

5. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Механизмы образования

Кавернозные ангиомы встречаются в виде двух основных форм – спорадической и наследственной.

В настоящее время этиопатогенез каверном наиболее хорошо изучен на модели наследственных форм заболевания. Существование семейных каверном и аутосомно-доминантный тип наследования патологии был доказан еще на этапе анализа клинических наблюдений (55, 156). На основе полученных данных L. Nauman с соавт. в работе 1982 г. (156) впервые показали, что при обследовании кровных родственников больных с клинически проявившимися каверномами можно выявить бессимптомные формы заболевания. J. Dubovksy с соавт. (107) и A. Gil-Nagel с соавт. (142) удалось локализовать первый из генов, ответственных за формирование каверном, в длинном плече 7-ой хромосомы – ген CCM1 (KRIT1). M. Guenl с соавт. заподозрили и начали поиск мутаций этого гена (149), а S. Laberge-le с соавт. описали связанные с развитием заболевания мутации, вызывающие преждевременное прекращение синтеза белка (201). Впоследствии H. Craig и соавт. (91) установили наличие еще двух локусов, связанных с семейными формами каверном: CCM2 (MGC4607) в коротком плече 7-ой хромосомы и CCM3(PDCD10) в длинном

плече 3-й хромосомы. Согласно последним данным, предполагается наличие четвертого гена (212).

В последние годы количество публикаций по генетике каверном возрастает лавинообразно. Основным направлением исследований является изучение молекулярных механизмов формирования каверном. К настоящему времени уже сформировано представление о том, что кодируемые тремя генами белки «работают» в тесном взаимодействии, создавая сложный протеиновый комплекс, который обеспечивает морфогенез и стабильность сосудов мозга. Выявлен ряд генных мутаций и расшифровано несколько паттернов нарушения белкового синтеза, ведущих к нарушению формирования эндотелиальных клеток, их миграции и соединения (адгезии) в процессе ангиогенеза, что приводит к формированию каверном (50, 123, 140, 166, 167, 200, 201, 210, 216, 268, 288). Изучаются также генетические основы ассоциации церебральных кавернозных мальформаций с различными видами сосудистых мальформаций кожи, сетчатки, ангиомами печени, клинические описания которых все чаще встречаются в литературе (61, 66, 101, 106, 131, 202, 330). Исследования ведутся как на экспериментальных моделях (75, 91, 93, 98, 216, 237), так и путем изучения генома в семьях с наследственными ка-

верномами (36, 45, 142, 144, 149, 212, 258). Для более полного понимания процессов формирования каверном и процессов, лежащих в основе клинических проявлений патологии, необходимы дальнейшие исследования, которые должны привести к возможности терапевтического лечения заболевания на генном уровне (40, 193, 241, 273).

Пусковой механизм формирования спорадических каверном неизвестен. Считается, что спорадические каверномы в подавляющем большинстве случаев являются врожденными и образуются на 3 – 8 неделе беременности, в период, когда происходит закладка и формирование сосудистой системы мозга плода (74). Врожденный характер патологии подтверждается случаями обнаружения каверном у детей первого года жизни, хотя следует признать, что такие случаи довольно редки.

Одним из доказанных факторов новообразования спорадических КМ является лучевое воздействие (радиоиндуцированные каверномы). Первые сообщения о таких случаях появились в начале 90-х годов (133, 282, 348). В этих ретроспективных исследованиях описаны отдельные наблюдения, в которых кавернозные мальформации были обнаружены спустя несколько лет у больных, получавших лучевое лечение по поводу различной патологии головного мозга, главным образом, опухолей различной локализации и гистологической структуры. Необходимо отметить, что в большинстве из этих случаев первоначальное обследование включало только КТ, что не позволяет достоверно судить о состоянии мозга до облучения. Показательным в этом отношении слу-

жит одно из наблюдений Е. Pozzatti с соавт., когда у больной, облученной по поводу одиночной каверномы головки хвостатого ядра, спустя несколько лет при МРТ были обнаружены множественные каверномы головного мозга. Авторы работы справедливо указывают на то, что в данном случае могло иметь место либо спонтанное новообразование каверном у больной с генетически обусловленной патологией, либо постепенное увеличение уже имевшихся микромальформаций, которые не были диагностированы в силу технологических ограничений (первоначальное обследование выполнено в 1982 г.) (282). На важность качества и сопоставимости разных исследований обращают внимание многие нейрохирурги. Примером может служить следующее наблюдение нашей серии (рис. 26).

