

На правах рукописи



МАРЯШЕВ Сергей Алексеевич

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ
АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.18 - нейрохирургия

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2016

Работа выполнена в ФГАУ «НИИ нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

Научные консультанты:

доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

доктор медицинских наук,
профессор

Голанов Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:

Лазарев Валерий Александрович

доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава
России, профессор кафедры
нейрохирургии

Метелкина Людмила Петровна

доктор медицинских наук, профессор,
ООО «АКСИОМА»,
ведущий научный сотрудник

Чуприк-Малиновская
Татьяна Петровна

доктор медицинских наук,
ФГБУ «Центральная клиническая
больница с поликлиникой» Управления
делами Президента РФ, заведующая
отделением лучевой терапии

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится « » декабря 2016 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 001.025.01 при ФГАУ «НИИ НХ» Минздрава России по адресу: 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НИИ НХ» Минздрава России и на сайте <http://www.nsi.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.025.01
доктор медицинских наук



Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Артериовенозные мальформации (АВМ) — это врожденные аномалии сосудов головного мозга. Высокое давление и скорость потока в сосудах АВМ в сочетании со слабо сформированной стенкой шунтирующего сосуда повышают их склонность к разрыву и внутричерепному кровоизлиянию (Д. Е. Мацко, 1991). Впервые АВМ были описаны W. Hunter в 1764 году.

По данным различных авторов АВМ встречаются в 10 раз реже, чем аневризмы головного мозга, в среднем, их частота составляет 1,3 на 100 000 населения в год (С.Stapf, J.P.Mohr et al. 2001). Клиническая картина у пациентов с АВМ представлена симптомами кровоизлияния, эпилептическими приступами, головной болью или прогрессирующим неврологическим дефицитом. Чаще всего началом заболевания является кровоизлияние в головной мозг, которое может быть фатальным или приводить к появлению общемозговой симптоматики или, реже, протекать без какого-либо неврологического дефицита. Кровоизлияния из АВМ отмечаются с частотой 0,4 на 100 000 населения в год (С.А.Васильев 2008, I.J.Abecassis, F.Xu et al. 2014).

В мире накоплен большой опыт хирургического лечения АВМ головного мозга. В своих исследованиях практически все авторы обосновывают необходимость радикального удаления артериовенозных уродств и указывают на неэффективность паллиативных операций (Ю.М.Филатов, 1972, J.Hernesniemi et al. 2010). Большие достижения в хирургическом лечении АВМ стали возможны благодаря эндоваскулярной нейрохирургии. В 80-90-х годах XX века эндоваскулярная эмболизация АВМ, ранее используемая только в качестве комбинированного лечения, обрела свою самостоятельность благодаря совершенствованию техники суперселективной катетеризации церебральных артерий и появлению клеевых полимерных композиций. Неоспоримым преимуществом эндоваскулярного метода и хирургического иссечения АВМ является то, что сразу после эмболизации или полного удаления мальформации пациент избавляется от вероятности возникновения повторного

кровоизлияния.

Несмотря на весь прогресс микрохирургической техники, опыта хирургов, развития клеевых композиций и методов доставки клеевых композиций в мальформации, остается большое количество пациентов, которым хирургические методы не показаны, либо лечение таких пациентов оказывается неполным и мальформации продолжают функционировать.

В последние десятилетия важное значение в лечении пациентов с АВМ головного мозга занимает радиохирurgia (РХ) и стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ). Впервые проф. L. Leksell применил новый метод, названный им «стереотаксическая радиохирurgia» в 1951 году. Сущность данного метода заключается в использовании стереотаксической навигации для высокоточного облучения интракраниальных мишеней пучками ионизирующего излучения, создаваемыми внешними источниками за одну процедуру. Ионизирующее излучение высокой мощности собирается в узкий пучок и используется в качестве средства деструкции биологических тканей.

С 80-х годов прошлого века для стереотаксического облучения стали использоваться линейные ускорители, протонные аппараты, аппараты с кобальтовыми источниками типа «Гамма-нож». Цель радиохирургии в лечении АВМ — это их облитерация после облучение клубка мальформации (нидуса). Процесс облитерации является длительным, с самыми ранними сроками отмеченными в течение 2–3 месяцев, в 50% случаев эффект от облучения (облитерация) отмечается в течение первого года после облучения, в 80% случаев - в течение двух лет и в 90 % - в течение трех лет после облучения (G.T.Szeifert, M. Levivier et al. 2013).

Недостатком радиохирургического облучения является латентный период в 2-3 года, в течение которого происходит облитерация сосудов мальформации и сохраняется возможность развития кровоизлияния, практически с той же вероятностью, как и до облучения АВМ (B.E.Pollock, J.C. Flickinger et al. 1998, G.J. Zipfel, P. Bradshaw et al. 2004, S.G.Zammar et al. 2014).

Степень разработанности темы

Несмотря на довольно длительное использование стереотаксического облучения в литературе нет рекомендаций для различных режимов фракционирования. Представленная эффективность облучения в зависимости от дозы на край, средней дозы, объема отличаются от автора к автору. Остаются неустановленными факторы, влияющие на развитие лучевых реакций от нагрузок на здоровые ткани для радиохирургии и фракционированной лучевой терапии в режиме гипофракционирования (ГФ) на различных аппаратах. В нашей стране впервые стали использоваться аппараты СЛТ для лечения патологии центральной нервной системы (ЦНС). Представляется целесообразным обосновать, разработать и внедрить различные варианты современного стереотаксического облучения для пациентов с АВМ головного мозга, а также оценить эффективность современного конформного облучения и провести анализ рисков развития осложнений после проведенной радиохирургии и фракционированной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования для пациентов с АВМ головного мозга.

Анализу результатов хирургического и эндоваскулярного лечения АВМ головного мозга посвящено множество исследований, а в последнее десятилетие возрастает особый интерес к использованию стереотаксического облучения в лечении пациентов с АВМ головного мозга, как метода выбора, так и в составе комбинированного лечения. Данная работа является комплексной в области использования различных методик стереотаксического облучения, оценки эффективности облитерации, развития осложнений у различных групп пациентов в лечении данной патологии и с учетом использования различных аппаратов для проведения облучения.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения АВМ головного мозга путем создания алгоритма, стандартизации стереотаксической лучевой терапии, основанной на клинических факторах прогноза.

Задачи исследования

1. Определить показания для проведения стереотаксического облучения: радиохирургии и стереотаксической лучевой терапии.
2. Разработать оптимальный алгоритм нейровизуализации сосудистых мальформаций для планирования стереотаксического облучения и последующего мониторинга пациентов после проведения лечения.
3. Оценить эффективность радиохирургии сосудистых мальформаций головного мозга на различных аппаратах. Установить основные прогностические факторы, влияющие на облитерацию сосудов после радиохирургического лечения.
4. Оценить частоту и характер осложнений после радиохирургии АВМ головного мозга. Изучить основные прогностические факторы постлучевых осложнений.
5. Оценить эффективность СЛТ в режиме гипофракционирования для лечения больших АВМ головного мозга. Установить основные прогностические факторы, влияющие на облитерацию АВМ после гипофракционирования. Оценить частоту лучевых реакций после СЛТ в режиме гипофракционирования при лечении больших АВМ головного мозга. Изучить основные прогностические факторы постлучевых изменений после проведенного лечения.
6. Выяснить особенности результатов радиохирургического облучения у различных групп пациентов: у детей, АВМ I-II степени по шкале Спецлера-Мартина, АВМ в области критических структур головного мозга. Определить показания к повторному облучению.
7. Определить показания для проведения различных режимов фракционирования у больных с артериовенозными мальформациями головного мозга. Разработать алгоритм лечения сосудистых мальформаций с использованием метода стереотаксического облучения на различных аппаратах.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике разработаны и внедрены методики радиохирургии и стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования, определены показания и противопоказания к проведению стереотаксического облучения для пациентов с АВМ головного мозга. На репрезентативной группе пациентов проведен анализ результатов стереотаксического облучения различных групп пациентов (пациенты детского возраста, пациенты с АВМ, расположенными в области критических структур мозга), сравнены результаты облучения на различных аппаратах. Апробированы и внедрены в клиническую практику методики гипофракционирования, а также программа XNav, позволяющая оптимизировать планирование и лечение пациентов с АВМ головного мозга.

На основании клинических данных и методов нейровизуализации проведен сравнительный анализ эффективности облучения, проанализированы лучевые реакции на различных аппаратах и проведен анализ различных групп пациентов: пациентов с небольшими АВМ, пациентов детского возраста, пациентов с мальформациями, расположенными в области критических структур головного мозга. Выявлены статистически значимые факторы, влияющие на процесс облитерации и развитие постлучевых осложнений.

Теоретическая и практическая значимость

Определены показания для проведения стереотаксического облучения: радиохирургии и стереотаксической лучевой терапии. Разработан оптимальный алгоритм нейровизуализации сосудистых мальформаций для планирования стереотаксического облучения и последующего мониторинга пациентов после проведения лечения.

Оценена эффективность радиохирургии и стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования сосудистых мальформаций головного мозга на различных аппаратах. Установлены основные прогностические факторы, влияющие на облитерацию сосудов после

радиохирургического лечения. К ним прежде всего относятся объем АВМ $< 2,0$ см³ и краевая доза ≥ 24 Гр. Оценены частота и характер осложнений после радиохирургии АВМ головного мозга.

Внедрены методики стереотаксического облучения, которые позволяют добиваться результатов более успешных, чем при традиционных нейрохирургических и эндоваскулярных методах лечения пациентов с АВМ головного мозга. Данный вид лечения является единственно возможным при невозможности проведения микрохирургического и/или эндоваскулярного лечения.

На основании полученных данных были разработаны и стали использоваться клинические рекомендации по лечению пациентов с АВМ головного мозга.

Результаты работы внедрены в практику отделения радиологии и радиохирургии ФГАУ «НИИ НХ» Минздрава России, АО «Деловой центр нейрохирургии», ГБУ здравоохранения г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» и других медицинских центров стереотаксического облучения, в которых лечатся пациенты с АВМ головного мозга. С научной точки зрения статистически доказана и обоснована высокая эффективность стереотаксического облучения для облитерации АВМ.

