

На правах рукописи

МЕДЯНИК
ИГОРЬ АЛЕКСАНДРОВИЧ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ
ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА
(клинико-экспериментальное исследование)

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
Диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт Петербург
2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Фраерман Александр Петрович

Официальные оппоненты: Парфенов Валерий Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУ
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе».

Данилов Валерий Иванович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета
повышения квалификации и профессиональной
переподготовки специалистов, ГБУЗ ВПО
«Казанский государственный медицинский
университет» МЗ РФ

Пицхелаури Давид Ильич
доктор медицинских наук, заведующий 7
нейрохирургическим отделением института
нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ час на заседании
диссертационного совета Д208.054.02 при ФГБУ «Северо-Западный федеральный
медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России
(191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке «РНХИ им.
проф. А.Л. Поленова»

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор, Иванова Наталья Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

За последние десятилетия применение высокотехнологичных хирургических методик, лучевой терапии и химиотерапии при лечении глиобластом позволило увеличить продолжительность жизни больных, однако пределы выживания ограничиваются 12,2-14,6 мес., редко достигая 18,2 мес. и более [Г.Л. Кобяков, 2011; 2014; В.Е. Олюшин и др., 2012, 2014; А.Ю. Улитин и др., 2014; J. Perry et al., 2012; G. Minniti et al., 2014; J.P. Almeida et al., 2015]. Это обосновывает поиск новых подходов к лечению злокачественных опухолей головного мозга.

Лечение любой патологии напрямую зависит от эффективности диагностики. Актуальность ранней диагностики ОГМ определяется несколькими причинами. Этим заболеванием страдает преимущественно трудоспособная часть населения. Первичные опухоли ЦНС находятся на третьем месте по причинам смертности в возрасте от 15 до 35 лет и втором месте у детей до 15 лет [Г.Е. Труфанов и др., 2005; А.Ю. Улитин и др., 2014; Д.Е. Мацко, 2015]. Опухоли головного мозга нередко распознаются на поздних стадиях, так как большинство существующих методов инструментальной диагностики в основном применяются, когда опухоли достигают клинически значимых размеров.

На сегодня основным методом в комплексном лечении больных ЗОГМ, признается хирургический [Д.И. Пицхелаури и др., 2015; В.А. Черехаев и др., 2013; А.Н. Коновалов 2012; Б.В. Гайдар, В.Е., Парфенов и др., 2011; В.Е. Парфенов и др., 2010; Y.M. Li et al., 2015]. Однако, несмотря на постоянное совершенствование методов интраоперационной диагностики до конца нерешенной является проблема выявления и удаления множественных опухолей головного мозга и интраоперационное определение границ опухолей [С.Е. Горайнов и др., 2014; В.И. Данилов и др., 2012; R.R. R. Garlapati et al., 2014]. Оперативные вмешательства при ЗОГМ выполняются неоднократно [L. Chaichana et al., 2013; A. Ortega et al., 2016]. Это повышает риск образования оболочечно-мозговых рубцов, усложняющих повторные оперативные вмешательства. Активно изучается метод ФДТ в лечении ЗОГМ, но он имеет свои ограничения и осложнения [А.К. Varma, P.J. Muller, 2008; Н. Kostron et al., 2006]. Поэтому совершенствование данных методик сохраняет свою актуальность.

До сих пор проведение адъювантных методов терапии основано на эмпирическом подходе. Так, назначение лучевой терапии в послеоперационном периоде рекомендуется проводить через 2-6 недель после операции, химиотерапию 1 раз в 2-8 недели в количестве 6-10 раз, в зависимости от вида химиотерапии [М.М. Константинова 2002; M. Ziu et al., 2015]. Выбор тактики лечения больных ЗОГМ в послеоперационном периоде осложняется отсутствием надежных прогностических критериев показаний к проведению химиотерапии и оценки эффективности лечения.

Важными причинами неутешительных результатов лечения ЗОГМ является их резистентность к химио-лучевой терапии и наличие ГЭБ [S. Adams et al., 2012; D. Lau et al., 2014]. Поэтому поиск новых методик и веществ, способных повысить проницаемость ГЭБ и чувствительность опухолей к химиотерапии, сохраняют свою актуальность и на сегодняшний день.

Степень разработанности темы исследований

С целью выявления биомаркеров опухолей головного мозга и быстрой оценки эффективности химиотерапии проводятся исследования разных микроРНК в плазме крови [С.А. Tumilson et al., 2014; M.G. Best et al., 2015; J.M. Kros et al., 2015; X. Yue et al., 2016]. Авторами отмечается четкая корреляция между уровнем микроРНК и степенью анаплазии глиом, изменением их содержания в послеоперационном периоде или в результате химиотерапии. Выявлена высокая чувствительность и специфичность метода при дифференциальной диагностике наличия злокачественных и доброкачественных опухолей у больных и у контрольной группы без опухолей [С. Yang et al., 2012; С.А. Tumilson et al., 2014; R. Zhang et al., 2016].

Вместе с тем, следует отметить, что опухоли Grade IV и III – быстрорастущие с постоянно меняющимся генотипом, что приводит к множественным мутациям и, соответственно, изменениям структурных компонентов опухолевых клеток. Следовательно, прогностическая ценность единичных показателей довольно низкая. Известно, что метод ИКС позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять не только разные РНК, белки, но и жиры, и углеводы в сыворотке крови. Было показано, что опухолевый процесс меняет ИК-спектры многих органических молекул [Г.Б. Толсторожев и др., 2009; R. Noreen et al., 2011; A.L. Stelling et al., 2013]. Их можно идентифицировать с помощью каталога стандартных спектров [A.D. Meade et al.,

2007; M.J. Baker et al., 2008; Z. Movasaghi et al., 2008; G. Bellisola et al., 2012]. Известны единичные исследования применения ИКС в качестве биомаркеров глиом. Авторам удалось дифференцировать глиомы низкой и высокой степени анаплазии от нормы с чувствительностью и специфичностью в 100.00% и 95.83% соответственно [J.R. Hands et al., 2013; 2014; 2016].

В хирургии ЗОГМ активно совершенствуются диагностические интраоперационные технологии: ультразвуковые, навигационные системы, спектроскопические, флуоресцентные методики, однако все они имеют ограничения [N. Haberland et al., 2000; A. Danilchenko et al., 2011; R.R. Shamir et al., 2012; С.А. Горяйнов 2014; F. Arlt et al., 2016].

Продолжается поиск модификаторов химиотерапии, способных повысить чувствительность опухоли к химиопрепаратам [Z. Zhao et al., 2015; D. Zhou et al., 2015; G. Poschmann et al., 2015].

Цель исследования:

Разработка системы дифференцированного лечения злокачественных опухолей головного мозга на основе новых подходов к диагностике и комплексной терапии

Задачи исследования:

1. Разработать метод первичной диагностики опухолей головного мозга и раннего распознавания их продолженного роста, основанный на инфракрасной спектроскопии.
2. Усовершенствовать методику удаления глубинных и множественных новообразований головного мозга.
3. Разработать метод предупреждения рубцово-спаечного процесса после удаления опухолей головного мозга.
4. Усовершенствовать методику интраоперационной фотодинамической терапии ЗОГМ.
5. Разработать дифференцированные подходы к терапии больных при продолженном росте злокачественных опухолей головного мозга.
6. Установить значение инфракрасной спектроскопии в определении показаний к раннему проведению противоопухолевой терапии в послеоперационном периоде.

7. Разработать метод повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера с целью оптимизации интракаротидной химиотерапии в эксперименте.
8. В эксперименте разработать методику комбинированной интракаротидной химиотерапии злокачественных опухолей головного мозга.

Научна новизна исследования

Выработана новая концепция динамического наблюдения и лечения пациентов с глиомами головного мозга. Суть концепции заключается в том, что в дополнение к существующим методам диагностики и лечебной тактики, определёнными стандартами, опциями и рекомендациями в лечении первичных опухолей ЦНС (2012), используется инфракрасная спектроскопия сыворотки крови, являющаяся эффективным методом ранней диагностики продолженного роста злокачественных опухолей головного мозга, а также позволяющая корректировать противоопухолевую терапию и тем самым оптимизировать результаты лечения больных ЗОГМ.

Впервые предложен метод диагностики первичных злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга, основанный на инфракрасной спектроскопии сыворотки крови (патент № 2350953 от 27.03.2009 г.).

Установлено, что применение инфракрасной спектроскопии сыворотки крови позволяет прогнозировать на дооперационном этапе степень анаплазии и морфологический характер первичных злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга (патент № 2519151 от 11.04.2014 г.).

Впервые определено прогностическое значение изменений показателей инфракрасной спектроскопии сыворотки крови больных ЗОГМ в ранней диагностике продолженного роста опухолей (патент № 2463598 от 10.10.2012 г.).

Предложен усовершенствованный метод хирургического удаления множественных опухолей головного мозга, основанный на использовании навигационной системы в режиме биопсии (получено положительное решение на заявку № 2015138300 от 08.09.2015).

Установлена эффективность интраоперационного тепловизионного контроля фотодинамической терапии ЗОГМ в снижении перитуморального отека (рационализаторское предложение № 2631 от 19 ноября 2013 г.).

Впервые показано, что дополнительная установка субдуральной мембраны из реперена после удаления ЗОГМ предупреждает образование оболочечно-мозговых рубцов (патент № 2543855 от 03.02.2103 г.).

Впервые обнаружено явление дифференцировки глиобластом в раннем послеоперационном периоде (открытие № 470 от 25 сентября 2014 г.).

Доказано, что интракаротидное введение озонированного физиологического раствора повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера в эксперименте на животных (патент № 2391107 от 12.06.2010 г.).

Впервые разработан метод полихимиосенсибилизации при лечении злокачественных опухолей головного мозга в эксперименте на животных, основанный на комбинированном внутриартериальном введении раствора озона и металлокомплексов (патент № 2451298 от 20.05.2011 г.).

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные патофизиологические особенности ЗОГМ открывают новые перспективы в изучении, прогнозировании и управлении патогенетическими механизмами опухолевого процесса. Обосновывается значимость изучения микроокружения злокачественных опухолей головного мозга в плане разработки направленной стратегии терапии.

Результаты выполненной работы позволяют:

- определить наличие у больного опухоли головного мозга, прогнозировать ее морфологическую характеристику на основании ИКС сыворотки крови;
- до клинических проявлений и изменений, по данным МРТ или КТ, с помощью ИКС диагностировать наличие продолженного роста опухоли и обоснованно ставить показания к реоперации, назначению или изменению противоопухолевой терапии;
- оценить эффективность проводимой противоопухолевой терапии;
- облегчить поиск глубоких мелких новообразований и определять границы опухоль-мозг с помощью использования «путевых меток»;
- уменьшить травматичность повторного оперативного вмешательства при продолженном росте опухолей головного мозга за счет предупреждения образования рубцово-спаечного процесса путем имплантации субдуральной мембраны;
- снизить послеоперационный отек перитуморальной зоны при ФДТ путем использования интраоперационного тепловизионного контроля;

- повысить МОВ больных с глиомами головного мозга при учете данных ИКС в лечении больных, и при проведении специфической иммунотерапии.

Методология и методы исследования

Использованная методология основана на теоретических и практических принципах диагностики и лечения злокачественных опухолей головного мозга.

Объект исследования – больные ЗОГМ и экспериментальные опухоли 101.8 в условиях *invitro* и крысы с перевитыми опухолями.

Предмет исследования – плазма крови больных ЗОГМ, нейровизуализационные данные, определяющие тактику противоопухолевого лечения.

Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины с использованием современных клинико-диагностических методов исследования и обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

Новая концепция динамического наблюдения и лечения пациентов с глиомами головного мозга подразумевает, наряду с использованием стандартных методов диагностики и лечебной тактики, дополнительное использование инфракрасной спектроскопии сыворотки крови, которая применяется при дооперационной диагностике, в раннем послеоперационном периоде и на этапах проведения химиолучевой терапии.

Инфракрасная спектроскопия сыворотки крови обеспечивает:

- дифференциальную диагностику первичных злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга;
- прогнозирование продолженного роста глиобластом в раннем послеоперационном периоде, что требует индивидуального подхода к тактике лечения.
- на раннем этапе диагностику продолженного роста и оценку эффективности лечения ЗОГМ и обосновывает необходимость смены противоопухолевой терапии при необходимости.

3. Использование безрамной стереотаксической навигации, дополненной «путевыми метками», обеспечивает обнаружение и менее травматичное удаление глубоких опухолей, независимо от интраоперационного смещения мозговых

структур и самих опухолей. Данный метод должен быть использован при множественных глубинных опухолях, в том числе для определения границы «опухоль – мозг» при удалении новообразований с низкой анаплазией.

4. Тепловизионный контроль степени нагревания мозга при ФДТ позволяет снизить риск возникновения послеоперационного перитуморального отека.

5. Установка субдуральной мембраны при первичных операциях является безопасным методом и обеспечивает полное отсутствие оболочечно-мозговых рубцов в зоне операции, что облегчает выполнение повторных оперативных вмешательств. Субдуральная мембрана должна устанавливаться во всех случаях выполнения первичных оперативных вмешательств.

