

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛАХИНА
ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.18 - нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Гуляев Дмитрий Александрович

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Митрофанова Любовь Борисовна

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ПРОБЛЕМА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МЕТОДИК ЕЕ СОХРАНЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	13
1.1 Проблема лечения глиальных опухолей на современном этапе.....	13
1.1.1 История изучения функционирования коры головного мозга.....	13
1.1.2 Определение функционально значимой зоны.....	17
1.1.3 Хирургическое лечение глиальных опухолей	20
1.1.4 Молекулярно-генетические мишени глиальных опухолей.....	30
1.1.4.1 IDH1 и IDH2-мутация.....	30
1.1.4.2 Метилирование промотера гена MGMT.....	31
1.1.4.3 Концепция раковых стволовых клеток.....	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Характеристика и анализ диагностического комплекса	39
2.2 Характеристика материала морфологической части исследования	44
2.3 Характеристика групп	47
2.4 Анестезиологическое пособие при проведении нейрофизиологического мониторинга.....	51
2.5 Нейрофизиологический мониторинг	51
2.6 Технические средства, использованные при проведении хирургических вмешательств	52
2.7 Методы статистической обработки материала	53
ГЛАВА 3 ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛИОБЛАСТОМ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ.....	55
3.1 Анализ трех групп пациентов с глиобластомой	55

3.2 Результаты	60
3.3 Клинические примеры.....	64
3.4 Заключение	71
ГЛАВА 4 НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ.....	72
4.1 Методика проведения нейрофизиологического контроля.....	72
4.2 Общая характеристика групп.....	85
4.3 Результаты использования интраоперационного мониторинга.....	91
ГЛАВА 5 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	104
5.1 Внепроекционные хирургические доступы	104
5.1.1 Супрацеребеллярный транстенториальный доступ	104
5.1.2 Транссильвиев доступ	111
5.1.3 Межполушарный доступ.....	114
5.2 Характеристика пациентов в группе внепроекционных доступов	118
5.2.1 Степень радикальности удаления	119
5.2.2 Результаты хирургического лечения	120
5.2.3 Структура послеоперационных осложнений	124
5.3 Анализ качества жизни.....	127
5.4 Заключение	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	130
ВЫВОДЫ.....	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	160

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГБ- глиобластома

ДВИ-диффузионно-взвешенное изображение

Ж-СВЗ-желудочко- субвентрикулярная зона

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

ИОМ – интраоперационный мониторинг

МВП-моторные вызванные потенциалы

МР – магнитный резонанс

МСКТ- мультиспиральная компьютерная томография

НПВС- нестероидные противовоспалительные препараты

НСК- нейральные стволовые клетки

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РГ- радиальная глия

РСК- раковые стволовые клетки

СГЗ- субгранулярная зона

СМА-средняя мозговая артерия

СОД – суммарная общая доза

ССВП- сомато-сенсорные вызванные потенциалы

ТЭС- транскортикальная магнитная стимуляция

ФЗЗ – функционально значимая зона

фМРТ- функциональная магнитно-резонансная томография

ЦНС- центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

MMSE – mini-mental state examination

MoCa -Montreal cognitive assessment

CEZ – накапливающая контраст зона опухоли

CSC – cancer stem cell (раковые стволовые клетки)

FLAIR - fluid attenuation inversion recovery

HGG - high-grade glioma

LGG – low-grade glioma

nCEZ – не накапливающая контраст зона опухоли

SVZ- subventricular zone (субвентрикулярная зона)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За диагнозом глиальная опухоль головного мозга, в настоящее время, скрывается целая группа разнородных по своей гистологической структуре, клиническим проявлениям и локализации опухолей, характеризующихся инвазивным ростом, злокачественным потенциалом, а так же, как правило, плохим прогнозом [18, 24, 28]. По данным Cancer Incidence in Five Continents (Volume XI) в Российской Федерации выявляется в среднем 0,8 случаев астроцитарных опухолей среди мужчин и 0,6 случаев среди женщин на 100 тыс. населения. Сходные цифры получены путем эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах Российской Федерации [2, 20, 23, 30]. Раковые регистры в США сообщают более чем о 350 тысяч случаев первичных опухолей ЦНС за период с 2008 по 2012 гг., что составило 28,57 случаев на 100 тысяч населения (для LGG- 19,82 случаев, для HGG - 8,76, из них для глиобластом - 3,2) [114, 116]. Лечение рассматриваемой когорты больных сопряжено с рядом трудностей, обусловленных особенностями функционирования головного мозга как с иммунологической, так и нейрофизиологической точек зрения [22].

Современная нейроонкология базируется на доктрине так называемого онкофункционального баланса, предполагающего максимальную циторедукцию опухоли – а в идеале совершенно радикальную онкологическую резекцию – в условиях отсутствия послеоперационного неврологического дефицита, обеспечивающего оптимальное качество жизни. Такой подход обеспечивает доказано наилучший как ближайший, так и отдаленный результаты лечения глиальных опухолей головного мозга [21, 52, 56]. Примечательно, что обе компоненты парадигмы часто взаимозависимы и непосредственно влияют на исход как в отношении качества жизни, так и на ее продолжительность [25, 31, 32]. С этой

позиции наибольший интерес представляют опухоли, локализующиеся в функционально значимых зонах (ФЗЗ).

Следует отметить, что в настоящее время в мировой и отечественной литературе нет четкого определения функционально значимых зон головного мозга, потому что каждый из исследователей использует данное определение для обозначения своей точки зрения на механизм функционирования головного мозга [67]. Опираясь на многообразие полученных в последнее время фактов, однозначно можно утверждать, что существующие в классическом понимании локализационной теории участки головного мозга (области моторной, сенсорной коры, центры Брока, Вернике) являются значимыми, но не единственными узлами на пути реализации моторной или речевой функции. Таким образом, становится понятным, что одну функцию осуществляют ряд корковых и подкорковых структур, каждая из которых способна к восстановлению до определенной степени. Экспериментальные данные о пластичности корковых центров и отсутствие таковых для субкортикальных проводников белого вещества, подтверждают практические результаты, согласно которым повреждение коры, как правило, не приводит к перманентному дефициту, в отличие от повреждения подкорковых проводящих путей, соединяющих участки коры.

Проблема формирования персонифицированного подхода к лечению таких пациентов весьма актуальна, и может быть решена на основе клинико-морфологических сопоставлений, включающих биологическое поведение опухоли, ее локализацию и распространение, возраста больного и неврологическую картину заболевания [29].

Степень ее разработанности

Несмотря на то, что вопрос лечения глиальных опухолей хорошо изучен, в литературе сохраняется ряд заблуждений. В настоящий момент переоценена важность применения дополнительных технологий, в том числе и интраоперационного мониторинга (ИОМ), поскольку в ряде источников, посвященных

применению различных режимов мониторинга, последний рассматривается в большей степени как механизм ограничения радикальности удаления глиальной опухоли, а не способ сохранения интактных невральных структур [54]. Отсутствует клинко-морфологическое обоснование необходимости радикальной резекции глиобластом. Недостаточно раскрыто значение дооперационного планирования и использования внепроекционных доступов для достижения онкофункционального баланса.

Цель исследования

Улучшить результаты хирургического лечения глиальных опухолей функционально значимых зон больших полушарий головного мозга путем комплексного предоперационного планирования на основании клинко-инструментальных данных и применения различных хирургических технологий.

Задачи исследования

1. Обосновать онкологическую целесообразность удаления неконтрастируемой (nCEZ) зоны глиобластомы на основании оценки экспрессии CD133 белка, как маркера раковых стволовых клеток.
2. Оценить целесообразность применения различных хирургических технологий (внепроекционные доступы) у больных с глиомами функционально значимых зон различной степени злокачественности.
3. Проанализировать влияние использованных хирургических технологий на качество жизни больных глиомами, локализующимися в функционально значимых зонах полушарий большого мозга в послеоперационном периоде.

Научная новизна

1. Разработан и внедрен в практику способ удаления бластоматозного образования медиобазальных отделов височной доли и/или таламуса, отличающийся тем, что контроль за локализацией и объемом удаления, а также кровотоком в основных артериальных и венозных коллекторах осуществляют посредством ультразвукового контроля при помощи УЗ-датчика 8863 фирмы BK Medical (УЗ-сканнер Flex Focus 800) 10x8,6 мм, 10-3,8 МГц, наложенного во фрезевое отверстие в проекции точка Кеен.

2. Предложена и внедрена в практику рабочая классификация глиобластом в зависимости от принадлежности опухолевого узла к субвентрикулярной зоне боковых желудочков.

3. На основании теории раковых стволовых клеток (РСК) выполнено гистопатологическое обоснование радикальности удаления неконтрастируемой зоны (nCEZ) глиобластом.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования были разработаны и внедрены в практику:

- внедрен в практику способ удаления бластоматозного образования медиобазальных отделов височной доли и/или таламуса (патент № 2687021 от 06.05.2019)
- доказана необходимость персонифицированного подхода к лечению больных глиобластомами с различными топографо-анатомическими и нейровизуализационными характеристиками.

Все перечисленное в совокупности позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения больных с глиальными опухолями (диффузными и глиобластомами), локализующихся в ФЗЗ больших полушарий головного мозга, путем отбора пациентов на этапе предоперационного планирования, а также

повысить процент радикальности за счет использования определенных хирургических приемов, а вместе с этим и качество жизни у пациентов с данными формами патологии в нейрохирургических клиниках.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Для достижения поставленной цели и решения изучаемых задач проведено многолетнее исследование во 2 нейроонкологическом отделении РНХИ им. А.Л.Поленова (в дальнейшем именуемым - филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова) и отделении нейрохирургии №5 НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Работа выполнялась поэтапно с использованием клинического, экспериментального, статистического методов, метода сравнения и включала в себя четыре этапа. На первом этапе проводился отбор пациентов с глиальными опухолями, локализующимися в функционально значимых зонах больших полушарий головного мозга по интересующим параметрам (локализация опухоли, хирургическая технология, гистологическое заключение, возможность проведения стандартного комбинированного лечения). На втором этапе пациентам по показаниям выполнялась хирургическая резекция опухолей с применением существующих внепроекционных доступов и интраоперационных методов контроля за локализацией моторной зоны и объемом резекции опухоли, а также усовершенствование методов контроля. На третьем этапе проводился отбор пациентов, страдающих глиобластомами по интересующим параметрам (локализация, нейровизуализационная картина, раннее и отдаленное послеоперационное течение на фоне однотипного комбинированного лечения) с последующей оценкой экспрессии CD133 белка клетками опухоли. На четвертом этапе проводилось сравнение и статистическая обработка полученных результатов по основным параметрам (для диффузных астроцитом – оценка динамики неврологического статуса в зависимости от используемых технологий,

для глиобласом - молекулярно-генетические детерминанты, продолжительность безрецидивного периода, продолжительность жизни пациентов).

Положения, выносимые на защиту

1. Первичные глиобластомы представляют отдельную, неоднородную в отношении онкогенеза, а именно экспрессии маркеров раковых стволовых клеток, группу злокачественных опухолей.

2. Использование интраоперационного нейрофизиологического контроля целесообразно для увеличения радикальности хирургического вмешательства как в случаях с первичными, так и рецидивными диффузными глиомами (LGG), а также при планировании резекции неконтрастируемой зоны (nCЕZ) глиобластом.

3. Использование внепроекторных доступов обеспечивает лучшее качество жизни пациентов с диффузными глиомами (LGG).

Основные положения диссертации были представлены и обсуждались на Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2014, 2015, 2016), на конференции Европейской ассоциации неврологических хирургов (2015, 2017, 2018), научно-практической конференции по нейрохирургии «Актуальные вопросы нейрохирургии» (Псков, 2015, Великий Новгород, 2018), на Первом международном форуме онкологии и радиологии (Москва, 2018) на I на XI международном конгрессе Невский радиологический форум (Санкт-Петербург, 2019), на 679 заседании Санкт-Петербургской Ассоциации Нейрохирургов им.проф. И.С. Бабчина (Санкт-Петербург, 2019).

Личный вклад автора

Автором определена актуальность, цели и задачи исследования. Обобщение данных мировой научной литературы, сбор (включающий 130 пациентов с глиальными опухолями, локализующимися в ФЗЗ больших полушарий головного

мозга, 110 (84,6%) операций выполнены при его непосредственном участии), анализ, исследование результатов выполнены диссертантом. Выполнена статистическая обработка материала с подведением промежуточных и окончательных итогов исследовательской работы сформулированных в виде основных положений диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практику работы НМИЦ им. В. А. Алмазова, ГОУ ДПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, а также практическую деятельность нейрохирургических отделений многопрофильных стационаров Санкт-Петербурга (больница № 26), СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова ФМБА России.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликованы 21 научная работа, из них 8 в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста. Состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, 5 приложений. Текст иллюстрирован 25 таблицами и 41 рисунком. Список литературы содержит 35 отечественных и 133 зарубежных источника.

ГЛАВА 1 ПРОБЛЕМА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МЕТОДИК ЕЕ СОХРАНЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

1.1 Проблема лечения глиальных опухолей на современном этапе

1.1.1 История изучения функционирования коры головного мозга

Классическая фундаментальная неврология до недавнего времени опиралась на широко распространенный модульный взгляд, предполагающий локализацию конкретной функции в определенном отделе мозга. Исторически это связывали с открытием в 1861 году Р. Броуса, и признанием открытия С. Wernicke в 1906 году участков коры доминантного полушария специализирующихся на понимании речи и ее воспроизведении, позже получивших имена вышеназванных ученых [51].

Однако уже в 1860 году J. Jackson разработал схему локализации функции в головном мозге на основе эволюционной нейрофизиологии, которая стала основой диагностики поражения нервной системы у постели больного. Он предположил трехуровневую иерархию сенсомоторных центров, в которых анатомически более высокие центры контролируют функцию нижних центров, при этом каждый элемент среднего и высшего центров содержит полное представление о следующем нижнем уровне. Ученый полагал, что каждое движение представлено в каждой же части двигательной системы, что представляло концепцию целостной физиологии. J. Jackson поддерживал гипотезу Р. Броуса о том, что болезнь левого полушария приводит только к афазии, и, что в левом полушарии есть очень ограниченный участок, ответственный за артикуляционную функцию, но при этом считал, что пациенты с афазией имеют нормальную психическую функцию, но не могут перевести внутренний язык в речь. Оба предполагали, что ассоциация афазии и гемиплегии обусловлены

комбинированным поражением коры головного мозга и полосатого тела. Согласно ортодоксальному нейрофизиологическому мнению, кора головного мозга выполняла высшие умственные операции, в то время как полосатое тело было центром двигательной функции. В этом изображении каждый центр содержал полное представление тела, но был специфичен для определенной части. Так, эпилептический разряд, начинавшийся в одном центре и перемещающийся к смежным, вызывал марш миоклонических движений.

Локализационная теория поддерживалась и огромным количеством нейрофизиологических исследований, демонстрирующих модульные карты сенсорных и моторных функций, представляющие собой дискретные корковые образования, специализирующиеся на представлении дискретных ощущений или движений.

Однако присутствие неких поведенческих нарушений в структуре морбидности локальных корковых повреждений привело к ошибочной экстраполяции доказательств локализации функции в первичных областях на высшие ассоциативные зоны и были приняты за доказательство того, что не только сложные сенсорные сигналы или движения, но также и специфические когнитивные функции представлены в ассоциативных областях. Это привело к возникновению академически оправданной теории, закрепившей понятие о существовании корковых центров восприятия окружающего, кратковременной и долговременной памяти, языковых навыков, внимания, исполнительного контроля. Эта была новая френология - френология когнитивного модуля - гибрид аристотелевской психологии и декартовой нейронауки, первая из которых искусственно разделяла когнитивные функции, а вторая - обнаруживала их представительство в отдельных областях коры головного мозга [51].

Такой модульный подход не мог удовлетворить практикующих неврологов, в связи с чем появился более целостный, «холистический» взгляд, который в конечном итоге привел к сетевой парадигме коркового представления благодаря работам К. Goldstein, 1942 и К. Lashley, 1950. Кроме того, на основании исследования высших ассоциативных областей коры было установлено, что

нижняя ассоциативная кора (парасенсорная или премоторная) содержит в себе представление более комплексных ощущений или движений. Основываясь на том, что только большие кортикальные поражения приводили к дефициту когнитивных функций, такие теоретики, как F. Hayek, G. Edelman и W. Mauntskal, пришли к выводу, что память и знания, вероятно, представлены в широких нейронных «картах» или сетях, которые выходят за рамки анатомически ограниченных областей мозга. В последнее время эта концепция получила доказательства в ходе получения одноклеточного разряда у бодрствующей обезьяны, анализа когерентности потенциалов на поверхности коры головного мозга и функциональной нейровизуализации. [77].

Современные успехи когнитивной неврологии приводят к рассмотрению ЦНС как унитарной, интегрированной и пластичной сети со сложной, но не расплывчатой архитектурой. В свете этих данных многие авторы утверждают, что классическая модель «один-к-одному» соответствия между локализацией и функцией коры в настоящее время недостаточно для объяснения сложности работы мозга, особенно для осуществления высших функций. Напротив, они выступают за необходимость перехода к более реалистичной концепции, согласно которой множество областей мозга выполняют одну функцию (корреляция «много-к-одному») или одна область плюрипотентна (корреляция «один-ко-многим»). Учитывая современные представления, концепция «специализированных» центров должна быть заменена на более реалистичные «функциональные» центры. Этот подход между топографией (исследование корковых функциональных центров) и ходологией (исследование связей между областями), в котором серые и белые вопросы являются частью одного и того же интерактивного процесса, был недавно обобщен в, так называемой, ходотопической теории [74, 77,].

Согласно этой концепции, ЦНС организована как комплексная, мульти-модальная и интегрированная параллельная распределенная сеть, когнитивный процесс которой состоит из непрерывного и часто избыточного потока

информации, динамически модулированного опытом и внешней средой [74, 75,77].

Одновременно с развитием представлений о функционировании головного мозга на клиническом материале появляются первые сообщения об использовании электрических токов в нейрофизиологии у таких ученых, как R. Bartholow, D. Ferrier, V. Horsley. С именем последнего связан первый опыт использования прямой электрической стимуляции коры человека в операционной, где был получен неоценимый материал по соматотопической организации центральных извилин. Кортикальный «мэппинг», в том числе в ходе пробуждения пациентов, стали использовать Н. Cushing, F. Krause, описывая потом возникающие эффекты, такие как парестезия, аграфия, дисфазия и подобные им. С именем O. Foerster связаны первые попытки изменения параметров стимуляции, которые приводили к активации различных зон, что дало возможность, с одной стороны, определить созависимость корковых полей Бродмана для выполнения определенной функции, а также впервые задуматься о возможности реорганизации коры и нейропластичности. Уже в 1930-х г.г. W. Penfield стал использовать электрический ток для лечения рефрактерной эпилепсии, а в 1950-х г.г. появилась схема «гомункулуса», размеры отдельных частей которого соответствовали корковому представительству [51]. G. Ojemann в 70-х годах усовершенствовал методику бифазного импульса постоянного тока и оптимизировал протоколы исследования пациентов [115]. M. Berger в 90-е г.г. модифицировал методику прямой электрической стимуляции которую предложил W. Penfield, для картирования функционально значимых зон (ФЗЗ) при удалении внутримозговых опухолей [115]. Это позволило осуществлять интраоперационный контроль в условиях общей анестезии. Приблизительно в то же время M. Taniguchi описал модификацию монополярной стимуляции коры, предложив высокочастотную стимуляцию пачками по 4-6 импульсов [51].

1.1.2 Определение функционально значимой зоны

В современных публикациях нет данных подтверждающих или опровергающих «незаменимость» того или иного кортикального или субкортикального центра, а также нет четкого определения ФЗЗ («eloquent zone», от «loquacious» - словоохотливый), т.к. оно все еще зависимо от точки зрения того или иного специалиста на функционирование мозга в целом [51]. В отечественных работах можно встретить классическое локализационное определение ФЗЗ, как структуры головного мозга, при повреждении которого возникает «грубый стойкий неврологический дефицит» [10]. С позиции ходотопологической теории первично необходимо рассматривать функцию, и только после этого структуры мозга, обеспечивающие ее выполнение, а не наоборот. Представление о том, что каждой психической функции, в том числе и сложным, соответствует определенный центр, является своеобразной и наивной реализацией в физиологии головного мозга теории психофизического параллелизма. Многообразные формы афазии, апраксии, аграфии не укладываются в классическую локализационную схему, что не позволяет нам рассматривать функционально значимую зону только как определенный участок коры или проводников белого вещества в головном мозге. Одновременно с этим, у ряда авторов существуют экспериментально полученные данные о пластичности корковых центров, при этом такого подтверждения для субкортикальных проводников белого вещества на данный момент нет [136]. Отсюда следует, что их повреждение носит, во-первых, перманентный характер, а во-вторых, топографически объективный, т.е. при хирургическом нарушении проведения в определенном отрезке конкретного пути белого вещества происходит выпадение определенной функции.

Таким образом, в настоящее время в головном мозге можно описать четыре основных типа связи, обеспечивающих функционирование мозга с позиций ходотопологической теории: (1) местнорегиональную связь, опосредованную через U-волокна, феномен функциональной компенсации в области рядом с

повреждением/опухолью, (2) подкорковые связи, которые соединяют разные области обоих полушарий через ассоциативные пути (горизонтальная связь); (3) межполушарная связь, которая посредством комиссуральных волокон обеспечивает связь между анатомически подобными или разными областями двух полушарий; (4) вертикальная связь, опосредованная проекционными волокнами и позволяющая модулировать корковые процессы глубокими серыми ядрами [58].

Недавний метаанализ литературы по кортикальным областям, участвующим в обработке фонологических, семантических и процессов синтеза, выявил их мозаичность, иерархически организованных в левом полушарии головного мозга, некоторые из которых были значимы, другие могли быть компенсированы, а третьи – потенциально могли быть функционально заменены другим участком с высокой степенью межличностной изменчивости [67]. Небезынтересно отметить, что выявленные регионы значительно превышают границы анатомических областей, классически считающихся специфическими для речи. Среди традиционных моделей, поставленных под сомнение, можно привести по крайней мере 4 примера: соматотопическая организация сенсорно-моторного гомункула, человеческое семантическое познание, отношения между эмоцией и познанием и речевые связи [140].

В последние 40 лет экспериментальные исследования на животных и людях предоставили доказательства того, что традиционное сенсорно-моторное представление гомункула является упрощенным, вместо более сложного динамического распределения функции [86]. В частности, в работе M. Schieber, описано по меньшей мере, 6 признаков организации первичной моторной коры (M1), которые входят в противоречие с традиционным соматотопическим распределением. Первый признак - конвергенция и перекрытие: нейроны M1 сходятся в группе спинальных мотонейронов, которые контролируют каждую конкретную часть тела. Следовательно, разные области, соответствующие каждой мышце, не отделяются друг от друга, а часто перекрываются. Второй признак – дивергенция: различные проекции от отдельных мотонейронов M1 расходятся для соединения групп нейронов, соответствующих различным мышцам. Третий - горизонтальные соединения:

недавние наблюдения показывают, что у многих нейронов М1 есть горизонтальные коллатеральные аксональные удлиннения, соединяющие более широкие области М1, что ограничивает специфичность конкретного сайта М1 при мониторинге конкретной части тела. Четвертый признак - это широко распространенная деятельность: различные комбинации мышечной активности, в том числе и нескольких групп мышц, представлены в разных областях коры, поэтому двигательный процесс является не только результатом суммы активации множества отдельных территорий, но также включает нейронные группы, ответственные за различные мышцы (например, пальцы), широко распределенные в соответствующей области М1 (верхняя конечность). Пятый признак – инактивация: активация областей коры одновременно влияет на несколько мелких частей тела. Последний признак – пластичность: М1 обладает способностью к непрерывной функциональной реорганизации в ответ на различные ситуации, как патологические, так и физиологические, например, изучение новых двигательных навыков. Повторяющаяся определенная двигательная активность формирует функциональную кортикальную организацию М1, поддерживая ее динамическую адаптацию к ежедневным действиям. Такой пластический потенциал ограничивает степень жесткого контроля каждой области коры к определенной части тела. В свете этих данных функциональную архитектуру коры следует рассматривать как мозаику областей с участием нескольких перекрывающихся и избыточных областей, которые представляют мышечные, поструральные и моторные последовательности [64, 133, 134].

Понимание механизма, лежащего в основе способности мозга к функциональной компенсации, основано на исследованиях, касающихся медленно растущих опухолей, таких как доброкачественные высокодифференцированные глиомы (LGG) [64, 65, 66,68]. Данные предоперационной визуализации были полезны для выявления по меньшей мере 4-х моделей функционального перераспределения корковых функций, вызываемых LGG, что объясняет частое отсутствие дефицита, несмотря на поражение функционально значимых сайтов: интраопухолевая, перипухолевая, отдаленная ипсилатеральная

и контралатеральная, как в случае с дополнительной моторной областью. Резекция этой области вызывает персистирующий синдром в виде мутизма, связанного с акинезией, который спонтанно разрешается в течение 10 дней. Мониторинг пациентов с этим синдромом с помощью МРТ показал корковую реорганизацию, включающую дополнительную двигательную область, контрольную премоторную кору и ипсилатеральную моторную кору головного мозга [33]. В отличие от коркового уровня, где механизмы функционального изменения широко изучались с впечатляющими результатами, на подкорковом уровне пока не была продемонстрирована реальная способность восстанавливать связи, ведущие к функциональному восстановлению [64].

1.1.3 Хирургическое лечение глиальных опухолей

Основной целью современной нейрохирургии является достижение онкофункционального баланса, то есть максимально радикальное удаление опухоли одновременно с оптимальным функциональным исходом, что выражается не только отсутствием выраженного неврологического дефицита, но также сохранением нейрокогнитивных функций для обеспечения высокого качества социальной и профессиональной жизни пациента. [3, 34, 35,69,]. Обсуждаемым в литературе является вопрос выбора хирургической тактики и роли дополнительных технологий, например, нейромониторинга, для сохранения функции, однако, при этом не учитывается биологическое поведение опухоли, то есть степень ее злокачественности [160, 161]. Одновременно, даже при анализе источников, посвященных однородной группе опухолей, а именно высокодифференцированным доброкачественным глиомам, были выявлены значимые различия как в тактике ведения пациентов, так и в хирургических подходах при лечении этих опухолей [5, 15, 16, 71, 97, 100, 127].

