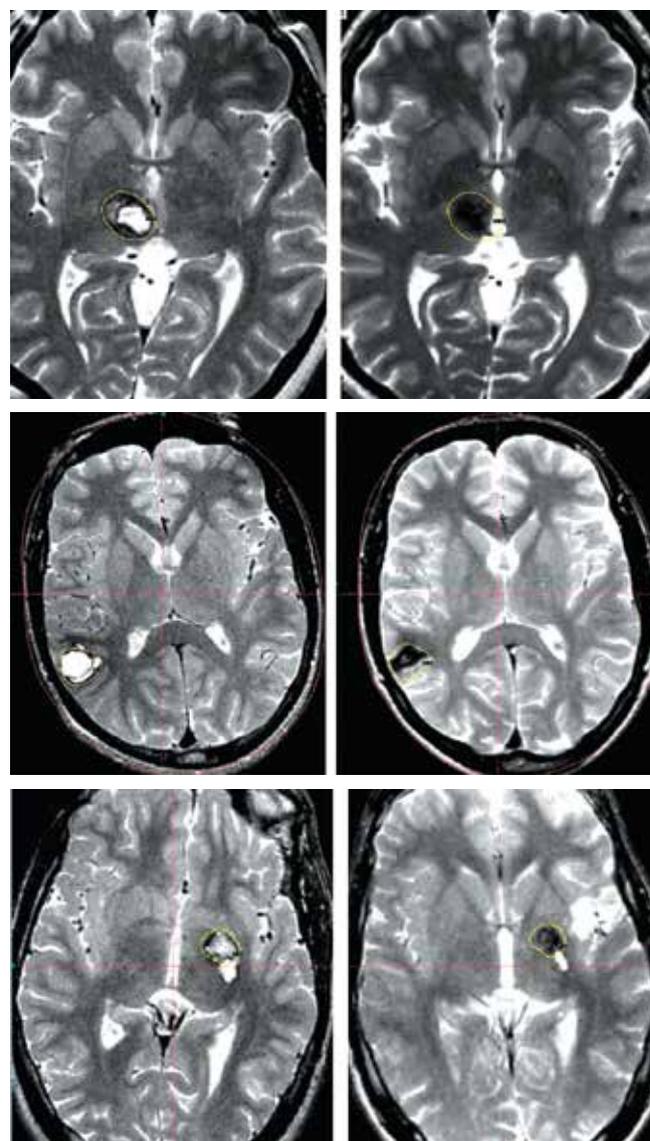
(рис. 2, нижний ряд). Имела значение и давность кровоизлияния. Выделяется следующее клиническое наблюдение.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациентка Н., 24 лет,** с множественными КМ больших полушарий, в 16-летнем возрасте перенесла удаление КМ с кровоизлиянием в левой лобной доле, через 8 лет прошла уже радиохирургическое лечение по поводу КМ задних отделов мозолистого тела. На исходных томограммах (рис. 3а) к «грозди» КМ примыкает инкапсулированная хроническая гематома (?), на контрольных изображениях через 2 года тело КМ «растаяло», но сохраняется чуть меньших размеров примыкающее к ней инкапсулированное образование (рис. 3б).

Приведенное наблюдение свидетельствует о явном воздействии гамма-ножа на процесс лизиса кровоизлияний, в частности когда они не защищены сформировавшейся капсулой.

Из 10 пациентов с КМ типа Ia, квалифицированными как «застывшие», у 3 произошел рецидив кровоизлияния. У 2 пациентов повторное кровоизлияние развилось в относительно ранние сроки после сеанса лечения: у пациента М., 27 лет, через 12 мес (рис. 4б),



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография пациентов с совпадением (верхний и средний ряд) и несовпадением (нижний ряд) мишени облучения (желтый контур) с фокусом кровоизлияния. Слева – до сеанса лечения, справа – через 1 год

**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging showing hemorrhage size dynamics in matching (upper and middle image sets) and mismatching lower image set the target irradiation (the yellow contour) with hemorrhage focus. On the left before radiosurgery, on the right – after 1 year

у пациентки 3. – через 5 мес (рис. 4д). Судьба этих кровоизлияний различна: у М. спустя 1 год сформировалась внутримозговая гематома (рис. 4в), у 3. через 1 и 2 года после рецидива (рис. 4е, ж) фактически отсутствует КМ. У 3-го пациента кровоизлияние произошло через 2,5 года после облучения и потребовало удаления внутримозговой гематомы. При 1-й контрольной МРТ у него также не наблюдалось динамики размера КМ.