Методология и методы диссертационного исследования

Дизайном работы является нерандомизированное проспективное когортное исследование. Проведен статистический анализ результатов комплексного анамнестического, клинико-инструментального обследования, хирургического, лучевого или комбинированного лечения 624 пациента с АВМ головного мозга, оперированных и прошедших стереотаксическое облучение в нейрохирургических отделениях и отделении радиологии и радиохирургии ФГАУ «НИИ НХ» Минздрава России и в АО «Деловой центр нейрохирургии» в период с 2005 по 2013 год, с учетом катamnестических данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показания для проведения стереотаксического облучения: радиохирургии и стереотаксической лучевой терапии. Установление роли стереотаксического облучения в комбинированном лечении АВМ головного мозга.
2. Оптимальный алгоритм нейровизуализации сосудистых мальформаций для планирования стереотаксического облучения и последующего мониторинга пациентов после проведения лечения. Оценка программы XNav в планировании облучения.
3. Эффективность радиохирургии сосудистых мальформаций головного мозга на различных аппаратах. Основные прогностические факторы, влияющие на облитерацию АВМ после радиохирургического лечения.
4. Эффективность СЛТ в режиме гипофракционирования для лечения больших АВМ головного мозга. Основные прогностические факторы, влияющие на облитерацию АВМ после гипофракционирования.
5. Оценка частоты лучевых реакций после радиохирургии, СЛТ в режиме гипофракционирования АВМ. Основные прогностические факторы постлучевых изменений после проведенного лечения.

Степень достоверности

Теория построена на известных проверенных фактах и согласуется с современными представлениями и опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации; использованы сравнения авторских данных с литературными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике; установлено количественное и качественное совпадение авторских результатов с данными представленными независимыми источниками по данной тематике; использованы современные методы сбора и обработки информации.

Апробация работы

Основные положения и материалы диссертации были обсуждены и доложены на: научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 17–19 апреля 2009); Российском нейрохирургическом

форуме «Сосудистая нейрохирургия» (Екатеринбург, 26-28 октября 2011); научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 17 – 19 апреля 2012); VI Всероссийском съезде нейрохирургов (Новосибирск, 18 - 21 июня 2012); образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия» (Тюмень, 17–19 мая 2012); Congress of neurosurgery, Joint meeting SFNC – SNCLF (Toulouse, 9-12 may 2012); образовательном цикле «Сосудистая нейрохирургия» (Тюмень, 6 - 18 мая 2013); 11th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (ISRS 2013), An International Meeting Dedicated to Advanced Brain and Body Radiosurgery, (Toronto, Canada, June 16-20, 2013); Российском нейрохирургическом форуме «Сосудистая нейрохирургия» (Москва, 14-16 мая 2014); VII Всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 03–05 июня 2015); форуме с международным участием «Сосудистые эксперты» (Москва, 10-11 декабря 2015); расширенном совместном заседании проблемных комиссий по проблемам «Сосудистая нейрохирургия» и «Нейрорадиология и ядерная медицина» ФГАУ «НИИ НХ» Минздрава России 26.02.2016 года.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, включая 24 статьи в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 21 работа опубликована в виде статей, тезисов на профильных отечественных и зарубежных конференциях, конгрессах и глав в книгах. Одна работа опубликована в виде клинических рекомендаций. Одна работа опубликована в виде патента (патент №2529629, устройство для биопсии паренхиматозных органов с одновременным спектроскопическим контролем).

Структура и объем диссертации

Диссертация содержит введение, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список сокращений и приложения. Текст изложен на 248 страницах, содержит 108 рисунков и 72 таблицы. Список литературы включает ссылки на 20 отечественных и 151 зарубежный источники.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В отделение радиологии и радиохирургии ФГАУ «НИИ НХ» Минздрава России и в АО «Деловой центр нейрохирургии» с 2005 по 2013 год прошли стереотаксическое облучение 624 пациента с АВМ головного мозга. На аппарате «Гамма-нож» лечились 139 пациентов, на линейном ускорителе электронов (ЛУЭ) «Новалис» - 319 пациентов, на линейном ускорителе «Кибер-нож» - 166 пациентов (Таблица 1).

Таблица 1 — Распределение пациентов с АВМ головного мозга, которые проходили стереотаксическое облучение на различных аппаратах

Аппарат	Новалис	Кибер-нож	Гамма-нож
Количество пациентов	319 (267 РХ + 52 СЛТ)	166 (110 РХ + 56 СЛТ)	139 РХ

Облучение проходили пациенты с АВМ головного мозга, которым не было показано эндоваскулярное или хирургическое лечение, а также при остаточных фрагментах АВМ после эндоваскулярного, либо хирургического лечения. Абсолютными показаниями для стереотаксического облучения являлись пациенты с АВМ после кровоизлияния в анамнезе, либо пациенты с наличием пароксизмальной, либо очаговой неврологической симптоматикой. Все пациенты были совместно консультированы сосудистыми хирургами и радиологами, решение о тактике лечения принималось совместно.

Радиохирургическое облучения на аппаратах «Гамма-нож», «Новалис» и «Кибер-нож» выполнено у 516 из 624 пациентов, лечение в режиме стереотаксической лучевой терапии на аппаратах «Новалис» и «Кибер-нож» проведено 108 пациентам. Перед облучением субтотальная резекция АВМ проведена у 51(8%) из 624 пациентов, неполная эмболизация у 187 (30%), неполная эмболизация и неполная микрохирургическая резекция — у 10 (1,6 %) пациентов.

Радиохирургическое облучение на аппарате «Гамма-нож» выполнено 139 пациентам с АВМ головного мозга, у 108 из них получены катamnестические данные. Предписанная краевая доза назначается в диапазоне 14 – 38 Гр (средняя доза на край составила 24 Гр), изодоза (ИД) была в диапазоне 40-80% (50% средняя изодоза). Максимальная доза колебалась с диапазоне 36 – 56 Гр (в среднем 44 Гр). Количество изоцентров, использованных для того, чтобы покрыть все образование, колебалось от 2 до 18 (в среднем 9).

На специализированном линейном ускорителе «Новалис» (BrainLAB Novalis Heimstetten, Германия) пролечили 319 пациентов: 267 пациентов прошли радиохирургическое облучение (у 5 из них - множественные АВМ), 52 пациента получили курс стереотаксической радиотерапии. Полные катamnестические данные (рентгенологические и клинические) были получены у 224 из 267 пациентов. Пациентов детского возраста пролечено 56.

При радиохирургии назначенная доза облучения составляла от 13 до 30 Гр (в среднем - 24 Гр). Выбор дозы облучения зависит от объема и локализации АВМ. Для соответствия мишени использовали назначенную кривую изодозы, составившую от 63% до 95% (в среднем 84%). Во всех случаях использованы единичный изоцентр и микроноголепестковый коллиматор.

Стереотаксическое облучение на линейном ускорителе электронов (ЛУЭ) «Кибер-нож» прошли 166 пациентов с АВМ головного мозга; 110 пациентов прошли радиохирургическое облучение. Из 110 пациентов, которые облучались в режиме радиохирургии, катamnестические данные получены у 70, из них 24 — дети. При радиохирургии на аппарате «Кибер-нож» назначенная доза облучения (доза, охватывающая 95% мишени (Гр)) составляла от 13 до 25,5 Гр (в среднем - 24 Гр). Выбор дозы облучения зависел от объема и локализации поражения. Для соответствия мишени использовали назначенную кривую изодозы, составившую от 78% до 87% (в среднем 80%) (Таблица 2) . Во всех случаях были использованы единичный изоцентр и микро-ноголепестковый коллиматор, 56 пациентов получили курс стереотаксической радиотерапии.

Таблица 2 — Физические параметры радиохирургического облучения на различных аппаратах

Физические параметры радиохирургического облучения	Гамма-нож	Новалис	Кибер-нож
Доза, охватывающая 95% мишени (Гр)	14 – 38	13 -30	13 - 25,5
V (см ³)	0,01-18,8	0,07-16,7	0,13-9,7
Средняя доза (Гр)	20,7 – 45,2	22 - 32	15-28,5
Объём здоровых тканей, получающих дозу свыше 12 Гр (см ³)	0,08 – 20,56	0,08-42,6	0,95 – 76,6
Изодоза (%)	40-80	63 - 95	78 - 87

Анализ результатов лечения основывался на анализе радиохирургического облучения пациентов с АВМ на трех аппаратах. Из 516 пациентов, которые прошли радиохирургическое облучение, катamnестические данные были получены у 402 пациентов. Дополнительно из 402 пациентов был проведен анализ радиохирургического облучения различных групп пациентов:

а) 86 пациентов I-II степени по шкале Спецлера-Мартина. Из них 22 пациента лечилось на Гамма-ноже, 37 пациентов — на Новалисе и 27 пациентов — на Кибер-ноже. Физические параметры радиохирургического облучения пациентов с АВМ головного мозга I-II степени по шкале Спецлера - Мартина представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Радиохирургические параметры облучения на различных аппаратах пациентов с АВМ головного мозга I-II степени по шкале Спецлера - Мартина

Показатель	Гамма-нож	Новалис	Кибер-нож
Объем (см ³)	0,03 – 2,44	0,25 – 2,63	0,17 – 2,79
Доза на край (Гр)	25,4 – 33	19,4 – 29,8	21,5 – 24,2
Средняя доза (Гр)	26 – 40,5	24 - 30	24 – 27,7
V 12 Гр (см ³)	0,50 – 5,97	1,60 – 16,28	1,41 – 18,78

б) Радиохирургическое облучение было проведено 113 пациентам детского возраста (до 18 лет): из них 33 пациентов лечилось на аппарате «Гамма-нож», 56 — на аппарате «Новалис» и 24 ребенка облучалось на

установке «Кибер-нож». Средний возраст пациентов составил 12 лет (диапазон 3-18 лет).