Это наблюдение демонстрирует необходимость внимательного отношения к трактовке инструментальных исследований мозга, а также тот факт, что точные оценки ряда исследований, сделанных десятилетия назад, невозможны.

В последние годы формирование радиоиндуцированных мальформаций находит все новые подтверждения (110, 133, 187, 238, 322). В зависимости от дизайна исследований приводимая частота таких каверном варьирует в достаточно широких пределах. В ретроспективных исследованиях она не превышает 10%, в то время как в появившихся в последнее время проспективных работах эта цифра возросла в несколько раз. Так, R. Duhem R в публикации 2005 г. сообщают о выявлении каверном у 2,1% пациентов (9 случаев из 419), прошедших в детстве лучевую терапию по поводу

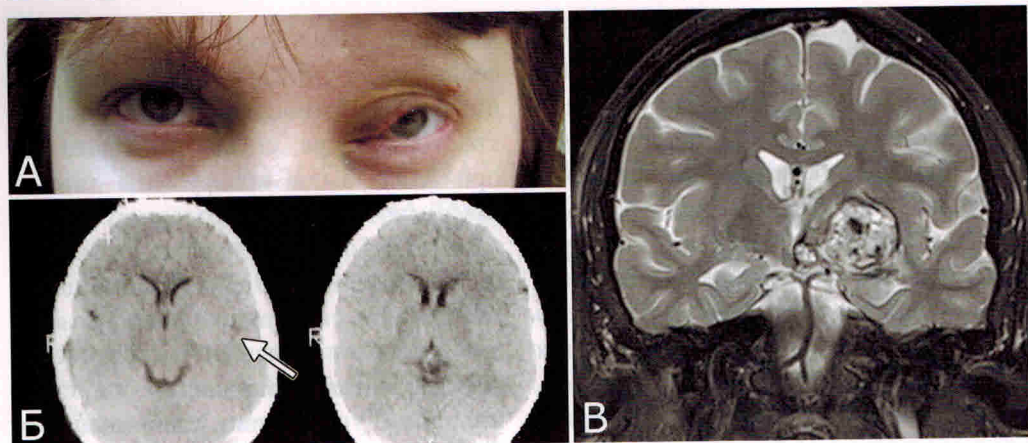


Рис. 26. Б–ная В–ва, 1982 г.р, амбулаторное обследование в НХИ в 2011 г (29 лет). Радиоиндуцированная (?) кавернозная мальформация.

А – внешний вид больной, 2011 г. **Б** – КТ головы, 1995 г. **В** – МРТ головы, 2011 г (режим T2, фронтальная проекция).

Клинический диагноз: врожденная капиллярная гемангиома левой половины лица и орбиты. Кавернозная мальформация базальных ганглиев, зрительного бугра и ножки мозга слева. Клиническое течение и лечение – с рождения – увеличение и деформация мягких тканей левой половины лица. Наблюдалась в НИИ глазных б–ней им. Гельмгольца с диагнозом «капиллярная гемангиома лица и орбиты». Проведено 5 курсов рентгенотерапии, курс радиотерапии. В 13–летнем возрасте (1995 г.) выполнена коагуляция сосудов орбиты. При КТ головы в НИИ нейрохирургии патологии не обнаружено. В 2011 г. (29 лет) постепенно развился правосторонний гемипарез, правосторонняя гемигипестезия. Обратилась в институт. При обследовании: глубокий правосторонний гемигипестезия, гемигипестезия, гомонимная гемигипопсия. При МРТ выявлена типичная крупная кавернома базальных ганглиев справа (В). При ретроспективном рассмотрении КТ 1995 г. (**Б**) можно предполагать наличие практически изоплотного по отношению к ткани мозга округлого образования базальных ганглиев слева (стрелка), совпадающее по локализации с КМ, выявленной в 2011 г.

