

Ассоциация нейрохирургов России

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С КАВЕРНОЗНЫМИ
МАЛЬФОРМАЦИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ.**

**Клинические рекомендации утверждены
на Пленуме Правления Ассоциации
нейрохирургов России
Казань 27.11.2014**

Москва 2014

Авторский коллектив

Коновалов Александр Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко,
Белоусова Ольга Бенуановна	доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения сосудистой нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Окишев Дмитрий Николаевич	Кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения сосудистой нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Гаврюшин Андрей Владимирович	Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нейроонкологии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Хухлаева Елена Анатольевна	Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Корниенко Валерий Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор академик РАН, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Пронин Игорь Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Шишкина Людмила Валентиновна	Кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией патоморфологии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Сазонова Ольга Борисовна	Кандидат медицинских наук, ведущий научный лаборатории клинической нейрофизиологии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
Голанов Андрей Владимирович	Доктор медицинских наук, профессор

	академик РАН, заведующий отделением радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко
--	---

1. МЕТОДИКА ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.

Стандарт.

Общепризнанные принципы диагностики и лечения, которые могут рассматриваться в качестве обязательной лечебной тактики (эффективность подтверждена несколькими рандомизированными исследованиями, мета-анализами или когортными клиническими исследованиями).

Рекомендация.

Лечебные и диагностические мероприятия, рекомендованные к использованию большинством экспертов по данным вопросам. Могут рассматриваться как варианты выбора лечения в конкретных клинических ситуациях (эффективность подтверждена отдельными рандомизированными исследованиями или когортными клиническими исследованиями).

Опция.

Лечебные или диагностические мероприятия, которые могут быть полезны (эффективность подтверждена мнением отдельных экспертов, в отдельных клинических случаях).

Не рекомендуется.

Лечебные и диагностические мероприятия, не имеющие положительного эффекта или могущие принести вред (любой уровень подтверждения).

По нашим данным, а также по сведениям из других источников, в опубликованной литературе нет рандомизированных исследований по проблеме каверном (1).

2. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ.

Кавернозные мальформации (КМ) относятся к группе пороков развития сосудистой системы головного и спинного мозга. Распространенность патологии в популяции составляет около 0,5% (2, 3), однако, судя по числу

обращений, лишь небольшая часть КМ проявляется клинически. Какие-либо сведения о соотношении бессимптомных и клинически проявившихся форм отсутствуют. Среди клинически проявившихся сосудистых мальформаций КМ составляют около 15%, занимая второе место после АВМ. КМ встречаются в виде спорадической и наследственной (семейной) форм (4, 7). По усредненным данным, спорадические каверномы составляют около 80% случаев, наследственные – около 20%. КМ могут быть одиночными и множественными. Одиночные КМ встречаются преимущественно при спорадической форме патологии, а множественные – при наследственной. Количество множественных каверном у одного человека может составлять от двух до нескольких десятков.

КМ могут формироваться в любом отделе ЦНС. Наиболее часто встречаются КМ больших полушарий (70%), при этом значительно преобладают КМ лобной и височной долей. Глубинные КМ больших полушарий (базальные ганглии, промежуточный мозг) составляют около 10% всех каверном. Около 28% составляют КМ задней черепной ямки. Каверномы спинного мозга относятся к редким (2 – 5%) (5).

Клинические проявления КМ могут возникнуть в любом возрасте – от младенческого до пожилого. Наиболее часто первые клинические симптомы появляются в возрасте 20 – 40 лет. Примерно в 25% случаев первые проявления болезни возникают в детском возрасте (до 18 лет). При наследственной форме КМ могут проявляться в более раннем возрасте.

КМ, как правило, имеют доброкачественное течение. Заболевание редко приводит к тяжелой инвалидности, а случаи летальных исходов единичны и встречаются преимущественно при КМ ствола мозга и диэнцефальной области (4).

3. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.

Больные с клинически проявившимися КМ ЦНС составляют около 5% больных, обращающихся к нейрохирургу. Неизвестно, как часто неврологи и врачи общей практики встречаются с этой патологией, но можно

предположить, что такие случаи редки. Эти данные обосновывают необходимость консультации, наблюдения и, при необходимости, лечения больных с КМ ЦНС в специализированных нейрохирургических учреждениях у специалистов, имеющих опыт ведения больных с данной патологией, либо у неврологов, специализирующихся на лечении цереброваскулярной патологии (рекомендация).

Доброкачественное течение заболевания и отсутствие в большинстве случаев симптомов, угрожающих жизни больного, позволяет направлять больных в специализированное учреждение на амбулаторную консультацию в плановом порядке (рекомендация). Исключение составляют случаи КМ ствола мозга и глубинных отделов больших полушарий, проявившихся тяжелыми неврологическими симптомами. Эти больные должны быть ускоренно госпитализированы в нейрохирургический стационар, так как могут требовать срочной нейрохирургической помощи (рекомендация).

