

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

**Маслова Д.А., Слугина Е.А., Тягьков С.А., Кулиш А.В.,
Курносов И.А., Гуляев Д.А., Гиршович М.М.,
Новиков С.Н., Новик А.В., Минина Н.О., Субботина Д.Р.,
Каспаров Б.С., Филатова Л.В., Квашнин А.В., Андреев В.В.,
Рогачев М.В., Беляев А.М.**

**Неврологические осложнения
современной лучевой
противоопухолевой терапии**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2024

УДК:616.8-06:615.849.19(07)

ББК:56.1я7

Маслова Д.А., Слугина Е.А., Тятков С.А., Кулиш А.В., Курносов И.А., Гуляев Д.А., Гиршович М.М., Новиков С.Н., Новик А.В., Минина Н.О., Субботина Д.Р., Каспаров Б.С., Филатова Л.В., Квашнин А.В., Андреев В.В., Рогачев М.В., Беляев А. М. Неврологические осложнения современной лучевой противоопухолевой терапии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2024. – 68 с.

ISBN 978-5-6048250-9-9

Рецензент: д.м.н., профессор Голдобин Виталий Витальевич, заведующий кафедрой неврологии имени академика С.Н. Давиденкова, член Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, член Всероссийского общества неврологов.

В учебном пособии подробно освещены вопросы, касающиеся развития неврологических осложнений лучевой терапии. Обозначены основные подходы к оценке базового риска развития неврологической патологии, подробно описана тактика при выявлении осложнений со стороны нервной системы противоопухолевой лучевой терапии согласно действующим клиническим рекомендациям.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 8 от 24 сентября 2024 г.

ISBN 978-5-6048250-9-9

Маслова Д.А. Коллектив авторов, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Неврологические осложнения лучевой терапии	6
1.1. Патофизиология неврологических осложнений радиации	6
1.2. Радиационные повреждения головного мозга	9
1.3. Радиационные повреждения спинного мозга	21
1.4. Радиационное повреждение нервов	25
1.5. Цереброваскулярные и нейродегенеративные осложнения после лучевого лечения	34
Глава 2. Лечение неврологических осложнений лучевой противоопухолевой терапии	39
2.1. Противосудорожная терапия	39
2.1.1. Карбамазепин	39
2.1.2. Вальпроевая кислота	41
2.1.3. Леветирацетам	43
2.1.4. Перампанел	44
2.2. Противоотечная терапия	45
2.3. Лечение болевого синдрома	46
2.4. Сопроводительная терапия	48
Заключение	50
Приложение 1. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)	51
Контрольные вопросы	53
Тестовые задания	56
Список литературы	62

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГКС	– глюкокортикостероиды
Гр	– Грей
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
КТ	– компьютерная томография
ЛТ	– лучевая терапия
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМИЦ	– Национальный медицинский исследовательский центр
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РИФ	– радиационно-индуцированный фиброз
ТИА	– транзиторная (преходящая) ишемическая атака
ФДГ	– 18F-фтордезоксиглюкоза
ФНО	– фактор некроза опухоли
ЦНС	– центральная нервная система
ЭМГ	– электромиография
3DCRT	– 3D conformal radiation therapy [трехмерная (3D)-конформная лучевая терапия]
ADC	– apparent diffusion coefficient (измеряемый коэффициент диффузии)
CBV	– cerebral blood volume (церебральный объем крови)
DWI b	– diffusion-weighted imaging at b1000 (диффузионно-взвешенное изображение)
IMRT	– intensity-modulated radiation therapy (интенсивно-модулированная лучевая терапия)
IQ	– intelligence quotient (коэффициент интеллекта)
LITT	– laser interstitial thermal therapy (лазерная интерстициальная термическая терапия)
MMSE	– mini-mental state examination (краткая шкала оценки психического статуса)
RANO	– response assessment in neuro-oncology (критерии оценки ответа в нейроонкологии)
SBRT	– stereotactic radiation therapy (стереотаксическая лучевая терапия)
VEGF	– vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

Введение

Лучевая терапия в настоящее время может являться как самостоятельным методом, так и компонентом комплексного лечения опухолей мозга у детей и взрослых. Она применяется при лечении злокачественных опухолей и в случаях радикально неоперабельных или рецидивирующих доброкачественных по морфологической структуре опухолей.

Современные методики микрохирургических операций, прецизионной лучевой терапии и химиотерапии позволяют достичь длительной общей выживаемости у больных опухолями мозга.

Для этой категории успешно пролеченных пациентов на первое место выступает задача обеспечения оптимального качества жизни. В 60-х годах прошлого века в экспериментах было установлено, что облучение головного мозга приводит к повреждению капилляров с повышением их проницаемости и выпотеванием жидкости в межклеточное пространство.

В последующем за счет нарушения кровоснабжения в зоне облучения развивается демиелинизирующий процесс с возможным исходом в некроз. Такие последствия облучения мозга могут существенно ухудшать качество жизни и даже представлять фатальную угрозу для больного.

Риск развития радиационных повреждений особенно актуален для больных, имеющих доброкачественные и злокачественные опухоли с небольшим потенциалом, поскольку именно эти категории больных имеют шанс на длительные сроки жизни, в то время как при высокой степени злокачественности длительные сроки живут только отдельные пациенты, а большая часть из них не доживает до начала клинических проявлений повреждений.

Тем не менее, и при паллиативном лечении одной из главных целей должно быть улучшение качества жизни и предупреждение нежелательных реакций.

Прогнозирование риска развития радиационных повреждений позволяет правильно определить показания к лучевой терапии, рационально планировать распределение дозы во времени и пространстве, а также предпринимать меры по профилактике, раннему выявлению и лечению таких осложнений.

Глава 1.

Неврологические осложнения лучевой терапии

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения первичных и вторичных злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС). Кроме того, проводится профилактическое облучение головного мозга или краниоспинальной оси при опухолях, склонных к распространению по нервной системе, чтобы предотвратить развитие будущих метастазов в головном или спинном мозге. Облучение нервной системы вызывает серию временных повреждений нормальной ткани и связанных с ней кровеносных сосудов, что приводит к преходящим или постоянным изменениям.

Традиционно неврологические осложнения классифицируют на основе временных связей:

- Острые (во время лучевой терапии).
- Ранние-отсроченные (до 6 мес. после облучения).
- Поздние-отсроченные (от более чем 6 мес. до нескольких лет после облучения).

Понимание молекулярных механизмов и клинических проявлений радиационно-индуцированной неврологической токсичности имеет важное значение для разработки новых подходов для снижения тяжести осложнений, связанных с лечением.

1.1. Патофизиология неврологических осложнений радиации

Сегодня используются несколько форм излучения, включая фотонное, электронное, протонное и другие частицы. Несмотря на различные физические свойства излучения индукция клеточной гибели наступает в результате увеличивающегося числа двухцепочечных разрывов ДНК, которые считаются основным механизмом неврологических осложнений [58].

Кроме того, прямое повреждение липидных мембран и белковых комплексов также способствует выраженности токсичности. Традиционно в качестве основных клеток-мишеней, отвечающих за радиационную токсичность ЦНС считались эндотелиальные клетки и олигодендроциты. Однако картина оказалась сложнее. Основные патофизиологические механизмы неврологических осложнений представлены в таблице 1 [58].

Таблица 1

Патофизиология неврологических осложнений облучения [58]

Фаза	Срок после облучения	Ключевые события
острая	во время облучения или ближай- шие дни	временное нарушение гематоэнцефаличе- ского барьера
		апоптоз эндотелиальных клеток, олигопро- гениторных клеток и нейрональных ство- ловых клеток
ранняя	от недель до 6 месяцев	пролиферация эндотелиальных клеток
		временное восстановление гематоэнцефа- лического барьера
		демиелинизация и потеря зрелых олиго- дендроцитов
поздняя	от 6 месяцев до 1 года	вазогенный отек и некроз, прогрессирую- щая демиелинизация, нейрональная деге- нерация и нарушение нейрогенеза

В острую фазу лучевого лечения наблюдается увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что зависит от дозы радиации, на восстановление которого уходит несколько недель [40].

Апоптоз сосудистых эндотелиальных клеток считают основной движущей силой этих острых изменений. Гибель эндотелиальных клеток опосредована через активацию кислой сфингомиелиназы и может быть замедлена ростовым фактором фибробластов. Сверхэкспрессия молекул межклеточной адгезии (ICAM1) в облученных эндотелиальных клетках и секреция ФНО (TNF- α) из микроглии также коррелируют с нарушением проницаемости ГЭБ [20].

Апоптоз олигопрогениторных клеток происходит при сохранении зрелых олигодендроцитов. Восстановление целостности ГЭБ наблюдается на ранней стадии за счет пролиферации эндотелиальных клеток. Несмотря на это начинается вторая фаза повреждения, связанная с гиперпродукцией ФНО микроглией и астроцитами, а также ускоренным старением из-за потери стволовых клеток.

Еще одним признаком радиационной токсичности на ранней и отсроченной стадиях является демиелинизация. В крысиной модели процессы демиелинизации возникают спустя 2 недели после облучения и сохраняются в течение нескольких месяцев. На клеточном уровне потеря миелина коррелирует с апоптозом олигодендроглиальных клеток предшественников и с последующей потерей зрелых олигодендроцитов в раннюю отсроченную фазу [8].

Наблюдается сдвиг дифференцировки нейронов, что тоже сопровождается потерей миелина. Клетки-предшественники преимущественно дифференцируются в глиальные клетки [45].

В поздней отсроченной фазе после лучевого лечения развивается некроз. Считается, что этот процесс регулируется астроцитами, которые демонстрируют высокий уровень экспрессии сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF) и фактора-1 α , индуцируемого гипоксией (HIF-1 α). Возникает вазогенный отек, приводящий к гипоксии и стабилизации белка HIF-1 α , что, в свою очередь, стимулирует экспрессию и секрецию VEGF в окружающих астроцитах [46].

Продолжается снижение числа зрелых олигодендроцитов и связанная с этим демиелинизация. Начинает проявлять себя аксональная дисфункция и синаптические изменения. Нейрогенез в последующие 15 месяцев снижается из-за небольшого резервуара сохранившихся нейральных стволовых клеток. Демиелинизация и сосудистые изменения становятся основными гистологическими находками [51, 50, 62].

1.2. Радиационные повреждения головного мозга

Типы радиационно-индуцированной токсичности для мозга сильно коррелируют с временными интервалами после лучевой терапии, которые описаны в таблице 2 [69].

Таблица 2
Радиационное повреждение головного мозга [69]

Фаза	Вариант	Патогенез	Прогноз
Острая	острая энцефалопатия	разрушение ГЭБ	обратимо
Ранняя	синдром усталости / сомнолентности	демиелинизация	обратимо
	фокальная энцефалопатия	демиелинизация	вероятно обратимо
	псевдопрогрессирование	вазогенный отек	
Поздняя	радиационный некроз	некроз	отвечает на лечение
	лейкоэнцефалопатия	демиелинизация	перманентно
	когнитивное снижение	ухудшение нейрогенеза	перманентно

Острые реакции обычно возникают в течение первого дня облучения, ранние и ранние отсроченные осложнения возникают в период от одного дня до шести месяцев, а поздняя отсроченная токсичность возникает в течение нескольких месяцев и даже лет.

Острая энцефалопатия включает такие симптомы, как сонливость, головная боль, тошнота, рвота и обострение имеющегося неврологического дефицита, что может произойти уже через несколько часов после первой лучевой терапии.

При использовании современных лучевых методов у большинства пациентов наблюдается легкая форма. Повышенное внутричерепное давление считается предрасполагающим фактором развития острой энцефалопатии [69].

Подобное острое нарушение проницаемости ГЭБ обычно реагирует на кортикостероиды.

Ранние отсроченные осложнения имеют разнообразный спектр клинических симптомов, начинающихся в срок от нескольких недель до 6 месяцев после лучевой терапии. Эти симптомы, как правило, обратимы, поэтому важным является соответствующее обучение пациентов относительно вероятности и степени тяжести ранних отсроченных осложнений. Усталость является частым побочным эффектом после лучевой терапии, который проявляется у 90% пациентов, перенесших лучевое лечение по поводу первичного злокачественного новообразования головного мозга. Она возникает в течение первых нескольких недель лучевой терапии и достигает пика через 2 недели после завершения.

Среди детей до 3 лет, получающих облучение всего мозга, встречается более тяжелая форма – синдром сомнолентности (сонливости) с частотой до 50%. Он может проявляться выраженной вялостью, сопровождающейся тошнотой, раздражительностью, гиперсомнией, лихорадкой и отеком диска зрительного нерва, которые обычно появляются примерно через 3-8 недель после завершения лучевой терапии и имеют благоприятный прогноз [44].

У большинства таких пациентов с усталостью можно бороться с помощью поддерживающего лечения, уделяя внимание гигиене сна.

Кортикостероиды назначают для восстановления после синдрома сонливости. При рефрактерной или сильной усталости в некоторых случаях возможно применение психостимуляторов [13]. Подробное описание препаратов и схем лечения описано в соответствующей главе.

Очаговая энцефалопатия чаще встречается среди пациентов, получающих облучение глаз, уха, гипофиза, ствола мозга. У данной группы пациентов отмечается атаксия, диплопия, снижение слуха и дизартрия.

Симптомы появляются обычно через несколько месяцев после облучения, что коррелирует с потерей миелина в результате апоптоза олигодендроглиальных клеток-предшественников и потери зрелых олигодендроцитов.

Псевдопрогрессирование может наблюдаться у 25% пациентов, получающих терапию злокачественных глиом, а частота ее возникновения связана с одновременным применением химиотерапии, такой как темозоломид [12].

У некоторых пациентов отмечается ухудшение предшествующих неврологических симптомов, из-за которых трудно отличить раннюю опухоль от прогрессии и псевдопрогрессии.