опухолей мозга (110). Дозы облучения составляли от 25 до 55 Gy, а срок после облучения – от 4 до 22 лет. Авторы делают вывод о том, что проблема формирования кавернозных ангиом в поздние сроки после лучевой терапии недооценена и предлагают обязательное МРТ обследование пациентам после лучевой терапии в период до 15 лет после лечения. V. Strenger с соавт. (2008 г.) проследили за судьбой 171 человека, которым в детстве проводили облучение головы по поводу различных злокачественных заболеваний, как интракраниальных, так и системных. У 8-ми из них (4,7%) в

сроки от 2,9 до 18,4 лет после облучения были выявлены внутримозговые КМ, причем при анализе 5-летних периодов кумулятивный эффект нарастал (322). Авторы показали, что наибольший риск развития каверном существует у детей, облученных до 10-летнего возраста. О значительно более высокой частоте постлучевых КМ сообщили японские исследователи. В проспективной работе с использованием МРТ в режиме GRE они обнаружили каверномы у 41,2% детей (28 из 68), прошедших тотальное облучение в связи с пересадкой костного мозга. Частота появления каверном на-

ходила в прямой зависимости от дозы облучения (187). М. Fagaci, G. Morana в проспективном исследовании (МРТ 56 человек в сроки более 2-х лет после облучения) также показали высокий уровень различной радиоиндуцированной патологии мозга после облучения детей по поводу лейкоза, причем каверномы оказались самой частой находкой – выявлено 32 образования, составивших 54% среди 7 различных видов патологии, но только в одном из этих случаев кавернома проявилась клинически в виде микрокровоизлияний и неспецифических неврологических проявлений, остальные образования были бессимптомными (122).

Наша серия предположительно радиоиндуцированных каверном включает 11 больных. Они составили 0,8% всех обследованных. Лучевую терапию с облучением головы проводили по поводу различных заболеваний: в 9 случаях – по поводу опухолей мозга или головы, в двух – в рамках протокола лечения острого лимфобластного лейкоза.

Срок от облучения до выявления каверномы в большинстве случаев был длительным и составил в среднем 12 лет. У двух больных этот период был менее 2-х лет. Все больные были облучены в возрасте до 20 лет, причем 7 из 10-ти – в раннем детском возрасте (до 6 лет). У 8 больных каверномы проявились клинически: либо в виде кровоизлияний (7 наблюдений), либо в виде эпилептических припадков (1 наблюдение). У 3-х больных каверномы были бессимптомными и стали случайной находкой при очередном обследовании в связи с основным заболеванием (рис. 27).

7-ми больным выполнено удаление каверном, в том числе бессимптомных. Все образования в ходе операции имели вид типичных КМ. Гистологический диагноз каверномы подтвердился в 4-х случаях, у 3 больных выявлена только капсула хронической гематомы (рис. 28).

Одному больному с каверномой ствола выполнено радиохирургическое лечение. В трех случаях решено было от операции воздержаться в связи с отсутствием клинических проявлений или высоким риском нарастания очаговых симптомов. Как уже сказано выше, несмотря на более чем вероятную связь между облучением и появлением КМ, однозначно утверждать, что обнаруженные в нашей серии мальформации явились следствием лучевой терапии невозможно. Это связано, прежде всего, с отсутствием в ряде случаев качественного исследования состояния мозга до начала лучевой терапии.

Отдельного внимания заслуживает вопрос о гистологической структуре радиоиндуцированных сосудистых образований. В большинстве публикаций их описывают как кавернозные мальформации, как по данным МРТ, так и по результатам гистологического исследования. В то же время, по мнению E. Pozzatti с соавт., образования, формирующиеся в результате лучевого повреждения, не являются истинными КМ. Авторы предлагают называть их «дисангиогенезом, симулирующим скрытые сосудистые мальформации», хотя и не приводят достаточно обоснованных МРТ или гистологических критериев для дифференцировки таких образований с КМ (282).