**Реакция на облучение КМ типа II (n = 76).** Это более «старые» КМ, объем которых увеличивается за счет повторных кровоизлияний (это один из механизмов

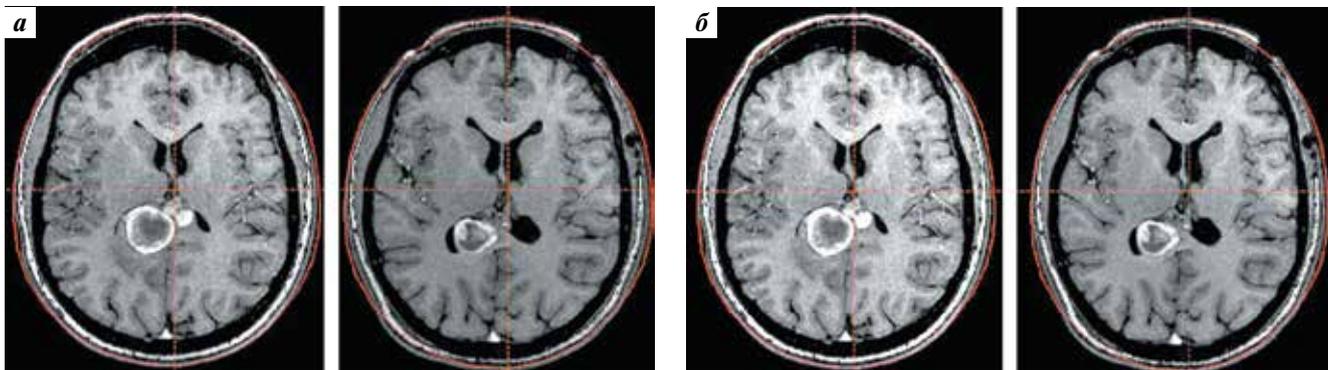


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациентки Н.: а – исходное состояние; б – через 2 года после радиохирургического лечения

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of female patient H.: а – before treatment; б – 2 years after radiosurgery

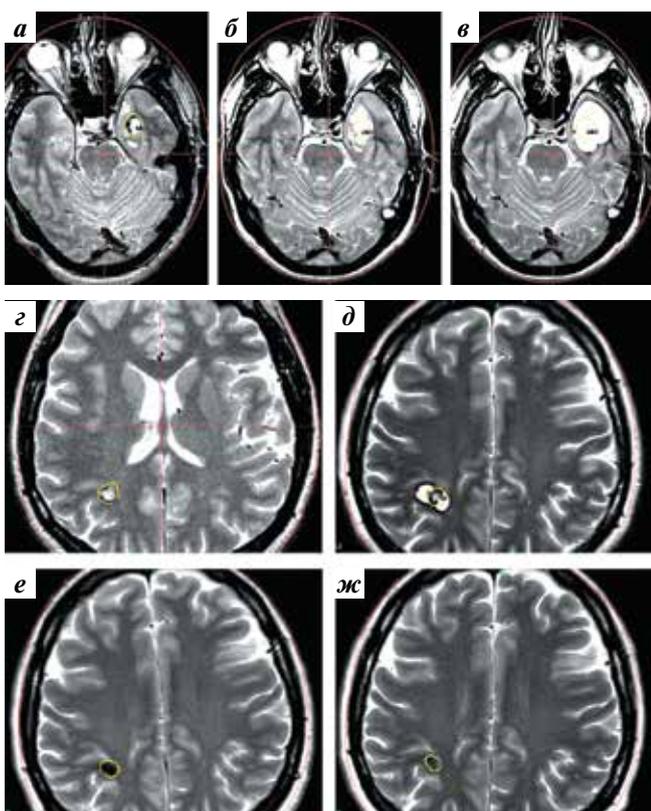


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография 2 пациентов с повторным кровоизлиянием из кавернозной мальформации. Верхний ряд: пациент М.: а – исходное состояние; б – повторное кровоизлияние через 12 мес после радиохирургического лечения; в – внутримозговая гематома через 1 год. Средний и нижний ряд: пациентка 3.: з – исходное состояние; д – повторное кровоизлияние через 5 мес после радиохирургического лечения; е, ж – через 1 и 2 года после рецидива

