

Шулешова Н.В.¹, Макшаков Г.С.^{1,2}, Тотолян Н.А.¹, Скоромец А.А.¹, Евдошенко Е.П.²

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ КАВЕРНОМЫ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», кафедра неврологии, г. Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» Санкт-Петербургский городской Центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, г. Санкт-Петербург, Россия

Множественные кавернозные мальформации бывают трудны для диагностики и лечения. Зачастую до момента разрыва с последующим кровоизлиянием в ткань головного мозга кавернозные мальформации практически не проявляют себя. Сочетание кавернозных мальформаций с рассеянным склерозом встречается крайне редко. Внезапное начало очаговых неврологических симптомов может напоминать обострение рассеянного склероза. Нами представлен редкий случай сочетания кавернозных мальформаций и рассеянного склероза у одного пациента, а также обзор литературы по этой проблеме. У мужчины, 22 года, без существенных соматических заболеваний внезапно развилось системное головокружение. При МРТ головного мозга было обнаружено кровоизлияние в мозжечок из кавернозной мальформации и очаги демиелинизации. Впоследствии у пациента имел место судорожный эпизод с повторными кровоизлияниями, по данным МРТ, а также другие неврологические нарушения, которые эффективно снимались с помощью пульс-терапии кортикостероидами. При повторных МРТ головного мозга определялись признаки диссеминации очагов демиелинизации во времени по критериям МакДональд (2010), характерные для рассеянного склероза. Был выявлен олигоклональный паттерн синтеза иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости. Мы считаем, что МРТ и применение импульсных последовательностей SWI и T1 с контрастом могут объективизировать и дифференцировать проявления двух патологических процессов. Отдельную сложность представляет невозможность радикального хирургического лечения при множественных кавернозных мальформациях, что обуславливает важность поиска патогенетической фармакотерапии. Лекарственная терапия может быть использована для премедикации перед оперативным удалением и в качестве самостоятельного метода лечения. В статье рассмотрены возможности применения статинов, кортикостероидов, бета-адреноблокаторов и ингибиторов фактора роста эндотелия для лечения множественных кавернозных мальформаций.

Ключевые слова: кавернозные мальформации; рассеянный склероз; SWI; олигоклональные иммуноглобулины; VEGF.

Для цитирования: Шулешова Н.В., Макшаков Г.С., Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Евдошенко Е.П. Множественные церебральные каверномы и рассеянный склероз. *Неврологический журнал* 2017; 22 (5): 252–258 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-5-252-258>.

Для корреспонденции: Макшаков Глеб Сергеевич, врач-невролог Городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний г. Санкт-Петербург, СПбГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», аспирант кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», e-mail: gleb.makshakov@gmail.com.

Shuleshova N.V.¹, Makshakov G.S.^{1,2}, Totolyan N.A.¹, Skoromets A.A.¹ and Evdoshenko E.P.²

MULTIPLE CEREBRAL CAVERNOUS MALFORMATIONS AND MULTIPLE SCLEROSIS

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Neurology Department, 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.Petersburg, Russian Federation

²City Center of Multiple Sclerosis and other autoimmune diseases, State Budgetary Institution of Healthcare City Clinical Hospital #31, 197110, 3 Dinamo av., Saint-Petersburg, Russian Federation

Multiple cavernous malformations present a serious problem for diagnosis and treatment. Quite often, cavernous malformations don't show any symptoms until the moment of rupture with subsequent bleeding into the brain parenchyma. A combination of cavernous malformations with multiple sclerosis is extremely rare. The sudden beginning of focal neurologic symptoms can remind the exacerbation of multiple sclerosis that demands the administration of corticosteroids. We present an exceptional case of a combination of multiple cavernous malformations and multiple sclerosis in one patient, and the review of literature on this issue. The male 22-year-old patient with unremarkable previous medical history suddenly experienced the vertigo. Cerebellar hemorrhage from the cavernous malformation was disclosed. At the same time, demyelination lesions were defined. During next several years, the patient experienced the convulsive episode with concomitant hemorrhages revealed by MRI. Also, there were several episodes with successful treatment with pulse corticosteroids. Signs of dissemination in time according to McDonald 2010 criteria for multiple sclerosis were revealed on subsequent MRIs. Oligoclonal pattern of immunoglobulin synthesis was revealed in the cerebrospinal fluid. We consider such impulse sequences as SWI and T1 with contrast enhancement to be used for differential diagnosis of neurological episodes in this patient. The impossibility of radical surgical treatment of multiple cavernous malformations is a serious problem that requires new studies of a pathogenetic pharmacotherapy. It can be used either as a premedication before surgery or as an independent option in the treatment of malformations. In this article we review possibilities of statins, corticosteroids, beta-blockers and vascular endothelium growth factor inhibitors for the treatment of multiple cavernous malformations.

