

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СУБТЕНТОРИАЛЬНЫХ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Л. Я. Кравец¹, С. Н. Грязнов², С. Я. Калинина¹, Ю. Д. Авдонина¹, П. И. Иванов³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603055 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

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

³Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191104 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

Контакты: Леонид Яковлевич Кравец lkravetz@yandex.ru

Цель исследования — оценка эффективности радиохирургического лечения на установке «гамма-нож» (РХГН) субтенториальных кавернозных мальформаций (КМ) на основании данных катамнеза и динамики размеров КМ после облучения.

Материалы и методы. Прослежены отдаленные результаты РХГН у 87 пациентов с КМ мозжечка и ствола мозга, из них у 55 катамнез собран по телефону с использованием опросника для оценки качества жизни SF-36. Динамику размеров КМ отслеживали путем проведения контрольных магнитно-резонансных томографий (МРТ) у всех пациентов (через 1, 2, 3 и более года). Группу сравнения составили 20 пациентов с естественным течением КМ, информацию о котором получали также путем телефонного опроса.

Результаты. При первой контрольной МРТ через 1 год после РХГН размеры КМ уменьшились у 66,6 % пациентов. Последующие контрольные МРТ выявили увеличение доли КМ, отреагировавших на облучение, и продолжение уже начавшихся процессов их склерозирования. Быстрый темп уменьшения размеров КМ после РХГН гарантировал низкую вероятность повторных кровоизлияний, которые произошли у 3 пациентов с медленным уменьшением размеров КМ. Сокращение объема КМ создавало условия для лучшего клинического восстановления, которое при телефонном опросе установлено у 64,5 % пациентов.

Заключение. Преобладание доли пациентов с уменьшившимися КМ (72,4, %) и улучшением общего состояния позволяет рассматривать РХГН как равноценный, а не второстепенный метод лечения субтенториальных КМ. Среди пациентов с замедленной реакцией КМ на облучение, даже несмотря на сохраняющийся риск повторных кровоизлияний, не зарегистрировано летальных исходов и случаев глубокой инвалидизации.

Ключевые слова: кавернозная мальформация, повторные кровоизлияния, радиохирургия, гамма-нож

Для цитирования: Кравец Л. Я., Грязнов С. Н., Калинина С. Я. и др. Эффективность радиохирургического лечения субтенториальных кавернозных мальформаций. Нейрохирургия 2018;20(4):40–51.

DOI: 10.17650/1683-3295-2018-20-4-40-51

Outcomes of stereotaxic radiosurgery for subtentorial cavernous malformations

L. Ya. Kravets¹, S. N. Gryaznov², S. Ya. Kalinina¹, Yu. D. Avdonina¹, P. I. Ivanov³

¹Privolzhskiy Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin & Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603950, Russia;

²Ivanovo Regional Clinical Hospital; 1 Lyubimova St., Ivanovo 153040, Russia;

³A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery — branch of V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovsky St., Saint Petersburg 191014, Russia

The study objective is to estimate treatment success of gamma knife radiosurgery (GKRS) in the patients with subtentorial cavernous malformation (CM) based on follow-up data and magnetic resonance imaging (MRI).

Materials and methods. The long-term follow-up of GKRS in 87 patients with CM in brain stem and cerebellum was obtained. The clinical outcomes were observed using phone-based SF-36 health status survey in 55 patients. MRI data was collected before and after GKRS within 1, 2, 3 and more years. The natural history of CM without GKRS were observed in 20 patients.

Results. The 1st year MRI observation after GKRS have demonstrated CM reduction in 66,6 % patients. At subsequent MRI-control the tendency of increase in number of CM, reacted on irradiation, and continuation of started processes of its sclerotization is revealed. The fast reduction of CM sizes was associated with lower risk of recurrent hemorrhages, that were observed in 3 patients with slow reduction. The CM reduction was also associated with good clinical outcomes, that was observed in 64,5 % patients.

Conclusion. The presence of CM reduction (72,4 %) and good clinical outcome in suggests GKRS as a frontline treatment modality in patient with subtentorial CM. In the cases of slow rate of treatment response and unexpired risk of repeated hemorrhage no mortality and significant disability were mentioned.

Key words: cavernous malformation, repeated hemorrhage, radiosurgery, gamma knife

For citation: 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.

ВВЕДЕНИЕ

В лечении кавернозных мальформаций (КМ) головного мозга используются все существующие на сегодня опции — от наблюдения до радиохирургии. Это обусловлено особенностями данной патологии, которая в одних случаях может протекать бессимптомно, не оказывая заметного влияния на качество жизни, а в других — способна привести к глубокой инвалидизации и даже смерти больного [1, 2]. Последнее в большей степени относится к КМ субтенториальной локализации. В «тесном» пространстве задней черепной ямки (ЗЧЯ) ее структуры более чувствительны к увеличению объема КМ при острых или подострых кровоизлияниях, и это становится причиной развития более выраженных неврологических и витальных нарушений.

В лечении симптомных КМ первым эффективным методом было хирургическое вмешательство. На сегодняшний день разработаны доступы к КМ почти любой локализации и методы их удаления [3, 4], но до сих пор они не получили широкого распространения в связи с их технической сложностью. Особенно часто рядовые специалисты избегают удаления КМ ствола мозга. Ситуацию в корне изменило появление радиохирургического метода лечения КМ с использованием установки «гамма-нож» (РХГН) [5]. Этот метод несколько скептически оценивают нейрохирурги, хорошо владеющие техникой удаления КМ любой локализации [6], но часто выбирают пациенты и врачи, обоснованно предпочитающие не рисковать.

Данные научной литературы свидетельствуют о снижении после РХГН частоты повторных кровоизлияний из КМ, что и является основной целью лечения [7]. Российские клинические рекомендации, посвященные лечению интракраниальных КМ, фактически не касаются их субтенториальной локализации [8].

Цель исследования — оценка эффективности РХГН субтенториальных КМ на основании данных катамнеза и динамики размеров КМ после облечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные о 107 пациентах с КМ субтенториальной локализации (ЗЧЯ) (табл. 1). В основную группу включены 87 пациентов, прошедших РХГН в Радиохирургическом центре МИБС

(Санкт-Петербург). Группу сравнения составили 20 пациентов с КМ ЗЧЯ, у которых удаление КМ не проводилось; они были выписаны из стационаров для дальнейшего наблюдения и амбулаторного лечения. Катамнез группы сравнения дал некоторое представление о том, что происходит с больными, не получившими хирургического лечения по поводу КМ.