В четырех ретроспективных когортных исследованиях было выполнено сравнение стратегии наблюдательной тактики (wait-and-see) и хирургического лечения - у J. Reijneveld et. al. (2001) (II класс доказательности) отмечено более

высокое качество жизни пациентов, которым выполнена биопсия в сравнении с теми, кому при обнаружении опухоли по данным нейровизуализации было проведено раннее хирургическое лечение [125]. При этом исследование III класса доказательности, проведенное немногим ранее, M. Veelen et al. (1998) доказало идентичную продолжительность жизни у двух групп пациентов с симптоматической эпилепсией на фоне LGG - тех, кто был оперирован сразу и тех, кто был прооперирован спустя определенный период после установления диагноза [158]. Напротив, исследование D. Afra et al. (1999) также III класса доказательности, выявило неблагоприятное влияние на продолжительность жизни отсроченного хирургического лечения, и этот факт был подтвержден значительно позже в двух норвежских центрах увеличением продолжительности жизни пациентов, оперативное вмешательство которым было проведено сразу после установления диагноза (A. Jakola et al. 2012) [95]. В литературных источниках нет однозначной позиции в оценке влияния объема резекции высокодифференцированной глиальной опухоли [51, 130]. В исследовании T. Kilic et al. от 2002 г. II класса доказательности на 28 пациентах, проспективно включенных в него, отмечается следующая зависимость: чем меньше объем резекции, тем чаще отмечаются рецидивы за 9-летний период наблюдения, при этом малигнизация опухоли была сопряжена в большей степени со случаями частичного удаления или проведения биопсии [99]. В исследовании E. Shaw et al. (2008) также II класса на 111 пациентах в возрасте младше 40 лет отмечен 52% риск прогрессирования опухоли в течение 5 лет после операции при сохранении остаточного фрагмента опухоли более 1 см³. Тем не менее, авторы G. Grabenbauer et al (2000) и G. Bauman et al. (2009), не нашли связь между объемом удаленной опухоли и продолжительностью безрецидивного периода [44, 80]. Однако ряд авторов: J. Piepmeyer et al. (1996), A. Peraud et al.(1998), E. Shaw et al.(2008), E. Claus et al.(2005), S. Yeh et al. (2005), M. McGirt et al.(2008), R. Ahmadi et al.(2009), D. Schomas et al.(2009), N. Sanai et al.(2010), R. Youland et al. (2012), C. Leighton et al. (1997), A. Karim et al.(1996), M. Berger et al. (2012) отмечают положительную корреляцию между объемом резекции и продолжительностью безрецидивного

периода [52, 106, 118, 123, 131, 141, 146,160]. При сопоставлении таких параметров, как безрецидивный период и продолжительность жизни встречаемые различия часто связаны со статистическими методами оценки результатов [63]. Влияние полноты резекции на продолжительность жизни не выявили G. Bauman et al (1999, 2009), G. Grabenbauer et al (2000), E. Shaw et al. (2002, 2008), R. Durmaz et al (2008), H. El-Hateer et al (2009), D. Scheie et al (2011), тем не менее, более 26 исследований, среди которых A. Nicolato et al (1995), J. Piermeier et al (1996), A. Peraud et al (1998), M. Nakamura et al (2000), E. Claus et al (2005, 2006), M. Simon et al (2009), T. Ius et al (2011, 2012), подтвердили необходимость тотального удаления LGG для увеличения продолжительности жизни [57,69, 92, 93, 110, 118, 139,146,149]. В рамках оценки интраоперационных технологий, направленных на достижение максимальной степени резекции, обращают на себя внимание работы, посвященные интраоперационному МРТ (иМРТ). В 4 ретроспективных исследованиях III класса доказательности было представлено, что интраоперационная визуализация (иМРТ) увеличивает степень резекции (2001 год - тотальной резекции удалось достичь в 6 случаях, 2004 год - из 9 пациентов, оперированных при помощи иМРТ, только у 2 остался фрагмент опухоли, 2005 год - у пациентов, оперированных с использованием иМРТ, увеличилась медиана выживаемости по сравнению с национальной базой данных, 2006 год- увеличение доли тотальной резекции с 53 до 58%) [58, 96, 112, 143]. При оценке влияния использования нейрофизиологического мониторинга во время удаления LGG в ФЗЗ на объем резекции и неврологический статус в послеоперационном периоде также есть ряд противоречивых исследований [25, 54, 106]. S. Sarubbo et al. сообщили об отсутствии перманентного дефицита при удалении 78% опухоли и увеличении продолжительности безрецидивного периода у 8 из 12 пациентов [135]. Однако E. Chang et al. показали меньшую выживаемость у пациентов с интраоперационным картированием в ФЗЗ по сравнению с теми, у которых опухоль локализовалась в «незначимых» зонах [54]. Y. Yordanova et al. продемонстрировала достижение супертотальной резекции в 15 из 17 случаев, если во время удаления ориентироваться на интраоперационный нейрофизиологи-

ческий контроль, даже если граница удаления выходила за границы опухоли [166]. A. Benedictis et al. сообщил о 9 случаях при повторной awake-хирургии, которая позволила расширить объем резекции. Во время моторного картирования учитывался как корковый, так и подкорковый контроль с идентификацией подкорковых трактов в 89% из 26 пациентов с увеличением объема резекции с 44% до 67% [45]. При этом интраоперационное обнаружение трактов было ассоциировано с выраженным неврологическим дефицитом в раннем послеоперационном периоде [45]. При оценке влияния использования нейрофизиологического мониторинга на неврологические исходы после удаления LGG в ФЗЗ интересны следующие работы [61, 62, 109, 122]. В работе H. Duffau et al. от 2003 года продемонстрировано отсутствие перманентного неврологического дефицита в 94% случаях из 103 резекций LGG [66]. В работе A. Szelenyi et al., 2011, посвященной исследованию значимости нейрофизиологического мониторинга, проведено сравнение идентичных групп пациентов с доброкачественными глиомами ФЗЗ, проходившими лечение в одной и той же клинике у одной и той же группы нейрохирургов. При этом в первой группе пациентов тотальная резекция была достигнута только у 6% пациентов, а субтотальная у 37%, а во второй – 25,4% и 50,8%. Смертность в первой группе составила 2%, а у 17% отмечался постоянный неврологический дефицит, во второй группе летальность не было, а дефицит выявлен в 6,5% случаев, что позволило сделать вывод о том, что применение метода прямой электрической стимуляции привело к расширению свободы действия в функционально значимых сайтах с одной стороны, а с другой позволило снизить риск осложнений, увеличить степень резекции и повысить выживаемость в этой группе пациентов [156]. В серии A. Raabe et al. из 69 пациентов, которым выполнена интраоперационная моторная стимуляция, постоянного неврологического дефицита, обусловленного механическим дефицитом, не было, только у 2 пациентов отмечался моторный дефицит, но он был связан с сосудистым повреждением. При этом, без использования мониторинга постоянный дефицит наблюдался в 13- 20% случаев [124]. В серии из 103 пациентов, которым проводилась интраоперационная

стимуляция, только у 6 пациентов в послеоперационном периоде был выраженный постоянный неврологический дефицит - у троих он был связан с сосудистым поражением ЛСА, а у троих - был выявлен еще в предоперационном обследовании в связи с распространенностью опухоли [66]. Значение интраоперационного контроля как real-time навигации важно, поскольку фМРТ, проводимая в рамках предоперационного планирования, имеет очень низкую чувствительность в отношении подкорковых зон и проводников белого вещества, что нашло отражение в работах E. Chang et al, W. Hall et al., K. Siedel et al. [54, 81, 142]. Послеоперационный моторный дефицит составлял 25% для пациентов с необратимым изменением моторных вызванных потенциалов и 75% для пациентов с полной их потерей во время операции.

Две принципиально противоположные точки зрения на существование связи между объемом резекции и продолжительностью жизни отражаются в исследованиях, посвященных хирургическому лечению высокозлокачественных глиом [8, 52]. В частности, в работе Д. Е. Мацко, 2017, не была выявлена корреляция между двумя показателями [19], однако, в большинстве статей приводятся статистически достоверные данные о влиянии каждого кубического сантиметра на продолжительность безрецидивного периода и жизни [52, 57, 69, 85, 99, 118, 131, 146, 149, 160]. В более ранних работах, например, у N. Sanai et al., 2011, было доказано, что удаление HGG на 78% уже могло бы увеличить продолжительность жизни пациента [131]. В рамках этого вопроса необходимо отметить, что в современной литературе указана необходимость радикального удаления не только основного узла опухоли, но и той области гиперинтенсивного сигнала на T2- или FLAIR ВИ, которая ранее именовалась зоной перифокального отека [9, 101, 121]. Так, на 1229 пациентах с глиобластомой было доказано, что резекция до 60% опухолевой ткани, соответствующей патологическому сигналу во FLAIR режиме, увеличивает продолжительность жизни до 26,4 месяцев [101]. В подтверждении данной теории нельзя не вспомнить успешный опыт апологета американской нейрохирургии W. Dandy, который еще в 1928 году описал недоминантную правостороннюю гемисферэктомию для пациентов с

внутричерепными опухолями. Большинство из 5 прооперированных им пациентов на момент хирургического лечения находились в коме, а один из них прожил 3,5 года и умер вследствие продолженного роста опухоли. Несмотря на значимый объем резекции, в послеоперационном периоде неврологический дефицит был представлен левосторонней гемиплегией, причиной которой стала перевязка ветвью СМА, однако у одной пациентки моторная функция частично восстановилась через несколько месяцев [60].

В настоящее время описывается большое количество методик, связанных с сохранением функций доминантного полушария [10, 11, 144, 145]. Одним из таких real-time контролем может служить методика оперативного вмешательства под местной анестезией для выявления зон, ответственных за устную и письменную речь, счет, высшие когнитивные функции [80, 88, 136, 137]. В исследовании С. Eseonu, 2017, проводилось сравнение результатов хирургического лечения пациентов с глиомами различной степени злокачественности ФЗЗ под местной анестезией и наркозом. Результаты оказались успешнее после awake-хирургии, однако, необходимы четкие критерии отбора пациентов, которые подходят для интраоперационного пробуждения, поскольку большинство пациентов не могут быть подвергнуты ему в силу ряда неврологических и соматических причин. В работе Р. Scarone, 2009, посвященной этому методу, в ходе анализа результатов лечения 15 пациентов все же была выявлена постоперационная аграфия, несмотря на проведение оперативного вмешательства под местной анестезией. Данный факт не противоречит общей тенденции к более тяжелому неврологическому дефициту в первые дни после операции с применением различных вариантов контролирования моторной и речевой функции, что нашло отражение и в описанной работе: транзиторный послеоперационный дефицит возник у всех пациентов, но в течение 3-6 месяцев произошел регресс, и только у 2 пациентов дефицит сохранился. Y. Yoshii, 2008, на серии из 83 пациентов с глиомами различной степени злокачественности, что для пациентов с недоминантным расположением опухоли когнитивная дисфункция не наблюдалась ни до, ни после операции, а вот с левосторонним при

возникновении таковой улучшения не происходит. При этом само ее существование не коррелирует с продолжительностью жизни пациента, а зависит от локализации и прогрессирует с течением времени, что также может быть связано с последующей лучевой терапией [83, 113,127, 147,148, 150, 153, 154].

В работе R. Sawaya et al., 1999 [137] проанализированы случаи перманентного неврологического дефицита в ходе использования ИОМ (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота перманентного дефицита у пациентов с LGG

Автор	Количество пациентов (количество пациентов с LGG)	Количество пациентов с перманентным дефицитом (%)
M.Berger et al (1994г.)	53(53)	0
A.Cukiert et al (1995г.)	5 (2)	0
H. Ebel et al (2000г.)	26 (10)	1(4)
Y. Peraud et al (2002г.)	24(24)	1(4)
F.Taylor et al (1999г.)	121 (21)	5 (4,5)
W. Wagner et al (1997г.)	4	0

Несмотря на то, что в настоящее время в литературе все еще существует некоторая несогласованность в отношении влияния степени резекции на результаты лечения, все большее число исследователей склоняются к выводу, что обширная резекция увеличивает безрецидивный период, как в случае LGG, так и HGG [8, 13, 89, 94, 111, 117, 119, 132, 138,151].

Для осуществления оптимального онкофункционального баланса необходимо предоперационное планирование, во время которого происходит выбор хирургической технологии. В настоящий момент в хирургии глиом, локализующихся в ФЗЗ, существуют два направления - интраоперационный мониторинг и использование внепроекционных доступов, назначение каждого из которых до сих пор не определено для глиом различной степени злокачественности.

Предоперационная тактика, улучшающая функциональные исходы, представляет собой совокупность следующих факторов [1, 26]:

- углубленный неврологический осмотр с использованием различных шкал, позволяющих дифференцировать патологические состояния и оценивать качество жизни (MMSE, MoCa, шкала Карновского) как до, так и после операции. Наличие пареза свыше 4 баллов не позволяет достоверно применять моторное картирование во время операции, а афатические и апраксические нарушения, фармако-резистентный эписиндром должны быть учтены при отборе пациентов для awake-хирургии.

- инструментальное предоперационное обследование (фМРТ, ПЭТ, диффузионно-взвешенная трактография, ЭЭГ, транскраниальная магнитная электростимуляция), планирование (нейронавигация) при помощи специализированных станций BrainLAB и т.д. [55, 108]. Необходимо учитывать, что все методики имеют разную специфичность по мнению разных авторов, и должны оцениваться в совокупности для достижения наилучшего результата. В частности, наиболее часто используемая в хирургии функционально значимых зон фМРТ, основанная на принципе BOLD-контраста (дословно – blood-oxygenation-level dependent, зависящий от уровня оксигенации крови), имеет два основных ограничения – связанное с получением изображения (наличие неврологического дефицита у пациента, двигательная активность помимо предложенной во время выполнения исследования, артефакты, связанные с очагами глиоза, гемосидерина, металлическими имплантатами после предшествующих операций), и второе – связанное с интерпретацией полученных результатов (пластичность головного мозга, особенно актуальная, при медленно растущих доброкачественных глиомах зачастую проявляется не характерными очагами активации, что может быть расценено как ложно положительный результат, а присутствие в зоне исследования аномальной опухолевой васкуляризации, особенно характерной для глиобластом, снижает активацию, что приводит к ложно отрицательным результатам). К тому же, эффективность и результативность данного метода определяется не только влиянием опухоли на местном уровне, в частности,

угнетение функции коры в перифокальной зоне, но и на уровне функционирования всего мозга в целом на уровне коннектомов, что зачастую приводит к несоответствию предоперационных данных и интраоперационного картирования [51].

Что касается тактики хирургического вмешательства, направленной на сохранение функционально значимого участка, следует рассматривать выполнение внепроекционных доступов с целью сохранения корковых центров и подкорковых проводников. К таким доступам относятся супрацеребеллярный транстенториальный, межполушарный, доступ через Сильвиеву цистерну [155, 157, 160, 165, 167, 168].

Супрацеребеллярный транстенториальный доступ был разработан К. Voigt и М. Yasargil в 1976 г. для удаления кавернозной мальформации левой парагиппокампальной извилины. С тех пор этот доступ использовался большим количеством нейрохирургов по всему миру для удаления образований различной гистологической структуры в медиобазальном височной регионе и таламусе [164]. К основным преимуществам доступа относят сохранение речевой зоны Вернике в доминантной височной доле, снижение риска повреждения вен комплекса Лаббе и зрительной лучистости. На данный момент в литературе описано несколько модификаций доступа, среди которых можно выделить следующие: парамедианный вариант, латеральный вариант, комбинация парамедианного варианта с ретросигмовидным, комбинация с рассечением фалькса, использование эндоскопической ассистенции во время доступа. Особенностью является то, что после выполнения стандартной краниотомии в ЗЧЯ выполняют рассечение намета мозжечка, что обеспечивает визуализацию медиобазальных отделов височной доли и задних отделов таламуса.

В настоящий момент в литературе описывается два основных способа осуществления транссильвиева доступа – транссильвиев/трансинсулярный и транссильвиев/трансцистернальный. М. Yasargil впервые описал в транссильвиев-трансинсулярном варианте для выполнения селективной амигдалгиппокампэктомии. В ходе выполнения этого доступа сохраняют базальную и

латеральную височную кору, но при этом формируется узкий хирургический коридор через крышу височного рога, ассоциированный с повреждением Мейеровой петли, а также рассечение порога островка может сопровождаться повреждением переднего продырявленного вещества и передней хориоидальной артерии. Транссильвиев-транскистернальная модификация обеспечивает сохранение зрительной петли, но при этом возрастает риск повреждения кистернальных структур (ВСА, зрительный и глазодвигательные нервы) при ограниченном хирургическом окне с ограниченными оперативными коридорами. Этот доступ также позволяет сохранить зрительные проводящие пути, подкорковые тракты, обеспечивающие нейрокогнитивную функцию и предотвратить сосудистое поражение кровоснабжающих кору и подкорковое вещество коллекторов [160, 164].

W. Dandy в 1915 году впервые описал хирургический коридор между фальксом и ипсилатеральным полушарием для доступа в пинеальную область, но указал на необходимость использования ретрактора для смещения ткани мозга. В дальнейшем, были описаны различные вариации данного подхода, например, для клипирования аневризм передней соединительной артерии в серии работ N. Yasui в 1986 году. В настоящее время в литературе существует несколько типов межполушарных доступов, которые используются как для удаления внутри-мозговых опухолей, так и сосудистых образований – артериовенозных мальформаций, а также клипирования аневризм Виллизиева круга, - передний и задний ипсилатеральные и контралатеральные односторонние межполушарные доступы.

Согласно данным, полученным Н. Duffau в 2001 г. в ходе проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга путем прямой стимуляции электрическим током, после удаления доброкачественных опухолей, занимающих область Роландовой борозды, было выявлено появление второго функционального кластера, копирующего участки первичной моторной коры, ответственные за движение пальцев, запястья, предплечья [64]. Сходные данные получил J. Sanes et al., который также обнаружил по два функциональных центра

на каждую моторную зону при проведении ф МРТ [134]. Интересно, что W. Penfield уже обнаруживал «нестабильность моторной точки», но не давал этому оценки. В связи с этой находкой появилось два вопроса: является ли второй функциональный кластер дополнительным, скрытым опухолевым влиянием, а первичный моторный центра достаточен для функционирования? Или первичный функциональный кластер компенсируется в ходе роста опухоли появлением вторичного? Такая компенсация стала бы примером локальной пластичности головного мозга. В том случае, если первая гипотеза представляет реальный механизм, то возможным бы стало удаление при необходимости вторичного функционального кластера без появления неврологического дефицита.

1.1.4 Молекулярно-генетические мишени глиальных опухолей

1.1.4.1 IDH1 и IDH2-мутация

Мутации в генах IDH1 и IDH2 с 2008 г. постулируются как иницирующие в развитии многих глиом, и их присутствие диктует доброкачественное поведение этих опухолей [3,7,14, 56, 57, 70, 126, 129]. Данный ген, реализуясь на биохимическом уровне, участвует в создании эффекта Варбурга, тем самым обеспечивая активное деление клеток. Эти мутации являются преимущественно соматическими и при этом взаимоисключающими, что указывает на базовый биохимический механизм и общие физиологические последствия. Встречаются они наряду с астроцитарными и олигодендроглиальными опухолями во вторичных глиобластомах, в цитогенетически нормальных подтипах острого миелоидного лейкоза, внутripеченочной холангиокарциноме, доброкачественных хрящевых опухолях и др., а значит, не являются строго уникальными для глиальных опухолей [105, 126]. Медиана общей выживаемости для IDH-мутантных глиобластом составила около 31 месяца, для IDH-диких – около 8-9 месяцев. Данная мутация по сообщениям ряда авторов в менее, чем 5 % случаев, встречается у пациентов после 54 лет [104]. Данная мутация предполагает также

метилирование промотера MGMT-гена у 84% высоко дифференцированных опухолей, при этом С. Houillier предположил, что повышение медианы общей выживаемости при наличии мутации, связано именно с повышением химиочувствительности опухоли, а не с расхождением биологического поведения, что нашло отражение в результатах, полученных отечественными учеными [12, 90]. До сих пор в литературе нет однозначного взгляда на взаимоотношения между особенностями IDH - и MGMT – статусов, являются ли они следствием друг друга или двумя независимыми факторами [7, 27]. Статус мутации IDH не влияет на безрецидивный период и продолжительности жизни при продолженном росте, а использование данной мутации как таргетной мишени не оправдано, так как блокирование мутантного гена приведет к снижению ответа на химиопрепараты, а не тормоз онкогенеза в целом [59, 98].

1.1.4.2 Метилирование промотера гена MGMT

Ген MGMT расположен на хромосоме 10q26 и кодирует белок восстановления ДНК, который удаляет алкильные группы из положения Обгуанина, важного сайта алкилирования ДНК. Для восстановления ДНК необходим белок MGMT, который клетка должна пополнять. Высокие уровни активности MGMT в раковых клетках создают устойчивый фенотип, притупляя терапевтический эффект алкилирующих агентов, и могут быть важной детерминантой неудачи лечения. Эпигенетическое молчание гена MGMT с помощью метилирования промотера связано с потерей экспрессии MGMT и снижением активности восстановления ДНК. Согласно ряду исследований метилирование MGMT дает не очень уверенное преимущество в общей продолжительности жизни и продолжительности безрецидивного периода: NOA-08 – продолжительность жизни при наличии метилирования 11.9 месяцев, в случае отсутствия – 8,2 месяца, продолжительность безрецидивного периода при химиотерапевтическом лечении Темодозоломидом 8,4 месяца и 4.6 месяцев соответственно, Nordic trial. Несмотря на преимущество в выживании, связанного с приемом

Темозоломида у пациентов с метилированным промотором MGMT, кривые общей выживаемости для Темозоломида и лучевой терапии и для только для радиотерапии остается аналогичной для первых девяти месяцев. К тому же, данные результаты оказались значимыми только для пациентов в возрасте старше 60 лет, а исследования для пациентов с анапластическими глиальными опухолями и вовсе не выявили преимуществ в метилировании промотора MGMT гена. В настоящее время статус метилирования не влияет на стандарт лечение лучевой и алкилирующей химиотерапией (противоречивые исследования M. Hegi et al., 2005; K. Mineura et al., 1996; I. Zawlik et al., 2009), а также отсутствует стандарт для определения количества метилированных сайтов (30% глиобластом оказываются «метилированными» в результате ПЦР и 45% -путем пиросеквенирования) [60]. Несмотря на принятую в 2016 году модифицированную классификацию опухолей нервной системы ВОЗ, выявление на современном этапе молекулярно-генетических маркеров не добавляет принципиально новых сведений о продолжительности безрецидивного периода и продолжительности жизни, и ни один из них не может служить мишенью для таргетной терапии сам по себе [59, 159].

1.1.4.3 Концепция раковых стволовых клеток

Нейрогенез, определяемый как процесс производства нервных клеток из предшественников, со времен S. Cajal, 1911, традиционно рассматривался как происходящий только во время эмбриональной и перинатальной жизни у млекопитающих. Одной из наиболее частых особенностей развития ЦНС является то, что каждая нейронная популяция генерируется во время определенного временного окна согласно нейрогенетическому расписанию по данным S. Bayer and J. Altman, 1987; T. Martí et al., 2015, 2016 [126, 162]. В течение долгого времени было принято, что центральная нервная система (ЦНС) была фиксированной и неспособной к регенерации. Эта догма была оспорена в 1960-х годах, когда J. Altman сообщил о появлении новых нейронов в мозге взрослой крысы. В

настоящее время установлено, что новые клетки (нейроны, астроциты и олигодендроциты) непрерывно продуцируются нервными стволовыми клетками (НСК) по меньшей мере в двух отдельных областях жизнедеятельности ЦНС у большинства млекопитающих: в субгранулярной зоне (СГЗ) в зубчатой извилине (ДГ) и желудочково-субвентрикулярная зона (Ж-СВЗ). Одной из причин отсутствия клинических достижений в лечении глиобластом является то, что клеточное происхождение этих опухолей остается неизвестным. В то время как более ранние данные предполагали, что этот тип опухолей происходит из нормальных глиальных клеток, недавние исследования N. Sanai, 2005, B. A. Smith, 2016, показали, что они могут возникать из нервных стволовых клеток, расположенных в желудочково-субвентрикулярной зоне. N. Urban и F. Guillemot, в исследовании 2014 года рассматривали Ж-СВЗ как продолжение эмбриональной желудочковой зоны конечного мозга. На ранних стадиях развития мозга млекопитающих нейроэпителиальные клетки пролиферируют в нервной трубке и самообновляются. По мере развития, нейроэпителиальные клетки растягиваются и превращаются в радиальные глиальные (RG) клетки. Эти клетки делятся, чтобы произвести нейроны и глию. В конце эмбрионального развития большинство клеток RG превращаются в астроциты, однако популяция RG продолжает функционировать как НСК у новорожденных. Некоторые из них дифференцируются в эпендимальные клетки, тогда как другие продуцируют астроциты (тип В1), которым посвящено исследование R. Bayraktar 2015 года. Клетки типа В1 экспрессируют несколько маркеров, таких как белок глиальной фибриллярной кислоты, нестин, белок, связывающий липиды мозга, и глутаматный аспартатный транспортер. Они также представляют апикобазальную полярность с длинным базальным отростком, заканчивающимся в кровеносных сосудах, и апикальной областью, содержащей неподвижную ресничку, которая контактирует с желудочком. Этот апикальный процесс окружен многокамерно-зависимыми клетками. Недавние исследования показали, что клетки типа В1 у взрослых V-SVZ могут быть обнаружены в состоянии покоя или в активном состоянии. Активированные клетки типа В1 устраняются антимиотическим лечением. Они

медленно делятся, экспрессируют рецептор эпидермального фактора роста и дают начало рецепторным позитивным факторам эпидермального роста (С-клеткам), которые экспрессируют миграционные маркеры даблкортин (DCX) и PSA-NCAM [53]. Эта клеточная популяция быстро делится и порождает нейробласты (клетки А), которые мигрируют в обонятельную луковицу, где они дифференцируются в интернейроны. Клетки типа В1, которые не экспрессируют рецептор эпидермального фактора роста, не уничтожаются цитостатическими агентами и могут представлять собой неподвижный резервуар для регенерации нейробластов V-SVZ. У взрослых эта область мозга содержит уникальный тип клеток, который пролиферирует *in vivo* и может функционировать как нервные стволовые клетки *in vitro* [103]. Цитоархитектонка V-SVZ в мозге взрослого человека отличается значительно выше, чем у любого другого изученного позвоночного [53]. В основном, эта слоистая область представляет монослой эндимальных клеток (слой I), гипоцеллюлярный слой (слой II), ленту клеток (слой III), состоящую из астроцитов, и переходную зону (слой IV) в паренхиму головного мозга. В отличие от грызунов, V-SVZ взрослого человека, по-видимому, лишена цепи миграции или большого числа вновь образованных нейронов. Нейрогенез/глиогенез зависят от сложного каскада молекулярно-сигнальных путей: Notch, Wnt и Sonic hedgehog [53, 159]. Присутствие митотически активных В1-клеток в V-SVZ и тот факт, что некоторые из них относительно устойчивы к полной элиминации химиотерапевтическими агентами, указывают на то, что клетки этой зоны могут быть кандидатами для происхождения злокачественной глиомы. В частности, они могут привести к появлению так называемых раковых стволовых клеток (GSCs), специфического подмножества клеток, которые формируют глиобластому [162]. Все больше данных свидетельствуют о том, что опухоли головного мозга содержат относительно редкие и инфильтрирующие субсети клеток, которые проявляют свойства инициирования опухоли и устойчивость к лечению [53]. Эти клетки будут отвечать за опухолевое инициирование, рост и поддержание, и, что важно, за высокую частоту рецидивов, наблюдаемых после терапии [103]. Первоначально предложенная T. Reya et al. в 2001 году, гипотеза утверждает, что

опухоли организованы в функциональной иерархии, в которой только верхний уровень, раковые стволовые клетки (CSCs), обладает способностью к пролиферации и способностью генерировать новые опухоли [126]. Если это правда, эта модель будет иметь важное значение как для биологии опухоли, так и для терапии. Генетические механизмы, управляющие нормальной функцией стволовых клеток, могут дать новое представление о патогенезе злокачественных опухолей, вызванных стволовыми клетками, и для них могут возникнуть специфические методы лечения. Практическим следствием этой иерархической модели является то, что текущее лечение часто терпит неудачу, потому что оно направлено к неправильным клеточным мишеням. Традиционная химио- и радиотерапия нацелена на большую часть опухоли, но не имеет повышенной специфичности для CSC, сохраняя необходимые элементы для репопуляции и рецидива опухоли. Раковые стволовые клетки, аналогично нормальным стволовым клеткам, определяются как фракция медленно пролиферирующих клеток в опухоли. Они обладают способностью: (i) самостоятельно обновлять и расширять пул CSCs; (ii) инициировать, поддерживать или расширять опухоль; и (iii) дифференцироваться в гетерогенную смесь не инициирующих опухоль клеток, составляющих большую часть опухоли. Опираясь на эти свойства, идентификация CSCs в опухолях ЦНС (называемых стволовыми клетками опухоли головного мозга) была доказана путем их выделения из множественных глиом и медуллобластом. Это стало возможным благодаря проведению функциональных анализов, таких как анализ опухолевой сферы и эксперименты по серийной ортотопической трансплантации опухоли [162]. В целом РСК экспрессируют молекулярные маркеры, типичные для нормальных стволовых клеток в их соответствующих тканях: нестин, GFAP, b-tubulin III, CD-133 (проминин-1) [103, 162]. Несмотря на некоторые расхождения относительно его использования и уникальности, CD-133 стал потенциальным маркером стволовых клеток опухоли головного мозга [53]. Высокая экспрессия последнего ассоциирована с плохим прогнозом и укорочением продолжительности жизни по данным

L.Wu et al., 2015. Несмотря на это, другие маркеры, такие как DC49f, A2B5, FOXM1, CD171, CD 38, также должны быть изучены [159, 165].

Заключение

Таким образом, согласно динамической теории организации работы головного мозга, функционально значимым участком является любой узел (участок коры, подкорковых ядер или проводник белого вещества), который является одним из этапов реализации той или иной функции.

Разнородность результатов хирургического лечения, корреляций между объемом резекции и продолжительностью жизни, влиянием используемых технологий на неврологический дефицит, полученных разными специалистами на разных сериях пациентов, возможно обусловленная заведомо неоднородными группами сравниваемых наблюдений, что нивелирует влияние биологического поведения опухоли на необходимость применяемых технологий и результат лечения, диктует необходимость дополнительных исследований в этой области. Любая операция на ФЗЗ должна опираться на здравый смысл, подкрепленный анатомическими знаниями. К недостаткам вышеописанных методик относится и достаточно дорогостоящее их выполнение при часто переоцененной достоверности. В литературе представлено множество работ, описывающих эффективность каждой из интраоперационных методик в отдельности и в различных комбинациях, зачастую, пользующихся не достоверными и субъективными методами для оценки результатов, но близким нам является мнение, что именно хирургическая технология является достоверным фактором, обеспечивающим наиболее полноценное удаление опухоли. С другой стороны, появляющиеся данные уже сейчас позволяют сказать, что хирургический подход не должен быть ограничен только фактом локализации опухоли в так называемом функциональном сайте.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика материала

Исследование основано на анализе результатов хирургического лечения 149 пациентов, которым с января 2013 года по декабрь 2019 года во 2 нейроонкологическом отделении РНХИ им. А.Л.Поленова (в дальнейшем именуемым - филиал НМИЦ им. В.А.Алмазова) и отделении нейрохирургии №5 НМИЦ им. В.А.Алмазова было выполнено хирургическое вмешательство по поводу внутримозговых глиальных опухолей низкой и высокой степени злокачественности, локализующихся в зонах, принимающих участие в выполнении двигательной и речевой функции, с использованием интраоперационного электрофизиологического мониторинга и нейронавигационного оборудования. Данная серия больных представляет собой последовательную проспективную серию пациентов, оперированных с использованием единого комплексного протокола обследования, интраоперационного сопровождения хирургического лечения и послеоперационного катамнестического наблюдения.