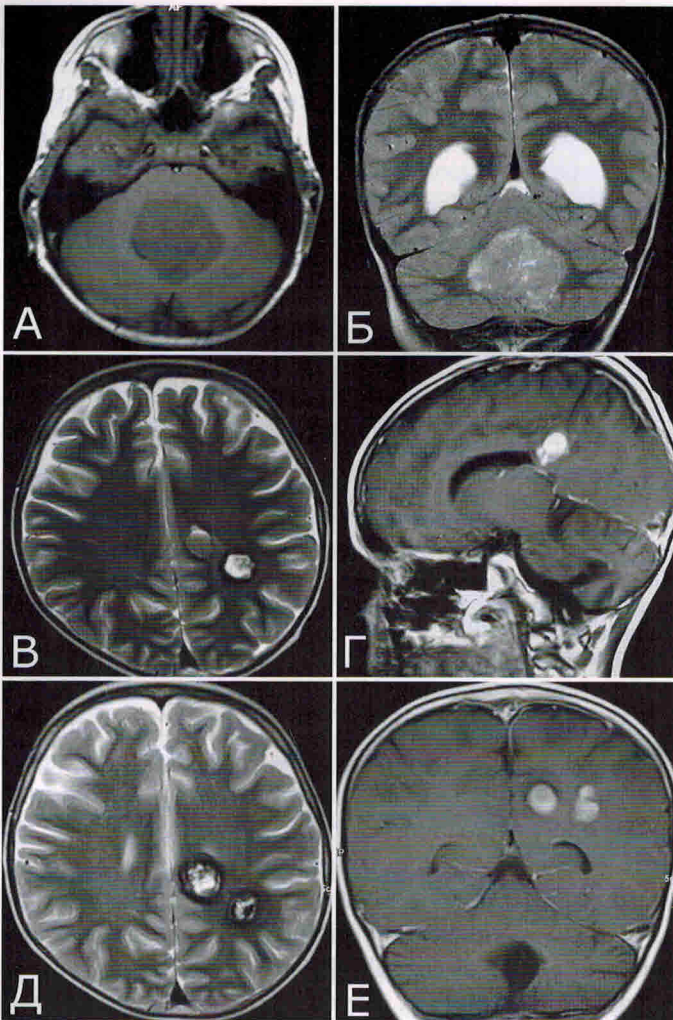


Рис. 27. Б-ной С-р, 2005 г.р. Радиоиндуцированные кавернозные мальформации.

Клинический диагноз: медуллобластома IV желудочка. Состояние после удаления опухоли (2009 г.) и адьювантной комбинированной терапии (лучевая терапия, 5 курсов химиотерапии). Радиоиндуцированные КМ.

А, Б – 2009 г: крупная опухоль IV желудочка. МРТ, режимы T1 и T2.

В, Г – 30.05.12 г: при контрольном обследовании выявлены два бессимптомных объемных образования в правой теменной области, по МРТ-характеристикам соответствующие сосудистой патологии (радиоиндуцированные КМ?). Признаков рецидива опухоли нет.

Д, Е – 10.05.13 г: при контрольном обследовании объем и структура сосудистых образований остаются прежними. Учитывая отсутствие клинических симптомов, хирургическое вмешательство не проводили.

Предположительным пусковым механизмом формирования постлучевых КМ является тромбоз небольших вен, который запускает каскад формирования мелких патологических сосудов с последующим некрозом стенок и микрокровоизлияниями.

Суммируя сведения по проблеме радиоиндуцированных КМ, можно утверждать, что существование такой патологии не вызывает сомнений. О частоте этой формы мальформаций судить

сложно, так как разброс приводимых в литературе данных очень широк. Проспективные исследования, проводимые в настоящее время, позволяют заключить, что радиоиндуцированные сосудистые образования – явление более частое, чем предполагалось ранее, когда выявляли главным образом только те их них, которые проявлялись клинически. В подавляющем большинстве случаев КМ формируются при облучении головы в детском возрасте. При предположении

11. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Одиочные КМ больших полушарий корковой и субкортикальной локализации