Таблица 1. Характеристика пациентов с кавернозными мальформациями, $n = 107$

Table 1. Characteristics of patients with cavernous malformations, $n = 107$

Параметр Parameter	Варианты лечения Treatment options	
	Наблюдение Monitoring	Гамма-нож Gamma knife
Число больных, абс., Number of patients, abs., в том числе: including:	20	87
мужчины male	7	26
женщины female	13	61
Возраст, лет, Me [Q1; Q3] Age, years, Me [Q1; Q3]	50 [44; 58]	43 [36; 52]
Число случаев удаления гематом в остром периоде, абс. The number of cases of hematoma removal in the acute period, abs.	—	3
Число кавернозных мальформаций с локализацией: The number of cavernous malformations located:		
в мозжечке in the cerebellum	8	26
в продолговатом мозге in the medulla oblongata	5	20
в варолиевом мосту, ножках мозга in the pons Varolii, cerebral peduncles	7	36
множественной multiple	—	5

В основной группе у 55 из 89 пациентов путем телефонного опроса с помощью SF-36 был собран катамнез (от остальных информацию получить не удалось). При опросе уточнялись первые проявления КМ

и изменения в состоянии пациентов после РХГН. Аналогично были опрошены все 20 пациентов группы сравнения в различные сроки после завершения лечения в стационаре.

Сеансы стереотаксической радиохирургии проводили на аппарате Leksell Gamma Knife 4C (Elekta, Швеция). Доза облучения в изоцентре составляла от 20 до 28 Гр, по краю КМ — от 10 до 14 Гр. При планировании процедуры облучения использовали множественные изоцентры, которые формировали краевую изодозу, соответствующую контуру мишени облучения (на рисунках обозначена желтым цветом). В пределах краевой изодозы рассчитывали объем КМ.

Динамику размеров КМ после РХГН анализировали на основании сравнения данных исходных и контрольных магнитно-резонансных томографий (МРТ) (с интервалом в 1 год). Оценивали исходный тип КМ согласно МРТ-классификации J. M. Zabramski и соавт. [9]. Тип Ia — острое или подострое кровоизлияние с прорывом крови за пределы псевдокапсулы (наружноочаговое) в окружающие ткани. Тип Ib — внутриочаговое кровоизлияние с набуханием псевдокапсулы и увеличением ее размеров [10]. Тип II — кровоизлияние в КМ различной давности с наличием тромбозов. Тип III — хроническая гематома. Тип IV в нашем исследовании не встречался. Из 87 пациентов основной группы у 28 КМ соответствовала типу Ia, 37 — типу Ib, 16 — типу II, 6 — типу III. У каждого из 5 пациентов с множественными КМ рассматривали 1 симптомную КМ.

При контрольных МРТ желтый контур изодозы облучения накладывали на новое изображение КМ и таким образом оценивали изменение размеров облученной части, а именно ядра (тела) КМ, которое состояло из соединительнотканной стромы, полостей с кровью и тромбозами и было гипер- или гетероденсивным в режимах T1, T2.

Контрольная МРТ выполнена однократно у всех 87 пациентов основной группы, двукратно — у 36, трехкратно — у 7.

Статистический анализ результатов проводили методом логистической регрессии в программе Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Естественное течение субтенториальных КМ. У 20 пациентов с субтенториальными КМ (8 — варолиева моста, 5 — ножек мозжечка, 7 — продолговатого мозга) в остром периоде было верифицировано кровоизлияние из КМ с развитием той или иной очаговой симптоматики, вызванной сдавлением структур ЗЧЯ. Хирургическое удаление КМ не проводили либо вследствие улучшения состояния пациентов на фоне консервативного лечения, либо вследствие отказа от операции.

У 9 пациентов катамнез собран через 1 год после выписки. Из них 1 умер через 10 мес после 1-го крово-

излияния. Из остальных 8 пациентов качество жизни сохранилось на прежнем уровне только у 2 (у 1 с КМ мозжечка, у 1 с КМ варолиева моста), а у 6 оно снизилось в различной степени из-за стойких головных болей, нарушения походки и координации движений.

У других 9 пациентов сбор катамнеза продолжался от 2 до 5 лет. У 1 пациента через 2 года произошел летальный исход после повторного кровоизлияния из КМ продолговатого мозга. Из остальных 8 пациентов качество жизни сохранилось на прежнем уровне только у 1, а у остальных 7 умеренно или значительно снизилось.

Отдельно опишем 2 многолетних клинических наблюдения с повторными кровоизлияниями из КМ.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка Е., 42 лет. Анамнез КМ собран за 17 лет. Первое кровоизлияние произошло в 2001 г., была диагностирована КМ варолиева моста. В дальнейшем пациентка перенесла еще 4 кровоизлияния в ствол мозга, во всех случаях лечение было консервативным. Из-за ухудшения состояния обратилась в нейрохирургическую клинику, где была прооперирована. Результат лечения был неудовлетворительным. Данные МРТ демонстрируют рост многолетней КМ (рис. 1).

Пациент А., 77 лет. В анамнезе 2 геморрагических стволовых инсульта (в 1982 и 1990 гг.). Только в 2013 г. по поводу упорных головных болей пациенту назначена МРТ, при которой диагностирована КМ ствола мозга. Несмотря на возраст, ему было предложено РХГН, которое уменьшило размеры КМ (рис. 2), вследствие чего интенсивность головных болей снизилась.

Таким образом, в процессе наблюдения установлено, что качество жизни сохранилось на прежнем уровне только у 4 из 20 больных группы сравнения.

Формирование потока больных, направленных на РХГН. Путь пациентов в центр радиохирургии начинался в зависимости от характера первых клинических

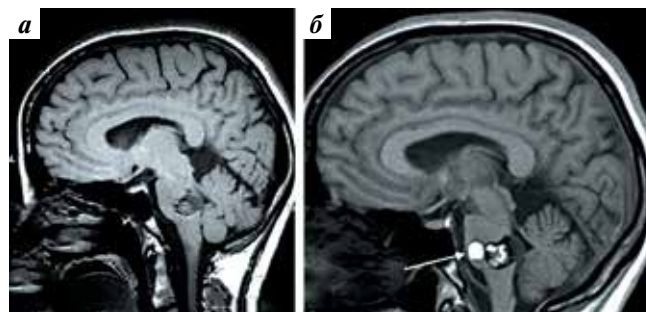


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография, сагиттальные срезы. Увеличение объема кавернозной мальформации варолиева моста с 2011 г. (а) по 2018 г. (б) у пациентки Е. за счет вновь образованной сосудистой полости (стрелка)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging, sagittal sections. The enlargement of cavernous malformation in pons Varolii from 2011 (a) to 2018 (b) in patient E. through the separating of newly formed vascular cavity (arrow)

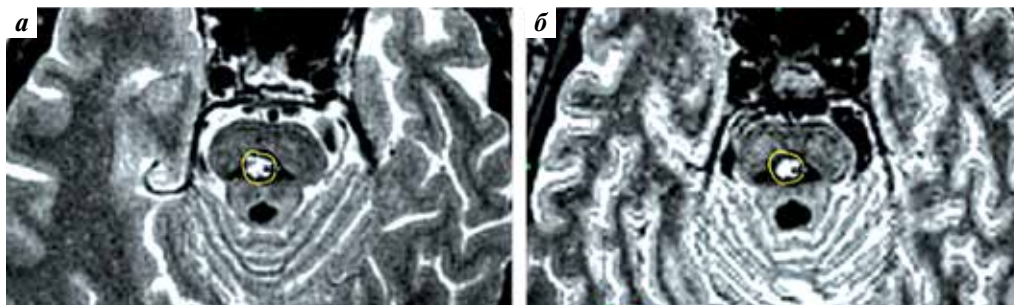


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография, аксиальные срезы. Многолетняя кавернозная мальформация ствола мозга у больного А.: а — до радиохирургического лечения; б — уменьшение размеров ядра после лечения. Краевая изодоза, соответствующая контуру мишени облучения, обозначена желтым

