

ГРЯЗНОВ СЕМЕН НИКОЛАЕВИЧ

**Методы лечения кавернозных мальформаций головного мозга
(клиническая эффективность и прогноз)**

14.01.18 – нейрохирургия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

Кравец Леонид Яковлевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник группы микронейрохирургии ФГБУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Шехтман Олег Дмитриевич – доктор медицинских наук, врач-нейрохирург 3-го нейрохирургического отделения (сосудистая нейрохирургия), ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко»

Лукияничков Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

Защита состоится « » _____ 2020 г. в « » часов на заседании диссертационного совета Д 850.010.02 при ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, дом 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ» г. Москвы и на сайте www.skelif.mos.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Андрей Андреевич Гуляев

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ANOVA analysis of variance
- SF-36 The 36-Item Short-Form Health Survey
- Гр Грей
- КМ кавернозная мальформация
- КТ компьютерная томография
- ЛДЦ МИБС лечебно-диагностический центр Медицинский Институт имени Березина Сергея
- МРТ магнитно-резонансная томография
- РХГН радиохирургическое лечение на установке «гамма-нож»

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Выявляемость носителей КМ в последние десятилетия значительно выросла, по данным НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко число, оперированных с этой патологией в сравнении с концом предыдущего столетия возросло в 5 раз. Кроме хирургического, рассматриваются и другие нехирургические методы лечения кавернозных мальформаций (КМ) – консервативное (или наблюдение) и радиохирurgia на установке «гамма-нож» (РХГН). Это обусловлено особенностями клинических проявлений данной патологии, которая может протекать в одних случаях бессимптомно, не оказывая заметного влияния на качество жизни, а в других – способна привести к глубокой инвалидизации и даже смерти.

Хирургия КМ получила своё развитие и стала методом их лечения задолго до широкого внедрения современных средств нейровизуализации, когда объектом лечения были прежде всего симптомные КМ. В ряде монографий и публикаций детально представлена тактика их удаления практически при любых локализациях (Кивилев Ю. В., 2013; Белоусова О. Б., Коновалов А. Н., 2016; Коновалов А.Н. и соавт., 2020).

Но по мере всё более широкого внедрения средств диагностики значительно возросло число «случайных» находок КМ и/или с

неспецифической общемозговой симптоматикой, чаще всего с головными болями. При отсутствии однозначных показаний к операции возросла актуальность и альтернативных хирургии методов лечения – консервативного и радиохирургического. Кроме асимптомного или малосимптомного течения КМ, хирургия не столь очевидна при стихании её симптомов на фоне консервативного лечения даже при верифицированных кровоизлияниях из КМ, при труднодоступной локализации и высоких рисках послеоперационных осложнений.

Актуальность темы лечения каверном также обусловлена и возрастной категорией данных больных, среди которых преобладают лица трудоспособного возраста. Эти пациенты достаточно хорошо информированы о методах лечения этой патологии и, оставаясь сохранными, занимают активную позицию, предпочитая нехирургические подходы – либо просто наблюдение, либо «гамма-нож».

Именно последняя опция вызывает наибольший скептицизм у оперирующих хирургов, и энтузиазм у пациентов, усматривающих возможность «бескровно» избавиться от этой проблемы. На страницах научных публикаций разгорается дискуссия, вокруг «гамма-ножа» – оправдана ли данная методика при лечении КМ. Ряд нейрохирургов, владеющих доступами к КМ практически любой локализации и ставящих радикальность удаления КМ, гарантирующую исключение повторных кровоизлияний, превыше всего, выражают сомнение в эффективности радиохирουργии (Коновалов А.Н. и соавт., 2020; Shih Y.-H., 2005; Nimjee S. M., 2006; Ding D., 2015; Choudhri O., 2018). В то же время «гамма-нож» все чаще рекомендуют врачи и выбирают пациенты во избежание послеоперационных осложнений (Pollock B. E., 2000; Kim M., 2005; Lee S.N. 2014, Nagy G., 2016).

В итоге сложилась следующая иерархия среди методов лечения КМ: со сложившимися объективными показаниями к хирургическому удалению, с

долей субъективизма – к радиохирургическому и стихийными к консервативному.

Всё это позволяет обосновать актуальность объективной оценки эффективности всех методов лечения КМ, в частности, путем анализа катамнеза и рисков повторных кровоизлияний. В литературе достаточно много публикаций о естественном течении КМ с детальной характеристикой её симптомов и рисков регеморрагий, но не затрагиваются вопросы о допустимости консервативной тактики при различной локализации каверном в целом (Taslimi S., 2016). При всех преимуществах в радикальности хирургического лечения КМ в литературе фигурируют сведения о частоте различных послеоперационных осложнений, особенно при КМ труднодоступной локализации и немалом числе послеоперационных кровотечений, особенно при КМ ствола мозга (Hauck E. F., 2009; Garsia R. M., 2015; Белоусова О. Б. и соавт., 2016). Несмотря на это, допуская радиохирургию только как второстепенный метод лечения КМ, мнения оперирующих хирургов и «радиохирургов» диаметрально противоположны (Pollock B. E., 2000; Kim M., 2005; Shih Y.-H., 2005; Nimjee S. M., 2006; Ding D., 2015; Nagy G., 2016; Choudhri O., 2018;).