Keywords: cavernous malformations; multiple sclerosis; SWI, oligoclonal immunoglobulins, VEGF.

For citation: Shuleshova N.V., Makshakov G.S., Totolyan N.A., Skoromets A.A., and Evdoshenko E.P. Multiple cerebral cavernous malformations and multiple sclerosis. *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2017; 22 (5): 252–258 (Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-5-252-258>.

For correspondence: *Gleb Makshakov*, MD, neurologist of the City Center of Multiple Sclerosis and other autoimmune diseases of Saint-Petersburg, SBIH «City Clinical Hospital #31», PhD student at the Neurology Department of FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, e-mail: gleb.makshakov@gmail.com

Information about authors:

Shuleshova N.V., <http://orcid.org/0000-0002-1880-3122>

Makshakov G.S., <http://orcid.org/0000-0001-6831-0441>

Totolyan N.A., <http://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

Skoromets A.A., <http://orcid.org/0000-0002-5884-3110>

Evdoshenko E.P., <http://orcid.org/0000-0002-8006-237X>

Contribution: N. Shuleshova and G. Makshakov performed data acquisition and analysis and wrote the paper, N. Totolyan, A. Skoromets and E. Evdoshenko made significant contributions in writing and editing of this paper.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study was supported with the research grant from the Russian Science Foundation (project #16-15-10203).

Received 05.06.17
Accepted 27.08.17

Введение

Сосудистые мальформации центральной нервной системы (ЦНС) подразделяются на капиллярные венозные ангиомы (телеангиэктазии), кавернозные мальформации, венозные ангиомы и артериовенозные мальформации.

Кавернозные мальформации (КМ) представляют собой наиболее часто встречающиеся сосудистые новообразования головного мозга, которые могут выявляться в любом возрасте как случайные находки или быть причиной серьёзных неврологических нарушений. Их распространенность в общей популяции составляет 0,5% [1]. Наиболее часто КМ обнаруживаются в возрасте от 20 до 50 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 1:1 [2]. Морфологически КМ состоят из патологических полостей (каверн), заполненных кровью и разделённых между собой тонкими перегородками (трабекулами), состоящими только из эндотелия. Возможно просачивание крови через сосудистые стенки каверном вследствие недостаточного количества плотных контактов из-за дефектов белка эластина, а также из-за отсутствия поддержки со стороны прилегающего в норме слоя гладкомышечной мускулатуры [3]. Супратенториальное расположение имеют 85% КМ, инфратенториальное – 15% и крайне редко (5%) – спинальное. Кавернома мозга также может располагаться в стволе головного мозга, подкорковых ядрах и таламусе, кортикально/субкортикально, в области мозолистого тела и крайне редко – в веществе мозжечка и IV желудочке. Примерно в 10–15% случаев КМ может иметь множественное расположение, и в 75% случаев это связано с аутосомно-доминантным наследованием вследствие мутаций в различных генах на хромосомах 7q, 7p, и 3p (гены церебральной кавернозной мальформации (CCM): *CCM1 (KRIT1)*, *CCM2 (MGC4607)*, *CCM3 (PDCD10)* [4, 5].

Клинически КМ могут протекать бессимптомно, вызывать головные боли (10%) и/или различные неврологические симптомы (15%) в виде эпилептических припадков (55%), которые могут привести к формированию фармакорезистентной эпилепсии, двигательных или чувствительных расстройств, ухудшению зрения, поражению отдельных череп-

ных нервов и других нарушений, иногда напоминая проявления рассеянного склероза [6]. Самое тяжёлое осложнение клинического течения каверномы – кровоизлияние в ткань мальформации и окружающее вещество мозга (до 32% случаев, в среднем 0,8–3,1% в год) [7, 8]. В семейных случаях кровоизлияния, которые приводят к резкому ухудшению состояния больного и развитию тяжёлых неврологических нарушений и даже летальному исходу, развиваются в 6 раз чаще, чем в спорадических.

В 2013 г. V. Bascarevic и соавт. описали случай фармакорезистентной формы эпилепсии у 45-летнего мужчины, наблюдавшегося в течение 10 лет. У этого пациента была выявлена кавернома медиобазальных отделов правой височной доли в сочетании с рассеянным склерозом [9]. После частичного хирургического удаления передних отделов правой височной доли припадки прекратились, однако развился грубый мнестический дефицит. Других сообщений в литературе о сочетании рассеянного склероза и кавернозных мальформаций нам найти не удалось.

