

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

Кавернозные мальформации головного мозга и современные взгляды на их лечение

Е.Н. Гиря¹, В.Е. Синицын², А.С. Токарев^{1, 3}¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация³ Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Кавернозные мальформации головного мозга благодаря развитию современных методов нейровизуализации являются в последние годы всё чаще обнаруживаемой патологией. Несмотря на доброкачественный характер течения в большинстве случаев, данные образования могут приводить к развитию судорожного синдрома и серьёзным неврологическим нарушениям. Как правило, причинами клинических симптомов являются кровоизлияния в структуру каверном и окружающую паренхиму головного мозга. Выбор тактики ведения пациентов с кавернозными мальформациями головного мозга зависит от типа мальформации, её размеров, локализации, наличия повторных кровоизлияний и клинической картины.

Данный обзор литературы посвящён современным методам лечения кавернозных мальформаций головного мозга, в частности хирургическим подходам. В случаях глубинного расположения очагов в функционально значимых зонах головного мозга, для которых характерен максимальный риск осложнений при хирургическом вмешательстве, альтернативными выступают методы лучевой терапии, такие как стереотаксическая радиохирургия, протонная терапия. Рассматриваются возможности, эффективность и безопасность стереотаксического радиохирургического лечения, использование протонной терапии в лечении кавернозных мальформаций. Выявлены преимущества лучевых методов лечения кавернозных мальформаций.

Ключевые слова: кавернозные мальформации; лучевая диагностика; МРТ; обзор; аппарат Гамма-нож; протонная терапия; радиохирургическое лечение; стереотаксическая лазерная абляция.

Как цитировать

Гиря Е.Н., Синицын В.Е., Токарев А.С. Кавернозные мальформации головного мозга и современные взгляды на их лечение // *Digital Diagnostics*. 2021. Т. 2, № 2. С. 200–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

Cavernous malformations of the brain and modern views on their treatment

Elena N. Girya¹, Valentin E. Sinitsyn², Aleksei S. Tokarev^{1, 3}

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cavernous malformations of the brain have become an increasingly common pathology in recent years, thanks to the advancement of modern methods of neuroimaging. Despite the benign nature of the course in most cases, these formations can cause convulsions and serious neurological disorders. Typically, clinical manifestations are caused by hemorrhages in the structure of the cavernous and surrounding parenchyma of the brain. The management strategy chosen for patients with cerebral cavernous malformations is determined by the type of malformation, its size, localization, the presence of repeated hemorrhages, and the clinical picture.

This literature review focuses on modern methods of treating cerebral cavernous malformations. The main methods of treatment for cavernous malformations of the brain, particularly surgical treatment, have been analyzed. If surgical intervention is not possible, alternative methods of treatment include radiation therapy, such as stereotaxic radiosurgery, and proton therapy, in cases of deep location of foci in functionally significant areas of the brain, which are characterized by the highest risk of complications. The possibilities, efficacy, and safety of stereotactic radiosurgical treatment are discussed, as well as the use of proton therapy in the treatment of cavernous malformations. Furthermore, radiation therapy has been shown to be beneficial for cavernous malformations.

Keywords: cavernous malformations; radiation diagnostics; MRI; review; Gamma knife; proton therapy; radiosurgical treatment; stereotaxic laser ablation.

To cite this article

Girya EN, Sinitsyn VE, Tokarev AS. Cavernous malformations of the brain and modern views on their treatment. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):200–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

Received: 12.02.2021

Accepted: 05.04.2021

Published: 01.07.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

大脑海绵状畸形及其治疗的现代观点

Elena N. Girya¹, Valentin E. Sinitsyn², Aleksei S. Tokarev^{1, 3}

¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

简评

由于现代神经影像学方法的发展，近年来大脑海绵状畸形已成为越来越可检测的病理。尽管在大多数情况下病程的性质是良性的，但这些形成可导致惊厥综合征和严重神经系统疾病的发展。基本上临床症状的原因是洞穴结构和大脑周围实质的出血。大脑海绵状畸形患者的管理策略的选择取决于畸形的类型，其大小，定位，反复出血的存在和临床情况。

这篇文献综述致力于海绵体畸形的现代治疗方法。我们分析治疗脑海绵状畸形的�主要方法，特别是手术治疗。无法手术干预的时候，在大脑功能显着区域的病灶深度定位的情况下，其特征在于并发症的最大风险，放射治疗的替代方法是如立体定向放射外。同时审查立体定向放射外科治疗的可能性，有效性和安全性，使用质子治疗治疗海绵体畸形。揭示了治疗海绵体畸形的辐射方法的优点。

关键词：海绵体畸形；放射诊断；MRI；综述；伽玛刀装置；质子治疗；放射外科治疗；立体定向激光消融。

引用本文：

Girya EN, Sinitsyn VE, Tokarev AS. 大脑海绵状畸形及其治疗的现代观点. *Digital Diagnostics*. 2021;2(2):200–210.

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60532>

收到: 12.02.2021

接受: 05.04.2021

发布日期: 01.07.2021

ВВЕДЕНИЕ

Кавернозные мальформации (КМ) представляют собой сосудистые образования головного и спинного мозга с низким уровнем кровотока, состоящие из каверн с эндотелиальной выстилкой [1–4]. КМ обнаруживаются как в супра-, так и в инфратенториальных областях головного мозга, реже — в спинном мозге [5–8].

Данные образования являются вторыми по распространённости сосудистыми мальформациями центральной нервной системы после аномалий венозного развития [9–11].

Распространённость КМ одинакова у мужчин и женщин. Постановка диагноза, как правило, происходит между вторым и четвертым десятилетием жизни, хотя КМ также могут выявляться у детей. В большинстве случаев КМ могут клинически не проявляться, однако с течением времени могут вызвать серьёзную очаговую и общемозговую неврологическую симптоматику, часто обусловленную разрывом КМ с кровоизлиянием в структуру образований и окружающее вещество мозга [12].