Для оказания квалифицированной помощи больным с КМ ЦНС стационар должен быть оснащен МРТ и иметь операционную для проведения микрохирургических вмешательств (стандарт). Для удаления глубинных каверном и каверном функционально значимых зон операционная должна быть оснащена нейронавигацией, должна быть возможность осуществления нейрофизиологического мониторинга (рекомендация).

Больные, которым была выполнена нейрохирургическая операция, а также больные, не требующие нейрохирургической помощи, должны длительно находиться под наблюдением невролога. В связи с тем, что подавляющее число больных страдают эпилептическими припадками, в оказании внебольничной помощи необходимо участие специалиста-эпилептолога или врача-невролога, имеющего опыт назначения антиконвульсантов (рекомендация).

4. ДИАГНОСТИКА.

Основным механизмом развития любых клинических симптомов при каверномах являются микро- или макро- кровоизлияния. Возможно также

развитие симптоматики вследствие тромбообразования и нарушения венозного оттока; окклюзии ликворных путей; эпилептогенного действия продуктов распада крови.

Клиническая картина при КМ представлена эпилептическим припадками, острым или подострым развитием очаговых неврологических симптомов, возникающих либо на фоне общемозговой симптоматики, либо при ее отсутствии (типичное или атипичное кровоизлияние). Эпилептические припадки имеют тенденцию к учащению и усложнению (6). В редких случаях возможно формирование фармакорезистентной эпилепсии. К редким проявлениям следует отнести развитие заболевания по типу субарахноидального кровоизлияния, гипертензионно-гидроцефального синдрома, в виде симптомов поражения отдельных черепно-мозговых нервов. КМ могут быть выявлены у людей, обследующихся в связи с головными болями, а также при обследовании по поводу каких-либо других заболеваний (случайная находка).

Первичная диагностика осуществляется преимущественно амбулаторно (рекомендация). Исключение составляют больные с выраженными неврологическими симптомами, требующими госпитализации.

Основным диагностическим методом выявления каверном служит МРТ. Чувствительность метода при этой патологии достигает 100%, специфичность - 98%. МРТ должна быть выполнена на аппарате с напряженностью магнитного поля не менее 1,5Тл в режимах T₁ и T₂ и режимах, взвешенных по неоднородности магнитного поля (SWI: T₂*GRE, SWAN (рекомендация). Варианты вида каверномы на МРТ при исследовании в различных режимах классифицированы J. Zabramski с соавт (7). Выделено четыре типа каверном: кавернома I типа имеет гетерогенный сигнал в обоих режимах и гипоинтенсивный перифокальный сигнал по типу ободка в режиме T₂ («классическая» кавернома); кавернома II типа представляет собой «классическую» каверному с признаками гематомы внутри или вне основного образования; кавернома III типа представлена

четко очерченным округлым образованием в виде изо- или гипоинтенсивного гомогенного сигнала в режиме T1, гипоинтенсивного сигнала в режиме T2; образования IV типа представлены точечным округлым гомогенным гипоинтенсивным сигналом, визуализируемым только в режимах, взвешенных по неоднородности магнитного поля. Они, как правило, сочетаются с одной или несколькими типичными каверномами. В связи с недостаточной изученностью морфологии, образования IV типа относят к каверномам условно.

Каверномы необходимо дифференцировать с внутримозговыми опухолями, крупными и гигантскими аневризмами, тромбированными АВМ. При дифференциальной диагностике с опухолью возможно проведение МРТ с контрастным усилением – для каверном не характерно накопление контраста (опция). При дифференциальной диагностике с АВМ и аневризмой целесообразно проведение церебральной ангиографии (опция). Ложноположительный диагноз каверномы более опасен, чем ложноотрицательный, так как существует вероятность «пропустить» заболевание с угрожающим жизни течением.

При выявлении множественных каверном, а также при наличии кровных родственников с эпилептическим припадком (припадками), внутричерепным кровоизлиянием или фокальным неврологическим дефицитом в анамнезе, необходимо рекомендовать МР-исследование кровным родственникам для выявления наследственных форм заболевания (рекомендация).

Окончательный диагноз каверномы может быть поставлен только по результатам гистологического исследования.

КТ и АГ не относятся к методам, позволяющим поставить диагноз каверномы. Они могут быть использованы как вспомогательные: КТ для подтверждения факта острого или подострого кровоизлияния; АГ (СКТ-АГ, МРТ-АГ) – для выявления венозных ангиом, часто сопутствующих кавернозным мальформациям.