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of 2 patients with repeated cavernous malformation hemorrhage. Upper image set: patient M.: а – before treatment; б – repeated hemorrhage 12 months after radiosurgery; в – intracerebral hematoma 2 years later. Lower image set: female patient 3.: з – before treatment; д – repeated hemorrhage 5 months after radiosurgery; е, ж – 1 and 2 years after relapse

их роста [5]), поэтому среди КМ типа II была наибольшей доля относительно крупных образований (объемом >3 мл) – 22 %. Средний объем КМ типа II, составив-

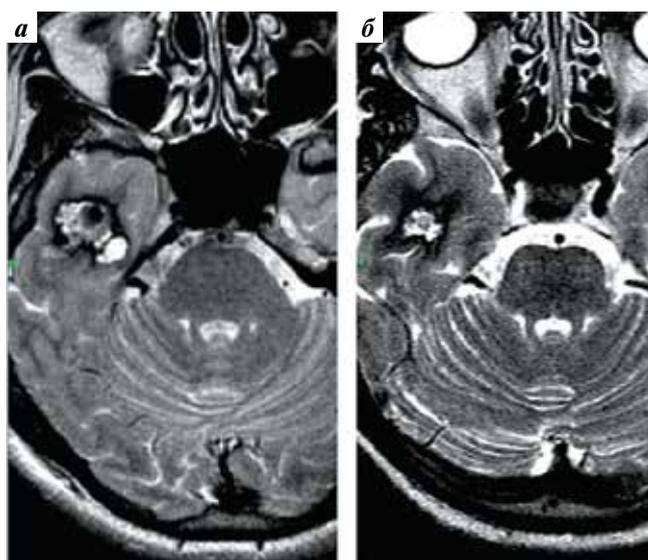


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография пациентки 3., 27 лет: а – исходное состояние; б – через 1,5 года

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of female patient 3., aged 27: а – before treatment; б – 1,5 year later

ший 1,40 [0,79; 2,81] мл, статистически значимо больше среднего объема КМ типа I, равного 0,68 [0,28; 1,35] мл ( $p = 3,848E^{-4}$ ).

В некоторых случаях по всем признакам «старые» КМ типа II сопровождалась «свежими» внеочаговыми кровоизлияниями (рис. 5а), лизис крови после сеанса РХГН сопровождался заметным уменьшением размеров солидной части КМ (рис. 5б).

В целом уменьшение размеров КМ типа II при 1-й контрольной МРТ наблюдалось у 55 (72,4 %) пациентов, что статистически значимо не отличалось от результатов РХГН при КМ типа I. Крупные размеры КМ вынуждали пациентов проходить повторные МРТ ( $n = 26$ ), при которых у 9 пациентов зарегистрировано отсроченное уменьшение размеров КМ. В 17 наблюдениях выявлен продолжающийся несколько лет процесс их склерозирования (рис. 6). Рецидивов кровоизлияния при КМ типа II не наблюдалось.