Несмотря на то, что, по данным ряда исследований, к настоящему времени уровни рисков развития кровоизлияний и судорог у данной категории пациентов устоялись, чёткое выявление модифицируемых факторов риска представляет собой значительную сложность.

Ведение больных с КМ включает динамическое наблюдение за ними либо выполнение хирургического вмешательства [13, 14].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Микрохирургическая резекция по-прежнему остаётся золотым стандартом лечения КМ, способным навсегда избавить пациента от сопутствующих проявлений этой патологии и рисков развития неврологического дефицита, связанного с кровоизлияниями. Оценка риска выполнения хирургического вмешательства зависит от размеров и локализации образования, близости к поверхности мозга и опыта хирурга [15]. Целью хирургического лечения является полное удаление КМ и окружающих потенциальных эпилептогенных зон [16]. Однако, если эти образования расположены рядом с жизненно важными структурами (расстояние составляет менее 1 см), полное удаление может приводить к послеоперационным неврологическим нарушениям. В случаях локализации КМ в таких областях головного мозга, как таламус, базальные ганглии или ствол головного мозга, хирургическое вмешательство, как правило, выполняется только при частых рецидивирующих кровоизлияниях или при существенном ухудшении состояния пациента.

Ряд авторов отмечает, что относительно низкая частота осложнений хирургического лечения тем не менее превышает риск развития кровотечений у тех пациентов, у которых ранее они не были диагностированы. Таким образом, хирургическое удаление бессимптомных очагов, особенно при их глубокой локализации или расположении в области ствола мозга, является неоправданным.

Глубокое расположение очагов (в базальных ганглиях или таламусе) требует выполнения технически сложной операции, при которой могут быть затронуты критически важные структуры головного мозга, в том числе ядра и тракты белого вещества; имеется риск повреждений перфорирующих артерий. Частота послеоперационных осложнений при выполнении данного вида вмешательств даже у опытных специалистов составляет 5–18%, частота летальных исходов приближается к 2% [17].

В целом, несмотря на прогресс и совершенствование хирургической техники, остаётся большое количество пациентов, которым хирургические методы не показаны или лечение которых оказывается неполным, и КМ продолжают функционировать. В лечении этого контингента больных всё большее место отводится стереотаксическому облучению (радиохирургия и стереотаксическая лучевая терапия).

ВОЗМОЖНОСТИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В последние годы появляется всё больше сообщений об использовании лучевых методов лечения артериовенозных мальформаций и дуральных артериовенозных фистул [18–20]. В отдельных работах продемонстрирована возможность применения этого метода и к лечению КМ. Основным показанием к использованию такого рода лечения являются КМ до 3 см в диаметре, расположенные в глубоких отделах мозга — зонах, для которых характерен максимальный риск осложнений. Одним из основных методов лучевой терапии, применяемых в настоящее время для лечения пациентов с КМ, является стереотаксическое радиохирургическое лечение. В ряде неконтролируемых исследований было показано, что риск рецидива кровотечения после выполнения радиохирургических вмешательств снижается у больных через 2 года.

Ретроспективное исследование C.C. Lee и соавт. было посвящено изучению эффективности и безопасности радиохирургического лечения с использованием аппарата Гамма-нож в лечении пациентов с КМ головного мозга [21]. Авторы проанализировали результаты лечения 261 пациента с 331 симптоматической КМ; средний возраст пациентов составил 39,9 года, средний объём

КМ — 3,1 мл. Средняя доза облучения в течение всего периода лечения составила 11,9 Гр. Пациентов наблюдали в течение 69 мес. Ряду пациентов диагноз КМ был поставлен после первоначального кровоизлияния; всего до лечения было диагностировано 136 кровоизлияний.

В целом исследователями был сделан вывод, что радиохирургическое лечение снизило риск кровоизлияний у пациентов с КМ, поэтому использованный метод является эффективным альтернативным вариантом лечения пациентов при сложности осуществления хирургического доступа к КМ или при наличии у пациента тяжёлых сопутствующих заболеваний.

A.U. Kefeli и соавт. была предпринята попытка оценить результаты лечения КМ ствола головного мозга с помощью Гамма-ножа [22]. В исследование было включено 82 пациента, у которых до лечения отмечалось от 1 до 3 геморагических событий, подтверждённых рентгенологически. После проведённого лечения средний целевой объём составил 0,3 мл, предельная доза облучения — 12 Гр. Пациентов наблюдали в среднем в течение 25,5 мес до операции и в течение 50,3 мес после операции. Годовая частота кровоизлияний до лечения составляла 8,6%. После лечения в течение всего периода наблюдения только у 3 пациентов произошло повторное кровоизлияние. Таким образом, частота повторных кровоизлияний в течение года составила 0,87%, т.е. риск подобных осложнений был значительно снижен при использовании радиохирургического метода.

Величина риска кровоизлияния при КМ до настоящего времени чётко не определена. Наблюдение за естественным течением КМ свидетельствует, что годовой риск кровоизлияния колеблется от 2,3 до 4,1%, тогда как при хирургическом лечении его величина составляет от 2,7 до 6,8% в год [23, 24]. Однако риск рецидивирующего кровоизлияния при КМ увеличивается после первоначального кровоизлияния в разы, достигая 40% [25].

R. Wen и соавт. был выполнен метаанализ с целью оценки клинической эффективности радиохирургического лечения КМ с использованием аппарата Гамма-нож, по результатам которого не наблюдалось существенных различий по частоте кровоизлияний между первыми двумя годами послеоперационного периода и последующими двумя годами (ОР 2,81; 95% ДИ 0,20–13,42) [26].