6. Использование озонированного физиологического раствора в сочетании с металлокомплексами терафтал, фотосенс при интракаротидной химиотерапии экспериментальных опухолей 101.8 обеспечивает повышение проницаемости ГЭБ и усиление эффекта полихимиосенсибилизации при снижении необходимой дозы химиопрепарата, что существенно повышает выживаемость экспериментальных животных.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследований определяется выборкой, критериями включения, количеством наблюдений, высокоточными методами обследования пациентов, а также адекватными статистическими методами анализа полученных данных.

Основные результаты и положения работы доложены на: III, IV, V, VI и VII Съездах нейрохирургов России (Санкт-Петербург, 2002, Москва, 2006, Уфа, 2009, Новосибирск, 2012, Казань, 2015); Всероссийских научно-практических конференциях «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016); межрегиональных нейрохирургических конференциях Нижегородского нейрохирургического центра (1999, 2000, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015), Сибирском международном нейрохирургическом форуме (Новосибирск, 2012 г.), 26th National Conference Pakistan Society of Neurosurgeons (Karachi-Pakistan, 2013).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого Совета ФГБУ Приволжского федерального медицинского исследовательского центра Министерства здравоохранения России (протокол № 8 от 21.06. 2016 г.).

Личное участие автора в получении результатов

Тема и содержание работы разработаны на основе многолетних исследований автора. Автором сформулированы гипотеза, цель и задачи работы, разработан дизайн исследования, создана электронная база, выполнена статистическая обработка полученных результатов. Лично проведено клиническое обследование и лечение 80% больных ЗОГМ, самостоятельно выполнены все экспериментальные исследования. Диссертантом разработаны и внедрены в практику новые методы диагностики, усовершенствованы хирургические методы лечения, предложены лечебно-диагностические алгоритмы ведения больных ЗОГМ. Соискателем разработана концепция ведения больных ЗОГМ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 74 печатные работы, 22 статьи опубликованы в журналах. Из них 17 в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в зарубежных журналах. Написано по 1 разделу в двух монографиях. Получен диплом на открытие, 7 патентов на изобретение, 1 рационализаторское предложение.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены и используются в учебной и клинической деятельности отделения нейрохирургии ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России, отделения нейрохирургии ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА, отделения нейрохирургии областной клинической больницы имени Н.А. Семашко, отделения нейрохирургии городской клинической больницы № 39, ГБУЗ НО «Нижегородского областного клинического онкологического диспансера» г. Нижний Новгород.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 342 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 129 отечественных, 222 зарубежных источника. Диссертация содержит 59 таблиц и 166 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследование клинико-экспериментальное. Выполнено 45 экспериментов *in vitro* и 63 эксперимента на животных с целью повышения эффективности химиотерапии ЗОГМ. Клиническая часть работы основана на результатах обследования и лечения 432 больных ОГМ. Из них у 369 больных с известным анамнезом проведен анализ результатов комплексного лечения. Эти больные проходили лечение в Нижегородском нейрохирургическом центре им. А.П. Фраермана, Нижегородской областной клинической больнице им. Н.А. Семашко и в ФГБУ «ННИИТО» Минздрава России за период с 2000 по 2015 гг. (автор работал в этих клиниках в разные годы). Первично поступило 217 (58,81%). Из них опухоль Grade I-II выявлена у 34 (15,67%), Grade III у 33 (15,21%) больных, Grade IV у 115 (53,0%) больных, метастазы выявлены у 28 (12,9%) больных, опухоль морфологически не была идентифицирована у 7 (3,22%) пациентов. По поводу продолженного роста опухоли проходили лечение 132 (35,77%) больных. 20 (5,42%) больных не были оперированы.

Больным выполнено 255 (62,81%) КТ исследований на томографе Toshiba Aquilion 32. 217 (58,81%) больным выполнялись МРТ исследования на томографе «Siemens» Германия, «Magnetom – Symphony» 1,5 Тс. 38 (10,3%) больным выполнена ПМРС, которая проводилась с использованием программного пакета Spectroscopy Evaluation и головной катушки. ПЭТ-КТ с метионином выполнено 29 (7,9%) больным ЗОГМ. Тепловизионные исследования проводили с помощью камеры Thermo Tracer TH-9100 (NEC, Япония), работающей в спектральном диапазоне 8-14 мкм, обладающей чувствительностью 0,025-0,03°C. После операции МРТ в течение 24-72 часов или КТ с контрастным усилением выполнено 106 (26,1%) больным.

217 (58,8%) больным с ОГМ проведено сопоставление результатов гистологического исследования и данных ИК спектроскопии крови. 43 (11,7%) больным проводили ИК спектроскопическое исследование в динамике – в до и в послеоперационном периоде. Всего выполнено 765 исследований сыворотки крови с помощью ИКС. Количество обследований у каждого больного, в зависимости от задачи исследования составило от 1 до 28. При каждом исследовании изучалось от 2 до 13 высот пиков поглощения. ИКС исследование осуществляли в области 1200-1000 см⁻¹. Проводя ИКС исследование в динамике, мы сравнивали полученные результаты с данными МРТ в 82 случаях (93,2%) и ПЭТ-КТ с метионином в 6 случаях (6,8%).

Мы оценили результат комбинации СИ и ФДТ в комплексном лечении 30 больных с впервые диагностированными и с рецидивами ЗОГМ. Среди них больных с опухолью Grade IV было 22, из них с вторичными опухолями - 5; 4 больных с опухолями Grade III; 2 больных с опухолями Grade II; двое больных с множественным метастатическим поражением головного мозга.

В условиях *in vitro* изучалась возможность усиления противоопухолевого действия химиопрепаратов: этопозид, цисплатин, винкристин при лечении экспериментальной модели глиальной опухоли 101.8 путем стимуляции прооксидантных процессов.

В условиях *in vivo* на модели перевиваемой ЗОГМ штамма 101.8 у крыс проведено исследование возможности повышения проницаемости ГЭБ с помощью интракаротидного введения ОФР. Было проведено 3 серии экспериментов по 6 в серии, всего 18 животных.

Исследована эффективность полихимиосенсибилизации при интракаротидной химиотерапии экспериментальных глиом 101.8 путем оксигенации опухоли и стимуляции прооксидантных процессов в ней с помощью интракаротидного введения ОФР и дополнительного применения препаратов ТФ и Фс. Проведено 9 серий исследований по 5 в каждой, всего 45 животных.

Новые подходы к диагностике злокачественных опухолей головного мозга

С помощью ИКС сыворотки крови нам удалось разделить больных с доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга. Проведенное исследование показало необходимость разделения пациентов по половому признаку.

Для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга у мужчин наиболее информативными оказались следующие полосы поглощения: 1165 см^{-1} ; 1160 см^{-1} ; 1130 см^{-1} ; 1170 см^{-1} ; 1040 см^{-1} . Для представления результатов в виде сферических трехмерных изображений злокачественных и доброкачественных опухолей максимально информативными были следующие соотношения полос поглощения по системе координат X–1165/1160, Y–1165/1130, Z–1070/1040(см^{-1}), которые соответствуют определенным значениям отношений. При повороте осей: по X - -71° ; по Y - -85° ; по Z - -113° достигнуто разделение сферических трехмерных изображений злокачественных и доброкачественных областей.

Для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга у женщин наиболее информативными оказались следующие полосы поглощения: 1165 см^{-1} ; 1150 см^{-1} ; 1125 см^{-1} ; 1100 см^{-1} ; 1050 см^{-1} . Для представления результатов в виде сферических трехмерных изображений злокачественных и доброкачественных опухолей максимально информативными были следующие соотношения полос поглощения по системе координат X–Y–Z: X–1165/1150; Y–1165/1125; Z–1100/1050(см^{-1}), которые соответствуют определенным значениям отношений. При повороте осей: по X– 77° ; по Y– 81° ; по Z – -71° достигнуто разделение сферических трехмерных изображений злокачественных и доброкачественных областей.

При проекции этих сферических изображений на переднюю плоскость получено два плоских многоугольника – “области”, характерные для злокачественных и доброкачественных ОГМ у мужчин и женщин (рисунок 1).

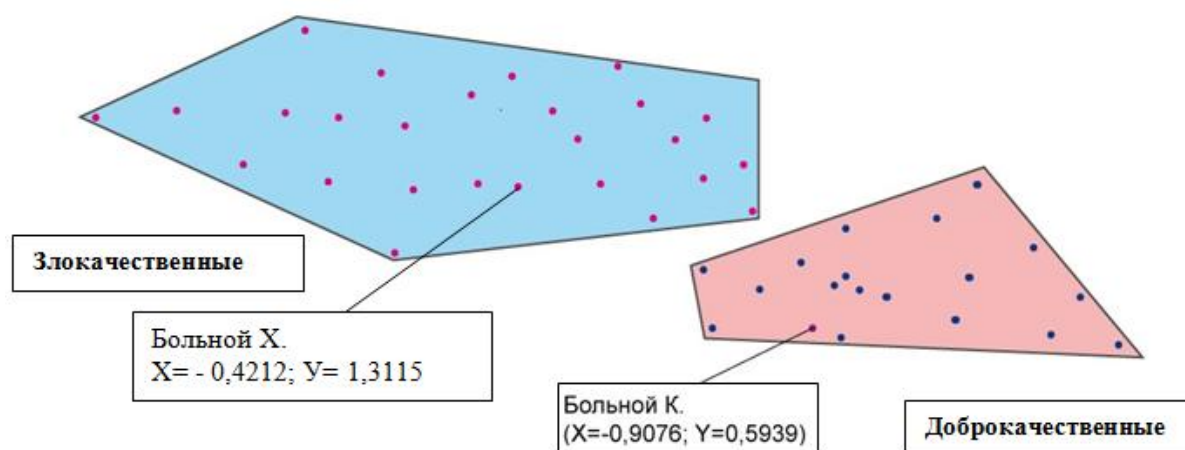


Рисунок 1. – Диаграмма дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга у мужчин

Границы эталонных “областей”, отражающих соответственно злокачественные и доброкачественные опухоли установлены в результате обследования 103 больных, из которых мужчин со ЗОГМ было 33 (32,04%), женщин – 29 (28,15%), мужчин с ДОГМ было 19 (18,45%), женщин – 22 (21,36%).

Данный способ диагностики позволяет определить характер новообразований головного мозга – доброкачественный или злокачественный. Диагностику производят путем оценки полученных результатов по эталонным диаграммам в зависимости от расположения результатов обследования пациента, которые представлены на диаграмме в виде точки. Ее координаты характеризуют наличие

образования конкретного пациента внутри “области”, специфичной для злокачественной или доброкачественной ОГМ. Чувствительность и специфичность метода ИКС сыворотки крови в дифференциальной диагностике злокачественных, и доброкачественных ОГМ, составила 86,6% и 97,6% соответственно.

С целью прогнозирования морфологического характера опухоли проведено исследование в группе 108 больных. Глиобластомы диагностированы у 32 (29,6%) больных, астроцитомы – у 30 (27,8%), невриномы – у 13 (12%), менингиомы – у 12 (11,1%), эпендимомы – у 11 (10,2%), олигодендроастроцитомы – у 10 (9,3%). Группа контроля – 28 здоровых добровольцев в возрасте 18-23 лет. Все гистологические диагнозы в послеоперационном периоде были подтверждены морфологическим исследованием, в 47 (43,5%) случаях проводилось иммуногистохимическое обследование с исследованием Ki 67, GFAP, NSE9, CD99, Syn, p53.

Для прогнозирования гистологического характера опухолей осуществляли исследование методом ИКС в области $1200-1000\text{ см}^{-1}$. Вначале определяли высоту пиков полос поглощения с максимумами 1170 см^{-1} ; 1165 см^{-1} ; 1160 см^{-1} ; 1150 см^{-1} ; 1140 см^{-1} ; 1130 см^{-1} ; 1125 см^{-1} ; 1100 см^{-1} ; 1070 см^{-1} ; 1050 см^{-1} и 1025 см^{-1} . Затем вычисляли 13 значений отношений высот пиков полос поглощения ($\text{см}^{-1}/\text{см}^{-1}$): 1 – $1165/1160$; 2 – $1165/1070$; 3 – $1165/1150$; 4 – $1165/1140$; 5 – $1040/1070$; 6 – $1165/1130$; 7 – $1070/1025$; 8 – $1165/1050$; 9 – $1165/1025$; 10 – $1100/1050$; 11 – $1170/1150$; 12 – $1170/1160$; 13 – $1125/1165$ (таблица 1).

Таблица 1. – Значения отношения пиков поглощения полос ИК спектра и гистологического характера опухоли.