Критерии оценки ответа в нейроонкологии (RANO) были предложены для определения прогрессирования заболевания, они представлены в таблице 3 [67].

Таблица 3

Критерии по RANO [67]

Критерии	Полный ответ	Частичный ответ	Стабильная картина	Прогрессирование
T1-ВИ + контрастирование	нет	>50%	<50%, но >25	<25%
T2-ВИ/FLAIR	стабилизация / уменьшение	стабилизация / уменьшение	стабилизация / уменьшение	увеличение
Новое поражение	нет	нет	нет	может быть
Гормоны	нет	стабилизация / снижение	стабилизация / снижение	не учитывают
Клиническая картина	стабилизация / улучшение	стабилизация / улучшение	стабилизация / улучшение	ухудшение
Критерии	все	все	все	любой

Как клинические симптомы, так и рентгенологические изменения обычно улучшаются в течение нескольких месяцев. Повторную МРТ и/или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) необходимо выполнять для исключения псевдопрогрессии.

Более тяжелые неврологические осложнения, такие как перитуморальный отек или судороги встречаются при стереотаксической радиохирургии первичных и метастатических опухолей головного мозга [17].

Частота их зависит от общей дозы и фракционной дозы. Для пациентов с менингиомой парасагиттальное расположение связано с более высокой частотой постлучевых осложнений и отека [15].

Симптомы обычно проходят в течение следующих нескольких месяцев. Для лечения можно использовать стероиды и противоэпилептические препараты.

Поздние отсроченные осложнения обычно представляют собой необратимые изменения, которые клинически появляются через 6 месяцев или спустя годы после лучевой терапии. Они включают в себя очаговый лучевой некроз, лейкоэнцефалопатию и снижение когнитивных способностей.

Факторы, связанные с тяжестью этих осложнений, включают общую дозу облучения, фракционную дозу, радиационный объем, сопутствующую химиотерапию, возраст, генетическую предрасположенность, сопутствующие заболевания [55].

Очаговый лучевой некроз возникает после лучевого лечения с частичным облучением или облучением всего мозга при первичных или вторичных неврологических злокачественных новообразованиях. Частота составляет 10-15% у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (III-IV степень) (типичная доза 59,4-60 Гр за фракцию 1,8-2,0 Гр), хотя процент выше среди пациентов, получающих одновременную химиотерапию [38].

Медиана заболевания составляет около 12 месяцев после облучения, хотя временной интервал может быть 5 лет и более. Ограничения дозы как раз и предназначено для минимизации риска радиационного некроза.

После стереотаксической радиохирургии лучевой некроз может возникать у 5% пациентов.

Сообщалось о некрозе височной доли у пациентов с опухолями головы/шеи, таких как рак носоглотки [18].

Аналогичные сообщения были о некрозе лобной доли у пациентов, получающих лучевую терапию орбиты и верхнечелюстных па-

зух [54].

Микрососудистое повреждение области гиппокампа в результате лучевой терапии может способствовать развитию когнитивной дисфункции [19].

Такие современные методы, как трехмерная конформная лучевая терапия (3DCRT) и лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT), могут значительно уменьшить дозу облучения височных долей и, следовательно, уменьшить частоту некроза височной доли.

Патология очагового лучевого некроза характеризуется коагуляционным некрозом, вовлекающим преимущественно белое вещество. Кора головного мозга и глубокое серое вещество обычно не подвержены радиационному некрозу.

Распространенное сосудистое поражение часто встречается в зонах радиационного некроза с гиалинизацией стенок сосудов, фибриноидным некрозом, тромбозом сосудов и телеангиэктатическими изменениями.

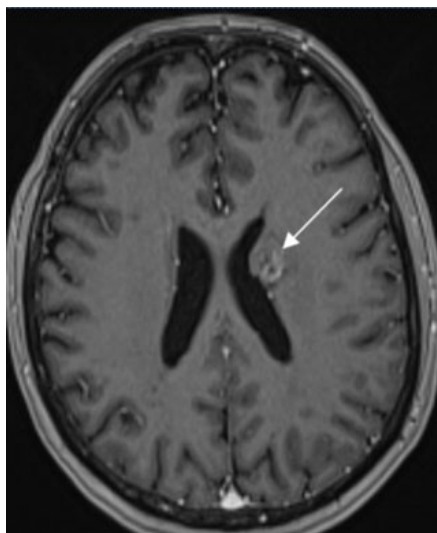
Потеря олигодендроцитов, дистрофические кальцификаты, фибриллярный глиоз и аксональная дисфункция обнаруживаются в прилегающих регионах мозга.

Рентгенологическая картина радиационного некроза обычно представляет собой образование внутри предыдущего поля облучения с вазогенным отеком и контрастным усилением на серии МРТ T1 представлена на рисунке 1 [65].

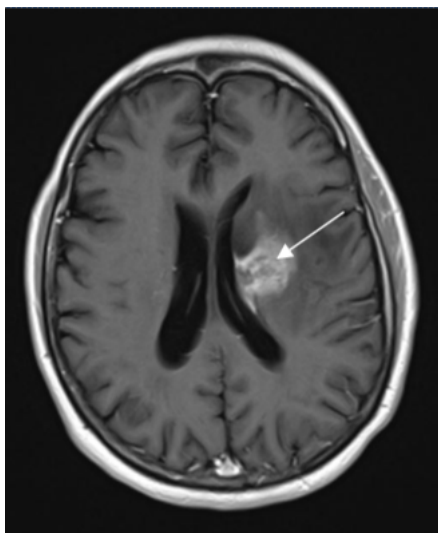
На рисунке 2 представлено увеличение изменения сигнала в режиме T2 FLAIR на МРТ – проявление отека, вызванного нарушением ГЭБ [65].

Используя традиционную компьютерную томографию (КТ) и МРТ, трудно дифференцировать лучевой некроз от рецидива опухоли.

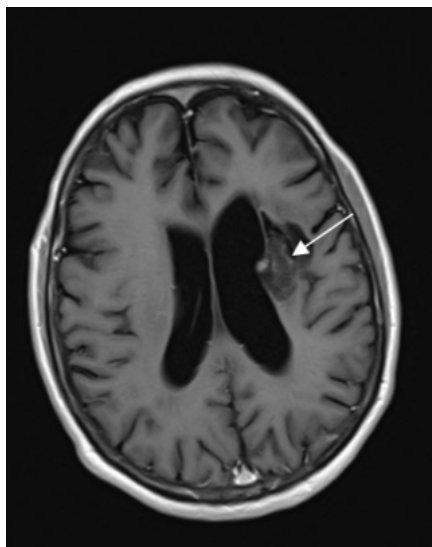
Альтернативой является ПЭТ-визуализация с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), метионином или тирозином. ПЭТ-сканирование с использованием ¹¹C-метионина позволяет дифференцировать лучевой некроз от опухолевого рецидива [60].



a

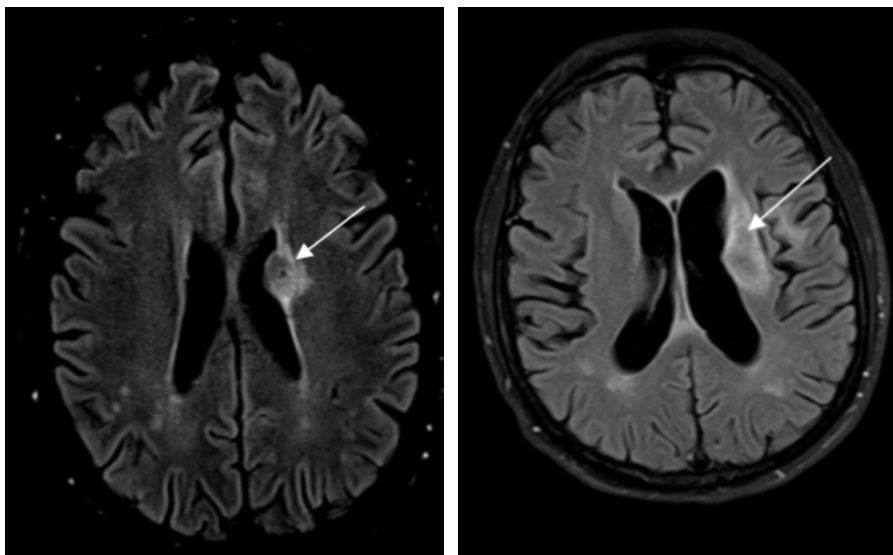


б



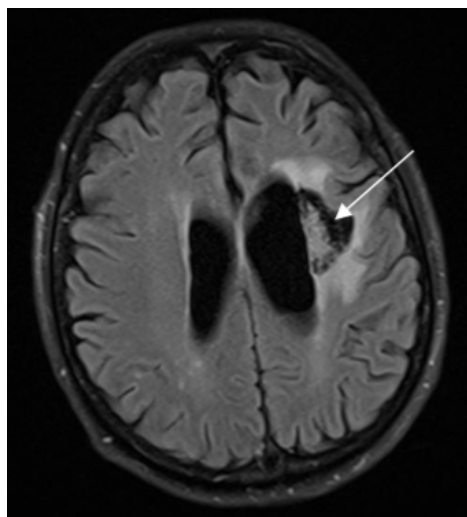
в

Рис. 1. МРТ-картина радиационного некроза: а – в режиме Т1ВИ с контрастным усилением, первичное исследование, б – в режиме Т1ВИ с контрастным усилением, ранние постлучевые изменения, в – режим Т1ВИ с контрастным усилением, последствия – постлучевые изменения [оригинальный рисунок].



а

б



в

Рис. 2. МРТ-картина радиационного некроза в режиме T2 FLAIR: а – первичное исследование, б – ранние постлучевые изменения, в – поздние постлучевые изменения [оригинальный рисунок].

Радиационный некроз обычно имеет увеличенную емкость жидкостной диффузии и низкий кажущийся коэффициент диффузии (ADC). Коэффициент диффузии (ИКД) или в англоязычной литературе – apparent diffusion coefficient (ADC) является количественной характеристикой диффузии (движения молекул воды) в ткани и рассчитывается по диффузионно-взвешенным изображениям. Диагностика проводится с помощью диффузионно-взвешенной МРТ (рис. 3) [2, 66].

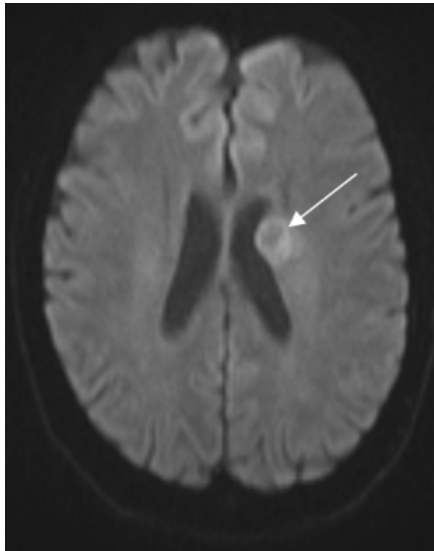
На перфузионно-взвешенной МРТ радиационный некроз имеет более низкий абсолютный церебральный объем крови (CBV) по сравнению с рецидивом опухоли [2, 66].

Использование МР-спектроскопии выявило повышенное соотношение холин/креатинин и холин/N-аспартилацетат (NAA), связанное с рецидивом опухоли, напротив, пик лактата указывает на радиационный некроз.

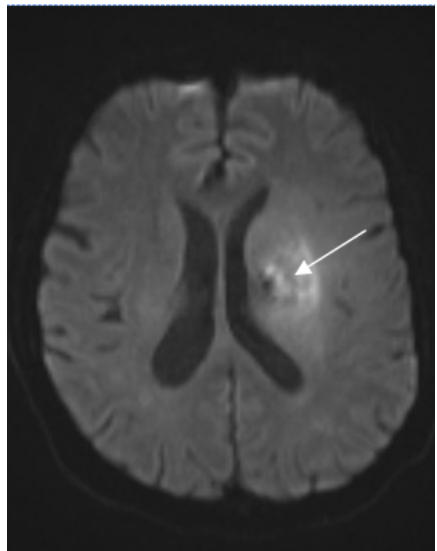
Кортикостероиды являются препаратами первой линии в терапии радиационного некроза, при этом у некоторых пациентов может развиваться стероидная зависимость, требующая дополнительных вариантов лечения. Альтернативная медицинская помощь включает гипербарическую оксигенацию, пентоксифиллин и витамин E, которые могут увеличить доставку кислорода к некротической ткани и/или нормализовать сосудистые изменения [49, 68].

В исследованиях показана эффективность бевацизумаба, моноклонального антитела, нацеленного на VEGF, при лечении радиационного некроза [39].

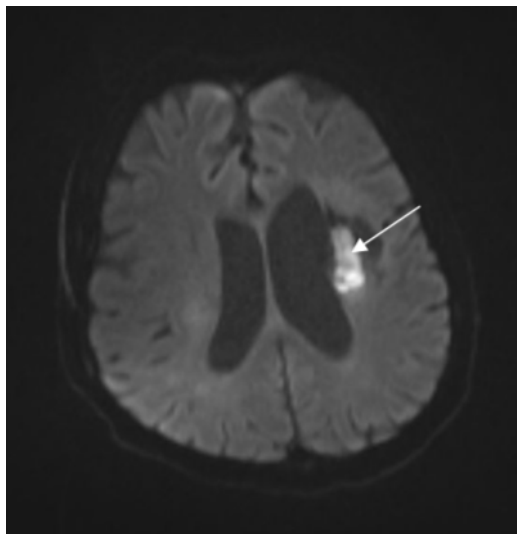
Хирургическая резекция остается методом лечения радиационного некроза у пациентов, которым необходимо установить гистологический диагноз или которые становятся рефрактерными к медицинскому вмешательству [64].



a



б



в

Рис. 3. МРТ-картина радиационного некроза в режиме DWI $b=1000$: а – первичное исследование, б – ранние постлучевые изменения, в – поздние постлучевые изменения [оригинальный рисунок].