В исследованиях последних лет установлено ежегодное снижение частоты кровотечений с 39,5 до 7,2% в течение первых 2 лет после проведения лечения КМ с использованием аппарата Гамма-нож, а в последующие годы — с 3,6 до 1% [22, 27, 28].

D. Kondziolka и соавт. при изучении частоты кровоизлияний в течение всего срока наблюдения КМ обнаружили, что годовая частота кровотечений до выполнения радиохирургического вмешательства составляет 5,9%, через 2 года — 1,1% [29]. R. Aboukais и соавт. продемонстрировали снижение этого показателя с 3,16 до 2,46% [30]. По данным R. Lopez-Serrano

и соавт., ежегодная частота кровотечений составляла 3,06% до радиохирургического лечения и порядка 1,4% после его проведения [31].

Некоторые авторы считают, что эффективность использования Гамма-ножа в полной мере проявляется через 2–3 года после радиохирургического лечения, что обусловлено уменьшением объёма КМ со временем вследствие процессов склероза и тромбооблитерации сосудов после облучения [31, 32].

Обсуждается вопрос, связано ли снижение частоты кровоизлияний с выполнением радиохирургических вмешательств или является следствием естественного течения КМ [21].

Предполагают, что в основе механизмов радиохирургического лечения сосудистых мальформаций лежат такие процессы, как пролиферация эндотелиальных клеток и гиалинизация, приводящая к закрытию просвета сосуда. R. Gewirtz и соавт. и I. Nyágyi и соавт. выполнили гистологическое исследование тканей КМ у пациентов, которым проводилось радиохирургическое лечение, в результате чего были выявлены признаки фибриноидного некроза, разрушения эндотелиальных клеток и выраженного фиброза в строме соединительной ткани [33, 34].

K. Park и соавт. были проанализированы отдалённые результаты радиохирургического лечения симптоматических КМ ствола головного мозга с использованием Гамма-ножа у 45 пациентов (14 мужчин, 31 женщина) [27]. Пациентов наблюдали более 5 лет; средняя длительность 9,31 (от 5,1 до 19,4) года. У всех больных в анамнезе было одно или несколько симптоматических кровотечений до проведения радиохирургического лечения. Эти кровоизлияния сопровождались проявлениями неврологического дефицита, в том числе нарушениями функции черепно-мозговых нервов, гемипарезами, гемисенсорным дефицитом, спастичностью, хореей. Средний целевой объём КМ составил 1,82 см³, медиана предельной дозы облучения — 13 Гр. На основании полученных результатов авторами было сделано заключение, что радиохирургическое лечение с использованием Гамма-ножа является безопасным и клинически эффективным методом лечения КМ, позволяющим снизить частоту рецидивов кровоизлияния.

До 2019 г. было проведено три крупных исследования по применению Гамма-ножа (>100 случаев, не менее 4 лет наблюдения) в лечении повторных геморагических или симптоматических КМ [35–37]. В общей сложности в эти исследования было включено 530 пациентов. Результаты исследований Y. Kida показали, что ежегодная частота кровоизлияний после радиохирургического лечения КМ с использованием Гамма-ножа снизилась с 9,5% (в течение 1 года) до 4,7% (в течение 2 лет) [37]. В других исследованиях ежегодная частота кровоизлияний после применения этого метода снизилась с 15% (в течение 2 лет) до 2,4% (после 2 лет) [35].

В качестве факторов, влияющих на частоту кровоизлияний у пациентов, которым проводится радиохирургическое лечение, одни исследователи рассматривают пол пациента, выраженность неврологических проявлений до вмешательства, размер КМ, степень отёка окружающих тканей, дозу облучения [36]. В то же время В. Kim и соавт. не выявили статистически значимых различий по частоте кровоизлияний в зависимости от объёма КМ, дозы облучения, пола и возраста пациента на момент проведения лечения с использованием Гамма-ножа [38].

Общим осложнением для большинства пациентов с КМ являются эпилептические приступы, при этом предполагают наличие корреляции между развитием кровоизлияний и судорогами. Нередко при кровоизлияниях пациенты с КМ испытывают сопутствующие головные боли или головокружения [37]. Экспериментальные исследования показали, что подобным эпилептогенным фактором может служить отложение метаболитов кровяного сгустка, особенно железа. Исследованиями с помощью магнитно-резонансного томографа (МРТ) подтверждена связь развития судорог с кровоизлияниями по времени у данной категории пациентов. Другим фактором риска развития судорог при данной патологии считается локализация КМ, в первую очередь супратенториальная, архикортикальная и мезиотемпоральная. В исследовании К. Menzler и соавт. в сопоставлении с данными МРТ было показано, что из 81 пациента с КМ с вовлечением коры головного мозга у 49 наблюдались судороги, тогда как ни у одного из 17 пациентов с исключительно подкорковой локализацией КМ судорог не отмечено [39].

Рассматривая осложнения радиохирургического лечения КМ, следует отметить в первую очередь опасность развития радиационного поражения головного мозга с появлением неврологических нарушений, включающих головную боль, головокружение, паралич лицевого нерва, парестезию лица, диплопию, дизартрию и слабость в конечностях [30]. Другим серьёзным побочным эффектом является радиационный некроз, который может способствовать развитию опухолей [40].

Следует отметить, что некоторые исследователи выражают обеспокоенность по поводу способности радиационного облучения индуцировать образование новых КМ, особенно у детей, а также в случаях семейного заболевания [41].

Оптимальная предельная доза облучения при проведении радиохирургического лечения КМ ствола головного мозга чётко не определена, однако С. Lee и соавт. и В. S. Kim и соавт. полагают, что предельная величина 11 Гр является достаточной для уменьшения риска радиационных осложнений этого вида лечения [21, 38]. Использование дозы такого уровня является эффективным, при этом было зафиксировано снижение риска кровоизлияний до 2,4% через 2 года после применения Гамма-ножа, а также улучшение неврологического статуса;

частота радиационно-индуцированных осложнений составила 2,32%.