Споры на эту тему может разрешить самая объективная доказательная база – банк данных МРТ в отдаленные сроки после ГНРХ и показателей, характеризующих качество жизни пациентов.

В итоге, актуальность настоящего исследования определяется его независимой от вида лечения клинической направленностью. Эффективность консервативного и хирургического методов лечения оценивалась по динамике клинической картины с дополнительным анализом качества жизни, которые в случаях применения «гамма-ножа» дополнялись данными контрольных МРТ.

Цель исследования

Анализ результатов и прогнозирование исходов консервативного, хирургического и радиохирургического методов лечения кавернозных

мальформаций на основании данных катамнеза, качества жизни и МРТ-динамики размеров каверном после облучения на установке «гамма-нож».

Задачи исследования

1. Изучить катамнез и выявить факторы риска консервативного лечения (естественного течения) супра- и субтенториальных кавернозных мальформаций.
2. Оценить качество жизни пациентов после микрохирургического удаления кавернозных мальформаций.
3. Изучить клиническую и МРТ-динамику КМ после сеансов радиохирургического лечения на установке «гамма-нож» и установить прогностические критерии его эффективности.
4. Уточнить место «нехирургических» подходов (консервативное лечение и радиохирurgia) в лечении кавернозных мальформаций.

Научная новизна исследования

1. Впервые установлены различные риски естественного течения супра- и субтенториальных КМ.
2. Впервые на значительном клиническом материале детализированы клинические и томографические эффекты радиохирургии КМ.
3. Впервые выявлены прогностические критерии успешности радиохирургического лечения КМ в зависимости от их типа и локализации.
4. Впервые изучен катамнез и дана оценка качества жизни больных после различных методов лечения кавернозных мальформаций.

Практическая значимость работы

1. Обоснована более активная тактика лечения (хирургия или радиохирurgia) субтенториальных кавернозных мальформаций в связи с более высокими рисками их естественного течения.
2. Выявлено, что качество жизни после микрохирургического удаления КМ достоверно выше у лиц молодого возраста, чем среднего, поэтому у

возрастных больных оправдано рассматривать альтернативные методы лечения КМ, в частности путём радиохирургии.

3. Установлено, что при отсутствии жизненных показаний к операции в остром периоде кровоизлияний из КМ амбулаторные пациенты могут быть направлены на радиохирургическое лечение практически при любой локализации каверном.
4. Доказано, что наиболее «чувствительны» к облучению КМ с внеочаговыми острыми/подострыми кровоизлияниями (тип Ia), в то же время они наиболее склонны к регеморрагиям, и требуют более пристального наблюдения нейрохирурга.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Консервативная тактика при кавернозных мальформациях допустима при их супратенториальной локализации и нецелесообразна при субтенториальной, так как сопровождается летальностью и снижением качества жизни.
2. Кроме известных показаний к микрохирургическому удалению КМ (клинический статус и доступность), следует учитывать и возраст, так как качество жизни после операций ниже у возрастных пациентов.
3. Радиохирургическое лечение полушарных каверном – оправданная опция лечения у компенсированных пациентов, приводящая в итоге к уменьшению объема КМ в большинстве случаев и сохранению качества жизни.
4. Радиохирургическое лечение субтенториальных каверном – метод выбора их лечения в случаях плохой хирургической доступности либо неоперабельности.

Апробация результатов работы

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на XIII научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 15 – 18 апреля 2014 г.), на Научно-практической конференции нейрохирургов Нижегородского межрегионального центра, (г. Сыктывкар 3 –

5 сентября 2014 г.), на VII Всероссийском Съезде нейрохирургов (г. Казань 02 – 06 июня 2015 г.), на Юбилейной научно-практической конференции нейрохирургов Нижегородского межрегионального центра (г., Чебоксары 6-7 октября 2015 г.), на VI ежегодном образовательный цикле «Сосудистая нейрохирургия» (г. Нижний Новгород 18 – 20 мая 2016 г.), на VII Ежегодном Образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия» (Санкт-Петербург 29 – 30 июня 2017 г.), на VIII Ежегодном Образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия» (г. Москва 31 мая – 1 июня 2018 г.) на VIII Всероссийском Съезде нейрохирургов (г. Санкт-Петербург 18 – 22 сентября 2018 г.), на IX Ежегодном Образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия» (г. Москва 29 – 30 мая 2019 г.) на совещании сотрудников кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Нижний Новгород, 26 февраля 2020 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практическую деятельность нейрохирургов ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», учебный процесс кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М. В. Колокольцева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора работы заключается в постановке задач исследования, разработке его дизайна, сборе анамнеза, проведении клинического неврологического осмотра, оценке нейровизуализационной картины больных с КМ, анализе качества жизни пациентов, создании базы данных, статистической обработке полученных результатов, формулировке выводов, написании диссертации.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы, библиографического указателя, включающего 97 источников, в их числе 6 отечественных и 91 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 24 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных

Обследовано 318 пациентов в возрасте от 14 до 90 лет (120 мужчин, 198 женщин, средний возраст $43,2 \pm 13,6$ года), поступавших на протяжении шести лет в ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39» г. Нижнего Новгорода и в отделении радиохирургии онкоцентра ЛДЦ МИБС (Санкт-Петербург).