Подавляющее большинство операций при каверномах ЦНС выполняется по поводу каверном, расположенных в коре и белом веществе больших полушарий, так как каверномы этой локализации встречаются наиболее часто. В этой группе выделяется группа больных с каверномами, расположенными в функционально значимых (eloquent) областях, то есть в зонах мозга, повреждение которых сопряжено с высоким риском развития выраженного неврологического дефицита и, как следствие, глубокой инвалидности. К корковым зонам высокого риска относят сенсомоторную кору, речевые центры, зрительную кору, островок. Многие нейрохирурги считают, что при каверномах этой локализации возможность операции должна рассматриваться только в случаях фармакорезистентной эпилепсии, повторных кровоизлияний либо нарастающего неврологического ухудшения.

В институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко удаление одиочных корковых и субкортикальных каверном больших полушарий выполнено у 372 больных.

Клинические проявления. Главной особенностью этой группы было отсутствие какой-либо объективной неврологической симптоматики на момент поступления у подавляющего числа больных. У большинства пациентов (67,1%) заболевание проявилось только эпилептическими припадками. Какая-либо объективная неврологическая симптоматика у этих больных, как правило, отсутствовала. У некоторых из них (около 9%), особенно при длительном анамнезе и частых приступах, можно было выявить неспецифические психопатологические симптомы в виде мягких нарушений в когнитивной сфере, вязкости, фиксации на своих ощущениях. У больных, достоверно перенесших кровоизлияние из каверномы (24%), неврологические расстройства встречались более чем в половине случаев (56%). В зависимости от локализации и размеров каверномы они были представлены легкими или умеренными пирамидными симптомами, нарушениями чувствительности и речи, частичной или полной гемипарезисом. Лишь у нескольких больных, поступивших в остром или подостром периоде кровоизлияния, неврологические нарушения были достаточно выраженными. В некоторых случаях они сопровождались признаками внутричерепной гипертензии. У одной больной выраженная

симптоматика возникла после попытки удаления большой каверномы левой височной доли, выполненной по месту жительства (рис. 61).

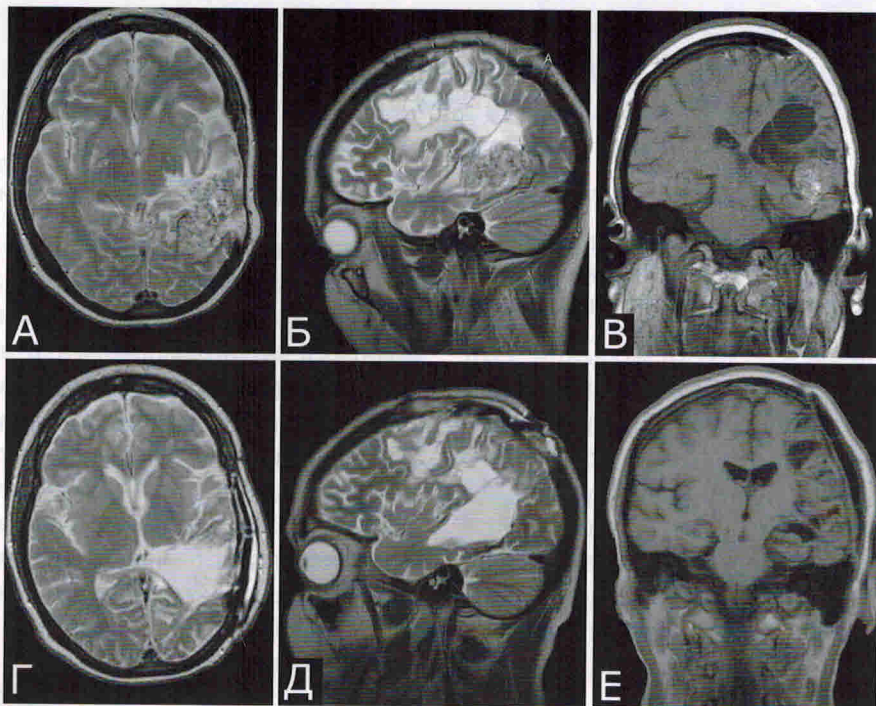


Рис. 61. Больная Р., 28 лет.