В целом безопасная в отношении радиотоксичности терапевтическая доза облучения при радиохирургическом лечении КМ ствола головного мозга составляет 11–13 Гр [42].

В соответствии с современными рекомендациями к выполнению радиохирургических вмешательств, этот подход следует рассматривать в качестве метода лечения одиночных КМ с кровоизлиянием в анамнезе в тех областях головного мозга, где хирургический риск повреждения тканей является неприемлемо высоким [43]. Экспертное мнение предполагает, что применение этих методов не рекомендуется в случаях, когда КМ доступны для хирургического лечения, а также в отсутствии симптомов и при семейной форме патологии.

Потенциально перспективным методом лечения КМ с эпилептоидными проявлениями рассматривается также стереотаксическая лазерная абляция этих образований [44].

Таким образом, радиохирургическое лечение КМ головного мозга является относительно безопасным подходом, при использовании которого не отмечается разрывов сосудов и повреждений мозговой ткани. Использование этого метода подразумевает однократное подведение всей дозы облучения, с одной стороны, необходимой для получения необходимого результата, с другой — достаточно безопасной для окружающего мозгового вещества. Такой подход характеризуется наиболее высокой эффективностью в лечении КМ. В то же время размеры (объём) КМ в ряде случаев не позволяют безопасно использовать желаемые дозы облучения, при этом уменьшение дозы приводит к снижению эффективности воздействия [45].

По мнению С. С. Lee и соавт., в прошлом эффективность радиохирургического лечения КМ была ограничена недостаточными возможностями методов нейровизуализации, высокими дозами облучения (>15 Гр) и неполным или чрезмерным охватом целевой области [21]. Достижения в области нейровизуализации (применение МРТ), оптимизация доз облучения и планирование вмешательства с помощью соответствующего программного обеспечения значительно снизили риск осложнений при применении данного вида лечения.

ПРОТОННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Протонная терапия — ещё более усовершенствованный метод лучевой терапии при невозможности хирургического удаления или отказе больного от операции. Протонная терапия КМ, как и стереотаксическое радиохирургическое лечение, решает задачу достижения облитерации в структуре образования и тем самым снижения риска последующих кровоизлияний. Преимуществом

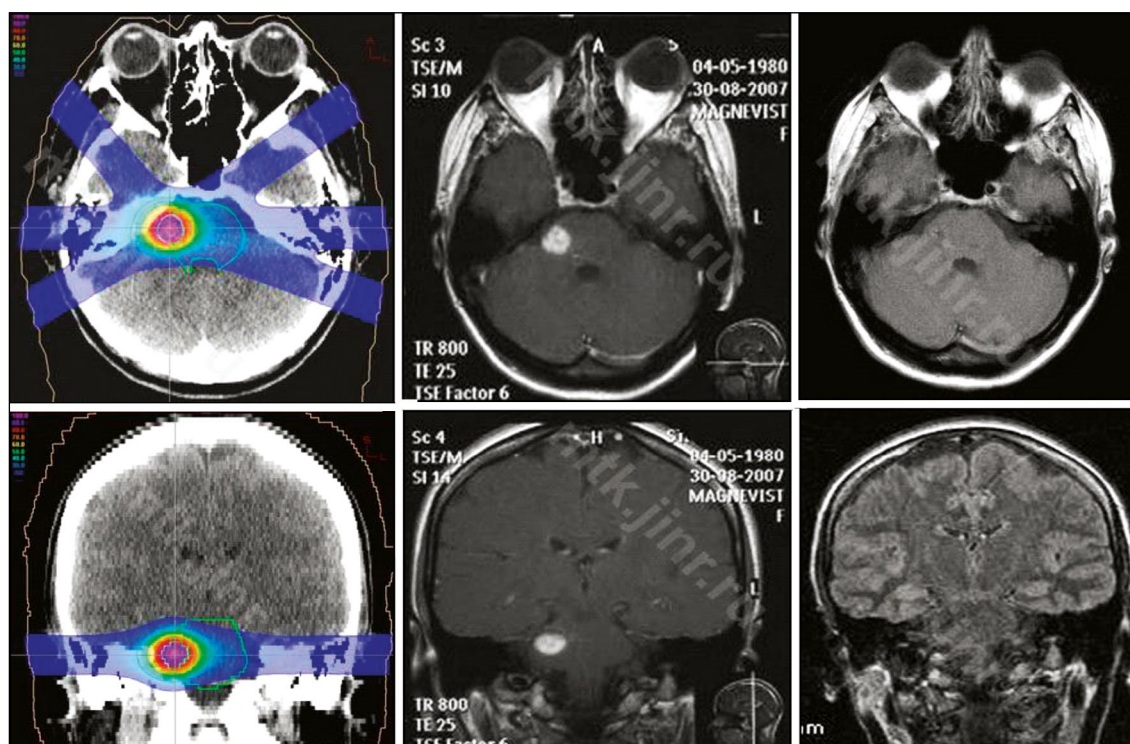


Рис. План протонной радиохирургии каверномы околостволовой локализации: МРТ с контрастом до лечения и спустя 3 мес (полная резорбция каверномы).

протонной терапии является возможность осуществления достаточно точного облучения опухоли (точность около 0,5 мм) с минимальным повреждением здоровых тканей и снижением риска побочных эффектов [46].

Эффект от лечения наблюдается в период от 5 до 90 мес. Полная облитерация новообразования достигается в 70% случаев. План протонной радиохирургии каверномы околостволовой локализации представлен на рисунке [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кавернозные мальформации представляют собой сосудистые новообразования головного мозга, механизм развития которых основан на процессах сосудистой пролиферации, дисморфизма и геморрагической ангиопатии. Основными причинами клинических симптомов являются повторные кровоизлияния в структуру кавернозных ангиом с последующим отложением железа в окружающих тканях головного мозга, что может служить причиной возникновения очагов эпилептогенеза, особенно при локализации каверном в мезиотемпоральной и архикортикальной областях головного мозга. Совершенствование методов диагностики и лечения данной патологии является мультидисциплинарной проблемой.