Fig. 2. Magnetic resonance imaging, axial sections. Longstanding brainstem cavernous malformation in patient A.: а — before stereotaxic radiosurgery; б — reduction of the core of malformation after stereotaxic radiosurgery. The marginal isodoses corresponding to the contour of the irradiation target is indicated by yellow

проявлений КМ. Так, у 35 больных произошли острые кровоизлияния из КМ, потребовавшие госпитализации в неврологический или нейрохирургический стационар, где у 3 были удалены гематомы ЗЧЯ без резекции собственно КМ. У всех этих больных отмечались интенсивные головные боли, у большинства — тошнота, рвота, головокружения, у 12 — выраженные постуральные нарушения, у 11 — гемисиндромы, у 7 — дисфункция черепных нервов со зрительными, глазодвигательными и другими нарушениями, у 3 — потеря сознания. В дальнейшем зарегистрированы факты благополучного исхода острого периода кровоизлияния, выписки из стационара и достижения мобильности для самостоятельного приезда в центр радиохирургии. Срок от дебюта заболевания до сеанса РХГН зависел от субъективных факторов, минимальный срок составил 36 дней, максимальный — 30 лет.

У 10 пациентов кровоизлияние было подострым, и они проходили амбулаторное лечение. При его неэффективности пациентов направляли на МРТ, при котором выявлялась КМ; для дальнейшего лечения выбирался гамма-нож. Еще 20 пациентам с признаками кровоизлияния из КМ на МРТ дозвониться не удалось. В общей сложности в основной группе у 65 пациентов установлен факт острого или подострого кровоизлияния из КМ на основании клинической картины или данных МРТ (при выявлении КМ типов Ia или Ib).

В других случаях симптомного течения КМ хронические кровоизлияния в стволу КМ провоцировали рост КМ (как описано в [11]), что приводило к постепенному нарастанию масс-эффекта в ЗЧЯ. Такое течение было больше характерно для КМ II типа ($n = 16$), достигающих иногда значительных размеров до первых клинических проявлений.

У 6 пациентов с КМ типа III они были, вероятно, случайными находками, так как по своим размерам и локализации (полушария мозжечка) не должны были вызывать яркой неврологической симптоматики.

Влияние РХГН на размеры КМ. При контрольных МРТ в 1-й год после сеанса РХГН выявлены разные варианты изменения размеров тела КМ.

1. Отсутствие динамики размеров КМ. В течение 1 года после сеанса РХГН размеры КМ не изменились у 29 пациентов, которые составили 1/3 основной группы. В 9 наблюдениях сохранили свои размеры КМ типа Ia (1/3 от их общего числа) и в 13 — типа Ib (также около 1/3 от их общего числа). Из 16 КМ типа II не изменились 7 (47 %).

У 3 из 14 пациентов без динамики размеров КМ произошли повторные кровоизлияния с возвращением клинических проявлений. Это были женщины 53, 73 и 55 лет. Повторные кровоизлияния происходили в разные сроки: через 10 мес, 2 и 3 года после сеансов РХГН. Они не были фатальными, не потребовали проведения операции; 2 пациентки смогли приехать на контрольную МРТ после перенесенного кровоизлияния (рис. 3, 4).

Пациентка Г. вскоре после кровоизлияния была прооперирована по поводу астроцитомы мозжечка. Подобные редкие случаи опухолевого роста при КМ описаны в литературе [12].

Повторные контрольные МРТ через 2 и более года после сеанса РХГН проведены у 13 пациентов с отсутствием уменьшения размеров КМ. По результатам повторных МРТ выявлены 5 пациентов, у которых через 2 и более года произошло уменьшение размеров КМ.

Таким образом, доля КМ, устойчивых к РХГН, в нашем исследовании сократилась с 1/3 до почти 1/4 (27,5 %). Можно предположить, что следующие контрольные МРТ покажут дальнейшее уменьшение этой доли. В итоге уменьшение размеров КМ у тех пациентов, у которых оно отсутствовало в течение 1 года, происходило в более поздние сроки, и такой темп уменьшения охарактеризован как медленный.

2. Уменьшение размеров ядра КМ. При первой контрольной МРТ установлено, что у 58 (66,6 %) пациентов размеры ядра КМ уменьшились в 1,3–10,0 раза,

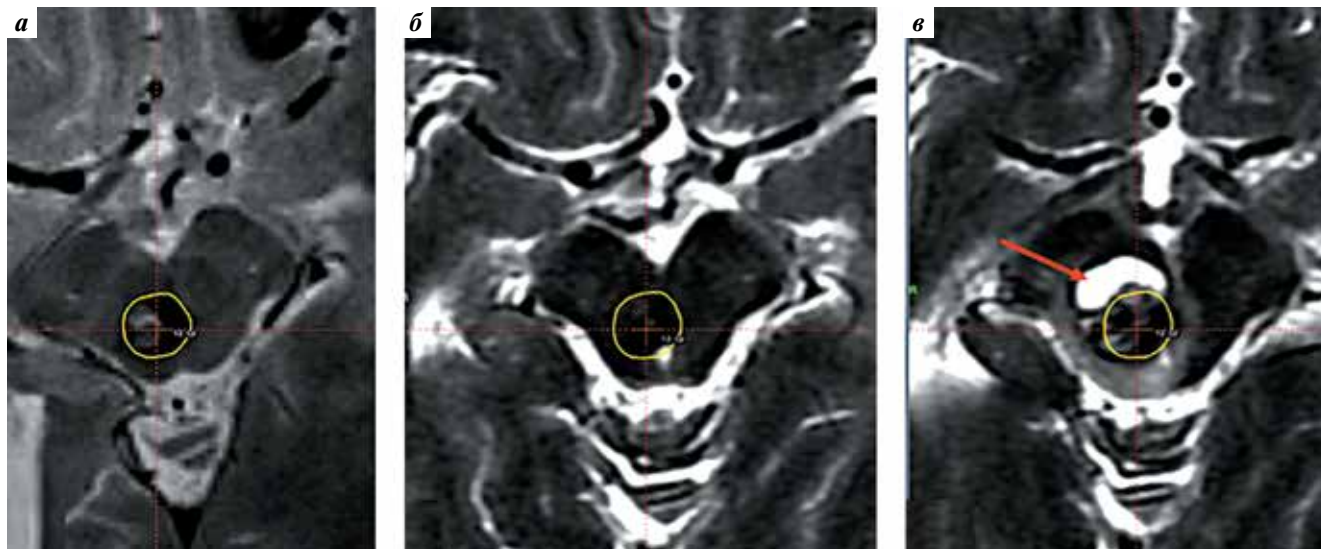


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациентки X., аксиальные срезы: а – до радиохирургического лечения; б – через 6 мес: снижение плотности ядра кавернозной мальформации; в – после кровоизлияния: образование внеочаговой гематомы (стрелка). Краевая изодоза, соответствующая контуру мишени облучения, обозначена желтым