№ луча	Отношения полос поглощения ($\text{см}^{-1}/\text{см}^{-1}$)	Морфологический вид опухоли						
		Норма n=28	ГБ n=22	АА n=21	АОДА n=10	ЭП n=11	МНГ n=12	НВР n=13
1	1165/1160	$0,71 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,04^*$	$0,56 \pm 0,07^*$	$0,50 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03^*$	$0,40 \pm 0,03^*$	$0,53 \pm 0,01^*$
2	1165/1070	$0,82 \pm 0,21$	$1,16 \pm 0,12^*$	$0,54 \pm 0,06^*$	$0,50 \pm 0,05^*$	$0,15 \pm 0,04^*$	$0,35 \pm 0,03^*$	$0,35 \pm 0,05^*$
3	1165/1150	$0,54 \pm 0,06$	$0,62 \pm 0,01^*$	$0,42 \pm 0,05^*$	$0,50 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,09^*$	$0,37 \pm 0,01^*$	$0,48 \pm 0,01$
4	1165/1140	$0,50 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,04^*$	$0,39 \pm 0,02^*$	$0,50 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,07^*$	$0,35 \pm 0,01^*$	$0,53 \pm 0,01$
5	1040/1070	$1,25 \pm 0,29$	$1,26 \pm 0,21$	$1,34 \pm 0,16$	$1,14 \pm 0,03$	$1,16 \pm 0,07$	$1,07 \pm 0,01$	$0,85 \pm 0,07^*$
6	1165/1130	$0,84 \pm 0,26$	$1,26 \pm 0,13^*$	$0,73 \pm 0,17$	$1,44 \pm 0,04^*$	$0,30 \pm 0,03^*$	$0,54 \pm 0,01^*$	$0,90 \pm 0,08$

Продолжение таблицы 1

7	1070/1025	1,01 ± 0,41	0,73 ± 0,12	0,72 ± 0,12	0,75 ± 0,01	0,86 ± 0,01	0,93 ± 0,03	1,28 ± 0,09
8	1165/1050	0,64 ± 0,18	0,96 ± 0,13*	0,44 ± 0,01*	0,41 ± 0,06	0,12 ± 0,03*	0,34 ± 0,01*	0,40 ± 0,01*
9	1165/1025	0,80 ± 0,21	1,13 ± 0,01*	0,38 ± 0,08*	0,37 ± 0,03*	0,12 ± 0,03*	0,32 ± 0,01*	0,45 ± 0,02*
10	1100/1050	0,28 ± 0,17	0,27 ± 0,13	0,27 ± 0,12	0,33 ± 0,04	0,41 ± 0,01	0,40 ± 0,01	0,52 ± 0,03*
11	1170/1150	0,18 ± 0,11	0,34 ± 0,04*	0,15 ± 0,05	0,17 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,05 ± 0,01*
12	1170/1160	0,24 ± 0,14	0,34 ± 0,14	0,20 ± 0,07	0,16 ± 0,03	0,20 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,04 ± 0,01*
13	1125/1165	0,86 ± 0,36	0,57 ± 0,18	0,97 ± 0,17	0,46 ± 0,03*	2,50 ± 0,70*	1,13 ± 0,05	0,73 ± 0,09

Примечание: ГБ – глиобластома; АА – анапластическая астроцитома; АОДА – анапластическая олигодендроастроцитома; ЭП – эпендимома; МНГ – менингиома; АГ – аденома гипофиза; НВР – невринома; * - различия достоверны по сравнению с группой здоровых людей ($p \leq 0,05$).

Чувствительность и специфичность метода ИКС плазмы крови в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных ОГМ, составила 86,6% и 97,6% соответственно.

Полученные результаты значений отношения 13 пиков поглощения полос ИК спектра для наглядности отражают графически в виде дифференциально-диагностических профилей ОГМ (рисунок 2).

В клинической практике совпадение всех 13 значений отношений образца сыворотки крови пациента со значениями отношений по данным таблицы или того или иного эталонного профиля, представленного в виде диаграммы, прогнозирует наличие у пациента опухоли головного мозга определенного морфологического характера.

При дифференциальной диагностике ОГМ точность метода ИКС составляет 71,71 %, чувствительность 78,18 %, специфичность 63,63 %. Важно отметить, что ошибки чаще встречались при дифференциальной диагностике менингиом и ЗОГМ. При диагностике опухолей Grade II, III, IV ошибки были единичны.

Исследование возможности ИКС сыворотки крови в ранней диагностике продолженного роста и оценке эффективности лечения ЗОГМ выявило, что для этой цели необходимо у мужчин вычислять значение отношения (индекс) высоты пика с максимумом 1150 см⁻¹ к 1130 см⁻¹, и индекс высоты пика с максимумом

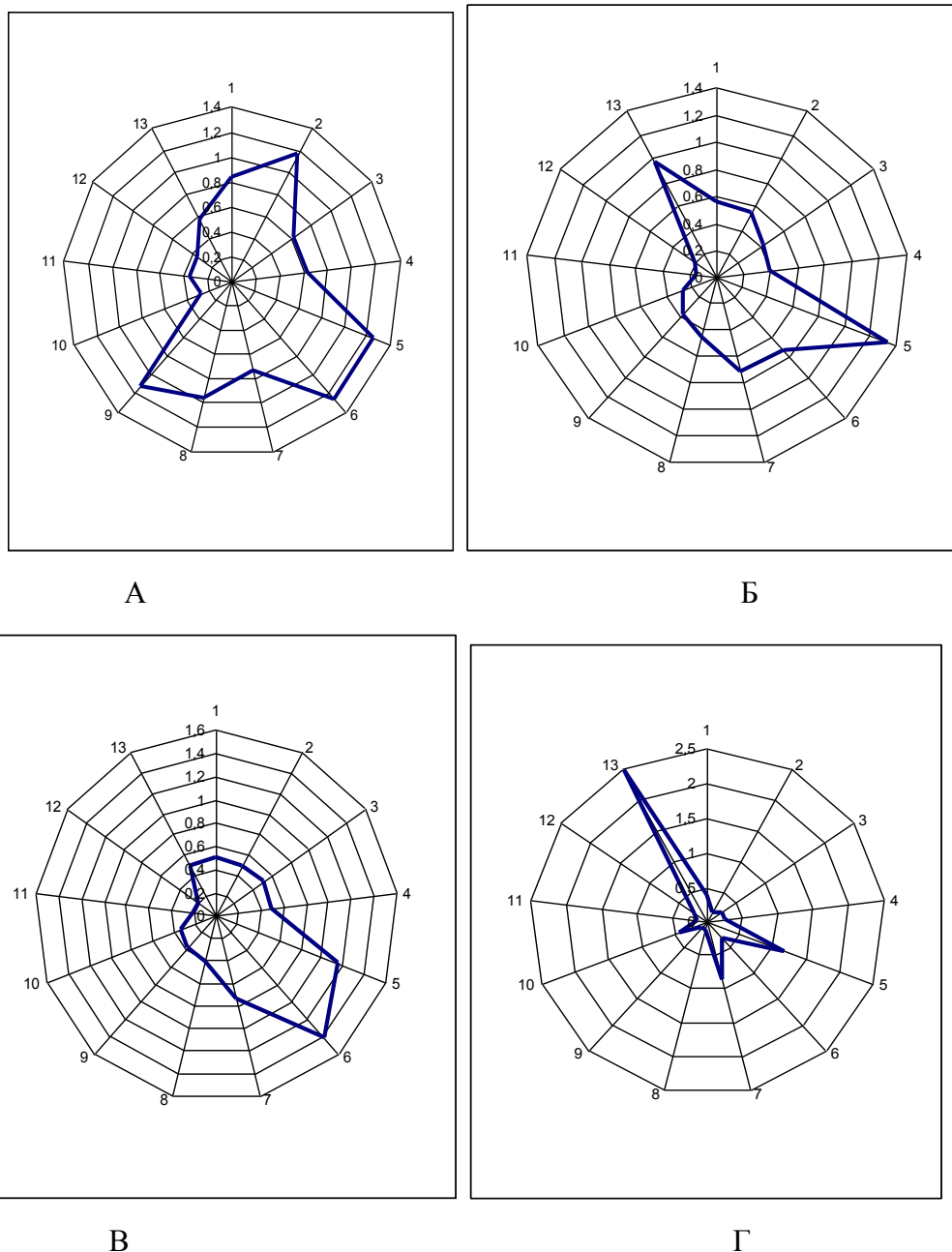


Рисунок 2.– Дифференциально диагностические профили: А – глиобластомы (Grade IV); Б – анапластической астроцитомы (Grade III); В – олигодендроастроцитомы (Grade III); Г - эпендимомы (Grade II)

1150 cm^{-1} к 1125 cm^{-1} у женщин. Увеличение индекса ИКС на величину $0,5 \pm 0,015$ по сравнению с индексом, полученным в предыдущем исследовании образца, является прогностическим фактором продолженного роста злокачественного новообразования головного мозга. Первое исследование сыворотки крови осуществляют на 3-7 день после удаления новообразования. Последующие исследования сыворотки крови осуществляли в динамике 1 раз в 2-3 недели при опухолях Grade IV, 1 раз в 3-6 мес. при опухолях Grade II. Установлено, что при опухолях Grade III, IV в среднем за 24 [10; 45] дня до появления изменений на

МРТ, в крови уже происходят изменения, регистрируемые с помощью ИКС и свидетельствующие об активации опухолевого процесса. При опухолях Grade I-II в среднем за 4,4 [1; 8] месяца наблюдались подобные изменения. При этом чувствительность метода ИКС в ранней диагностике продолженного роста опухолей составляет 90,39%, специфичность - 81,25%.

На рисунке 3 продемонстрирована ранняя диагностика продолженного роста ЗОГМ и оценка эффективности лечения больных ЗОГМ при использовании метода ИКС сыворотки крови больных.

Наличие, по данным ИКС, прогностических факторов раннего продолженного роста глиобластом в послеоперационном периоде и продолженного роста ЗОГМ на этапах лечения дает возможность оценивать эффективность проводимой терапии и позволяет осуществлять дифференцированный подход к проведению противоопухолевого лечения (рисунок 3).

Нередко еще до начала противоопухолевой терапии отмечается ранний продолженный рост опухолей. Так, по нашим данным, при анализе лечения 193 больных опухолями Grade IV ранний, до 1 мес., продолженный рост был у 21 (10,89%) больного. Выполняемая согласно рекомендациям МРТ с контрастным усилением в течение 72 часов, даже при наличии остатков опухоли не позволяет прогнозировать продолженный рост в раннем послеоперационном периоде. При нашем исследовании выявлено, что ИКС является маркером продолженного роста глиобластом в раннем послеоперационном периоде. Так, при выполнении спектроскопического исследования в послеоперационном периоде после удаления глиобластом у 10 больных выявлено, что результаты ИКС, проведенной на 3-7 сут. после операции, соответствовали опухоли со степенью анаплазии Grade IV. При исследовании опухолевых метаболитов в идентичных участках перифокальной зоны глиобластом в до- и в послеоперационном периоде с помощью ПМРС и при исследовании пролиферативной активности опухолевых клеток с помощью индекса Ki-67 в строме опухоли и в перифокальной зоне выявлялись изменения, соответствующие опухоли со степенью анаплазии Grade IV. Полученные данные свидетельствовали о высокой активности опухолевого процесса, при этом ВП составило 22 [16;30] дня. МОВ больных - 7 [6; 9] мес.

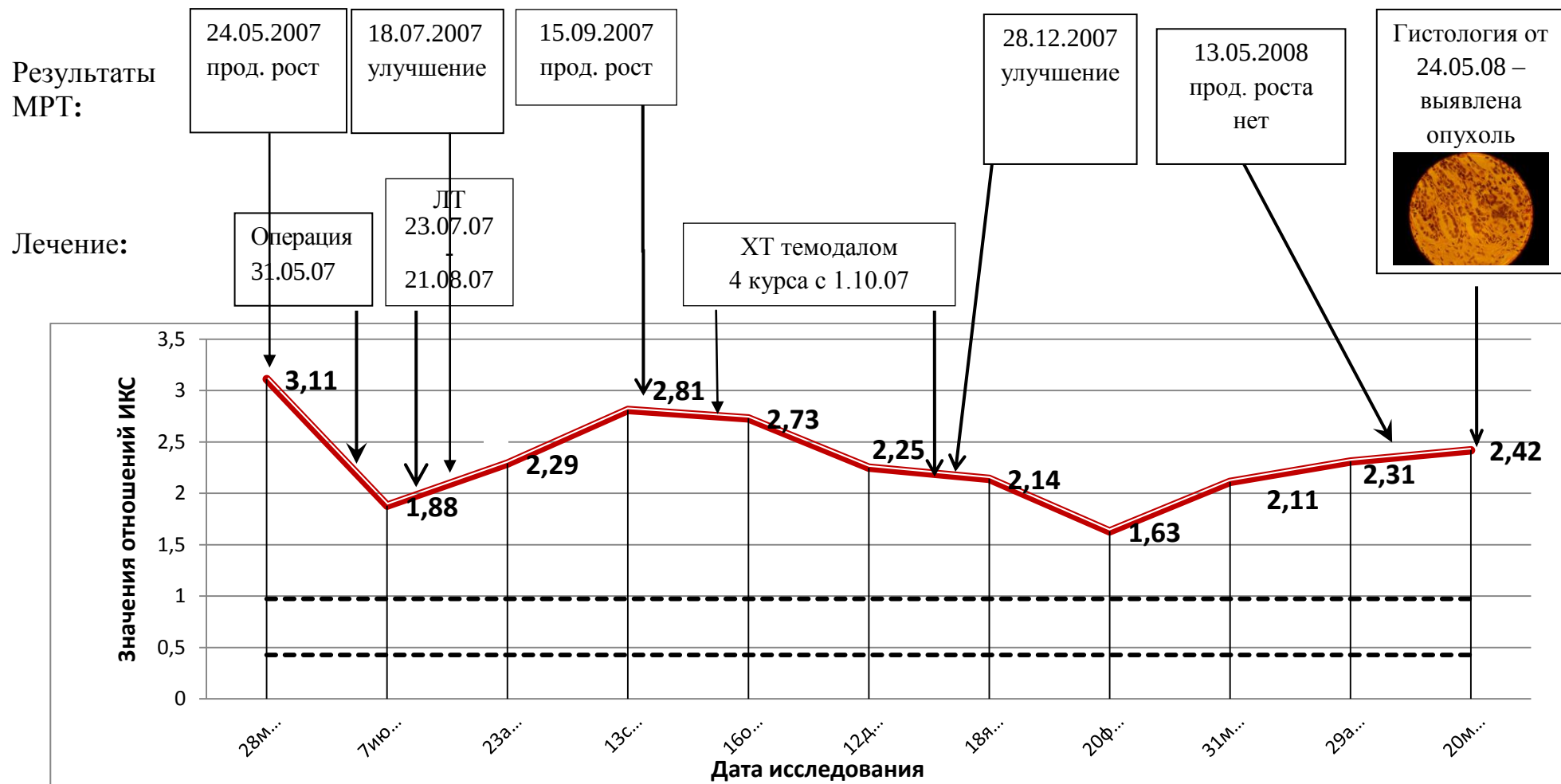


Рисунок 3.– Корреляция изменений значений отношений высоты пика с максимумом 1150 см^{-1} к 1130 см^{-1} , полученных при исследовании сыворотки крови больного глиобластомой А. за период с 28.05.07 по 24.05.08. с проводимой противоопухолевой терапией и данными МРТ