Выбор метода лечения зависит от типа мальформации, её размеров, локализации, наличия предыдущих кровоизлияний. В связи с тем, что у значительной части пациентов с КМ риск осложнений хирургического вмешательства является высоким, в отношении этой

категории больных, как и пациентов с семейной формой КМ, крайне актуальной является разработка альтернативных методов хирургического лечения. К таким направлениям относятся используемые в настоящее время методы стереотаксической лучевой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е.Н. Гиря — поиск публикаций по теме, анализ литературы, написание текста; А.С. Токарев — определение основной направленности обзора, экспертная оценка обзора литературы, обработка полученных результатов; В.Е. Синицын — экспертная оценка обзора литературы, обработка полученных результатов, систематизация и финальное редактирование обзора. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors' contribution. E.N. Giryа — search for publications on the topic, analysis of literature, text writing; A.S. Tokarev — determination of the main focus of the review, expert assessment of

the literature review, processing of the results obtained; V.E. Siniysyn — expert assessment of the literature review, processing of the obtained results, systematization and final editing of the review. All authors made a substantial contribution to the conception

of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муха А.М., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Кавернозные мальформации головного мозга // Неврологический журнал. 2013. Т. 18, № 5. С. 46–51.
2. Попов В.Е., Лившиц М.И., Башлачев М.Г., Наливкин А.Е. Кавернозные мальформации у детей: обзор литературы // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, № 2. С. 146–159. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-146-159
3. Caton M.T., Shenoy V.S. Cerebral Cavernous Malformations. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. doi: 10.20959/wjpr202011-18275
4. Flemming K.D., Brown R.D. Epidemiology and natural history of intracranial vascular malformations. In: H.R. Winn, ed. Youmans & Winn neurological surgery, 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2017. P. 3446–3463e7.
5. Готко А.В., Kivelev J.V., Сон А.С. Кавернозные мальформации головного и спинного мозга // Український нейрохірургічний журнал. 2013. № 3. С. 10–15.
6. Родич А., Смянович А., Сидорович Р., и др. Современные подходы к хирургическому лечению кавернозных ангиом головного мозга // Наука и инновации. 2018. Т. 10, № 188. С. 70–73.
7. Gross B.A., Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis // J Neurosurg. 2013. Vol. 118, N 2. P. 437–443. doi: 10.3171/2012.10.JNS121280
8. Kearns K.N., Chen C.J., Tvrdik P., et al. Outcomes of surgery for brainstem cavernous malformations: a systematic review // Stroke. 2019. Vol. 50, N 10. P. 2964–2966. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026120
9. Сазонов И.А., Белоусова О.Б. Кавернозная мальформация, вызвавшая развитие обширной острой субдуральной гематомы. Случай из практики и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2019. Т. 83, № 3. С. 73–76. doi: 10.17116/neiro20198303173
10. Mouchtouris N., Chalouhi N., Chitale A., et al. Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to treatment // Scientific World Journal. 2015. Vol. 2015, N 808314. doi: 10.1155/2015/808314
11. Negoto T., Terachi S., Baba Y., et al. Symptomatic brainstem cavernoma of elderly patients: timing and strategy of surgical treatment. Two case reports and review of the literature // World Neurosurgery 2018. Vol. 111. P. 227–234. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.111
12. Batra S., Lin D., Recinos P.F., et al. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment // Nature Reviews Neurology. 2009. Vol. 5, N 12. P. 659–670. doi: 10.1038/nrneurol.2009.177
13. Al-Shahi Salman R., White P.M., Counsell C.E., et al. Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations // JAMA. 2014. Vol. 311, N 16. P. 1661–1669. doi: 10.1001/jama.2014.3200
14. Hakim A.A., Gralla J., Rozeik C., et al. Anomalies and normal variants of the cerebral arterial supply: A comprehensive pictorial review with a proposed workflow for classification and significance // J Neuroimaging. 2018. Vol. 28, N 1. P. 14–35. doi: 10.1111/jon.12475
15. Полковников А.Ю. Артериовенозные мальформации полушарий большого мозга с ядром малого и среднего размеров, особенности клинических проявлений и методы хирургического лечения // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2013. Т. 2, № 12. С. 033–038.
16. Chang E.F., Wang D.D., Barkovich A.J., et al. Predictors of seizure freedom after surgery for malformations of cortical development // Ann Neurol. 2011. Vol. 70, N 1. P. 151–162. doi: 10.1002/ana.22399
17. Pasqualin A., Meneghelli P., Giammarusti A., Turazzi S. Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas // Acta Neurochir Suppl. 2014. Vol. 119. P. 117–123. doi: 10.1007/978-3-319-02411-0_20
18. Маряшев С.А. Стереотаксическое облучение артериовенозных мальформаций головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2016. 26 с.
19. Shimizu K., Kosaka N., Yamamoto T., et al. Arterial spin labeling perfusion-weighted MRI for long-term follow-up of a cerebral arteriovenous malformation after stereotactic radiosurgery // Acta Radiol Short Rep. 2014. Vol. 3, N 1. doi: 10.1177/2047981613510160
20. Seo Y., Kim D.G., Dho Y.S., et al. A Retrospective analysis of the outcomes of dural arteriovenous fistulas treated with gamma knife radiosurgery: a single-institution experience // Stereotactic Functional Neurosurgery. 2018. Vol. 96, N 1. P. 46–53. doi: 10.1159/000486685
21. Lee C.C., Wang W.H., Yang H.C., et al. Gamma Knife radiosurgery for cerebral cavernous malformation // Sci Rep. 2019. Vol. 9, N 1. P. 19743. doi: 10.1038/s41598-019-56119-1
22. Kefeli A.U., Sengoz M., Peker S. Gamma knife radiosurgery for hemorrhagic brainstem cavernomas // Turk Neurosurg. 2018. Vol. 29, N 1. P. 14–19. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.21690-17.1
23. Cantu C., Murillo-Bonilla L., Arauz A., et al. Predictive factors for intracerebral hemorrhage in patients with cavernous angiomas // Neurol Res. 2005. Vol. 27, N 3. P. 314–318. doi: 10.1179/016164105X39914
24. Wang C.C., Liu A., Zhang J., et al. Surgical management of brainstem cavernous malformations: report of 137 cases // Surg Neurol. 2003. Vol. 59, N 6. P. 444–454. doi: 10.1016/s0090-3019(03)00187-3
25. Abela A.A., Turner J.D., Mitha A.P., et al. Surgical approaches to brainstem cavernous malformations // Neurosurgical Focus. 2010. Vol. 29, N 3. P. E8. doi: 10.3171/2010.6.FOCUS10128
26. Wen R., Shi Y., Gao Y., et al. The efficacy of gamma knife radiosurgery for cavernous malformations: a meta-analysis and review // World Neurosurgery. 2019. Vol. 123. P. 371–377. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.046
27. Park S.H., Hwang S.K. Gamma knife radiosurgery for symptomatic brainstem intra-axial cavernous malformations // World Neurosurgery. 2013. Vol. 80, N 6. P. 261–266. doi: 10.1016/j.wneu.2012.09.013
28. Frischer J.M., Gatterbauer B., Holzer S., et al. Microsurgery and radiosurgery for brainstem cavernomas: effective and complemen-