Fig. 3. Magnetic resonance imaging in patient X., axial sections: a – before stereotaxic radiosurgery, б – 6 months after treatment: cavernous malformation core reduction; в – after hemorrhage: nonfocal haematoma formation (arrow). The marginal isodoses corresponding to the contour of the irradiation target is indicated by yellow

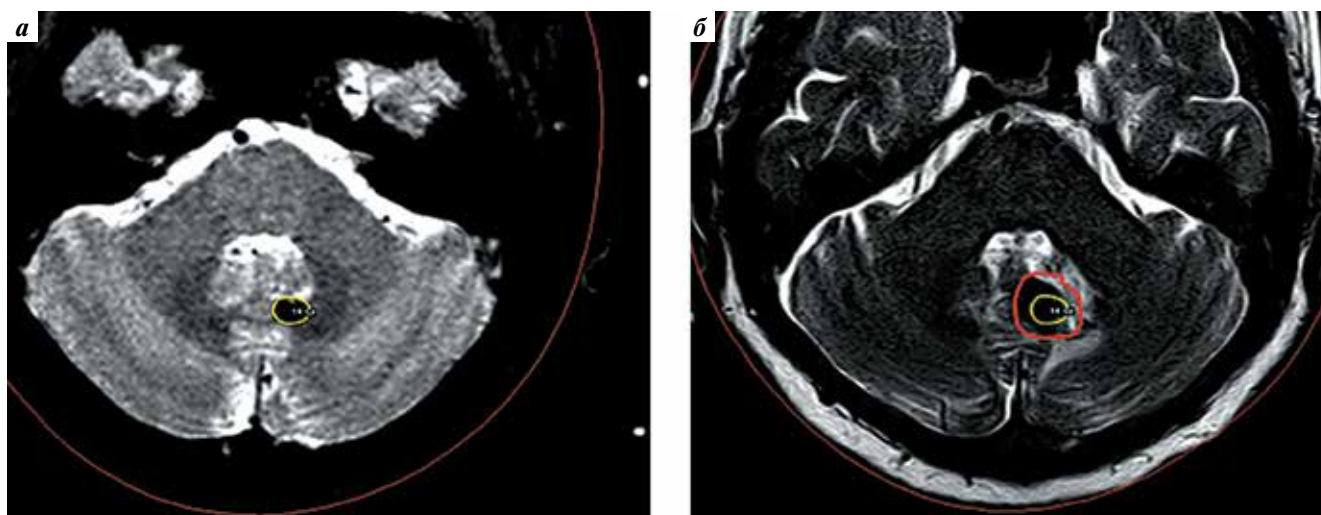


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография пациентки III., аксиальные срезы: а – перед сеансом радиохирургического лечения; б – через 2 года, вскоре после внутриочагового кровоизлияния с увеличением объема гемосидерина (красный контур) вокруг кавернозной мальформации. Краевая изодоза, соответствующая контуру мишени облучения, обозначена желтым

Fig. 4. Magnetic resonance imaging in patient III., axial sections: a – before stereotaxic radiosurgery; б – 2 years after focal hemorrhage following increasing of perifocal hemosiderin concentration (red contour). The marginal isodoses corresponding to the contour of the irradiation target is indicated by yellow

иногда до полного исчезновения. Темп уменьшения размеров каверном охарактеризован как быстрый. Более поздние контрольные МРТ показали продолжение процесса «таяния» КМ, пример которого представлены на рис. 5.

У всех опрошенных пациентов группы с уменьшением размеров КМ после РХГН ($n = 41$) повторных кровоизлияний не зарегистрировано.

Сводные данные о динамике размеров КМ после РХГН приведены на рис. 6. Собраны и проанализиро-

ваны данные повторных МРТ у 43 пациентов, только у 9 из них наблюдалась «застывшая» картина КМ. Таким образом, прослеживается тенденция к постепенному уменьшению размеров КМ после РХГН в течение 3 лет. Число верифицированных случаев уменьшения размеров КМ в исследуемой группе составило 72,5 % (темпы уменьшения были разными).

В поисках факторов, определяющих различную степень радиочувствительности КМ, проведен сравнительный анализ ряда параметров в 2 полярных