Кавернозная мальформация задних отделов левой височной доли. Состояние после попытки удаления мальформации, осложнившейся отеком мозга и менингоэнцефалитом.

Анамнез болезни: в 2003 году в связи с эпизодом потери речи госпитализирована по месту жительства. При КТ выявлена гематома в конвекситальных отделах левой височной доли. Выполнено удаление гематомы: осуществлен доступ к гематоме через латеральную щель, в ходе которого повреждена и коагулирована неуточненная ветвь СМА. В связи с отеком мозга произведена декомпрессивная трепанация черепа. За время госпитализации перенесла менинго-вентрикулит. При контрольных КТ и МРТ выявлены данные за объемное образование в задних отделах левой височной доли, кистозно-дегенеративные (постишемические) изменения в левой лобно-теменно-височной области (А, Б, В). В последующем беспокоили нарушения речи, слабость в правых конечностях, тремор в левых конечностях, головные боли. Появились полиморфные эпилептические припадки: фокальные в правых конечностях и генерализованные судорожные, в соотношении 3:1. Частота припадков к моменту поступления в институт достигла нескольких в месяц. **При поступлении:** выраженная сенсорная афазия, умеренный правосторонний гемипарез и правосторонняя гемигипестезия, тремор в левой руке. В ЭЭГ типичных форм эпилептической активности нет. При АГ патологической сосудистой сети не выявлено. **Операция: 28.07.2009** выполнено удаление каверномы задних отделов левой височной доли и краниопластика. **Гистологический диагноз:** кавернозная мальформация. **После операции** нарастания неврологического дефицита не отмечено. Выписана с рекомендацией приема антиконвульсантов. **За период наблюдения** (до 2011 г.) зафиксирован однократный генерализованный судорожный припадок. Ходит самостоятельно. Сохраняется тремор в левых конечностях. По данным контрольной МРТ, кавернома удалена полностью, сохраняются множественные глиозно-кистозные изменения мозга (Г, Д, Е).

В целом различные неврологические симптомы у больных с корковыми и субкортикальными каверномами определялись при поступлении в 16,6% случаев.

Удаление каверном коркового и субкортикального расположения, как правило, не представляет сложности. Нами применяется следующая техника оперативного вмешательства.

Краниотомию осуществляют по стандартной методике в проекции каверномы на свод черепа. У больных с

поверхностно расположенными каверномами в половине случаев можно наблюдать более или менее выраженные изменения мягкой и арахноидальной оболочек и/или поверхностных отделов коры в виде их желтой окраски, а в отдельных случаях видна непосредственно ткань каверномы (рис. 62).

Помутнение и желтое окрашивание оболочек мозга и поверхностной коры было достоверно связано с наличием припадков в анамнезе.

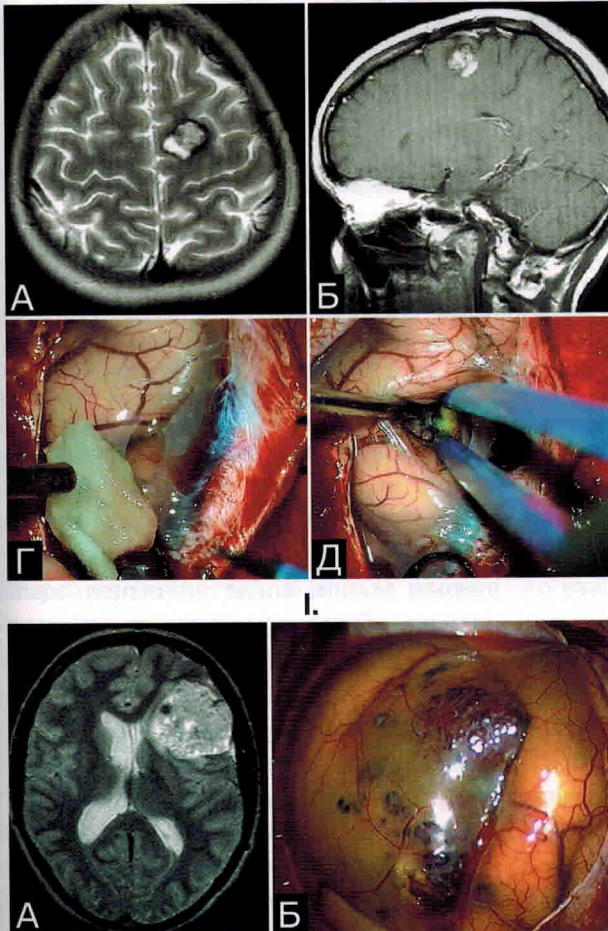


Рис. 62, I–II.