Среди них выделены 3 группы пациентов. Первая – с консервативным лечением в количестве 56 пациентов (22 мужчины, 34 женщины, средний возраст $48,6 \pm 19,1$ лет), у 40 из них (71 %) была супратенториальная локализация КМ, и у 16 (29 %) – субтенториальная. У 5 из 56 (9 %) были множественные КМ, однако для анализа данных выбиралась одна, клинически значимая КМ и/или КМ, ставшая причиной кровоизлияния.

Вторую группу хирургического лечения составили 30 пациентов (14 мужчин, 16 женщин, средний возраст $36,8 \pm 16,4$ лет), у 26 были супратенториальные КМ, у 4 – субтенториальные.

В третью группу радиохирургического лечения вошло 232 пациента (84 мужчины, 148 женщин, средний возраст $43,6 \pm 13,4$ года). Среди данной группы были 145 пациентов с супратенториальной локализацией КМ (58 мужчин, 87 женщин, средний возраст $43,3 \pm 11,9$ года) и 87 с субтенториальной локализацией КМ (26 мужчин, 61 женщина, средний возраст $44,3 \pm 13,2$ года). Множественные КМ наблюдались у 11 (5 %)

пациентов. Более подробная характеристика пациентов всех трех групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с кавернозными мальформациями,
N = 318

Параметр	Варианты лечения		
	Наблюдение	Хирургическое лечение	«Гамма-нож»
Число больных, абс., в том числе:	56	30	232
-мужчины	22	14	84
-женщины	34	16	148
Возраст, лет, M ± σ	48,6 ± 19,1	36,8 ± 16,4	43,6 ± 13,4
Число случаев удаления гематом в остром периоде, абс.	-	30	3
Число кавернозных мальформаций с локализацией:			
- супратенториально	40	26	145
- субтенториально	16	4	87
в мозжечке	6	2	26
в продолговатом мозге	5	2	20
в варолиевом мосту, ножках мозга	5	0	36
- множественные КМ	5	2	11

Критериями включения пациентов в данное исследование являлись: наличие симптомной или асимптомной КМ любой локализации, подтвержденное результатами нейровизуализационного исследования; возраст пациента, более 14 лет; отсутствие соматической патологии в стадии декомпенсации.

Критериями исключения для больных служили: возраст пациента менее 14 лет; сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации, требующая экстренного вмешательства специалистов не нейрохирургического профиля; пациенты, не имеющие гражданства РФ.

Пациентам проводились следующие методы обследования:

1. Клинико-неврологический осмотр и нейровизуализационное исследование (МРТ) с определением исходного типа КМ по классификации J. M. Zabramski и соавт.
2. Оценка качества жизни с помощью опросника «Краткая форма оценки здоровья – 36» (The 36-Item Short-Form Health Survey или SF-36, англ.).
3. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с КМ проводилась с помощью телефонного интервью через 1 год, которое содержало вопросы, необходимые для ориентировочной оценки динамики клинической картины. Прежде всего, были ли эпизоды повторного кровоизлияния после выбранного лечения, а также анализ триады клинических проявлений КМ: головной боли, очаговой симптоматики и изменения частоты эпилептических припадков. Пациенты не владели точными формулировками, характеризующими имеющиеся у них симптомы, поэтому для описания динамики головной боли и очаговой симптоматики были предложены два варианта ответа «симптоматика регрессировала» и «осталась прежней». Что касается описания динамики течения эпилептического синдрома, больным было предложено три формулировки: «судорог нет», «судороги реже» и «без динамики».

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета прикладных программ SPSS 17.0 (SPSS Inc., USA) и STATISTICA 6.0 для Windows (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределения данных проверялась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для описания нормального распределения результатов использовались средние значения и среднеквадратические отклонения. При описании данных, распределение которых было отлично от нормального, выбиралась медиана и межквартильный интервал в виде 25 и 75 перцентилей (то есть 1-го и 3-го квартилей). Описание качественных

данных проводилось путем вычисления доли наблюдений в виде процентов в исследуемой выборке. Для сравнения двух выборок, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента, а для анализа переменных с распределением, отличным от нормального, применялся тест Манна – Уитни. При проверке гипотезы о равенстве средних количественных порядковых признаков в трех и более несвязанных выборках применялся непараметрический дисперсионный анализ Крускала – Уоллиса. При сравнении средних значений в более чем двух выборках по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, применялся параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA). Для анализа различия частот признаков в независимых выборках был выбран критерий Фишера. Для определения структуры сопряженности нескольких качественных признаков использовались таблицы сопряженности с вычислением критерия Пирсона (Хи-квадрат). Анализ факторов, влияющих на эффективность радиохирургического лечения у пациентов с КМ, изучался методом отношения шансов. Также нами было приведено уравнение множественной логистической регрессии для предсказания результата применения радиохирургического лечения у пациентов с субтенториальной локализацией каверном.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группа больных с консервативным лечением (n=56). Среди них у 13 (23 %) заболевание манифестировало кровоизлиянием, при этом у 10 из них были внутримозговые гематомы, а у 3 – внутрижелудочковые кровоизлияния. Эписиндром являлся основанием для госпитализации в 7 из 56 (12 %) случаев. На интенсивные головные боли до начала лечения жаловались 17 из 56 (30 %) больных, на очаговую неврологическую симптоматику в виде гемипареза – 2 (4 %) и на головокружение – 6 (11 %) пациентов. Бессимптомное течение заболевания и обнаружение КМ в качестве «находки» отмечалось у 11 из 56 (20 %) пациентов.