Основной метод диагностики – МРТ, особенно с применением импульсной последовательности T2-ВИ GRE (англ. – gradient recalled echo), при которой выявляется характерная для кавернозной ангиомы картина свежих кровоизлияний и участков накопления гемосидерина (гипоинтенсивные зоны при GRE). Другая импульсная последовательность МРТ – susceptibility-weighted imaging (SWI) – может выявить КМ без предшествующего кровоизлияния [5]. В последних работах приводятся данные о превосходстве импульсной последовательности SWI над GRE для диагностики КМ [10–12]. Примечательно, что, в отличие от артериовенозной мальформации, кавернома не визуализируется при ангиографическом исследовании. В некоторых работах диффузионно-тензорная трактография и функциональная МРТ используются во время оперативного лечения КМ [5, 13].

В лечении КМ применяют хирургические методы: удаление с помощью микрохирургических техник или использование гамма-ножа при хирургически малодоступных или множественных КМ [14]. В работе S. Eisa-Beygi и соавт. было показано, что фар-

макологическое ингибирование 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы статинами может быть эффективным подходом для предотвращения индуцированной каверномами сосудистой нестабильности и внутримозговой геморрагии – симптома-статин в эксперименте эффективно восстанавливает функцию эндотелиального барьера [15]. Авторы считают, что лечение статинами может быть альтернативным методом применению радиохирургии. А. Biffi и соавт. показали, что предварительное использование статинов приводит к более благоприятным исходам интракраниальной геморрагии и снижению уровня летальности [16].

Клинический случай

У больного 22 лет, без предшествующих заболеваний или отягощённой наследственности, но с хроническими интоксикациями (курение, периодическое употребление алкоголя), внезапно развилась общая слабость, головокружение, повторная рвота и профузная потливость без лихорадки. Схематически история болезни пациента представлена на рис. 1 (см. 3-ю полосу обложки). Больной был госпитализирован в стационар через 2 дня. При неврологическом осмотре обнаружены асимметрия носогубных складок за счёт сглаженности справа, интенционный тремор и дисметрия в правой руке, в позе Ромберга

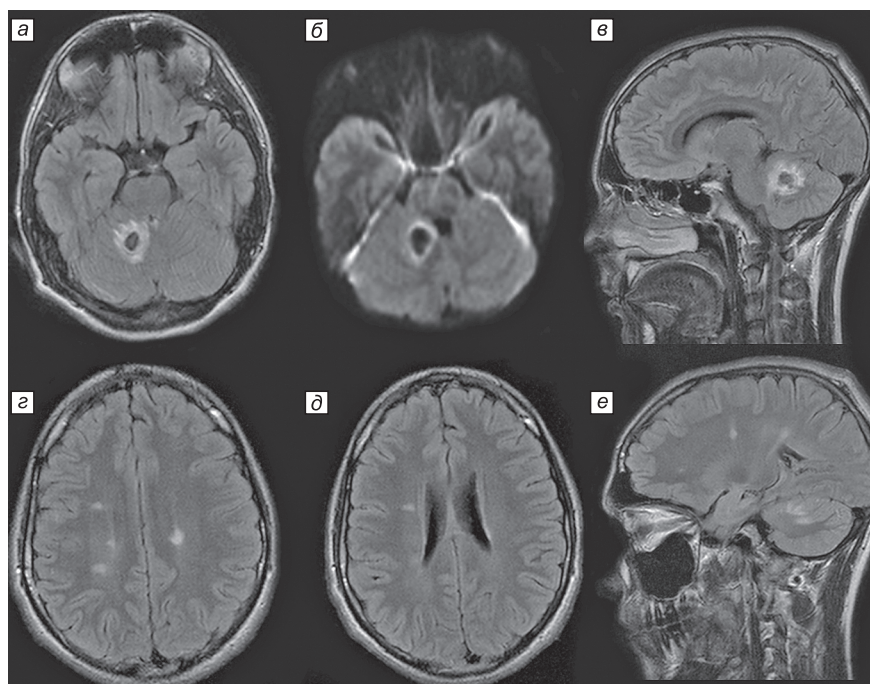


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента в момент дебюта симптомов.

а–в: магнитно-резонансные признаки кавернозной мальформации; г–е: очаги демиелинизации.

Fig.2. Patient's head MRI at the time of the symptoms' onset.

а–с: MRI signs of cavernous malformations; d–e: demyelinating lesions.