Ниже представлен клинический случай пациентки, проходившей обследование и динамическое наблюдение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова по поводу атипичической менингиомы (Grade II) крыльев клиновидной кости слева, у которой после проведения лучевой терапии в другом медицинском учреждении развился постлучевой некроз левой височной доли (рис. 4, 5).

В данном случае потребовалось выполнить повторную костнопластическую трепанацию черепа в левой лобно-височной области, микрохирургическое удаление новообразования левой височной доли головного мозга (рис. 6).

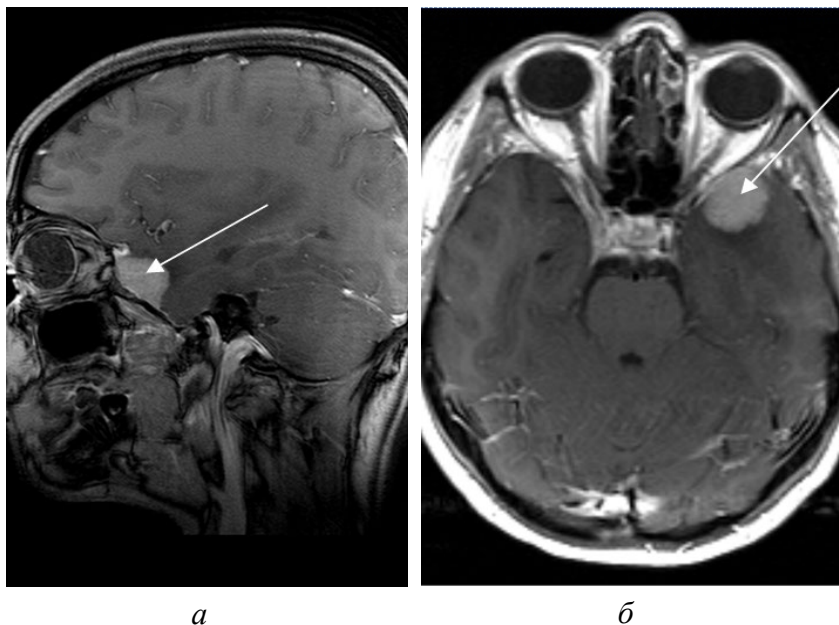


Рис. 4. Первичное исследование, атипичическая менингиома (Grade II) крыльев клиновидной кости слева. Структурная эпилепсия: а – сагиттальная плоскость, б – аксиальная плоскость [оригинальный рисунок].

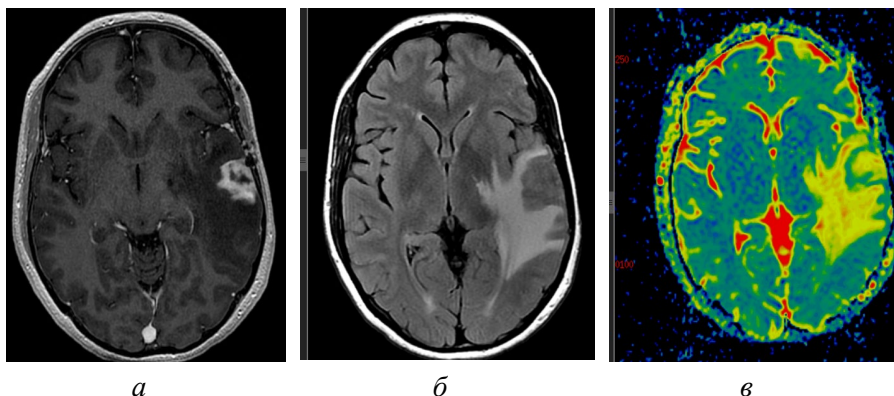


Рис. 5. Атипичическая менингиома (Grade II) крыльев клиновидной кости слева. Состояние после курса протонной терапии СОД 50 Гр, структурные изменения левой височной области, перифокальных постоперационных, постлучевых с фокусами накопления парамагнетика – характер изменений недостаточно ясен, не противоречит радиоиндуцированному поражению: а – аксиальная плоскость режим Т1ВИ после контрастирования, б – аксиальная плоскость режим Flair ИП, в – перфузионные изображения рwMPT [оригинальный рисунок].



Рис. 6. КТ-картина после оперативного вмешательства, выполненного по поводу постлучевого некроза левой височной доли. Небольшие скопления крови в области операции. Пневмоцефалия. Небольшая дислокация срединных структур головного мозга вправо [оригинальный рисунок].

Альтернативный хирургический метод – лазерная интерстициальная термическая терапия (ЛИТТ) показала эффективность у пациентов со стероидной зависимостью [64].

Суть метода заключается в использовании лазера для создания высоких температур внутри некротической ткани, вызывающих термическую коагуляцию.

Лейкоэнцефалопатия и связанная с ней церебральная атрофия встречаются чаще среди пациентов, получающих лучевую терапию всего мозга. Данные осложнения могут также возникать у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности.

МРТ отражает обширные изменения белого вещества (более очевидные в перивентрикулярных областях), кортикальную атрофию и вентрикуломегалию. В тяжелых случаях у пациентов встречаются серьезные сопутствующие заболевания, включая прогрессирующую деменцию, атаксию и недержание мочи [23].

Снижение когнитивных функций отмечено у 50% пациентов, получающих лучевую терапию всего мозга.

Для оценки снижения когнитивных функций и одновременного обучения пациента используются различные нейропсихологические тесты:

- слуховой вербальный обучающий тест Рей;
- повторяемая батарея для оценки нейропсихологического статуса;
- задание по списку;
- тест на вербальное обучение Хопкинса.

Одним из наиболее широко распространенных тестов в рутинной практике врача для оценки когнитивных функций является Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination – MMSE), представленная в приложении 1 [19].

Снижение коэффициента интеллекта (IQ) является распространенным проявлением долгосрочной токсичности. Снижение показателя IQ обычно происходит со скоростью 2-4 балла в год, ускорение потерь связано с многими факторами, которые включают более мо-

лодой возраст облучения (особенно в возрасте до 3 лет), общую дозу радиации и объем облученной зоны [31].

Подростки сталкиваются с трудностями приобретения новых навыков и информации, что приводит к задержке развития по сравнению со здоровыми сверстниками. Как и у взрослых пациентов, визуализация обнаруживает диффузные изменения белого вещества и атрофию головного мозга. Микроангиопатия была зарегистрирована у трети педиатрических пациентов, что проявляется кальцинированными отложениями в мелких кровеносных сосудах внутри серого и белого вещества [22].

1.3. Радиационные повреждения спинного мозга

Радиационные повреждения спинного мозга делят на ранние отсроченные и поздние отсроченные (табл. 4) [59].

Таблица 4

Радиационные повреждения спинного мозга [59]

Фаза	Вариант	Патогенез	Прогноз
ранняя отсроченная	ранняя миелопатия (синдром Лермитта)	транзиторная демиелинизация	обратимая
поздняя отсроченная	поздняя миелопатия (прогрессирующий моторный и сенсорный дефицит)	демиелинизация, сосудистый некроз, аксональное повреждение	прогрессивная / перманентная
	синдром нижнего моторного нейрона	васкулопатия	перманентная
	кровоизлияния	телеангиэктазии	благоприятный / подострое течение

Острая миелопатия после лучевой терапии плохо обоснована клиническими или экспериментальными данными. Фактическое использование 10 Гр в виде одной фракции при метастазах в позвоночнике не вызывает острой миелопатии [59].

Преходящая форма лучевой спинальной миелопатии обычно

возникает через 2-6 месяцев после лечения. Данное осложнение проявляется легкими симптомами, включая парестезии, и ощущениями ударов электрическим током, распространяющимися вдоль позвоночника и конечностей, что соответствует симптому Лермитта (часто наблюдается у больных рассеянным склерозом). Заболеваемость достигает 10%.

Факторы риска включают высокую фракционную дозу (> 2 Гр в день), высокую общую дозу (> 50 Гр) и одновременную химиотерапию [29]. Симптомы обычно симметричны и вызываются физической нагрузкой, разрешаются в течение нескольких месяцев после первого возникновения. В отличие от рассеянного склероза МРТ обычно не выявляет пациентов с ранней или поздней спинальной миелопатией.

Учитывая легкий и обратимый характер неврологических проявлений, большинству пациентов с преходящим течением терапевтическое вмешательство не показано, только в некоторых случаях возможно применение антиконвульсантов (габапентина или карбамазепина).

Поздняя миелопатия обычно проявляется прогрессирующим и необратимым течением. Симптомы могут варьироваться от легкого нарушения сенсорных и двигательных функций до полной параплегии. Клиническое течение отличается коварством. Начинаясь с легкой потери проприоцепции или температурной чувствительности, в последующие месяцы и годы устойчиво прогрессирует, при этом добавляются инвалидизирующие симптомы, включающие слабость, недержание мочи, потерю функции кишечника. Характерны гиперрефлексия и мышечная слабость, даже тетраплегия или параплегия. Боль возникает редко.

МРТ при поздней миелопатии выявляет интрамедуллярную гиперинтенсивность T2, соответствующую отеку, с T1 гипоинтенсивностью на пораженном уровне позвоночника, которая может прогрессировать в спинальную атрофию на более позднем этапе [37]. Формирование зоны постлучевой миелопатии представлено на рисунке 7 [37].

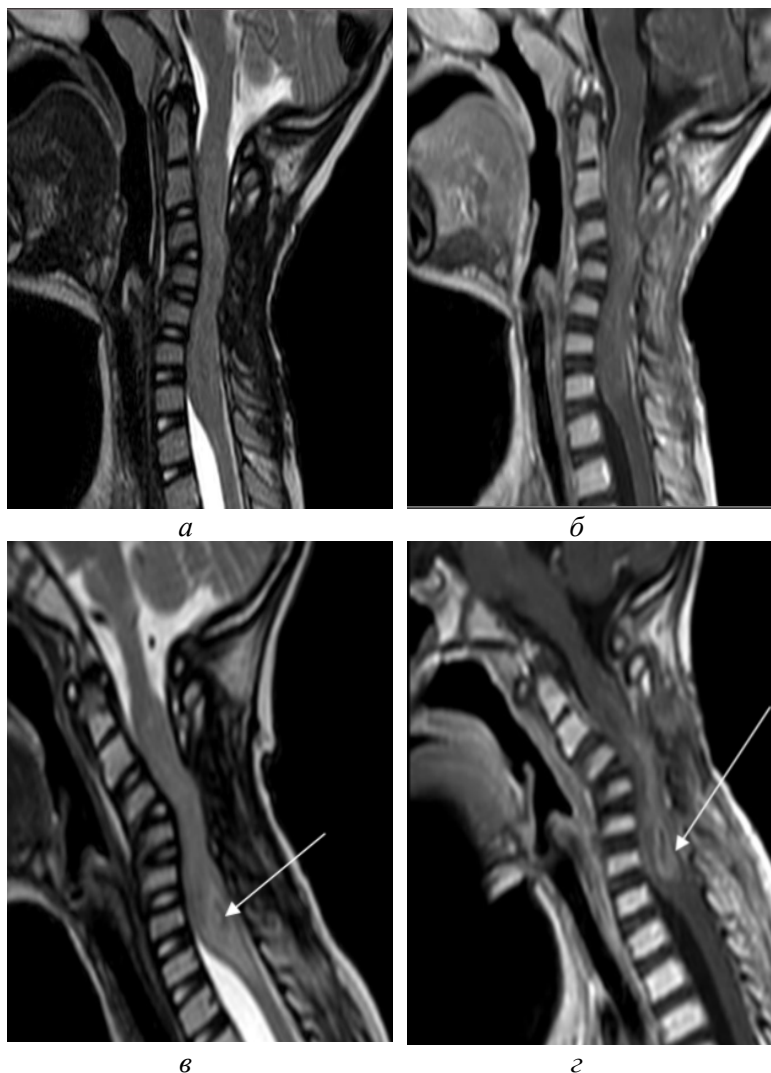


Рис.7. Диффузная срединная глиома шейного отдела спинного мозга на уровне С2-С7: а – первичное исследование МРТ в Sag плоскости T2ВИ, б – первичное исследование МРТ в Sag плоскости T2ВИ после внутривенного контрастирования, в – формирование миелопатии и зоны постлучевого некроза, МРТ в Sag плоскости T2ВИ, г – формирование миелопатии и зоны постлучевого некроза МРТ в Sag плоскости T2ВИ, после внутривенного контрастирования [оригинальный рисунок].

Патологические изменения при поздней миелопатии включают демиелинизацию с аксональной дегенерацией и очаговым некрозом, чаще наблюдающимся в задних столбах. Сосудистые изменения являются еще одной характерной особенностью, начиная от телеангиэктазий, утолщения стенок, гиалинизации до фибриноидного некроза.

На животных моделях было показано, что экспрессия VEGF, индуцированная фактором гипоксии (HIF-1 α), ведет к увеличению проницаемости сосудов и отекам [47].

Известно, что при обычной фракции 1,8-2 Гр риск развития миелопатии составляет < 1% и < 10% при 54 Гр и 61 Гр соответственно [36].

Медиана регенерации спинного мозга после облучения составляет не менее 6 месяцев.

С появлением стереотаксической лучевой терапии (SBRT) максимальные дозы облучения на спинной мозг ограничены 13-14 Гр для однократного применения. Возможности лечения ограничены у пациентов с поздней отсроченной миелопатией.