Физические параметры радиохирургического облучения пациентов с АВМ детского возраста представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Физические параметры облучения пациентов детского возраста с АВМ головного мозга на различных аппаратах

Показатель	Гамма-нож	Новалис	Кибер-нож
Объем (см ³)	0,24 – 4,5	1,49 – 14,06	0,37 – 7,4
Доза на край (Гр)	22 – 28	16 – 25	19,5 – 25,5
Средняя доза (Гр)	30– 50	18 - 30	22 – 28
V 12 Гр (см ³)	0,24 – 16,57	1,29 – 42,62	0,95 – 21,71

в) 150 пациенты с АВМ головного мозга, расположенные в критических структурах мозга, к которым относятся: ствол (продолговатый мозг, мост и средний мозг), таламус и базальные ганглии. Из них 45 пациентов лечилось на Гамма-ноже, 65 пациентов - на аппарате «Новалис» и 40 пациентов на ЛУЭ «Кибер-нож». Физические параметры радиохирургического облучения пациентов с АВМ в области критических структур на различных аппаратах представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Физические параметры РХ облучения пациентов с АВМ в области критических структур на различных аппаратах

Показатель	Гамма-нож	Новалис	Кибер-нож
Объем (см ³)	0,01 – 8,55	0,23 – 9,05	0,17-7,3
Доза на край (Гр)	17 – 26	14 – 22	13 – 24
Средняя доза (Гр)	21 – 32	18 - 25	15 – 28
V 12 Гр (см ³)	2,17 – 16,50	1,20 – 27,20	2,28 – 52,70

Из 624 пациента с АВМ 108 (17%) пациентов проходили фракционированную лучевую терапию. Из них 52 пациента лечились на ЛУЭ «Новалис» и 56 пациентов проходили облучение на аппарате «Кибер-нож». При

проведении фракционированной лучевой терапии использовались две основные методики: дистанционная лучевая терапия по 1,8-2 Гр за фракцию до СОД 56-60 Гр и методика гипофракционирования, при которой при минимальном количестве фракций подводится максимальная доза.

Среди 108 пациентов 89 лечились тремя основными методиками гипофракционирования: на Новалисе 39 пациентов лечились за 7 фракций по 5 Гр до СОД 35 Гр, на Кибер-ноже — 32 пациента по 10-12 Гр за 2 фракции до СОД 20-24 Гр и 18 пациентов по 8-10 Гр за 3 фракции до СОД 24-30 Гр. Из 89 пациентов катamnестические данные получены у 65 пациентов: 27 пациентов после облучения на Новалисе за 7 фракций до 35 Гр, 24 пациента после облучения на Кибер-ноже за 2 фракции до 20-24 Гр и 14 больных после облучения на Кибер-ноже за 3 фракции до 24-30 Гр. Физические параметры облучения больших АВМ различными методиками гипофракционирования представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Физические параметры облучения больших АВМ различными методиками гипофракционирования

Физические параметры гипофракционирования	Новалис 7 фр x 5 Гр	Кибер-нож 2 фр до 20-24 Гр	Кибер-нож 3 фр до 24-30 Гр
Доза, охватывающая 95%мишени (Гр)	29-33	20 - 24	24 - 30
V (см ³)	4,5 – 46,14	7,13 – 24,88	6,7 – 27,06
Средняя доза (Гр)	35	24,4 – 30,5	24,4 – 30,2
Доза, облучаемая 15 см ³ здоровых тканей (Гр)	22 - 35	21,6 – 28,9	19,2 – 26,5
Изодоза (%)	83 - 92	79 - 82	79 - 84

Анализ результатов лечения основывался на результатах радиохирургического облучения пациентов с АВМ головного мозга на аппаратах «Гамма-нож», «Новалис» и «Кибер-нож». Отдельно анализировались однородные по одному критерию группы пациентов: АВМ I-II степени по Спецлеру-Мартину, пациенты с АВМ детского возраста, АВМ в области

критических структур.

При оценке результатов лечения учитывались следующие параметры:

1. облитерация;
2. повторные кровоизлияния;
3. постлучевые изменения в виде:
 - отека (по данным МРТ в режиме T2)
 - отека, сопровождающегося клиническими проявлениями
 - лучевого некроза (морфологическое поражение мозгового вещества).

Все эти критерии оценивались на основании следующих физических параметров: дозы, охватывающей 95% мишени (Гр), средней дозы, объема АВМ, объема здоровых тканей, получающих дозу ≥ 12 Гр (см³).

При оценки результатов облучения больших АВМ различными методиками гипофракционирования анализировались три группы пациентов, которые лечились за 7 фракций, 2- и 3 фракции по следующим параметрам: облитерация, повторные кровоизлияния, постлучевые изменения: отек (по данным МРТ в режиме T2), симптоматический отек, лучевой некроз.

Все эти критерии оценивались от следующих физических параметров: дозы, охватывающей 95% мишени (Гр), средней дозы, объема АВМ и дозы, облучаемой 15 см³ здоровых тканей (Гр).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 516 пациентов с АВМ головного мозга, которые проходили радиохирургическое облучение на трех аппаратах у 402 (80%) пациентов имеются катamnестические данные со сроком наблюдения более 3-х лет. Из них: 108 пациентов, которые проходили облучение на аппарате «Гамма-нож», 224 — на установке «Новалис» и 70 пациентов — на линейном ускорителе «Кибер-нож».

Радиохирургическое облучение АВМ головного мозга на ЛУЭ «Новалис»

и «Кибер-нож» и кобальтовом аппарате «Гамма-нож» является эффективным методом лечения АВМ головного мозга, позволяющим достигать в среднем 83,08% облитерации со средним сроком ее наступления 35,11 месяцев.

На аппарате «Гамма-нож» из 108 пациентов полная облитерация наступила у 92 (85%) больных. Медиана времени наступления облитерации составила 35 месяцев (95% ДИ 34 - 36 месяцев). У 11 (10%) пациентов после контрольного обследования выявлено уменьшение размеров функционирующей части АВМ и редукция кровотока (уменьшение размеров дренажной вены), у 5 (5%) пациентов размеры и распространенность АВМ остались практически без динамики по сравнению с размерами и объемом АВМ до лечения.

На ЛУЭ «Новалис» после радиохирургического облучения из 224 пациентов у 184 (83%) больных была достигнута полная облитерация АВМ. Медиана времени наступления облитерации составила 36 месяцев (95% ДИ 35 - 37 месяцев). Частичное уменьшение размеров АВМ по данным контрольных методов обследования отмечено у 21 (9%) пациента. У 19 (8%) пациентов никакой динамики в размерах, объеме и структуре АВМ не было отмечено.

На линейном ускорителе «Кибер-нож» после радиохирургического облучения из 70 пациентов у 58 (82,6%) больных была достигнута полная облитерация АВМ. Среднее время наступления облитерации составляет 32 месяца. У 8 (11%) пациентов по данным контрольных методов обследования отмечено частичное уменьшение размеров АВМ. У 4 (6%) пациентов никакой динамики в размерах, объеме и структуре АВМ не было выявлено (Таблица 7).

Таблица 7 — Показатели частоты облитерации АВМ в зависимости от применяемого аппарата стереотаксической лучевой терапии

Аппарат	Число больных с облитерацией		Число больных без облитерации		Количество пациентов
	n	%	n	%	
Гамма-нож	92	85,19	16	14,81	108
Кибер-нож	58	82,86	12	17,14	70
Новалис	184	82,14	40	17,86	224
Всего	334	83,08	68	16,92	402

Сравнительный анализ результатов облитерации АВМ и сроков ее наступления после радиохирургического облучения на различных аппаратах не выявил статистических различий между аппаратами (Рисунок 1).

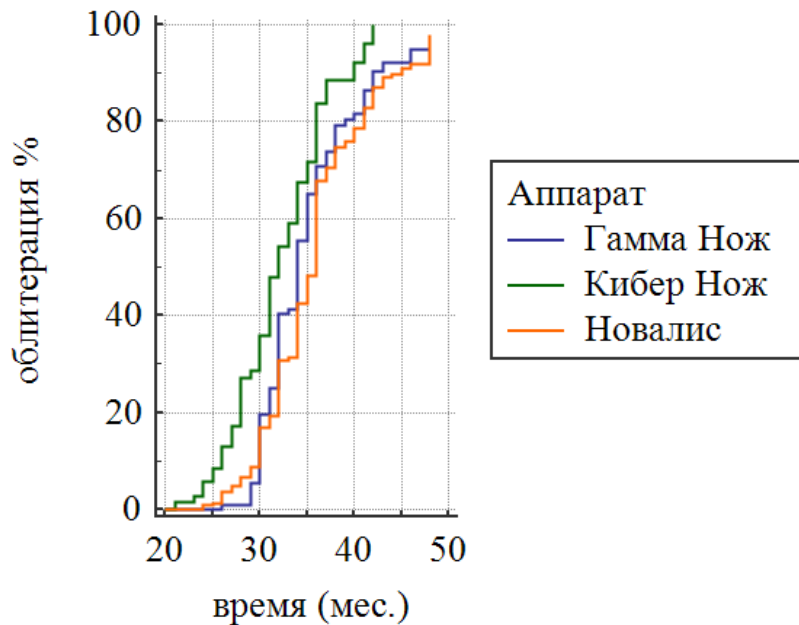


Рисунок 1 — График Каплана-Мейера наступления облитерации АВМ после радиохирургического лечения на различных аппаратах

Среднее время наступления облитерации по всей группе составляет 32 месяца (95% ДИ 31-34 месяцев).

Однофакторный анализ результатов облитерации показал, что статистически значимыми ($p < 0,05$) критериями облитерации являются: объем $\leq 2,0 \text{ см}^3$, (ОР) - 1,70 (95% ДИ 1,37 - 2,11) ($p < 0,0001$), доза на край $\geq 24 \text{ Гр}$ (ОР) - 1,49 (95% ДИ 1,17 - 1,88) ($p = 0,0011$), средняя доза $> 26 \text{ Гр}$, (ОР) - 1,37 (95% ДИ 1,10 - 1,71) ($p = 0,0016$) и отсутствие предлучевой эмболизации, (ОР) - 1,40 (95% ДИ 1,11 - 1,77) ($p = 0,004$). При многофакторном анализе статистически значимыми критериями облитерации являются: объем $\leq 2,0 \text{ см}^3$ (ОР) - 1,59 (95% ДИ 1,47-1,75) ($p < 0,0001$) и доза на край $\geq 24 \text{ Гр}$ (ОР) - 1,74 (95% ДИ 1,56-1,98) ($p = 0,0382$).

Из 402 пациентов после радиохирургического облучения у 181 (45%) достигнуты объективные признаки улучшения по сравнению с клиническим состоянием до лечения, с благоприятными результатами в отношении судорог или исчезновением сосудистой головной боли. У 51 (13%) пациента отмечался отек, который сопровождался нарастанием/появлением очаговой симптоматики. На фоне консервативной терапии неврологическая симптоматика не регрессировала у 16 (4%) из 51 пациента.

У 104 (25,8%) пациентов до облучения наблюдались эпилептические приступы. После облучения приступы сохранились у 37 (9,2%) пациентов. У 16 (4%) пациентов отмечалось учащение либо появление приступов в течение трех лет после облучения. Летальность составила 1,49 % (6 случаев).