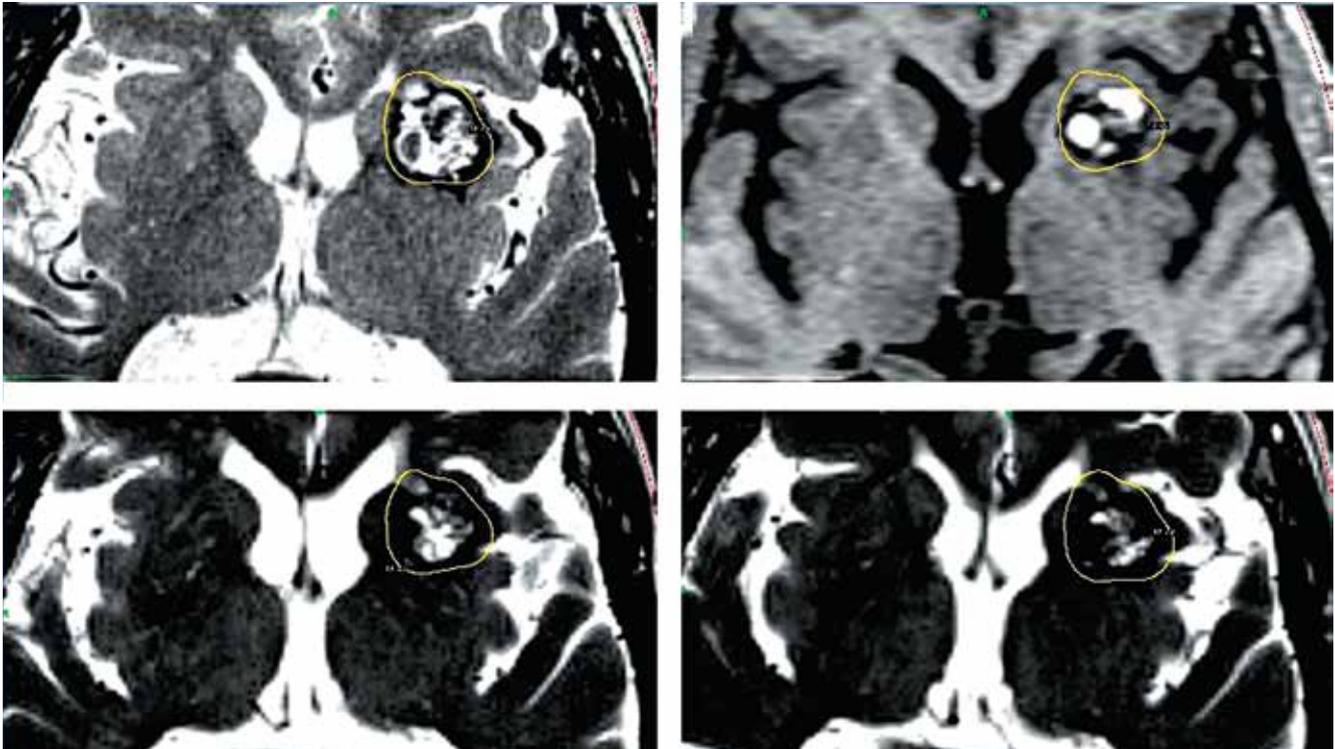


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография пациентки 3., 65 лет. Динамика размеров кавернозной мальформации типа II в 2013–2015 гг. после сеанса лечения в 2012 г.

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of female patient 3., aged 65. Dynamics of cavernous malformation type II size in 2013–2015 since radiosurgery in 2012

**Реакция на облучение КМ типа III ( $n = 14$ ).** При сравнении данных МРТ, проведенных до и после РХГН, формально установлено некоторое уменьшение размеров КМ в 5 наблюдениях. Но уже к моменту проведения РХГН все КМ этого типа имели небольшие размеры – в среднем 0,56 [0,36; 0,75] мл, вероятно вследствие естественного уменьшения их размеров. При анализе МРТ-картины в динамике сложилось впечатление об отсутствии необходимости в выполнении РХГН при данном типе КМ (рис. 7). Фактически облучалось «пустое место», показанием было выявление КМ как таковой.

Потенциальное осложнение РХГН – отек мозга, в связи с чем всем больным после сеанса назначали курс дексаметазона в дозе 12 мг. При контрольной МРТ из всех 145 больных только у 2 (1,4 %) выявлен отек мозга в зоне облучения крупных КМ типа II (у пациента Ч., 48 лет (рис. 8, верхний ряд) и пациента Ж., 37 лет (рис. 8, нижний ряд)). Клинически это не отразилось на состоянии пациентов.

Общая частота осложнений РХГН, зафиксированных при контрольных МРТ, составила 3,4 % – в 3 случаях развилось повторное кровоизлияние, в 2 – локальный отек мозга.

**Суммарная эффективность РХГН, оцениваемая по степени уменьшения размеров КМ.** При 1-й контрольной МРТ уменьшение размеров КМ всех типов выявлено в 70 % случаев. Равная эффективность заре-

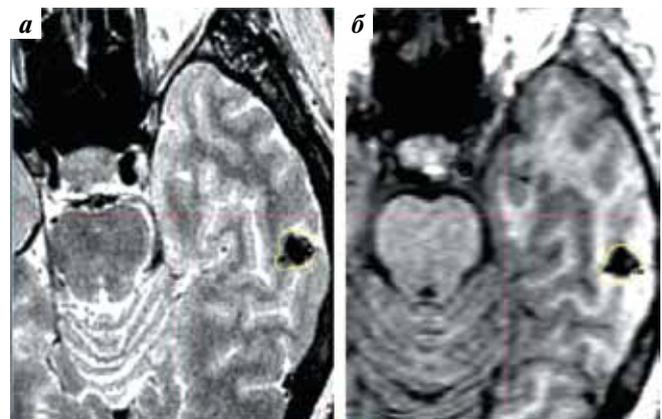


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография пациента H. с кавернозной мальформацией типа III до радиохирургического лечения (а) и через 1 год после него (б)