Возраст пациентов варьировал от 18 до 79 лет. Средний возраст составил 47,29 лет (сред 13,72, ст.откл. \pm 1,2). Женщин было 70, мужчин 79, половое соотношение 1:1,13. Гистологический диагноз первично верифицирован путем световой микроскопии при помощи окрашивания гематоксилин-эозином и уточнен посредством проведения иммуногистохимического исследования.

Критерии включения:

- возраст пациентов старше 18 лет
- пациенты с гистологически верифицированным диагнозом – «диффузные астроцитомы» (Grade II) (The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System)
- пациенты, с гистологически верифицированным диагнозом «глиобластома» (Grade IV) (The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System),

- пациенты, которым выполнен молекулярно-генетический анализ для выявления статуса IDH-мутации и установлен профиль метилирования MGMT-промотора

- локализация опухоли – по шкале Sawaya grading II-III (Приложение 1, I)

- наличие в дооперационном периоде аксиальных, коронарных и сагиттальных срезов МР-томограмм (не менее 1,5 Тл), включающих T1-взвешенные изображения, T1-взвешенные изображения, полученные сразу же после введения контрастного вещества (гадопентетат димеглюмина), T2 –взвешенные быстрые спин-эхо изображения, диффузионно-взвешенные изображения, T2- FLAIR взвешенные изображения

- единственный фокус опухоли

- оценка по шкале Карновского не ниже 50%

- пациенты, проходящие в послеоперационном периоде стандартную адъювантную терапию (лучевая терапия СОД 60 Гр для глиальных опухолей grade II, IV, химиотерапия Темозоломидом для пациентов с установленной степенью злокачественности grade IV).

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на проведение хирургического вмешательства. Катамнез составил 12 месяцев, в течение которого все пациенты с глиобластомами, которые вошли в морфологическую часть исследования, умерли от основного заболевания в связи с рецидивом опухоли.

Критерии не включения:

- пациенты, находившиеся на госпитализации без проведенного хирургического лечения

- индекс Карновского менее 50%

- пациенты с серьезными заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации

- пациенты, которым была выполнена только стереотаксическая биопсия для установления гистологического диагноза

- пациенты с мультифокальными и мультицентрическими глиальными опухолями

- пациенты, прооперированные повторно по поводу диффузных глиом, которые по данным гистологического исследования подверглись малигнизации.

Критерии исключения:

Учитывая то, что в ходе выполнения нашей работы был осуществлен пересмотр морфологической классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2007 года, и была принята новая классификация ВОЗ опухолей ЦНС ВОЗ 2016, с целью формирования наиболее однородных групп из исследования были исключены следующие группы пациентов:

- пациенты с гистологическим диагнозом «олигодендроглиома» [101].

- пациенты с установленной стадией злокачественности Grade I, имеющих отличное от других глиом биологическое поведение и встречающихся преимущественно в детском возрасте [17, 18]

- пациенты с установленной стадией злокачественности Grade III, рассматриваемая современными учеными как стадия развития вторичных глиобластом [37].

На основании критериев исключения получена окончательная выборка 130 пациентов.

2.1 Характеристика и анализ диагностического комплекса

Всем пациентам проведено комплексное обследование, включавшее общеклиническое, неврологическое, нейроофтальмологическое, инструментальное (нейровизуализация) исследования. Помимо общей оценки тяжести состояния проводился анализ его составляющих, а именно: уровня сознания пациента, размеров опухоли и ее локализации, выраженности клинических проявлений основного заболевания и сопутствующей патологии. Нейроофтальмологический осмотр проводился всем пациентам до и после операции. Оценивалась острота зрения, поле зрения и глазное дно для исключения или подтверждения

признаков внутричерепной гипертензии. При неврологическом осмотре оценивалось наличие до операции очаговой и общемозговой неврологической симптоматики; после операции оценивалась динамика неврологического статуса. Для оценки когнитивных функций использовались следующие шкалы: MMSE, МОСА (Приложение 2, 3).

Для оценки двигательных функций применялась стандартная 5-балльная шкала, где 5 — нет двигательных нарушений, а 0 баллов «силы мышц» — нет произвольных движений, паралич.

Степень социальной адаптации больных оценивалась на основании шкал Карновского, QOLIE-31 (Приложение 4). Неврологический осмотр в послеоперационном периоде выполнялся в первые сутки после операции, перед выпиской и через 3 месяца. Если неврологический дефицит сохранялся при контрольном осмотре через 3 месяца, то его рассматривали как перманентный, поскольку по данным H.Duffau et al., 2013, процессы межполушарного взаимодействия, обеспечивающие нейропластичность, возвращаются на дооперационный уровень в течение вышеуказанного промежутка времени [52].

Диагностика глиальных опухолей функционально значимых зон головного мозга подробно описаны в современной отечественной и иностранной литературе, поэтому мы остановимся на основных методиках, примененных в нашем исследовании. В рамках предоперационного планирования после непосредственного осмотра пациента, выполнялась оценка данных нейровизуализационного обследования, согласно которому предварительно устанавливалась степень злокачественности. Накопление контрастного вещества тканью опухоли, наличие в структуре опухоли фокусов некроза свидетельствовали о предположительно злокачественной глиоме (HGG). Также предоперационному ранжированию глиом способствовали данные ПЭТ с метионином при наличии таковых (Рисунок 1). Сопоставление результатов ПЭТ и МРТ проводилось на станции постпроцессинговой обработки

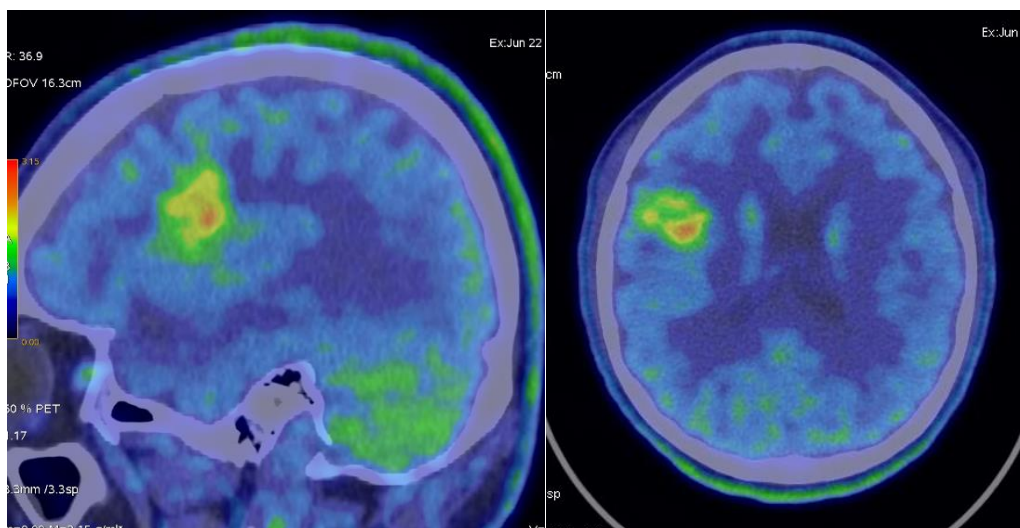


Рисунок 1 – Пациент С., 39л., (и/б № 1549-13, наблюдение № 38). Опухоль правой лобной доли. ПЭТ-КТ с метионином

МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием парамагнетиками (гадовист, омнискан)– «золотой стандарт» для визуализации глиальных опухолей. Запись производилась на установках с магнитной индукцией 1,5 и 3 Тл в T1 и T2 режимах, FLAIR, DWI-режимах с получением изображений головы в трех плоскостях. Оценка размеров опухоли и отека выполнялась в трехмерном режиме (сагиттальный x поперечный x вертикальный), после чего на основании литературных данных по размеру опухоли пациенты статифицировались в группу до 5 см или от 5 см и более, а по размеру отека — в группу до 1 см или больше по наибольшему размеру по любой из осей. При оценке радикальности удаления опухоли использовалась модель эллипсоида, определяющая объем как $\frac{1}{6} \pi ABC$, где А, В, С представляют диаметры в трех осях опухоли. Это соответствует точки зрения G.Piadis et al. 2009, согласно которой модели вычисления объема опухоли как сфероида или прямоугольника переоценивают объем опухоли, а наиболее близкой к значению, полученному в ходе использования специальной компьютерной программы (Volumio) является модель эллипсоида [91]. В нашей работе радикальным удалением глиобластомы считалось удаление ее контраст-накапливающей зоны совместно с не накапливающей контраст гиперинтенсивной в режимах T2/FLAIR зоной.

При вовлечении ФЗЗ головного мозга выполнялось фМРТ для оценки риска операционного повреждения и последующего неврологического дефицита. В ряде случаев, когда отмечался выраженный неврологический дефицит, оперативное вмешательство было повторным или опухоль имела злокачественную природу, на основании данных К.К. Pekk et al. 2009, G.H. Glover et al. , 2001, A.I. Holodny et al., 2002, B.L. Hou et al. 2006 отказывались от проведения фМРТ, т.к. результаты, полученные в ходе такого исследования, не могли быть учтены, и для адекватного контроля требовалась real-time навигация. Для использования в работе нейронавигационной системы результаты МРТ (во всех имеющихся режимах) должны были быть представлены в стандартном виде: толщина среза 1 мм, все срезы последовательно должны были быть записаны на электронный носитель, который затем загружался в станцию – планировщик. Помимо оптической навигации применялась УЗ-навигация, метаболическая навигация (5-ALA) для удаления злокачественных опухолей, и МРТ [4,6, 87, 120]. Для исключения ближайших осложнений хирургического лечения всем пациентам в послеоперационном периоде выполняли МСКТ. С целью контроля радикальности удаления опухоли для решения вопроса о необходимости повторного удаления и планирования адъювантных методов лечения в течение 72 часов после операции или через 1 месяц выполнялось МРТ-исследование. В нашей серии пациентов не было реопераций для достижения тотальности удаления. Для выявления продолженного роста опухоли контрольное МРТ -исследование проводили через 3 месяца, а затем 1 раз в 6 месяцев. При подозрении на продолженный рост HGG через 6 месяцев после комбинированного лечения (оперативного вмешательства после лучевой терапии и химиотерапевтического лечения Темозоломидом) для дифференцировки с псевдопрогрессией повторно выполнялось МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием через 6 недель. При отсутствии данных за продолженный рост по данным нейровизуализации данное состояние расценивалось как псевдопрогрессия, и повторное МРТ головного мозга выполнялось через 6 месяцев. При подозрении на ранний продолженный рост, малигнизацию LGG или невозможности

подтвердить псевдопрогрессию имеющимися данными выполнялось ПЭТ-КТ с метионином для сопоставления с результатами рутинной нейровизуализации (Рисунок 2). Таким образом, становилось возможным дифференцировать лечебный патоморфоз и очаги глиоза с активно растущей опухолью [1,18].

Все пациенты с предполагаемой степенью злокачественности grade IV по данным МРТ головного мозга с в/в контрастированием были стратифицированы по шкале Friedlein Grading (FGA – опухоль возможно удалить тотально, т.к. она не инфильтрирует ФЗЗ, FGB – опухоль инфильтрирует ФЗЗ, что может привести к выраженному неврологическому дефициту во время радикального удаления) [76] (Рисунок 3).

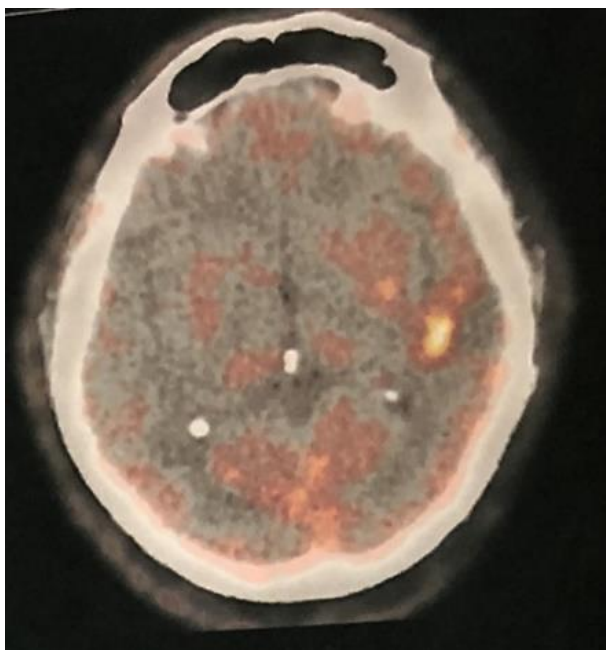


Рисунок 2 – Пациент Б., 42г., (и/б №21585-17, наблюдение 104). Глиобластома левых височной, теменной долей. Прогрессирование процесса по данным ПЭТ/КТ через 6 месяцев

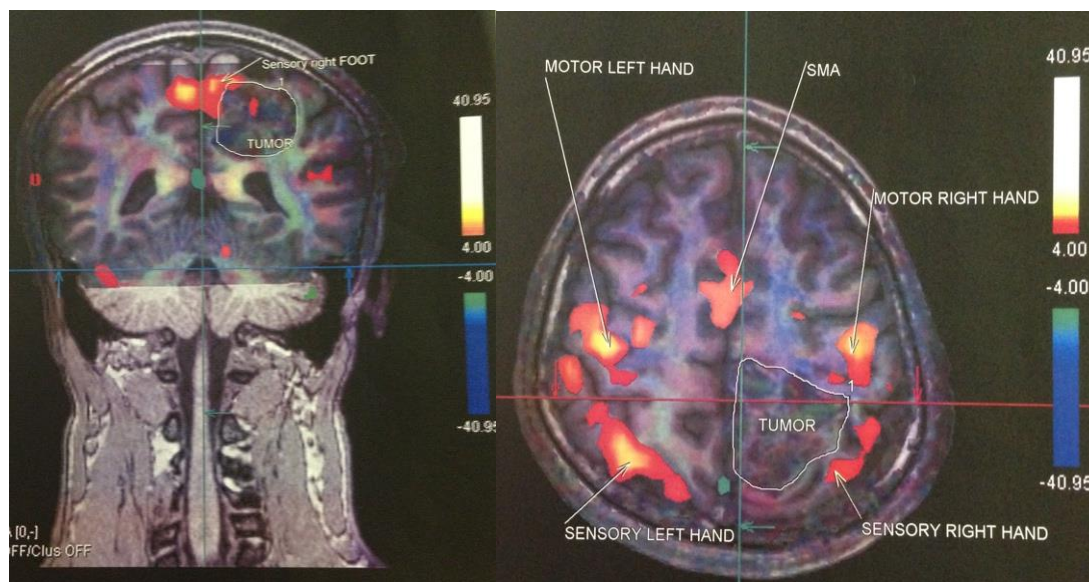


Рисунок 3 – Пациент Б., 32г., (и/б №2030-14, наблюдение №53). ф МРТ, опухоль интимно прилежит к чувствительной зоне стопы, при этом на пути доступа к опухоли находится моторная зона руки и чувствительная зона ноги. Один из примеров, требующий выполнения внепроекционного доступа для снижения риска неврологического дефицита в послеоперационном периоде

2.2 Характеристика материала морфологической части исследования

Анализировалась экспрессия CD133 антигена на поверхности клеток в образцах глиобластом, как косвенного признака присутствия в них раковых стволовых клеток.

Изучение экспрессии CD133 белка (проминин-1) проводилась на образцах глиобластом, заготовленных на кафедре патологической анатомии НМИЦ им. В.А.Алмазова в ходе гистологического исследования операционного материала. Оценка и отбор образцов проводились ретроспективно, учитывалась низкая встречаемость в популяции глиобластом, экспрессирующих в минимальном количестве CD133 белок. Для расчета минимального объема выборки использовалась номограмма Альтмана. Получена серия из 19 наблюдений: средний возраст пациентов составил 59,84 лет (сред + 2,34, станд. откл. 9,92,). Гендерное соотношение - 11:8, преобладали женщины (57,89%). Оценивались такие характеристики, как пол, возраст, размер опухоли, размер зоны перифокальных изменений по данным нейровизуализации (T2 или FLAIR ВИ), молекулярно-

генетические детерминанты опухоли (IDH, MGMT), наличие некроза в структуре опухоли, распространение опухоли и зоны ее перифокальных изменений субвентрикулярно, уровень экспрессии белка CD133 в образцах, продолжительность безрецидивного периода и продолжительность жизни пациента. Для изучения экспрессии CD133 применялась стандартная методика иммуногистохимического исследования (Приложение 1, II). Экспрессия CD133 антигена на поверхности клеток свидетельствовала о присутствии раковых стволовых клеток в гистологическом материале.

На основании данных общества патологов в Haarlem от 2014 года о преимущественной встречаемости IDH мутации в популяции глиобластом [59] пациенты были разделены по возрасту и полу (таблица 2): 3 человека (15,79%) были в возрасте до 54 лет, при этом только у двоих пациентов в опухолях выявлена IDH мутация (10,53%), остальные 16 пациентов были старше 54 лет, и у 3 пациентов была обнаружена IDH мутация (18,75%), метилированный промотор MGMT гена обнаружен у 7 пациентов (36,84%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов по полу и возрасту

пол	< 54 лет	54-70 лет	> 70 лет	Всего
Мужчины	2 (66,7%)	4 (40%)	3 (50%)	9 (47,37%)
Женщины	1 (33,3%)	6 (60%)	3 (50%)	10 (52,63%)
Всего	3 (100%)	10 (100%)	6 (100%)	19 (100%)

Несмотря на то, что основной набор материала происходил до введения новой классификации опухолей ЦНС в 2016г., для стратификации гистологического типа глиобластом использовалась новая классификация опухолей головного мозга. Для оценки метилирования промотера ДНК промотера гена проводилась ПЦР в режиме реального времени по протоколу F.V.Abreu et al, согласно рекомендациям которого содержание опухолевых клеток в исследуемом материале должно быть не менее 50% [36]. Для каждого образца перед экстракцией ДНК с присланного парафинового блока был изготовлен гистоло-

гический препарат в окраске гематоксилином и эозином, на котором врачом-патологоанатомом был определен участок ткани с максимальным содержанием опухолевых клеток. Далее была произведена макродиссекция парафинового блока с удалением прочих участков ткани (они были перезалиты в отдельный блок). После получения с исследуемого блока срезов для выделения ДНК с данного блока вновь был изготовлен гистологический препарат в окраске гематоксилином и эозином, на котором врачом-патологоанатомом было подтверждено сохранение содержания опухолевых клеток. Выявление IDH1/2 мутаций (R132 (R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, R132V) и R100Q в гене IDH1, а также мутации R172 (R172K, R172M, R172S, R172S, R172W, R172G) в гене IDH2) также проводилось по данному протоколу при помощи «IDH ½ RGQ PCR Kit» (Qiagen, 873001). Выделение ДНК производили на колонках с помощью набора реагентов для выделения ДНК из парафиновых блоков “QIAamp DNA FFPE Tissue Kit” (Qiagen, 56404). Определение статуса метилирования промотора гена MGMT производили методом специфичной к метилированию ПЦР в реальном времени (MethyLight) по F.B. de Abreu et al., 2014, с собственными модификациями. Бисульфитная конверсия исследуемых образцов, а также контрольных образцов — метилированного (МНК, Human HCT116 DKO Methylated DNA, Zymo Research, D5014-2) и неметилированного (ННК, EpiTect Control DNA (1000), Qiagen, 59469) неконвертированных контролей и контроля без добавления матрицы (NTC) производилась с помощью набора реагентов “EZ DNA Methylation-Gold” (Zymo Research, D5005). Образцы предварительно разводили до концентрации 20 нг/мкл, после прохождения бисульфитной конверсии образцы элюировали в 30 мкл ТЕ-буфера. Специфичную к метилированию ПЦР в реальном времени проводили с помощью набора “EpiTect MethyLight PCR + ROX Vial Kit” (Qiagen, 59469), праймеры и зонды использовали описанные в протоколе F.B. de Abreu et al., 2014. В каждую постановку ПЦР включали ННК, NTC, стандарты для построения калибровочной кривой (МНК в исходной концентрации и разведенный в 5, 25, 125 и 625 раз), прошедшие бисульфитную конверсию, а также метилированный конвертированный контроль (МКК, EpiTect

Control DNA, methylated (100), Qiagen, 59655). Все образцы, контроли и стандарты анализировали в двух технических повторах. Анализ и интерпретацию результатов производили в соответствии с протоколом F.V. de Abreu et al., 2014, с адаптацией к прибору Rotor-Gene Q и следующей модификацией: при PMR=2 результат интерпретировали как пограничный (PMR – Percentage of Methylated Reference).

Исследование было одобрено локальным независимым комитетом по вопросам этики (Выписка из протокола №3 заседания независимого Этического комитета при ФГБУ РНХИ им. А.Л.Поленова от 24.12.2014).

2.3 Характеристика групп

В ходе исследования больные были разделены на две группы в зависимости от использования интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Первая – 61 пациент в возрасте от 21 до 77 лет, (средний возраст 47,69, степень отклонения 13, 32, женщин 24, мужчин 37, гендерное соотношение 1:1,54) которым при проведении операции использовались хирургические доступы с применением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Вторая – 69 пациентов в возрасте от 18 до 79, которым не проводился электрофизиологический контроль (средний возраст 46,94 лет ст.откл. 14,15, 52,17% составили женщины, гендерное соотношение 1: 1,09). Системы навигации Brainlab Cranial 3.0, Medtronic StealthStation применялись в основном при повторных операциях с целью проведения разметки для выполнения адекватного доступа, а также на этапе удаления (Рисунок 4).

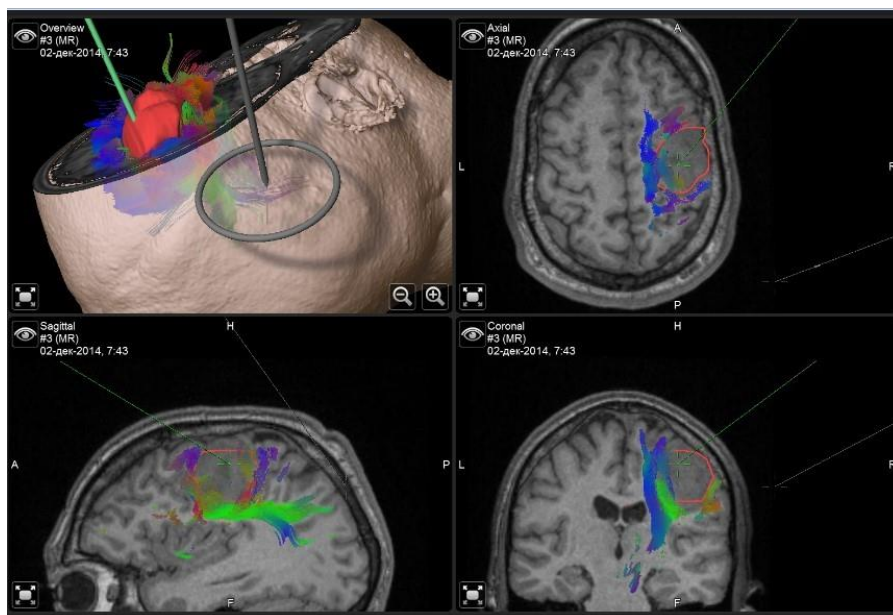


Рисунок 4 - Пациент Н., 44 г., (и/б №12165-15, наблюдение № 62).
Навигация BrainLab

При удалении опухолей применялось две хирургические технологии: первая- «en bloc», когда выполнялось удаление опухоли единым блоком по перифокальной зоне в пределах извилины или «pli de passage» (Рисунок 5) без риска поражения дренирующих сосудов данной области, вторая - субпиальная резекция, при которой сохранялись артериальные и венозные коллекторы, участвующие в кровообращении критичных для выполнения той или иной функции участков серого или белого вещества (Рисунок 6).

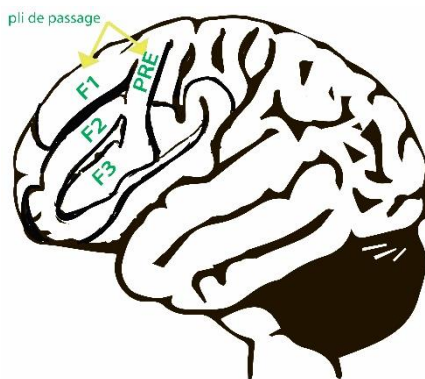


Рисунок 5 – «pli de passage»

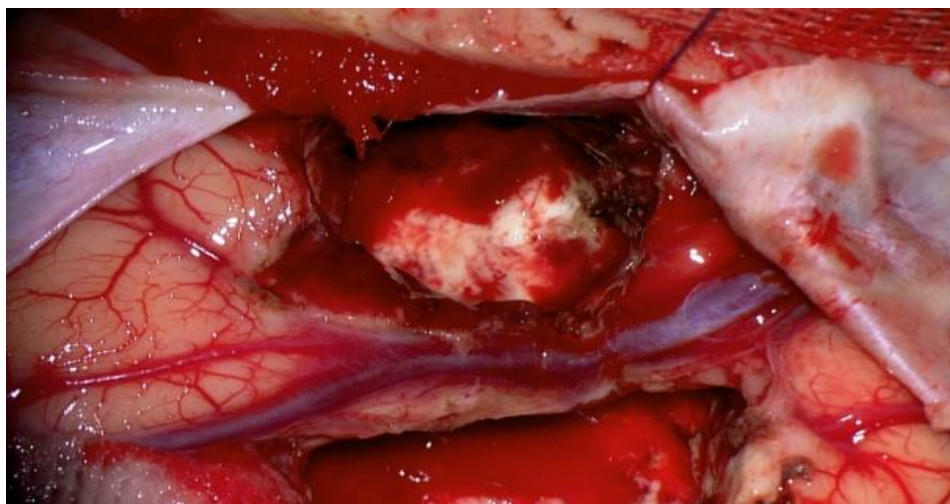


Рисунок 6 – Пациентка М., 49л., (и/б 2548-16, наблюдение 76). Субпиальная резекция с сохранением Роландовой вены

Выбор применяемой технологии осуществлялся эмпирически на основании личного опыта хирурга. При этом нейрофизиологический мониторинг, применялся у пациентов с корковой инфильтрацией и при риске повреждения подкорковых структур, а также при повторных операциях, когда исходная анатомия была изменена предшествующим вмешательством (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по кратности оперативного вмешательства

Группы	Первая	Повторная
1 группа	36 (59,02%)	25(40,98%)
2 группа	17 (24,63%)	52 (75,37%)
Всего	53 (100%)	77 (100%)

Таблица 4 – Локализация опухоли по полушариям

Группы	Доминантное полушарие (левое)	Недоминантное полушарие (правое)
1 группа	51 (83,61%)	10 (16,39%)
2 группа	39 (56,52%)	30 (43,48%)
Всего	90 (69,23%)	40 (30,77%)

Все пациенты, которые вошли в исследование, были признаны правшами в ходе неврологического обследования, и наибольшее представление речевых центров в левом полушарии по данным фМРТ подтверждало это в случаях ее выполнения (Таблица 4).

Таким образом, в первой группе достоверно меньше было пациентов, у которых опухоль локализовалась в недоминантном полушарии, и составило 30,77% для правого полушария и 69,23% для левого. Распределение пациентов в группах по распространению опухолевого узла в ФЗЗ представлено в таблице 5.

Оценка молекулярных характеристик для диффузных глиом не входила в нашу задачу, так как продолжительность безрецидивного периода и жизни по данным литературы у таких пациентов превышает длительность катамнеза в нашем исследовании, а значит влияние этих данных нивелируется. С другой стороны, статус генетических параметров опухоли не оказывает влияния на тактику хирургического вмешательства. В зависимости от локализации, распространенности процесса и применяемых технологий все пациенты оперированы тотально, субтотально или с частичным удалением опухоли.

Таблица 5 – Распространение опухолевого узла в функционально значимой зоне

Всего	2 группа	1 группа	Локализация
100	56 (56%)	44 (44%)	Прецентральная извилина
32	23 (71,88%)	4 (44,44%)	Постцентральная извилина
9	5 (55,56%)	15 (50%)	ДМЗ
30	15 (50%)	9 (28,12%)	Островок Рейля
25	13 (92,86%)	7 (28%)	Центр Брока
14	6 (35,29%)	1 (7,14%)	Центр Вернике
17	18 (72%)	11 (64,71%)	Нижняя теменная долька (P2)
42	27 (64,29%)	15 (35,71%)	Внутренняя капсула

2.4 Анестезиологическое пособие при проведении нейрофизиологического мониторинга

К особенностям анестезиологического ведения пациентов, в ходе хирургического вмешательства у которых проводился нейрофизиологический мониторинг, можно было отнести отсутствие на этапе поддержания наркоза препаратов, влияющих на нервно-мышечную передачу. Препаратами выбора для индукции анестезии явились опиоидный анальгетик фентанил 5,0 мкг/кг, гипнотик пропофол 2,0 мг/кг и недеполяризующий миорелаксант средней продолжительности действия (до 20 минут) рокурония бромид 0,6 мг/кг для выполнения интубации трахеи. В качестве препаратов, поддерживающих анестезию, использовали фентанил 5,0 мкг/кг/ч и пропофол 4-6 мг/кг/ч. Не применяли севофлуран, поскольку он потенцирует действие миорелаксантов и способствует поддержанию нейромышечного блока.