В лечении миелопатии предпочтительно использование высоких доз кортикостероидов, гипербарической оксигенации, антикоагулянтной терапии (гепарина и эноксапарина), а также бевацизумаба для пациентов, рефрактерных к кортикостероидам [42, 16].

Более редкие проявления поздней токсичности включают синдром мотонейронов передних рогов и кровоизлияние в спинном мозге. Синдром мотонейронов передних рогов представлен симметричным вялым парапарезом нижних конечностей с атрофией, фасцикуляциями, арефлексией [63].

Могут присутствовать нарушения сенсорной функции. Хроническая денервация на уровне предшествующего облучения подтверждается игольчатой электромиографией. Иногда можно обнаружить усиление контрастного сигнала в конском хвосте при МРТ, вероятно в результате васкулопатии проксимальных спинномозговых корешков.

Кровоизлияния в спинном мозге вследствие телеангиэктазии

крайне редки, но могут возникнуть спустя десятилетие после лучевой терапии [4].

1.4. Радиационное повреждение нервов

Радиационное повреждение нервов – отсроченное локальное повреждение зрелой нервной ткани, которое частично объясняется начальным повреждением микрососудов, затем радиационно-индуцированным фиброзом (РИФ, RIF) в сочетании со специфическим неврологическим повреждением.

РИФ – это динамический процесс, который варьирует от воспаления до склероза и характеризуется постепенным фазным прогрессированием в течение нескольких лет:

- ранняя бессимптомная префибротическая фаза с хроническим воспалением,
- организованная фиброзная фаза отложений внеклеточного матрикса,
- поздняя фиброзно-атрофическая фаза с недостаточной васкуляризацией с ретрактивным фиброзом.

Механизмы повреждения представляют собой порочный круг, построенный на пролиферации фибробластов, отложении внеклеточного матрикса, усиливаемого цитокинами.

Главный участник, который запускает каскад реакций – свободные радикалы кислорода (активные формы кислорода). Радикалы обычно участвуют в физиологических функциях, таких как дифференцировка клеток, пролиферация и воспаление, но избыточная их выработка может привести к патологическому стрессу тканей, вызванному физико-химическими повреждениями, инфекционными агентами и недостаточной антиоксидантной защитой.

Когда уровень повреждения повышается настолько, что реакция на окислительный стресс временно подавляется, становится возможным фиброгенез.

Факторы, влияющие на риск, тяжесть и характер радиационного повреждения нервов у пациентов, не являются специфическими. Бы-

ло выявлено несколько факторов, связанных с ЛТ.

Аппараты предыдущих лет с низкой энергией излучения использовали короткое расстояние от источника до кожи (кобальт 60 см), чередование обрабатываемых полей с резкими градиентами дозы внутри тела и смещение положения тела (аппарат ЛТ не поворачивался вокруг пациента), большую суммарную дозу (> 50 Гр для нервного сплетения, > 60 Гр для черепно-мозговых нервов), большую дозу на фракцию ($\approx 2,5$ Гр), объем лучевой терапии, включающий большую долю нервных волокон, гетерогенное распределение высоких доз, высокую дозу в горячих точках, повторную лучевую терапию ранее обработанных участков, внутрисполостную лучевую терапию.

Факторами риска, связанными с комбинированным лечением, являются: хирургическое вмешательство в случае гематомы или хронической инфекции и расширенная диссекция лимфатических узлов (подмышечных, забрюшинных или подвздошных узлов); сопутствующая или предшествующая нейротоксическая химиотерапия (цисплатин, алкалоиды барвинка, таксаны) или сопутствующая химиотерапия с интратекальным введением метотрексата.

К факторам, связанным с пациентом, относятся: молодой или пожилой возраст, ожирение, сопутствующие заболевания, такие как высокое кровяное давление, сахарный диабет, дислипидемия, комбинированная периферическая невропатия (диабетическая, алкогольная, генетическая и др.) или артериит (курение), ранее существовавшие коллагеновые сосудистые заболевания и гиперчувствительность пациентов.

Повреждение черепных нервов является частым осложнением после лучевой терапии. Возможные механизмы повреждения нервов – прямое повреждение аксонов и радиационно-индуцированный фиброз.

Самые важные факторы риска – это суммарная доза на нерв, доза на фракцию, протяженность черепного нерва, попавшего в поле излучения. Чаще всего поражаются краниальные ветви зрительного нерва, наряду с перекрестом зрительных нервов, что происходит по-

сле облучение носоглотки, носовых/околоносовых пазух, глазницы и турецкого седла.

Медиана времени для развития оптической нейропатии составляет 1,5 года после облучения [21].

Клинически у пациентов обычно наблюдается безболезненная потеря остроты зрения одного или обоих глаз. Также может присутствовать дефицит полей зрения.

Неоднородное усиление сигнала можно увидеть вдоль пораженного нерва на МРТ (MP-диффузия тела WBDWI, DW-MRN) [5], что связано с увеличением нерва на ранней стадии и с последующей его атрофией на поздней стадии, что позволяет визуализировать диффузионные последовательности.

Как правило, повреждение зрительного нерва возникает у пациентов с суммарной дозой выше 50 Гр. Радиационно-индуцированная оптическая невропатия имеет необратимое и прогрессирующее течение, которое может привести к возможной слепоте на пораженной стороне. Большинство пациентов не отвечают на медицинские вмешательства, хотя известны редкие сообщения об успешном применении бевацизумаба или гипербарической оксигенации [10, 28].

Подъязычный нерв (CN XII) и блуждающий нерв (CN X), являются следующими по частоте поражения при лучевой терапии. Одностороннее поражение подъязычного нерва обычно вызывает паралич и атрофию на ипсилатеральной стороне языка, что приводит к частичной дисфагии, хотя возможен и двусторонний паралич. Последний уже вызывает тяжелую дисфагию и дизартрию.

Патогенез повреждения подъязычного и блуждающего нервов заключается в фиброзе мягких тканей и мышц, вызванных радиацией, обычно после высоких доз > 50 Гр в области головы и шеи (например, при раке носоглотки). Для диагностики применяется игольчатая электромиография (ЭМГ) – широко используемый метод диагностики, легко обнаруживающий денервацию пораженного нерва.

У части пациентов наблюдается спонтанная электрическая активность, названная миокимией – непроизвольное, локализованное дрожание нескольких мышц или связок внутри мышцы, недостаточ-

ное для перемещения сустава.

Ощущение неприятного запаха во время лучевого лечения может быть связано со стимуляцией обонятельного нерва (CN I), но длительное повреждение обонятельного нерва ухудшает показатели обонятельного порога.

Паралич глазодвигательного аппарата – нерв (CN III) или тройничный нерв (CN V) – после лучевой терапии встречается очень редко, и обычно это обратимый процесс.

Дисфункция лицевого нерва (CN VII) изучалась у пациентов, перенесших стереотаксическую радиохимию по поводу опухоли – вестибулярной шванномы. Она может достигать 6% [9].

Нейросенсорная тугоухость является отсроченным осложнением после облучения, но это первично связано с прямой токсичностью для улитки, а не для слухового нерва.

«Синдром опущенной головы» – поздне-отсроченное осложнение ЛТ выражается в атрофии шейно-лопаточных мышц в сочетании со слабостью мышц шейно-параспинальной области и плечевого пояса. Синдром регистрировался в течение 25 лет после проведения верхне-диафрагмальной ЛТ по поводу лимфомы у небольшой серии из 15 пациентов [32].

Есть сообщение о клиническом случае, где у пациента развилась радиационно-индуцированная камптокормия после тотальной ЛТ по поводу лимфомы [53].

Камптокормия – нарушение позы, проявляющееся значительным произвольным наклоном туловища вперед. Наклон может возникать в поясничном и/или грудном отделе позвоночника, составляет не менее 45 градусов, появляется и нарастает при стоянии и ходьбе, исчезает или уменьшается в положении лежа.

Асимметричная слабость диафрагмы, вторичная по отношению к параличу диафрагмального нерва, встречается очень редко. Первоначально была описана после высокодозной ЛТ опухолей головы и шеи.

У некоторых пациентов, получивших лучевую терапию на надключичные, подключичные и подмышечные области при лечении

рака молочной железы, рака легких и лимфомы Ходжкина, может возникнуть лучевая травма плечевого сплетения (рис. 8).

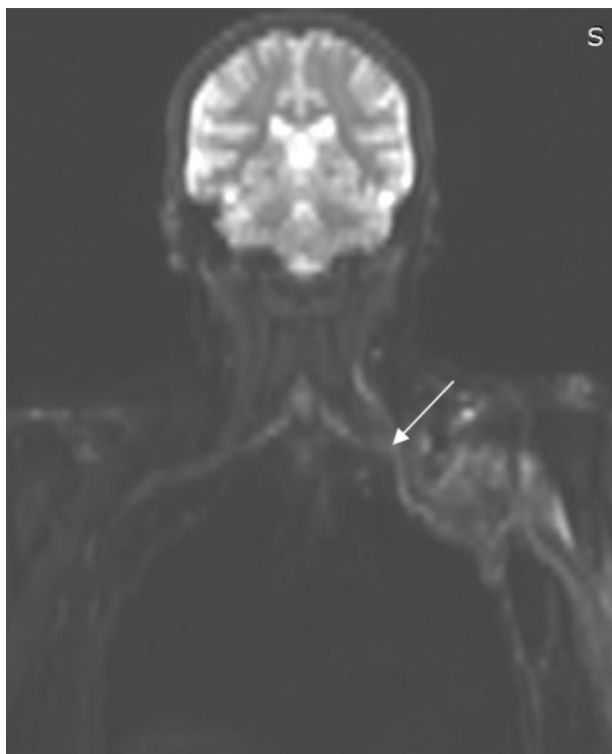


Рис. 8. Радиационное повреждение левого плечевого сплетения. Неоднородное усиление сигнала можно увидеть вдоль измененных нервов, мягких тканей за счет постлучевого отека на DWI $b=1000$ [оригинальный рисунок].

Обратимая парестезия возникает во время острой или ранней фазы лучевого лечения, а пик отсроченной плечевой плексопатии начинается через несколько лет после лучевого лечения, риск сохраняется спустя десятилетия [35].

Проявляется первоначально парестезией и онемением ипсилатеральной руки и пальцев с последующей прогрессирующей слабостью плеча и проксимального отдела руки. Боль при радиационно-

индуцированной плечевой плексопатии возникает редко. Давление же на зону подмышечного и / или надключичного уплотнения, возникшего после облучения, может вызвать парестезию (признак Тинеля).

Ишемическая лучевая плексопатия – это исключительная невропатия с внезапным началом и отсутствием вторичного обострения. Сообщалось только о двух случаях ишемии после ЛТ, связанных с острой ипсилатеральной окклюзией подключичной артерии [33].

Обширный фиброз, вероятно, способствует повреждению плечевого сплетения, другими механизмами являются прямое повреждение концов аксонов и демиелинизация. Стереотаксическая лучевой терапия (SBRT) может привести к таким симптомам, как парестезии, слабость, нейропатические боли и паралич [56].

В исследовании университета Индианы показано, что плечевая плексопатия возникала в среднем через 7 месяцев после стереотаксической лучевой терапии по поводу апикального рака легких с частотой 19%, и было предложено снижать максимальную дозу для плечевого сплетения до < 26 Гр для 3-4 фракционного лечения и < 30 Гр для 3-фракционной SBRT [30, 41].

Миокимия является характерным признаком радиационно-индуцированной плексопатии и выявляется у 70% пациентов. Это важный признак, поскольку миокимия редко возникает из-за рецидива или метастазирования.

Как и при повреждении черепных нервов, для диагностики используется игольчатая ЭМГ. МРТ плечевого сплетения подтверждает радиационно-индуцированный фиброз (сигнал низкой интенсивности на T2-взвешенном изображении). Диффузное утолщение сплетения видно на МРТ. ПЭТ/КТ необходима для исключения гиперметаболических метастазов.

Варианты лечения радиационно-индуцированных поражений очень ограничены. Хирургический невролиз с удалением эпинеуральной рубцовой ткани приносит уменьшение боли, но имеет минимальное влияние на неврологические функции [43].

Повреждение пояснично-крестцового сплетения обычно связано

с облучением нижней части живота и области таза. Легкие формы пояснично-крестцовой плексопатии были описаны среди пациентов, получавших низкие дозы лучевой терапии на ранней стадии семиномы яичка. У большинства пациентов отмечен благоприятный прогноз с симптоматическим разрешением через 1-3 месяца. Это транзиторная пояснично-крестцовая плексопатия после ЛТ на область от 12-го грудного до 5-го поясничного позвонка, после умеренных доз ЛТ.

У пациентов наблюдалась двусторонняя парестезия, которая длилась менее трех месяцев, или в течение 6 месяцев после ЛТ с использованием средней суммарной дозы 25 Гр, у некоторых пациентов наблюдалась слабость, длившаяся не менее одного года, в диапазоне 3-9 лет после применения общей дозы 36-40 Гр [14].

Поздне-отсроченная лучевая нейропатия пояснично-крестцового сплетения начинается в среднем через несколько лет после облучения. Неврологический дефицит является двусторонним и асимметричным.

Парестезии отсутствуют или отмечаются очень поздно, в отличие от признаков периферического нейрогенного моторного поражения, таких как амиотрофия и фасцикуляции. Пациенты испытывают асимметричную слабость в обеих нижних конечностях с прогрессирующим сенсорным дефицитом. Боль возникает относительно редко, хотя и может быть сопутствующим признаком на поздней стадии. Внезапное усиление неврологического дефицита, связанного с болью в пояснице, может указывать на компрессию позвонков на фоне радиационно-индуцированного остеопороза позвонков, особенно после падения.

Кишечные / мочевыделительные расстройства связаны после ЛТ органов малого таза либо с периферическими нейрогенными повреждениями, либо с фиброзом органов малого таза.