У 28 больных глиобластомами в послеоперационном периоде результаты ИКС соответствовали опухоли со степенью анаплазии Grade III. При исследовании опухолевых метаболитов в идентичных участках перифокальной зоны глиобластом в до- и в послеоперационном периоде с помощью ПМРС и при исследовании пролиферативной активности опухолевых клеток с помощью индекса Ki-67 в строме опухоли и в перифокальной зоне выявлялись изменения, соответствующие опухоли со степенью анаплазии Grade III. Течение опухолевого процесса в этих случаях было обычным, с ВП в 129 [72; 286,5] дней - 4,3 [2,4; 9,5] месяца ($p=0.000002$). МОВ в указанной группе больных составила 13,5 [6,45; 16,5] мес. ($p=0,0023$). Это позволило определить данное явление как дифференцировку глиобластом в раннем послеоперационном периоде (открытие № 470 от 5 мая 2014 г.).

Таким образом, изменения ИКС, проведенной на 3-7 сутки после удаления опухоли являются прогностическим маркером продолженного роста опухолей Grade IV в раннем послеоперационном периоде.

Экспериментальное обоснование возможности применения химиосенсибилизации в лечении злокачественных опухолей головного мозга

Фактором, ограничивающим эффективность химиотерапии, является резистентность глиом к химиопрепаратам. При исследовании возможности повышения проницаемости ГЭБ на крысах выявлено, что интракаротидное введение ОФР в концентрации 0,7 мг/л через 15 мин вызывает повышение проницаемости ГЭБ до суток с последующим его восстановлением через 14 суток и полным восстановлением через 30 суток (патент № 2391107 от 10.06. 2010 г.).

В результате проведенных исследований *in vitro* разработан новый подход, основанный на использовании нескольких факторов химио-сенсибилизации одновременно (полихимиосенсибилизация), который способен повысить чувствительность экспериментальных глиом 101.8 к химиотерапии. В условиях *in vivo* использование интракаротидного введения ОФР приводит к повышению проницаемости ГЭБ, способствует повышению pO_2 опухолей и активации прооксидантных процессов в опухоли с последующим интракаротидным введением фотосенсибилизаторов, содержащих металлы переменной валентности (терафтал, фотосенс), которые также способны усиливать прооксидантные процессы приводит к достоверному увеличению МОВ экспериментальных животных, по сравнению с контролем, применением только химиотерапии и при моно химиосенсибилизации ($p<0,05$). Было также выявлено, что при

использовании метода полихимиосенсибилизации, необходимая терапевтическая доза химиопрепарата снижается на 67,5% от контрольной (патент № 2418587 от 20.05.2011.).

Комплексное лечение злокачественных опухолей головного мозга

При анализе результатов хирургического удаления было выявлено, что ВП у больных с ЗОГМ при увеличении количества выполненных оперативных вмешательств снижается. Вместе с тем отмечается увеличение МОВ. Так, при одном удалении первичных опухолей Grade IV ВП составило 5[2;8], при двух - 3 [2;6], при трех и более - 3 [2;7] мес. соответственно. МОВ составила 7 [4;12], при двух – 11 [7;15], трех и более – 16 [10;17] мес. соответственно ($p=0,00074$). При вторичных опухолях Grade IV также отмечено снижение ВП: после 1й - 13 [7;30], второй - 12 [2;25], третьей - 8,5 [2,5;15], четвертой операции - 7,5 [3,5;13,5] мес. соответственно. Отмечено клинически значимое увеличение МОВ: после 1й - 26,5 [12; 56], второй - 37 [9; 62], третьей - 49,5 [34; 68] мес. соответственно ($p = 0,48089$). Не получено достоверных отличий МОВ у больных опухолями Grade III и I, II.

При изучении влияние метода удаления опухолей «от центра» или «по периферии» на выживаемость выявлено, что МОВ 59 больных первичными глиобластомами, удаление опухолей которым выполнялось по периферии составило 12 [6; 16,75] мес. МОВ 89 больных, которым удаление опухолей выполнялось по периферии составило 7 [4; 12] мес. ($p=0,0014$). При вторичных глиобластомах также отмечено увеличение МОВ при удалении опухолей по перифокальной зоне до 39 [23; 68] мес., по сравнению с 34,5 [18; 57] мес. при удалении «от центра» ($p=0,02$). У больных астроцитомами Grade III и I-II не выявлено достоверного влияния на выживаемость от способа удаления опухолей.

По нашим данным, с выживаемостью больных ЗОГМ коррелировал объем удаления опухолей. У больных с первичными опухолями Grade IV оперативные вмешательства выполнены с тотальным удалением в 58 случаях, субтотальное удаление опухолей было выполнено 79, частично опухоли были удалены у 11 больным. МОВ составила 12 [7;16]; 8 [5;12]; 4 [3;13] мес. соответственно ($p = 0,00797$).

С целью повышения точности топической диагностики ЗОГМ непосредственно во время операции мы применили несколько методов. С помощью интраоперационного тепловидения обследовано 32 пациента с опухолями головного мозга, из них 15 – женщины и 17 – мужчины. Средний возраст пациентов составил 56.5 лет. При повышенной васкуляризации опухоли

уже при обследовании с кожных покровов определялось локальное повышение температуры в проекции опухоли. Для выявления субдурально расположенных в проекции опухоли крупных вен мы использовали холодовую пробу – орошение поверхности ТМО на протяжении 30 секунд охлажденным до 26°C стерильным физиологическим раствором [Л.Я. Кравец и др., 2006]. После холодной пробы уже с 5 секунды динамического термовизирования они первыми проявляются на тепловизионной картине, что позволяет определить не только локализацию, соотношение с опухолевым узлом, но и извитость их хода. Вскрытие ТМО выполняли с учетом данных навигации и тепловидения. Это позволило во всех случаях использования тепловидения при расположении опухоли парасагиттально сохранить крупные паратуморальные вены. После вскрытия ТМО, с целью уточнения топической диагностики также применяли холодовую пробу. Результаты наших исследований свидетельствуют, что тепловидение с высокой степенью вероятности обеспечивает интраоперационную топическую диагностику опухолей ($p < 0,001$).

При множественных опухолях, когда невозможно было использовать радиохирургическое лечение, и целесообразно было выполнить их удаление, в 16 случаях, для интраоперационного определения расположения всех внутримозговых новообразований головного мозга нами предложено использовать «путевые метки». С мультифокальным ростом у 7 больных были диагностированы опухоли со степенью анаплазии Grade IV, у одного – Grade III, у 8 больных – множественное метастатическое поражение головного мозга. У 5 больных было выявлено 2 опухоли, по одному больному было выявлено с 3, 4, 5 опухолевыми узлами. У 5 больных с опухолями Grade I-II, когда интраоперационно сложно определить границу опухоли, также были успешно использованы «путевые метки».

Установка «путевых меток» осуществляется с помощью навигационной системы. После введения биопсийной иглы в направитель, на ее конец одевается «путевая метка», представляющая собой легко снимаемый с биопсийной иглы конической формы наконечник, к которому фиксирована гладкая нить темного цвета. После достижения точки цели биопсийная игла извлекается, наконечник «путевой метки» остается фиксированным в тканях, за счет его конической формы, а прикрепленная к нему нить остается выведенной через ткань мозга, по пути введения биопсийной иглы на поверхность коры головного мозга. Даже при значительном интраоперационном смещении мозговых структур

доступ к опухоли всегда осуществляется только по определенному в начале операции безопасному пути. Ретракторами мозговая ткань разводится по ходу установленной ранее нити темного цвета. После достижения наконечника и, соответственно, опухоли ретракторы, разводящие мозговую рану, фиксируются, «путевая метка» извлекается и выполняется удаление опухоли.

Во всех случаях опухолевые очаги интраоперационно были легко обнаружены. Все метастатические опухоли удалены тотально. 4 глиальные опухоли также удалены тотально, в 3 случаях, при расположении опухолей в функционально значимой зоне, удаление выполнено субтотально.

Достаточно активно изучается метод ФДТ при лечении глиальных опухолей головного мозга. Его побочным эффектом является нагревание облучаемых тканей. Нами исследовано влияние ФДТ ложа опухоли, образовавшегося после удаления опухоли головного мозга на развитие послеоперационного отека, оценена роль тепловидения в контроле нагрева мозговых тканей в процессе лазерного облучения. Проанализированы результаты лечения 20 больных ЗОГМ, которым интраоперационно проводилась ФДТ. Больные были представлены двумя группами: в основной группе (группа 1, $n=12$) ФДТ выполнялась под интраоперационным ТВ контролем, в контрольной группе (группа 2, $n=8$) – без ТВ контроля. В 1 группе было 12 больных глиальными опухолями. Вторая группа представлена 7 больными глиальными опухолями, 1 больной с множественными метастазами. Оценку термического эффекта ФДТ осуществляли непрерывно с помощью ТВ камеры. Ограничивающим значением максимально допустимой температуры мозговых тканей считали $37,63^{\circ}\text{C}$ [В. Karaszewski, 2006]. Для сравнения размеров опухоли на аксиальных и коронарных проекциях, а также опухоли и перифокального отека на идентичных срезах в до- и послеоперационном периодах использовали стандартную программную среду Vitrea для компьютерного томографа Toshiba Aquilion32, а так же Onis 2.5 free edition (www.onis-viewer.com). Затем сравнивали размеры перифокального отека до и после операции в обеих группах.

Было выявлено, что перифокальный отек в послеоперационном периоде в исследуемой группе уменьшился на 20-50%, а в контрольной увеличился на 50-230%. При этом динамика снижения перифокального отека по аксиальному срезу оказалась статистически достоверной ($p=0,004$). Таким образом, применение тепловизионного контроля позволяет избежать перегревания окружающих тканей.

По нашим данным, 137 пациентов – 34,24% от всех обследованных больных были реоперированы по поводу продолженного роста опухолей. Из них дважды оперировано 96 (70,07%) пациентов, трижды 30 (21,91%) больных. Четыре раза и более оперировано 11 (8,02%) больных. Практически во всех случаях выполнения повторных операций отмечались разной степени выраженности оболочечно-мозговые рубцы. Поиск решения данной проблемы привел к необходимости имплантации искусственной субдуральной мембраны, фиксированной к ТМО и разграничивающей кору головного мозга и ТМО. Для этого мы использовали производимый в Н. Новгороде полимерный эндо протез «Реперен-4». При сравнении адгезивных свойств искусственных ТМО «Реперен-4» и «Neuro-Patch» производства B. Braun в условиях *in vitro* не было выявлено достоверных отличий по росту клеточных культур фибробластов на их поверхностях. Но «Реперен» обладает преимуществами для использования в данной методике. Он прозрачен и позволяет визуально контролировать размещение пластины над всеми поврежденными участками коры мозга, и структура его более мягкая.

После удаления опухолей субдурально установлена мембрана 25 больным ЗОГМ. При выполнении повторных оперативных вмешательств по поводу продолженного роста опухолей в 15 случаях, когда при первичной операции был установлен субдуральный имплант, рубцы между ТМО и корой мозга, а также между имплантом и корой головного мозга, имплантом и опухолью отсутствовали полностью. Таким образом, установка субдуральной мембраны «Реперен» предотвращает образование оболочечно-мозговых рубцов в послеоперационном периоде, облегчает доступ к опухоли при повторных оперативных вмешательствах.

Оценена эффективность комбинации СИ на основе аутологичных дендритных клеток и ФДТ в комплексном лечении 30 больных с впервые диагностированными и с рецидивами ЗОГМ. Среди них больных с опухолью Grade IV было 22, из них с вторичными опухолями – 5; 3 – с опухолями Grade III; 2 – с опухолями Grade II; 2 – с множественным метастатическим поражением головного мозга, и один пациент с анапластической менингиомой (Grade III).

Выявлено, что МОВ в группе больных первичными глиобластомами при количестве курсов СИ > 7, составила 16,5 мес. и оказалась статистически достоверно выше аналогичной в группе с КСИ ≤ 7 – 10 мес. ($p_{\text{F-критерий Кокса}} = 0,01$).