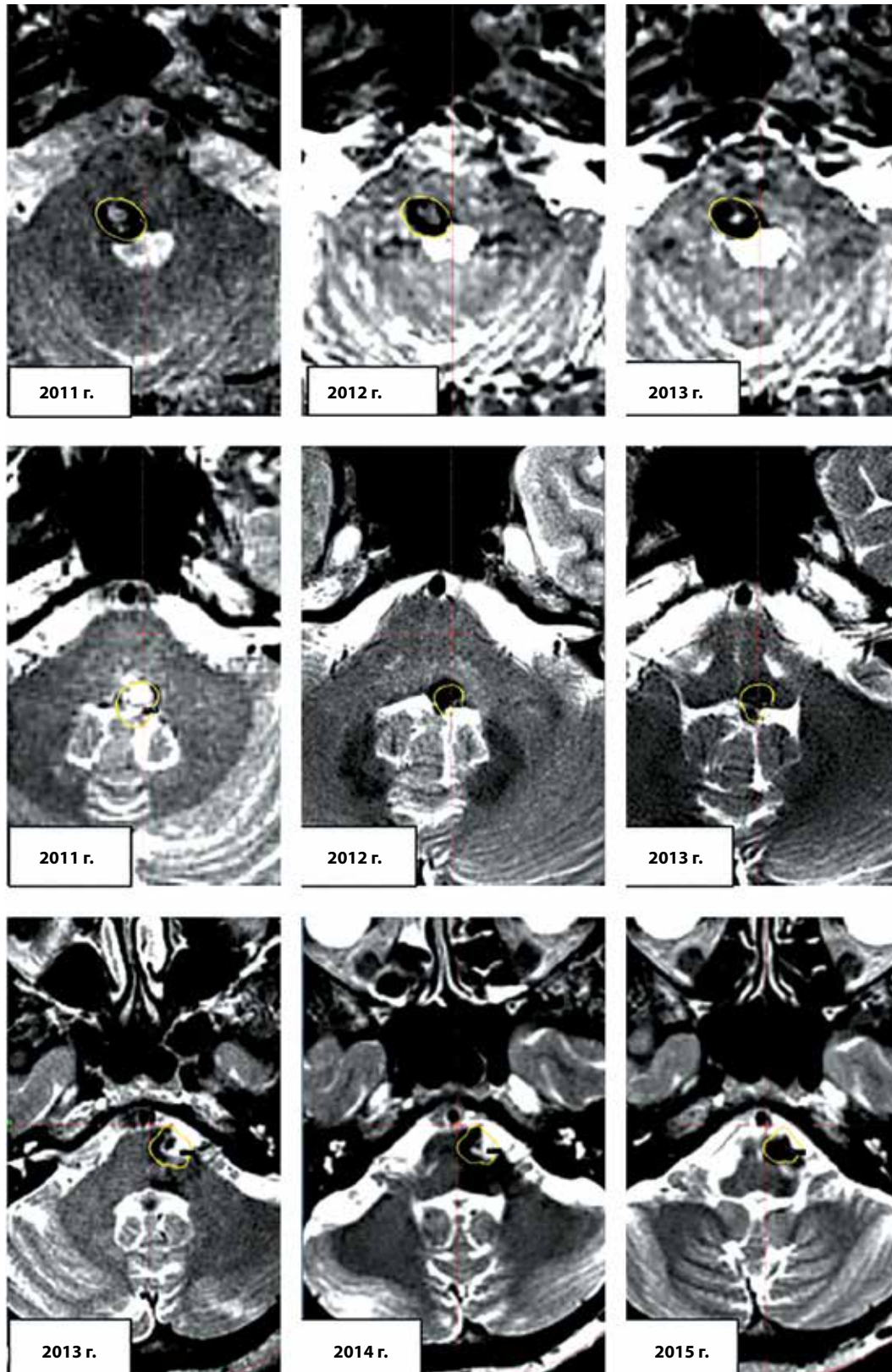


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография 3 пациентов. «Таяние» с годами тела кавернозной мальформации после стереотаксического радиохирургического лечения (каждый горизонтальный ряд изображений соответствует данным 1 пациента, слева – исходное состояние). Краевая изодоза, соответствующая контуру мишени облучения, обозначена желтым

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of 3 patients. «Melting» cavernous malformation after GNRS through the years (each horizontal row of images corresponds to 1 patient, on the left – before treatment). The marginal isodoses corresponding to the contour of the irradiation target is indicated by yellow

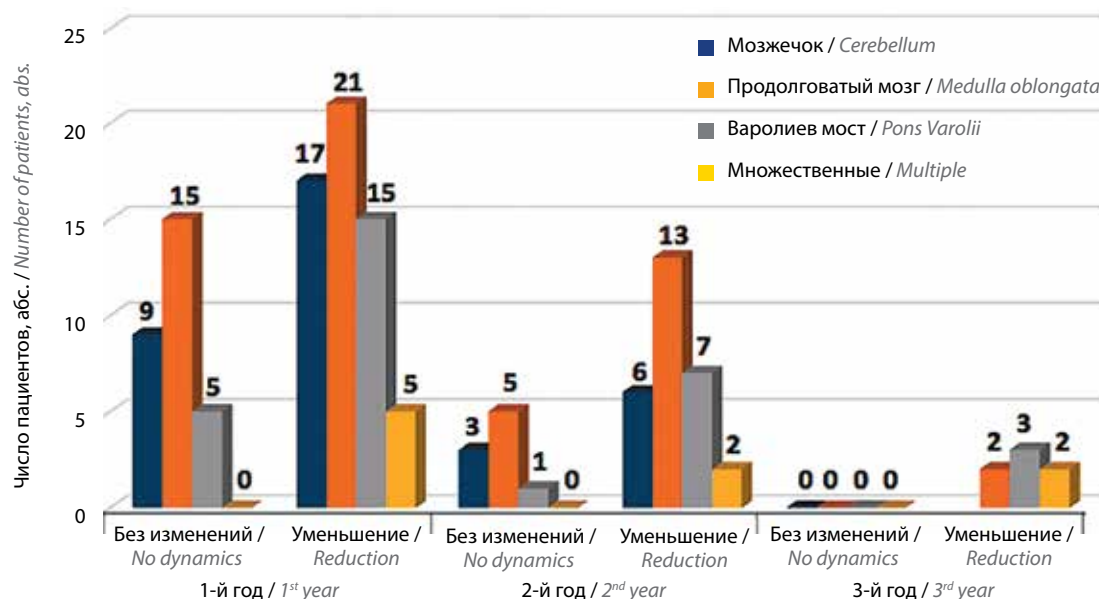


Рис. 6. Распределение пациентов в зависимости от реакции на стереотаксическое радиохирургическое лечение

Fig. 6. Distribution of patients depending on the response to stereotactic radiosurgical treatment

Таблица 2. Результаты выявления предикторов результативности* радиохирургического лечения с применением гамма-ножа (предикторов быстрого темпа уменьшения размеров кавернозной мальформации)

Table 2. The results of identifying predictors of the effectiveness* of gamma knife radiosurgery (predictors of the rapid reduction of the cavernous malformation)

Параметр Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		Статистическая значимость Statistical significance
		Верхняя граница Upper limit	Нижний предел Lower limit	
Пол Gender	0,4844	1,8121	0,1295	0,2675
Возраст Age	12,5304	137,0645	1,1455	0,0064
Тип кавернозной мальформации Cavernous malformation type	2,6424	12,8673	0,5427	0,0496
Размер Size	1,1757	1,2823	1,0770	0,0001
Локализация Localization	0,6631	2,4198	0,1817	0,9455

*В таблице выделены полужирным шрифтом.

*In table selected by bold.

группах: с медленным темпом (или отсутствием) уменьшения размеров КМ ($n = 29$) и с особенно быстрым темпом ($n = 20$), под которым понимали более чем 3-кратное уменьшение размеров КМ в 1 год после сеанса РХГН.

В анализ были включены следующие параметры: возраст и пол пациентов, тип, размер и локализация КМ.

На 1-м этапе анализа выявлены отдельные не коррелирующие между собой факторы, способные повлиять на эффективность РХГН. Для их оценки было рассчитано отношение шансов (ОШ). Данный показатель может принимать значения от 0 до бесконечно-

сти. Только 3 фактора: возраст пациента, тип и размер КМ – могут быть рассмотрены как предикторы благоприятного исхода у пациентов с КМ, так как $OШ > 1$, а $p < 0,05$. При дальнейшем увеличении выборки эти результаты могут быть уточнены.

На 2-м этапе анализировали совместное влияние выявленных факторов при помощи уравнения множественной логистической регрессии в программе SPSS 11.0.

Пошаговая многофакторная логистическая регрессия показала, что вероятность благоприятного исхода выше при наличии у пациента 2 факторов: молодого возраста и малого размера КМ.