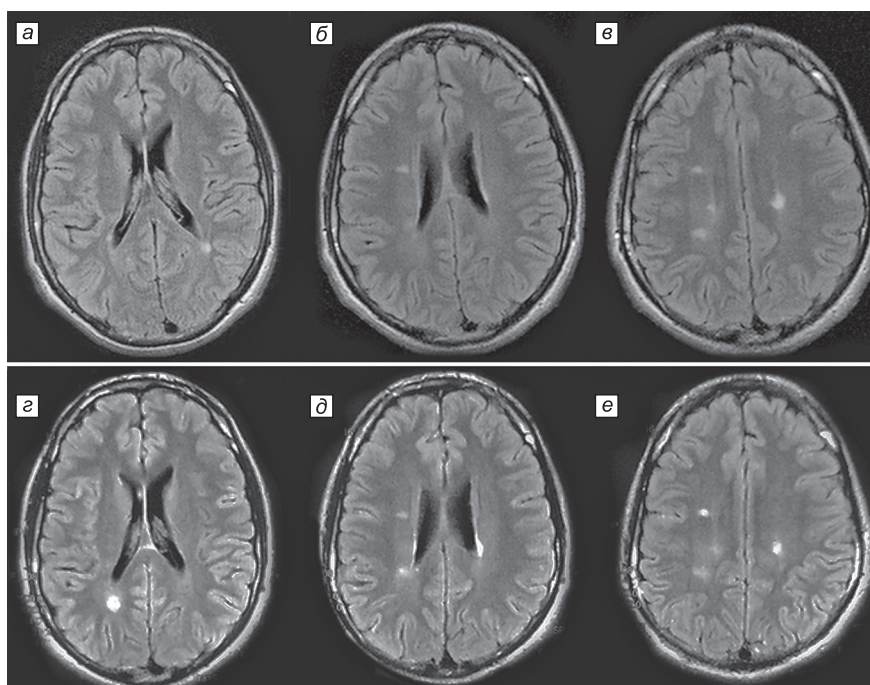


Рис. 3. Динамика очагов демиелинизации при сравнении МРТ, 2010 и 2011 гг. а–в: МРТ, 2010 г.; г–е: МРТ, 2011 г.

Fig. 3. The comparison of dynamics of MRI lesions from 2010 to 2011.

а–с: 2010 year MRI scans; d–e: 2011 year MRI scans.

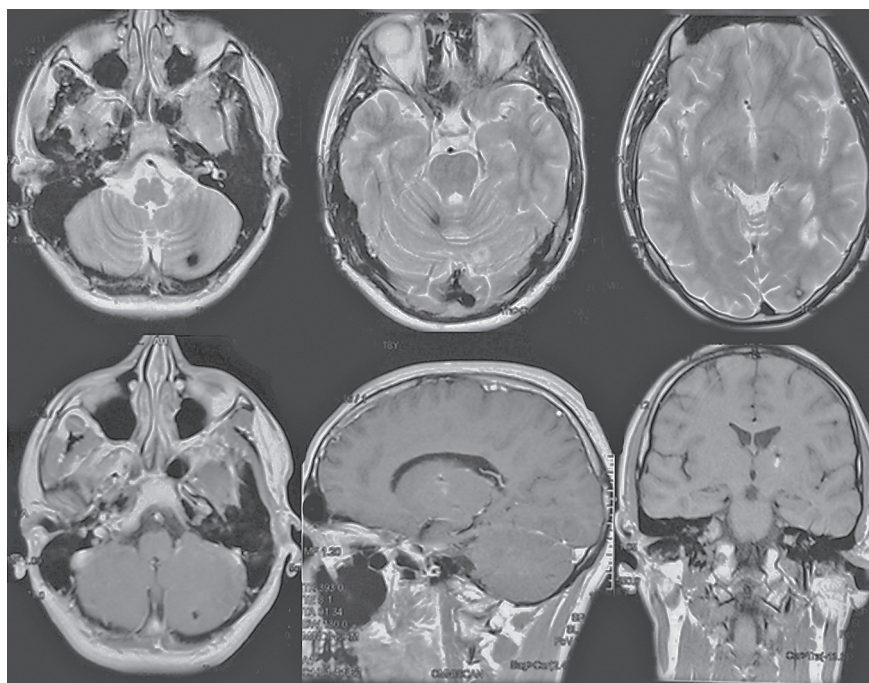


Рис. 4. Признаки отрицательной динамики в виде появления новых кавернозных мальформаций на МРТ, 2011 г.
Fig. 4. Signs of negative dynamics on MRI in 2011 showing new cavernous malformations.