При этом группы были сопоставимы по основным параметрам. Для оценки влияния СИ на МОВ и для оценки вклада фактора СИ в количестве курсов 8 и более в наблюдаемое различие в группах выполнен регрессионный анализ, использован план однофакторного дисперсионного анализа. Независимый коэффициент $B_0=17,8814$, $p<0,0001$, регрессионный коэффициент для изучаемого предиктора $B_1=-6,2445$, $p=0,0001$. Результаты анализа подтверждают, что наблюдаемые различия имеют связь с данным предиктором ($p=0,0068$).

Проведен анализ влияния противоопухолевой терапии на МОВ больных первичными опухолями Grade IV (таблица 2).

Добавление к хирургическому лечению адъювантных методов терапии увеличивает выживаемость больных, но достоверной разницы между используемыми в послеоперационном периоде методами лечения, за исключением темодала, СИ и ФДТ, и выживаемостью нами не получено.

Таблица 2.– Лечебная тактика и выживаемость пациентов с первичными глиобластомами (Grade IV) в 2000-2015 гг.

	Группа 1 2000-2004 (n=55) Me [Q1;Q3] ¹	Группа 2 2005-2009 (n=72) Me [Q1;Q3] ¹	Группа 3 2010-2015 (n=36) Me [Q1;Q3] ¹	p
Пол, (мужской/женский) ²	21/34	37/35	17/19	>0.05 $p_{12}=0,1387$ $p_{13}=0,3925$ $p_{23}=0,6831$
Возраст, лет ³	50 [38;56]	55 [45;59,5]	56 [51;61]	0,0237
Только лучевая терапия, есть/нет ²	3/52	10/62	3/32	>0.05 $p_{12}=0,1203$ $p_{13}=0,5633$ $p_{23}=0,4296$
Только химиотерапия, есть/нет ²	7/48	10/62	1/34	>0.05 $p_{12}=0,8489$ $p_{13}=0,1087$ $p_{23}=0,0779$
Только химиотерапия темодалом, есть/нет ²	0/55	3/69	2/34	>0.05 $p_{12}<0,0001$ $p_{13}<0,0001$ $p_{23}=0,7461$
Специфическая иммунотерапия, есть/нет ²	0/55	0/72	17/19	$p_{13}<0,0001$ $p_{23}<0,0001$
Интраоперационное ФДТ, есть/нет ²	0/55	0/72	28/8	$p_{13}<0,0001$ $p_{23}<0,0001$

Продолжение таблицы 2.

Комплексное лечение, ² есть/нет ²	7/48	18/55	24/12	>0.05 $p_{12}=0,0919$ $p_{13}<0,0001$ $p_{23}<0,0001$
МОВ, мес ³	6 [4;12]	8 [1,1; 115]	12 [2; 66]	0,0110

Одним из реальных путей повышения эффективности противоопухолевой терапии является индивидуализация лечения, основывающаяся, в том числе, на дополнительном использовании ИКС сыворотки крови в качестве маркера глиом.

Проведено сравнение МОВ у 2 групп больных глиобластомами с ранним, (до 1 мес.) продолженным ростом, у которых в послеоперационном периоде, по данным ИКС отмечалась опухоль Grade IV. Выявлено, что у 5 больных, лечение которых проводилось в обычные сроки, без учета данных ИКС МОВ составила 4 [2,25;7,5]мес. У 6 больных, которым по результатам ИКС назначалась ранняя противоопухолевая терапия МОВ составила 11,8 [4;17] мес. $p=0,09$. Группы были сравнимы по основным параметрам.

При анализе катамнеза 75 больных первичными опухолями Grade IV, которым не проводилась противоопухолевая терапия, ВП составило 3,4 [0,5; 14,5], МОВ - 5,73 [1;56] мес. При анализе результатов лечения 70 больных первичными опухолями Grade IV, которым в послеоперационном периоде проводилась противоопухолевая терапия, без учета данных ИКС, ВП составило 4 [0,5; 17,5], МОВ - 10,9 [2; 32,1] мес. При анализе результатов лечения 20 больных первичными опухолями Grade IV, терапия которых проводилась с использованием ИКС, ВП составило 6 [0,5; 96] мес. МОВ 15,3 [4; 115].

При проведении регрессионного анализа получена статистически значимая регрессионная модель, общая пригодность модели $p<0,0001$, коэффициент корреляции 0,4340. Независимый коэффициент $B_0=16,372$, $p<0,0001$, регрессионный коэффициент для изучаемого предиктора $B_1= -8,446$, $p<0,0001$.

При анализе катамнеза 26 больных опухолями Grade I-II, терапия которых не проводилась, МОВ составила 45,5 [2,5; 151] мес. При анализе катамнеза 20 больных опухолями Grade II, терапия которых проводилась без учета данных ИКС, МОВ составила 68,5 [4; 256]мес. При анализе катамнеза 6 больных опухолями Grade II, терапия которых проводилась с учетом данных ИКС, МОВ составила 120,5 [48; 155] мес. ($p=0,01$).

При проведении регрессионного анализа получена статистически значимая регрессионная модель, общая пригодность модели $p=0,0453$, коэффициент корреляции $0,30697$. Независимый коэффициент $B_0=96,138$, $p<0,0001$, регрессионный коэффициент для изучаемого предиктора $B_1= -26,837$, $p=0,0453$.

Применение методики ИКС при проведении противоопухолевой терапии позволяет прогнозировать на раннем этапе продолженный рост опухоли и определить показания к обоснованному проведению противоопухолевой терапии, позволяет оценить наличие или отсутствие эффекта от лечения, определить показания к реоперации.

Обсуждение результатов

Результаты наших исследований показали, что выявляемые с помощью ИКС изменения спектральных характеристик сыворотки крови, могут выступать в роли маркеров наличия доброкачественных и злокачественных ОГМ. При оценке результатов ИКС и разделении опухолей на злокачественные и доброкачественные возникла необходимость рассмотрения пациентов по половому признаку. Это представляется важным, поскольку нейроонкологам хорошо известны случаи резкой активации роста и малигнизации ЗОГМ при изменении гормонального фона во время беременности [Daras M., et al., 2014; Rønning P.A., et al., 2016]. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об определенной роли гормонов в патогенезе глиом.

С помощью ИКС нами разработана методика прогнозирования в дооперационном периоде морфологического характера и степени анаплазии опухолей головного мозга.

При проведении сравнения результатов ИКС сыворотки крови в дооперационном и послеоперационном периоде (на 3-7 сутки) в динамике нами выявлено, что в 28 случаях, по данным ИКС после удаления глиобластом отмечается снижение степени анаплазии от Grade IV в дооперационном периоде до Grade III в послеоперационном периоде. Это сопровождается более благоприятным течением болезни с ВП в 4,3 [2,4; 9,5] мес. В других 10 случаях результаты ИКС в дооперационном и в послеоперационном периодах не менялись и по-прежнему соответствовали опухоли Grade IV, что является неблагоприятным прогностическим фактором с ВП в 22 [16; 30] дня. При этом МОВ больных составила 13,5 [6,45; 16,5] и 7 [6; 9] мес. соответственно.

С целью изучения обнаруженного явления с помощью ПМРС мы сравнили у 7 больных опухолями Grade IV активность метаболитов NAA, Lac, Cho, Cr, Glx, Ins и их отношений в идентичных участках перитуморальной зоны в дооперационном и послеоперационном периоде. Выявлено, что при снижении степени анаплазии, по данным ИКС в послеоперационном периоде также отмечается изменение индексов и абсолютных значений по данным ПМРС, соответствующих опухоли со степенью анаплазии Grade III. В случаях соответствия результатам послеоперационной ИКС опухоли Grade IV, по данным ПМРС также диагностировались изменения, характерные для опухоли Grade IV. При иммуногистохимическом исследовании перитуморальной зоны выявлено, что при снижении степени анаплазии по результатам ИКС, индекс Ki-67 соответствовал 5-10%, при соответствии послеоперационных результатов ИКС опухоли Grade IV в препаратах выявлялись участки с индексом Ki-67 выше 15% и морфологически выявлялись участки, в которых присутствовали необходимые, согласно рекомендациям ВОЗ, признаки злокачественности, характерные для глиобластом [Daumas-Duport C., 1992; WHO Classification of Tumors... 2007].

При ИКС сыворотки крови в динамике, выявлено, что при опухолях со степенью анаплазии Grade III, IV за 24 [10; 45] дня, при опухолях Grade II в среднем за 4,4 [1; 8] мес. до появления изменений на МРТ отмечается повышение индекса ИКС по сравнению с предыдущим результатом обследования, что является прогностическим фактором продолженного роста опухоли. При ИКС исследовании через 2-3 нед. после каждого курса противоопухолевого лечения выявляемые изменения позволяют оценивать эффективность проводимой терапии. Учет данных ИКС сыворотки крови при лечении больных позволил достоверно увеличить МОВ больных первичными опухолями Grade IV и Grade II ($p=0,001$ и $p=0,01$ соответственно). Статистически значимого увеличения МОВ при учете данных ИКС при лечении больных опухолями Grade III не получено ($p=0,2709$). Вместе с тем, по нашим данным, лечение больных этой группы без учета результатов ИКС позволило достичь МОВ 38,9 [4;256] мес. Проведение лечения больных с опухолями Grade III с учетом данных ИКС повысило МОВ до 50 [14,6;127] мес., что свидетельствуют о клинической значимости полученных результатов. Полученные результаты превышают показатели общей выживаемости этой категории больных по данным ряда клиник [Strowd R.E., et al., 2016].

Полученные данные позволили разработать дифференцированный подход к лечению больных. Так, при совпадении результатов дооперационной ИКС и при гистологическом подтверждении диагноза опухоли со степенью анаплазии Grade IV лечение больных проводится по двум подходам. При снижении анаплазии по данным ИКС в послеоперационном периоде до Grade III лечение проводится в обычном, рекомендуемом стандартами режиме. При сохранении анаплазии Grade IV по данным ИКС в послеоперационном периоде больным показано ранее начало противоопухолевой терапии (5-8 день после операции). В дальнейшем при отсутствии повышения индекса ИКС продолжают назначенную терапию и наблюдение за больным согласно стандартам и в дополнение к ним выполняют – ИКС 1 раз в 2-3 недели после каждого курса химиотерапии. Увеличение индекса ИКС по сравнению с предыдущими данными свидетельствует о продолженном росте опухоли и неэффективности лечения. В этих случаях меняют противоопухолевую терапию, при ее неэффективности показано оперативное лечение (рисунок 4).

При гистологическом подтверждении опухоли Grade II в случае отсутствия показаний к адъювантной терапии проводят наблюдение за больными согласно существующим стандартам. Дополнительно исследуют ИКС сыворотки крови. Глиомы со степенью анаплазии Grade II характеризуются медленным ростом, поэтому ИКС исследования выполняются с частотой 1 раз в 3-6 месяцев. При отсутствии изменений индекса ИКС продолжают наблюдение за больным.

Повышение индекса обосновывает назначение пациентам противоопухолевой терапии. При снижении индекса ИКС лечение прекращают, и ИКС обследование выполняют с частотой 1 раз в 3-6 месяцев. При наличии 2 и более факторов риска согласно стандартам проводят противоопухолевую терапию, дополненную, как и в случае с опухолями Grade IV, через 2-3 нед. после курса терапии проводят ИКС исследование. При снижении индекса ИКС лечение прекращают, при повышении индекса ИКС назначают терапию, если за больным проводилось наблюдение или меняют схему лечения (рисунок 5).