2.5 Нейрофизиологический мониторинг

При проведении нейрофизиологического мониторинга в нашу задачу не входило интраоперационное выявление корковых центров и подкорковых структур, обеспечивающих устную и письменную речевую функцию под местной анестезией, поскольку только ограниченное число пациентов может быть подвергнуто этой манипуляции из-за критериев отбора с позиций современной awake-хирургии (Таблица 6) [135, 166]. Учитывая то, при помощи awake-технологии нами было прооперировано два пациента, эти случаи не подлежали анализу вследствие малого числа наблюдений. Поэтому в нашей серии все пациенты были прооперированы под общим наркозом, а интраоперационный нейрофизиологический мониторинг заключался в проведении транскраниальной электрической стимуляции для получения моторных вызванных потенциалов и прямой электрической стимуляции зон, ответственных за моторную функцию.

Таблица 6 – Факторы, ограничивающие возможности применения awake-хирургии

Соматические	Неврологические
Кардиологические (заболевание коронарных артерий, легочная гипертензия, пороки развития)	Наличие эписиндрома
Дыхательные (метастазы, предшествующая инфекция воздухоносных путей, астма)	Наличие неврологического дефицита
Воздухопроводящие пути (сонное апноэ, ожирение, особенности строения)	Психологические (тревожность, снижение толерантности к боли, расторможенность)
Прием препаратов (антиконвульсантов, антигипертензивной терапии)	
Предрасположенность к быстрому метаболизму препаратов (врожденная или связанная с приемом препаратов)	

В зависимости от гистологической природы опухоли все пациенты были обсуждены со специалистами лучевой терапии и химиотерапии для решения вопроса о прохождении комплексного лечения, включающего лучевую (СОД 60 Гр) и/или химиотерапию в послеоперационном периоде. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на хирургическое вмешательство.

2.6 Технические средства, использованные при проведении хирургических вмешательств

- 1) операционные микроскопы: «OPMI Pentero», (Германия);
- 3) ультразвуковой дезинтегратор «CUSA EXel» (США);
- 4) ультразвуковой дезинтегратор «Soring» (Германия);
- 5) высокооборотная хирургическая дрель «Aescular»;

- 7) нейронавигационная установка «Karl Storz» (Германия).
- 8) высокооборотная хирургическая дрель Midas Rex Legend EHS;
- 9) аппарат с функциями монополярной и биполярной резки и коагуляции MBC 601 «Soring» (Германия)
- 10) модульные системы для интраоперационного нейромониторинга Nicolet Viking Select, Inomed ISIS, Medtronic Eclipse (с набором электродов – поверхностные, игольчатые, штопоровидные)
- 11) УЗ-сканнер Flex Focus 800 фирмы BK Medical
- 12) нейронавигация StealthStation, Medtronic

2.7 Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов параметрического и не параметрического анализа в пакете компьютерных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc.) Для определения нормальности распределения использовались критерии Шапиро-Уилка (исследуемое число наблюдений менее 50) и Колмогорова – Смирнова (число наблюдений более 50). Описание количественных показателей, имеющих нормальное распределение, предполагало объединение их в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), стандартных отклонений, границ доверительного интервала 95% ДИ. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения этого коэффициента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Оценка выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки представляет собой убывающую ступенчатую линию, значения между точками наблюдений считаются константными.

Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

ГЛАВА 3 ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО- БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛИОБЛАСТОМ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

3.1 Анализ трех групп пациентов с глиобластомой

Все наблюдения пациентов, страдающих глиобластомой, на основании оценки распространения в СВЗ боковых желудочков зон изменения МР-сигнала на T1 посконтрастном и T2 или FLAIR режимах были разделены на три группы: 1 группа (n=10; 52,63%) – пациенты, у которых исходный рост опухоли был из СВЗ боковых желудочков, 2 группа (n=4, 21,05 %) - пациенты, у которых зона перифокальных изменений контактировала с СВЗ бокового желудочка, 3 группа (n=5; 26,32%) – зона перифокальных изменений располагалась на некоторой дистанции от СВЗ (Рисунок 7). Стратификация по возрасту основывалась на данных о встречаемости в различных возрастных группах IDH мутации [10]: 3 человека (15,79%) были в возрасте до 54 лет, при этом только у двоих пациентов в опухолях выявлена IDH мутация (10,53%), остальные 16 пациентов были старше 54 лет, и у 3 пациентов была обнаружена IDH мутация (18,75%), метилированный промотор MGMT гена обнаружен у 7 пациентов (36,84%) (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	1 группа			2 группа			3 группа		
	< 54 лет	54-70 лет	> 70 лет	< 54 лет	54-70 лет	> 70 лет	< 54 лет	54-70 лет	>70 лет
Мужчины	1 (100%)	1 (25%)	2 (40%)	0	1 (33,33%)	1 (100%)	1 (50%)	2 (66,67%)	0
Женщины	0	3 (75%)	3 (60%)	0	2 (66,67%)	0	1 (50%)	1 (33,33%)	0
Всего	1	4	5	0	3	1	2	3	0

Оценка размеров опухоли проводилась на постконтрастных T1-ВИ по наибольшему диаметру, средний размер был 5 см (от 2,5 см до 8,7 см), опухоли более 5 см были обнаружены у 52,63% пациентов. Размер отека оценивался в соответствии с использованной Ahmadi методикой [39] на T2 или FLAIR ВИ по наибольшему расстоянию от края опухоли: отек более 1 см был выявлен в 57,89% наблюдений. Присутствие некроза в опухоли также определялось на постконтрастных T1-ВИ и было обнаружено в 52,63% случаев.

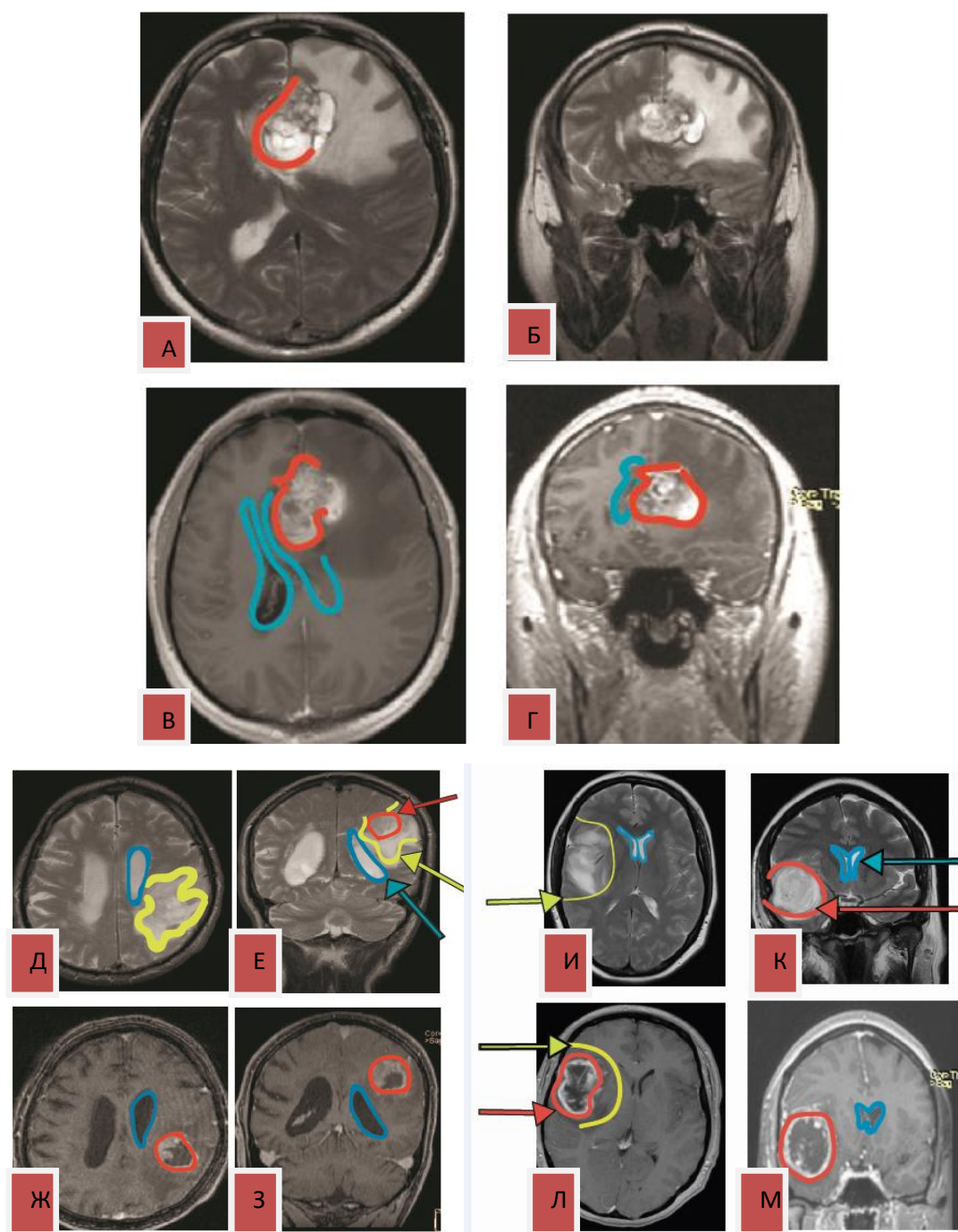


Рисунок 7 - МРТ головного мозга (T1 и T2 ВИ, аксиальные и коронарные срезы)

Примечание: А, Б, В, Г- Пациент А., 50 л., (и/б 12399-17, наблюдение 61). Исходный рост из субвентрикулярной зоны.

Д, Е, Ж, З- Пациент Л., 59 л., (и/б 13675-18, наблюдение 57). Зона перифокальных изменений распространяется на СВЗ.

И, К, Л, М - Пациентка К., 49 л., (и/б 24672-16, наблюдение 71). Зона перифокальных изменений не имеет соприкосновения с СВЗ.

Зона опухоли (красный контур и красная стрелка), зона отека (желтый контур и желтая стрелка), боковые желудочки (синий контур, синяя стрелка).

В первой группе 9 пациентов были старше 54 лет (90%), один — моложе (10%), соотношение было мужчин к женщинам было 1:1,5 в пользу женщин. Во второй группе мужчин и женщин было одинаковое количество, все пациенты были старше 54 лет (100%). В третьей группе гендерное соотношение составило 1:1,5 в пользу мужчин, возраст у двух пациентов был менее 54 лет (40%). В первой группе наблюдений экспрессия CD133 в опухолях составила более 30 % (Рисунок 8), при этом ни в одном из образцов не было выявлено ни IDH мутации, ни метилирования промотора MGMT гена, а максимальная продолжительность жизни составила 6 месяцев.

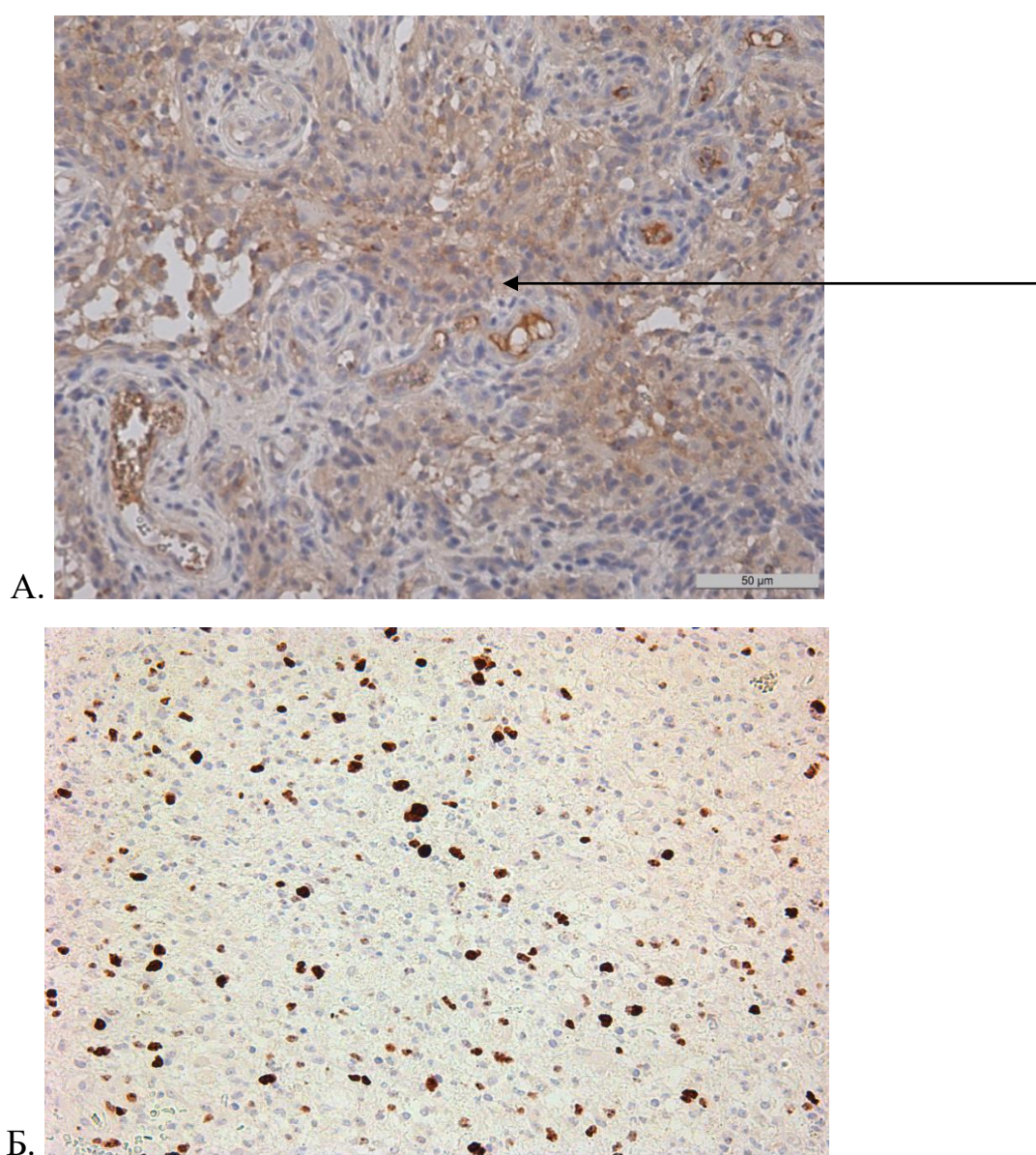


Рисунок 8 – А – пациентка Л., 59 лет, глиобластома. Экспрессия CD133 на мембране 30% клеток (отмечена стрелкой); Б - Индекс пролиферативной активности Ki-67 20%

В опухолях пациентов третьей группы, у которых перифокальные изменения не распространились на СВЗ, экспрессия составила менее 1% (Рисунок 9), а исследования на молекулярно-генетические маркеры оказались положительными.

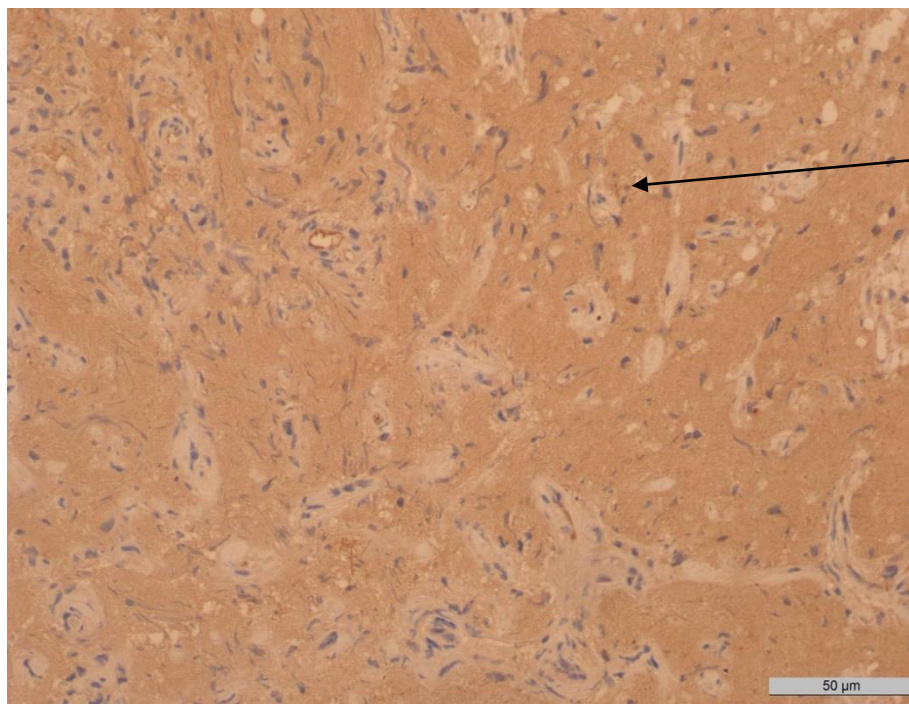


Рисунок 9 – пациентка М., 49 лет, глиобластома. Экспрессия CD133 на мембране 0,01% клеток (отмечена стрелкой)

В образцах из подгруппы, где зона изменения в FLAIR режиме распространялась на СВЗ, экспрессия CD 133 наблюдалась в 10-30% клеток, при этом IDH мутации обнаружено не было, а метилирование промотера MGMT гена было выявлено в 2 случаях (Таблица 12). Таким образом, только первая и третья группы достоверно отличались по молекулярно-генетическим детерминантам, которые коррелировали с уровнем экспрессии CD133 – высокий уровень экспрессии предполагал отсутствие IDH мутации и неметилированный промотер MGMT гена. Такие параметры, как размер опухоли, размер отека по данным нейровизуализации, наличие некроза в структуре опухоли достоверно в группах не отличались.

3.2 Результаты

Необходимо отметить, что в нашем исследовании не было найдено зависимости между индексом пролиферативной активности Ki-67 и уровнем экспрессии CD133, что отражает график рассеяния на Рисунке 10.

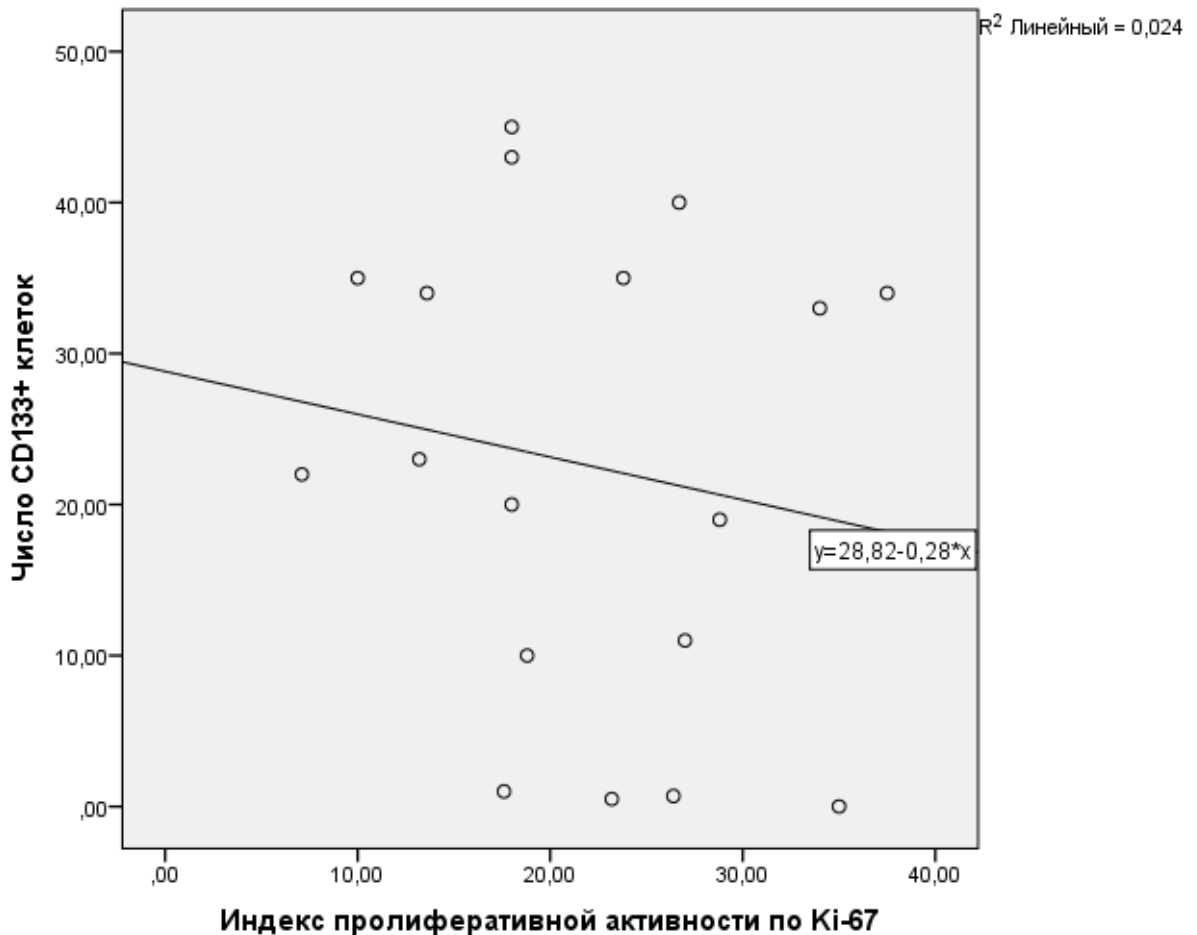


Рисунок 10 – График рассеяния, отображающий зависимость между индексом пролиферативной активности Ki-67 и уровнем экспрессии CD133

Данный факт подчеркивает независимость этих двух показателей друг от друга и разнородность их природы.

У пациентов первой и второй группы (с распространением основного опухолевого узла или окружающей его зоны перифокальных изменений по данным МРТ на СВЗ) были зарегистрированы достоверно значимые ($p \leq 0,05$) как более короткий безрецидивный период, так и продолжительность жизни

пациентов, что свидетельствует о более агрессивной природе подкорковых ГБ (Рисунок 11).

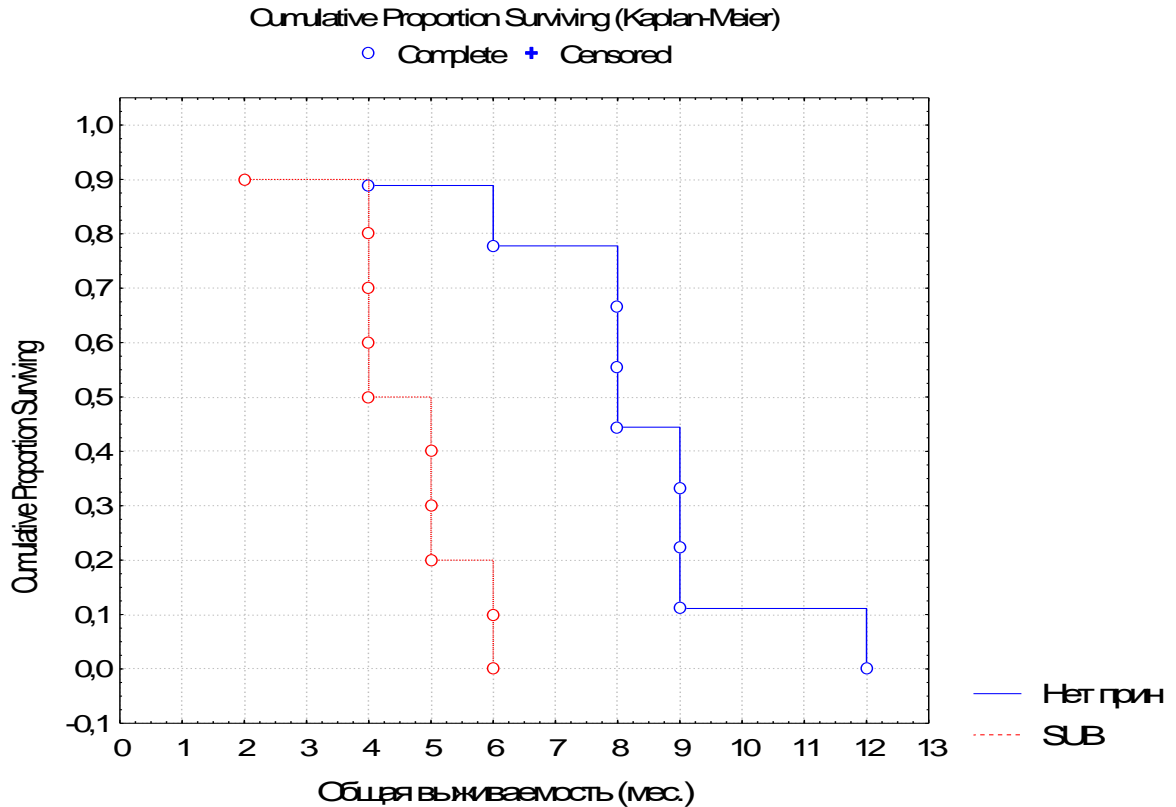


Рисунок 11 – Зависимость продолжительности жизни от факта распространения патологического изменения МР-сигнала на СВЗ

Не было выявлено достоверных отличий в продолжительности жизни пациентов, у которых опухоли имели средний уровень экспрессии CD133 10-30% клеток (Рисунок 12). Скорее всего, это объясняется тем, что в данную группу попали пациенты с весьма неоднородными как характеристиками опухолей, так и хирургическими подходами. К таким результатам могло привести отсутствие радикальности удаления опухоли вместе с FLAIR зоной. Для более точной оценки данного предположения требуются дальнейшие исследования.

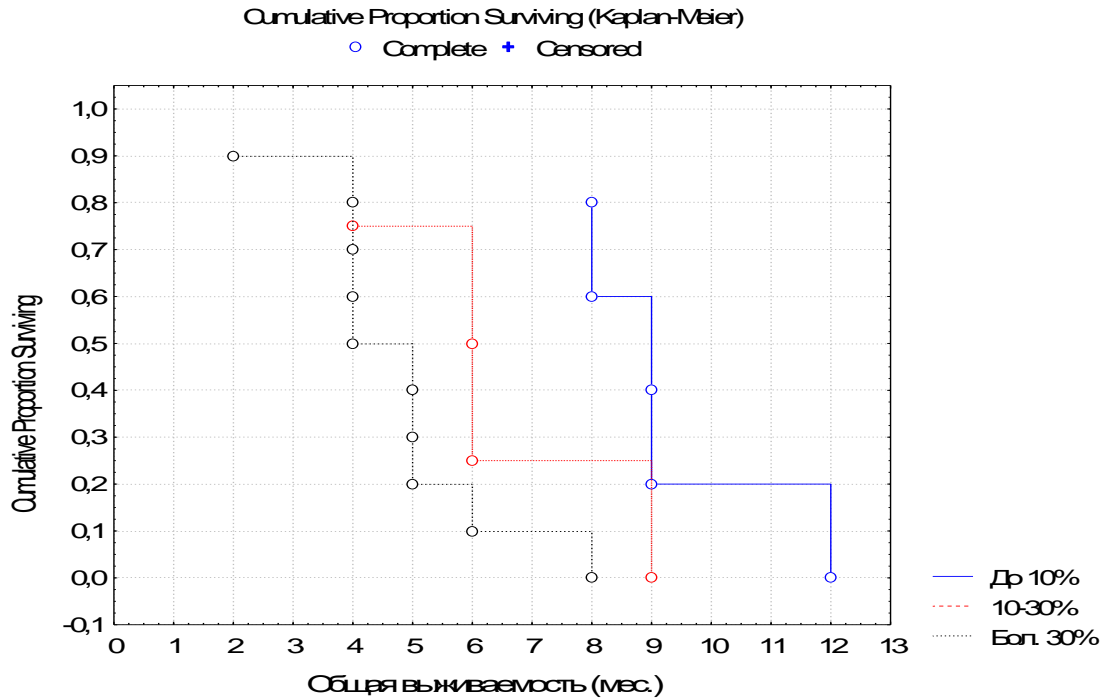


Рисунок 12 – Зависимость продолжительности жизни от уровня экспрессии CD133

Достоверное влияние на продолжительность жизни пациентов оказал и размер отека, который косвенно является одним из параметров биологического поведения опухоли. А вот наличие некроза в опухоли не оказало достоверного влияния на продолжительность жизни больных.

Клиническая интерпретация молекулярно-генетических характеристик глиобластом представлена ниже (Таблица 8).

Таблица 8 – Клиническая интерпретация молекулярно-генетических характеристик глиобластом

Характеристики	1 группа	2 группа	3 группа
Экспрессия CD133	Более 30%	10-30%	Менее 1%
IDH	–	–	+
MGMT	–	+ –	+
Распространение в СВЗ	Растут из СВЗ	Распространяется зона перифокального отека	Не соприкасаются
Прогноз	неблагоприятный	сомнительный	относительно хороший

ГБ, попавшие в первую группу, с нашей точки зрения, развиваются из СВЗ, являющейся нишей эмбриональных стволовых клеток в эмбриональном периоде и у взрослых, а также раковых стволовых клеток, имеющих огромный резерв для деления. Данная анатомическая особенность этой группы коррелирует с результатами иммуногистохимического анализа, согласно которому экспрессия промиелина (CD133) в образцах опухоли достоверно выше, чем в других группах, и составляет более 30 %. Следовательно, CD133+ клетки должны быть подвергнуты максимальной циторедукции, поскольку даже незначительное их количество быстро увеличит свой пул и создаст значительный потенциал резистентности для адьювантной терапии. Также, о большей агрессивности ГБ говорит отек более 1 см, что соответствует мировым представлениям о таких факторах, как металлопротеиназы, которые способствуют нарушению ГЭБ и интенсивному распространению опухоли (Рисунок 13).