- tary treatment options // *World Neurosurgery*. 2014. Vol. 81, N 3-4. P. 520–528. doi: 10.1016/j.wneu.2014.01.004
29. Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C., Kestle J.R. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations // *J Neurosurg*. 1995. Vol. 83, N 5. P. 825–831. doi: 10.3171/jns.1995.83.5.0825
30. Aboukais R., Estrade L., Devos P., et al. Gamma knife radiosurgery of brainstem cavernous malformations // *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016. Vol. 94, N 6. P. 397–403. doi: 10.1159/000452844
31. Lopez-Serrano R., Martinez N.E., Kusak M.E., et al. Significant hemorrhage rate reduction after gamma knife radiosurgery in symptomatic cavernous malformations: long-term outcome in 95 case series and literature review // *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017. Vol. 95, N 6. P. 369–378. doi: 10.1159/000480664
32. Shin S.S., Murdoch G., Hamilton R.L., et al. Pathological response of cavernous malformations following radiosurgery // *J Neurosurg*. 2015. Vol. 123, N 4. P. 938–944. doi: 10.3171/2014.10.jns14499
33. Gewirtz R.J., Steinberg G.K., Crowley R., Levy R.P. Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation // *Neurosurgery*. 1998. Vol. 42, N 4. P. 738–741. doi: 10.1097/00006123-199804000-00031
34. Nyary I., Major O., Hanzely Z., Szeifert G.T. Histopathological findings in a surgically resected thalamic cavernous hemangioma 1 year after 40-Gy irradiation // *J Neurosurg*. 2005. Vol. 102, Suppl. P. 56–58. doi: 10.3171/sup.2005.102.s_supplement.0056
35. Monaco E.A., Khan A.A., Niranjan A., et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations // *Neurosurgical Focus*. 2010. Vol. 29, N 3. E11. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10151
36. Tian K.B., Zheng J.J., Ma J.P., et al. Clinical course of untreated thalamic cavernous malformations: hemorrhage risk and neurological outcomes // *J Neurosurg*. 2017. Vol. 127, N 3. P. 480–491. doi: 10.3171/2016.8.JNS16934
37. Kida Y. Radiosurgery for cavernous malformations in basal ganglia, thalamus and brainstem // *Prog Neurol Surg*. 2009. Vol. 22. P. 31–37. doi: 10.1159/00016338
38. Kim B.S., Yeon J.Y., Kim J.S. et al. Gamma Knife radiosurgery of the symptomatic brain stem cavernous angioma with low marginal dose // *Clin Neurol Neurosurg*. 2014. Vol. 126, P.110–114. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.08.028
39. Menzler K. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-)cortical localization // *Neurosurgery*. 2010. Vol. 67. P. 918–924. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181eb5032
40. Liao C., Visocchi M., Zhang W., et al. Management of cerebral radiation necrosis: a retrospective study of 12 patients // *Acta Neurochir Suppl*. 2017. Vol. 124. P. 195–201. doi: 10.1007/978-3-319-39546-3_30
41. Akers A., Salman R.A., Awad I., et al. 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 // *Neurosurgery*. 2017. Vol. 80, N 5. P. 665–680. doi: 10.1093/neuros/nyx091
42. Garcia R.M., Ivan M.E., Lawton M.T. Brainstem cavernous malformations: surgical results in 104 patients and a proposed grading system to predict neurological outcomes // *Neurosurgery*. 2015. Vol. 76, N 3. P. 265–277. doi: 10.1227/NEU.0000000000000602
43. 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. С. 11–20.
44. Willie J.T., Malcolm J.G., Stern M.A., et al. Safety and effectiveness of stereotactic laser ablation for epileptogenic cerebral cavernous malformations // *Epilepsia*. 2019. Vol. 60, N 2. P. 220–232. doi: 10.1111/epi.14634
45. Amponsah K., Ellis T.L., Chan M.D., et al. Retrospective analysis of imaging techniques for treatment planning and monitoring of obliteration for gamma knife treatment of cerebral arteriovenous malformation // *Neurosurgery*. 2012. Vol. 71, N 4. P. 893–899. doi: 10.1227/neu.0b013e3182672a83
46. Chen C.C., Chapman P., Petit J., et al. Proton radiosurgery in neurosurgery // *Neurosurg Focus*. 2007. Vol. 23, N 6. E5. doi: 10.3171/FOC-07/12/E5
47. Медико-технический комплекс: Объединенный институт ядерных исследований. Кавернозные ангиомы (каверномы) [Интернет]. Режим доступа: http://mtk.jinr.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=33&Itemid=53. Дата обращения: 14.03.2021.