Важнейшим компонентом лечения больных ЗОГМ является хирургическое удаление опухоли. При анализе объема удаления и количества оперативных вмешательств нами выявлено, что при тотальном удалении увеличивается МОВ больных опухолями Grade IV и III, что согласуется с результатами последних исследователей данной проблемы [Мартынов Б.В., 2012; Li Y. M., et al., 2015;

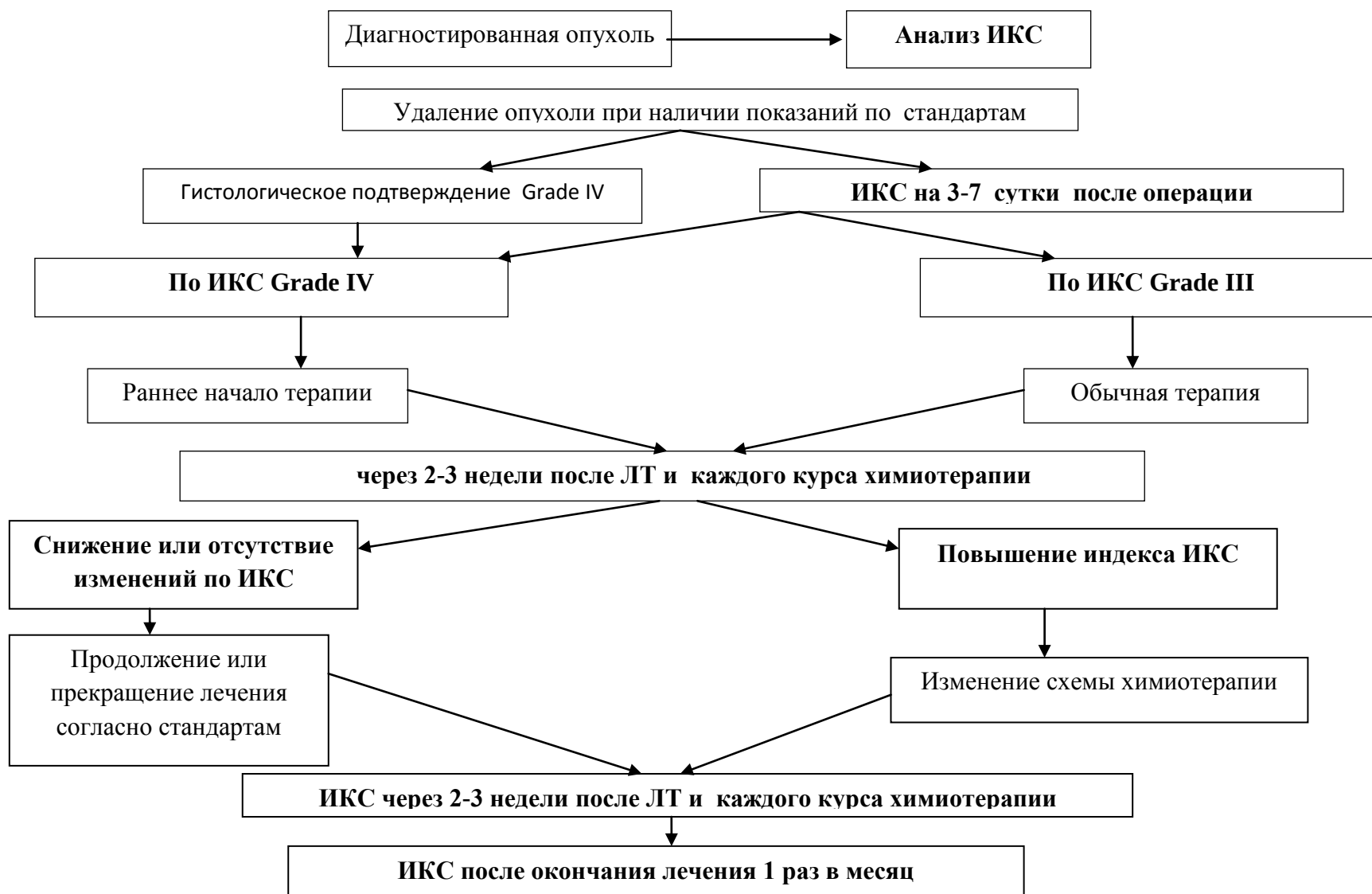


Рисунок 4. – Алгоритм обследования и дифференцированного подхода к лечению больных опухолями Grade IV

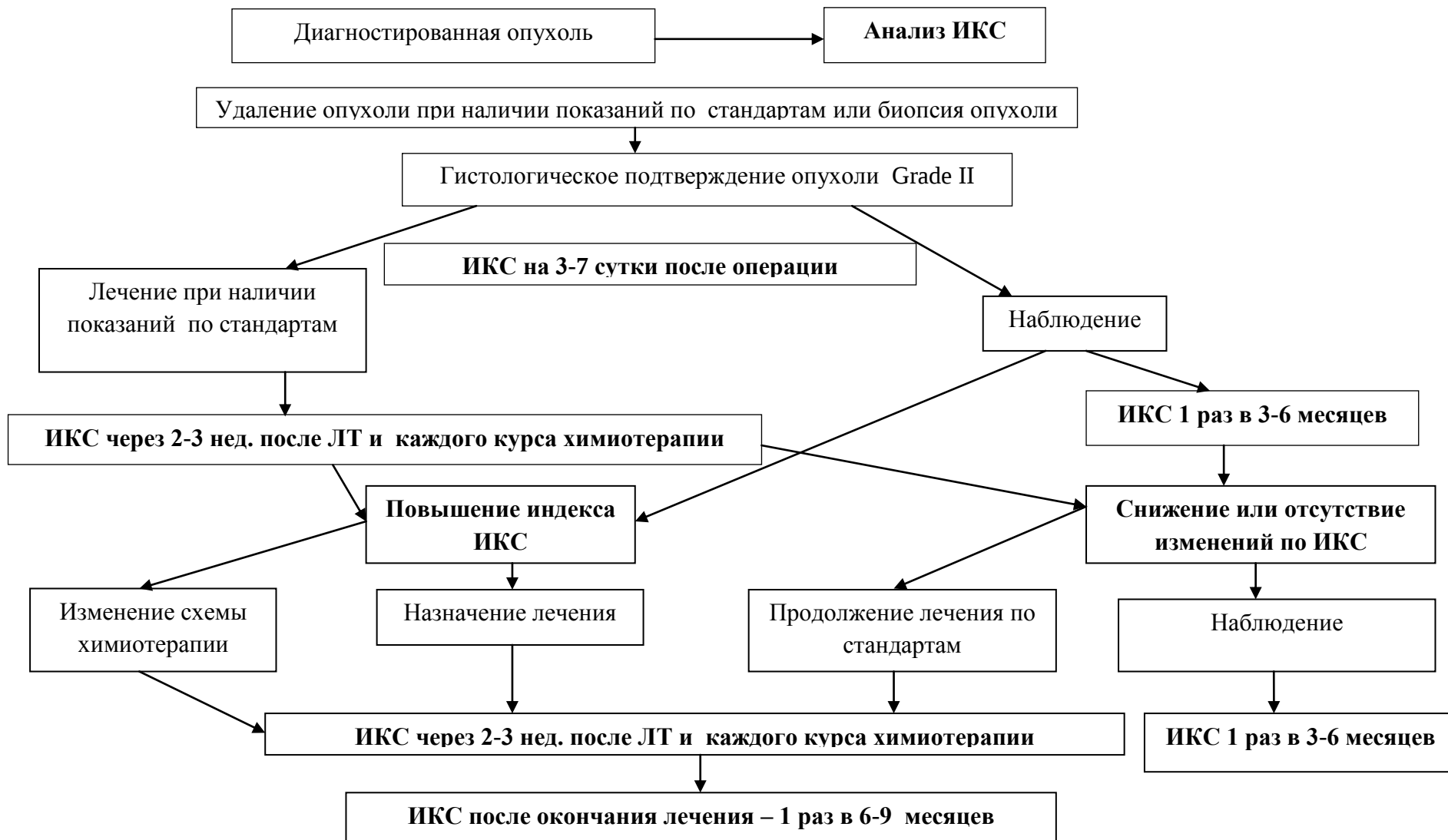


Рисунок 5.— Алгоритм обследования и индивидуального подхода к лечению больных опухолями Grade II

Almeida J.P., et al., 2015]. Подтверждено также увеличение выживаемости у больных первичными опухолями Grade IV при нарастании количества повторных оперативных вмешательств, что также согласуется с результатами последних исследований [Chaichana K.L., 2013]. Отмечено клинически значимое увеличение МОВ больных с опухолями Grade II и тенденция к увеличению МОВ у больных с метастазами при тотальном удалении опухолей.

Одним из перспективных адьювантных методов лечения ЗОГМ является СИ и ФДТ. По полученным данным, применение данного метода в комбинации позволило увеличить МОВ больных с первичным глиобластомами до 16,5 мес. ($p=0,01$). Подтверждена высокая степень достоверности ($p=0,0001$) связи СИ и МОВ при проведении регрессионного анализа. Полученные данные совпадают с результатами последних исследований по эффективности использования СИ в лечении глиобластом [Олюшин В.Е., 2012; Okonogi N., et al., 2015; Kindy M.S., et al., 2016].

Одним из осложнений метода ФДТ, описываемых в литературе, является перегревание окружающих тканей. Для температурного контроля за процессом ФДТ мы применили тепловидение. Это позволило достоверно снизить объем перитуморального отека в аксиальной плоскости ($p=0,004$) по сравнению с контрольной группой. Но полностью ограничить нарастание перитуморального отека во всех плоскостях не удалось. Это может быть связано с одной стороны с гистоархитектоническими особенностями расположения и соотношения серого и белого вещества головного мозга. С другой стороны – токсическим действием СРС, которые образуются при ФДТ на местном уровне, что находит отражение и на системном уровне. Так, наше исследование показало, что проведение ФДТ пациентам с первичными ЗОГМ, приводило к временному повышению АОА крови и усилению выраженности эндотоксемии в первую неделю после операции. В специальной медикаментозной коррекции указанные изменений не нуждаются, так как механизм действия ФДТ основан на образовании СРС.

Установка «путевых меток» для интраоперационного выявления опухолей головного мозга позволяет независимо от смещения мозга и самих опухолей осуществлять доступ по заранее спланированному «безопасному» пути для окружающих структур и выявлять все опухолевые узлы.

Важным фактором, лимитирующим эффективность химиотерапии, является ГЭБ. До сих пор проводятся исследования, направленные на повышение его

проницаемости [Zhao Y.Z., et al., 2015]. При проведении экспериментальных исследований нами впервые было выявлено, что интракаротидное введение озонированного физиологического раствора, повышает проницаемость ГЭБ длительностью до суток. Это важно, поскольку терапевтическое окно маннита, составляет 20 мин, а период деления клеток глиобластом 6-8 часов [Котельников В.М., 1978].

Фактором, ограничивающим эффективность химиотерапии, является резистентность глиом к химиопрепаратам. В существующих исследованиях [Fan J., et al., 2012; Zhou D., et al., 2015] оценивается эффективность какого-либо одного способа или фактора, повышающих чувствительность опухолей к химиотерапии. Наши результаты позволили разработать новый подход, основанный на полихимиосенсибилизации, то есть использовании нескольких факторов химиосенсибилизации одновременно, способных повысить чувствительность глиом к химиотерапии. Так, мы использовали интракаротидное введение ОФР, что приводит к повышению проницаемости ГЭБ, способствует повышению pO_2 опухолей и активации прооксидантных процессов в опухоли. Одновременно применяли также фотосенсибилизаторы, содержащие металлы переменной валентности, которые также способны усиливать прооксидантные процессы. Было выявлено, что при использовании метода полихимиосенсибилизации, необходимая терапевтическая доза химиопрепаратов снижается, а выживаемость увеличивается.

Заключение

Одним из реальных путей дальнейшего повышения эффективности противоопухолевой терапии является индивидуализация лечения. Не нарушая алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, рекомендованных стандартами, на основании наших исследований выработана новая концепция тактики ведения больных ЗОГМ, основанная на ранней диагностике и дифференцированном подходе к лечению больных ЗОГМ. Лечебно-диагностические мероприятия проводятся на всех этапах оказания помощи больным ЗОГМ.

На дооперационном этапе, после установленного диагноза ОГМ с помощью МРТ, КТ, до операции исследуют кровь с помощью ИКС. Данный подход позволяет: предварительно уточнить доброкачественный или злокачественный харак-

тер опухоли; предположить морфологический вид опухоли; выявить опухоли со степенью анаплазии Grade IV и наметить тактику послеоперационного лечения.

Интраоперационно, после осуществления трепанации при множественных или глубоких опухолях до разреза ТМО выполняют установку «путевых меток» непосредственно в опухолевые узлы; при опухолях без четких границ в функционально значимых зонах, устанавливают «путевые метки» на границе опухоль-мозг. Затем проводят ТВ исследование до и после вскрытия ТМО. По ходу удаления опухоли осуществляют забор опухолевого материала для выполнения СИ в послеоперационном периоде. После удаления ЗОГМ при выполнении ФДТ осуществляют термоконтроль с помощью ТВ. В конце оперативного вмешательства устанавливают субдуральную мембрану. Данный подход позволяет: определять границу «опухоль-мозг»; выявлять все опухолевые узлы, независимо от интраоперационного смещения мозга и самих опухолей; определять крупные субдуральные сосуды в проекции доступа; уточнять проекцию опухоли на кору; снизить перитуморальный отек после ФДТ; снизить травматичность доступов к опухолям при повторных операциях за счет предупреждения образования оболочечно-мозговых рубцов; минимизировать операционную травму.

На послеоперационном этапе, после удаления глиобластом на 3-7 сутки и затем в динамике, при опухолях Grade II, IV через 2-3 нед. после каждого курса противоопухолевой терапии с помощью ИКС повторно исследуют сыворотку крови. В комплексном лечении глиобластом используют СИ на основе аутологичных дендритных клеток. Данный подход позволяет: прогнозировать продолженный рост опухолей Grade IV в раннем послеоперационном периоде, и обоснованно проводить раннее противоопухолевое лечение в послеоперационном периоде при опухолях Grade IV; прогнозировать до клинических проявлений и до появления изменений на МРТ продолженный рост ЗОГМ на этапах проводимой противоопухолевой терапии, что позволяет определять эффективность проводимой химиотерапии и изменять схему химиотерапии при отсутствии эффекта от лечения; увеличить ВП и МОВ больных первичными опухолями Grade IV и Grade II; увеличить МОВ больных первичными опухолями Grade IV при комплексном использовании СИ в количестве курсов выше 8 и ФДТ.