Эпендимома спинного мозга на уровне L2-L5 с лептоменингеальным распространением и формированием постлучевых изменений корешков конского хвоста представлена на рисунках 9 и 10.

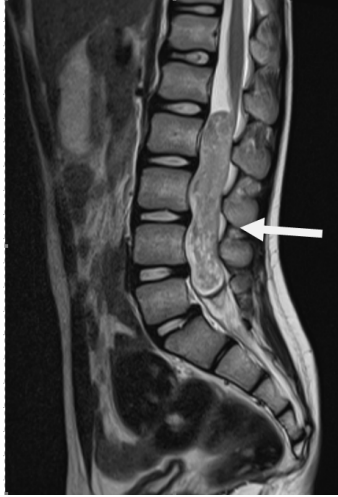


Рис. 9. МРТ в Sag плоскости T2ВИ, первичное исследование. Эпендимома спинного мозга на уровне L2-L5 с лептоменингеальным распространением [оригинальный рисунок].



Рис. 10. МРТ в Sag плоскости T2ВИ. Состояние после оперативного лечения. Комбинированное лечение (ПХТ, ЛТ). Постлучевые изменения костного мозга и корешков конского хвоста [оригинальный рисунок].

Прогрессирование заболевания обычно протекает поэтапно, с периодами стабилизации. В случае чистых моторных форм основным дифференциальным диагнозом является боковой амиотрофический склероз: нередко этот первоначальный диагноз ставится под сомнение, поскольку не наблюдается быстрого распространения моторного дефицита на новые территории или появления пирамидного синдрома.

МРТ не играет определяющей роли в постановке положительного диагноза, но позволяет исключить инвазию опухоли или стеноз поясничного канала, увеличивающиеся в размерах узлы указывают на лептоменингеальные метастазы. Биопсия нервного корешка конского хвоста отражает фиброзные поражения и расширение сосудов, соответствующие каверномам. Фиброз, сдавливающий мелкие сосуды и нервные окончания, а также прямое повреждение сосудов рассматриваются как вероятный механизм повреждения. Симптомы у большинства пациентов будут прогрессировать постепенно, с эпизодами стабилизации [25].

Варианты лечения при поздней отсроченной пояснично-крестцовой плексопатии ограничены. Известно, что комбинированный пентоксифиллин+токоферол несколько уменьшает радиационный фиброз [24].

Наиболее распространенной этиологией невропатии после облучения нижних конечностей является рецидив опухоли и радиационно-индуцированная фиброзная компрессия, которые лучше всего выявляются с помощью МРТ.

Сообщалось о тяжелых единичных случаях радиационно-индуцированного повреждения нервного ствола (седалищного, голени) после внешнего облучения бедра [34]. Факторами риска являются: большая доза облучения на участке нерва длиной не менее 25 см, обширная хирургическая резекция саркомы бедра, «обнажающая» седалищный нерв ближе к поверхности облученного объема.

Парез бедренного нерва описан в результате сдавления рубцовой тканью у пациентов, облученных вдоль паховой области и траектории движения бедренного нерва.

1.5. Цереброваскулярные и нейродегенеративные осложнения после лучевого лечения

Сосудистые осложнения, включающие васкулопатию, инсульт и кавернозную мальформацию, обычно наблюдаются после краниальной лучевой терапии (рис. 11, 12).

Внутренняя сонная артерия и Виллизиев круг являются наиболее восприимчивыми участками для радиационно-индуцированных сосудистых повреждений [48].

Крупные кровеносные сосуды имеют тенденцию к развитию атеросклероза, тромбоэмболии и аневризм, а мелкие кровеносные сосуды подвергаются риску потери капилляров и ишемического некроза после облучения [48, 57].

Гистологические исследования операционного материала у больных с глиобластомами возраста 32-58 лет, леченных методом лучевой терапии, проведенные в одном из научно-исследовательских институтов, показали, что через 3 и 6 месяцев после завершения облучения тотальное пропитывание стенки сосудов фибрином наблюдалось во всех исследованных сосудах.

Согласно данным исследования через 12 месяцев пропитывание фибрином становится менее интенсивным; спустя 18 месяцев после облучения в стенке сосудов обнаруживались только очаговые отложения фибрина, что свидетельствует о прекращении плазматического пропитывания.

Отсутствие фибрина через 18 месяцев, по-видимому, обусловлено склерозом сосудов, образование гиалина обнаружено только через 6 месяцев после завершения облучения и сохранялось около 12 месяцев, имелись признаки склероза сосудистой стенки, через 18 месяцев наблюдался тотальный склероз стенок сосудов [1, 52].

Временной интервал появления сосудистых осложнений обычно составляет годы после лучевой терапии. В педиатрическом исследовании, куда включили детей, получавших лучевую терапию по поводу опухолей головного мозга, сообщается о риске развития инсульта в 3,4% с медианой в 14 лет после постановки диагноза [11].

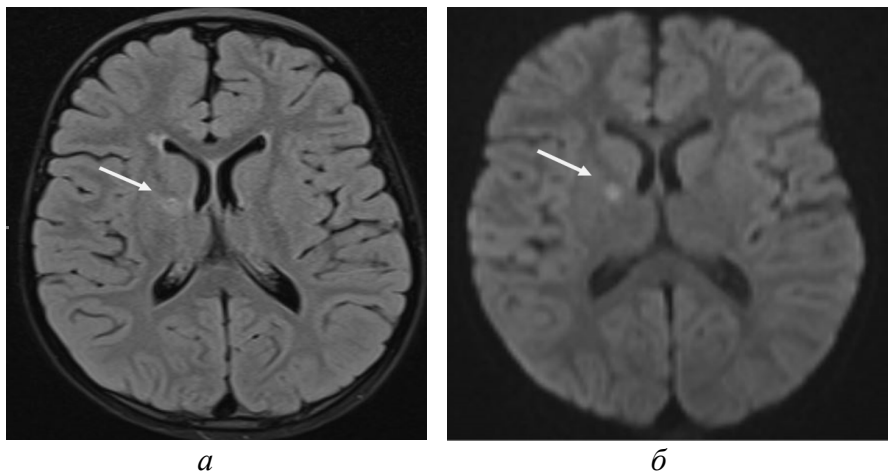


Рис. 11. Лакунарный инсульт в глубинных отделах правого полушария головного мозга на фоне ЛТ глиомы ствола (у ребенка 3 лет): а – Ax FLair, б – DWI [оригинальный рисунок].

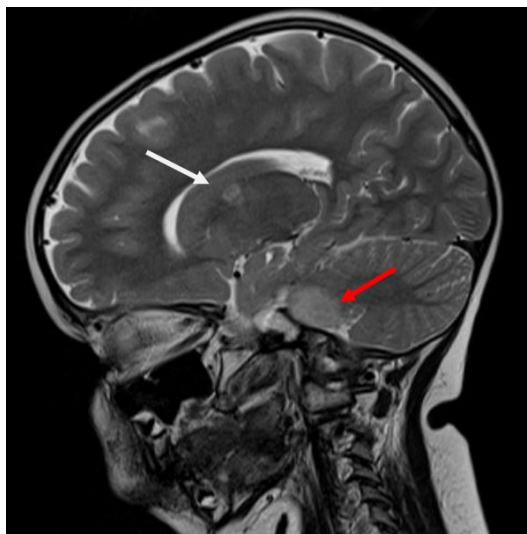


Рис. 12. Лакунарный инсульт в глубинных отделах правого полушария головного мозга на фоне ЛТ глиомы ствола у ребенка (белая стрелка лакунарный инсульт, красная стрелка глиома) T2 ВИ [оригинальный рисунок].

Риск инсульта повышается до 6,5% у пациентов, получавших краниальную лучевую и химиотерапию. Инсульт в возрасте до 45 лет в сосудах Виллизиева круга произошел у 11,3% бывших педиатрических пациентов, получивших дозу >10 Гр [27].

В терапии рекомендованы консервативные подходы к снижению факторов риска будущих цереброваскулярных событий, такие как жесткий контроль артериальной гипертензии, сахарного диабета и гиперхолестеринемии.

Ангиопластика, стентирование обещают дать оптимальный результат для пациентов, у которых развивается преходящая ишемическая атака (ТИА) или инсульт.

На рисунках 11 и 12 (см. выше) представлены архивные данные изображения лакунарного инсульта после проведенной лучевой терапии.

Имеются данные, что артериопатия Моя-Моя ассоциирована с проведением лучевой терапии у некоторых пациентов с опухолью головного мозга.

В опубликованном исследовании 2006 года описаны 54 пациента возрастом от 0,4 до 47 лет, получивших краниальную лучевую терапию. Наиболее распространенным подвидом диффузных глиом, которую лечили с помощью лучевой терапии, была глиома низкой степени злокачественности – всего 37 опухолей (68,5%), из которых 29 были глиомой зрительных путей.

Средняя доза облучения составила 46,5 Гр (диапазон 22-120 Гр). Средний латентный период развития синдрома Моя-Моя составил 40 месяцев после лучевой терапии.

Радиационно-индуцированный синдром Моя-Моя развился у 27,7% пациентов к 2 годам, у 53,2% пациентов к 4 годам, у 74,5% пациентов к 6 годам и у 95,7% пациентов к 12 годам после ЛТ [26]. При гистологическом исследовании пораженных артериальных стволов выявляются такие изменения сосудистой стенки, как фиброцеллюлярное утолщение интимы со складчатостью и сокращением внутренней эластической мембраны, пролиферация гладкомышеч-

ных клеток, истончение среднего слоя стенки артерии.

Клинически синдром Моя-Моя проявляется как аномальная сеть коллатеральных сосудов в тесной близости к спонтанно окклюзированным сосудам вокруг внутренней сонной артерии или сосудам Виллизиева круга (рис. 13).

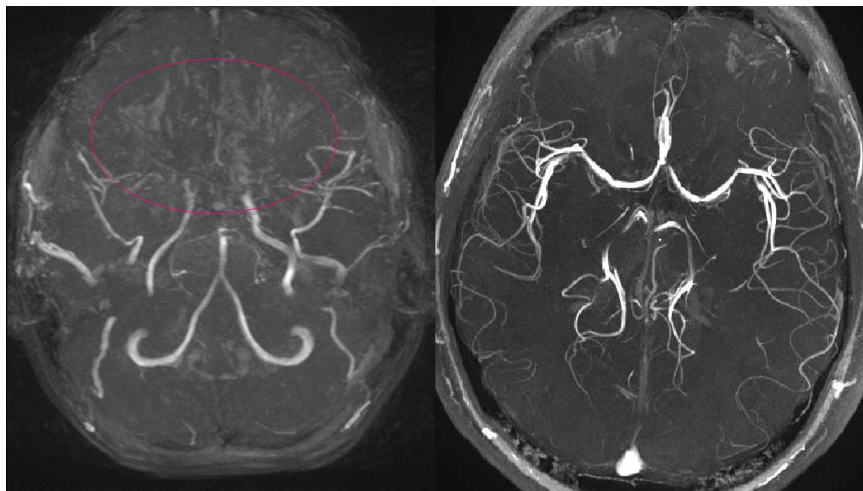


Рис. 13. Слева представлена МРТ-ангиография 11-летней девочки с болезнью Моя-Моя. Справа – МРТ-ангиография здорового человека [из интернета].

Факторы риска включают более молодой возраст на момент проведения лучевой терапии, нейрофиброматоз 1 типа и облучение сосудов Виллизиева круга [61]. Известно, что медиана начала заболевания приходится на первые 5 лет после лучевой терапии. У пациентов с Моя-Моя обычно наблюдаются рецидивирующие эпизоды ТИА или инсульты, головная боль, судороги и прогрессирующее ухудшение когнитивных функций. Для лечения используются хирургическая реваскуляризация и каротидное шунтирование.

Выраженность неврологических нарушений особенно значительна после тотального облучения мозга. Так в некоторых в работах [6, 7] показано, что атрофия мозга начинает развиваться через 2-3

мес. после тотального облучения.

Более чем у половины больных выявляются ментальные и неврологические нарушения, коррелирующие с выраженностью атрофии. В основе данного механизма лежит демиелинизирующий процесс. Основным фактором риска развития цереброваскулярных осложнений является размер зоны облучения, и единственной профилактикой может быть использование маленьких полей облучения.

В работе [69] изучены отдаленные изменения ментальных функций у 25 взрослых, облученных по поводу глиомы мозга в дозах от 48 до 78 Гр. Оценка общего состояния производилась по шкале Карновского. Было показано, что 10 больных (40%) не имели отклонений, у 7 (28%) имелись умеренные нарушения и у 8 (32%) – тяжелые.

В среднем до развития умеренных нарушений проходило 2,5 года и тяжелых – 1,6 года; тяжелые нарушения на томограммах выражались атрофией мозга, диффузным снижением плотности белого вещества. Риск был выше при облучении больших зон, при дозе более 60 Гр и возрасте пациента более 60 лет.

Глава 2.

Лечение неврологических осложнений лучевой противоопухолевой терапии

Лечение неврологических осложнений лучевой терапии можно условно разделить на хирургическое и консервативное.

В случае поражения центральной нервной системы основным хирургическим методом лечения является костно-пластическая трепанация черепа и микрохирургическое удаление зон некроза.

Консервативная терапия является посиндромной – это противосудорожная терапия, противоотечная терапия, обезболивание и сопроводительная терапия [3].

2.1. Противосудорожная терапия

Одним из наиболее частых осложнений лучевой терапии центральной нервной системы является судорожный синдром. В случае появления приступов эпилепсии обычно назначаются следующие препараты: карбамазепин, вальпроевая кислота, леветирацетам, перампанел. Известно, что мембраностабилизирующие препараты (карбамазепин) могут снижать повышенную возбудимость нервов, такую как миокимия.