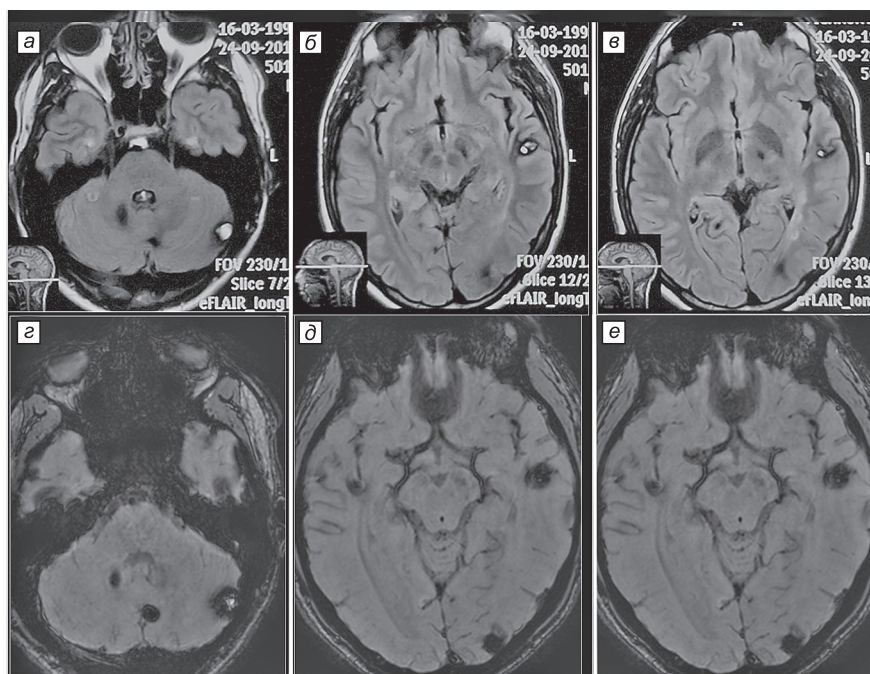


Рис. 5. МР-признаки новых кавернозных мальформаций, совпадающие с появлением генерализованного судорожного синдрома.

a–в: кавернозные мальформации, выявленные с помощью импульсной последовательности Fluid attenuated inversion-recovery (FLAIR), а также очаги демиелинизации в белом веществе; *г–е:* более отчётливое выявление некоторых кавернозных мальформаций с помощью импульсной последовательности SWI.

Fig. 5. MRI signs of new cavernous malformations, coinciding with generalized seizure episode.

a–c: cavernous malformations, revealed with Fluid attenuated inversion-recovery (FLAIR) impulse sequence, and new demyelinating lesions in the white matter; *d–e:* increased sensitivity of cavernous malformation detection using Susceptibility-weighted image (SWI) impulse sequence.

отклонялся влево, парезов и расстройств чувствительности нет. При МРТ головного мозга выявлена кавернозная мальформация правого полушария мозжечка и очаги демиелинизации перивентрикулярно в обоих полушариях мозга (рис. 2).

Диагноз КМ не вызывал на тот момент сомнений, однако очаги демиелинизации не позволяли однозначно трактовать их как проявление рассеянного склероза, поскольку не выполнялись критерии Barkhof [17]. Пациент был госпитализирован в неврологическое отделение. Рутинные лабораторные исследования крови патологии не выявили. Исследование

цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на олигоклональные иммуноглобулины, свободные легкие цепи иммуноглобулинов для оценки очагов демиелинизации на тот момент не проводилось. Больной был выписан с улучшением. На контрольной МРТ головного отмечалось уменьшение зоны перифокального отёка вокруг области каверномы. При этом отмечено появление нескольких новых очагов демиелинизации паравентрикулярно и субкортикально (рис. 3).

Пациент не предъявлял новых жалоб. При повторной МРТ головного мозга через 1 год и 2 мес от начала заболевания на фоне клинической стабили-

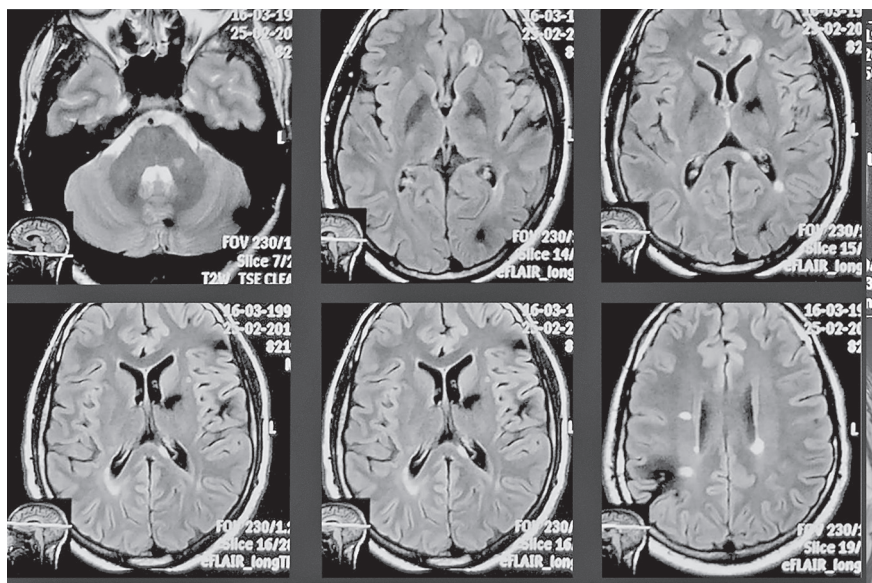


Рис. 6. Отрицательная динамика в виде появления новых очагов демиелинизации у переднего рога левого бокового желудочка и новых кавернозных мальформаций.