Проведен анализ качества жизни пациентов по опроснику SF-36. Средний балл при оценке физического компонента здоровья по данному опроснику составлял 32,2 [22,4; 39,1], а психического компонента – 37,8 [32,3; 45,5]. Полученные средние значения по обоим критериям соответствуют умеренному понижению качества жизни.

При общем анализе изменений клинической картины через 1 год было выявлено, что у 8 из 56 (25 %) пациентов с КМ отмечалось уменьшение симптоматики, у 40 из 56 (71 %) состояние оставалось без динамики, у 2 из 56 (4 %) наблюдалось ухудшение.

Рецидивов кровоизлияния через год после него не наблюдалось. При эпилептическом синдроме в 6 из 7 случаев (86 %) клиническая картина не менялась, что провоцировало снижение качества их жизни. Головные боли через год сохранились у половины (7 из 14) пациентов с супратенториальными КМ. Очаговая симптоматика и головокружение отмечались у 100 % больных. Во всех 8 случаях «случайных находок» КМ за год наблюдения ухудшений не выявлено.

Результаты по шкале физического компонента здоровья и шкале психического здоровья по опроснику SF-36 через 1 год, анализируемые у 40 пациентов, статистически значимо улучшились и соответствовали нормальному качеству жизни (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,008$ и $p = 0,04$, $n = 40$ соответственно).

При субтенториальной локализации КМ отсутствие положительной динамики через год от начала заболевания отмечалось у 13 из 16 (81 %) пациентов с КМ, включая 2 умерших. В целом летальность у пациентов с субтенториальным расположением КМ составляла 12,5 %. Отсутствие неврологических проявлений наблюдалось только у 3 больных, течение КМ у которых изначально было бессимптомное.

Средний балл по шкале физического развития опросника SF-36 у больных с субтенториальной локализацией КМ составил 36,5 [33,6; 41,9], а по шкале психического здоровья – 42,0 [37,5; 44,0]. Статистически значимого

изменения среднего балла через 1 год после начала заболевания выявлено не было (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,12$ и $p = 0,9$, $n = 16$ соответственно).

Группа больных с хирургическим лечением КМ ($n=30$). До операции средний балл по шкале физического компонента здоровья опросника SF-36 составил 26,6 [22,6; 32,9], а психического компонента здоровья – 31,5 [27,2; 38,6]. В целом, у больных с КМ перед операцией умеренное снижение качества жизни встречалось в 26 из 30 (87 %) случаях, а низкое качество – у 4 из 30 (13 %).

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости различного уровня качества жизни у оперированных пациентов и больных с естественным течением КМ. Закономерно установлено: не оперировались больные с «нормальным» качеством жизни, в то же время при отказах от операции оно было значительно снижено (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости различного уровня качества жизни у больных с КМ, получавших консервативное и оперативное лечение

Качество жизни	Консервативное лечение N = 56		Оперативное лечение N = 30		(Fisher) p
	Кол-во Больных	%	Кол-во больных	%	
Норма	12	21	0	0	0,004
Умеренно снижено	33	59	26	87	0,007
Низкое	11	20	4	13	0,338

Для выявления группы пациентов, у которых хирургическое лечение было наиболее эффективным, проведен анализ факторов, влияющих на благоприятный исход через 1 год после вмешательства. Благоприятному исходу соответствовало уменьшение начальной симптоматики (23 больных), а неблагоприятному – отсутствие динамики или ухудшение клинической картины (5 больных). В исследовании оценивались следующие предикторы: пол, возраст пациента, локализация, тип и объем КМ. Установлено, что

благоприятный исход хирургического лечения чаще наблюдался у пациентов молодого возраста, с каверномами Ia типа и меньшего объема. Так, средний возраст больных с благоприятным исходом составлял 32 ± 5 лет, с неблагоприятным исходом – 50 ± 12 лет.; различия средних возрастов достоверны (T-test: $p = 0,004$, $n = 28$).

Анализ соотношения типа кавернозной мальформации и исхода хирургии проведен у 26 пациентов, из которых благоприятный исход хирургического лечения был у 21, а неблагоприятный – у 5 пациентов. У больных с благоприятным исходом в 10 из 21 (48 %) случаях наблюдался Ia тип КМ, в 3 из 21 (14 %) – Ib тип, в 7 из 21 (33 %) – II тип и в 1 из 21 (5 %) случае отмечался III тип КМ. У больных с неблагоприятным исходом в 1 из 5 случаев (20 %) выявлялась КМ Ia типа, а в 4 из 5 (80 %) – II типа. КМ Ib и III типа у пациентов с неблагоприятным исходом не встречались.

Получена статистически значимая связь между типом каверномы и исходом хирургического лечения (Chi-square = 6,1, $p = 0,013$, $n = 26$). Наличие каверномы Ia типа достоверно чаще было сопряжено с благоприятным исходом после хирургического лечения, и, напротив, II тип КМ чаще встречался у пациентов с неблагоприятным исходом (Fisher: $p = 0,027$ и $p = 0,008$ соответственно, $n = 26$).