2.1.1. Карбамазепин

По возможности препарат следует применять в монотерапии. Препарат обычно неэффективен при малых припадках (*petit mal*, абсанс) и миоклонических приступах. Лечение начинают с небольшой суточной дозы, которую в последующем медленно повышают до достижения оптимального эффекта. Доза карбамазепина подбирается индивидуально для достижения адекватного контроля судорожных состояний. Для подбора оптимальной дозы препарата рекомендуется определение концентрации действующего вещества в плазме крови, которая обычно составляет 4-12 мкг/мл (17-50 мкмоль/л).

При добавлении к другим принимаемым противоэпилептическим препаратам дозу препарата повышают постепенно. При необходимости проводят соответствующую коррекцию доз принимаемых препаратов.

Начальная доза карбамазепина для взрослых составляет по 100-200 мг 1 или 2 раза в сутки. Затем дозу медленно повышают до достижения оптимального лечебного эффекта; обычно он достигается при дозе по 400 мг 2-3 раза в сутки. Некоторым пациентам может потребоваться увеличение суточной дозы до 1600 мг или 2000 мг.

Применение карбамазепина у детей представлено в таблице 5 [3].

Таблица 5

Применение карбамазепина у детей [3]

Возраст ребенка	Суточная доза
4-5 лет	200-400 мг
6-10 лет	400-600 мг
11-15 лет	600-1000 мг
>15 лет	800-1200 мг (как для взрослых)

Данную лекарственную форму препарата следует принимать для лечения тех же, что и у взрослых, форм эпилепсии у детей старше 4 лет. Лечение может быть начато с дозы 100 мг/сут; дозу повышают постепенно, не более, чем на 100 мг в неделю. Детям в возрасте 4 лет и младше рекомендовано принимать карбамазепин в виде других лекарственных форм (сироп).

Поддерживающие дозы: для детей устанавливают из расчета 10-20 мг/кг массы тела в сутки (в несколько приемов).

Максимальные дозы: для детей в возрасте <6 лет составляет 35 мг/кг/сут, 6-15 лет – 1000 мг/сут, >15 лет – 1200 мг/сут.

Внезапное прекращение приема препарата может спровоцировать эпилептический приступ, поэтому карбамазепин следует отменять постепенно в течение 6 месяцев и более. Если необходимо отменить препарат у пациента с эпилепсией, переход на другое противоэпилептическое средство должен осуществляться под прикрытием

показанного в таких случаях препарата.

2.1.2. Вальпроевая кислота

Режим дозирования при возникновении судорожного синдрома

Следует подбирать минимальную эффективную для предотвращения развития приступов эпилепсии дозу. Суточная доза должна устанавливаться в соответствии с возрастом и массой тела. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы.

Не было установлено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме крови и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальная доза должна определяться в основном по клиническому ответу.

Определение концентрации вальпроевой кислоты в плазме может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов.

При монотерапии начальная суточная доза обычно составляет 5-10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела, которую затем постепенно повышают каждые 4-7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии.

Средние суточные дозы (при длительном применении):

- детский возраст от 6 до 14 лет (масса тела 20-40 кг): 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600-1200 мг);
- детский возраст от 14 до 18 лет (масса тела 40-60 кг): 25 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1000-1500 мг);
- взрослые и пациенты пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше): в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1200-2100 мг).

Несмотря на то, что суточная доза определяется в зависимости

от возраста и массы тела пациента, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроату. В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, а развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока. Суточная доза может быть разделена на 1-2 приема, предпочтительно во время еды.

Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Большинство пациентов, которые уже принимают вальпроевую кислоту с немедленным высвобождением, могут быть переведены на лекарственную форму с пролонгированным высвобождением сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу.

Для пациентов, принимавших ранее другие противоэпилептические препараты, перевод на прием вальпроевой кислоты в форме таблеток с пролонгированным высвобождением следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель.

При этом сразу снижается доза другого противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.

Так как другие противоэпилептические препараты могут образно индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и, при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов), снижать суточную дозу вальпроевой кислоты.

При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими препаратами их следует добавлять к лечению постепенно.

2.1.3. Леветирацетам

Леветирацетам применяется в качестве монотерапии для лечения парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет. В составе дополнительной терапии при лечении: парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у пациентов старше 1 месяца (в соответствующей лекарственной форме для детского возраста) с эпилепсией; миоклонические судороги у пациентов с 12 лет с ювенильной миоклонической эпилепсией; первично генерализованные тонико-клонические судороги у пациентов с 12 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией.

Лечение может быть начато как с приема внутрь, так и с в/в введения.

Переход от перорального к в/в введению и обратно может быть осуществлен с сохранением дозы и кратности введения.

В зависимости от показаний и возраста пациента разовая доза – 250-750 мг. Кратность применения – 2 раза/сут.

У детей леветирацетам следует применять в соответствующей лекарственной форме в зависимости от возраста.

Особые указания

Пациентам с заболеваниями почек и декомпенсированными заболеваниями печени рекомендуется исследование функции почек перед началом лечения. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция дозы.

В очень редких случаях применение леветирацетама сопровождалось острым поражением почек, развивающимся, начиная от нескольких дней, до нескольких месяцев.

При лечении противоэпилептическими средствами, в частности леветирацетамом, поступали сообщения о завершенных суицидах, суицидальных попытках, суицидальном мышлении и поведении. В мета-анализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств было выявлено небольшое повышение риска развития суицидального мышления и поведения.

Механизм повышения риска не известен. Поэтому при лечении леветирацетамом следует осуществлять контроль за признаками депрессии и (или) суицидального мышления и поведения и при необходимости проводить надлежащее лечение. Пациентов (и их опекунов) необходимо предупредить о том, что в случае появления признаков депрессии и (или) суицидального мышления или поведения им следует обратиться к врачу.

Ненормальное и агрессивное поведение: леветирацетам может вызывать психотические симптомы и поведенческие нарушения, включая раздражительность и агрессивность. Пациенты, получающие леветирацетам, должны регулярно наблюдаться на предмет выявления развития определенных психиатрических признаков, указывающих на важные изменения настроения и/или личности. Если такое поведение замечено, следует рассмотреть потенциальную адаптацию к лечению или его постепенное прекращение. Если рассматривается прекращение терапии леветирацетамом, следует изменять дозу в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования.

Наращение выраженности судорог: как и другие противоэпилептические препараты, леветирацетам в редких случаях может увеличивать частоту или тяжесть приступов. Об этом парадоксальном эффекте чаще всего сообщалось в течение первого месяца после начала приема леветирацетама или увеличения дозы, и он был обратимым после отмены препарата или снижения дозы. Пациентам следует немедленно проконсультироваться со своим врачом в случае ухудшения течения заболевания.

2.1.4. Перампанел

Считается, что препарат уменьшает судорожные приступы, блокируя возбуждающие сигналы в головном мозге. Действующее вещество препарата прикрепляется к особым рецепторам на нервных клетках и блокирует действие глутамата, который обычно играет ключевую роль в передаче возбуждающих сигналов от одной нервной клетки к другой. Как и в случае со многими другими

противосудорожными препаратами, принцип действия препарата до конца не изучен.

В составе комбинированной терапии может использоваться для лечения парциальных приступов при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов у взрослых, подростков в возрасте от 12 лет и старше и детей в возрасте от 4 до 11 лет.

Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше:

Обычная начальная доза составляет 2 мг (4 мл) один раз в сутки перед сном.

– Возможно увеличить дозу с шагом 2 мг (4 мл) до поддерживающей дозы от 4 (8 мл) до 12 мг (24 мл) в зависимости состояния пациента.

– У пациентов, имеющих сопутствующие заболевания печени легкой или средней степени тяжести, доза не должна превышать 8 мг (16 мл) в сутки, а увеличение дозы должно происходить с интервалом не менее 2 недель.

2.2. Противоотечная терапия

Основными препаратами в качестве противоотечной терапии являются глюкокортикостероиды (ГКС): дексаметазон и преднизолон.

ГКС показаны при нарастающем неврологическом дефиците, признаках отека мозга, гипертензивном синдроме.

Обычно начинают с минимальной дозы 4-8 мг/сут. в/м или внутрь в 1-3 приема с максимальной дозой в утренние часы и последним приемом не позднее 17.00.

Дозу ГКС необходимо снижать постепенно, в течение 2 недель и более (по 1-2 мг в 4-5 дней), основываясь на клинических симптомах и степени выраженности побочных эффектов стероидной терапии. При подозрении на лимфому использование ГКС до получения гистологической верификации не рекомендуется, за исключением ситуаций, когда отёк и дислокация головного мозга угрожают жизни больного.

Интенсивность терапии ГКС зависит от выраженности симптомов, ориентироваться следует на минимальную дозу.

Одновременно необходимо использовать гастропротекторы (H₂-гистаминные блокаторы или блокаторы протонной помпы – омепразол 20 мг 2 раза в сутки).

Салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол) используются при выраженном отёке и дислокации мозга в комплексе с ГКС в условиях отделений интенсивной терапии под контролем электролитного состава крови.

После регресса симптомов необходимо постепенное снижение дозы вплоть до полной отмены (при отсутствии возобновления симптомов).

В настоящее время, с целью снижения перитуморального отека головного мозга рекомендуется использовать таргетный препарат бевацизумаб. Доза бевацизумаба составляет 5 мг/кг массы каждые 2 недели или 7,5 мг/кг каждые 3 недели; лечение проводится до регресса симптомов или улучшения рентгенологической картины (обычно 4-6 введений)

2.3. Лечение болевого синдрома

Боль обычно лечат неопиоидными анальгетиками, бензодиазепинами, трициклическими антидепрессантами и противоэпилептическими средствами. Бензодиазепины используются при парестезии.

Топическая терапия:

- 1%-ный крем с ментолом, 1-3 г крема 2-3 раза в сутки, курс 3-4 недели;
- пластырь с 8% капсаицином, от 1 до 4-х пластырей (площадь не более 1120 см²) 30-60 мин, курс до 8 недель;
- пластырь с 5% лидокаином, максимально 3 пластыря в сутки, курс 4 недели.

Системная терапия:

- дулоксетин начальная доза 30 мг/сутки в течение 1 недели, затем 60 мг/сутки внутрь (возможно титрование до 120 мг в сутки), 3 месяца и более;
- венлафаксин 75-150 мг/сутки внутрь, 6 месяцев и более.

Противосудорожные препараты:

- прегабалин в дозе 75-600 мг/сутки, внутрь, 8 недель и более;
- габапентин 300-3600 мг/сутки, внутрь, 8 недель и более.

Трициклические антидепрессанты:

- amitриптилин 25-50 мг/сутки внутрь, 6 месяцев и более.

Опиоиды:

- трамадол 50-400 мг/сутки, внутрь, по требованию;
- тапентадол 50-500 мг/сутки, по требованию;
- трансдермальные системы с фентанилом 25-100 мкг/час, по требованию.

При выборе обезболивающей терапии следует помнить, что такие препараты как трамадол, тапентадол повышают судорожную активность, вследствие чего могут способствовать появлению судорожного синдрома. Фентанил не обладает данным свойством и может комбинироваться в качестве анальгетика у пациентов с судорожным синдромом.

Для лечения периферических осложнений основным немедикаментозным методом лечения является невролиз.

Невролиз – хирургическая манипуляция, которая может усугубить ишемию нервной стенки, тогда как механическое отделение при компрессионном фиброзе теоретически может освободить захваченные нервы; и хирургические методы никогда не доказывали свою полезность при лечении постлучевой нейропатии.

Медикаментозное лечение периферических осложнений направлено на снижение болевого и отеочного синдрома для медикаментоз-

ного лечения осложнений центральной нервной системы, улучшения нервно-мышечной передачи. В качестве противоотечной терапии также рекомендовано назначение ГКС, которые, кроме того способны ограничить объем и плотность фиброза.

2.4. Сопроводительная терапия

Витамины группы В: пиридоксин 50-300 мг в сутки, курс 1-2 мес., тиамин 100 мг 25-300 мг в сутки, курс 1-2 месяца.

Витамины В1-В6 часто используются в рутинной практике, но подробные данные отсутствуют.

Цитофлавин 2 таблетки внутрь 2 раза в день, курс 25 дней, либо в/в 20 мл 1 раз в день, курс 10 дней.

Альфа-липовая кислота (ALA) 600 мг в сутки, курс 1-3 месяца.

L-ацетилкарнитин (LAC) 1000-5000 мг в сутки в/м или в/в, курс 7-14 дней, далее переход на пероральный прием (1-2 таблетки 1-2 раза в день), курс 1 месяц.

Ипидакрин (ингибитор ацетилхолинэстеразы) 5-200 мг в сутки, курс 10 дней – 3 мес.

Цитиколин (ноотропное средство) 0,5-2 г в сутки в/в, курс 3-7 дней, с последующим переходом на прием внутрь, курс не менее 6 недель.

Помимо вышеперечисленных методов лечения немаловажным аспектом в лечении неврологических осложнений лучевой терапии является привлечение междисциплинарных специалистов: реабилитолога, инструктора ЛФК, психолога, офтальмолога, логопеда.

Физиотерапия имеет значение для поддержания функции и предотвращения осложнений в суставах, вызывающих боль и затрудняющих движения. Важно предотвращать любое перерастяжение нервного волокна, иммобилизованного фиброзом, в частности, избегая переноски тяжелых грузов и интенсивных движений, которые могут вызвать внезапную неврологическую декомпенсацию.

В первую очередь необходимо устранение факторов сопутству-

ющей патологии с помощью общих терапевтических мер, таких как контроль диабета и высокого кровяного давления, прекращение злоупотребления алкоголем, отказ от фиброгенных препаратов и статинов (потенциальная нервно-мышечная токсичность) и местных мер, заключающихся в предотвращении любой локальной травмы в облученном объеме, такой как новая операция или биопсия (гематома, инфекция).