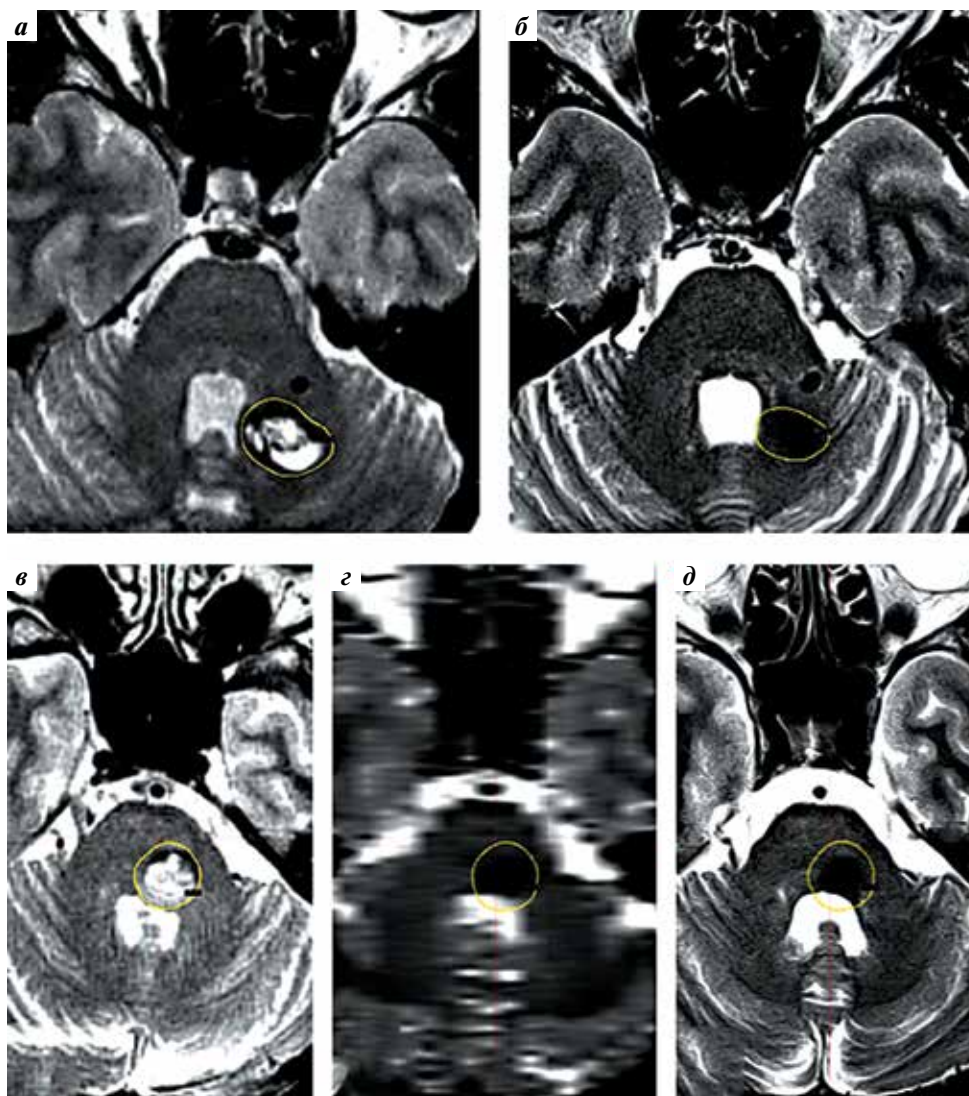


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография. Пример реакций кавернозных мальформаций (КМ) типа Ia на радиохирургическое лечение. Верхний ряд – данные пациентки Г., 55 лет, с множественными КМ мозжечка: а – до лечения (2015 г.); б – при контрольном обследовании (2016 г.) визуализирован лизис крови и тела КМ. Нижний ряд – данные пациентки В., 46 лет: в – до лечения (2013 г.); г – через 1 год после лечения; д – через 2 года после лечения; тело КМ не просматривается. Краевая изодоза, соответствующая контуру мишени облучения, обозначена желтым

Fig. 7. Magnetic resonance imaging. The example of Ia type cavernous malformation (CM) changes. Upper image set – data of patient G., 55 years, with multiple cavernous malformations of cerebellum: а – before gamma knife radiosurgery (GNRS) in 2015 year; б – after GNRS in 2016 year, the presence of hemorrhage and CM core lysis. Lower image set – data of patient B., 46 years: в – before GNRS in 2015 year; г – 1 year after GNRS, д – 2 years after GNRS, no signs of CM. The marginal isodoses corresponding to the contour of the irradiation target is indicated by yellow

Возраст пациентов с медленной динамикой размеров КМ или ее отсутствием в среднем составил 49 ± 13 лет, пациентов с быстрой динамикой – 38 ± 11 лет. Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,008$). Это позволяет предположить, что у более молодых пациентов КМ чаще относятся к категории «мягких» [1], более чувствительных к облучению.

Типы КМ. У пациентов с быстрым темпом сокращения размеров КМ статистически значимо преобладали КМ типа I – 19 из 20 наблюдений ($p = 0,0213$). Вероятно, уменьшение объема КМ связано не только со склерозированием ядра КМ, но и с лизисом крови. Ее выход за пределы капсулы можно уподобить

«взрыву» этого образования. На рис. 7 представлены примеры фактического исчезновения КМ типа Ia после сеанса РХГН.

Для КМ типа II был присущ более медленный темп сокращения размера после РХГН. Это связано и с их более крупными размерами и плотностью. В ряде случаев при локализации в стволе или ножках мозга КМ занимали до 2/3 их поперечного сечения. Эти больные казались инкурабельными, но смогли самостоятельно преодолеть путь до места лечения, что свидетельствовало о достаточной сохранности функций мозга. РХГН для них не имело альтернативы и оказалось успешным, так как уменьшило объем КМ (рис. 8).