У 15 (3,7%) из 402 пациентов были выявлены повторные кровоизлияния. Отмечается тенденция урежения повторных кровоизлияний со временем после радиохирургического облучения. Максимальное количество повторных кровоизлияний (10 (66%) из 15 случаев) произошло в сроки двух лет после облучения. Анализ причин развития повторных кровоизлияний показал, что во всех случаях пациенты с повторными кровоизлияниями имели в анамнезе САК (301 (75%) пациент с кровоизлиянием до облучения). У 11 (73%) из 15 пациентов имелись расширенные вены или аневризмы в структуре АВМ и 11 (73%) из 15 пациентов не проводилось эндоваскулярное лечение перед облучением.

Радиохирургическое облучение является эффективным лечением для АВМ I-II степени по шкале Спецлера-Мартина. У этой группы пациентов облитерация выявлена у 78 (90,7%) из 86 пациентов, а у 8 отмечалось уменьшение объема мальформации. Из 86 пациентов с АВМ I-II степени по шкале Спецлера-Мартина симптоматические лучевые реакции после радиохирургического облучения отмечались у 8 (9%) пациентов в сроки до 15 месяцев после облучения, у 4 (4,5%) после радиохирургического облучения развилось повторное кровоизлияние в АВМ в сроки до двух лет после облучения.

Из 113 пациентов детского возраста с АВМ головного мозга после радиохирургического облучения на трех аппаратах у 94 (84%) была выявлена полная облитерация АВМ. Симптоматические лучевые реакции после радиохирургического облучения пациентов с АВМ детского возраста развились в 14 (12,7%) наблюдениях, в среднем через 6 месяцев (3-15 месяцев). У 5 (4%) детей случилось повторное кровоизлияние в АВМ после радиохирургического облучения в срок с медианой 12 месяцев (диапазон 6-25 месяцев). Отличительной особенностью АВМ у пациентов детского возраста является более частая их локализации в области критических структур головного мозга, к которым относятся таламус, базальные ганглии и ствол (39% у детей и 29% у взрослых). Чаше детские АВМ выявляются после САК (86% у детей и 68% у взрослых). Средний объем АВМ при облучении составил 2,7 см³ у детей и 3,8 см³ у взрослых. Среднее время облитерации у детей составляет 33 месяца у взрослых 36 месяцев. Стереотаксическое облучение у детей и взрослых не имеет срочных показаний. Однако у детей с АВМ вены Галена его следует проводить как можно в ранние сроки после установления диагноза.

Радиохирургическое облучение пациентов с АВМ в критических зон мозга позволяет достигать облитерации в среднем 74% (111 из 150 пациентов), что меньше по сравнению всей группы пациентов после радиохирургического облучения. Это связано с меньшими дозами (средняя доза, доза на край), которые назначаются и во всех случаях учитываются критические структуры. Планирование в таких случаях осуществляется следующим образом: подведение на саму мальформацию лечебной дозы и понижение дозы в области критических структур.

Облучение АВМ в области критических структур сопровождается более частым развитием симптоматических лучевых реакций. У 42 (28%) пациентов наблюдалось нарастание очаговой неврологической симптоматики до 1,5 лет после облучения. Средний показатель симптоматического отека у пациентов с АВМ вне критических структур составляет 13% после радиохирургического облучения. У 6 (4%) пациентов отмечалось развитие лучевого некроза в сроки

до 18 месяцев после облучения. Из 150 пациентов с АВМ в области критических структур в 5 случаях случились повторные кровоизлияния. Во всех случаях повторные кровоизлияния произошли в течение двух лет после облучения.

Результаты повторного радиохирургического облучения показывают, что для пациентов с остаточными функционирующими фрагментами АВМ такое лечение является стандартом. На основании представленного материала отмечаются повторные кровоизлияния в отдаленном периоде при неполной облитерации АВМ после облучения. При наличии уменьшения АВМ через 3 года после первого облучения и при отсутствии кровоизлияния, повторное облучение следует назначать в сроки 5 и более лет после первого облучения. В некоторых случаях требуется больше времени (более 3-х лет) для облитерации. Повторное стереотаксическое облучение в связи с остаточными функционирующими фрагментами АВМ прошли 20 пациентов различными методиками облучения. Из 14 пациентов, которые повторно облучались на Кибер-ноже и составили основную анализируемую группу, катamnестические данные были получены у 11 наблюдений. Повторное радиохирургическое облучение позволяет достигать 54% облитерации (у 6 из 11 пациентов) в сроки 3-х лет после облучения. Это повышает общее число пациентов с облитерацией АВМ после радиохирургического облучения. У 4 пациентов было выявлено появление перифокального отека в сроки от 6 до 12 месяцев после облучения. Следует отметить более раннее появление лучевых реакций, в отличие от сроков после первого сеанса радиохирургического облучения.

Радиохирургическое облучение АВМ головного мозга сопровождается развитием лучевых реакций. Из 402 пациентов после радиохирургического облучения у 128 (31,84%) по данным МРТ был выявлен перифокальный отек (Таблица 8).

Таблица 8 — Показатели развития отека после радиохирургического лечения АВМ на различных аппаратах

Аппарат	Число пациентов с перифокальным отеком		Число пациентов без перифокального отека		Количество пациентов
	п	%	п	%	
Гамма-нож	28	25,93	80	74,07	108
Кибер-нож	23	32,86	47	67,14	70
Новалис	77	34,38	147	65,62	224
Всего	128	31,84	274	68,16	402

Анализ развития отека в зависимости от аппарата не выявил статистического различия между аппаратами, на которых проводилось радиохирургическое облучение (Рисунок 2).

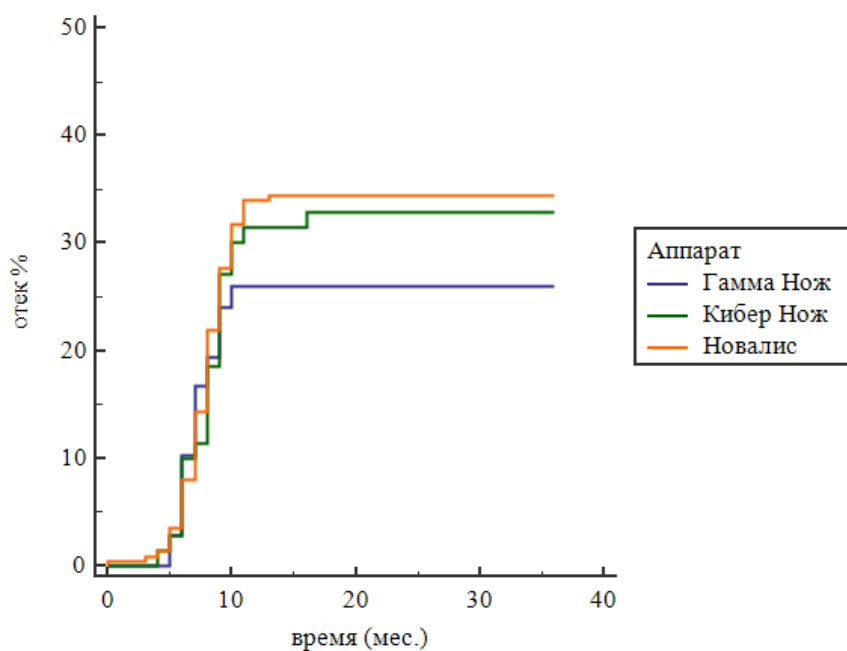


Рисунок 2 — Частота развития отека в зависимости от аппарата, на которых проводилось радиохирургическое облучение

Средний срок развития отека составил 9 месяцев после радиохирургического облучения (Таблица 9).

Таблица 9 — Сроки наступления отека после радиохирургического облучения пациентов с АВМ головного мозга на различных аппаратах

Аппарат	Среднее время наступления отека (мес.)	95% ДИ для среднего
Гамма-нож	8	7 - 10
Кибер-нож	10	9 - 11
Новалис	9	8 - 10
Всего	9	8 - 10

При однофакторном анализе значимыми факторами развития отека являются: объем АВМ $> 2,0 \text{ см}^3$, (ОР) составляет 2,1 (95% ДИ 0,92-3,81), ($p < 0,0001$); доза на край $> 24 \text{ Гр}$, (ОР) составляет 1,14 (95% ДИ 0,98 - 1,29), ($p = 0,4586$); наличие ранее проведенной эмболизации, (ОР) составляет 1,12 (95% ДИ 0,88 - 1,40), ($p = 0,064$); объема здоровых тканей мозга $> 10 \text{ см}^3$, облученных дозой 12 Гр, (ОР) составляет 2,20 (95% ДИ 1,77 - 3,10) ($p < 0,0001$). При многофакторном анализе единственным статистически значимым критерием является объем мозга ($> 10 \text{ см}^3$), облученный дозой 12 Гр.

Из 402 пациентов с АВМ после радиохирургического облучения у 20 (4,9%) пациентов было отмечено развитие лучевого некроза (Таблица 10).

Таблица 10 — Частота развития некроза после радиохирургического облучения АВМ головного мозга в зависимости от аппарата

Аппарат	Число пациентов с некрозом		Число пациентов без некроза		Количество пациентов
	n	%	n	%	
Гамма - нож	4	3,7	104	96,3	108
Кибер – нож	6	8,57	64	91,43	70
Новалис	10	4,46	214	95,54	224
Всего	20	4,98	382	95,02	402

Время наступления лучевого некроза составило от 8 до 18 месяцев. Средний срок развития составил 14 месяцев (Рисунок 3).