Персонифицированный подход к лечению пациента оказывает благоприятное действие на восстановление функции и утраченных навыков.

Заключение

Повреждение мозга является одним из серьезных осложнений, связанных с лучевой терапией. Оно может возникнуть в результате непреднамеренного облучения здоровой нервной ткани в близлежащих областях или по причине прогрессирования уже существующих неврологических проблем.

Ведение лечения данных осложнений включает в себя несколько подходов. Первым шагом является проведение тщательного мониторинга состояния пациента в ходе лучевой терапии с использованием различных методов диагностики, включая нейрофизиологические тесты и изображения. Это позволяет рано выявить любые изменения функции мозга и нервной системы. Если осложнение было выявлено, дальнейшее лечение может включать фармакологическую терапию для снижения воспаления, боли и других симптомов, связанных с повреждением нервной ткани.

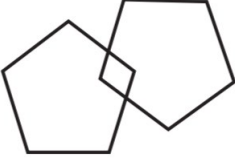
Некоторые препараты могут также стимулировать рост и регенерацию нервных клеток, способствуя восстановлению поврежденных областей. Дополнительные методы лечения могут включать физиотерапию, которая помогает улучшить функциональность и координацию, а также реабилитацию с участием специалистов по реабилитации. Это позволяет пациенту вернуться к повседневным делам и функционированию на оптимальном уровне.

В целом, лечение повреждения мозга при лучевой терапии требует комплексного и индивидуального подхода. Важно сбалансировать эффективность лучевой терапии с минимизацией потенциального риска для нервной системы. Дальнейшие исследования и разработка новых методов лечения помогут снизить частоту и тяжесть подобных осложнений, а также улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов, получающих лучевую терапию.

Приложение 1

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [19]

Пункт		Балл	Оценка
А. Ориентация			
1	Какой сейчас год?	1	
2	Какое сейчас время года?	1	
3	Какая сегодня дата?	1	
4	Какой сегодня день недели?	1	
5	Какой сейчас месяц?	1	
6	Скажите, где Вы сейчас находитесь? (Например, как называется эта клиника/больница?)	1	
7	В какой стране Вы находитесь?	1	
8	В каком городе Вы находитесь?	1	
9	Назовите, пожалуйста, адрес того места, где мы сейчас находимся.	1	
10	На каком этаже Вы находитесь?	1	
В. Немедленная память (запоминание)			
11	Сейчас я назову три предмета. После того, как я их назову, пожалуйста, повторите их названия. Повторите их, потому что через несколько минут я вновь попрошу Вас их назвать. АВТОБУС ДВЕРЬ РОЗА. Пожалуйста, повторите названия предметов для меня (1 секунда для называния каждого предмета). Засчитывайте по 1 баллу за каждое слово из трех, правильно повторенное с первой попытки. Сосчитайте количество попыток.	3	
С. Внимание и счет			
12	Последовательно вычитайте из 100 число 7. (93 – 86 – 79 – 72 – 65). (Оценка: Один балл дается за каждое правильное вычитание числа.	5	
Д. Воспроизведение слов			
13	Автобус _____	1	
14	Дверь _____	1	
15	Роза _____	1	
Е. Речь			
16	(Покажите наручные часы) Как это называется?	1	

17	(Покажите карандаш) Как это называется?	1	
18	Повторите за мной фразу: «Никаких если, и, или, но». Только одна попытка.	1	
19	Прочитайте слова, которые написаны на этом листе, и сделайте то, что написано. На бумаге написано «Закройте глаза». Засчитывается правильный ответ, если пациент закрывает глаза.	1	
20	Сейчас я дам Вам лист бумаги. Возьмите бумагу в правую руку, согните ее пополам двумя руками и положите на колени. Сначала прочитайте инструкцию полностью, затем передавайте бумагу. Не повторяйте инструкцию (засчитывается 1 балл за каждый правильно выполненный компонент задания).	3	
21	Напишите на листе бумаги законченное предложение.	1	
22	Вот рисунок, пожалуйста, скопируйте его на том же листе бумаги. Правильный ответ засчитывается, если два пятиугольника пересекаются, образуя при этом четырехугольник	1	
			
Итоговая оценка		30	

Оценка результатов:

29-30 баллов: Нет нарушений

28 баллов: Легкие когнитивные нарушения

25-27 баллов: Умеренные когнитивные нарушения

20-24 балла: Легкая деменция

10-19 баллов: Умеренная деменция

< 10 баллов: Тяжелая деменция

Контрольные вопросы

1. Основные неврологические осложнения лучевой терапии.
2. Патофизиология неврологических осложнений лучевой противоопухолевой терапии.
3. Патофизиологические особенности острой фазы лучевого поражения лучевой противоопухолевой терапии.
4. Особенности патогенеза ранней фазы лучевого поражения лучевой противоопухолевой терапии.
5. Особенности патогенеза поздней фазы лучевого поражения лучевой противоопухолевой терапии.
6. Радиационное повреждение головного мозга лучевой противоопухолевой терапии.
7. Симптомы острой энцефалопатии как неврологических осложнений лучевой противоопухолевой терапии.
8. Симптомы ранних отсроченных осложнений радиационного поражения головного мозга как неврологических осложнений лучевой противоопухолевой терапии.
9. Понятие псевдопрогрессирования.
10. Критерии полного ответа по RANO.
11. Критерии частичного ответа по RANO.
12. Что, согласно критериям, RANO соответствует стабилизации заболевания.
13. Симптомы очагового лучевого некроза как неврологических осложнений лучевой противоопухолевой терапии.
14. Диагностика лучевого некроза.
15. Тесты, используемые для оценки снижения когнитивных функций.
16. Радиационное повреждение спинного мозга как неврологическое осложнение лучевой противоопухолевой терапии.
17. Острая миелопатия. Патофизиология, клинические проявления.
18. Факторы риска лучевой спинальной миелопатии при проведении лучевой противоопухолевой терапии.

19. Поздняя миелопатия. Патофизиология, клинические проявления.
20. Основные подходы к лечению спинальной миелопатии.
21. Радиационное повреждение нервов при проведении лучевой противоопухолевой терапии.
22. Фазы радиационно-индуцированного фиброза.
23. Симптомы радиационного повреждения подъязычного нерва при проведении лучевой противоопухолевой терапии.
24. Симптомы радиационного повреждения блуждающего нерва при проведении лучевой противоопухолевой терапии.
25. «Синдром опущенной головы», возникающий при проведении лучевой противоопухолевой терапии.
26. Камптокормия. Миокимия.
27. Поздне-отсроченная лучевая нейропатия пояснично-крестцового сплетения при проведении лучевой противоопухолевой терапии.
28. Цереброваскулярные осложнения после лучевой противоопухолевой терапии.
29. Васкулопатия. Инсульт. Кавернозная мальформация.
30. Артериопатия Моя-Моя.
31. Основные подходы к лечению неврологических осложнений лучевой терапии.
32. Принципы проведения противосудорожной терапии неврологических осложнений лучевой терапии.
33. Характеристика противосудорожных препаратов: карбамазепин.
34. Характеристика противосудорожных препаратов: вальпроевая кислота.
35. Характеристика противосудорожных препаратов: леветирацетам.
36. Характеристика противосудорожных препаратов: перампанел.
37. Противоотечная терапия неврологических осложнений лучевой терапии. Глюкокортикостероиды: дексаметазон и

преднизолон.

38. Лечение болевого синдрома неврологических осложнений лучевой терапии.

39. Топическая терапия болевого синдрома неврологических осложнений лучевой терапии.

40. Системная терапия болевого синдрома неврологических осложнений лучевой терапии.

41. Хирургическое лечение неврологических осложнений лучевой терапии. Невролиз.

42. Сопроводительная терапия неврологических осложнений лучевой терапии.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Неврологические осложнения классифицируют на основе временных связей:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	острые, ранние-отсроченные, поздние-отсроченные	+
б	острые, подострые, хронические	
в	ранние, поздние	
г	острые, ранние, преходящие	

2. Для острой фазы неврологических осложнений облучения характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пролиферация эндотелиальных клеток	
б	временное нарушение гематоэнцефалического барьера, апоптоз эндотелиальных клеток, олигопрогениторных клеток и нейрональных стволовых клеток	+
в	демиелинизация и потеря зрелых олигодендроцитов	
г	вазогенный отек и некроз, прогрессирующая демиелинизация, нейрональная дегенерация и нарушение нейрогенеза	

3. Для ранней фазы неврологических осложнений облучения характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пролиферация эндотелиальных клеток, временное восстановление гематоэнцефалического барьера, демиелинизация и потеря зрелых олигодендроцитов	+
б	временное нарушение гематоэнцефалического барьера	
в	апоптоз эндотелиальных клеток, олигопрогениторных клеток и нейрональных стволовых клеток	
г	вазогенный отек и некроз, прогрессирующая демиелинизация, нейрональная дегенерация и нарушение нейрогенеза	

4. Для поздней фазы неврологических осложнений облучения характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пролиферация эндотелиальных клеток, временное восстановление гематоэнцефалического барьера, демиелинизация и потеря зрелых олигодендроцитов	
б	временное нарушение гематоэнцефалического барьера	
в	апоптоз эндотелиальных клеток, олигопрогениторных клеток и нейрональных стволовых клеток	
г	вазогенный отек и некроз, прогрессирующая демиелинизация, нейрональная дегенерация и нарушение нейрогенеза	+

5. Для ранней фазы радиационного повреждения головного мозга характерно:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	острая энцефалопатия	
б	лейкоэнцефалопатия, когнитивное снижение	
в	радиационный некроз	
г	синдром усталости/сомнолентности, фокальная энцефалопатия, псевдопрогрессирование	+

6. Какое инструментальное исследование позволяет дифференцировать лучевой некроз от опухолевого рецидива:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	КТ головного мозга	
б	ПЭТ-сканирование с использованием ¹¹ С-метионина	+
в	МРТ головного мозга	
г	остеосцинтиграфия	

7. Какой тест используется для оценки снижения когнитивных функций:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	тест Люшера	
б	тест на вербальное обучение Хопкинса	+
в	тест «Рисования часов»	
г	тест Мини-Ког	

8. Что относится к ранним отсроченным осложнениям при радиационном поражении спинного мозга:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поздняя миелопатия (прогрессирующий моторный и сенсорный дефицит)	
б	синдром нижнего моторного нейрона	
в	синдром Лермитта	+
г	кровоизлияния	

9. Что относится к поздним отсроченным осложнениям при радиационном поражении спинного мозга:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поздняя миелопатия (прогрессирующий моторный и сенсорный дефицит)	+
б	синдром нижнего моторного нейрона	+
в	синдром Лермитта	
г	кровоизлияния	+

10. Чем проявляется синдром мотонейронов передних рогов:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	симметричный вялый парапарез нижних конечностей с атрофией, фасцикуляциями, арефлексией	+
б	параплегия	
в	гиперрефлексия и мышечная слабость	
г	потеря проприоцепции или температурной чувствительности	

11. Чем характеризуется ранняя фаза РИФ при радиационном поражении нервов:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фиброзно-атрофическая фаза с недостаточной васкуляризацией с ретрактивным фиброзом	
б	организованная фиброзная фаза отложений внеклеточного матрикса	
в	бессимптомная префибротическая фаза с хроническим воспалением	+
г	повреждение микрососудов	

12. Что является механизмом повреждения черепных нервов:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	прямое повреждение аксонов	+
б	радиационно-индуцированный фиброз	+
в	лимфоцитарная инфильтрация	
г	апоптоз олигопрогениторных клеток	

13. Какой черепной нерв чаще всего поражается при лучевой терапии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	блуждающий	
б	зрительный	+
в	тройничный	
г	лицевой	

14. Что характерно для камптокормии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	атрофия шейно-лопаточных мышц в сочетании со слабостью мышц шейно-параспинальной области и плечевого пояса	
б	непроизвольное, локализованное дрожание нескольких мышц или связок внутри мышцы, недостаточные для перемещения сустава.	
в	асимметричная слабость диафрагмы	
г	нарушение позы, проявляющееся значительным непроизвольным наклоном туловища вперед	+

15. Дайте определение «Синдрома опущенной головы»:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	атрофия шейно-лопаточных мышц в сочетании со слабостью мышц шейно-параспинальной области и плечевого пояса	+
б	непроизвольное, локализованное дрожание нескольких мышц или связок внутри мышцы, недостаточные для перемещения сустава.	
в	асимметричная слабость диафрагмы	
г	нарушение позы, проявляющееся значительным непроизвольным наклоном туловища вперед	

16. Дайте определение миокимии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	атрофия шейно-лопаточных мышц в сочетании со слабостью мышц шейно-параспинальной области и плечевого пояса	
б	непроизвольное, локализованное дрожание нескольких мышц или связок внутри мышцы, недостаточные для перемещения сустава.	+
в	асимметричная слабость диафрагмы	
г	нарушение позы, проявляющееся значительным непроизвольным наклоном туловища вперед	

17. Характерным признаком радиационно-индуцированной плексопатии является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	камптокормия	
б	миокимия	+
в	«синдром опущенной головы»	
г	асимметричная слабость диафрагмы	

18. Что НЕ относится к цереброваскулярным осложнениям после лучевого лечения:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	васкулопатия	
б	инсульт	
в	кавернозная васкулопатия	
г	камптокормия	+

19. Какие препараты используются для медикаментозного лечения неврологических осложнений лучевой терапии:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ацикловир	
б	эналаприл	
в	перампенел	+
г	карбамазепин	+

20. Какие препараты используются для купирования болевого синдрома при неврологических осложнениях лучевой терапии:

Поле для выбора вариантов ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	прегабалин	+
б	трамадол	+
в	ибупрофен	
г	диклофенак	