Для оценки связи объема КМ и исхода хирургического лечения проведен анализ данных 24 пациентов, из которых благоприятный исход наблюдался у 19, а неблагоприятный – у 5 больных. Средний объем каверномы у больных с благоприятным исходом составлял 8,6 [4,3; 14,3] мл, а с неблагоприятным – 19,1 [17,2; 30,0] мл. Анализ данных показал, что объем КМ у пациентов с благоприятным исходом достоверно ниже, чем у больных с неблагоприятным исходом (Mann-Whitney: $p = 0,033$, $n = 24$).

Через 1 год после оперативного лечения пациентов с КМ проводилась повторная оценка качества жизни в динамике с помощью опросника SF-36, которая показала, что средний балл по шкале физического компонента здоровья данного опросника составлял 45,4 [42,7; 48,2], а по шкале

психического компонента – 46,2 [42,9; 49,1]. Оба полученных значения соответствуют нормальному качеству жизни. Результаты по вышеуказанным шкалам через 1 год после хирургического лечения увеличились статистически значимо (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ соответственно, $n = 30$).

Группа больных радиохирургического лечения (n=232). Эффективность РХГН оценивали на основании изменений размеров КМ на контрольных МРТ, фактов повторных кровоизлияний при опросе пациентов об их состоянии после сеанса лечения в рамках шкалы SF-36. Результативность РХГН анализировалась отдельно при супра- и субтенториальных КМ

Супратенториальные КМ (n=145). КМ I типа были у 55 (38%) пациентов из них у 37 – Ia типа, у 18 – Ib типа. Через год суммарно уменьшились размеры 42 (76,3%) каверном, которые составили 30 КМ Ia типа и 12 Ib типа. При последующих МРТ-контролях через 2 и 3 года после сеанса лечения размеры каверномы уменьшились еще у 4 больных, что свидетельствует о растянутой на годы реакции каверном на облучение. Значительную роль при уменьшении объема КМ после радиохирургического лечения играл лизис крови в теле мальформации или вокруг нее. В ситуациях, когда эпицентр кровоизлияния и фокус облучения не совпадали, данный эффект наблюдался не так ярко (Рисунок 1).

КМ II типа были у 76 пациентов. Через 1 год после РХГН у 55 из них (72,4 %) произошло уменьшение размера образования. Полученные данные о частоте реакций тела каверномы II типа на облучение не отличаются от таковых у пациентов с КМ I типа (Fisher: $p = 0,3792$, $n = 131$). Повторный МРТ-контроль проводился у 26 больных с КМ II типа. Во всех случаях наблюдалось отсроченное уменьшение размеров каверном.

Среди 14 пациентов с КМ III типа формальное уменьшение размеров образования после радиохирургического лечения на серии контрольных МР-снимков отмечалось в 5 случаях (36 %). Однако перед началом сеанса РХГН данные больные имели небольшие размеры образования, составлявшие в

среднем 0,56 [0,36; 0,75] мл, что могло быть ассоциировано с естественным благоприятным течением заболевания и спонтанным уменьшением объема КМ. Анализ МР-снимков на моменты Т2с, Т3с, Т4с (через 1, 2 и 3 года после лечения) показал, что, данная процедура излишня при КМ III типа (Рисунок 2).