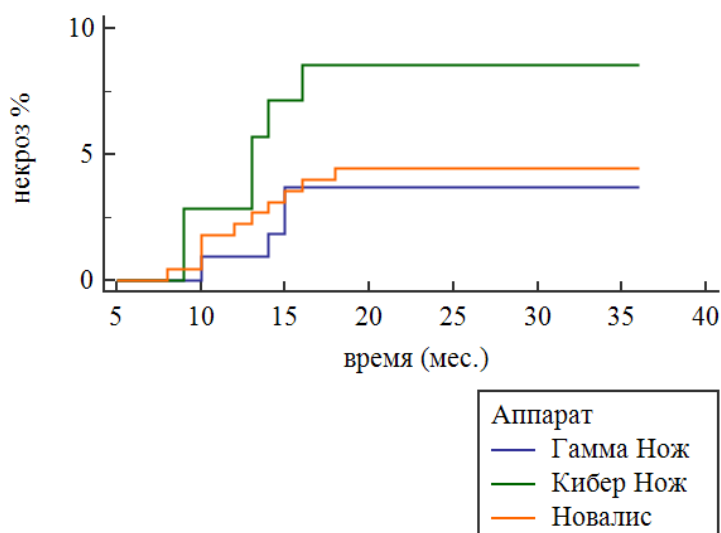


Рисунок 3 — Время наступления некроза после радиохирургического облучения АВМ на различных аппаратах

Однофакторный анализ показал, что статистически значимыми критериями развития некроза после радиохирургического облучения АВМ являются: объем АВМ $> 5,0 \text{ см}^3$ по сравнению с объемом $2,0 - 5,0 \text{ см}^3$, (ОР) составляет 3,51 (95% ДИ 0,95 - 13,03) и объем $> 5,0 \text{ см}^3$ по сравнению с объемом $< 2 \text{ см}^3$, (ОР) составляет 17,72 (95% ДИ 5,28 - 59,50) ($p < 0,0001$), объем мозга $> 10 \text{ см}^3$, облученный дозой 12 Гр, (ОР) составляет 9,76 (95% ДИ 3,72 - 25,64), ($p < 0,00001$). В многофакторном анализе статистически значимым фактором развития некроза является объем мозга ($> 10 \text{ см}^3$), облученный дозой 12 Гр ($p < 0,00001$).

В поздних сроках наблюдения у 11 (2,9%) пациентов отмечено появление кист. Сроки их развития составляют от 4 до 10 лет после облучения. Средний период развития кист составил 6 лет.

Анализ факторов развития кист в отдаленных сроках после облучения не выявил статистически значимых различий. Факт ранее перенесенного САК, также не ассоциируется с большей частотой развития кист в отдаленном периоде после облучения. Важным, но статистически не значимым критерием различия развития кист, явился объем здоровых тканей, облученных дозой 12 Гр ($p = 0,0531$). Для лечения и профилактики развития лучевых реакций используются кортикостероиды, пентоксифилин, витамин Е и авастин.

В литературе имеются результаты лечения пациентов с большими АВМ обычной лучевой терапией и радиохирургией в режиме стажированного облучения. Наш опыт основан на анализе лечения больших АВМ в режиме гипофракционирования. Показанием для такого облучения являются АВМ $> 10 \text{ см}^3$, либо АВМ расположенные в области критических структур мозга. Благодаря применению различных методик гипофракционирования (ГФ), в среднем облитерация больших АВМ составила 41,54%. Среднее время наступления облитерации составляет 43 месяца. Облитерация отмечалась в 46% при СОД до 20-24 Гр за 2 фракции, 42% при СОД до 24-30 Гр за 3 фракции и 37% при СОД до 35 Гр за 7 фракций (средняя облитерация 41,54%) (Таблица 11).

Таблица 11 — Частота облитерации больших АВМ в зависимости от методики гипофракционирования

Методика облучения	Облитерация АВМ		Нет облитерации		Количество пациентов
	n	%	n	%	
Аппарат					
Кибер-нож 2 фр. до 20-24 Гр	11	45,83	13	54,17	24
Кибер-нож 3 фр. до 24-30 Гр	6	42,36	8	57,64	14
Новалис 7 фр. до 35 Гр	10	37,04	17	62,96	27
Всего	27	41,54	38	58,46	65

Сравнительный анализ результатов облитерации в зависимости от методики гипофракционирования показал, что при подведении максимальной дозы за минимальное количество фракций, при этом доза за фракцию максимальная, позволяет достигать максимальной облитерации. Несмотря на разницу в облитерации в зависимости от методики гипофракционирования, статистического различия в режимах фракционирования выявлено не было ($p=0,8414$) (Рисунок 4).

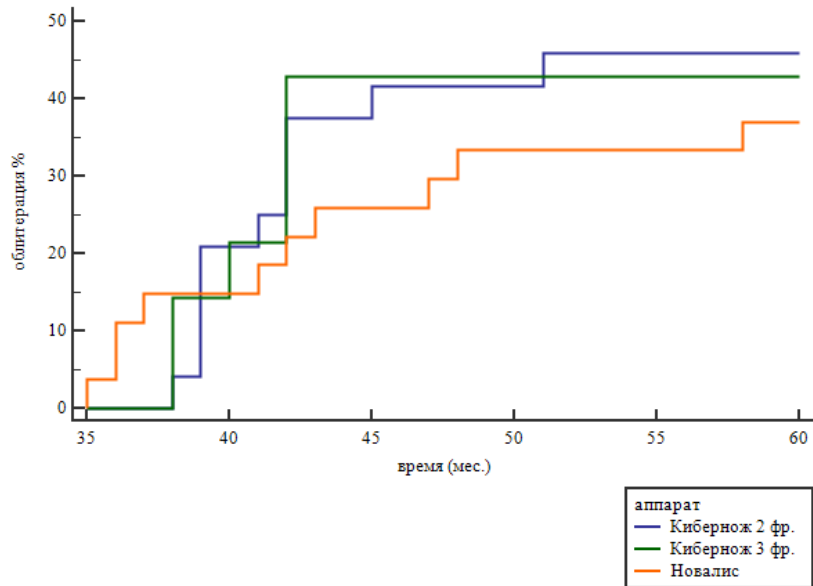


Рисунок 4 — Частота и время облитерации больших АВМ в зависимости от методики гипофракционирования

Анализ факторов облитерации показал, что статистически значимыми критериями облитерации больших АВМ различными методиками гипофракционирования являются объем $< 14 \text{ см}^3$, (ОР) составляет 2,53 (95% ДИ 1,19 - 5,39), ($p = 0,0154$) и отсутствие предлучевой эмболизации, (ОР) составляет 2,33 (95% ДИ 1,07 - 5,05), ($p=0,0229$). В многофакторном анализе статистически значимым фактором наступления облитерации больших АВМ является объем $< 14 \text{ см}^3$ ($p<0,05$).

В неврологическом статусе из 65 пациентов у 26 (40%) достигнуты объективные признаки улучшения по сравнению с клиническим состоянием до лечения, с благоприятными результатами в отношении судорог или исчезновением сосудистой головной боли. Индекс Карновского у этих пациентов увеличился по сравнению с показателями до облучения. По данным контрольной ангиографии произошла полная или частичная облитерация АВМ после облучения.

Лучевые реакции в виде отека после фракционированного облучения из 65 пациентов выявлялись у 33 (51%) по данным МРТ-головного мозга. У 16 (24%) пациентов отек сопровождался клиническими проявлениями. Из 65 пациентов у 6 (9%) выявлено развитие лучевого некроза (Таблица 13).

Таблица 13 — Результаты облитерации больших АВМ после облучения в режиме гипофракционирования

Методики облучения	Полная облитерация	Неполная облитерация	Нет облитерации	Отек	Симптоматический отек	Некроз	Кровоизлияние	Киста	Количество пациентов
Новалис 5 Гр x 7 фракций до СОД 35 Гр	10 (37%)	8 (30%)	9 (33%)	13 (48%)	6 (22%)	3 (11%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	27
Кибер нож 3 фракции x 8-10 Гр, СОД 24-30 Гр	6 (42%)	4 (29%)	4 (29%)	9 (65%)	4 (32%)	1 (7%)	1 (7%)	-	14
Кибер нож 10-12 Гр x 2 фракции до СОД 20-24 Гр	11 (46%)	7 (29%)	6 (25%)	11 (45%)	6 (25%)	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	24
Всего	27	19	19	33 (51%)	16 (24%)	6 (9%)	3 (4,6%)	2 (3%)	65

Статистически значимыми критериями развития отека был объем $> 14 \text{ см}^3$, (ОР) составляет 3,51 (95% ДИ 1,75 - 7,04), ($p = 0,0002$) и доза $> 24 \text{ Гр}$ на 15 см^3 здоровых тканей, (ОР) составляет 2,54 (95% ДИ 1,24 - 5,20), ($p = 0,0039$).

Анализ результатов развития лучевого некроза после гипофракционирования различными методиками показал, что значимым показателем его возникновения является доза на 15 см^3 здоровых тканей. В группе пациентов, у которых доза была $> 24 \text{ Гр}$ на 15 см^3 здоровых тканей частота развития некроза составила 18,52%, (ОР) составляет 7,30 (95% ДИ 1,43 - 37,20), ($p = 0,0328$). В группе пациентов с дозой $< 24 \text{ Гр}$ на 15 см^3 частота развития некроза составила 2,63%. Было 3 (4,6%) случая повторного

кровоизлияния на сроках до трех лет после облучения. Отмечается тенденция урежения частоты повторных кровоизлияний после стереотаксического облучения.

Роль стереотаксического облучения в лечении

АВМ головного мозга

Стереотаксическое облучение имеет большое значение для лечения АВМ головного мозга. Внутримозговые АВМ наиболее часто проявляются кровотечением, которое оказывается наиболее опасным для пациента проявлением болезни. Риск развития осложнений и смерти при кровотечении является основной причиной проводить активное лечение пациентам с АВМ. Риск, связанный с нелеченой мальформацией, сопоставляли с риском осложнений при лечении; в результате было показано, что с учетом высокого риска осложнений болезни у молодых пациентов следует назначать хирургическое или радиохирургическое лечение, в то время как у пожилых людей следует применять более консервативный подход. Риск кровотечения без лечения может быть оценен по формуле, предложенной L.D. Lunsford и D. Kondziolka. Если учесть, что ежегодный риск смерти при отсутствии лечения АВМ составляет 1%, а накопленный риск развития осложнений после радиохирургического лечения в нашей серии наблюдений за все время наблюдения составляет 3-4%, то проведение радиохирургических вмешательств оправдано у пациентов до 85 лет.

Недостатком облучения является длительный латентный период до наступления облитерации. Немедленный эффект лечения АВМ может обеспечить только радикальная резекция или эндоваскулярное лечение. К сожалению, эмболизация лишь в редких случаях (до 30%) позволяет достичь полной облитерации АВМ, поэтому эмболизацию часто используют только в качестве адъювантного лечения до проведения микрохирургических и радиохирургических вмешательств. Эмболизацию не рекомендуется проводить в качестве первого метода лечения АВМ, когда можно ограничиться только

радиохирургией или микрохирургией. Предоперационную эмболизацию следует использовать для исключения внутринидусных свищей и аневризм или когда есть возможность значительного (не менее 50%) уменьшения объема АВМ. Хирургическая резекция АВМ обеспечивает излечение путем радикального удаления. Хирургия сопровождается низкой частотой развития осложнений, если правильно выставлены показания к хирургическому лечению. Если АВМ локализована в глубинных или функциональных структурах головного мозга, микрохирургическая резекция может привести к высокой частоте развития осложнений. Поэтому проведение радикальной резекции АВМ, которую считают обязательной для предотвращения рецидива, в этой клинической ситуации не возможно. Резекция асимптоматических АВМ в глубинных структурах может привести к ухудшению качества жизни, поэтому решать вопрос о ее проведении необходимо после тщательной оценки, особенно у пациентов без кровоизлияний в анамнезе.