Fig.6. Negative dynamics showing new demyelinating lesions at the anterior horn of the left lateral ventricle and new cavernous malformations.

зации процесса были обнаружены новые очаги поражения в левом полушарии мозжечка, левой ножке мозга, левом таламусе, гипointенсивные на T1-ВИ, характерные для КМ (рис. 4). МР-ангиография (МРА) – патологии не выявила.

Через 1,5 года плановая госпитализация при стабильной клинической картине. Произведена люмбальная пункция, в ЦСЖ – нормальный цитоз, белок 0,555 г/л, олигоклональные полосы положительные, 2-й тип; в сыворотке крови исследование спектра ревматических заболеваний (антинуклеарный фактор, антитела к бета-2-гликопротеину, антикардиолипиновые антитела, АНЦА) – отрицательно; картина глазного дна в норме; МРА – без патологических изменений. В качестве конкурирующего было диагностировано демиелинизирующее заболевание ЦНС неуточнённое, радиологически изолированный синдром.

Через 1 год и 10 мес от появления первых признаков заболевания у больного внезапно развились генерализованные эпилептические припадки, в связи с чем он вновь был госпитализирован. На ЭЭГ выявлены диффузные ирритативные изменения и редуцированная пароксизмальная активность. При МРТ головного мозга обнаружены множественные сосудистые очаги поражения в мозжечке и обоих полушариях мозга, особенно хорошо видимые в режиме SWI (рис. 5). В некоторых КМ определялись гиперинтенсивные участки свежих кровоизлияний.

Повторный эпизод генерализованных приступов развился приблизительно ещё через год. Начата противосудорожная терапия карбамазепином 200 мг 2 раза в день. На МРТ выявлены как новые КМ, так и новые перивентрикулярные очаги демиелинизации без признаков накопления контрастного вещества (рис. 6).

Через 3,5 года от начала болезни подостро развилась неловкость и онемение в левой руке. На МРТ головного мозга выявлены новые очаги демие-

елинизации с признаками активности (накопление гадолиния 2 очагами). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно № 3 с положительным эффектом. На основании наличия критериев диссеминации в пространстве и времени был диагностирован рассеянный склероз, достоверный по критериям McDonald (2010), рекомендовано обращение в Городской центр рассеянного склероза. Пациент не выполнил рекомендации и за помощью не обращался.

Еще через полгода остро развилась слабость в правой ноге. При СКТ головного мозга выявлено кровоизлияние в левую височную долю (данные не представлены). Постепенно в течение недели центральный правосторонний нижний монопарез частично регрессировал на фоне неспецифического лечения. От рекомендованного радиохирургического лечения множественных КМ и лечения по поводу рассеянного склероза и наблюдения пациент отказался.

Обсуждение

КМ проявляются появлением одиночных или множественных участков поражения сосудистого русла головного мозга. Для спорадической формы более характерно наличие одной КМ. Семейные случаи КМ составляют, по разным данным, 30–60% этого заболевания [5]. Для них характерна большая встречаемость множественных КМ и появление новых КМ в течение жизни. В семейном анамнезе не зафиксированы кавернозные мальформации.

Рассеянный склероз был подтверждён развитием обострения, купированного пульс-терапией кортикостероидами, наличием критериев диссеминации в пространстве и во времени, а также обнаружением в ЦСЖ олигоклонального иммуноглобулина. КМ были подтверждены клинически и с помощью методов нейровизуализации. Сложность проведения дифференциальной диагностики у данного пациен-

та была обусловлена схожей картиной проявлений обоих заболеваний, что также отмечали некоторые авторы [6]. В клинической картине доминировали признаки, более характерные для КМ: появление церебральных очаговых неврологических симптомов, а позже – генерализованных эпилептических припадков, которые совпадали с кровоизлиянием из каверномы височной доли. Однако также наблюдалось рецидивирующе-ремиттирующее течение болезни с эффективностью пульс-терапии кортикостероидами, характерное для рассеянного склероза. Эффективность пульс-терапии кортикостероидами также может быть связана с регрессом перифокального отека вокруг зоны мальформации, а не подавлением аутоиммунного воспаления. Этот эффект используется для подготовки пациентов перед микрохирургическим вмешательством для удаления КМ [5]. Выбор терапевтической тактики в случае каждого нового эпизода неврологического дефицита должен быть основан на анализе многих параметров: клинических проявлений, данных за активность рассеянного склероза (новые и контрастные очаги на МРТ), за новые кровоизлияния на МРТ.