REFERENCES

1. Mukha AM, Dashyan VG, Krylov VV. Cavernous malformations of the brain. *Neurological Journal*. 2013;18(5):46–51. (In Russ).
2. Popov VE, Livshits MI, Bashlachev MG, Nalivkin AE. Cavernous malformations in children: a literature review. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(2):146–159. (In Russ). doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-146-159
3. Caton MT, Shenoy VS. Cerebral Cavernous Malformations. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. doi: 10.20959/wjpr202011-18275
4. Flemming KD, Brown RD Jr. Epidemiology and natural history of intracranial vascular malformations. In: H.R. Winn, ed. Youmans and Winn neurological surgery, 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2017.
5. Gotko AV, Kivelev JV, Sleep AS. Cavernous malformations of the brain and spinal cord. *Ukrainian neurosurgical Journal*. 2013;(3):10–15. (In Russ).
6. Rodich A, Smeyanovich A, Sidorovich R, et al. Modern approaches to the surgical treatment of cavernous angiomas of the brain. *Science and Innovation*. 2018;10(188):70–73. (In Russ).
7. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J. Neurosurg*. 2013;118(2):437–443. doi: 10.3171/2012.10.JNS121280
8. Kearns KN, Chen CJ, Tvrdik P, et al. Outcomes of surgery for brainstem cavernous malformations: a systematic review. *Stroke*. 2019;50(10):2964–2966. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026120
9. Sazonov IA, Belousova OB. Cavernous malformation, which caused the development of extensive acute subdural hematoma. Case study and literature review. *Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2019;3(3):73–76. (In Russ). doi: 10.17116/neiro20198303173
10. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, et al. Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to

- treatment. *Scientific World Journal*. 2015;2015:808314. doi: 10.1155/2015/808314
11. Negoto T, Terachi S, Baba Y, et al. Symptomatic brainstem cavernoma of elderly patients: timing and strategy of surgical treatment. Two case reports and review of the literature. *World Neurosurg*. 2018;111:227–234. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.111
 12. Batra S, Lin D, Recinos PF, et al. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2009;5(12):659–670. doi: 10.1038/nrneurol.2009.177
 13. Al-Shahi Salman R, White PM, Counsell CE, et al. Outcome after conservative management or intervention for unruptured brain arteriovenous malformations. *JAMA*. 2014;311(16):1661–1669. doi: 10.1001/jama.2014.3200
 14. Hakim AA, Gralla J, Rozeik C, et al. Anomalies and normal variants of the cerebral arterial supply: A comprehensive pictorial review with a proposed workflow for classification and significance. *J Neuroimaging*. 2018;28(1):14–35. doi: 10.1111/jon.12475
 15. Polkovnikov AY. Arteriovenous malformations of the cerebral hemispheres with a small and medium-sized nucleus, features of clinical manifestations and methods of surgical treatment. *Current Issues of Pharmaceutical and Medical Science and Practice*. 2013;2(12):033–038. (In Russ).
 16. Chang EF, Wang DD, Barkovich A, et al. Predictors of seizure freedom after surgery for malformations of cortical development. *Ann Neurol*. 2011;70(1):151–162. doi: 10.1002/ana.22399
 17. Pasqualin A, Meneghelli P, Giammarusti A, Turazzi S. Results of surgery for cavernomas in critical supratentorial areas. *Acta Neurochir Suppl*. 2014;119:117–123. doi: 10.1007/978-3-319-02411-0_20
 18. Maryashev SA. Stereotactic irradiation of arteriovenous malformations of the brain [dissertation abstract]. Moscow; 2016. 26 p. (In Russ).
 19. Shimizu K, Kosaka N, Yamamoto T, et al. Arterial spin labeling perfusion-weighted MRI for long-term follow-up of a cerebral arteriovenous malformation after stereotactic radiosurgery. *Acta Radiol Short Rep*. 2014;3(1). doi: 10.1177/2047981613510160
 20. Seo Y, Kim DG, Dho YS, et al. A retrospective analysis of the outcomes of dural arteriovenous fistulas treated with gamma knife radiosurgery: a single-institution experience. *Stereotactic Functional Neurosurgery*. 2018;96(1):46–53. doi: 10.1159/000486685
 21. Lee CC, Wang WH, Yang HC, et al. Gamma Knife radiosurgery for cerebral cavernous malformation. *Sci Rep*. 2019;9(1):19743. doi: 10.1038/s41598-019-56119-1
 22. Kefeli AU, Sengoz M, Peker S. Gamma knife radiosurgery for hemorrhagic brainstem cavernomas. *Turk Neurosurg*. 2018;29(1):14–19. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.21690-17.1
 23. Cantu C, Murillo-Bonilla L, Arauz A, et al. Predictive factors for intracerebral hemorrhage in patients with cavernous angiomas. *Neurol Res*. 2005;27(3):314–318. doi: 10.1179/016164105X39914
 24. Wang CC, Liu A, Zhang J, et al. Surgical management of brainstem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol*. 2003;59(6):444–454. doi: 10.1016/s0090-3019(03)00187-3
 25. Abila AA, Turner JD, Mitha AP, et al. Surgical approaches to brainstem cavernous malformations. *Neurosurgical Focus*. 2010;29(3):E8. doi: 10.3171/2010.6.FOCUS10128
 26. Wen R, Shi Y, Gao Y, et al. The efficacy of gamma knife radiosurgery for cavernous malformations: a meta-analysis and review. *World Neurosurgery*. 2019;123:371–377. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.046
 27. Park SH, Hwang SK. Gamma knife radiosurgery for symptomatic brainstem intra-axial cavernous malformations. *World Neurosurgery*. 2013;80(6):261–266. doi: 10.1016/j.wneu.2012.09.013
 28. Frischer JM, Gatterbauer B, Holzer S, et al. Microsurgery and radiosurgery for brainstem cavernomas: effective and complementary treatment options. *World Neurosurgery*. 2014;81(3-4):520–528. doi: 10.1016/j.wneu.2014.01.004
 29. Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. *J Neurosurg*. 1995;83(5):825–831. doi: 10.3171/jns.1995.83.5.0825
 30. Aboukai R, Estrade L, Devos P, et al. Gamma knife radiosurgery of brainstem cavernous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016;94(6):397–403. doi: 10.1159/000452844
 31. Lopez-Serrano R, Martinez NE, Kusak ME, et al. Significant hemorrhage rate reduction after gamma knife radiosurgery in symptomatic cavernous malformations: long-term outcome in 95 case series and literature review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(6):369–378. doi: 10.1159/000480664
 32. Shin SS, Murdoch G, Hamilton RL, et al. Pathological response of cavernous malformations following radiosurgery. *J Neurosurg*. 2015;123(4):938–944. doi: 10.3171/2014.10.jns14499
 33. Gewirtz RJ, Steinberg GK, Crowley R, Levy RP. Pathological changes in surgically resected angiographically occult vascular malformations after radiation. *Neurosurgery*. 1998;42(4):738–741. doi: 10.1097/00006123-199804000-00031
 34. Nyary I, Major O, Hanzely Z, Szeifert GT. Histopathological findings in a surgically resected thalamic cavernous hemangioma 1 year after 40-gy irradiation. *J Neurosurg*. 2005;102(Suppl):56–58. doi: 10.3171/sup.2005.102.s_supplement.0056
 35. Monaco EA, Khan AA, Niranjana A, et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of symptomatic brainstem cavernous malformations. *Neurosurgical Focus*. 2010;29(3):E11. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10151
 36. Tian KB, Zheng JJ, Ma JP, et al. Clinical course of untreated thalamic cavernous malformations: hemorrhage risk and neurological outcomes. *J Neurosurg*. 2017;127(3):480–491. doi: 10.3171/2016.8.JNS16934
 37. Kida Y. Radiosurgery for cavernous malformations in basal ganglia, thalamus and brainstem. *Prog Neurol Surg*. 2009;22:31–37. doi: 10.1159/000163380
 38. Kim BS, Yeon JY, Kim JS, et al. Gamma Knife radiosurgery of the symptomatic brain stem cavernous angioma with low marginal dose. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;126:110–114. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.08.028
 39. Menzler K. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-) cortical localization. *Neurosurgery*. 2010;67:918–924. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181eb5032
 40. Liao C, Visocchi M, Zhang W, et al. Management of cerebral radiation necrosis: a retrospective study of 12 patients. *Acta Neurochir Suppl*. 2017;124:195–201. doi: 10.1007/978-3-319-39546-3_30
 41. Akers A, Salman RA, Awad I, et al. 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. *Neurosurgery*. 2017;80(5):665–680. doi: 10.1093/neuros/nyx091