Послеоперационное лечение больных ЗОГМ зависит, прежде всего, от результатов гистологического исследования. Дополнение стандартного

послеоперационного обследования больных методом ИКС позволило разработать дифференцированный подход к лечению больных ЗОГМ. Так, в группе больных с опухолями Grade IV благоприятным прогностическим фактором в плане отсутствия риска продолженного роста опухоли в раннем послеоперационном периоде является снижение, по данным послеоперационной ИКС степени анаплазии до Grade III. В таких случаях лечение больных в послеоперационном периоде проводится в обычном, рекомендуемом стандартами режиме. Соответствие послеоперационных данных (на 3-7 сутки) ИКС сыворотки опухоли Grade IV, и при гистологическом подтверждении диагноза опухоли Grade IV обосновывает необходимость ранней выписки больного из нейрохирургической клиники и раннее проведение противоопухолевой терапии - на 5-7 день после операции. В дальнейшем противоопухолевая терапия и наблюдение за больным проводятся в обычном режиме, согласно существующим стандартам. После ЛТ контрольное МРТ обследование проводится согласно стандартам – на 2-6 нед, а затем каждые 2-3 мес. в течение 2-3 лет. В дополнение к данному алгоритму обследований больному после курса лучевой терапии, независимо от полученных результатов ИКС (отсутствие увеличения или повышение значения отношений по сравнению с предыдущим результатом) согласно стандартам, назначают химиотерапию. Через 2-3 недели после окончания каждого курса химиотерапии, проводят ИКС исследование плазмы крови и сравнивают с предыдущими данными с целью раннего определения продолженного роста и оценки эффективности проведенного лечения. При отсутствии значимых изменений лечение продолжают в обычном режиме и доводят, при необходимости, согласно стандартам, до 6-10 курсов в частности, при лечении темодалом. Повышение значения отношений по сравнению с предыдущими результатами свидетельствует о продолженном росте опухоли и об отсутствии эффекта от проводимой химиотерапии. В этом случае рекомендуют замену препарата или схемы ПХТ. При отсутствии эффекта от химиотерапии проводят удаление опухоли. При прогнозе, по данным ИКС продолженного роста опухоли рекомендуют проведение МРТ контроль 1 раз в месяц (рисунок 4).

При опухолях Grade II ИКС сыворотки также проводят в дооперационном периоде. Первое исследование в послеоперационном периоде выполняют на 3-7 сутки после операции, последующие на этапах наблюдения и лечения больных. В послеоперационном периоде, при отсутствии показаний к адъювантной терапии

проводят наблюдение за больными согласно существующим стандартам. При наличии показаний к противоопухолевой терапии в послеоперационном периоде обследование и лечение больных проводят согласно существующим стандартам. Дополнительно в обоих случаях выполняют ИКС сыворотки крови с частотой 1 раз в 3-6 месяцев. При отсутствии изменений индекса ИКС продолжают наблюдение за больным. Повышение индекса свидетельствует об активации опухолевого процесса и обосновывает назначение пациентам противоопухолевой терапии при отсутствии лечения или его изменения и проведения дальнейшего наблюдения за больными по разработанному алгоритму с выполнением ИКС исследования через 2-3 нед. после каждого курса противоопухолевой терапии. При снижении на фоне лечения индекса ИКС лечение прекращают, и ИКС продолжают с частотой 1 раз в 3-6 месяцев, поскольку глиомы со степенью анаплазии Grade II характеризуются медленным ростом (рисунок 5).

При проведении экспериментальных исследований нами впервые было выявлено, что интракаротидное введение ОФР повышает проницаемость ГЭБ до суток. Разработанный новый подход к лечению экспериментальных глиом, основанный на полихимиосенсибилизации, повышает чувствительность глиом к химиотерапии и увеличивает выживаемость экспериментальных животных.

Итак, проведенные клинические и экспериментальные исследования по изучению различных аспектов проблемы злокачественных опухолей головного мозга, позволили получить новые важные факты, приближающие нас к решению этой сложной проблемы нейроонкологии.

ВЫВОДЫ

1. Метод инфракрасной спектроскопии позволяет диагностировать опухоли головного мозга, предположить их морфологический характер и на раннем этапе прогнозировать продолженный рост новообразования.
2. Прогностическим фактором продолженного роста опухоли является повышение, по данным инфракрасной спектроскопии значений отношений пиков с максимумом 1150 см^{-1} к высоте пика с максимумом 1130 см^{-1} для мужчин и к высоте пика с максимумом 1125 см^{-1} для женщин выше $0,5 \pm 0,015$ по сравнению со значением отношения, полученным в предыдущем исследовании. Это обосновывает необходимость назначения или изменения проводимой противоопухолевой терапии.

3. Использование установки «путевых меток» с помощью безрамной навигации позволяет интраоперационно выявлять и удалять множественные образования головного мозга, а также определять границу «опухоль-мозг» при инфильтративно растущих опухолях.
4. Установка субдурально мембраны из реперена, перекрывающей полностью зону интраоперационного повреждения мозга, предупреждает образование оболочечно-мозговых рубцов в послеоперационном периоде.
5. Интраоперационное использование тепловизионного контроля процесса фотодинамической терапии с ограничением повышения температуры ложа опухоли выше 37°C позволяет снизить отек перитуморальной зоны в послеоперационном периоде ($p=0,004$).
6. Соответствие результатов инфракрасной спектроскопии на 3-7 сутки в послеоперационном периоде опухоли Grade IV является показанием к раннему проведению противоопухолевой терапии при глиобластомах, что увеличивает МОВ от 4 мес. при стандартном подходе к лечению до 11,8 мес. ($p=0,09$).
7. Дополнение комплексного лечения первичных глиобластом специфической иммунотерапией на основе аутологичных дендритных клеток в количестве курсов более 7 в комбинации с фотодинамической терапией приводит к увеличению МОВ до 16,5 мес. ($p=0,01$).
8. Однократное введение озонированного физиологического раствора в эксперименте в концентрации 0,7 мг/л через 15 мин приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, сохраняющемуся до суток.
9. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с помощью интракаротидного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 0,7 мг/л с последующим введением металлокомплекса терафтала в дозировках 2,5 - 3 мг/кг обеспечивает полихимиосенсибилизацию экспериментальных глиом 101.8, позволяя снизить дозу химиопрепарата этопозид от 40 до 13 мг/м² и достоверно увеличивая выживаемость животных до 27,4 дней по сравнению с монохимиосенсибилизацией указанными препаратами.
10. Внедрение в практику концепции ведения больных злокачественными опухолями головного мозга, основанной на разработанных новых методах ранней диагностики и усовершенствовании хирургического и послеоперационного лечения, позволило увеличить медиану общей выживаемости больных

первичными глиобlastомами до 15,3 ($p=0,001$)мес., при опухолях со степенью анаплазии Grade II до 120,5 ($p=0,01$) мес.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразна организация комплексной помощи больным ЗОГМ (нейрохирурги, химиотерапевты, радиологи) на основе утвержденных стандартов (МЗ, 2013), дополненных обследованием сыворотки крови с помощью инфракрасной спектроскопии на всех этапах лечения, что обеспечивает дифференцированный подход к лечению: преемственность, своевременность, обоснованность назначения и контроль эффективности проводимой терапии.
2. Рекомендуется проведение инфракрасной спектроскопии сыворотки крови в качестве дополнительного метода диагностики первичных ЗОГМ и их продолженного роста.
3. Целесообразно применение инфракрасной спектроскопии сыворотки крови у больных глиобlastомами в дооперационном и послеоперационном периоде для определения риска продолженного роста опухоли в раннем послеоперационном периоде. При соответствии степени анаплазии по результатам инфракрасной спектроскопии, выполненной на 3-7 сут. после операции, опухоли Grade III, лечение проводить в сроки, рекомендованные существующими стандартами. При соответствии степени анаплазии по инфракрасной спектроскопии, выполненной на 3-7 сут. после операции, опухоли Grade IV, необходимо раннее проведение противоопухолевой терапии в послеоперационном периоде.
4. При первичных опухолях Grade IV и Grade II инфракрасное спектроскопическое исследование выполнять на 2-3 нед. после каждого курса противоопухолевого лечения с целью определения продолженного роста опухоли, оценки эффективности химиотерапии, и ее коррекции при необходимости.
5. При наличии множественных опухолей рекомендована установка «путевых меток», что обеспечивает интраоперационно выявление всех опухолей, в которые устанавливаются метки, не зависимо от смещения мозга и самих опухолей. Установка меток на границе «опухоль-мозг» рекомендована при расположении опухолей вблизи функциональных зон и при отсутствии четких границ между опухолью и мозгом.
6. Для предупреждения формирования оболочечно-мозговых рубцов в послеоперационном периоде, при удалении опухолей головного мозга

целесообразно выполнять установку субдуральных мембран, в частности из реперена.

7. Интраоперационный тепловизионный контроль процесса фотодинамической терапии позволяет снизить перитуморальный отек в послеоперационном периоде.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Выявленные особенности патогенеза ЗОГМ, в частности, явление дифференцировки глиобластом, способствует раскрытию механизмов злокачественной трансформации и дифференцировки опухолей головного мозга, показывает перспективу изучения микроокружения опухолей, как важного фактора, влияющего на продолженный рост опухолей, и как цели для терапевтического воздействия на эту область и возможности разработки новой стратегии направленного воздействия на опухолевый процесс.

Полученные результаты обосновывают необходимость продолжения изучения гормонального фона при диагностике, течении и терапии ЗОГМ. Целесообразно дальнейшее исследование возможностей разных спектров ИКС сыворотки крови, для совершенствования диагностики и улучшения результатов лечения ЗОГМ.

Возможность длительного повышения проницаемости ГЭБ открывает перспективы для дальнейших исследований по доставке не только химиопрепаратов в опухоль, но и терапевтических препаратов в пораженную мозговую ткань при лечении неврологических заболеваний.

Результаты экспериментальных исследований показывают перспективность дальнейшего развития метода полихимиосенсибилизации и применение ее в клинической практике.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Медяник, И.А. Предварительные результаты внутриартериальной химиотерапии злокачественных супратенториальных глиом мозга / И.А. Медяник // Травмы и заболевания нервной системы: сб. науч. работ. – Кострома, 2000. – С. 53. (авторский вклад 100%)
2. Медяник, И.А. Перспективы применения озонотерапии в комплексном лечении злокачественных опухолей головного мозга / И.А. Медяник, С.Б. Рогожкин, А.Ф.

- Рехалов, А.Ю. Полюшков // III съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – СПб., 2002. – С. 128-129. (авторский вклад 80%)
3. Медяник, И.А. Некоторые аспекты химио-радиорезистентности злокачественных опухолей головного мозга / И.А. Медяник, А.П. Фраерман // **Журн. Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.** - 2002. - № 1. – С. 30-33. (авторский вклад 80%)
 4. Медяник, И.А. Злокачественные опухоли головного мозга: возможно ли существенное улучшение результатов лечения / И.А. Медяник, А.П. Фраерман // Актуальные проблемы нейрохирургии: сб. тр., посвящ. 40-летию Нижегород. нейрохирургич. центра (1963-2003). - Н. Новгород, 2003. – С. 120-128. (авторский вклад 80%)
 5. Медяник, И.А. Стимуляция окислительных процессов и химиотерапия злокачественных опухолей головного мозга в эксперименте / И.А. Медяник, А.Г. Хохлов, Л.П. Стайно // Озон в биологии и медицине: V всерос. науч.-практ. конф. – Н. Новгород, 2003. – С. 44-45. (авторский вклад 80%)
 6. Медяник, И.А. Принципы многокомпонентного лечения злокачественных опухолей головного мозга / А.П. Фраерман, И.А. Медяник, Л.Я. Кравец и др. // Комбинированное лечение опухолей головного мозга: материалы всерос. конф. – Екатеринбург, 2004. – С. 115-117. (авторский вклад 80%)
 7. Медяник, И.А. Проблемы послеоперационной терапии нейроонкологических больных / И.А. Медяник // Травма и заболевания нервной системы: науч.-практ. конф. Нижегород. межобл. нейрохирургич. центра: тез докл. – Сыктывкар, 2004. – С. 90-93. (авторский вклад 100%)
 8. Медяник, И.А. Использование дендритных клеток в иммунотерапии злокачественных опухолей головного мозга / И.А. Медяник, А.П. Фраерман, А.Е. Боков // **Укр. нейрохір. журн.** – 2004. - №3. - С. 21-29. (авторский вклад 80%)
 9. Медяник, И.А. Некоторые аспекты медицинской этики в нейроонкологии / И.А. Медяник // Вертеброневрология. – 2004. - №1-2. – С. 130-134. (авторский вклад 100%)
 10. Медяник, И.А. [Рецензия] / И.А. Медяник. // **Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2004. - № 7. - С. 75. – Рец. на кн.: Клиническая психонейроиммунология / В.Я. Семке, Т.П. Ветлугина, Т.И. Невидимова, и др. – Томск: ООО Изд-во “Раско”, 2003. – 300 с. (авторский вклад 100%)