Список литературы

1. Балканов А.С., Гаганов Л.Е., Поляков П.Ю., Качков И.А. Изменения сосудов головного мозга у пациентов с глиобластомой после лучевой терапии // Альманах клинической медицины. – 2005. – Т. 8. – С. 164-169.
2. Тятыков С.А., Гришко П.Ю., Багненко С.С. Магнитно-резонансная диффузия всего тела у пациенток с опухолевыми образованиями молочной железы // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69. – С. 98-99.
3. Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., Новик А.В., Проценко С.А. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2 // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – С. 304-314. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-304-314.
4. Ahluwalia M., Barnett G.H., Deng D. Laser ablation after stereotactic radiosurgery: a multicenter prospective study in patients with metastatic brain tumors and radiation necrosis // J. Neurosurg. – 2018. – Vol. 130. – P. 804-811
5. Allen J.C., Miller D.C., Budzilovich G.N., Epstein F.J. Brain and spinal cord hemorrhage in long-term survivors of malignant pediatric brain tumors: a possible late effect of therapy // J. Neurology. – 1991. – Vol. 41. – P. 148-150.
6. Andreou A., Sohaib A., Collins D.J., Takahara T., Kwee T.C., Leach M.O., MacVicar D.A., Koh D.M. Diffusion-weighted MR neurography for the assessment of brachial plexopathy in oncological practice // Cancer Imaging. – 2015. – Vol. 15(1). – P. 6. doi: 10.1186/s40644-015-0041-5. PMID: 25934632; PMCID: PMC4417248.
7. Asai A., Kawamoto K. Radiation-induced brain injury // Brain Nerve. – 2008. – Vol. 6. – P. 123-129.
8. Asai A., Matsutni M., Matsuda T. et al. Radiation-induced brain atrophy // Gan No Rinsho. – 1989. – Vol. 35. – P. 1325-1329.
9. Atkinson S., Li Y.Q., Wong C.S. Changes in oligodendrocytes and myelin gene expression after radiation in the rodent spinal cord // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol. 57. – P. 1093-1100.
10. Badakhshi H., Graf R., Bohmer D., Synowitz M., Wiener E., Bu-

dach V. Results for local control and functional outcome after linac-based image-guided stereotactic radiosurgery in 190 patients with vestibular schwannoma // *J. Radiat. Res.* – 2014. – Vol. 55. – P. 288-292.

11. Borruat F.X., Schatz N.J., Glaser J.S., Feun L.G., Matos L. Visual recovery from radiation-induced optic neuropathy. The role of hyperbaric oxygen therapy // *J. Clin. Neuroophthalmol.* – 1993. – Vol. 13. – P. 98-101.

12. Bowers D.C., Liu Y., Leisenring W. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the childhood cancer survivor study // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 5277-5282.

13. Brandsma D., Stalpers L., Taal W., Sminia P., van den Bent M.J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 453-461.

14. Breitbart W., Alici Y. Psychostimulants for cancer-related fatigue // *J. Natl Compr. Canc. Netw.* – 2010. – Vol. 8. – P. 933-942.

15. Brydoy M., Storstein A., Dahl O. Transient neurological adverse effects following low dose radiation therapy for early stage testicular seminoma // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol. 82. – P. 137-144.

16. Cai R., Barnett G.H., Novak E., Chao S.T., Suh J.H. Principal risk of peritumoral edema after stereotactic radiosurgery for intracranial meningioma is tumor-brain contact interface area // *Neurosurgery.* – 2010. – Vol. 66. – P. 513-522.

17. Chamberlain M.C., Eaton K.D., Fink J. Radiation-induced myelopathy: treatment with bevacizumab // *Arch Neurol.* – 2011. – Vol. 68. – P. 1608-1609.

18. Chang J.H., Chang J.W., Choi J.Y., Park Y.G., Chung S.S. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 74. – P. 226-230.

19. Chen J., Dassarith M., Yin Z., Liu H., Yang K., Wu G. Radiation induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: a review of new avenues in its management // *Radiat Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 128.

20. Cheung M., Chan A.S., Law S.C., Chan J.H., Tse V.K. Cognitive function of patients with nasopharyngeal carcinoma with and without temporal lobe radionecrosis // *Arch. Neurol.* – 2000. – Vol. 57. – P. 1347-1352.

21. Daigle J.L., Hong J.H., Chiang C.S., McBride W.H. The role of

tumor necrosis factor signaling pathways in the response of murine brain to irradiation // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61 – P. 8859-8865.

22. Danesh-Meyer H.V. Radiation-induced optic neuropathy // *J. Clin. Neurosci.* – 2008. – Vol. 15. – P. 95-100.

23. Davis P.C., Hoffman Jr. J.C., Pearl G.S., Braun I.F. CT evaluation of effects of cranial radiation therapy in children // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1986. – Vol. 147. – P. 587-592.

24. DeAngelis L.M., Delattre J.Y., Posner J.B. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases // *Neurology.* – 1989. – Vol. 39. – P. 789-796.

25. Delanian S., Lefaix J.L., Maisonobe T., Salachas F., Pradat P.F. Significant clinical improvement in radiation-induced lumbosacral polyradiculopathy by a treatment combining pentoxifylline, tocopherol, and clodronate (Pentoclo) // *J. Neurol. Sci.* – 2008. – Vol. 275. – P. 164-166.

26. Delanian S., Lefaix J.L., Pradat P.F. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors // *Radiother. Oncol.* – 2012. – Vol. 105. – P. 273-282.

27. Desai S.S., Paulino A.C., Mai W.Y., Teh B.S. Radiation-induced moyamoya syndrome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 65(4) – P. 1222. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.01.038. Epub 2006 Apr 19. PMID: 16626890.

28. El-Fayech C., Haddy N., Allodji R.S. Cerebrovascular diseases in childhood cancer survivors: role of the radiation dose to Willis circle arteries // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – Vol. 97. – P. 278-286.

29. Farooq O., Lincoff N.S., Saikali N., Prasad D., Miletich R.S., Mechtler L.L. Novel treatment for radiation optic neuropathy with intravenous bevacizumab // *J. Neuroophthalmol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 321-324.

30. Fein D.A., Marcus Jr. R.B., Parsons J.T., Mendenhall W.M., Million R.R. Lhermitte's sign: incidence and treatment variables influencing risk after irradiation of the cervical spinal cord // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol. 27. – P. 1029-1033.

31. Forquer J.A., Fakiris A.J., Timmerman R.D. Brachial plexopathy from stereotactic body radiotherapy in early-stage NSCLC: doselimiting toxicity in apical tumor sites // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 408-413.

32. Fouladi M., Gilger E., Kocak M. Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies // *J.*

Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 7152-7160.

33. Furby A., Behin A., Lefaucheur J.P. et al. Late-onset cervicospinal muscle atrophy and weakness after radiotherapy for Hodgkin disease: a case series // J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 81. – P. 101-104.

34. Gerard J.M. Franck N. Moussa Z. Hildebrand J. Acute ischemic brachial plexus neuropathy following radiation therapy // Neurology. – 1989. – Vol. 39. – P. 450-451.

35. Gikas P.D., Hanna S. Aston W. et al. Post-radiation sciatic neuropathy: a case report and review of the literature // World J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 6. – P. 130.

36. Johansson S., Svensson H., Larsson L.G., Denekamp J. Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients – a long-term follow-up // Acta Oncol. – 2000. – Vol. 39. – P. 373-382.

37. Kirkpatrick J.P., Van der Kogel A.J., Schultheiss T.E. Radiation dose-volume effects in the spinal cord // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – Vol. 76. – P. 42-49.

38. Komachi H., Tsuchiya K., Ikeda M., Koike R., Matsunaga T., Ikeda K. Radiation myelopathy: a clinicopathological study with special reference to correlation between MRI findings and neuropathology // J. Neurol. Sci. – 1995. – Vol. 132. – P. 228-232.

39. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy- and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment // Radiology. – 2000. – Vol. 217. – P. 377-384.

40. Levin V.A., Bidaut L., Hou P. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011. – Vol. 79. – P. 1487-1495.

41. Li Y.Q., Chen P., Jain V., Reilly R.M., Wong C.S. Early radiation-induced endothelial cell loss and blood-spinal cord barrier breakdown in the rat spinal cord // Radiat. Res. – 2004. – Vol. 161 – P. 143-152.

42. Lindberg K., Grozman V., Lindberg S. Radiation-induced brachial plexus toxicity after SBRT of apically located lung lesions // Acta Oncol. – 2019. – Vol. 58. – P. 1178-1186.

43. Liu C.Y., Yim B.T., Wozniak A.J. Anticoagulation therapy for radiation-induced myelopathy // Ann. Pharmacother. – 2001. – Vol. 35. – P. 188-191.

44. Lu L., Gong X., Liu Z., Wang D., Zhang Z. Diagnosis and operative treatment of radiation-induced brachial plexopathy // *Chin. J. Traumatol.* – 2002. – Vol. 5. – P. 329-332.

45. Mandell L.R., Walker R.W., Steinherz P., Fuks Z. Reduced incidence of the somnolence syndrome in leukemic children with steroid coverage during prophylactic cranial radiation therapy. Results of a pilot study // *Cancer.* – 1989. – Vol. 63 – P. 1975-1978.

46. Monje M.L., Mizumatsu S., Fike J.R., Palmer T.D. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 955-962.

47. Nordal R.A., Nagy A., Pintilie M., Wong C.S. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 target genes in central nervous system radiation injury: a role for vascular endothelial growth factor // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10 – P. 3342-3353.

48. Nordstrom M., Felton E., Sear K. Large vessel arteriopathy after cranial radiation therapy in pediatric brain tumor survivors // *J. Child. Neurol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 359-366.

49. Ohguri T., Imada H., Kohshi K. Effect of prophylactic hyperbaric oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67. – P. 248-255.

50. Panagiotakos G., Alshamy G., Chan B. Long-term impact of radiation on the stem cell and oligodendrocyte precursors in the brain // *PLoS ONE.* – 2007. – Vol. 2. – P. 588.

51. Pellmar T.C., Schauer D.A., Zeman G.H. Time- and dose-dependent changes in neuronal activity produced by X radiation in brain slices // *Radiat. Res.* – 1990. – Vol. 122. – P. 209-214.

52. Price R.A., Birdwell D.A. The central nervous system in childhood leukemia. III. Mineralizing microangiopathy and dystrophic calcification // *Cancer.* – 1978. – Vol. 42. – P. 717-728.

53. Psimaras D., Maisonobe T., Delanian S. et al. Radiation-induced late onset camptocormia // *J. Neurol.* – 2011. – Vol. 258(9). – P. 1723. doi: 10.1007/s00415-011-5997-x. Epub 2011 Mar 23.

54. Rottenberg D.A., Chernik N.L., Deck M.D., Ellis F., Posner J.B. Cerebral necrosis following radiotherapy of extracranial neoplasms // *Ann. Neurol.* – 1977. – Vol. 1. – P. 339-357.

55. Ruben J.D., Dally M., Bailey M., Smith R., McLean C.A., Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 65. – P. 499-508.
56. Schaub S.K., Tseng Y.D., Chang E.L. Strategies to mitigate toxicities from stereotactic body radiation therapy for spine metastases // *Neurosurgery.* – 2019. – Vol. 85. – P. 729-740.
57. Stewart F.A., Heeneman S., Te Poele J. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage // *Am. J. Pathol.* – 2006. – Vol. 168. – P. 649-658.
58. Tanguturi S.K., Alexander B.M. Neurologic complications of radiation therapy // *Neurol. Clin.* – 2018. – Vol. 36 – P. 599-625.
59. Tefft M., Mitus A., Schulz M.D. Initial high dose irradiation for metastases causing spinal cord compression in children // *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* – 1969. – Vol. 106. – P. 385-393.
60. Tsuyuguchi N., Sunada I., Iwai Y. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? // *J. Neurosurg.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1056-1064.
61. Ullrich N.J., Robertson R., Kinnamon D.D. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children // *Neurology.* – 2007. – Vol. 68. – P. 932-938.
62. Van der Kogel A.J. Radiation-induced damage in the central nervous system: an interpretation of target cell responses // *Br. J. Cancer Suppl.* – 1986. – Vol. 7. – P. 207-217.
63. Van der Sluis R.W., Wolfe G.I., Nations S.P. Post-radiation lower motor neuron syndrome // *J. Clin Neuromuscul. Dis.* – 2000. – Vol. 2. – P. 10-17.
64. Vellayappan B., Tan C.L., Yong C. Diagnosis and Management of Radiation Necrosis in patients with brain metastases // *Front. Oncol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 395.
65. Walker A.J., Ruzevick J., Malayeri A.A. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? // *Future Oncol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1277-1297.
66. Wang B., Zhao B., Zhang Y. Absolute CBV for the differentiation

of recurrence and radionecrosis of brain metastases after gamma knife radiotherapy: a comparison with relative CBV // Clin. Radiol. – 2018. – Vol. 73. – P. 751-758.

67. Wen, P.Y., Van den Bent M., Youssef G. RANO 2.0: Update to the Response Assessment in Neuro-Oncology Criteria for High- and Low-Grade Gliomas in Adults // J. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 41(33) – P. 5187-5199. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01059>.

68. Williamson R., Kondziolka D., Kanaan H., Lunsford L.D., Flickinger J.C. Adverse radiation effects after radiosurgery may benefit from oral vitamin E and pentoxifylline therapy: a pilot study // Stereotact. Funct. Neurosurg. – 2008. – Vol. 86. – P. 359-366.

69. Young D.F., Posner J.B., Chu F., Nisce L. Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases: results and complications // Cancer. – 1974. – Vol. 34. – P. 1069-1076.

ISBN 978-5-6048250-9-9



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 07.11.24
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.