Визуализация головного мозга с использованием импульсной последовательности SWI представляется нам наиболее чувствительной для определения свежих кровоизлияний, кальцинатов и КМ без микрокровоизлияний. Для выявления активных очагов демиелинизации в период клинических проявлений требуется МР-исследование с применением импульсной последовательности T1 ВИ с внутривенным введением контрастного вещества. Использование этих последовательностей имеет ряд ограничений. Далеко не все контрастные очаги демиелинизации дают клинические проявления при рассеянном склерозе. Этот факт нашёл отражение в последних диагностических критериях РС [17]. МРТ в режиме SWI рутинно не используется из-за длительности протокола исследования (примерно 5–10 мин) [10]. Однако чувствительность этой последовательности выше в сравнении с ранее используемым T2 GRE, что доказывает необходимость её включения в протокол исследования пациентов с КМ.

Таким образом, только анализ максимально большего количества данных в случае ухудшения состояния пациента может помочь при проведении дифференциального диагноза этого состояния.

Сложность потенциального нейрохирургического лечения заключается в наличии множественных КМ. Лечение возможно с помощью микрохирургического вмешательства или стереотаксической радиохирургии. Метод должен быть выбран исходя из доступности зоны КМ. Пациенту в данном случае требуется оперативное удаление наиболее клинически значимых КМ в связи с риском тяжёлого неврологического дефицита, а также подбор адекватной противосудорожной терапии. Лекарственная терапия может приводить к исчезновению КМ лишь в 1–2% случаев, поэтому этот метод применим в качестве подготовительного этапа к хирургическому методу лечения КМ. Ряд авторов,

как уже отмечалось, рассматривают терапию статинами, применяемую для стабилизации мембран КМ. У данного пациента в связи с множественным поражением этот метод мог бы быть применён, однако клинических исследований, подтверждающих его эффективность, на сегодняшний момент явно недостаточно. В качестве медикаментозной терапии также применяют: пропранолол, который способствует сужению сосудов гемангиомы (в результате блокирования действия сосудорасширяющих факторов), уменьшает образование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирует процесс разрушения капилляров гемангиомы и замещения их рубцовой тканью; преднизолон, действие которого обусловлено активацией образования рубцовой ткани в области гемангиомы, в результате чего происходит сжатие капилляров, кровотоки по ним прекращаются, они запустевают и разрушаются, замещаясь рубцовой тканью, и викристин, чьё действие обусловлено блокированием процессов деления клеток, в результате чего замедляется и прекращается рост гемангиомы, однако этот препарат обладает массой побочных эффектов и назначается только при неэффективности других медикаментов.

В последнее время опубликован ряд работ, демонстрирующих связь фактора роста эндотелия сосудов (англ. Vascular endothelial growth factor – VEGF) – сигнального белка, вырабатываемого клетками для стимулирования васкулогенеза, с белками группы Cerebral Cavernous Malformations (CCM) [18, 19]. Мутации в генах *CCM1*, *CCM2* и *CCM3* могут способствовать нарушениям в сигнальных путях VEGF, росту кавернозных мальформаций и других патологий сосудов. В нескольких работах показана эффективность терапии противоопухолевыми препаратами – ингибиторами VEGF (бевацизумаб, сорафениб) в терапии сосудистых мальформаций, таких как кавернозные гемангиомы печени [20], церебральные гемангиомы [21] и КМ вследствие воздействия радиационной терапии [22]. В ряде случаев терапия бевацизумабом рассматривается как подготовительный этап перед радикальным хирургическим вмешательством с целью уменьшения размеров мальформации [23]. К сожалению, встречаемые в литературе описания редки и отсутствует единый подход к медикаментозному лечению пациентов с множественными КМ. В представленном нами случае терапия ингибиторами VEGF (бевацизумаб, адалимумаб, сорафениб) может быть рассмотрена в качестве одного из возможных вариантов ввиду множественного прогрессирующего поражения головного мозга кавернозными мальформациями, в связи с чем хирургическое вмешательство рискованно и травматично.

В случае выбора терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), для лечения РС следует избегать назначения препаратов группы рекомбинантного интерферона бета, поскольку препараты этой группы могут увеличить риск новых эпилептических приступов. Нами не было найдено данных о влиянии других ПИТРС на течение КМ.