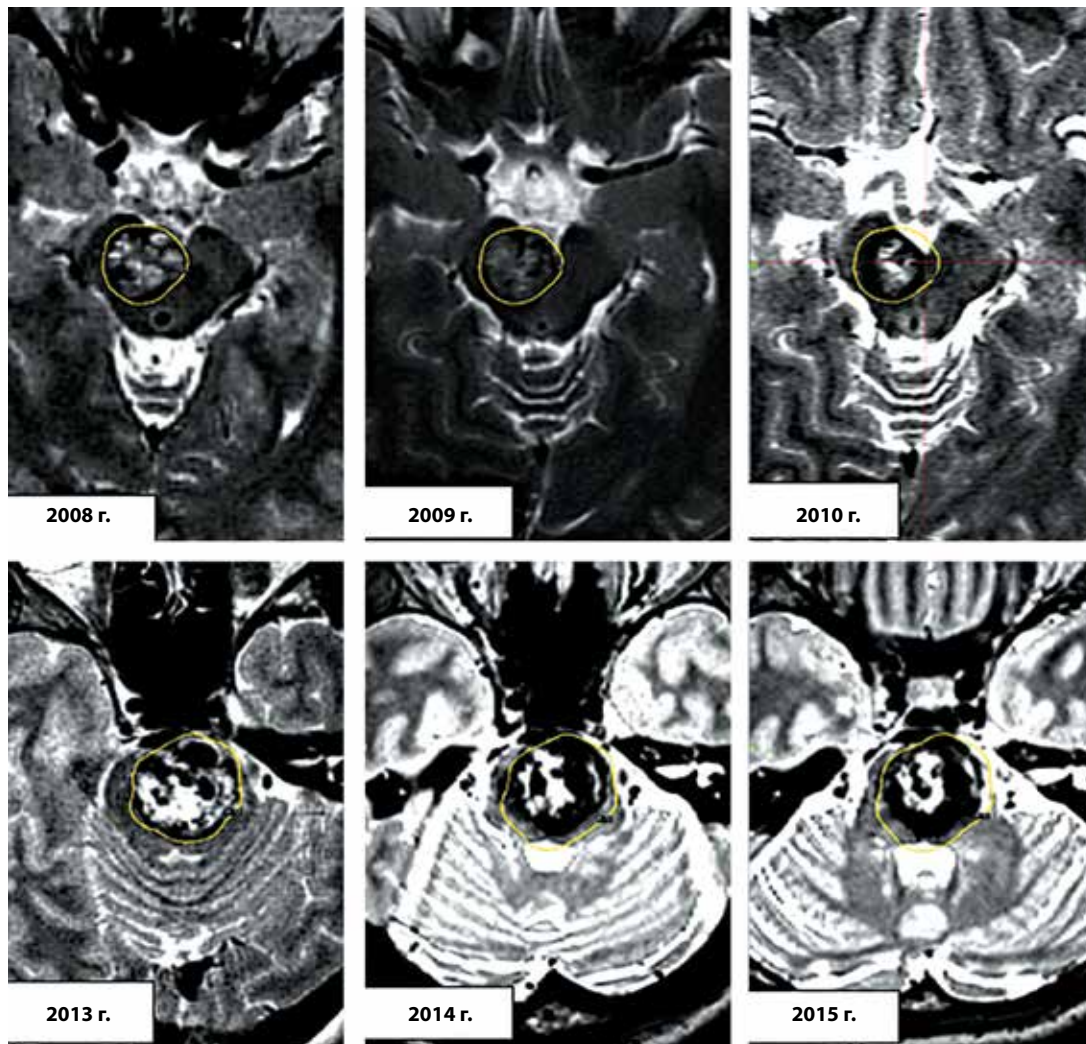


Рис. 8. Магнитно-резонансная томография 2 пациентов. Динамика размеров кавернозной мальформации типа II после радиохирургического лечения (каждый горизонтальный ряд изображений соответствует данным 1 пациента, слева – исходное состояние). Краевая изодоза, соответствующая контуру мишени облучения, обозначена желтым

Fig. 8. Magnetic resonance imaging of 2 patients. The dynamics of the cavernous malformation of II type after gamma knife radiosurgery (each horizontal row of images corresponds to 1 patient, on the left – before treatment). The marginal isodoses corresponding to the contour of the irradiation target is indicated by yellow

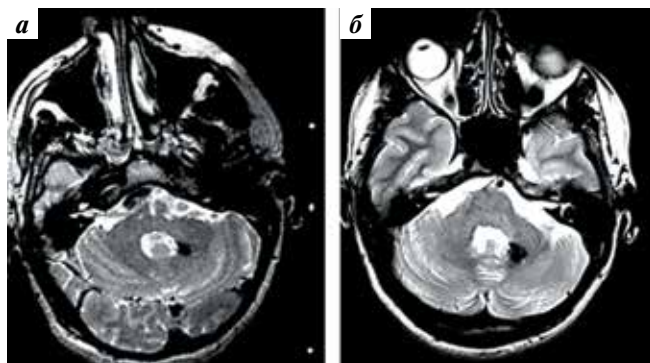


Рис. 9. Магнитно-резонансная томография пациента В. со спонтанным исчезновением кавернозной мальформации: а – через 7 мес после кровоизлияния; б – через 1 год после радиохирургического лечения

Fig. 9. Magnetic resonance imaging of patient В. with with spontaneous reduction of cavernous malformation: а – 7 months after hemorrhage; б – 1 year after gamma knife radiosurgery

Кроме эффекта РХГН, уменьшение размеров КМ можно объяснить спонтанным излечением [11]. Так, у пациента В., 46 лет, к моменту сеанса РХГН через 7 мес после кровоизлияния на МРТ (рис. 9а) фактически просматривались только следы КМ, которые полностью исчезли через 1 год после лечения (рис. 9б).

Клиническая оценка результатов РХГН. Вопрос о том, можно ли связывать динамику восстановления больных после кровоизлияний из КМ с эффектом РХГН, достаточно спорный, так всегда имела место естественная и (или) медикаментозная реабилитация. В то же время при наличии яркой неврологической симптоматики на момент сеанса РХГН допустимо связывать уже с ним ее дальнейшую динамику. Это иллюстрируют клинические наблюдения как с коротким промежутком времени между дебютом заболевания и РХГН, так и с более длинным.



Рис. 10. Магнитно-резонансная томография пациента Д. до радиохирургического лечения (а), через 2 года (б) и через 4 года (в) после лечения. Краевая изодоза, соответствующая контуру мишени облучения, обозначена желтым

Fig. 10. Magnetic resonance imaging of patient Д. before gamma knife radiosurgery (а) and after 2 (б) and 4 years (в). The marginal isodoses corresponding to the contour of the irradiation target is indicated by yellow

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациент Д., 39 лет. 15.10.2012 внезапно онемела левая половина лица, языка, левой плечевой области. Было диагностировано кровоизлияние из КМ варолиева моста. Уже через 44 дня после дебюта заболевания (28.11.2012) прошел РХГН (рис. 10). При сборе анамнеза пациент сообщил о практически полном выздоровлении после РХГН.

Пациентка Б., 50 лет. Сеанс РХГН был выполнен через 1 год после кровоизлияния в КМ варолиева моста на фоне грубого правостороннего гемипареза. В последующем произошел его заметный регресс на фоне «тянания» КМ (см. рис. 7, нижний ряд).

В целом динамика клинических симптомов выглядела следующим образом. Цефалгический синдром у 16 из 23 опрошенных пациентов в значительной степени регрессировал, у 4 его выраженность осталась на прежнем уровне, в том числе у 2 пациентов с рецидивами кровоизлияний. Из 10 пациентов с гемисиндромами заметный регресс наступил у 4, частичный — у 3. Более стойкими были нарушения функций черепных нервов и глазодвигательные расстройства: улучшение наступило только у 2 из 7 пациентов. Атаксия регрессировала у 11 из 17 опрошенных пациентов и осталась на прежнем уровне у 4. Положительные отзывы о своем состоянии дали 36 (64,5 %) из 55 пациентов, то есть у 2/3 больных качество жизни после сеанса РХГН улучшилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кровоизлияние — наиболее опасное осложнение КМ любой локализации, от интенсивности и локализации которого зависят показания к оперативному лечению [13]. Пассивная тактика в отношении разорвавшихся субтенториальных КМ, в том числе и по нашим данным, порочна: пациенты умирают или качество их жизни заметно снижается. В случае отказа пациента от открытой операции или ее невозможности по разным причинам видится только один выход — проведение РХГН.