Fig. 7. Magnetic resonance imaging of patient H. with type III cavernous malformation before radiosurgery (a) and 1 year later (b)

гистрирована при КМ типов Ia, Ib, II ( $p = 0,1273$ ;  $p = 0,1520$ ). Этот показатель был статистически значимо выше, чем при КА типа III ( $p = 0,0032$ ). Уменьшение размеров КМ также наблюдалось с одинаковой частотой у пациентов с КМ типов Ib и II ( $p = 0,3186$ ), которая статистически значимо превышала частоту при КМ типа III ( $p = 0,3186$ ). На основании этих данных допустимо признать КМ типа III сомнительным показанием к РХГН.

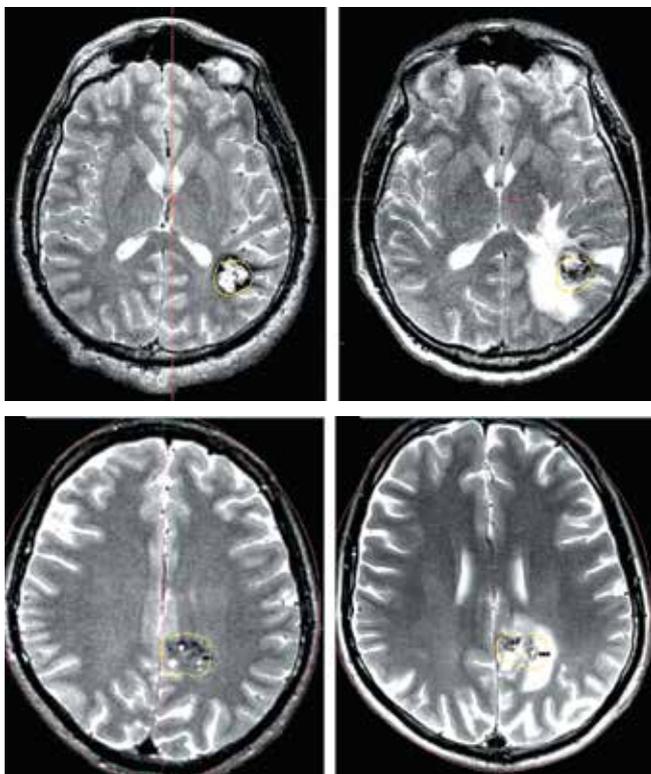


Рис. 8. Магнитно-резонансная томография 2 пациентов до сеанса радиохирургического лечения (слева) и через год (справа). Отек мозга в зоне облучения

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of two patients before (on the left) and 1 year later (on the right). Cerebral edema in the irradiation zone

КМ объемом <3 мл уменьшились через год у 85 (70 %) из 122 пациентов, КМ объемом >3 мл – у 17 (73 %) из 23, эффективность не различается ( $p = 0,3394$ ). Не выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,3394$ ) в радиочувствительности поверхностных (уменьшились в размерах 26 из 39) и глубоко расположенных КМ (уменьшились 76 из 106). Повторные кровоизлияния ( $n = 3$ ) происходили только из глубоко расположенных КМ типа Ia.

**Анализ клинической эффективности РХГН.** Для телефонного опроса оказался доступен 91 пациент (37 мужчин, 54 женщины, средний возраст  $42,2 \pm 11,9$  года). С учетом специфики дистанционного сбора катамнеза динамику состояния этих больных после сеансов РХГН оценивали «крупными штрихами» – по наличию эпизодов ухудшения состояния из-за повторных кровоизлияний и по триаде клинических проявлений КМ (головная боль, очаговая симптоматика, частота эпилептических приступов).