I – Удаление субкортикальной кавернозной мальформации левой лобной доли.

A, Б – вид КМ на МРТ, режимы T1, T2.

Г, Д – интраоперационные фото. Г – вид раны после вскрытия ТМО. Видна желтоватая окраска оболочек над КМ. Д – вид КМ и окружающего мозга после диссекции.

II – Удаление крупной кавернозной мальформации левой лобной доли.

A – вид КМ на МРТ, режим T2.

Б – интраоперационное фото. После вскрытия ТМО видна КМ, выходящая на поверхность мозга и четко отграниченная от него. Обращает на себя внимание выраженное изменение мозга с характерным желтым окрашиванием.

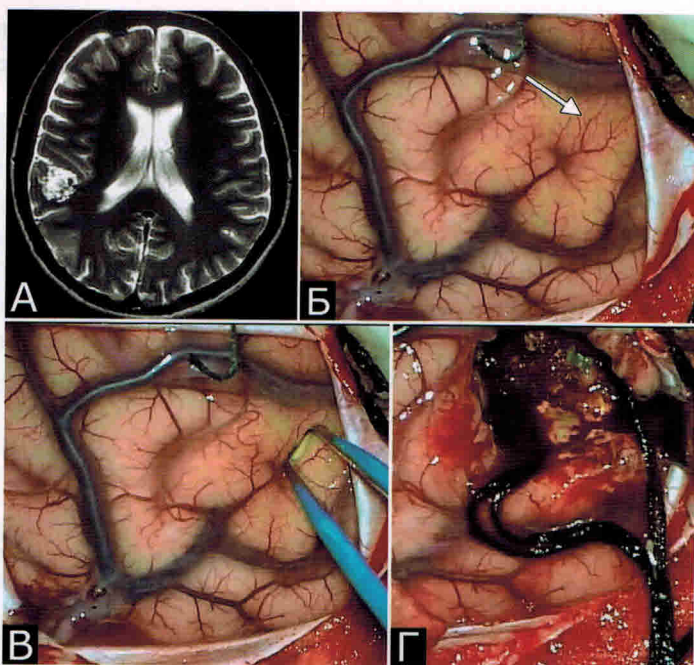


Рис. 63.

Удаление кавернозной мальформации конвекситальных отделов теменной доли справа.

А – вид каверномы на МРТ (режим T2).

Б – поверхность мозга после вскрытия ТМО. Едва заметная желтая окраска коры указывает на расположение каверномы. В этой области (по линии продолжения борозды) выполнена энцефалотомия (**В**).

Г – вид каверномы в ране.

Энцефалотомию выполняют в месте максимального изменения мозгового вещества и оболочек мозга либо в глубине ближайшей к каверноме борозды (рис. 63).

Планирование доступа должно быть особенно тщательным при КМ, расположенных в белом веществе полушарий и имеющих небольшие размеры. Ориентиры в виде изменения поверхности мозга в таких случаях, как правило, отсутствуют. В этих случаях необходимо использовать УЗ сканирование, при необходимости – навигацию. При невозможности обнаружить каверному после 1–2 энцефалотомий операцию луч-

ше прекратить, так как дополнительная травма мозга может привести к развитию неврологических дефектов. Удаление каверномы может быть выполнено вторым этапом после уточнения локализации образования и с применением навигационных систем. В нашей практике такие ситуации встречались редко (4 случая) (рис. 64).

В случае локализации каверномы *вне функционально значимых зон* выделение образования по зоне перифокальных изменений и ее удаление одним блоком значительно облегчают и ускоряют операцию. Операции по удалению каверном, расположенных в