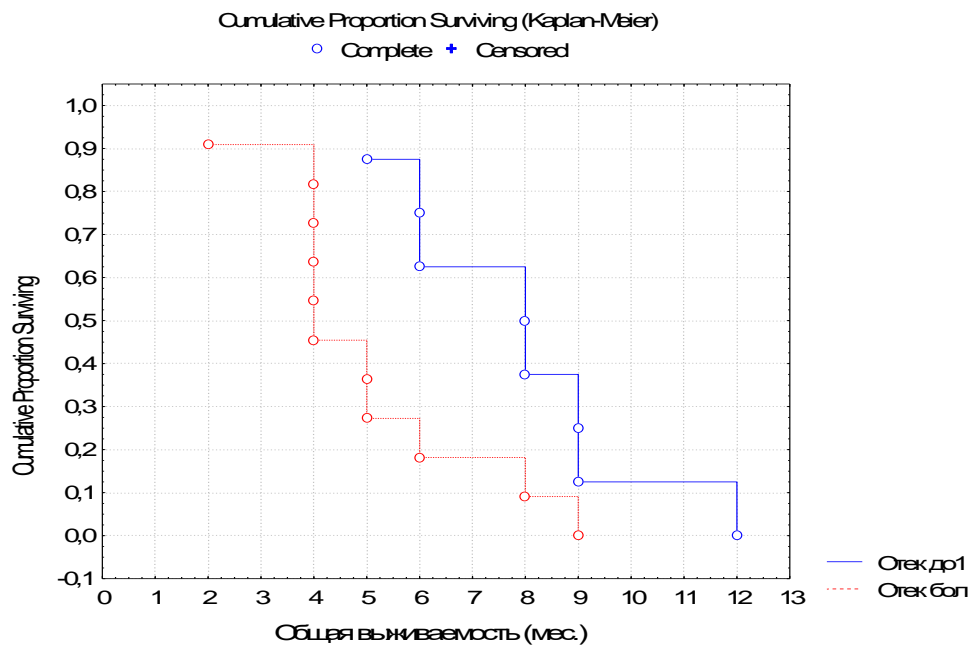


Рисунок 13 – Зависимость продолжительности жизни от размеров зоны отека по данным МРТ

ГБ второй группы, которые по данным нейровизуализации не соприкасаются с СВЗ, но имеют с ней контакт за счет зоны перифокальных изменений, включают, таким образом, в свой онкогенез раковые стволовые клетки. Данный

факт подтверждается присутствием CD133 + клеток в исследуемом материале от 10 до 30%. Удаление опухоли не должно быть выполнено только в пределах опухолевого узла, но и распространяться на перифокальную область, гиперинтенсивную на FLAIR последовательности МРТ. ГБ, которые не примыкают к СВЗ своей перифокальной зоной содержат минимально возможное количество CD133+ клеток (до 1%). Данный факт подтверждает, что ГБ этой группы имеют отличное от других происхождение, не связанное с субвентрикулярной нишей. Помимо анатомического и иммуногистохимического аспектов выявленные результаты ПЦР подтверждают и патогенетические различия, приводящие к разному прогнозу для пациентов с разными ГБ. В нашем исследовании все пациенты третьей группы имели IDH1 мутацию, а также метилированный промотер гена MGMT, косвенно предполагая вторичный характер ГБ, что согласуется с данными мировой литературы. Пациенты первой группы, наоборот, не имели ни IDH мутации, ни метилированного промотера, что в дополнение к технически невыполнимой супертотальности удаления опухоли снижало продолжительность как безрецидивного периода, так и продолжительность жизни пациентов. Во вторую группу попали разнородные по молекулярно-генетическим параметрам пациенты, что обуславливало разный сценарий течения заболевания.

3.3 Клинические примеры

Клинический пример 1:

Пациент А., 41 год, и/б 17998. Жалобы при поступлении на периодические головные боли в правой лобной, пароорбитальной области, давящего характера, различной интенсивности, несистемное головокружение, снижение зрения на оба глаза, размытость контуров предметов, невозможность определить дистанцию между предметами, шаткость при ходьбе. Вышеуказанные жалобы появились за 2 недели до госпитализации. По данным МРТ головного мозга в области задних отделов базальных ядер справа с распространением в правую височную долю определяется кистозно-солидная опухоль 4,5x3,1x2,6 см, с выраженным

перифокальным отеком (Рисунок 14). Пациенту выполнено удаление опухоли под нейрофизиологическим контролем. В положении пациента на левом боку с жесткой фиксацией головы в скобе Мейфилда выполнен дугообразный разрез в правой теменно-затылочной области. Кожно-апоневротический лоскут откинут к основанию. Скелетированы затылочная и правая теменная кости. Из 4 фрезевых отверстий сформировано трепанационное окно. Костный лоскут поднят, удален на время операции. ТМО синюшного цвета, напряжена, не передает сосудистую и дыхательную пульсацию, вскрыта подковообразным разрезом. Вещество головного мозга пролабирует в трепанационное окно. После предварительного моторного картирования с целью исключения моторных зон в проекции предполагаемой кортикотомии на глубине 4 см визуализирована патологическая ткань, распространяющаяся в задний рог правого бокового желудочка. Задний рог правого бокового желудочка вскрыт. С использованием микрохирургической техники и нейрофизиологического мониторинга в виде петли Raabe на аспираторе опухоль удалена по перифокальной зоне. Полученные фрагменты отправлены на гистологическое исследование. (гистологическое заключение — глиобластома, IDH w, MGMT -, CD133 50%). Гемостаз состоятелен при АД 120/80 мм.рт.ст. Контроль раны на инородные тела. ТМО ушита наглухо непрерывным швом, подшита к надкостнице по периферии. Костный лоскут уложен на место, фиксирован 3 пластиковыми краниофиксами. Послойное ушивание раны с оставлением активного подлоскутного дренажа. Асептическая повязка. В раннем послеоперационном периоде пациент в сознании, очаговая неврологическая симптоматика на дооперационном уровне.

В связи с отрицательной динамикой в неврологическом статусе на 2 сутки после операции в виде нарастания общемозговой симптоматики (угнетение сознания до умеренного оглушения), что было расценено как проявление венозной дисгемии, пациенту выполнена в экстренном порядке по жизненным показаниям декомпрессивная трепанация. В раннем послеоперационном периоде состояние пациента стабильное, компенсировано по витальным функциям, сознание ясное, очаговая неврологическая симптоматика была представлена

левосторонним гемипарезом до плегии. На фоне консервативной терапии, занятий ЛФК отмечалась положительная динамика в виде регресса левостороннего гемипареза до 3 б. Пациент был выписан для получения адъювантной терапии и восстановительно-реабилитационного лечения в компенсированном состоянии по месту жительства.

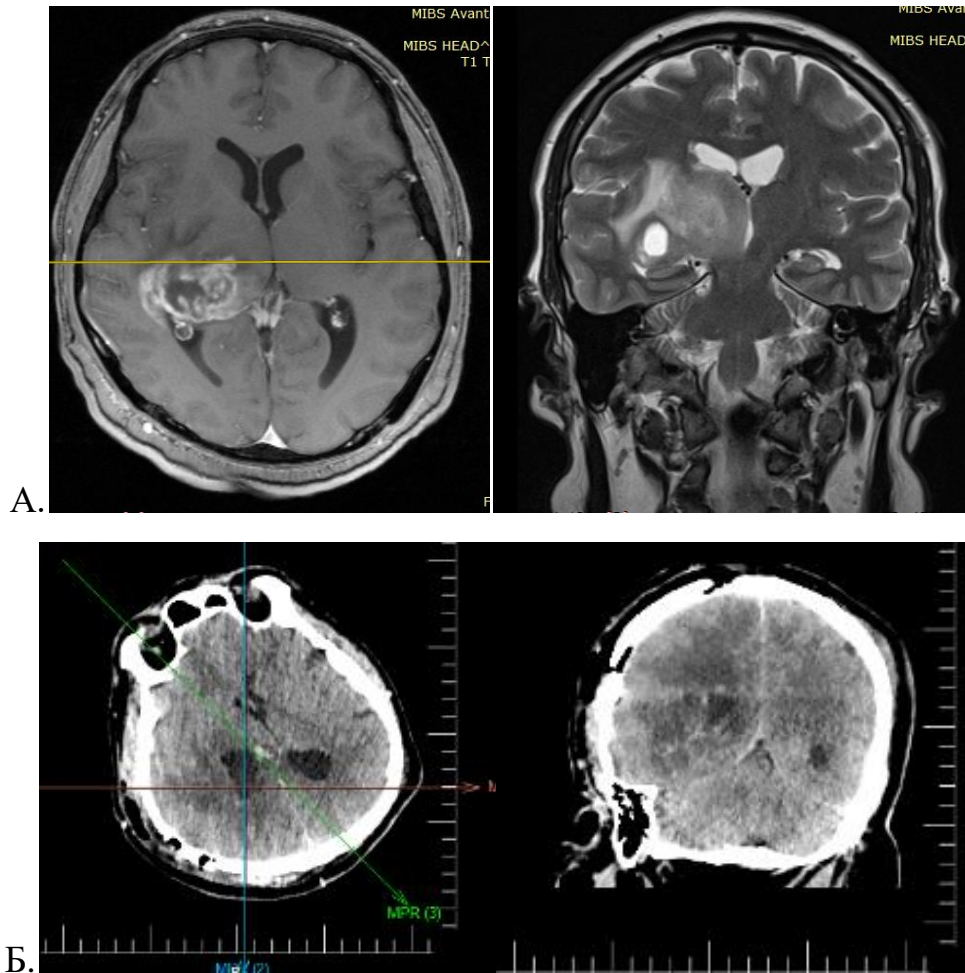


Рисунок 14 – Пациент А., 41 год, (и/б 17998)

Примечание: А - МРТ головного мозга (аксиальный, коронарный срезы) до операции; Б - МСКТ головного мозга (аксиальный, коронарный срезы) после операции

Данный клинический пример подтверждает неблагоприятный прогноз для пациентов, оказавшихся в третьей группе по нашей классификации. Локализация опухоли изначально предполагала невозможность удаления ее с захватом зоны FLAIR, что снижало тотальность удаления, а с другой стороны, агрессивное распространение первичной глиобластомы, ее молекулярно-генетические

характеристики (IDHw, отсутствие метилирования MGMT) снижали возможный эффект от адьювантной терапии. В данном наблюдении продолженный рост опухоли с очагами отсева был выявлен спустя месяц после проведенного удаления и не предполагал возможность повторной резекции. Таким образом, продолжительность жизни данного пациента с момента обнаружения диагноза составила около 2,5 месяцев, что в среднем соответствует данным мировой литературы для пациентов с естественным течением опухолей с данным гистологическим заключением, без проводимой адьювантной терапии. Принимая во внимание значительное снижение качества жизни пациента после проведенных операций, складывается впечатление об отсутствии необходимости хирургического лечения такой категории больных. С нашей точки зрения после верификации гистологического диагноза путем биопсии необходимо взвесить возможные исходы хирургического лечения и оценить его преимущество прежде всего в качестве жизни, поскольку продолжительность жизни таких больных очень ограничена и редко достигает 6 месяцев.

Клинический пример 2:

Пациентка К., 50 лет, № И/б: 24672. Жалобы при поступлении на нарушение речи в виде сложности произнесения слов и фраз, сложность написания слов, приступ, сопровождающийся тонико-клоническими судорога, начинающие с правой половины лица и распространяются на правую руку и ногу, длятся 5-10 мин, после приступа афатические нарушения. Длительность анамнеза около нескольких месяцев, дебют заболевания с приступа утраты сознания с постприступной моторной афазией. По данным нейровизуализации выявлена опухоль левой теменной доли до 47x49x44 мм с выраженной зоной перифокального отека, без компрессии или распространения на СВЗ (Рисунок 15). Клиническая картина заболевания на момент поступления представлена легким правосторонним гемипарезом, правосторонней пирамидной симптоматикой, эписиндромом, элементами моторной афазии. Пациентке выполнено удаление опухоли с применением нейрофизиологического мониторинга: В положении пациента на правом боку, произведен линейный разрез кожи в левой теменно-

височной области. Края раны разведены в стороны с помощью ранорасширителя. Из 4 фрезевых отверстий сформирован, костный лоскут, удален на время операции. ТМО обычного цвета, не напряжена, передает сосудистую пульсацию. ТМО вскрыта П-образным разрезом основанием к ВСС. Визуализирована неизменная опухолью кора, после чего проведен ее мэпинг. Получены ответы с моторной зоны кисти и предплечья. В проекции *plie de passage* выполнена кортикотомия после предварительного проведения УЗ-навигации. На глубине 1.5 см визуализирована кистозная полость заполненная желтым прозрачным содержимым, стенки которой представлены тканью опухоли серо-красного цвета, умеренного кровоснабжения, без четких границ с окружающей тканью мозга. Выполнено тотальное удаление опухоли, которая имела мультифокальное строение. После удаления опухоли образована полость, на дно которой уложен *surgical* и гемостатическая губка с целью гемостаза. Часть опухоли взята на гистологическое исследование. Гемостаз состоятелен при АД 120/80. Контроль раны на гемостаз и инородные тела. ТМО герметично ушита, подшита к краям раны. Костный лоскут уложен на место, фиксирован при помощи трех краниофиксов. Рана ушита послойно с оставлением активного дренажа. Асептическая повязка. Препарат отправлен на гистологическое исследование. Гистологическое заключение — глиобластома, IDHmt, CD133-0,05%. В послеоперационном периоде отмечается нарастание семантической афазии, апраксии в правых конечностях, более выраженная в руке, синдром Герстмана, с тенденцией к регрессу на момент выписки на фоне восстановительно-реабилитационных мероприятий. Пациентка выписана для прохождения адьювантной терапии по месту жительства. На момент написания работы пациентка жива (OS = 18 месяцев), с функциональным статусом по шкале Карновского в 80 баллов и отсутствием судорожных приступов на фоне отмены антиконвульсантов. Данных за продолженный рост глиобластомы нет (Рисунок 15).

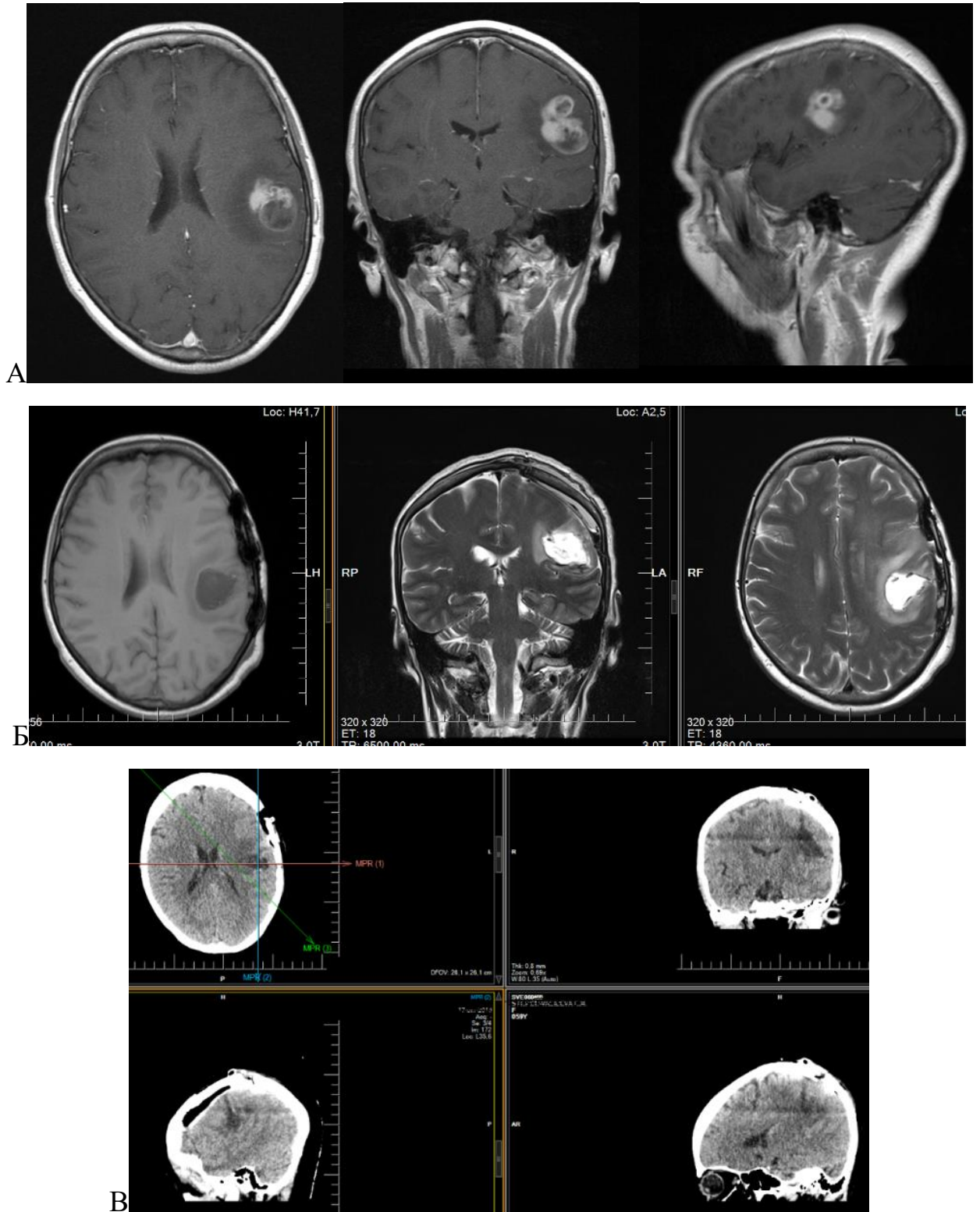


Рисунок 15 – МРТ и МСКТ до и после операции

Примечание: А- МРТ головного мозга до операции (аксиальный, коронарный сагиттальный срезы в режиме T1 с контрастным усилением); Б- МРТ головного мозга после операции (сагиттальный срез в режиме T1, коронарный и сагиттальный срез в режиме T2); В - МСКТ головного мозга (после операции)

Настоящее наблюдение вторичной глиобластомы свидетельствует о благоприятном течении данного заболевания.

Глиобластомы, попавшие в первую группу, с нашей точки зрения, развиваются из субвентрикулярной зоны, являющейся нишей эмбриональных стволовых клеток в эмбриональном периоде и у взрослых, а также раковых стволовых клеток, имеющих огромный резерв для деления. Данная анатомическая особенность этой группы коррелирует с результатами иммуногистохимического анализа, согласно которому экспрессия промиелина (CD133) в образцах гистологического материала пациентов этой группы достоверно выше, чем в других группах, и составляет более 30 %. Из этого следует, что данный объем клеток должен быть подвергнут максимальной циторедукции, поскольку даже незначительное количество оставшихся стволовых клеток быстро увеличит свой пул и создаст значительный потенциал резистентности для адъювантной терапии. Глиобластомы второй группы по данным нейровизуализации не соприкасаются с СВЗ, но при этом зона перифокальных изменений контактирует с ней, включая, таким образом, в свой онкогенез РСК. Данный факт обуславливается присутствием CD133 + клеток в исследуемом материале, при этом чья экспрессия колеблется от 10 до 30%. Из этого можно заключить, что удаление опухоли не только не должно быть ограничено пределами опухолевого узла, но также необходимо выходить за его границу, удаляя перифокальную область, которую хорошо видно на FLAIR последовательности МРТ. В третьей группе ни опухолевая масса, ни перифокальная зона не примыкают к СВЗ, а результаты иммуногистохимического исследования показывают минимально возможное количество CD133+ клеток (до 10%). Выявленная корреляция подтверждает тот факт, что глиобластомы из этой группы имеют отличное от других происхождение, не связанное с субвентрикулярной нишей. Помимо анатомического и гистологического аспектов выявленные результаты ПЦР подтверждают и патогенетические различия, приводящие к разному прогнозу для пациентов с разными глиобластомами. В нашем исследовании все пациенты третьей группы имели IDH1/IDH2 мутацию, а также метилированный промотер гена MGMT,

косвенно предполагая вторичный характер глиобластомы, что согласуется с данными мировой литературы. Пациенты первой группы, наоборот, не имели ни IDH мутации ни метилированного промотера, что в дополнение к технически невыполнимой тотальности удаления снижало продолжительность безрецидивного периода и продолжительность жизни пациентов. Во вторую группу попали разнородные по молекулярно-генетическим параметрам пациенты, что обуславливало разный сценарий течения заболевания.

3.4 Заключение

Таким образом, все ГБ можно разделить на опухоли с перивентрикулярным ростом и поверхностно расположенные. Первые могут прорастать подкорковые ганглии, технически труднодоступны для удаления, чаще встречаются в старшем и пожилом возрасте, высокозлокачественны и резистентны к адьювантным методам лечения. Обусловленное локализацией и распространением парциальное удаление неминуемо приводит к ранним как местным (кровоизлияния в остаточную часть опухоли, артериальным и венозным инфарктам мозговой паренхимы), так и общим осложнениям (ТЭЛА, пневмония, пролежни). Данный факт следует принимать во внимание при планировании хирургического вмешательства у больных старшего и пожилого возраста с глиобlastомами, распространяющимися на перивентрикулярную область. Полушарные ГБ, не распространяющиеся в подкорковые образования, чаще встречаются у молодых пациентов, доступны тотальному удалению, чувствительны к адьювантной терапии и имеют сравнительно лучший прогноз. Проведенное исследование убедительно демонстрирует тот факт, что перифокальная зона опухоли (гиперинтенсивная в режиме T2/FLAIR), прилежащая к СВЗ, содержит плюрипотентные РСК, инициирующие продолженный рост опухоли. С позиции этого постулата для улучшения ближайших и отдаленных результатов необходимо тотальное удаление не только опухоли, но и по возможности зоны ее перифокальных изменений.

ГЛАВА 4. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

4.1 Методика проведения нейрофизиологического контроля

Нейрофизиологический контроль выполнялся в том случае, если опухоль, либо непосредственно инфильтрировала ФЗЗ кору, либо доступ к опухоли проходил через ФЗЗ, и последнее не могло быть нивелировано применением внепроекционного доступа. Важно отметить, что выбор методики мониторинга осуществлялся на основании предоперационного планирования, и зависел, в основном, от биологического поведения опухоли, а именно, преобладания процессов пролиферации и диффузии. В том случае, если предполагалось удаление «en block», формировалось широкое трепанационное окно на основании топографо-анатомических взаимоотношений, позволяющее визуализировать не только саму опухоль, ее перифокальную зону, но и область центральных извилин, хорошо узнаваемые анатомические ориентиры (средняя линия, венозные коллекторы, вены Сильвиевой группы, Роландова вена). После проведения краниотомии и вскрытия ТМО, проводилась визуальная оценка коры для выявления инфильтрации ее опухолью. В первом случае, опухоль располагалась в пределах одной извилины, изменяя анатомическую картину gyral continuum и смещая соседние извилины. На первом этапе проводилось локализация центральной борозды путем стимуляции контрлатерального n. medianus. В среднем через 19 мс после стимуляции n. medianus контрлатеральная соматосенсорная кора становилась электронегативной по сравнению с другими зонами, в том числе прецентральной областью, ипсилатеральной соматосенсорной корой, что и позволяло обнаружить центральную борозду. Для получения ССВП выполнялась биполярная стимуляция в области n. Medianus на запястье или n. Tibialis на лодыжке контрлатеральной конечности чаще посредством двух игольчатых электродов. Длительность импульса составляла 200-300 мкс, интенсивность 8-20мА, до достижения устойчивых сокращений большого пальца руки или ноги, частота стимуляции – 4,7Гц. Регистрирующий электрод был

представлен 8-контактной пластинкой grid на коре, перпендикулярно и пересекая центральную борозду, референтный электрод располагался на сосцевидном отростке ипсилатерально стимуляции, земля Fz. Эпоха анализа составила 5мс на деление, амплитуда сигнала 2 мкВ на деление, усреднение- около 200 ответов, фильтрация 30-600 Гц. Вторым этапом выполнялось непосредственно моторное картирование. Хирург стимулировал прецентральную кору с регистрацией моторных вызванных ответов на мышцах. Для получения МВП применялась техника Taniguchi: стимул - пачка из 4 монофазных прямоугольных импульсов продолжительностью 0,3-0,5 мс, частотой 500 Гц. Начальная сила тока 10 мА, повышение силы стимула с шагом 3-5 мА, до получения моторных ответов. Максимальная используемая сила тока до 30 мА.

Выполнялась «трейновая» стимуляция: по 4 стимула в пачке 1 Гц с интервалом в 0,2 мс, амплитудой от 5мА до 20 мА. Сила тока менее 5 мА не использовалась, чтобы избежать электрического поражения проводника/коры вследствие близкого расположения невральнoй структуры и электрода. В случае картирования мышц лица количество стимулов в одной пачке было 3, т. к. при большем количестве возрастал риск перекрытия ответа от небольших мышцo-эффекторов лица с очередным стимулом. При регистрации МВП фильтрация составляла от 30 Гц до 3000 Гц, эпоха анализа 100 мс, амплитуда на деление- 20-500 мкВ. Ответы, которые выявлялись при наименьшей силе электрической стимуляции, соответствовали расположению моторной зоны. После локализации моторной коры, начинался непосредственный мониторинг целостности моторных проводящих путей. После получения ответов от моторной коры по стандартной методике при помощи монополярного электрода полученные данные сопоставлялись с нормальными данными об анатомии коры и локализацией опухоли. При этом для пациентов с парезом ниже 26 ИОМ не применялся, т. к. был не результативен согласно исследованиям J.M.Celix, и D.L.Silbergeld [51].

Если по данным нейровизуализации опухоль диффузно распространялась вдоль проводников, а кора была интактна или минимально поражена и предполагалось поэтапное пофрагментарное центростремительное (в направлении

от периферии к центру) удаление, трепанационное окно располагалось в проекции опухоли. В таком случае мониторинг трактов осуществлялся при помощи электрода Raabe или петлевого электрода на стандартном аспираторе. В эту же группу пациентов попали и те, что оперировались повторно, поскольку анатомическая и нейрофизиологическая картины *gyral continuum* у них была изменена вследствие хирургической травмы и нейропластичности. При этом данные фМРТ не могли заменить ИОМ вследствие влияния очагов глиоза на МР-сигнал.

Наиболее надежной является комбинация этих двух методик, так как негативный мэппинг не гарантирует отсутствие функционально значимых сайтов, и это подтверждается данными Taylor M. D., Berger M. S. [51, 128]. При этом транскраниальная стимуляция не дает четкого представления о сохранности проводящих путей белого вещества, но имеет прогностическое значения для их функционирования в отдаленном периоде, свидетельствуя о возможной ишемии в моторной коре и проводниках, кровоснабжаемых за счет СМА, ПМА, ЛСА, передней хороидальной артерии, а также перфорантов вертебральной и базилярной артерий.

Нейрофизиологический контроль при удалении LGG выполнялся в соответствии с двумя задачами: первая – сохранить моторную кору и кортикоспинальный тракт в ходе удаления глиальной опухоли, вторая – расширить зону резекции за счет исключения ФЗЗ вблизи опухолевого узла. Мониторинг моторных вызванных потенциалов использовался в 61 (46,92%) операциях. В соответствии с рядом ограничений для данной методики, у всех пациентов, которым выполнялся мониторинг, мышечная сила в контрлатеральных конечностях была не ниже 3 баллов по стандартной 5-балльной шкале. Проведение ИОМ представляло собой *real-time* навигацию, дополняющую результаты фМРТ в том случае, если она была выполнена, и позволяло хирургической бригаде увереннее действовать в условиях ФЗЗ (область центральных извилин, пирамидный тракт). Применялись две основные методики регистрации моторных вызванных потенциалов: транскраниальная электрическая стимуляцией

со скальпа и прямая электрическая стимуляция ткани мозга. Регистрация моторных вызванных потенциалов производилась при помощи игольчатых электродов установленных в мышцы-мишени (Рисунок 16). Как альтернатива Awake-хирургии для контроля за речевой функцией в качестве мышц – мишеней использовались мышцы дна полости рта. Винты для транскраниальной электрической стимуляции устанавливались максимально симметрично в проекции моторной коры билатерально (С3, С4, реже С1, С2 по схеме «10-10%»). Рекомендовалась регистрация ответов билатерально для дифференциации хирургических факторов и факторов общего влияния, таких, как действие анестезиологических препаратов, ишемия, колебания давления, температуры. При снижении амплитуды транскраниальных ответов на 50% и более, а также при повышении мощности стимула для получения моторных ответов по сравнению с базовыми, хирургическая бригада ставилась в известность, после чего совместно решался вопрос о возможности коррекции тактики дальнейшего хирургического вмешательства. Одним из осложнений описанной методики является возникновение судорожной активности. В нашей серии наблюдений во время проведения транскраниальной стимуляции такого рода осложнений отмечено не было.