Наиболее существенный клинический признак КМ – кровоизлияние – фигурировал в анамнезе у 65 пациентов; рецидивы кровоизлияний зарегистрированы в 3 (4,6 %) случаях, причем исключительно при глубоких КМ типа I. Если же судить о частоте повторных кровоизлияний на основе данных всех контрольных МРТ, как это делают О. Nikoubashman и соавт. [6],

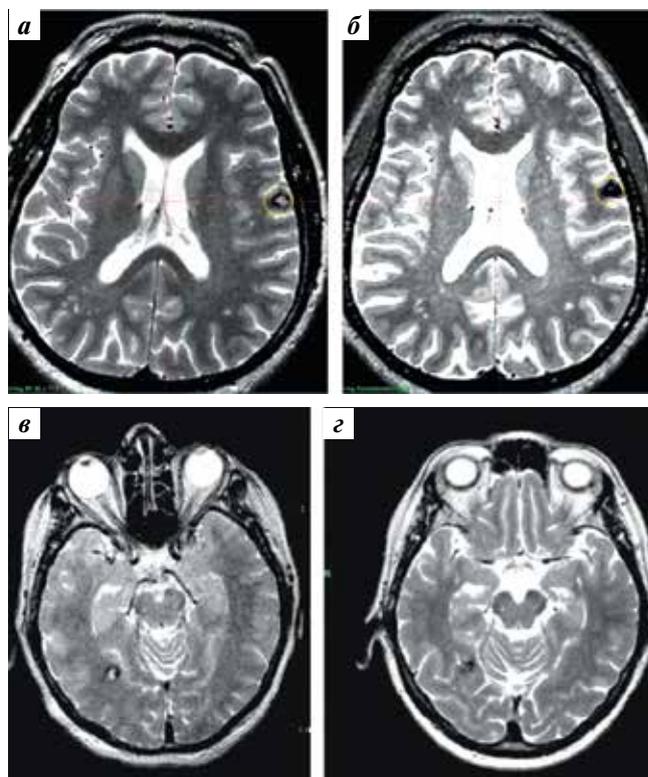


Рис. 9. Магнитно-резонансная томография пациентов с эпилептическими синдромами. Верхний ряд: пациент Ж.: а – до сеанса лечения; б – через 1 год, судороги не повторялись. Нижний ряд: пациентка Г.: в – до сеанса лечения; г – через 1 год, состояние без динамики

Fig. 9. Magnetic resonance imaging of patients with epileptic syndromes. Upper image set: patient Zh.: a – before treatment; б – 1 year later, seizures were not repeated. Lower image set: female patient G.: в – before the treatment; г – 1 year after the treatment, no dynamics

то их вероятность составила 2,1 % из расчета на 1 КМ (пациента) в год.

Головные боли доминировали среди жалоб у 42 пациентов, причем с одинаковой частотой при КМ типов I, II, III ( $p = 0,3450$ ;  $p = 0,0565$ ;  $p = 0,0873$ ). После лечения они регрессировали у 35 (83,3 %) опрошенных.

Очаговая симптоматика (парезы, гемипарестезии, нарушения со стороны черепных нервов) наблюдалась у 14 пациентов, ее регресс в той или иной степени произошел у 8 (57 %).

Эпилептический синдром был в анамнезе у 34 больных; он занимал 2-е место по частоте после головных болей. Приступы с одинаковой частотой встречались при КМ типов I и II ( $p = 0,3838$ ), а при III типе – статистически значимо чаще ( $p = 0,0253$ ;  $p = 0,0479$ ).

Пациенты не могли точно сформулировать описание приступов, но достаточно определенно высказывались об их начале: у 14 из них (у 6 с КМ типа I, у 8 с КМ типа II) судорожный синдром развился достаточно остро и соотносился с эпизодом кровоизлияния. Судя по ответам этих больных, судороги прекратились в 6 случаях, судороги возникали реже – в 7, динамика этого симптома отсутствовала только в 1 случае,

**Таблица 2.** Результаты радиохирургического лечения кавернозных мальформаций на установке «гамма-нож» при эпилептических припадках (в зависимости от локализации мальформации)

**Table 2.** Outcomes of radiosurgical treatment of cavernous malformations using gamma-knife in patients with epileptic seizures (according to the location of malformations)