Радиохирургическое лечение АВМ обычно рекомендуется в случаях, когда безопасная и радикальная операция невозможна. Лечение проводится не ранее чем через три месяца после кровоизлияния для того, чтобы остатки гематомы не мешали визуализации и планированию лечения. Основное ограничение для радиохирургического лечения АВМ связано с объемом самой мальформации. Фракционированное лечение или стажированная радиохирургия оказались эффективными методами лечения при крупных АВМ. После неполной облитерации АВМ через 3 года и позже показано проведение повторного облучения, учитывая сохраняющийся риск кровоизлияния после неполной облитерации АВМ. Повторное лечение значительно увеличивает шансы облитерации АВМ.

Целесообразно изменить подход в лечении больших АВМ, когда следует чаще применять эмболизацию после облучения для исключения интранидусных свищей и аневризм. Хирургическое лечение фистул и проксимальных аневризм может сокращать латентный период после облучения. Возможно дополнение методики гипофракционирования стажированным

лечением.

Для повышения эффективности облучения возможно будет использование радиационных сенсбилизаторов. Они могут быть доставлены в АВМ вместе с материалами эмболизации.

Представленные данные показывают высокую эффективность стереотаксического облучения в различных режимах фракционирования в лечение АВМ головного мозга с приемлемым уровнем токсичности при соблюдении толерантности мозга и необходимых параметров облучения. Стереотаксическое облучение может быть альтернативой хирургическому лечению, а в некоторых случаях является единственным методом лечения пациентов с АВМ головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Показаниями к проведению стереотаксического облучения АВМ головного мозга является наличие сосудистых мальформаций с наличием или без кровоизлияния в анамнезе, когда хирургическое удаление АВМ невозможно или его проведение сопряжено с высоким риском осложнений. Пациентам с бессимптомными АВМ, в области ствола мозга, без САК может быть рекомендовано динамическое наблюдение.

2. Применение в планировании стереотаксического облучения программы XNav, позволяющей совмещать изображения ранее выполненной церебральной ангиографии с КТ изображением пациента в фиксирующем устройстве и данными МРТ, оптимизирует процедуру планирования лучевого лечения без снижения прецизионности облучения и позволяет избежать дополнительного ангиографического обследования.

3. Проведение радиохирургического облучения АВМ головного мозга на линейных ускорителях «Новалис» и «Кибер-нож» и аппарате «Гамма-нож» позволяет достигать облитерации АВМ более чем в 80% случаев. Статистического различия частоты наступления облитераций АВМ между

группами пациентов, получивших лечения на различных аппаратах не выявлено. Статистически значимыми факторами прогноза облитерации АВМ в многофакторном анализе являются: объем АВМ $\leq 2,0 \text{ см}^3$ ($p < 0,0001$), краевая доза $\geq 24 \text{ Гр}$ ($p = 0,0382$).

4. Радиохирurgia является лечением с приемлемым уровнем токсичности. Развитие постлучевого отека отмечено в 31,8%, в том числе с развитием неврологической симптоматики - у 13% пациентов. Средний срок развития отека - 9 месяцев. Развитие радиационного некроза зарегистрировано у 4,9% пациентов со средним сроком его развития через 14 месяцев. Статистически значимым фактором в многофакторном анализе прогноза наступления отека и развития некроза является: наличие объема $>10 \text{ см}^3$ здоровых тканей мозга, облученных дозой 12 Гр ($p < 0,0001$), для наступления радионекроза значимым также является объем АВМ $>2,0 \text{ см}^3$ ($<0,0001$).

5. Стереотаксическое облучение в режиме гипофракционирования является возможным вариантом лечения крупных АВМ (с объемом 10 см^3 и более). Облитерация АВМ после стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования выявлена в среднем у 42% пациентов. Оптимальным режимом фракционирования является суммарная очаговая доза до 24 Гр, подведенная за две фракции, где достигнута облитерация АВМ у 46% пациентов. Статистически значимыми факторами прогноза наступления облитерации АВМ при гипофракционировании в однофакторном анализе являются: объем АВМ $\leq 14 \text{ см}^3$ ($p = 0,0154$) и отсутствие ранее проведенной эмболизации ($p = 0,0229$).

6. Развитие постлучевого отека после стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования зарегистрировано у 51% пациентов. Статистически значимыми факторами прогноза развития отека и некроза (6% случаев) в однофакторном анализе являются: доза $>24 \text{ Гр}$ на 15 см^3 здоровых тканей ($p = 0,0039$ и $p = 0,0328$ соответственно). Для развития отека значимым также является объем АВМ $>14 \text{ см}^3$ ($p = 0,0002$).

7. Облитерация АВМ I-II степени по шкале Спецлера-Мартина получена

у 90,7% пациентов. Особенности АВМ у пациентов детского возраста является более частая их локализации в критических структурах мозга (39% - у детей, 29% - у взрослых) и более частые кровоизлияния в анамнезе (86% - у детей, 68% - у взрослых). Средний объем АВМ при облучении составляет у детей 2,7 см³, у взрослых - 3,8 см³. Облитерация АВМ у детей достигнута у 84% пациентов. Радиохирургическое облучение пациентов с АВМ расположенных в критических структурах мозга позволяет достигать в целом по группе облитерацию АВМ у 74% пациентов без статистически значимого различия при расположении АВМ в других зонах мозга ($p=0,9558$).

8. Проведение стереотаксического облучения снижает частоту повторных кровоизлияний. У больных с АВМ до радиохирургии или до СЛТ в режиме гипофракционирования выявлены кровоизлияния в анамнезе у 75% и 62% соответственно. После проведенного лечения повторные кровоизлияния зарегистрированы у 3,7% и 4,6% соответственно. При неполной облитерации АВМ показано проведение повторного облучения. Эффективность облитерации после повторного облучения достигает 56%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все пациенты с внутричерепными АВМ (симптоматичные и не симптоматичные, с и без САК в анамнезе), выявленными на основании современных нейроразностических методов обследования, включая компьютерную томографию, МРТ и церебральную ангиографию должны совместно обсуждаться сосудистыми нейрохирургами и радиологами для выбора оптимального лечения: стереотаксического облучения, хирургического лечения или эндоваскулярной эмболизации. Выбор пациентов, подходящих для различных стратегий лечения, зависит от факта предшествующего кровоизлияния, возраста, сопутствующих заболеваний, анатомического расположения АВМ.

2. Хирургическое лечение показано при небольших лобарных АВМ (I-II,

иногда III степени по Спецлеру-Мартину) при отсутствии противопоказания к операции.

3. Эндоваскулярное лечение показано для АВМ с хорошо развитыми афферентами. Перед последующим стереотаксическим облучением эндоваскулярное лечение рекомендовано в случаях, когда возможно уменьшение не менее 50% объема АВМ, для эмболизации внутринидусных артериовенозных свищей и аневризм с целью снижения вероятности кровоизлияния во время латентного периода после облучения.

При необходимости хирургического лечения проксимальных аневризм предпочтением является выполнение стереотаксического облучения – как первого метода лечения, чтобы избежать дисторсии и МР- артефактов от спиралей и клипс, что может осложнить планирование облучения. Эмболизацию внутринидусных артериовенозных свищей и аневризм с целью снижения вероятности кровоизлияния во время латентного периода желательно проводить также сразу после облучения.

4. При асимптоматических АВМ головного мозга, расположенных в стволе мозга возможен отказ от активной тактики лечения с последующим динамическим наблюдением.

5. Показаниями к проведению стереотаксического облучения АВМ головного мозга является наличие сосудистых мальформаций с наличием или без кровоизлияния в анамнезе, когда хирургическое удаление АВМ невозможно или его проведение сопряжено с высоким риском осложнений; остаточные функционирующие мальформации после эндоваскулярного или хирургического лечения. Гипофракционированное облучение показано при АВМ с объемом 10 см³ и более и в случаях АВМ меньшего объема, расположенных в критических зонах головного мозга вне зависимости от наличия или отсутствия САК в анамнезе.

6. Безопасный интервал между хирургическим удалением АВМ или внутрочерепным кровоизлиянием и стереотаксическим облучением должен составлять не менее 2–3 месяцев после достижения стабилизации

неврологической симптоматики.

7. Оптимальное время между предшествующей эмболизацией и радиохирургией является срок в несколько недель между лечениями, чтобы уменьшить вероятность сосудистых ишемических осложнений или отека мозга, связанных с эмболизацией. Однако учитывая реканализацию сосудов, срок проведения стереотаксического облучения после эмболизации не должен превышать нескольких месяцев. Эндоваскулярное лечение перед облучением может быть рекомендовано при наличии возможности уменьшения объема АВМ более чем на 50%.

8. Для планирования стереотаксического облучения используется МРТ в режимах 3D-SPGR с контрастным усилением, T1 и T2 с толщиной среза 1 мм и данные церебральной ангиографии с визуализацией кровоснабжения из всех бассейнов и со всех проекций. Использование программы XNav существенно упрощает процедуру организации лечения мальформаций, позволяет избегать лишнего ангиографического исследования или, если оно необходимо, разделить во времени этапы планирования и лечения.

Для пациентов с ранее перенесенным эндоваскулярным и хирургическим лечением, для уменьшения воздействия МР- артефактов от спиралей, клея и клипс и для правильного интерпретирования функционирующих остаточных фрагментов АВМ рекомендовано выполнение СКТ-ангиографии.

9. Выбор дозы для облучения основывается на анализе следующих критериев: объема АВМ; расположения АВМ по отношению к критическим зонам мозга; объема здоровых тканей, облученных дозой 12 Гр ($<10 \text{ см}^3 >$).

Для АВМ вне критических зон мозга рекомендована:

доза на край ≥ 24 Гр:

- при объеме АВМ $< 2,0 \text{ см}^3$;
- при объеме АВМ $> 2,0 \text{ см}^3$ и $< 10 \text{ см}^3$ и при объеме здоровых тканей $< 10 \text{ см}^3$, облученных дозой 12 Гр;

доза на край < 24 Гр или гипофракционирование:

- при объеме здоровых тканей $> 10 \text{ см}^3$, облученных дозой 12 Гр.