- 11.Медяник, И.А. Паранеопластические поражения нервной системы / И.А. Медяник // Нервные болезни: учебник / В.Д. Трошин. - Н. Новгород: Изд. НГМА, 2004. - Гл.12. Пограничные заболевания нервной системы. - С. 595-601. (авторский вклад 100%)
- 12.Медяник, И.А. К вопросу о причинах поздней диагностики опухолей головного мозга / И.А. Медяник, А.П. Фраерман, В.В. Хоменок // Всерос. науч.- практ. конф. “Поленовские чтения”: материалы конф. – СПб., 2005. – С. 230. (авторский вклад 80%)
- 13.Медяник, И.А. К вопросу о стандартах в лечении глиом головного мозга / А.П. Фраерман, Л.Я. Кравец, И.А. Медяник // Повреждения и заболевания нервной системы: тез. науч.-практ. конф. Нижегород. межобл. нейрохирургич. центра. – Киров, 2005. – С. 72-73. (авторский вклад 60%)
- 14.Медяник, И.А. Нейроонкология / И.А. Медяник // Очерки онкоэтики / В.Д. Трошин, И.Г. Терентьев, А.В. Алясова и др. - М.: Изд. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. - 2005. – Гл. 2. Биоэтика в нейроонкологии. - С. 87-112. (авторский вклад 100%)
- 15.Медяник, И.А. Свободно-радикальные процессы в этиологии, патогенезе и лечении злокачественных опухолей головного мозга / И.А. Медяник, А.П. Фраерман // **Журн. Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.** – 2005. - № 3. – С. 39-43. (авторский вклад 80%)
- 16.Медяник, И.А. Комплексное лечение злокачественных опухолей головного мозга / И.А. Медяник, А.П. Фраерман // Актуальные проблемы нейрохирургии: тез. докл. науч.-практ. конф. – Н. Новгород, 2006. – С. 82-84. (авторский вклад 80%)
- 17.Медяник, И.А. Основные современные принципы лечения злокачественных опухолей головного мозга / И.А. Медяник // Нейронауки и здоровье: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики. – Н. Новгород, 2006. – С. 56. (авторский вклад 100%)
- 18.Медяник, И.А. Ранняя диагностика и комбинированное лечение опухолей головного мозга / И.А. Медяник, А.П. Фраерман // **Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** - 2008. - №1. – С. 71-74. (авторский вклад 80%)
- 19.Медяник, И.А. Инфракрасная спектроскопия в диагностике опухолей головного мозга / А.С. Гордеев, С.В. Зимина, С.Л. Лебедь, А.В. Лебедев, И.А. Медяник, Б.Е. Шахов // Нижегород. мед. журн.– 2008. - № 4. – С. 24-27. (авторский вклад 80%)

- 20.Медяник, И.А. Возможности модификации химиотерапии экспериментальной модели глиальной опухоли 101,8 в условиях in vitro / И.А. Медяник // Российско-японский нейрохирургический симпозиум. – СПб., 2008. - С. 175-176. (авторский вклад 100%)
- 21.Медяник, И.А. Способ диагностики новообразований головного мозга: **Пат. 2350953** / Гордецов А.С., Медяник И.А., Лебедев А.В., и соавт.; опубл. 27.03.09, Бюл. Изобретения. Полезные модели № 9. 9 с. : ил. (авторский вклад 80%)
- 22.Медяник, И.А. Метод изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера / И.А. Медяник, И.В. Мухина, Е.И. Яковлева и др. // Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия. – 2010. – Вып.10. - С. 285-286. (авторский вклад 80%)
- 23.Медяник, И.А. Способ повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера: **Пат. 2391107** / Медяник И.А., Мухина И.В., Яковлева Е.И., и соавт.; опубл. 10.06.10, Бюл. Изобретения. Полезные модели №16. 9 с. : ил. (авторский вклад 80%)
- 24.Медяник, И.А. Двигательные нарушения у больных, оперированных по поводу опухолей головного мозга. Причины возникновения, возможности терапии / И.А. Медяник, А.П. Фраерман, Е.А. Руина // **Современные технологии в медицине.** – 2011. - №3. – С. 128-133. (авторский вклад 80%)
- 25.Медяник, И.А. Клинико-латерометрическая характеристика функции слуха у больных опухолями головного мозга / Е.А. Руина, А.В. Густов, И.А. Кузнецова, И.А. Медяник // **Медицинский альманах.** – 2011. – № 5(18). – С. 108-113. (авторский вклад 60%)
- 26.Медяник, И.А. Комбинированная химиосенсибилизация в лечении глиом головного мозга (экспериментальное исследование) / И.А. Медяник, Л.Я. Кравец, А.П. Фраерман, Д.Н. Никитин // **Рос. нейрохирургич. журн. им. А.Л. Поленова.** – 2011. – Т. 3, №3. – С. 32-36. (авторский вклад 80%)
- 27.Медяник, И.А. Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга **Пат. 2418587** / Медяник И.А., Мухина И.В., Дворников А.В.; опубл. 20.05.11, Бюл. Изобретения. Полезные модели №14. (авторский вклад 80%)
- 28.Медяник, И.А. Первый опыт применения фотодинамической терапии в комплексном лечении злокачественных опухолей головного мозга / И.А. Медяник, Н.Н. Карякин, А.В. Дыдыкин, А.П. Фраерман // **Лазерная медицина.** – 2012. – Т.16, №2. – С. 49-52. (авторский вклад 80%)

- 29.Медяник, И.А. Способ определения рецидива злокачественного образования головного мозга в послеоперационном периоде: **Пат. 2463598** / Медяник И.А., Гордцов А.С., Козачук П.Н. и др.; опубл. 10.10.12, Бюл. Изобретения. Полезные модели № 28. 10 с. (авторский вклад 70%)
- 30.Медяник, И.А. Применение протонной магнито-резонансной спектроскопии в церебральной нейроонкологии / И.А. Лобанов, И.А. Медяник, А.П. Фраерман, и др. // **Медицинский альманах.** – 2012. - № 1(20). – С. 126-129. (авторский вклад 60%)
- 31.Медяник, И.А. Применение протонной магнито-резонансной спектроскопии в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга / И.А. Лобанов, И.А. Медяник // **Рос. нейрохирургич. журн. им. А.Л. Поленова.** - 2012. - Т.4, спец. вып. – С. 253. (авторский вклад 60%)
- 32.Медяник, И.А. Некоторые результаты использования фотодинамической терапии и иммунотерапии в комплексном лечении больных злокачественными опухолями головного мозга / Н.Н. Карякин, И.А. Медяник, А.В. Дыдыкин, и др. // **Рос. нейрохирургич. журн. им. А.Л. Поленова.** – 2013.- Т.5, №1. – С. 5-11. (авторский вклад 80%)
- 33.Медяник, И.А. Протонная магнито-резонансная спектроскопия в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга / И.А. Лобанов, Б.Е. Шахов, И.А. Медяник, А.П. Фраерман // **Современные технологии в медицине.** – 2013. – Т.5, №2. – С. 72-77. (авторский вклад 60%)
- 34.Медяник, И.А. Способ интраоперационного контроля температуры ложа опухоли во время фотодинамической терапии: Рац. предложение удостоверение № 2631 / Медяник И.А., Воловик М.Г., Дыдыкин А.В.; ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России; выдано 19.11.13. (авторский вклад 70%)
- 35.Medianik, I.A. Preventing the formation of shell-brain scarring in neuro-oncological patients / I.A. Medianik, A.V. Dydykin // **Neuro-Oncology is Neurosurgery need to change our culture for advance patient safety: 26th National Conference Pakistan Society of Neurosurgeons. November 29th to 30th (Karachi-Pakistan, 2013).** – Karachi, 2013. - P. 113. (авторский вклад 90%)
- 36.Медяник, И.А. Динамика свободнорадикальных процессов и эндотоксемии при фотодинамической терапии опухолей головного мозга / О.В. Костина, И.А. Медяник, А.В. Дыдыкин и др. // **Рос. нейрохирургич. журн. им. А.Л. Поленова.** – 2014. – Т.6, №2. – С. 38-44. (авторский вклад 80%)

37. Медяник, И.А. Иммуноterapia злокачественных опухолей головного мозга / К.С. Яшин, И.А. Медяник // **Современные технологии в медицине.** - 2014. – Т.6, №4. – С. 189-200. (авторский вклад 70%)
38. Медяник, И.А. Исследование возможности дифференцировки глиобластом / И.А. Медяник, А.С. Гордецов, О.В. Красникова и др. // **Современные технологии в медицине.** – 2014. – Т.6, №2. – С. 93-102. (авторский вклад 80%)
39. Медяник, И.А. Явление дифференцировки злокачественных опухолей головного мозга (диплом №470) / И.А. Медяник, А.С. Гордецов, О.В. Красникова и др. // **Научные открытия** – 2014. – сб. крат. описаний науч. открытий, науч. идей, науч. гипотез / сост.: Потоцкий В.В. – М.: РАЕН, 2015. – С. 36-38. (авторский вклад 80%)
40. Медяник, И.А. Интраоперационный термоконтроль фотодинамической терапии после удаления опухолей головного мозга / М.Г. Воловик, И.А. Медяник, А.В. Дыдыкин, Н.Н. Карякин // Тез. XI Междунар. Конф. «Прикладная оптика-2014». - СПб., 2014. – С.82-86. (авторский вклад 70%)
41. Медяник, И.А. Способ дифференциальной диагностики новообразований головного мозга: **Пат. 2519151** / Гордецов А.С., Красникова О.В., Медяник И.А., Терентьев И.Г.; опубл. 10.06.14, Бюл. Изобретения. Полезные модели №16. 26 с. : ил. (авторский вклад 70%)
42. Медяник, И.А. Способ лечения повреждений головного мозга: **Пат 2543855** / Медяник И.А., Дыдыкин А.В.; опубл. 10.03.15 Бюл. Изобретения. Полезные модели №16. 26 с. : ил. (авторский вклад 90%)
43. Медяник, И.А. Анализ структуры и непосредственных результатов эндохирургического лечения новообразований околоносовых пазух и смежных анатомических зон / Р.А. Ларин, А.В. Шахов, А.В. Носов, И.А. Медяник, Г.С. Богданов, А.В. Кузьмин // **Практическая медицина.** - 2015. - №2-2 (87).– С. 31-37. (авторский вклад 60%)
44. Медяник, И.А. Интраоперационный термоконтроль перифокального отека при фотодинамической терапии злокачественных опухолей головного мозга / И.А. Медяник, М.Г. Воловик, А.В. Дыдыкин и др. // **Современные технологии в медицине.** - 2015. – Т.8, №3. –С. 82-90. (авторский вклад 80%)
45. Медяник, И.А. Способ интраоперационной навигации при внутримозговых новообразованиях: **Решение о выдаче патента по заявке 2015138300** от 08.09.15 / Медяник И.А., Яшин К.С., Карякин Н.Н. (авторский вклад 80%)

- 46.Медяник, И.А. Дифференциальная диагностика продолженного роста злокачественных глиом головного мозга и постлучевого некроза с помощью перфузионной МРТ / И.А. Лобанов, И.А. Медяник, А.П. Фраерман // XIV всерос. науч.-практ. конф. “Поленовские чтения”. - СПб., 2015. – С. 134. (авторский вклад 60%)
- 47.Медяник, И.А. Фотодинамическая терапия злокачественных глиом головного мозга и интраоперационный термоконтроль перифокального отека / И.А. Медяник, М.Г. Воловик, А.В. Дыдыкин, и др. // XIV всерос. науч.-практ. конф. “Поленовские чтения”. – СПб., 2015. – С. 137-138. (авторский вклад 60%)
- 48.Medyanik, I.A. Perspectives in intraoperative diagnostics of human gliomas / O. Tyurikova, Y. Dembitskaya, K. Yashin, M. Mishchenko, M. Vedunova, I. Medyanik, V. Kazantsev // **Comput. Math. Methods Med.** - 2015. – Vol. 2015, Article ID 479014. doi:10.1155/2015/479014. (авторский вклад 60%)
- 49.Медяник, И.А. Применение комплексной структурной и функциональной МРТ в диагностике глиальных опухолей головного мозга / И.А. Лобанов, И.А. Медяник, А.П. Фраерман, Д.Н. Никитин // Рос. нейрохирургич. журн. им. А.Л. Поленова. - 2016. - Т.8, спец. вып. – С. 142-143. (авторский вклад 60%)
- 50.Медяник, И.А. Оценка лабораторных показателей эндогенной интоксикации у больных с опухолями головного мозга / О.В. Костина, И.А. Медяник, М.В. Преснякова // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2016. - №1 (156). - С. 81-82. (авторский вклад 80%)

По теме диссертации также опубликовано 24 тезиса, в материалах нейрохирургических съездов и конференций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА	-	Антиоксидантная активность
ВП	-	Медиана времени без прогрессирования
ГЭБ	-	Гематоэнцефалический барьер
ЗОГМ	-	Злокачественные опухоли головного мозга
ИКС	-	Инфракрасная спектроскопия
КТ	-	Компьютерная томография
ЛТ	-	Лучевая терапия
МОВ	-	Медиана общей выживаемости
МРТ	-	Магниторезонансная томография
ОГМ	-	Опухоли головного мозга
ОФР	-	Озонированный физиологический раствор
ПМРС	-	Протонная магнитно-резонансная спектроскопия
РНК	-	Рибонуклеиновая кислота
СИ	-	Специфическая иммунотерапия
СРС	-	Свободно-радикальные соединения
ТВ	-	Тепловизионная
ТМО	-	Твердая мозговая оболочка
Тф	-	Терафтал
ФДТ	-	Фотодинамическая терапия
Фс	-	Фотосенс
ЦНС	-	Центральная нервная система
ХТ	-	Химиотерапия
pO ₂	-	парциальное напряжение кислорода
Cho	-	Холин
Cr	-	Креатин
Glx	-	Глутамин-глутамат
Ins	-	Мио-инозитол
Lac	-	Лактат
NAA	-	N-ацетиласпартат