Основная цель РХГН — минимизация риска повторных кровоизлияний на фоне эффекта склерозиро-

вания ядра КМ. Но этот процесс растянут во времени, и при первой контрольной МРТ (через 1 год) установлено, что у 1/3 пациентов ожидаемый эффект еще не получен и в 3 наблюдениях произошли нефатальные повторные кровотечения. О нечувствительности КМ к РХГН можно окончательно судить не раньше чем через 3 года после сеанса, когда, по нашим данным, уменьшается доля пациентов с «застывшими» КМ. Уменьшение же размеров тела КМ создает более благоприятные условия для регресса неврологической симптоматики, связанной с его объемным воздействием.

РХГН субтенториальных КМ — незаменимый, но не регламентированный вариант лечения КМ. Отбор пациентов для такого лечения проводится не столько по четким медицинским показаниям, сколько субъективно в зависимости от информированности пациентов и их материальных возможностей. В то же время и результаты нашего исследования, и данные других источников позволяют умерить накал споров об эффективности этой методики при лечении субтенториальных КМ [14]. Риск повторных кровотечений при медленном темпе склерозирования тела КМ может сохраняться, но он сопоставим с таковым при открытой хирургии КМ ствола, после которой повторные кровоизлияния в отдаленном послеоперационном периоде возникают с частотой около 13 % [1]. Хирургия КМ имеет приоритет в острых ситуациях, когда гематома ЗЧЯ сопровождается угрожающими жизни симптомами. Если пациент благополучно пережил острый период в отсутствие нейрохирургов, имеющих достаточный опыт открытых операций, предпочтение отдается радиохирургии. Но следует регламентировать эту процедуру под контролем нейрохирурга, особенно на протяжении 1 года после облучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сеанс РХГН приводит к уменьшению размеров КМ, темп которого зависит от возраста пациентов, размеров и типа КМ. Быстрый темп уменьшения размеров КМ в 1 год после РХГН в большей степени, чем медленный (или его отсутствие), гарантирует отсутствие повторных кровотечений. Радиочувствительность

КМ выше у пациентов более молодого возраста, а также при КМ I типа. Клиническая эффективность РХГН связана со снижением риска повторных кровоизлияний и уменьшением размеров КМ, что создает условия для регресса неврологической симптоматики, зарегистрированного у 64,5 % опрошенных больных. У пациентов, прошедших РХГН, не было летальных исходов и случаев увеличения размеров КМ. При пассивном наблюдении умерло 10 % пациентов, а качество жизни сохранилось на прежнем уровне только у 20 %.

стрированного у 64,5 % опрошенных больных. У пациентов, прошедших РХГН, не было летальных исходов и случаев увеличения размеров КМ. При пассивном наблюдении умерло 10 % пациентов, а качество жизни сохранилось на прежнем уровне только у 20 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова О.Б., Коновалов А.Н. Кавернозные мальформации центральной нервной системы. М., 2014. 254 с. [Belousova O.B., Konovalov A.N. Cavernous malformations of the central nervous system. Moscow, 2014. 254 p. (In Russ.)].
2. Кивелев Ю.В. Каверномы мозга. СПб.: Человек и его здоровье, 2013. 216 с. [Kivelev J. Brain cavernomas. SPb.: Chelovek i ego zdorovie, 2013. 216 p. (In Russ.)].
3. Коновалов А.Н., Белоусова О.Б., Гаврюшин А.В. Каверномы ЦНС. Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. М., 2012. С. 353–368. [Konovalov A.N., Belousova O.B., Gavryushin A.V. Cavernomas of CNS. Modern technology and clinical investigations in neurosurgery. M., 2012. Pp. 353–368 (In Russ.)].
4. Abia A.A., Spetzler R.F. Brainstem cavernoma surgery: the state of the art. *World Neurosurg* 2013;80(1–2):44–6. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.06.011. PMID: 22705753.
5. Pollock B.E., Garcés Y.I., Stafford S.L. et al. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg* 2000;93(6):987–91. DOI: 10.3171/jns.2000.93.6.0987. PMID: 11117872.
6. Ding D. Effect of stereotactic radiosurgery on the hemorrhage risk of cerebral cavernous malformation: fact or fiction? *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(1):49–50. DOI: 10.1007/s00701-014-2262-y. PMID: 25342086.
7. Lee S.H., Choi, H. J., Shin H.S. et al. Gamma knife radiosurgery for brainstem cavernous malformations: should a patient wait for the rebleed? *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156 (10):1937–46. DOI: 10.007/s00701-014-2155-0. PMID: 24965071.
8. Коновалов А.Н., Белоусова О.Б., Окишев Д.Н. и др. Лечение больных с кавернозными мальформациями центральной нервной системы: клинические рекомендации. М., 2014. 13 с. [Konovalov A.N., Belousova O.B., Okishev D.N. et al. Clinical recommendations for treatment of patients with cavernous malformations of the central nervous system. Moscow, 2014. 13 p. (In Russ.)].
9. 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. PMID: 8113854.
10. Awad I.A., Barrow D.L. Cavernous malformations. Thieme Publishers Series, 1993. 224 p.
11. 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. PMID: 11117871.
12. Palma L., Mastronardi L., Celli P., d’Addetta R. Cavernous angioma associated with oligoastrocytoma-like proliferation. Report of two cases and review of the literature with a reappraisal of the term “angioglioma”. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;133(3–4):169–73. PMID: 8748761.
13. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Муха А.М. Хирургическое лечение разорвавшихся кавернозных мальформаций головного мозга. *Неврологический журнал* 2016;21 (1):24–9 [Krylov V.V., Dashian V.G., Mukha A.M. Surgical treatment of ruptured cavernous brain malformation. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2016;21(1):24–9 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-24-29.
14. Lee S.H., Lim Y.J. Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: prejudice from ignorance. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(1):51–2. DOI: 10.1007/s00701-014-2269-4. PMID: 25391973.

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;
 Ю.Д. Авдонина: консультирование по неврологическим вопросам;
 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: composition of a data bank, preparation of working tables, primary analysis of the material, the collection of catamnesis on the phone;
 S. Ya Kalinina: statistical analysis of the material;
 Yu.D. Avdonina: advising on neurological issues;
 P.I. Ivanov: participation in database preparation, editing of the section “Materials and methods”.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Я. Кравец: <https://orcid.org/0000-002-9484-6992>
 С.Н. Грязнов: <https://orcid.org/0000-0002-9224-666X>
 С.Я. Калинина: <https://orcid.org/0000-0003-1368-0888>
 Ю.Д. Авдонина: <https://orcid.org/0000-0003-1566-1453>

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

Оригинальная работа

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.

Статья поступила: 22.08.18. **Принята к публикации:** 04.10.2018.
Article received: 22.08.18. **Accepted for publication:** 04.10.2018.