Электроэнцефалографическое обследование (ЭЭГ) проводится больным с каверномами в случаях, если они страдают эпилептическими припадками, а также для подтверждения эпилептической природы пароксизмов (опция). Больным с множественными каверномами, страдающим эпилептическими припадками, необходимо проведение ЭЭГ, а также видео-ЭЭГ мониторинга или суточного ЭЭГ-мониторинга для выявления эпилептогенной каверномы (рекомендация).

5. ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Тактика ведения и выбор метода лечения больных с кавернозными мальформациями зависят, в первую очередь, от локализации и клинических проявлений патологии. Определенное значение имеют также размер каверномы, возраст больного, наличие сопутствующих заболеваний.

Возможны следующие варианты ведения и лечения больного: **наблюдение, консервативная терапия, удаление каверномы, радиохирургическое лечение.** Заболевание в целом имеет доброкачественное течение, в связи с чем в большей части случаев показания к операции являются относительными.

Больной и/или его родственники должны быть полностью информированы о вариантах течения болезни, особенностях и осложнениях различных видов лечения и должны принять самостоятельное решение по предложенным методам лечения.

5.1. Хирургическое лечение каверном должно осуществляться в стационаре, оснащенном необходимым оборудованием: нейронавигация для удаления глубоких и небольших каверном, нейрофизиологический мониторинг для удаления каверном функционально значимых локализаций. Удаление глубоких каверном и каверном ствола следует выполнять только в клиниках с большим опытом проведения таких операций. **Операция показана в следующих случаях (рекомендация):**

- корковые и субкортикальные каверномы больших полушарий, проявившиеся кровоизлиянием или эпилептическими припадком/припадками, и расположенные вне функционально значимых зон; каверномы латеральных отделов полушарий мозжечка, проявившиеся кровоизлиянием;
- корковые и субкортикальные каверномы больших полушарий, расположенные в функционально значимых зонах, глубинные каверномы больших полушарий, каверномы ствола мозга, каверномы медиальных отделов полушарий мозжечка, проявившиеся повторными кровоизлияниями с формированием стойких неврологических нарушений (либо с тяжелым эпилептическим синдромом).

Операция не показана в следующих случаях (рекомендация):

- клинически бессимптомные каверномы при отсутствии признаков перенесенных кровоизлияний на МРТ;
- корковые и субкортикальные каверномы больших полушарий, расположенные в функционально значимых зонах, и протекающие с редкими эпилептическими припадками, хорошо поддающимися лечению антиконвульсантами, при отсутствии очаговых неврологических симптомов;
- корковые и субкортикальные каверномы больших полушарий, расположенные в функционально значимых зонах, глубинные каверномы больших полушарий, каверномы ствола мозга, каверномы медиальных отделов полушарий мозжечка, проявившиеся однократным кровоизлиянием с полным регрессом очаговых неврологических симптомов.

В сложных случаях решение об операции должно приниматься на индивидуальной основе консилиумом врачей.

При удалении каверном необходимо стремиться к полному удалению образования, так как частичное удаление сопряжено с высоким риском повторного кровоизлияния из остатков каверномы (рекомендация) (4, 8). При удалении глубинных каверном и каверном, расположенных в функционально значимых зонах мозга, с целью минимальной травмы прилежащих структур

предпочтительно удаление каверномы путем фрагментации (рекомендация) (9). При наличии острой или подострой гематомы операционная травма может быть уменьшена путем эвакуации гематомы (внутренняя декомпрессия) (4).

При удалении каверном сенсо-моторной коры необходимо предварительное нейрофизиологическое картирование с помощью электростимуляции с оценкой М-ответов (рекомендация).

При удалении глубоких и небольших каверном в ситуации отсутствия четких анатомических ориентиров необходимо применение интраоперационной стереотаксической навигации (рекомендация).

При удалении каверном ствола в ряде случаев требуется электростимуляция ядер ствола мозга с регистрацией М-ответов от соответствующих мышц лица и головы (рекомендация).

Для улучшения эффективности контроля эпилептических припадков удаление каверном вне функционально значимых зон можно сочетать с резекцией измененного перифокального мозгового вещества (опция). При удалении каверном, проявляющихся эписиндромом, возможно использование интраоперационной ЭКоГ для контроля степени иссечения перифокальной эпилептогенной зоны и для поиска отдаленных очагов эпилептической активности (опция). При каверномах височной доли у больных с резистентными к антиконвульсантной терапии эпилептическими приступами и/или длительным анамнезом приступов следует рассмотреть и возможность проведения одномоментной амигдалогиппокампэктомии (опция).