Рисунок 16 – Мышцы-мишени, в которые установлены игольчатые электроды

При прямой электрической стимуляции коры во время операции использовался монополярный электрический стимулятор, а при субкортикальном картировании - специальный электрод-петля Raabe для аспиратора (Рисунок 17). В нашем исследовании при проведении прямой электрической стимуляции коры мы использовали исключительно монополярный электрод, учитывая, что электрическое поле, индуцированное таким типом зонда, имеет более радиальное распространение, что обеспечивает наиболее оптимальную ориентацию между электродом и предполагаемым расположением искомого волокна (проводника),

поскольку оптимальная стимуляция достигается при перпендикулярном попадании электрического тока в аксон.



Рисунок 17 – Электрод Raabe

Клинический случай 1.

Пациентка Л., 35 лет, № И/б: 3130 (Рисунок 18).

35-летняя пациентка из Санкт-Петербурга, длительность анамнеза — несколько месяцев, с эписиндромом госпитализирована в НМИЦ им. В.А.Алмазова. По данным МРТ головного мозга субкортикально в проекции левого островка располагалась опухоль размерами 4,3x3,1x3,4 см, не накапливающая контрастное вещество. Стереотаксическая биопсия для предварительной гистологической верификации не выполнялась. Течение заболевания прогрессирующее нарастающее. Дебют в виде фокальных сенсомоторных припадков в правых конечностях с парезом. Тогда, также периодически возникал арест речи с частотой 1-2 раза в неделю, позже присоединилась головная боль сосудистого характера. Перед госпитализацией у пациентки возник однократный вторично-генерализованный судорожный припадок. Рутинная ЭЭГ пароксизмальной активности не зарегистрировала. Во время операции положение пациентки лежа на спине с поворотом головы вправо с жесткой фиксацией головы в скобе Mayfield, предварительно выполнена инфильтрация предполагаемых точек фиксации и проекции разреза раствором Na_gorin с раствором адреналина (1:200000). Выполнена птериональная краниотомия после чего вскрыта С-образно ТМО. Выполнена арахноидальная диссекция Сильвиевой борозды, после чего визуализирована опухоль серовато-белого цвета, мягко-эластической

консистенции, умеренно кровоснабжаемая. Проводился интраоперационный нейрофизиологический мониторинг моторной зоны левого полушария методом - ТЭС (мышцы-мишени: *musculi lingualis, orbicularis, biceps/triceps brachii, extensor digitorum, APB/ADM, vastus lateralis, tibialis anterior, gastrocnemius, adductor hallucis dexter*), моторное картирование (Рисунок 19). При ТЭС - исходно, зарегистрированы моторные вызванные ответы со всех мышц-мишеней, моторные ответы были стабильны на протяжении операции и на этапе гемостаза. При моторном картировании коры и подкорковых структур наблюдались нейротонические реакции с *musculi lingualis, orbicularis oris sinistra*. В процессе удаления опухоли достоверных моторных ответов с мышц руки и ноги справа не регистрировалось. При периодической ТЭС стимуляции - амплитуда МВП со всех мышц-мишеней без ухудшения. Опухоль удалена тотально по перифокальной зоне. Анатомическая целостность ветвей-канделябров СМА сохранена. Патологическая ткань отправлена на гистологическое исследование на постоянных препаратах. Гистологическое заключение - диффузная астроцитома, Grade II, Ki-67 — 1%. По данным контрольной МСКТ головного мозга отмечается наличие зоны перифокального отека суммарными размерами 1,15x2,75x3,25 см. Цистерны основания проходимы, не деформированы. Минимальный объем свободного воздуха на уровне передних отделов лобной доли слева, базальных отделов левой височной доли. В послеоперационном периоде у пациентки не отмечается нарастания двигательных или речевых нарушений.

После тотального удаления диффузной глиомы на фоне приема противосудорожной терапии у пациентки приступы не возобновлялись.

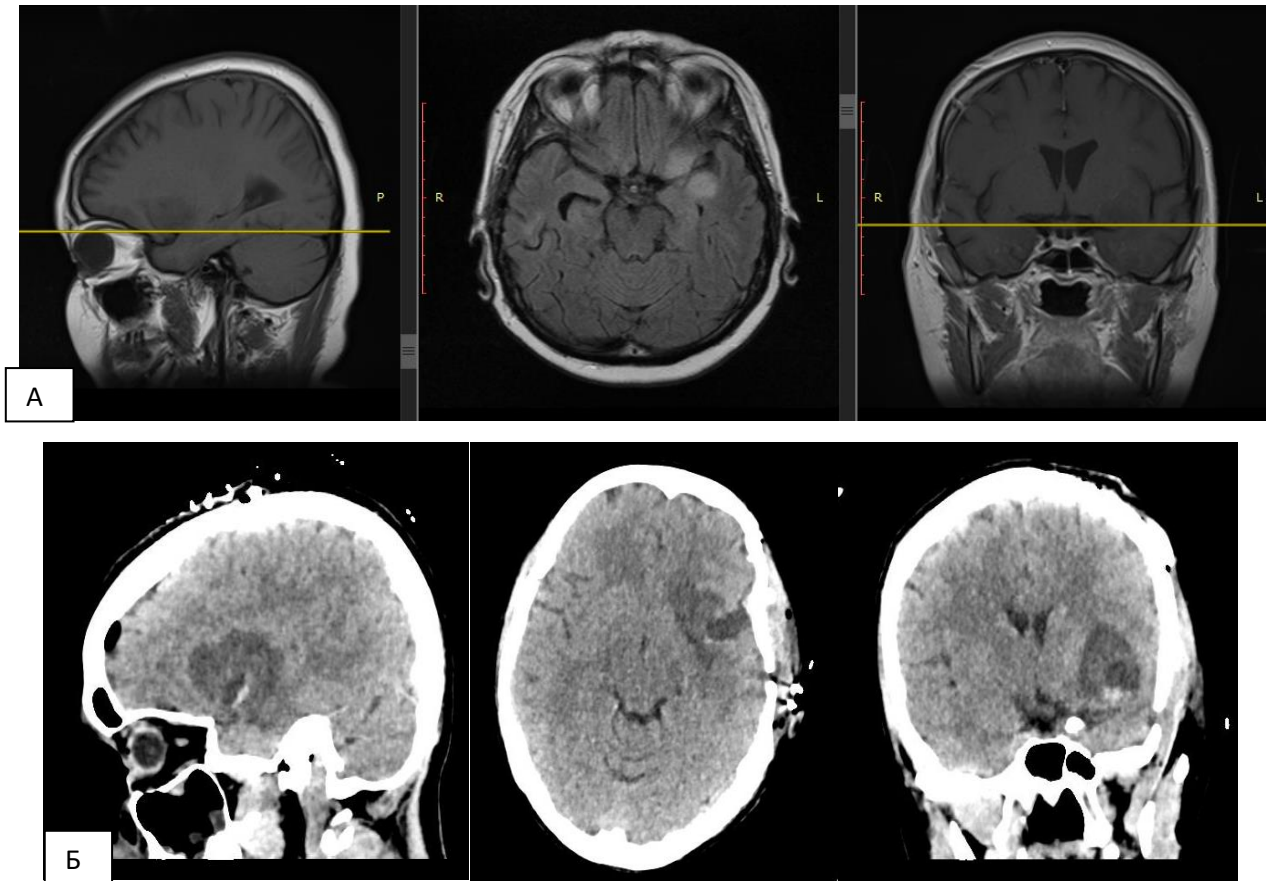


Рисунок 18 – Пациентка Л., 35л., (№ И/б: 3130, наблюдение №48)
Примечание: А- МРТ головного мозга (Т1 и FLAIR ВИ, сагиттальный, аксиальный, коронарный срезы) до операции; Б-МСКТ головного мозга в сагиттальной, аксиальной коронарных плоскостях после операции



Рисунок 19 – А – Моторные вызванные потенциалы с мышц-мишеней: m.linqualis, orbicularis oris sinistra; Б- Нейротонические реакции с мышц –мишеней

Клинический случай 2.

Пациентка Ф., 35 л., наблюдение 84, (№ И/б: 26721-15).

35-летняя пациентка из региона, длительность анамнеза более 5 лет, поступила в НМИЦ им. В.А.Алмазова с жалобами на на периодическую головную боль в затылочной области давящего характера, приступообразное системное головокружение, тошноту в утренние часы, высокочастотный шум в голове, приступы, сопровождающие онемение левой половины лица, сердцебиением, чувством дурноты, страхом, длящиеся несколько часов с частотой 1 раз в месяц. Известно, что умеренная головная боль пациентку стала беспокоить около 5 лет назад, купировалась приемом НПВС. За медицинской помощью не обращалась. Около 3 лет назад впервые стали беспокоить приступы, сопровождающие повышением давления до 150 мм.ртст, онемением левой половины лица, чувством страха, головокружением с частотой 1 раз в месяц. При обращении к неврологу данные приступы были расценены, как панические атаки. При

проведении МРТ головного мозга была выявлена опухоль правой теменной доли. Перед госпитализацией присоединились приступы, сопровождающие тоническим напряжением левой половины лица, нарушением речи. При повторном проведении МРТ головного мозга отмечается увеличение размеров опухоли. В неврологическом статусе на момент поступления выявляются аффективные расстройства, мелкокоразмашистый, горизонтальный нистагм в крайних отведениях, левосторонняя пирамидная симптоматика. В стационаре пациентке выполнено ПЭТ-КТ с метионином, осуществлена постпроцессинговая обработка, в ходе которой были объединены соответствующие срезы, полученные в ходе выполнения МРТ головного мозга и ПЭТ-КТ. Обращает на себя внимание очаг повышенного накопления радиофармакологического препарата по данным ПЭТ-КТ, соответствующего участку гиперинтенсивного сигнала в режиме FLAIR (так называемая неконтрастируемая зона опухоли - nCEZ) (Рисунок 20). В положении пациентки на спине с поворотом головы влево из линейного разреза выполнена стандартная краниотомия. ТМО вскрыта С-образно. Визуализированы "plis de passage" постцентральной и надкраевой извилин. Выполнена стимуляция монополярным электродом: получен ответ с руки с коры в проекции передней и нижней границы предполагаемого нахождения опухоли. В безопасном месте по задне-нижней границе корковой проекции опухоли выполнена кортикотомия: на глубине 0,5 см визуализирована ткань опухоли-серо-красного цвета, мягкой консистенции, без четких границ с окружающей мозговой тканью. Опухоль удалена частично, пофрагментарно, в пределах допустимой резекции под контролем моторных вызванных потенциалов и транскраниальной электрической стимуляции. Патологическая ткань отправлена на гистологическое исследование на постоянных препаратах. При удалении опухоли вскрыта Сильвиева щель, получен прозрачный ликвор, визуализированы М3-М4 сегменты СМА, анатомическая целостность которых сохранена. По данным контрольной МСКТ головного мозга впереди от зоны резекции визуализируется гиперденсный участок неправильной формы с нечеткими неровными контурами, более вероятно, представляющий собой фрагмент опухоли. Гистологическое заключение –

глиобlastома, NOS, Grade IV. В неврологическом статусе у пациентки не отмечается нарастания очаговой неврологической симптоматики.

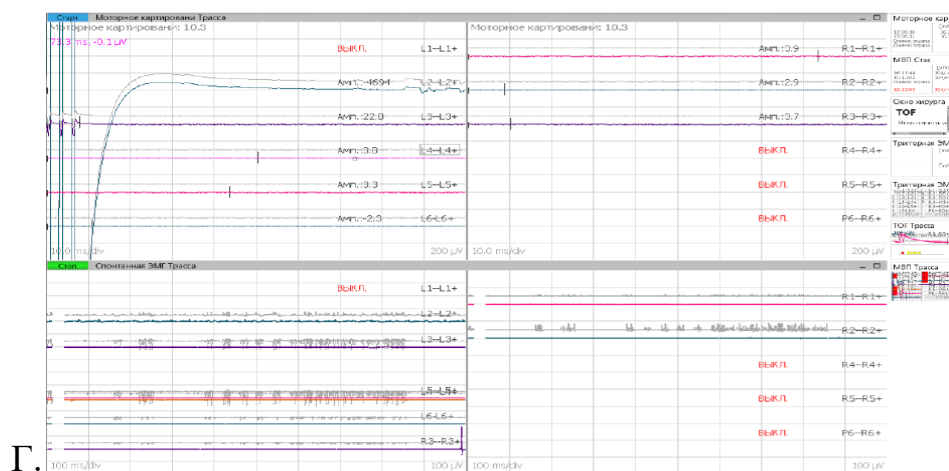
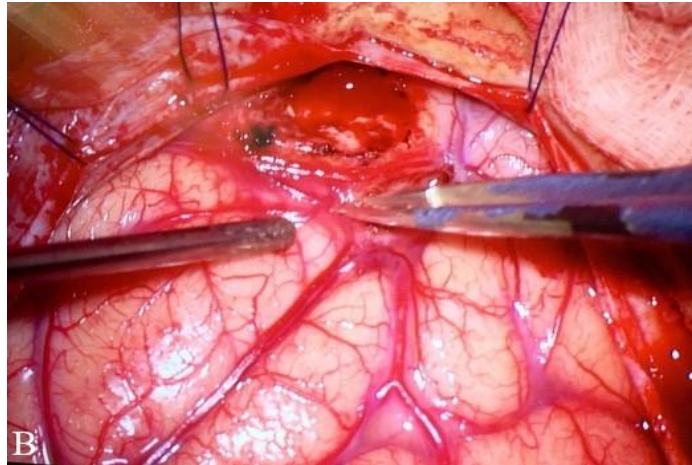
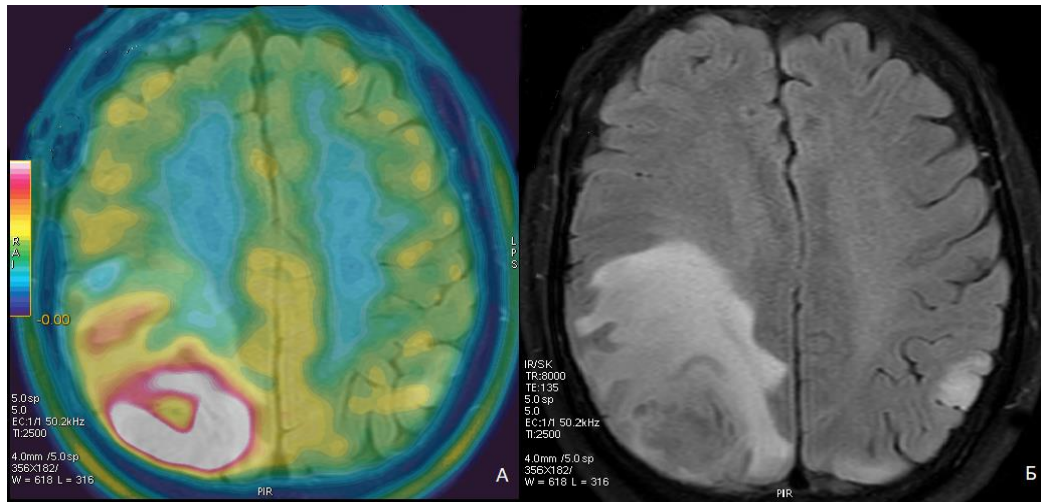
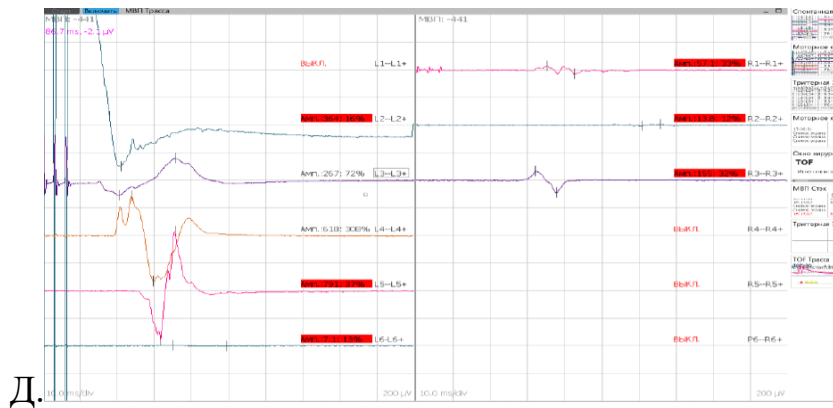


Рисунок 20 - Пациентка Ф., 35 л., (наблюдение 84, № И/б: 26721-15)
Примечание: А-ПЭТ-КТ с метионином, совмещенное с МРТ; Б- МРТ головного мозга FLAIR ВИ (аксиальный срез на уровне совмещения); В-интраоперационная картина; Г-моторное картирование: ответов с мышц-мишеней нет



Д.

Рисунок 20 (продолжение) - Пациентка Ф., 35 л., (наблюдение 84, № И/б: 26721-15)

Примечание: Д-МВП

В данном клиническом примере катamnестически у пациентки не удалось достичь полной ремиссии эписиндрома, что отчасти связано с частичным удалением опухоли. Необходимо отметить, что зона накопления метионина по данным ПЭТ-КТ, соответствующая гиперинтенсивному участку в режиме FLAIR, не накапливала контрастное вещество на постконтрастных T1 изображениях, что позволяло отнести ее к nCEZ. Учитывая отсутствие интраоперационно характерных макроскопических изменений, данный участок являлся трудно-достижимым для тотальной резекции, что и привело к субтотальному удалению.

Клинический случай 3.

Пациентка М., 23.05.1966, (№ И/б 2548)

Считает себя больной около 5 лет, когда впервые потеряла сознание с развитием генерализованного тонико-клонического приступа. Госпитализирована в ГБ по месту жительства, выполнена МСКТ головного мозга, обнаружена опухоль правой инсулярной доли, после чего выполнена стереотаксическая биопсия, гистологическое заключение - фибриллярная астроцитома grade II (диффузная астроцитома по классификации ВОЗ 2016 года). На очередной контрольной МРТ головного мозга отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухоли и перифокального отека. Из анамнеза известно, что головная боль и приступы головокружения беспокоили около 10 лет до того. После начала приема противосудорожной терапии (Карбамазепин 600 мг/сутки)

эпиприступов не отмечалось. Клиническая картина представлена на момент поступления эписиндромом, левосторонней пирамидной симптоматикой. Из положения пациентки на спине с поворотом головы влево выполнена стандартная правосторонняя птериональная краниотомия, ТМО не напряжена, передает сосудистую и дыхательную пульсацию, вскрыта Х-образно с дополнительными насечками. Выполнена арахноидальная диссекция Сильвиевой щели, получен прозрачный ликвор, вены Сильвиевой щели отведены к лобной поверхности. После диссекции и разведения сосудов обнаруживается инфильтрированная опухолью кора островка. В передней порции Сильвиевой щели располагается М1-сегмент СМА с его височными и перфорантными ветвями, которые участвуют в кровоснабжении опухоли. Ткань опухоли распространяется в среднюю порцию Сильвиевой щели, располагаясь между верхним и нижним стволами, и занимает заднюю треть, где в толще опухоли локализуются канделябры лобно-теменных и височных ветвей. При помощи аспиратора и коагуляции выполнена кортикотомия в проекции базальных отделов правой височной доли, инфильтрированной опухолью - опухоль удалена субтотально вместе с передне-базальными отделами височной доли под нейрофизиологическим контролем. Моторное картирование не выявило моторных корковых полей в непосредственной близости от опухоли. Во время удаления отмечено снижение амплитуды транскраниальных электрических потенциалов до 50 %. Оставлены фрагменты опухоли, циркулярно охватывающие сосуды Сильвиевой щели и ветви пСМА, из которых опухоль обильно кровоснабжалась. Патологическая ткань отправлена на гистологическое исследование на постоянных препаратах. Гистологическое заключение - диффузная астроцитома, Grade II. В послеоперационном периоде отмечается нарастание очаговой неврологической симптоматики в виде возникновения левостороннего гемипареза (плегия в руке с низким тонусом, умеренный парез в ноге), гипалгезии в левой руке. Данная симптоматика расценена как проявление дисгемических нарушений в бассейне пСМА, в связи с чем пациентке проведена терапия блокаторами кальциевых каналов, инфузионная, гормональная, вено-тоническая, антиагрегантная терапия, НПВС, ЛФК. На момент выписки отмечается

сохранение плегии в левой руке при умеренном нарастании тонуса в ней, сохранение левостороннего нижнего монопареза до 4 б. В ходе катамнестического наблюдения за пациенткой неврологический дефицит остался на прежнем уровне.

Последний пример служит доказательством отсутствия возможности восстановления при поражении проводников белого вещества различного генеза. Одним из прогностически неблагоприятных факторов для тотального удаления опухоли является ее инвазия в пиальную оболочку, делающая невозможным проведение субпиальной резекции, а, следовательно, сохранение основных артериальных и венозных коллекторов. Применительно к Сильвиевой цистерне, анатомической границей, которую не следует пересекать для сохранения функциональности внутренней капсулы, являются лентикулостриарные артерии, перфорирующие центральную и латеральную части переднего продырявленного вещества, и отходящие от М1 или М2 сегмента СМА.

4.2 Общая характеристика групп

В группе пациентов, которым проводилось моторное картирование, у 23 (48,94%) пациентов была верифицирована LGG и у 38 пациентов (45,78%) - HGG (глиобластома).

В нашем исследовании преимущественным типом манифестации опухолей ФЗЗ стал эпилептический, и был представлен в 56 наблюдениях, что составило 43,08% от общего числа наблюдений (Таблица 9). Однако для группы пациентов, которым выполнялся ИОМ, доминирующим стал гипертензионный тип, который составил 45,9%.

Таблица 9 – Манифестация заболевания в группах

Тип	1 группа (с ИОМ)	2 группа (без ИОМ)	Всего
Бластоматозный	10 (16,39%)	4 (5,8%)	14 (10,77%)
Эпилептический	17 (27,87%)	39 (56,52%)	56 (43,08%)
Гипертензионный	28 (45,9%)	21 (30,43%)	49 (37,69%)
Воспалительный	6 (9,84%)	5 (7,25%)	11 (8,46%)

Для пациентов с диффузными глиомами симптомы ирритации были представлены в 100% случаев. При оценке семиотики эпилептических приступов мы использовали классификацию эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017) (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение по группам типов эпилептических приступов

Тип припадков	1 группа (с ИОМ)	2 группа (без ИОМ)	Всего
Фокальный осознаваемый моторный	27 44,26%	22 31,88%	49 37,7%
Фокальный вегетативный	3 4,92%	4 5,80%	7 5,38%
Фокальный сенсорный	24 39,34%	24 34,78%	48 36,92%
Приступы с фокальным началом с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ	7 11,48%	19 27,54%	26 20,00%
Всего	61	69	130

В первой группе пациентов, у которых в ходе операции применялся нейрофизиологический контроль, преобладали фокальные осознаваемые моторные приступы, которые составили 44,26% случаев, во второй – фокальные сенсорные приступы (34,78%). Наименее частым типом стали фокальные вегетативные приступы, которые составили 5,38 % от общего числа. Однако в

большинстве случаев рутинная ЭЭГ, проводившаяся на дооперационном этапе не выявляла очагов пароксизмальной активности. (Таблица 11).

Таблица 11 – Результаты ЭЭГ

Данные ЭЭГ	Группа 1 (с ИОМ)	Группа 2 (без ИОМ)	Всего
Ирритативно-дистрофические процессы	34 (55,74%)	24 (34,78%)	58 (44,61%)
Пароксизмальная активность	5 (8,2%)	13 (18,84%)	18 (13,85%)
Очаговый акцент	11 (18,03%)	19 (27,54%)	30 (23,08%)
Не проводилась	10 (16,39%)	2 (2,90%)	12 (9,23%)
Ирритативно-дистрофические процессы и очаговый акцент	1 (1,64%)	11 (15,94%)	12 (9,23%)

Необходимо отметить, что даже в тех случаях, когда пациенты с глиомами в дебюте заболевания не страдали от эписиндрома, на разных этапах течения заболевания судорожные приступы все же возникали. Кроме того, учащение этих приступов в анамнезе в сочетании с отсутствием эффекта от противосудорожной терапии свидетельствовало о продолженном росте опухоли за несколько месяцев до того, как это подтверждали данные нейровизуализации.

Учитывая, что ведущим симптомом в клинической картине диффузных глиом был эписиндром, качество жизни у всех пациентов было исследовано на основании опросника QOLIE-31 (Таблица 12). При этом важно подчеркнуть, что подавляющее большинство пациентов на момент проведения опроса принимали противосудорожную терапию, что значительно ограничивало возможность генерализации процесса.

Таблица 12 – Оценка качества жизни по QOLIE-31

Шкала	Группа 1 с ИОМ	Группа 2 без ИОМ
QOLIE-31	59,19+ ₋ 2,25	53,26+ ₋ 3,78

Средняя оценка качества жизни у пациентов во второй группе была несколько ниже, что было связано, очевидно, с преобладанием в группе, в которой не проводился ИОМ, пациентов с развитием билатеральных тонико-клонических приступов.

Очаговая симптоматика соответствовала локализации опухоли и была представлена пирамидной, псевдомозжечковой симптоматикой, элементами афатических нарушений, элементами синдрома Герстмана-Шильдера, расстройствами чувствительности, контрлатеральной гемианопсией и различной степени выраженности интеллектуально-мнестическими нарушениями. В структуру интеллектуально-мнестических нарушений помимо наиболее часто встречающегося субкортикального типа афазии определенный вклад оказывало субъективно ощущаемое снижение рабочей памяти. В единственном наблюдении LGG были выявлены начальные признаки отека диска зрительного нерва, как проявления внутричерепной гипертензии.

Нарушения в двигательной сфере были представлены контрлатеральным гемипарезом до 4 б – у 41 пациента (31,54%) и до 3 б – у 14 пациентов (10,77%).

В первой группе пациентов, хирургическое вмешательство которых проводилось с ИОМ, контрлатеральный гемипарез до 4 б был у 22 человек (36,07%), до 3 б – у 10 человек (16,39%). Во второй группе эти показатели были соответственно - 27,54% и 5,8%. В 75 наблюдениях у пациентов в неврологическом статусе парезов не выявлено, а в 112 наблюдениях не отмечено нарушений речевой функции, при этом в наших наблюдениях не выявлено изолированных случаев сенсорной или моторной афазии (Таблица 13).

Таблица 13 – Структура неврологического дефицита у пациентов

Неврологический дефицит		1 группа с ИОМ	2 группа без ИОМ	Всего
Парез	Нет	29 47,54%	46 66,67%	75 57,69%
	46	22 36,07%	19 27,54%	41 31,54%
	36	10 16,39%	4 5,8%	14 10,77%
Речевые нарушения	Нет	52 85,24%	60 86,95%	112 86,15%
	Семантическая	1 1,64%	1 1,45%	2 1,54%
	Сенсомоторная	6 9,84%	4 5,8%	10 7,69%
	Амнестическая	2 3,28%	4 5,8%	6 4,62%

В 61,54% случаев у пациентов не наблюдалось интеллектуально-мнестических нарушений, причем в 50% случаев правосторонней локализации и в 66,67% для левосторонней (Таблица 14).

Таблица 14 – Интеллектуально-мнестические нарушения

Шкала		1 группа (с ИОМ)	2 группа (без ИОМ)	Всего
1		2	3	4
MMSE	28-30	40 65,57%	40 57,97%	80 61,54%
	24-27	7 11,48%	24 34,78%	31 23,85%
	20-23	3 4,92%	1 1,45%	4 3,08%
	19-11	5 8,2%	2 2,9%	7 5,38%
	0-10	6 9,84%	2 2,9%	8 6,15%

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5
МОСА	26-30	40 65,57%	40 57,97%	80 61,54%
	< 26	21 34,43%	29 42,03%	50 34,48%

Чувствительные нарушения были представлены гемигепестезией, гиперпатией и гипалгезией, и отмечались у 4 пациентов (6,76%) в группе пациентов, кому проводили в ходе операции ИОМ, и у 11 пациентов (15,94%), где в ходе удаления опухоли ИОМ не применялся. Синдром Герстмана-Шильдера в нашей серии наблюдений не был представлен в тотальном варианте, основным его проявлением была пальцевая агнозия и элементы акалькулии, и встречался у 4 (6,76%) пациентов с глиобластомой из первой группы и у 3 (4,35%) пациентов с глиобластомой из второй группы. Контрлатеральная гемианопсия была выявлена у 5 пациентов (8,2%) первой группы и у 2 пациентов (2,9%) второй группы.

Преобладание во второй группе пациентов с неврологическим дефицитом можно объяснить большим количеством повторных оперативных вмешательств в этой группе (75,37%).