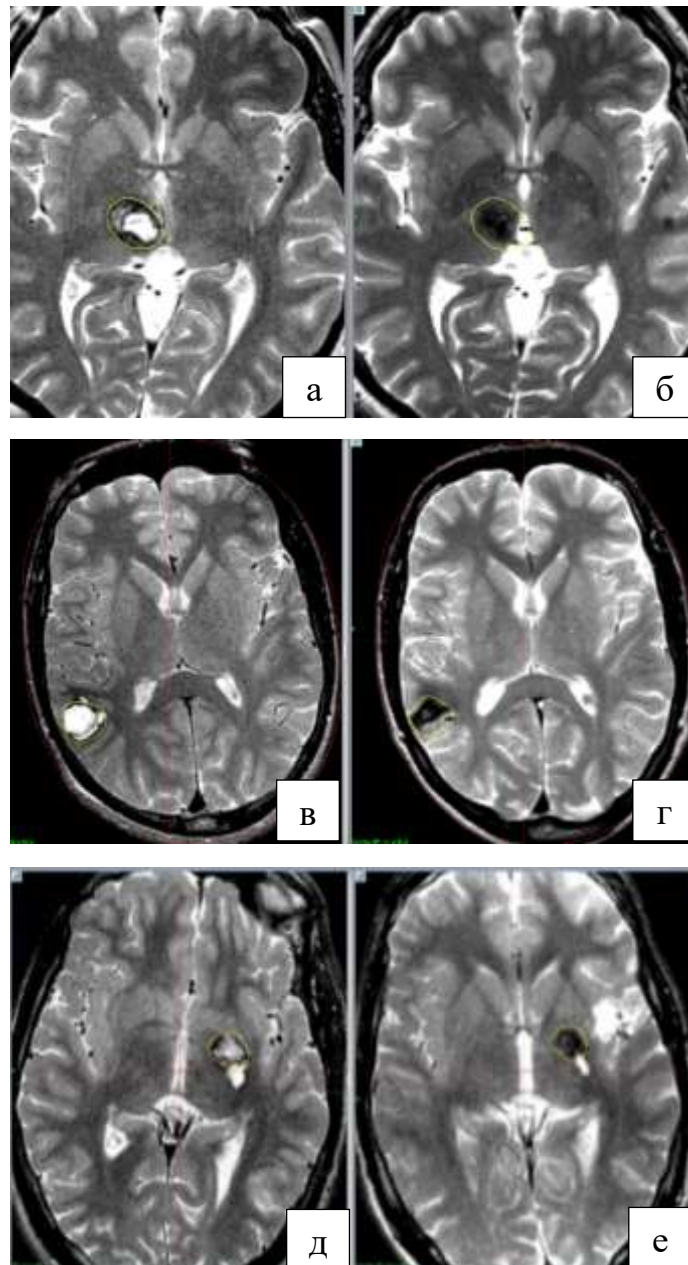


Рисунок 1 – МРТ при совпадении фокуса КМ и кровоизлияния (верхний и средний ряд) и нахождении кровоизлияния на некотором отдалении от тела КМ (нижний ряд). Рисунки а, в, д – до начала лечения. Рисунки б, г, е – через 1 год после сеанса радиохирургии

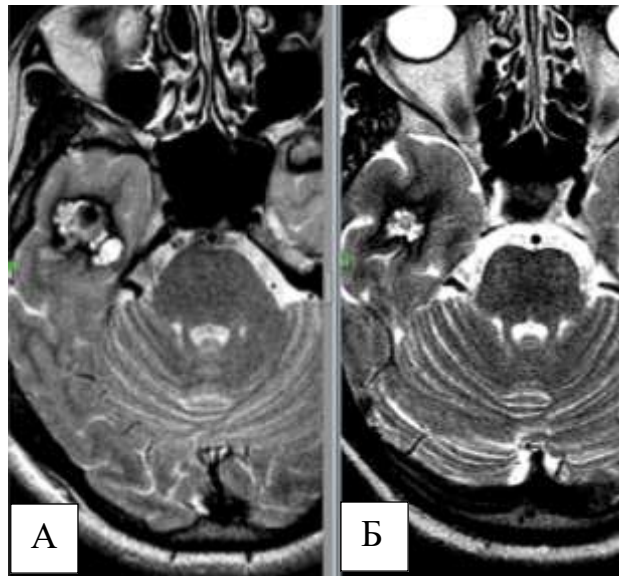


Рисунок 2 – Лизис крови и заметное уменьшение объема солидной части КМ II типа после сеанса радиохирургии

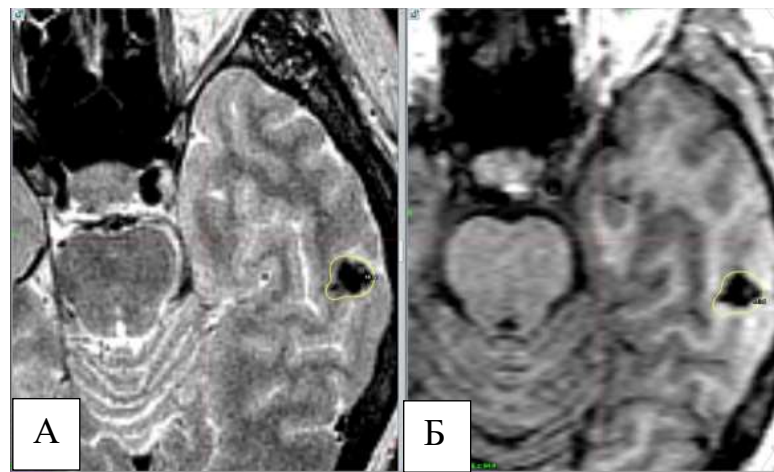


Рисунок 3 – МРТ у больного Н., 47 лет до радиохирургического лечения (А) и через 1 год после него (Б)

Обобщение результатов, полученных через 1 год после радиохирургического лечения, позволяет сделать вывод, что по критерию «уменьшение размеров КМ» радиохирургическое лечение было эффективно у 102 из 145 (70 %) больных. При сравнении доли пациентов с различными типами КМ, у которых наблюдалось уменьшение объема каверномы после РХГН, статистически значимой разницы между больными Ia, Ib и II типа не

отмечалось (Fisher: $p = 0,1983$, $p = 0,2212$ и $p = 0,4147$ соответственно, $n = 131$). Однако у пациентов с III типом КМ уменьшение размеров образования встречалось достоверно реже, чем у больных с Ia, Ib и II типом (Fisher: $p = 0,0008$, $p = 0,0442$ и $p = 0,0026$ соответственно, $n = 145$). Таким образом, можно заключить, что использование радиохирургического лечения у больных с КМ III типа сомнительно.

Оценка клинической эффективности РХГН проведена у 91 пациента. Из 65 опрошенных пациентов, у которых КМ манифестировало кровоизлиянием, его рецидив произошел у 3 (4,6 %) с глубинными КМ I типа.