Для АВМ, расположенных в критических структурах мозга (ствол мозга), рекомендована:

доза на край ≥ 24 Гр при объеме АВМ $< 10 \text{ см}^3$ и при 1 см^3 здоровых тканей, облученных дозой < 12 Гр;

доза на край < 24 Гр или гипофракционирование при объеме 1 см^3 здоровых тканей, облученных дозой > 12 Гр.

Гипофракционирование (при АВМ $> 10 \text{ см}^3$ или при объеме здоровых тканей $> 10 \text{ см}^3$, облученных дозой 12 Гр) проводится различными методиками:

- а) 16 Гр на 15 см^3 здоровых тканей - 2 фракции по 12 Гр до СОД 24 Гр;
- б) 18 Гр на 15 см^3 здоровых тканей - 3 фракции по 8-9 Гр до СОД 24-27 Гр;
- в) 24 Гр на 15 см^3 здоровых тканей - 7 фракций по 5 Гр до СОД 35 Гр.

При дозе > 24 Гр на 15 см^3 здоровых тканей рекомендована стереотаксическая лучевая терапия (30 фракций по 1,8 - 2,0 Гр до СОД 56 - 60 Гр).

10. В зависимости от аппарата облучения изодоза обычно составляет 50% - 80% (аппарат Гамма-нож) или 75% - 95% (линейный ускоритель). Изменение изодозы позволяет понижать нагрузки на здоровые ткани, сохраняя при этом лечебную дозу на область АВМ.

11. Пациентам с перенесенным САК в анамнезе после облучения следует воздерживаться от чрезмерной физической активности до подтверждения облитерации АВМ. При отсутствии САК в анамнезе после облучения пациентам рекомендовано возобновить обычную активность. Нет точных сроков для возобновления обычной активности после радиохирургического облучения до подтверждения облитерации АВМ.

12. Лекарственное сопровождение. После лечения может быть рекомендовано однократное назначение (в/м или в/в) дексаметазона (4-8 мг). При наличии отека перед облучением или при облучении АВМ в области критических структур рекомендовано назначение кортикостероидов (дексаметазона) в течение 1-2 месяцев после облучения с постепенным снижением дозы по 4 мг каждые 3-4 дня. Во время облучения пациенты

продолжают прием препаратов, назначенных до лечения. Пациентам с пароксизмальной симптоматикой может быть рекомендовано дополнительный прием противосудорожных препаратов.

13. Алгоритм мониторинга пациентов после облучения включает: проведение МРТ головного мозга каждые 6 месяцев в течение 2-х лет для оценки развития лучевых изменений после облучения. Пациентам с симптоматическими отеками во время латентного периода после облучения назначаются кортикостероиды. Доза и срок приема зависит от выраженности лучевой реакции, выраженности неврологической симптоматики, возраста и сопутствующих заболеваний пациента. При развитии лучевого некроза кроме стероидной терапии рекомендуется 3-х месячный курс трентала 400 мг в сутки, витамин Е 400 ЕД – два раза в день и венотоники, возможно назначение авастина.

14. Проведение церебральной (каротидной и вертебральной) ангиографии для оценки облитерации рекомендовано не ранее 3-х лет после облучения или при выявлении облитерации АВМ по данным КТ/МРТ-ангиографии в более ранние сроки. При отсутствии изменений размеров АВМ или при повторном кровоизлиянии в течение 3-х лет рекомендовано проведение повторного облучения. При уменьшении размеров АВМ и при отсутствии кровоизлияний ещё через 2 года рекомендовано проведение ангиографии и повторного облучения остаточной АВМ. Физические параметры при повторном облучении (дозы, нагрузки на здоровые ткани) соответствуют параметрам первичного лечения. Для исключения поздних осложнений (кист) рекомендовано проведение МРТ-головного мозга в сроки до 10 лет после облучения или при появлении симптоматики.

15. Высокая эффективность проводимого лечения в различных режимах фракционирования при низком количестве осложнений, снижение риска повторного кровоизлияния и, у части больных, уменьшение головных болей, регресс неврологической симптоматики, отсутствие нового неврологического дефицита, позволяют рекомендовать стереотаксическое облучение АВМ

головного мозга, как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с хирургическими методами (иссечением АВМ, эндоваскулярной эмболизацией).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых / Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лошаков В.А., Олюшин В.Е., Корниенко В.Н., Ярцев В.В., Пронин И.Н., Коршунов А.Г., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., **Маряшев С.А.**, Зеленков П.А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2006. - № 2. - С. 3-11

2. Первый опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований / Голанов А.В., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Пронин И.Н., **Маряшев С.А.**, Яковлев С.Б., Лубнин А.Ю., Серова Н.К., Никонова Н.Г. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2007. - № 1.- С. 1-10

3. Стереотаксический забор биопсий у больных с объемными новообразованиями глубинных локализаций и в функционально значимых зонах головного мозга с использованием стереотаксического аппарата Leibinger ZD / Щиголев Ю.С., **Маряшев С.А.**, Гизатулин Ш.Х., Сериков В.М., Чернов В.Е., Красиков К.Н., Цехановский Г.Б., Журавлев А.П., Курбанов С.И., Богданов-Гайдуков В.В., Сидоренко В.В., Тищенко М.Н. // Нейрохирургия. - 2008. - № 4. - С. 45-51

4. Опыт проведения стереотаксических биопсий у больных с новообразованиями супратенториальной локализации / Гизатуллин Ш.Х., Щиголев Ю.С., **Маряшев С.А.**, Журавлев А.П., Богданов-Гайдуков В.В., Сидоренко В.В., Шакиров Р.Р., Чернов В.Е., Курбанов С.И., Красиков К.Н., Сериков В.М., Тищенко М.Н., Цехановский Г.Б. // Военно-медицинский журнал. - 2009. - № 1. - С.48-53

5. Использование стереотаксиса в диагностике и лечении

новообразований головного мозга / **Маряшев С.А.**, Щиголев Ю.С., Чернов В.Е., Гизатуллин Ш.Х. // Научно-практическая конференция «Поленовские чтения» Санкт-Петербург, 17 – 19 апреля 2009

6. Комплексное лечение множественных метастазов в головном мозге / Лошаков В.А., Чмутин Е.Г., Голанов А.В., **Маряшев С.А.** // Хирург. - 2010. - № 5. - С. 47-50

7. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия с применением установки Novalis в лечении нейрохирургических больных / Корниенко В.Н., Коновалов А.Н, Лубнин А.Ю., Козлов А.В., Пронин И.Н., Голанов А.В., Яковлев С.Б., Арутюнов Н.В., Андронов А.В., **Маряшев С.А.**, Котельникова Т.М., Никитин К.В., Трунин Ю.Ю., Золотова С.В., Галкин М.В., Горлачев Г.Е., Соболева О.И., Фильченкова Н.А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2010. - № 1. - С.4-12

8. Выполнение трансфеноидального доступа при удалении опухолей хиазмально-селлярной области под контролем безрамной навигации / Щиголев Ю.С., Чернов В.Е., **Маряшев С.А.**, Гизатуллин Ш.Х., Богданов-Гайдуков В.В. // Нейрохирургия. - 2010. - № 2. - С. 34-39

9. Компьютерная миелотомография в диагностике и нейрохирургическом лечении патологии поясничного отдела позвоночника / Гизатуллин Ш.Х., Максимов И.Б., Троян В.Н., **Маряшев С.А.**, Курбанов С.И. // Военно-медицинский журнал, 2009.-N 1.-С.38-48

10. Пятилетний опыт радиохирургического облучения АВМ головного мозга в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Горлачев Г.Е., Ильялов С.Р., Пронин И.Н., Яхина М.В., Костюченко В.В., Фильченкова Н.Ю., Антипина Н.А. // Сборник материалов ежегодного образовательного цикла «Сосудистая нейрохирургия». Екатеринбург. 26-28 октября 2011. С. 89

11. Опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных объемных образований / Голанов А.В., Корниенко В.Н., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Пронин И.Н.,

Маряшев С.А., Зотова М.В., Золотова С.В., Долгушин М.Б., Серова Н.К., Яковлев С.Б., Никонова Н.Г., Мухаметшина О.А. // Медицинский алфавит. - 2011. - Т.1. - № 7. - С. 28-32

12. Пятилетний опыт радиохирургического облучения АВМ на установке «Гамма-нож» / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Ильялов С.Р., Пронин И.Н., Костюченко В.В., Зотова М.В. // Научно-практическая конференция «Поленовские чтения» Санкт-Петербург. 19 – 22 апреля 2011

13. Опыт радиохирургического облучения АВМ на установке «Гамма-нож» / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Ильялов С.Р., Пронин И.Н., Костюченко В. В., Зотова М.В. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. - Т. III. Специальный выпуск. - 19-22 апреля 2011 г. - С. 270

14. Пятилетний опыт применения установки «Гамма-нож» для радиохирургического лечения интракраниальных образований / Голанов А.В., Корниенко В.Н., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Пронин И.Н., **Маряшев С.А.**, Зотова М.В., Золотова С.В., Долгушин М.Б., Серова Н.К., Яковлев С.Б., Никонова Н.Г., Мухаметшина О.А. // Радиационная онкология и ядерная медицина. - 2011. - № 1. - С. 30-42

15. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубинной локализации / Трунин Ю.Ю., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Шишкина Л.В., Горлачев Г.Е., Горельшев С.К., Пронин И.Н., Хухлаева Е.А., Серова Н.К., Коршунов А.Г., Бекяшев А.Х., Рыжова М.В., Галкин М.В., Кадыров Ш.У., Сорокин В.С., Мазеркина Н.А., **Маряшев С.А.**, Ветлова Е.Р., Антипина Н.А., Костюченко В.В. // Опухоли головы и шеи. - 2012. - № 3. - С. 17-27

16. Первый опыт применения радиохирургического аппарата «Кибер-нож» для лечения артериовенозных мальформаций / Горлачев Г.Е., Голанов А.В., **Маряшев С.А.**, Трунин Ю.Ю., Антипина Н.А., Яковлев С.Б., Элиава Ш.Ш. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2012. - Т. 76. - № 1. - С.