Конфликт интересов: авторы статьи не имеют потенциального конфликта интересов

Финансовая поддержка: Исследование проведено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10203).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rigamonti D., Drayer B.P., Johnson P.C., Hadley M.N., Zabramski J., Spetzler R.F. The MRI appearance of cavernous malformations (angiomas). *J. Neurosurg.* 1987; 67(4): 518–24.
2. Denier C., Labauge P., Bergametti F., Marchelli F., Riant F., Arnoult M. et al. Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Ann. Neurol.* 2006; 60(5): 550–6.
3. Hauptman J., Mofitakhar P., Dadour A., Malkasian D., Martin N. Advances in the biology of cerebral cavernous malformations. *Surg. Neurol. Int.* 2010; 1: 61.
4. Li D., Whitehead K. Evaluating strategies for the treatment of cerebral cavernous malformations. *Stroke.* 2010; 41(Suppl. 10): S92–4.
5. Mouchtouris N., Chalouhi N., Chitale A., Starke R., Tjoumakaris S., Rosenwasser R. et al. Management of cerebral cavernous malformations: From diagnosis to treatment. *Scientific World Journal.* 2015; 2015: 808314.
6. Cader M., Winer J.B. Lesson of the week: Cavernous haemangioma mimicking multiple sclerosis. *BMJ.* 1999; 318(7198): 1604–5.
7. Robinson J., Awad I., Little J. Natural history of the cavernous angioma. *J. Neurosurg.* 1991; 75(5): 709–14.
8. Moriarity J., Wetzel M., Clatterbuck R., Javedan S., Sheppard J., Hoenig-Rigamonti K. et al. The Natural history of cavernous malformations: A prospective study of 68 patients. *Neurosurgery.* 1999; 44(6): 1166–71.
9. Bascarevic V., Vojvodic N., Ristic A., Zovic L., Parojcic A., Stojavljevic N. et al. Epilepsy surgery outcome in temporal lobe cavernoma and multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013; 115(10): 2178–81.
10. Sparacia G., Speciale C., Banco A., Bencivinni F., Midiri M. Accuracy of SWI sequences compared to T2*-weighted gradient echo sequences in the detection of cerebral cavernous malformations in the familial form. *Neuroradiol. J.* 2016; 29(5): 326–35.
11. de Champfleury N., Langlois C., Ankenbrandt W., LeBars E., Leroy M., Duffau H. et al. Magnetic resonance imaging evaluation of cerebral cavernous malformations with susceptibility-weighted imaging. *Neurosurgery.* 2011; 68(3): 641–7.
12. deSouza J., Domingues R., Cruz L., Domingues F., Iasbeck T., Gasparetto E. Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: A comparison with T2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29(1): 154–8.
13. Gross B., Lin N., Du R., Day A. The natural history of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg. Focus.* 2011; 30(6): E24.
14. Nagy G., Kemeny A.A. Stereotactic radiosurgery of intracranial cavernous malformations. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2013; 24(4): 575–89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2013.05.004>
15. Eisa-Beygi S., Wen X.Y., Macdonald R.L. A call for rigorous study of statins in resolution of cerebral cavernous malformation pathology. *Stroke.* 2014; 45(6): 1859–61.
16. Biffi A., Devan W.J., Anderson C.D., Ayres A.M., Schwab K., Cortellini L. et al. Statin use and outcome after intracerebral hemorrhage. Case-control study and meta-analysis. *Neurology.* 2011; 76(18): 1581–8.
17. Polman C., Reingold S., Banwell B., Clanet M., Cohen J., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011; 69(2): 292–302.
18. Kim J. Introduction to cerebral cavernous malformation: a brief review. *BMB Rep.* 2016; 49(5): 255–62.
19. Retta S.F., Glading A.J. Oxidative stress and inflammation in cerebral cavernous malformation disease pathogenesis: Two sides of the same coin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016; 81(Pt. B): 254–70.
20. Mahajan D., Miller C., Hirose K., McCullough A., Yerian L. Incidental reduction in the size of liver hemangioma following use of VEGF inhibitor bevacizumab. *J. Hepatol.* 2008; 49(5): 867–70.
21. Yeo K., Puscasiu E., Keating R., Rood B. Durable response of intracranial cellular hemangioma to bevacizumab and temozolomide. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2013; 11(6): 682–6.
22. Aguilera D., Tomita T., Goldman S., Fangusaro J. Incidental resolution of a radiation-induced cavernous hemangioma of the brain following the use of bevacizumab in a child with recurrent medulloblastoma. *Pediatr. Neurosurg.* 2010; 46(4): 303–7.
23. Vernimmen F.J.A.I. Vascular endothelial growth factor blockade: a potential new therapy in the management of cerebral arteriovenous malformations. *J. Med. Hypotheses Ideas.* 2014; 8: 57–61.