Головные боли преобладали в жалобах у 42 больных. Уменьшение интенсивности головных болей после РХГН отмечали 35 из 42 (83 %) пациентов.

Эпилептические припадки были в анамнезе у 34 больных и занимали второе место по частоте после головных болей. Среди этих пациентов были выделены две подгруппы: с острым развитием судорог (14 пациентов), когда их развитие было ассоциировано с эпизодом кровоизлияния, другая (20 пациентов) с «хроническим» течением эпилептического синдрома, начальные проявления которого не увязывались с кровоизлияниями. После сеанса РХГН положительная динамика отмечена у 13 из 14 (93 %) больных с острым развитием судорог, регресс уменьшения частоты приступов коррелировал с эпизодом кровоизлияния в анамнезе (Mann-Whitney: $p = 0,0001$, $n = 14$). Во второй подгруппе (20 пациентов) динамика клинической картины после радиохирургического лечения была иная: у 15 из 20 (75 %) пациентов приступы сохранялись, а у 5 из 20 (25 %) становились реже на фоне приема антиконвульсантов.

Очаговая симптоматика отмечалась у 14 пациентов, а уменьшение ее выраженности в той или иной степени – у 8 из 14 (57 %) больных.

Так в силу естественных механизмов саногенеза состояние больных с КМ может улучшаться и спонтанно, как показали данные III главы. Было

проанализировано именно влияние уменьшения объема КМ на улучшение клинической картины. Улучшение состояния, сопряженное с уменьшением объема КМ, наблюдалось у 52 из 66 (79 %) пациентов, а улучшение состояния при сохранении объема КМ – у 15 из 25 (60 %) больных. Клиническое улучшение статистически чаще наблюдалось при уменьшении объема КМ (Fisher: $p = 0,0413$, $n = 91$).

Оценка качества жизни после радиохирургического лечения проведена у 91 пациента. Установлено, что средний балл по шкале физического компонента опросника SF-36 составил 45,6 [44,5; 46,9], а по шкале психического компонента – 45,5 [43,8; 52,2]. Оба показателя соответствовали нормальному качеству жизни. Средний балл по шкале физического и психического компонентов у пациентов с супратенториальной локализацией КМ был достоверно выше после сеанса радиохирургического лечения, чем до него (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,0001$ и $p = 0,0001$, $n = 91$ соответственно).

Субтенториальные КМ (n=87). КМ Ia – у 28 пациентов, КМ Ib – у 37, КМ II типа – у 16 и КМ III типа у 6.

По данным первого МРТ контроля, аналогично супратенториальным было выявлено два варианта реакций каверном на облучение: первый – отсутствие изменения размеров, второй – их уменьшение, последнее служило критерием эффективности проведенного лечения. Первый вариант через год после сеанса лечения был выявлен у 29 из 87 (33%) больных, среди которых у 9 (31 %) был Ia тип КМ, у 13 (45 %) – Ib тип, у 7 (24 %) – II тип. На контрольных МРТ через 2 и 3 года после РХГН у 5 больных всё же наступило отсроченное уменьшение размеров КМ, обозначенное как «медленный» темп реакций, и доля «неотреагировавших» каверном снизилась до 24 (27,5 %). Второй вариант реакции КМ был у 58 из 87 (67 %) больных, ядро каверномы уменьшалось после облучения в 1,3 – 10,0 раза вплоть до полного его исчезновения. У данной группы больных темп уменьшения объема КМ характеризовался как «быстрый».

Первые клинические проявления субтенториальных КМ были известны у 68 пациентов (13 из выписок центра ГНРХ, 55 – по телефонному опросу ретроспективно). У 44 из них (34 – с КМ I типа, 8 – II типа и 2 – III типа) заболевание манифестировало кровоизлиянием. После сеанса РХГН кровоизлияние рецидивировало у 3 пациентов, причем среди тех, у кого был «медленный» тип реакций на облучение. Вновь возникшие кровоизлияния не приводили к летальному исходу и не требовали оперативного лечения.

Динамика других симптомов КМ (которые могли сочетаться у одного пациента) по данным катамнеза выглядела следующим образом: цефалгический синдром в значительной степени регрессировал у 16 пациентов из 23 опрошенных, прежняя его степень осталась у 4, включая 2 пациентов с рецидивами кровоизлияний. Из 10 пациентов с гемисиндромами заметный регресс наступил у 4, частичный – у 3. Более стойкими были нарушения со стороны черепно-мозговых нервов – улучшение произошло только у 2 из 7 пациентов. Атаксия регрессировала у 11 из 17 опрошенных пациентов, прежняя выраженность осталась у 4. Если собрать все положительные отзывы о своем состоянии, которое дали 36 пациентов из 55, то в процентном выражении это составит 64,5 % или 2/3 больных улучшили своё качество жизни после сеанса РХГН.

Анализ данных по опроснику SF-36 проведен у 68 пациентов с субтенториальной локализацией КМ. Выявлено, что перед сеансом РХГН у вышеуказанных пациентов средний балл по шкале физического компонента составлял 25,0 [21,0; 31,3], а по шкале психического компонента – 39,3 [34,9; 43,1]. Через 1 год после сеанса РХГН средний балл по шкале физического функционирования и психического здоровья у пациентов с субтенториальной локализацией КМ был достоверно выше, чем до него (Wilcoxon Matched Pairs Test: $p = 0,0001$ и $p = 0,0045$, $n = 55$ соответственно).