46-53

17. Артериовенозные мальформации головного мозга / Филатов Ю.М., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Шехтман О.Д., Пилипенко Ю.В., **Маряшев С.А.** // Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Под редакцией А.Н. Коновалова. - Том I. – Москва.- 2012. - С. 309 – 324

18. Центральные нейрцитомы головного мозга / Коновалов А.Н., Голанов А.В., Пицхелаури Д.И., **Маряшев С.А.**, Пронин И.Н., Коршунов А.Г., Лубнин А.Ю. // Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Под редакцией А.Н. Коновалова. - Том II. - Москва. - 2012. - С. 87 – 100

19. Стереотаксическое облучение пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2012. - Т. 76. - № 1. - С. 92-100

20. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия в лечении больных с пилоидными астроцитомами головного мозга глубинной локализации / Трунин Ю.Ю., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Шишкина Л.В., Горлачев Г.Е., Горельшев С.К., Пронин И.Н., Хухлаева Е.А., Серова Н.К., Коршунов А.Г., Меликян А.Г., Рыжова М.В., Кадыров Ш.У., Сорокин В.С., Мазеркина Н.А., **Маряшев С.А.**, Ильялов С.Р., Костюченко В.В. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2012. - Т. 76. - № 1. - С. 64-78

21. Использование роботизированной радиохирургической системы Кибер-нож (cyberknife) для лечения нейрохирургических больных / Коновалов А.Н., Голанов А.В., Горлачев Г.Е., Корниенко В.Н., Трунин Ю.Ю., Котельникова Т.М., Золотова С.В., Ветлова Е.Р., Галкин М.В., Антипина Н.А., **Маряшев С.А.**, Пронин И.Н., Арутюнов Н.В., Лубнин А.Ю., Яковлев С.Б. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2012. - Т. 76. - № 1. - С. 3-12

22. Микрохирургическое лечение артериовенозных мальформаций головного мозга в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (опыт последних лет) / Элиава Ш.Ш., Филатов Ю.М., Пилипенко Ю.В., Шехтман О.Д.,

Белоусова О.Б., Окишев Д.Н., Хейреддин А.С., Яковлев С.Б., Цейтлин А.М., Кафтанов А.Н., **Маряшев С.А.**, Непомнящий В.П. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2012. - Т. 76. - № 3. - С. 34-44

23. Стереотаксическая радиохирургия внутримозговых метастазов почечно-клеточного рака / Ильялов С.Р., Голанов А.В., Костюченко В.В., Мухаметшина О.А., Пронин И.Н., Долгушин М.Б., Яхина М.В., **Маряшев С.А.** // Медицинский алфавит. - 2012. - Т. 3. - № 17. - С. 34-35

24. Шестилетний опыт стереотаксического облучения АВМ головного мозга в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Элиава Ш.Ш., Трунин Ю.Ю., Пронин И.Н., Горлачев Г.Е., Ильялов С.Р., Яхина М.В., Костюченко В.В., Фиченкова Н.А., Антипина Н.В. // Научно-практическая конференция «Поленовские чтения» Санкт-Петербург. 17 – 19 апреля 2012

25. Артериовенозные мальформации головного мозга / Филатов Ю.М., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Шехтман О.Д., Пилипенко Ю.В., **Маряшев С.А.** // В кн: Институт нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. Современные технологии и клинические исследования. Под ред. А.Н. Коновалова. - Том I. -Москва. - 2012. - С. 309-324

26. Радиохирургическое облучение пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Элиава Ш.Ш., Пронин И.Н. // Труды главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко. - 2012. - Выпуск IX. - С. 158 – 165

27. Результаты стереотаксического облучения АВМ головного мозга / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Горлачев Г.Е., Костюченко В.В., Фильченкова Н.Ю., Антипина Н.А. // Материалы VI Всероссийского съезда нейрохирургов. Новосибирск. 2012

28. Stereotactic radiosurgery of AVMs of the brain / **Maryashev S.** Congress of neurosurgery. Joint meeting SFNC - SNCLF. Toulouse, 9-12 may 2012

29. Радиохирургическое облучение пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга на аппарате Гамма-нож / **Маряшев С.А.**,

Голанов А.В., Коновалов А.Н., Яковлев С.Б., Ильялов С.Р., Элиава Ш.Ш., Пронин И.Н., Костюченко В.В., Яхина М.В., Горлачев Г.Е. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2013. - Т. 77. - № 5. - С. 16-29

30. Радиохирургическое облучение АВМ головного мозга / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Элиава Ш.Ш. // Сборник материалов ежегодного образовательного цикла «Сосудистая нейрохирургия». Тюмень. 16 - 18 мая 2013

31. Гидродинамические изменения в АВМ после стереотаксического облучения / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Элиава Ш.Ш. // Вавиловские чтения. Владимирский университет. Материалы тезисов. 2013 г.

32. Опыт стереотаксической радиохирургии вестибулярных шванном на аппарате «Гамма-нож» / Ильялов С.Р., Голанов А.В., Костюченко В.В., Далечина А.В., Яхина М.В., **Маряшев С.А.**, Никонова Н.Г., Золотова С.В. // Медицинский алфавит. - 2013. - Т. 1-2. - № 10. - С. 28

33. Comparative results of gamma-knife and novalis radiosurgical irradiation of the brain AVMS N.N. Burdekno neurosurgical inst. gamma-knife center. Moscow, Russia. / **Maryashev S.**, Golanov A., Yakovlev S., Pronin I., Gorlachev G. // 11th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (ISRS 2013). An International Meeting Dedicated to Advanced Brain and Body Radiosurgery Toronto, Canada. June 16-20. 2013

34. Стереотаксическая радиохирургия с использованием установки «Гамма-нож» моделей С и Perfection в центре «Гамма-нож» (Москва) / Голанов А.В., Костюченко В.В., Яхина М.В., Мухаметшина О.А., Ильялов С.Р., **Маряшев С.А.**, Осинев И.К., Далечина А.В. // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 1-2. - № 8. - С. 51-56

35. Алгоритм применения методов обследования при хирургическом лечении недостаточности мозгового кровообращения и профилактики ишемического инсульта / Антонов Г.И., Щиголев Ю.С., Ким Э.А., **Маряшев С.А.** // Клиническая неврология. - 2014. - № 1.- С.3-7

36. Редкие случаи рефлекторной эпилепсии у больных с глиомами левого полушария головного мозга / Буклина С.Б., Пронин И.Н., Жуков В.Ю., Пилипенко Ю.В., **Маряшев С.А.** // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2014. - № 5. - С.49-56

37. Результаты радиохирургического облучения пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга на аппаратах «Новалис», «Гамма-нож» и «Кибер-нож» / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Горлачев Г.Е., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Далечина А.В., Антипина Н.А., Кузнецова А.С., Фильченкова Н.В., Мухаметшина О.А. // Медицинский алфавит. - 2014. - Т. 3-4. - № 18. - С. 25-34

38. Радиохирургическое облучение АВМ головного мозга / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Элиава Ш.Ш. // Сборник материалов ежегодного образовательного цикла «Сосудистая нейрохирургия». Москва. 14-16 мая 2014

39. Устройство для биопсии паренхиматозных органов с одновременным спектроскопическим контролем / Потапов А. А., Лощенов В.Б., Гаврилов А. Г., **Маряшев С. А.**, Горяйнов С. А., Гольбин Д. А., Жуков В. Ю., Кисарьев С.А., Назаров В. В, Савельева Т. А., Холодцова М. Н., Грачёв П. В., Зеленков П. В. // Патент № 2529629

40. Хирургическое лечение сосудистых заболеваний головного мозга / Коновалов А.Н., Филатов Ю.М., Тиссен Т.П., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю., Голанов А.В., Лукшин В.А., Арустамян С.Р., Хейреддин А., Шехтман О.Д., Сазонов И.А., **Маряшев С.А.**, Белоусова О.Б., Коршунов А.Е., Пилипенко Ю.В., Шмигельский А.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - №7.- С.4-21

41. Новообразованные церебральные аневризмы (de novo aneurysms) / Хейреддин А.С., Филатов Ю.М., Белоусова О.Б., Элиава Ш.Ш., Сазонов И.А., Кафтанов А.Н., **Маряшев С.А.** // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2015. - №2. - С.75-81

42. Результаты стереотаксического облучения пациентов с

артериовенозными мальформациями головного мозга / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Коновалов А.Н., Горлачев Г.Е., Яковлев С.Б., Далечина А.В., Антипина Н.А., Кузнецова А.С., Фильченкова Н.В., Элиава Ш.Ш., Бухарин Е.Ю., Виноградов Е.В., Трунин Ю.Ю. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. - 2015. - № 1.- С.14-32

43. Комбинированное лечение артериовенозных мальформаций головного мозга. Опыт НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко / Шехтман О. Д., **Маряшев С.А.**, Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Голанов А. В., Шишкина Л. В., Пилипенко Ю. В., Окишев Д. Н., Бочаров А. В., Бухарин Е.Ю., Микеладзе К. Г., Кисарьев С. А., Виноградов Е. В., Кафтанов А. Н., Коновалов А. Н. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2015. - № 4. - С.5-18

44. Результаты стереотаксического облучения АВМ головного мозга / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Горлачев Г.Е., Костюченко В.В., Фильченкова Н.Ю., Антипина Н.А. // Материалы VII Всероссийского съезда нейрохирургов. Казань. 2015

45. Лечение метастазов головного мозга. Рекомендации (AANS, ASTRO, NCCN) / Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., **Маряшев С.А.**, Осинев И.К., Костюченко В.В. // Москва. 2015

46. Стереотаксическое облучение артериовенозных мальформаций, / **Маряшев С.А.**, Голанов А.В., Яковлев С.Б., Элиава Ш.Ш. // Сборник материалов ежегодного образовательного цикла «Сосудистая нейрохирургия» 1 – 3 октября, Севастополь -2015

47. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов / Голанов А.В., Банов С. М., Ильялов С. Р., Трунин Ю. Ю., **Маряшев С. А.**, Ветлова Е. Р., Осинев И. К., Костюченко В. В., Далечина А. В., Дургарян А. А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2016. - 80(2). - С. 35-46

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВМ - артериовенозная мальформация

Гр - Грей

ДВ – доверительный интервал

ГФ - гипофракционирование

ИД - изодоза

КТ - компьютерная томография

ЛУЭ - линейный ускоритель электронов

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОР - отношение рисков

РХ - радиохирургия

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СКТ- спиральная компьютерная томография

СЛТ - стереотаксическая лучевая терапия

СОД - суммарная очаговая доза

ЦНС - центральная нервная система

$V_{12\text{ Гр}} (\text{см}^3)$ - объём здоровых тканей,

получающих дозу $\geq 12\text{ Гр} (\text{см}^3)$