Тип мальформации по локализации Type of malformation according to its location	Частота исходов, абс. Outcomes, abs.			
	Отсутствие изменений объема мальформации No changes in the malformation volume	Уменьшение объема мальформации Decreased malformation volume	Отсутствие динамики приступов No changes in seizures	Исчезновение приступов или снижение их частоты Elimination of seizures or decrease in their frequency
Височная, глубинная (n = 14) Temporal, deep (n = 14)	4	10	6	8
Затылочная, глубинная (n = 5) Occipital, deep (n = 5)	0	5	4	1
Лобно-теменная, глубинная (n = 5) Frontoparietal, deep (n = 5)	2	3	3	2
Субкортикальная (n = 10) Subcortical (n = 10)	4	6	5	5
Все типы (n = 34) All types (n = 34)	10	24	18	16

т.е. при подобном анамнезе судорожного синдрома прогноз в отношении его купирования после РХГН более обнадеживающий. Этот факт коррелирует и с уменьшением размеров КМ у 13 из 14 этих пациентов.

Из 20 пациентов с длительным анамнезом судорожного синдрома (КМ типа I – у 4, типа II – у 10, типа III – у 6) размеры КМ после РХГН уменьшились у 11, но это редко давало положительный эффект: 15 пациентов предъявляли жалобы на сохранение приступов, 5 – на уменьшение частоты приступов только на фоне приема антиконвульсантов. Таким образом, однонаправленные реакции КМ на облучение при эписиндромах сопровождаются разнонаправленными клиническими эффектами (рис. 9). Статистический анализ подтвердил, что уменьшение объема КМ не влияет на частоту приступов ( $p = 0,9091$ ).

Отрицательный клинический результат РХГН (отсутствие влияния на течение эпилептических припадков) получен при КМ типа III. Только у 1 из 6 пациентов припадки стали происходить реже на фоне приема вальпроевой кислоты.

При анализе результатов РХГН при эпилептических припадках в зависимости от долевого локализации КМ также не установлено значимых закономерностей (табл. 2).

Итак, единственным подтвержденным в результате анализа эффектом РХГН при эписиндромах стало уменьшение частоты приступов, причем только в том случае, когда они ассоциированы с эпизодами кровоизлияний ( $p = 4,76916E^{-5}$ ).

В итоге по критерию «регресс клинических проявлений КМ» сформирована группа из 61 пациента (26 мужчин, 35 женщин, средний возраст  $41,8 \pm 11,5$  года)

с регрессом и группа из 30 пациентов (11 мужчин, 19 женщин, средний возраст  $43,0 \pm 12,9$  года) без регресса.

Нужно учесть, что из 91 опрошенного у 25 не было зарегистрировано изменений объема КМ при 1-й контрольной МРТ, но у 15 наблюдался более или менее выраженный регресс изначальных симптомов, поэтому закономерен вопрос: в какой степени это произошло благодаря уменьшению объема КМ, а в какой вследствие процессов естественного восстановления? Расчеты показали: уменьшение объема КМ и улучшение состояния произошло у 52 (79 %) из 66 пациентов, сохранение объема КМ и улучшение состояния – у 15 (60 %) из 25. Таким образом, улучшение клинической картины статистически значимо чаще происходит при уменьшении объема КМ ( $p = 0,0413$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке перспектив и рисков радиохирургического лечения КМ следует учитывать фактор времени: если открытая операция сразу влечет за собой перелом в течении заболевания, то РХГН имеет отсроченный эффект, обусловленный постепенным лизисом крови и уменьшением объема КМ; в этот период продолжают действовать закономерности естественного течения КМ и имеется риск повторных кровоизлияний.

Для прогнозирования эффективности РХГН имеет значение и давность кровоизлияний внутри или вне тела КМ: при острых и подострых лизис крови после РХГН ускоряет процесс уменьшения тела КМ, а при хронической гематоме (КМ типа III) реакция на облучение фактически отсутствует. Хотя облучение при проведении РХГН фокусируется на теле КМ и краевая изодоза

захватывает лишь небольшую прилегающую зону образования гемосидерина, установлен факт рассасывания кровоизлияний, эпицентр которых совпадал с фокусом облучения.