5.2. Ведение больного в послеоперационном периоде. В ближайшем послеоперационном периоде больному необходимо выполнить контрольное КТ или МРТ исследование. Окончательный МРТ-контроль полноты удаления каверномы необходимо проводить спустя 4 - 6 месяцев после операции. Для этого необходимо выполнить контрольное МРТ по тем же принципам, как и до операции.

Ведение больных с эпилептическим синдромом осуществляется по правилам лечения пациентов с эпилепсией (10) (рекомендация). В случае формирования фармакорезистентной эпилепсии следует рассматривать возможность противоэпилептических хирургических вмешательств.

5.3. Радиохирургическое лечение. Опыт радиохирургического лечения достаточно больших групп больных с кавернозными мальформациями (более 50 случаев) представлен в нескольких клинических исследованиях. Большинство из них свидетельствуют о снижении риска повторных кровоизлияний в 3 – 10 раз в сроки более 2-х лет после первого проявления болезни (11). Приводятся также данные об уменьшении частоты эпилептических припадков, однако, эти сведения недостоверны (12). Риск развития клинических постлучевых осложнений составляет от 2,45 до 16% (13, 14).

Таким образом, радиохирургическое лечение каверном рекомендуется в случаях повторных кровоизлияний с развитием выраженного неврологического дефицита, если прямое хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском значительного усугубления неврологического дефицита (каверномы диэнцефальной области, зрительного бугра, каверномы ствола мозга).

5.4. Консервативное лечение. При отсутствии показаний к операции или отказе от нее больные с кавернозными мальформациями должны оставаться под наблюдением невролога или нейрохирурга.

При эпилептическом синдроме проводится лечение антиконвульсантами в соответствии с общими принципами лечения эпилепсии (10) (стандарт). Следует принимать препарат в терапевтической дозе из расчета массы тела пациента (рекомендация). Контроль достаточности дозы проводится клинически (стандарт), путем определения концентрации препарата в плазме (рекомендация) и по данным ЭЭГ (опция).

5.5. Медицинская реабилитация.

Реабилитационные мероприятия проводятся по показаниям в соответствии с общими принципами реабилитации неврологических и нейрохирургических больных

1. Guidelines for the management of cerebral cavernous malformations in adults. Samarasekera N, Poorthuis M, Kontoh K, Stuart I, Respinger C, Berg J, Kitchen N, Salman R.
2. Robinson JR, Awad IA, Masaryk TJ, Ester ML “Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain” *Neurosurgery*, 1993, 33, 547 -554.
3. Washington CW, McCoy KE, Zipfel GJ. Update on the natural history of cavernous malformations and factors predicting aggressive clinical presentation. *Neurosurg Focus*. 2010 Sep;29(3):E7.
4. Белоусова О.Б., Коновалов А.Н., Окишев Д.Н. и др. “Наследственные каверномы головного мозга: анализ 12 семей” *Ж. Вопр. нейрохирургии*, 2011, 4, 34 – 45.
5. Lanzino G., Spetzler R. F. (eds). *Cavernous Malformations of the Brain and Spinal Cord*. N. Y.: Thieme, 2008.
6. Moran NF, Fish DR, Kitchen N, Shorvon S, Kendall BE, Stevens JM. Supratentorial cavernous haemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 May;66(5):561-8.
7. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF, Johnson B, Golfinos J, Drayer BP, Brown B, Rigamonti D, Brown G. The natural history of familial cavernous malformations: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 80:422-432, 1994.
8. Mathiesen T., Edner G., Kihlström L. Deep and brainstem cavernomas: a consecutive 8-year series. *J Neurosurg*. 2003 Jul; 99(1): 31-7.

9. Gross BA1, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR. Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery*. 2009 Jul;65(1):7-18; discussion 18-9.
- 10.Зенков Л.Р. ” Клиническая эпилептология” Москва, Мед Информ Агенство, 2010.
- 11.Kondzilolka D, Flickinger JC, Lunsford LD “Radiosurgery for cavernous malformations” In: Lanzino G, ed., Spetzler RF, ed. *Cavernous Malformations of the Brain and Spinal Cord*. Thieme, 2008, 124 – 129.
- 12.Pham M, Gross BA, Bendok BR, et al “Radiosurgery for angiographically occult vascular malformations” *Neurosurgical Focus*, 2009, 26, E16.
13. Amin-Hajani S, Ogilvy CS, Candia GJ et al, “Stereotactic radiosurgery for cavernous malformations: Kjellberg’s experience with proton beam therapy in 98 cases at the Harvard cyclotron” *Neurosurg*, 1998, 42, 1229-1238.
- 14.Liu AL, Wang CC, Dai K “Gamma knife radiosurgery for cavernous malformations”. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2005, 27, 18 - 21.