42. Garcia RM, Ivan ME, Lawton MT. Brainstem cavernous malformations: surgical results in 104 patients and a proposed grading system to predict neurological outcomes. *Neurosurgery*. 2015;76(3):265–277. doi: 10.1227/NEU.0000000000000602
43. Krylov VV, Dashyan VG, Shetova IM, et al. Neurosurgical care for patients with cerebral vascular diseases in the Russian Federation. *Neurosurgery*. 2017;(4):11–20. (In Russ).
44. Willie JT, Malcolm JG, Stern MA, et al. Safety and effectiveness of stereotactic laser ablation for epileptogenic cerebral cavernous malformations. *Epilepsia*. 2019;60(2):220–232. doi: 10.1111/epi.14634
45. Amponsah K, Ellis TL, Chan MD, et al. Retrospective analysis of imaging techniques for treatment planning and monitoring of obliteration for gamma knife treatment of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery*. 2012;71(4):893–899. doi: 10.1227/neu.0b013e3182672a83
46. Chen CC, Chapman P, Petit J, et al. Proton radiosurgery in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2007;23(6):E5. doi: 10.3171/FOC-07/12/E5
47. Medical and Technical Complex: Joint Institute for Nuclear Research. Cavernous angiomas (cavernomas) [Internet]. Available from: http://mtk.jinr.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=33&Itemid=53

ОБ АВТОРАХ

*** Гиря Елена Николаевна,**

адрес: Россия, 129010, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;
тел.: +7 (495) 608-34-50;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5875-1489>;
eLibrary SPIN: 4793-7748; e-mail: mishka_77@list.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>;
eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Токарев Алексей Сергеевич, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-8415-5602>;
eLibrary SPIN: 1608-0630; e-mail: alex_am_00@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Elena N. Giryа, MD;**

address: 3 Bol'shaya Sukharevskaya ploshcad, 129010, Moscow, Russia; tel.: +7 (495) 608-34-50;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5875-1489>;
eLibrary SPIN: 4793-7748; e-mail: mishka_77@list.ru

Valentin E. Sinitsyn, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-2193>;
eLibrary SPIN: 8449-6590; e-mail: vsini@mail.ru

Alexey S. Tokarev, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.com/0000-0002-8415-5602>;
eLibrary SPIN: 1608-0630; e-mail: alex_am_00@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author