Влияние РХГН на уменьшение размеров тела КМ подтверждено объективными данными, в то время как клиническая результативность — только субъективными, т.е. мнением самих пациентов, которое в большинстве случаев было положительным. Остался без ответа вопрос о том, насколько быстро улучшается состояние. Телефонный опрос проводили спустя достаточно долгое время после РХГН и фиксировали уже сложившуюся картину, т.е. отрицательные стороны этой процедуры (обязательный прием кортикостероидов, необходимость контрольных МРТ и др.) уже теряли актуальность. Но пациенты сами выбрали этот способ лечения, осознавая, что результат будет отсроченным. Нельзя ставить в упрек РХГН низкую эффективность при полушарных КМ, сопровождающихся эпилепсией, так как их лечение — это особая проблема, которую сложно решить любыми методами, включая открытое хирургическое вмеша-

тельство [7]. КМ не всегда является прямой причиной припадков, но если кровоизлияние манифестировало в совокупности с судорожным синдромом, лизис крови и тела КМ после РХГН создает условия для его купирования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение РХГН оправданно с целью лечения КМ типа I (острых и подострых кровоизлияний) и типа II (кровоизлияний и тромбозов различной давности) у пациентов в состоянии клинической компенсации, способных преодолеть путь к месту проведения РХГН. Клинические результаты лечения у данной категории пациентов благоприятные, частота осложнений и неблагоприятных исходов (повторных кровоизлияний, постлучевого отека, сохранения симптомов) не превышает таковую при открытой операции. Особая характеристика радиохирургического лечения КМ, которую сознательно учитывают пациенты, — отсроченное наступление лечебного эффекта, зависящего от процесса склерозирования тела КМ и/или лизиса крови. КМ типа III следует исключить из перечня показаний к РХГН.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Шетова И.М. и др. Нейрохирургическая помощь больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга в Российской Федерации. *Нейрохирургия* 2017; (4):11–20. [Krylov V.V., Dashyan V.G., Shetova I.M. et al. Neurosurgical care for patients with cerebrovascular pathology in Russian Federation. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2017;(4):11–20. (In Russ.)].
2. Кравец Л.Я., Грязнов С.Н., Калинина С.Я. и др. Эффективность радиохирургического лечения субтенториальных кавернозных мальформаций. *Нейрохирургия* 2018;20(4):40–51. [Kravets L.Ya., Gryaznov S.N., Kalinina S.Ya. et al. Outcomes of stereotaxic radiosurgery for subtentorial cavernous malformations. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2018;20(4):40–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-4-40-51.
3. Кивелев Ю.В. Каверномы мозга. СПб.: Человек и его здоровье, 2013. 216 с. [Kivelev Yu.V. Brain cavernomas. Saint Petersburg: Chelovek i ego zdorovie, 2013. 216 p. (In Russ.)].
4. Zabramski J.M., Wascher T.M., Spetzler R.F. et al. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994;80(3):422–32. DOI: 10.3171/jns.1994.80.3.0422.
5. Clatterbuck R.E., Moriarity J.L., Elmaci I. et al. Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. *J Neurosurg* 2000;93(6):981–6. DOI: 10.3171/jns.2000.93.6.0981.
6. Nikoubashman O., Di Rocco F., Davagnanam I. et al. Prospective hemorrhage rates of cerebral cavernous malformations in children and adolescents based on MRI appearance. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(11):2177–83. DOI: 10.3174/ajnr.A4427.
7. Белоусова О.Б., Коновалов А.Н. Кавернозные мальформации центральной нервной системы. М., 2014. 254 с. [Belousova O.B., Kononov A.N. Cavernous malformations of the central nervous system. Moscow, 2014. 254 p. (In Russ.)].

### Вклад авторов

Л.Я. Кравец: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи;  
С.Н. Грязнов: формирование банка данных, составление рабочих таблиц, первичный анализ материала, сбор катамнеза по телефону;  
С.Я. Калинина: статистическая обработка материала;  
П.И. Иванов: участие в подготовке базы данных, редактирование раздела «Материалы и методы».

### Authors' contributions

L.Ya. Kravets: development of the concept and design of the study, article writing;  
S.N. Gryaznov: formation of the database and working tables, primary data analysis, information collection via phone;  
S.Ya. Kalinina: statistical analysis of the material;  
P.I. Ivanov: participation in database preparation, editing of the section “Materials and methods”.

### ORCID авторов/ORCID of authors

Л.Я. Кравец/L.Ya. Kravets: <https://orcid.org/0000-002-9484-6992>  
С.Н. Грязнов/S.N. Gryaznov: <https://orcid.org/0000-0002-9224-666X>  
С.Я. Калинина/S.Ya. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0003-1368-0888>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.  
**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study and for the publication of their data.