Необходимо отметить, что клиническая картина заболевания у пациентов как с LGG, так и с HGG в основном зависела от преобладания процессов пролиферации и диффузии в опухоли. В том случае, если опухоль диффузно распространялась вдоль проводников белого вещества, что более характерно для LGG, в клинической картине заболевания доминировала очаговая неврологическая симптоматика, и когнитивные нарушения были обусловлены топическим поражением структур ЦНС: структуры лимбической системы, входящие в круги Пейпица, Наута, проводники, обеспечивающие вентральный и дорзальный семантические потоки, пирамидный тракт. Если в опухоли преобладали процессы пролиферации, что чаще встречалось при HGG, то опухолевый узел, оказывал выраженное объемно-компрессионное воздействие на соседние структуры, вызывая, в том числе, и недостаточность артериального и венозного кровотока, нарушение ликворопроведения. В таком случае, клиническая картина заболевания

была представлена, прежде всего, общемозговой симптоматикой и связанными с нарушением венозного оттока и ликворопроведения, а также выраженными когнитивными нарушениями.

4.3 Результаты использования интраоперационного мониторинга

В нашей серии пациентов из 47 наблюдений пациентов с LGG и 83 наблюдений с HGG, моторное картирование использовалось у 23 (48,94%) пациентов с LGG и у 38 пациентов (45,78%) с HGG.

В группе доброкачественных глиом пациентов без двигательного дефицита было 19 (40,43%), с парезом до 4 б - 28 (59,57%).

После операции в группе пациентов без мониторинга парез остался на прежнем уровне у 10(41,67%) пациентов, вырос - у 9 (37,5%) и регрессировал у 5 (20,83%) (Таблица 15).

Таблица 15 – Динамика пирамидной недостаточности у пациентов с LGG по группам

ИОМ	Парез после операции (в раннем периоде)		
	Без изменений	Регресс	Нарос
Не проводился	10 (41,67%)	5 (20,83%)	9 (37,5%)
Проводился	21 (91,3%)	0 (0%)	2 (8,7%)

При оценке данных показателей у пациентов в группе первично и повторно оперированных статически достоверный эффект на сохранение функции в раннем послеоперационном периоде ИОМ оказывает только в группе повторно опериро-

ванных ($p=0,00011$): при использовании ИОМ в 92,86% случаев моторная функция оказывалась на дооперационном уровне в раннем послеоперационном периоде, но в 100% случаев при отсутствии ИОМ двигательные нарушения усугублялись (Таблица 16, Рисунок 21, Рисунок 22). В нашей серии пациентов в группе первично оперированных наличие ИОМ достоверно не повышало качества функционального исхода в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 16 – Динамика пирамидной недостаточности в группах первично и повторно оперируемых пациентов с LGG

ИОМ	Первично оперированные			Повторно оперированные		
	Без изменений	Нарос	Регресс	Без изменений	Нарос	Регресс
Не проводился	10(62,5%)	1 (6,25%)	5 (31,25%)	0 (0%)	8 (100%)	0 (0%)
Проводился	8 (88,89%)	1 (11,11%)	0(0%)	13 (92,86%)	1 (7,14%)	0 (0%)

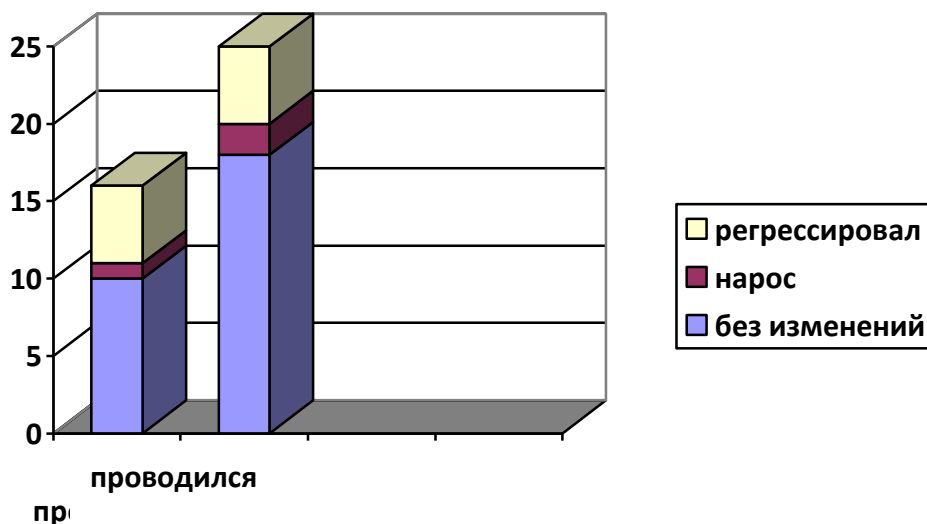


Рисунок 21 – Динамика моторного дефицита в группе первично оперированных пациентов

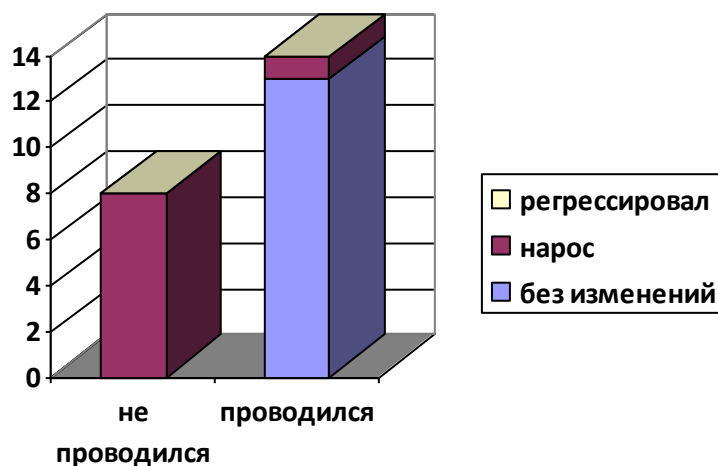


Рисунок 22 – Динамика моторного дефицита в группе повторно оперированных

При оценке моторной функции в отдаленном послеоперационном периоде наличие или отсутствие моторного картирования не оказывали влияние на функциональный статус, но прослеживалась тенденция к восстановлению двигательной функции в группе с моторным картированием и сохранением пареза у пациентов, у которых он возник в ходе оперативного вмешательства без ИОМ. Эти данные косвенно подтверждают, что восстановление функции при наличии резервных участков для ее восстановления происходят за счет нейропластичности. У пациентов с двигательной дисфункцией за счет механического или сосудистого повреждения проводников белого вещества такого восстановления не отмечено.

В рамках оценки реализации второй задачи ИОМ выполнялось исследование радикальности удаления опухоли в группах. Отмечено что в группе пациентов, которым проводился ИОМ, достоверно выше процент тех, кому выполнено тотальное удаление и составляет 95,66% (Таблица 17, Рисунок 23, Рисунок 24).

Таблица 17 – Радикальность удаления в группах LGG

Радикальность	ИОМ проводился	ИОМ не проводился	Всего
Тотально единым блоком	20 (86,96%)	13 (54,17%)	33 (70,21%)
Субтотально	0 (0%)	8 (33,33%)	8 (17,02%)
Частично	1 (4,35%)	1(4,17%)	2 (4,26%)
Тотально пофрагментарно	2 (8,7%)	2 (8,33%)	4 (8,51%)
Всего	23 (48,94%)	24 (51,06%)	47 (100%)

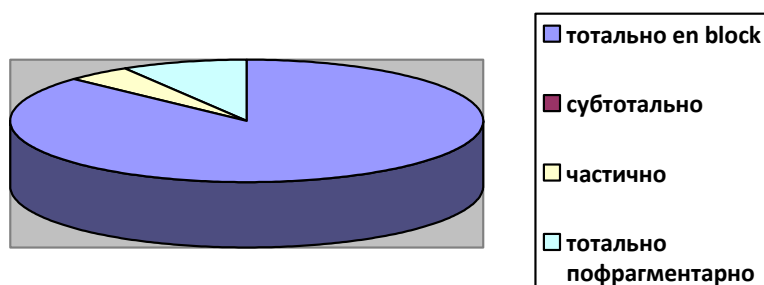


Рисунок 23 – Радикальность удаления в группе пациентов, прооперированных с использованием ИОМ

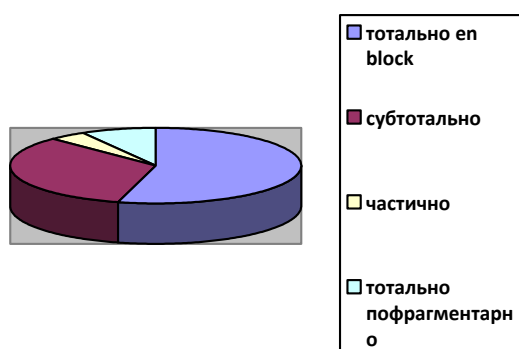


Рисунок 24 – Радикальность удаления в группе пациентов, прооперированных без использования ИОМ

Исходы оперативных вмешательств для пациентов с судорожным синдромом по шкале J.Engel (1993) в подгруппе доброкачественных глиом были

расценены как IA класс у 93,62% пациентов, как IC - в 6,38% случаев. В подгруппе злокачественных глиом исходы IA класса были в 95,18% случаев, в 4,82% случаев – ПА. Необходимо отметить, что в более, чем в 50% случаев выявлению продолженного роста у пациентов с глиобластомами в нашей серии наблюдений предшествовало учащение или возобновление судорожных приступов.

Оценка среднего значения индекса по шкале Карновского для пациентов, которым проводился ИОМ, показала статистически достоверный ($p=0,039$) рост этого значения в группе диффузных глиом с $79,57 \pm 3,67$ до $85,21 \pm 7,3$. Для наблюдений с глиобластомами среднее значение индекса до операции в группе с ИОМ составило $70,53 \pm 7,69$, что было значительно ниже среднего показателя в группе без картирования – $76,67 \pm 6,4$. В послеоперационном периоде значения показателей сравнялись, став $74,74 \pm 18,99$ и $74,67 \pm 18,54$ (Рисунок 25).

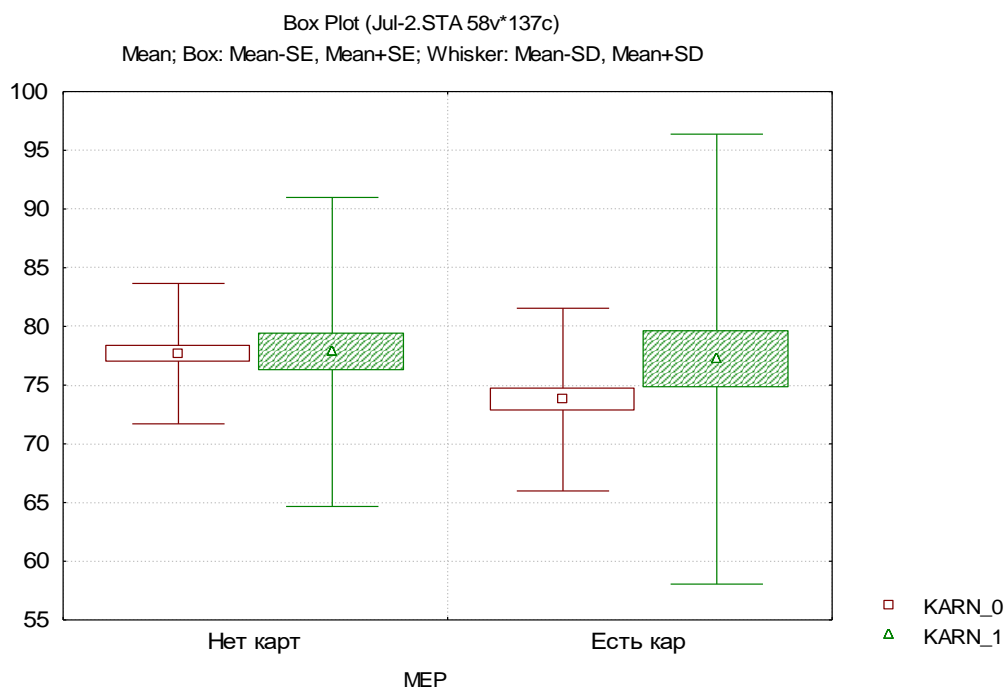
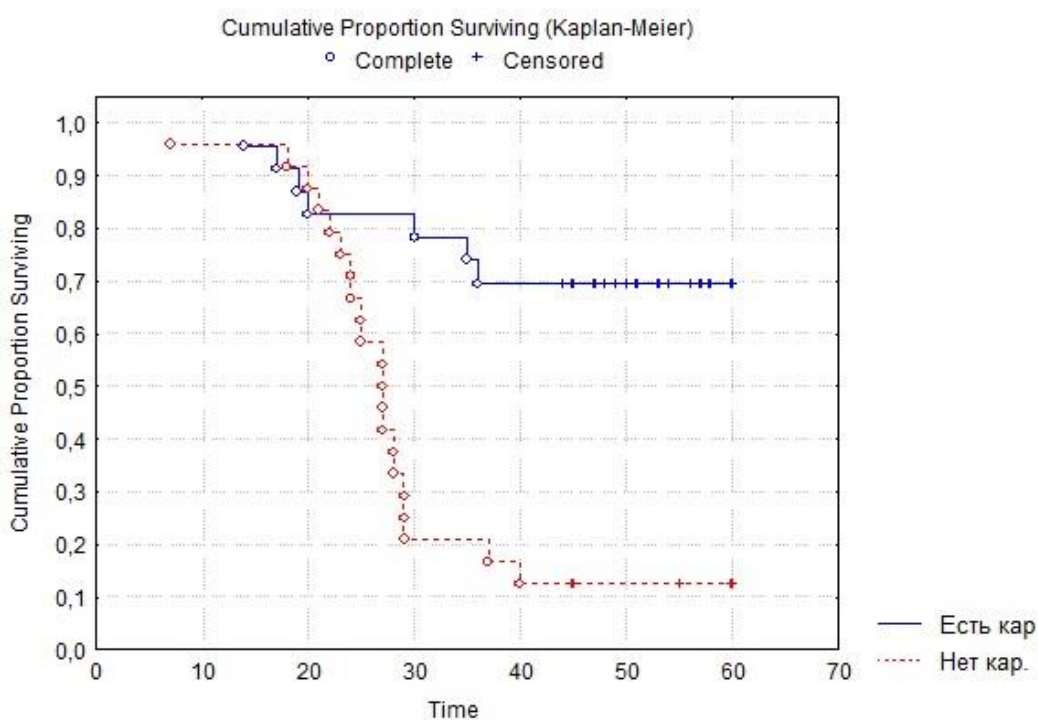


Рисунок 25 – Оценка по шкале Карновского в группах

Для пациентов, которым мониторинг не проводился в группе повторно оперированных, отмечается достоверное снижение качества жизни.

В каждом случае принятия решения о необходимости нейрофизиологического мониторинга мультидисциплинарная команда из нейрохирурга, анестезиолога и нейрофизиолога совместно обсуждали каждый этап оперативного вмешательства.

При оценке длительности безрецидивного периода было выявлено, что в группе пациентов, прооперированных без нейрофизиологического контроля продолженный рост опухоли был выявлен в 87,5% случаев, а при использовании мониторинга – только в 30,43% за время катамнеза. Данный факт подтверждает необходимость ИОМ не только для сохранения функции моторной коры и проводников, но и для достижения максимальной степени резекции в ходе операции. (Рисунок 26).



$p < 0,001$

Рисунок 26 – Оценка безрецидивного периода в группах для LGG

В наблюдениях пациентов с HGG двигательная функция была представлена следующим образом: пациентов без двигательного дефицита было 56, с парезом

до 4 б -13, до 3 б – 13, до 2 б – 1. Динамика моторной функции заключалась в том, что более 50% пациентов (в 23 наблюдениях без использования ИОМ и в 26 наблюдениях с использованием ИОМ) сохранили свой статус на дооперационном уровне, однако нарастание двигательного дефицита было в 13 случаях без использования ИОМ и в 14 случаях с применением мониторинга (Таблица 18, Рисунок 27). Однако, статистически достоверного влияния ИОМ на динамику моторной функции группе HGG получено не было. Таким образом, в нашей серии пациентов проведение ИОМ не влияло на сохранение моторной функции, что подтверждало важность заранее планируемого объема удаления злокачественной глиомы, поскольку пораженные опухолью проводники не могли восстановить свою функцию в послеоперационном периоде, в отличие от возможности сохранения при помощи ИОМ не поврежденных моторных трактов в случае LGG.

Таблица 18 – Сравнение двигательного функционального статуса у пациентов с HGG по группам

ИОМ	Парез после операции (в раннем периоде)		
	Без изменений	Нарос	Регресс
Не проводился	23(51,11%)	14(31,11%)	1 (2,22%)
Проводился	26 (68,42%)	13 (34,21%)	6 (15,79%)

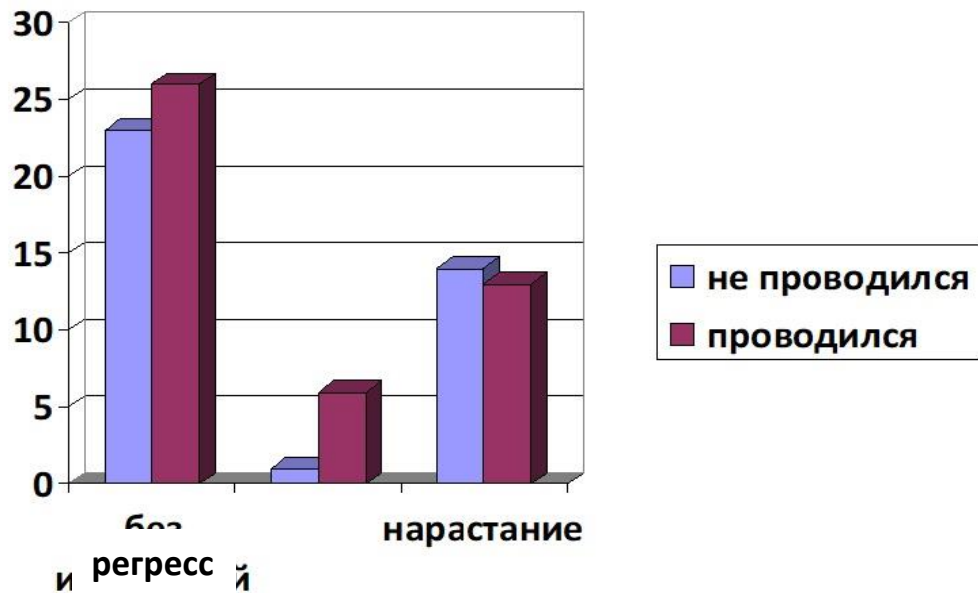


Рисунок 27 – Структура динамики моторного дефицита в послеоперационном периоде у пациентов с HGG

При оценке моторной функции в отдаленном послеоперационном периоде использование моторного картирования достоверно способствовало восстановлению двигательной функции (в 10 случаях, 28,57% наблюдений). Это означало, что неврологический дефицит в этих 10 наблюдениях возник за счет непосредственно операционной травмы моторной зоны, и данный факт, как и в случае с LGG, подчеркнул возможность восстановления функции за счет корковой нейропластичности.

В рамках оценки реализации второй задачи ИОМ выполнялось исследование полноты удаления опухоли в группах. Отмечено что в группе пациентов, которым проводился ИОМ, достоверно выше процент тех, кому выполнено тотальное удаление и составляет 88,52% (Таблица 19, Рисунок 28, Рисунок 29).

Таблица 19 - Радикальность удаления в группах LGG

Радикальность	ИОМ проводился	ИОМ не проводился	Всего
1	2	3	4
Тотально единым блоком	24 (63,16%)	17 (37,78%)	41 (49,4%)

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4
Субтотально	1(2,63%)	18 (40%)	19(22,89%)
Частично	4 (10,53%)	5 (11,11%)	9 (10,84%)
Тотально пофрагментарно	9 (23,68%)	5 (11,11%)	14 (16,87%)
Всего	38 (45,78%)	45 (54,22%)	83 (100%)

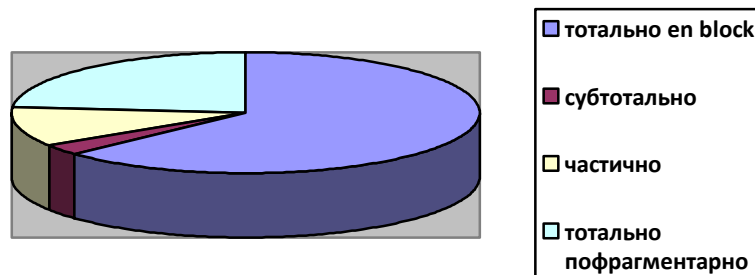


Рисунок 28 – Радикальность удаления в группе пациентов, прооперированных с использованием ИОМ



Рисунок 29 – Радикальность удаления в группе пациентов, прооперированных без использования ИОМ

Оценка среднего значения индекса по шкале Карновского для пациентов, которым проводился ИОМ, показала тенденцию к росту этого значения с $70,52 \pm 7,69$ до $74,74 \pm 18,99$ (Рисунок 30).

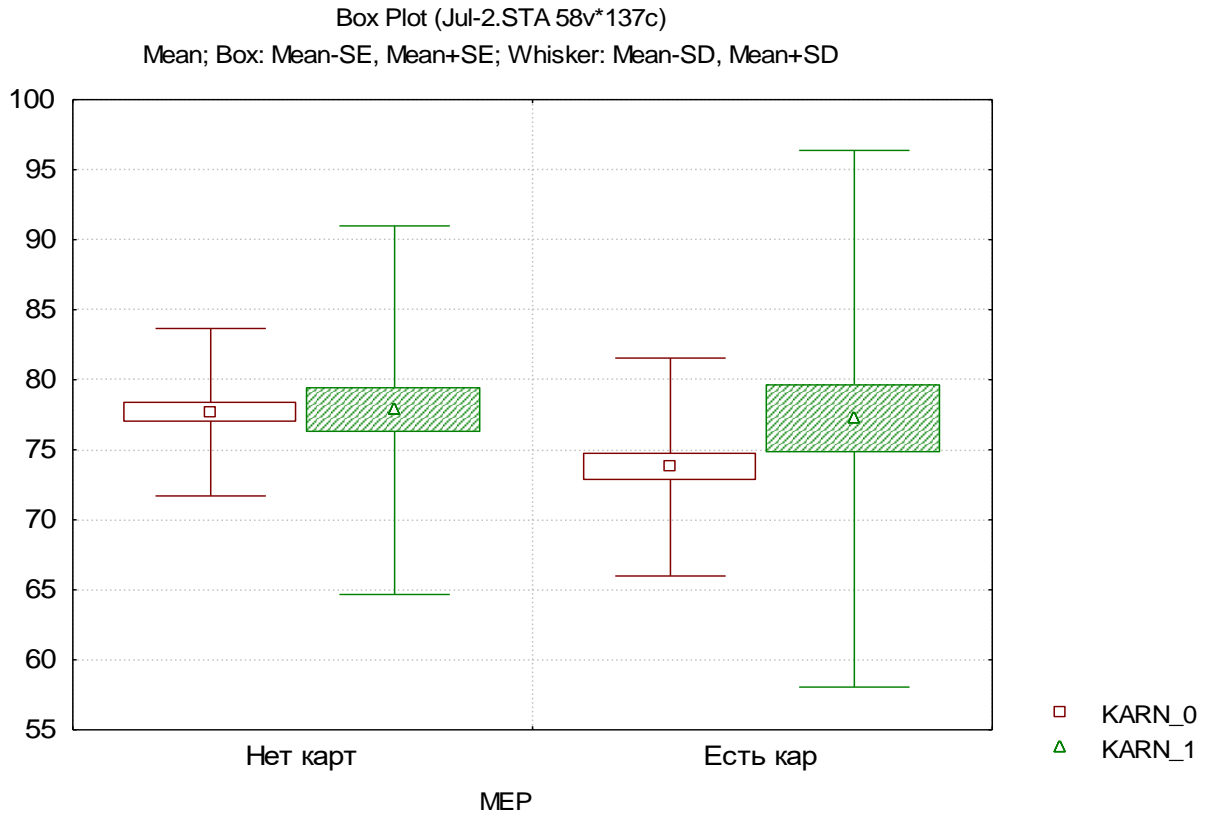
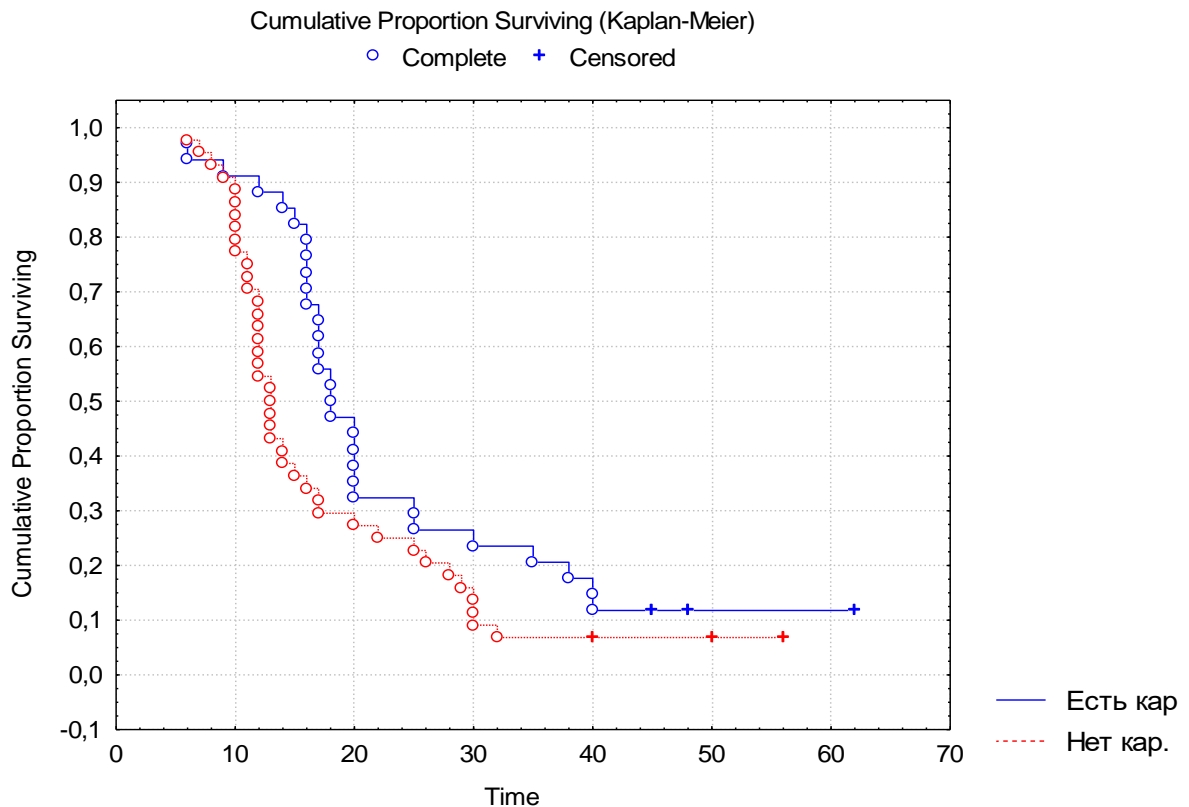


Рисунок 30 – Оценка по шкале Карновского в группах

При оценке длительности безрецидивного периода было выявлено, что в группе пациентов, прооперированных без нейрофизиологического контроля продолженный рост опухоли был выявлен в 89,86% случаев, а при использовании мониторинга – только в 30,43% за время катамнеза. Данный факт подтверждает необходимость ИОМ не только для сохранения функции моторной коры и проводников, но и для достижения максимальной степени резекции в ходе операции. (Рисунок 31).



$p < 0,05$

Рисунок 31 – Оценка безрецидивного периода в группах

Заключение

При анализе исходов хирургического лечения пациентов с диффузными глиомами, локализующимися в ФЗЗ, было выявлено, что статистически значимое влияние ИОМ на функциональный исход оказывает только в группе повторно оперированных пациентов. При этом количество случаев с перманентным дефицитом в отдаленном периоде (через 3 месяца) в группе пациентов с ИОМ значимо ниже, чем без использования последнего, при чем как в группе пациентов с диффузными глиомами, так и в группе наблюдений с глиобластомами. Данный факт свидетельствует, что анатомически спланированная резекция в руках опытного хирурга позволяет провести адекватную резекцию без нарастания неврологического дефицита в условиях неизменной анатомии. Это не говорит в пользу отрицания нейромониторинга, а лишь представляет ИОМ как некий дополнительный инструмент, который не может рассматриваться как

подмена профессионалу, но служит дополнительной опцией в обеспечении эшелонированной защиты пациента, в условиях как нормальных, так и крайне изменчивых топографо-анатомических соотношений. ИОМ позволяет хирургу действовать более агрессивно при резекции впервые выявленной LGG, поскольку механизмы нейропластичности обеспечивают оптимальный функциональный исход, пусть и в отдаленном послеоперационном периоде. Придерживаясь данной философии, мы достигаем наиболее радикального удаления, что нашло отражение в нашем исследовании. А, соответственно, способствуем увеличению безрецидивного периода, поскольку, как известно, на него влияет не только биологическое поведение опухоли, а именно, ее молекулярно-генетический статус, но и объем удаленной опухоли. В случае повторно оперированных пациентов мы получили достоверно значимое статистическое обоснование необходимости применения интраоперационного мониторинга. Как правило, пациенты, попадающие к нейрохирургу с продолженным ростом немалигнизированных глиом, были оперированы в первый раз нерадикально вследствие ряда причин, будь то сознательно оставленный компонент в пределах ФЗЗ, или инвазивный диффузный рост по ходу артериальных и венозных коллекторов. Таким образом, стоит еще раз подчеркнуть необходимость предоперационного планирования с одной стороны, и важность выполнения оперативного вмешательства опытным хирургом, или, по крайней мере, присутствие в операционной такового. В противном случае, мы наносим хирургическую травму пациента, заранее обрекая его на неэффективность адъювантных методов вследствие нерадикальности удаления или низкого функционального статуса, а также, повышаем эти риски при выполнении повторного вмешательства. Становится понятным, что применение интраоперационного мониторинга не является панацеей при лечении диффузных глиом сам по себе, а лишь только инструментом в руках опытного нейрофизиолога, правильно интерпретирующего данные, и опытного хирурга, обладающего достаточной степенью интуиции, чтобы достичь радикального удаления, не повредив здоровый мозг. Необходимо помнить и то, что доброкачественная опухоль зачастую растет не повреждая, а

лишь отодвигая проводники белого вещества, и отсутствие моторного дефицита на начальном этапе болезни связано, скорее всего, с ее ростом из *pli de passage*, а не непосредственно из глиии центральных извилин, что, теоретически, обуславливает возможность сохранения здоровой ткани при внимательном отношении к процессу и достаточном опыте. При использовании транскраниальной стимуляции возможно спрогнозировать ишемический характер дефицита, который, однако, в настоящее время не может быть преодолен превентивно, но позволяет в послеоперационном периоде направить консервативную терапию и реабилитационные мероприятия на восстановление функции. Таким образом, для достижения оптимального онкофункционального баланса на современном этапе развития знаний о нейрофизиологии ИОМ является одним из ведущих методов, помогающих хирургу, однако, использование ИОМ для увеличения радикальности хирургического вмешательства наиболее целесообразно при глиальных опухолях низкой степени злокачественности, поскольку для высокозлокачественных глиом большее значение имеет предоперационное планирование.