В процессе исследования был проведен анализ факторов, определяющих ответ каверномы на облучение, для чего проведена оценка различных параметров в группах с медленным уменьшением размера

каверномы (29 больных) и быстрым его уменьшением (20 больных). В последнюю группу вошли пациенты, у которых объем КМ уменьшился более, чем в 3 раза через 1 год после применения «гамма-ножа».

Для оценки были выбраны следующие факторы: возраст и пол больных, размер, тип и расположение КМ. В исследовании определены три предиктора, которые могут оказывать влияние на благоприятный исход радиохирургического лечения: возраст больного, тип и размер мальформации.

На втором этапе статистического анализа было установлено, что вероятность благоприятного исхода у пациента после радиохирургического лечения выше при наличии двух предикторов: молодого возраста и малого размера каверномы.

В итоге этого раздела можно сделать заключение о факте уменьшения размеров тела КМ после сеанса РХГН, что не может не влиять на дальнейшее клиническое течение этой патологии. Статистический анализ показал, что улучшение состояния пациентов после сеансов «гамма-ножа» достоверно связано с уменьшением их объема.

ВЫВОДЫ

1) Консервативная тактика допустима у пациентов с симптомными супратенториальными КМ, у которых с течением времени возможно восстановление качества жизни по шкалам физического и психического компонентов ($p = 0,008$ и $p = 0,04$), и малоперспективна при субтенториальных КМ, при которых качество жизни по этим же компонентам не изменяется ($p = 0,12$ и $p = 0,9$) и наблюдаются летальные исходы.

2) Хирургическое лечение наиболее эффективно у молодых пациентов ($p = 0,004$), при Ia типе КМ ($p = 0,027$) и малом объеме образования ($p = 0,033$) и приводит к уменьшению выраженности клинических симптомов у 82 % больных.

3) Радиохирургия супратенториальных КМ на установке «гамма-нож» в 70 % случаев приводит к уменьшению объема образования и в 74 % – к уменьшению симптоматики, за исключение КМ III типа (хроническая гематома), при которых её назначение сомнительно.

4) Радиохирургия субтенториальных КМ на установке «гамма-нож» приводит чаще к «быстрому» (у 67 % пациентов) или «медленному» (у 6 %) уменьшению объема каверном, зависящему от возраста пациентов ($p = 0,0064$) и объёма образования ($p = 0,0001$), сопровождающееся улучшением качества жизни.

5) Рисками для повторных кровоизлияний является отмеченная в общей сложности у 6 пациентов замедленная реакция на облучение объема КМ.

6) РХГН является эффективным и допустимым методом лечения супра- и субтенториальных КМ у компенсированных пациентов, переживших острый период кровоизлияния и в состоянии достаточной мобильности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Наблюдение за естественным течением образования допустимо только у пациентов с супратенториальной локализацией КМ. Кавернома задней черепной ямки требует выбора более активной тактики.

2) При хирургическом лечении КМ, кроме её хирургической доступности следует учитывать возраст пациентов и размеры образования, влияющие на результат операций.

3) Радиохирургическое лечение КМ не второстепенная, а равноправная опция лечения кавернозных мальформаций любой локализации у компенсированных пациентов, желающих избежать операции и при высоких её рисках.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиническая эффективность радиохирургии супратенториальных кавернозных ангиом / Л. Я. Кравец, С. Н. Грязнов, П. И. Иванов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2018. – Том X, № 1. – С. 28-33.

2. Результативность радиохирургического лечения супратенториальных кавернозных мальформаций / Л. Я. Кравец, С. Н. Грязнов, С. Я. Калинина и др. // Нейрохирургия. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 29-38.

3. Эффективность радиохирургического лечения субтенториальных кавернозных мальформаций / Л. Я. Кравец, С. Н. Грязнов, С. Я. Калинина и др. // Нейрохирургия. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 40-51.

4. Hemorrhage from cavernous malformations: is surgical treatment always necessary? / L. Y. Kravets, S. N. Gryaznov, S. Y. Kalinina // The 9-th Harbin international neurosurgical conference. – Harbin, 2019. – P. 32-33.

5. Грязнов, С. Н. Результаты лечения кавернозных ангиом головного мозга у больных в нейрохирургическом сосудистом отделении Ивановской ОКБ / С. Н. Грязнов, Л. Я. Кравец // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. Специальный выпуск. – Т. V. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 179.

6. Катамнез пациентов с кавернозными ангиомами головного мозга, получивших радиохирургическое лечение на установке «гамма-нож» / С. Н. Грязнов, Л. Я. Кравец, П. И. Иванов // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. Специальный выпуск. – Т. VI. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 143.

7. Анализ результатов радиохирургии кавернозных ангиом / С. Н. Грязнов, Л. Я. Кравец, П. И. Иванов // Сборник тезисов VII всероссийского съезда нейрохирургов. – Казань, 2015. – С. 100.

8. Влияние радиохирургии на размеры кавернозных ангиом / Л. Я. Кравец, С. Н. Грязнов, В. Н. Якимов // Сборник тезисов VII всероссийского съезда нейрохирургов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 131.