ГЛАВА 5 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗОН БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

5.1 Внепроекционные хирургические доступы

С целью сохранения крупных артериальных и венозных сосудов, а также функционально значимых участков коры, которые не были повреждены опухолью, но находились на пути доступа к опухолевой ткани нами были модифицированы и внедрены в практику ряд внепроекционных доступов. При этом выполнение таких вмешательств и их результат во многом зависело от опыта хирурга, поскольку являлось технически трудным.

5.1.1 Супрацеребеллярный транстенториальный доступ

Исходя из опыта нашего отделения, мы пришли к выводу, что наиболее удобным и безопасным является парамедианный вариант, когда разрез кожи осуществляют не строго срединно от точки на 2 см выше *inion* до остистого отростка С1-позвонка, а парамедианно контралатерально опухоли или при срединном расположении опухоли - со стороны недоминантного полушария. При таком подходе нет необходимости в коагуляции переходных вен, что создает дополнительные преимущества в сохранении оттока крови в ЗЧЯ. Для борьбы с мертвым пространством трепанацию осуществляют костно-пластическим способом с дальнейшей фиксацией костного лоскута на как минимум трех краниофиксах для достижения уверенной его фиксации. Границей трепанационного окна будет нижний край поперечного синуса, в полном обнажении которого смысла нет. Костные края аккуратно замазываются воском для предупреждения воздушной эмболии, риск которой существует из-за того, что пациент находится в положении сидя. В том случае, если анестезиолог сообщает об эмболии, трепанационное окно герметизируется влажными салфетками и незамедлительно промазываются его края. ТМО рассекается вдоль синуса и подшивается к мягким

тканям основанием к нему. После того, как полушария мозжечка под действием гравитации опускаются вниз, визуализируется намет, который рассекается в безопасном месте, где нет тенториальных синусов. Большая глубина разреза и острый угол операционного действия ограничивает возможность интраоперационного контроля за сосудистыми коллекторами, в связи с чем нами был разработан и прошел клинические испытания оригинальный способ удаления бластоматозного образования медиобазальных отделов височной доли и/или таламуса, отличающийся тем, что контроль за локализацией и объемом удаления, а также кровотоком в основных артериальных и венозных коллекторах осуществляют посредством ультразвукового контроля, по которому получен патент Патент РФ № 2687021 от 06.05.2019.

Способ заключается в том, что контроль за локализацией и объемом удаления опухоли, а также за кровотоком в основных артериальных и венозных коллекторах осуществляют посредством ультразвукового контроля при помощи УЗ-датчика 8863 фирмы ВК Medical (УЗ-сканнер Flex Focus 800) 10x8,6 мм, 10-3,8 МГц, наложенного во фрезевое отверстие в проекции точки Кеен. Таким образом, помимо основного разреза в проекции трепанации ЗЧЯ размечают разрез 3 см в проекции точки Кеен на 3 см выше и 3 см кзади от наружного слухового прохода, с учетом чего накрывают стерильное операционное поле. После выполнения резекционной трепанации задней черепной ямки, вскрывают ТМО основанием к поперечному синусу, подшивают к мягким тканям. Далее выполняют арахноидальную диссекцию переходных вен, накладывают фрезевое отверстие в проекции точки Кеен. При помощи фрезевого УЗ-датчика 8863 фирмы ВК medical и УЗ-сканера Flex Focus 800 осуществляют контроль в сосудистом режиме за строением тенториальных синусов, после чего рассекают намет в безопасном месте. Далее, при повторном контроле осуществляют визуализацию опухоли в височной доле и/или таламусе, определяя его точную локализацию и границы относительно анатомических ориентиров: намета, желудочков мозга. Затем, посредством микрохирургической техники выполняют удаление образования, контролируя степень резекции посредством УЗ-датчика 8863 и УЗ-сканера Flex

Focus 800. Таким образом, использование предложенного способа позволяет более точно локализовать объект удаления и уменьшить риск повреждения здоровой мозговой ткани в том числе за счет сохранения артериального и венозного кровотока в ней, а также увеличить объем максимальной резекции опухоли посредством УЗ-контроля через дополнительное фрезевое отверстие.

После удаления опухоли и осуществления гемостаза ТМО ушивается герметично, при необходимости используются ауто- и аллотрансплантаты, обеспечивающие эту герметичность. Далее фиксируют костный лоскут, после чего осуществляют послойное ушивание раны. При этом мы не используем активный дренаж, так как он повышает риск раневой ликвореи в послеоперационном периоде.

Клинический пример:

Пациент С., 57л., (и/б № 280/с2017, наблюдение № 57) (Рисунок 32).

Госпитализирован в НМИЦ им. В.А.Алмазова с диагнозом: Опухоль медиальных отделов левой височной доли и таламуса. Эписиндром. По данным МРТ головного мозга в левой височной доле (по ходу гиппокампа и парагиппокампа) имеется зона патологического изменения интенсивности МР-сигнала, вытянутой формы, относительно однородной МР-структуры, без четких контуров, гиперинтенсивное на Т2-ВИ, приблизительными размерами 7,1x2,9x2,7 см, с распространением на заднелатеральные отделы таламуса. Образование с признаками перифокального отека, на ДВИ (b=1000) характеризуется изоинтенсивным МР-сигналом. После внутривенного введения контрастного вещества участков его патологического накопления не определяется.

Учитывая клиническую картину заболевания, представленную эписиндромом, данные нейровизуализации, пациенту выполнено удаление опухоли из комбинированного транстенториального супрацеребеллярного и трансильвиева доступов.

Удаление опухоли посредством птериональной краниотомии из трансильвиевого доступа осуществлялся следующим образом. В положении пациента на спине с поворотом головы вправо с фиксацией в скобе Mayfield выполнен

дугообразный разрез в левой лобно-височной области, сформирован кожно-апоневротический лоскут, отвернут к основанию СЧЯ. Из 4 фрезевых отверстий сформирован костный лоскут, удален на время операции. Выполнена арахноидальная диссекция сосудов Сильвиевой щели, осуществлена релаксация полушария за счет вскрытия Сильвиевой цистерны. После кортикотомии в проекции передних отделов средней височной извилины на глубине 0,5 см визуализирована патологическая ткань, серого цвета, мягкой консистенции, обильно кровоснабжаемая, без четких границ с окружающей мозговой тканью, занимающая парагиппокампальную извилину и гиппокамп. Опухоль удалена субтотально, в пределах белого вещества, при этом осуществлена декомпрессия вырезки намета, лСМА и ее ветви сохранены на всем протяжении, оставлены фрагменты опухоли, распространяющиеся во внутреннюю капсулу. Гемостаз состоятелен при АД 120/80 Surgisel. Костный лоскут уложен на место, фиксирован 3 краниофиксами. Послойное ушивание раны с оставлением подкожно активного дренажа. Асептическая повязка.

Субтотальное удаление опухоли из транстенториального супрацеребеллярного доступа осуществлялось следующим образом. В положении пациента сидя выполнен линейный от точки на 2 см выше *inion* до остистого отростка С1-позвонка, после разведения краев раны при помощи бора и кусачек выпилен костный лоскут из двух фрезевых отверстий, наложенных в проекции поперечного синуса, удален на время операции. ТМО вскрыта V-образно, взята на держалки. Визуализированы 3 переходные вены между тенториальной поверхностью мозжечка и тенториумом, 2 из которых коагулированы. Выполнили разрез 3см в проекции точки *Keen* на 3 см выше и 3 см кзади от наружного слухового прохода в заранее подготовленном стерильном поле. Высокооборотистым бором наложено фрезевое отверстие. При помощи УЗ-датчика 8863 фирмы *BK Medical* (УЗ-сканнер *Flex Focus 800*) осуществлена визуализация синусов намета, вены Галена и системы вен Розенталя, комплекс ЗСА-ЗМА (Р2-Р3 сегменты) и гиперэхогенное образование в проекции медиального отдела левой височной доли. В безопасном месте рассечен намет. Визуализирован ствол мозга

на мезенцефальном уровне. В проекции задних отделов парагиппокампальной извилины определялась опухоль, мягкой консистенции, обильно кровоснабжаемая, серо-красного цвета, без четких границ с окружающей тканью мозга, которая была удалена тотально по перифокальной зоне. Выполнен контроль за объемом резекции – опухоль удалена тотально пофрагментарно. Гистологическое заключение: диффузная астроцитома, NOS.

В раннем послеоперационном периоде у пациента отмечалось снижение кратковременной памяти. На 7 сутки после операции у пациента отмечалось нарастание сенсорной и амнестической афазии, когнитивная дисфункция, что, учитывая данные контрольной нейровизуализации и клиническую картину заболевания было расценено как венозная дисциркуляция. К терапии были добавлены: Дексаметазон 12 мг в сутки, Sol MgSO₄ -10 ml, KCL 5 мл, на 250 мл физиологического раствора, Флебодия 600 мг в сутки. На фоне патогенетической и симптоматической терапии отмечается положительная динамика в виде частичного регресса амнестической и сенсорной афазии. На момент выписки неврологический статус был представлен элементами амнестической и сенсорной афазии, умеренными когнитивными нарушениями.

По данным контрольной МРТ головного мозга по верхне-медиальному краю послеоперационной кисты была визуализирована остаточная опухоль 28 x 17 мм в гиппокампе, сдавливающая базальные отделы левого зрительного бугра. По нижне-медиальному краю постоперационной полости выявляется гематома толщиной 6 мм. При нейровизуализационном контроле через 6 месяцев данных за продолженный рост нет.

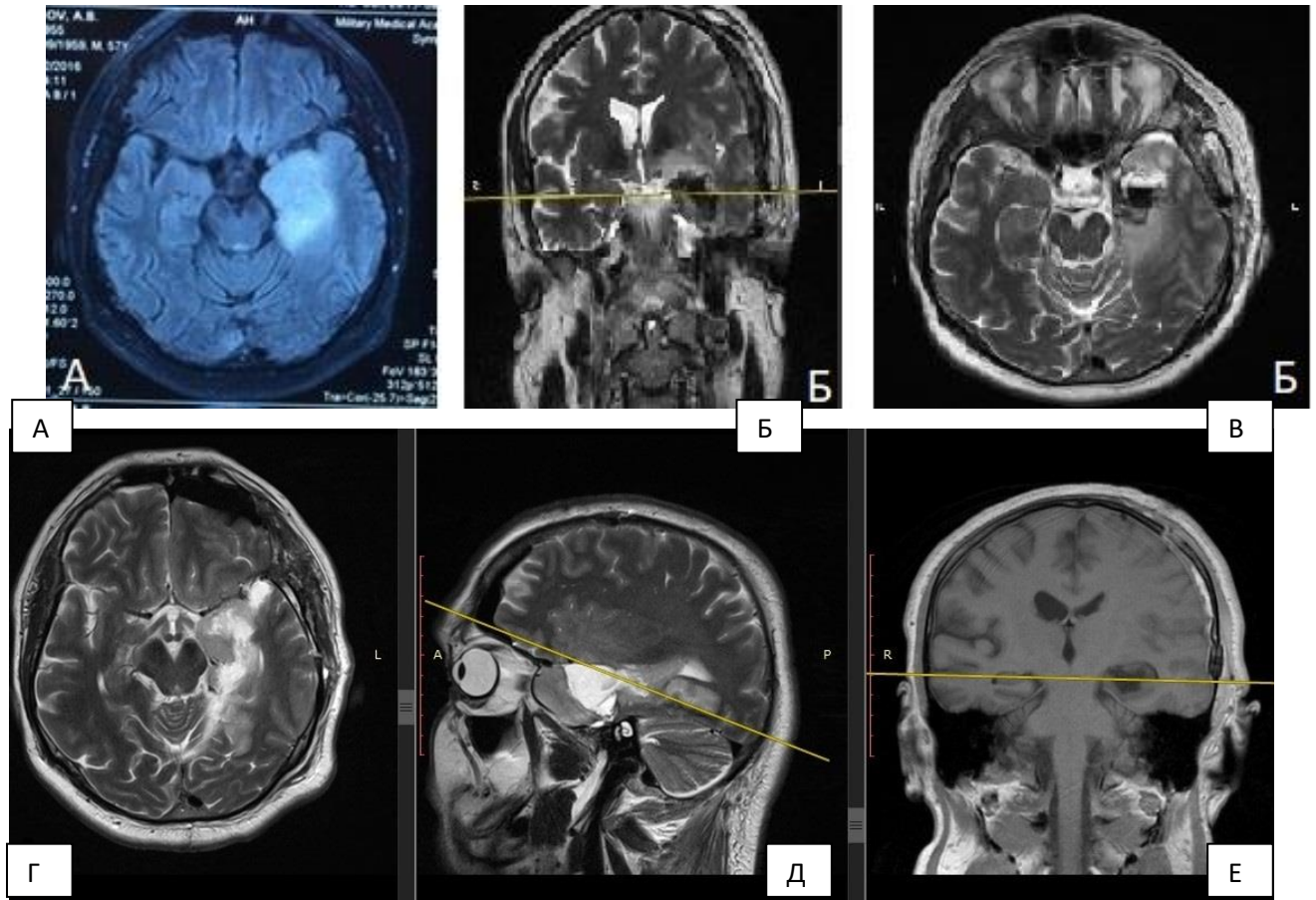


Рисунок 32 – А) МРТ головного мозга до операции (аксиальный срез, FLAIR VI); Б, В) - МРТ головного мозга в режиме T2 (коронарный и аксиальный срезы) на 1 – е сутки после удаления опухоли трансильвиевым доступом; Г, Д, Е) - МРТ головного мозга на 1-е сутки после удаления опухоли из супрацереbellярного транстенториального доступа

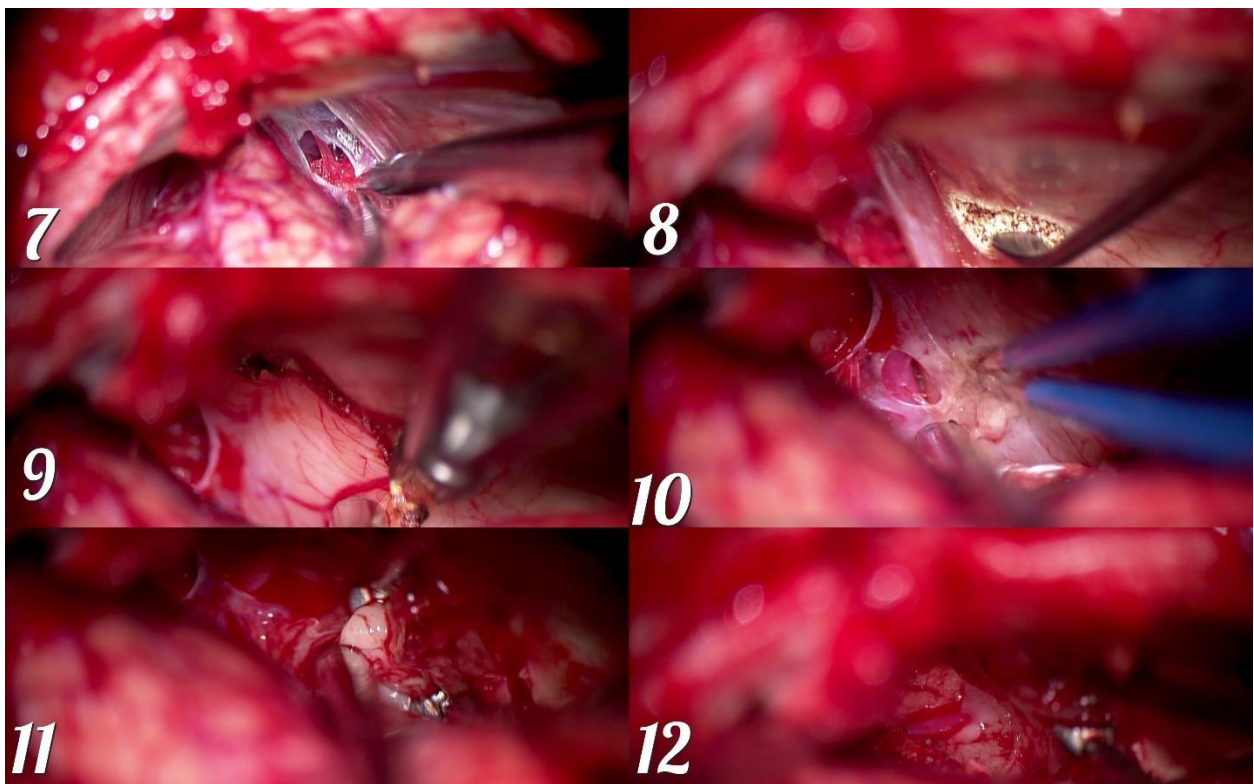
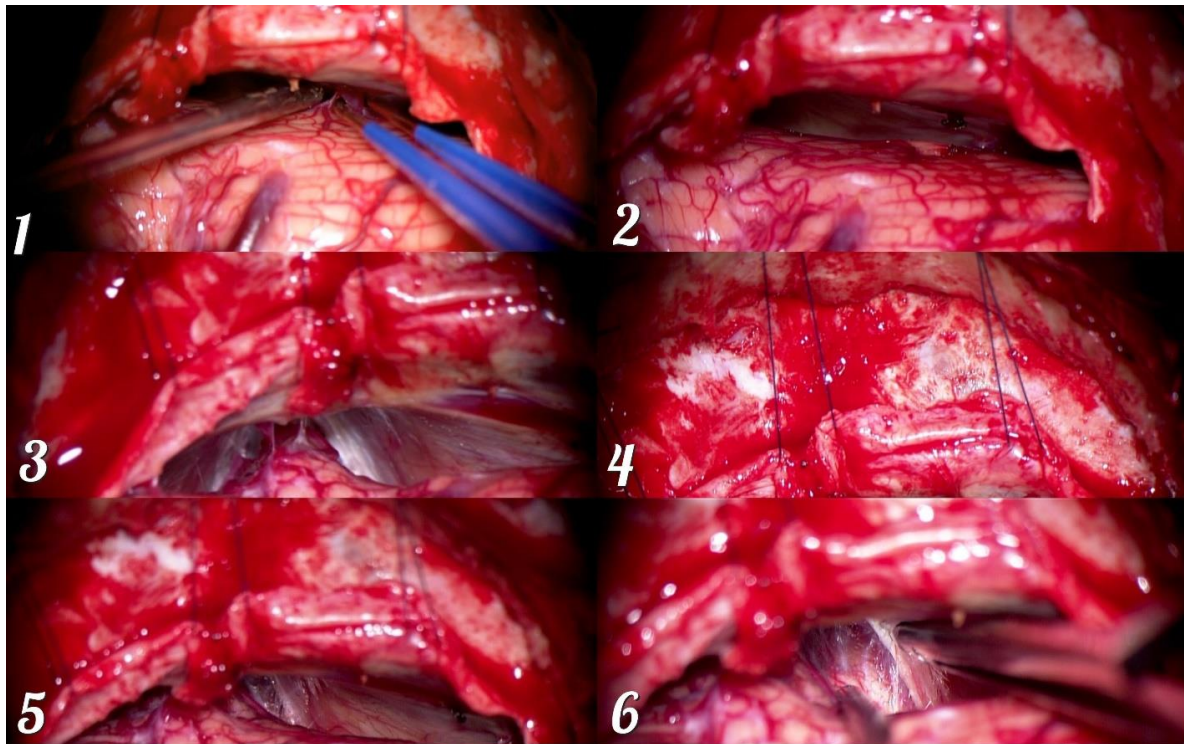


Рисунок 33 – Этапы удаления опухоли (1-7 арахноидальная диссекция переходных вен, 8, 9- вскрытие намета мозжечка, 10-12 - микрохирургическое удаление опухоли)

5.1.2 Транссильвиев доступ

В нашем отделении выполнялся в обоих из существующих вариантах - транссильвиев/трансинсулярный и транссильвиев/трансцистернальный. Как иностранная, так и отечественная литература содержит в себе большое количество работ, посвященных сравнению обоих хирургических коридоров для опухолей той или иной локализации, но важнейшим недостатком этих работ является то, что сравнение происходило на кадаверном материале, в связи с чем не учитывался brain shift. С нашей точки зрения предпочтительный вариант зависит в большей степени от опыта хирурга и от качества хирургических инструментов, поскольку проведение арахноидальной диссекции требует определенной степени мастерства. И отсутствие опыта при манипуляциях на структурах базальных цистерн может привести к дополнительной травматизации здоровой нервной ткани и инвалидизации пациента. После проведения стандартной костно-пластической краниотомии с сохранением лобной ветви лицевого нерва интер- или субфасциально и рассечения ТМО С-образно осуществляется арахноидальная диссекция Сильвиевой щели. Для сохранения сосудов Сильвиевой щели при высоком риске их повреждения вскрывают цистерну на протяжении микроножницами после предварительной ее гидропрепаровки. Далее осуществляют подход к опухоли либо через крышу височного рога как в случае трансинсулярного подхода, либо подходят базально через цистернальные структуры, такие как VCA, II, III нервы. Однако трансинсулярный подход является более травматичным, и чаще заканчивается повреждением зрительной лучистости, дугообразного, крючковидного пучков, поскольку локализация доброкачественной опухоли исключительно в островке (2 а тип по Yasargil) достаточно редкое событие. В доброкачественных глиомах процесс диффузии преобладает над пролиферацией, что приводит к диффузному росту вдоль трактов белого вещества, что нашло отражение в созданной Yasargil на основе анатомических и филогенетических знаний классификации опухолей

лимбической и паралимбической системы. Таким образом, любой из выбранных вариантов трансильвиева доступа, скорее всего, приведет к нарастанию речевых нарушений, поскольку как до-, так и послеоперационный неврологический дефицит зависит, в большей степени, от модели роста опухоли, чем от исходной локализации. Тем не менее, имеющиеся неврологические нарушения, как правило, компенсируются в течение трех месяцев, по нашим наблюдениям, за счет механизма нейропластичности.

Клинический пример (Рисунок 34):

Пациентка Б., 49 лет, при поступлении жалобы на периодические головные боли диффузные, давящего характера, усиливающиеся при смене погодных условий и психоэмоциональном напряжении; кратковременные приступы в виде нарушения в виде нарушения памяти, дезориентации; однократно развился генерализованный судорожный припадок. Считает себя больной с момента, когда впервые возник вторично-генерализованный судорожный припадок с вегетативной аурой. Была госпитализирована в городскую больницу по месту жительства. При проведении МРТ головного мозга была выявлена опухоль задних отделов левой лобной доли. При выполнении ПЭТ/КТ обнаружен очаг 25x24x21 мм, соответствующий зоне измененного МР-сигнала. Клиническая картина заболевания при поступлении представлена эписиндромом (дисмнестическими нарушениями, вторично-генерализованным припадком), правосторонней пирамидной симптоматикой. Учитывая клиническую картину заболевания, данные нейровизуализации, пациентке выполнено удаление опухоли из трансильвиевого доступа. Из протокола операции: В положении пациентки на спине с поворотом головы вправо выполнен дугообразный разрез в левой лобно-височной области. Сформирован кожно-апоневротический лоскут, отведен к основанию СЧЯ. Из 5 фрезевых отверстий выпилен костный лоскут, удален на время операции. ТМО обычного цвета, не напряжена, передает сосудистую и дыхательную пульсацию, вскрыта Y-образно. В проекции лобной порции средних и задних отделов Сильвиевой борозды выполнена арахноидальная диссекция сосудов борозды, с последующей кортикотомией средних отделов средней и нижней лобных

извилин. На глубине 1 см визуализирована ткань опухоли, состоящая из двух макроскопически различных тканей: основной узел опухоли состоял из ткани серого цвета, мягкой консистенции, умеренно кровоснабжаемой, с четкими границами с окружающей ее опухолью, желто-белого цвета, плотноэластической консистенции, умеренно кровоснабжаемая, без четких границ с окружающей тканью мозга. Опухоль занимала средние отделы средней и нижней лобных извилин (частично треугольную и оперкулярную части), распространяясь в борозду между *operculum* и островком. Опухоль удалена тотально, по перифокальной зоне под нейрофизиологическим контролем. Гемостаз состоятелен при АД 120/80. ТМО ушита непрерывно. Костный лоскут фиксирован 2 краниофиксами. Под лоскут установлен активный дренаж. Послойное ушивание раны. Асептическая повязка. Гистологическое заключение - глиобластома. В послеоперационном периоде неврологический статус - на дооперационном уровне. При катamnестическом наблюдении частота эпилептических приступов у пациентки снизилась.

Необходимо отметить, что в данном клиническом наблюдении риск поражения СМА и ее ветвей - ЛСА, был высок, в связи с чем было принято решение о субтотальном удалении опухоли.



Рисунок 34 – Пациентка Б., 49л., (и/б № 405/с2016, наблюдение № 107)

Примечание: А- МРТ головного мозга до операции (аксиальный срез, FLAIR VI)

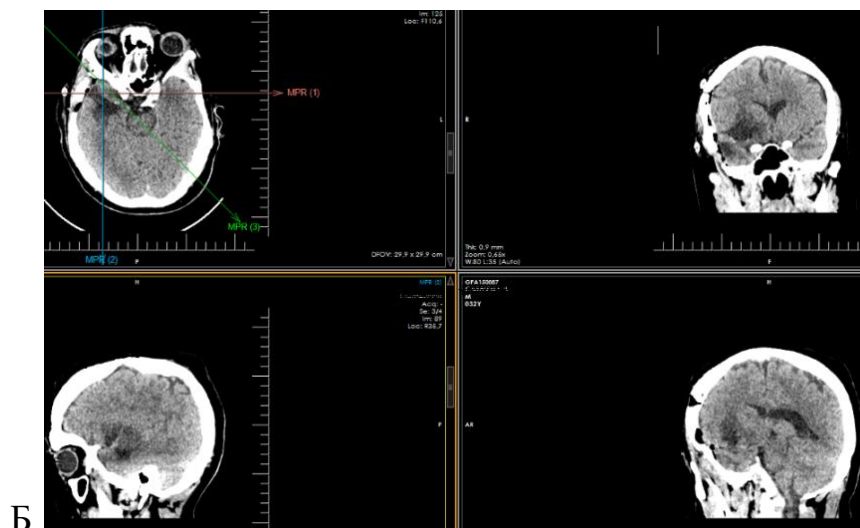


Рисунок 34 (продолжение) – Пациентка Б., 49л., (и/б № 405/с2016, наблюдение № 107)

Примечание: Б- МСКТ головного мозга после операции

5.1.3 Межполушарный доступ

В настоящее время в литературе существует несколько типов межполушарных доступов, которые используются как для удаления внутримозговых опухолей, так и сосудистых образований – артериовенозных мальформаций, а также клипирования аневризм Виллизиева круга, - передний и задний ипсилатеральные и контралатеральные односторонние межполушарные доступы. В случае классического одностороннего ипсилатерального межполушарного доступа становится возможным сохранить моторную кору и подкорковое вещество лобной и теменной долей, но наряду с этим узкий хирургический коридор, для расширения которого требуется тракция здорового полушария, что, с одной стороны, может привести к тракционному поражению вещества головного мозга, а с другой, вызвать венозный инфаркт в связи с повреждением корковых вен. В связи с этим на нашем отделении был предложен способ удаления глиальных опухолей медиальных отделов лобной и теменной долей

(центральных извилин) посредством контралатерального одностороннего межполушарного доступа, отличающийся тем, что подход к опухоли осуществляется внепроекционно со стороны здорового полушария через хирургически сформированный дефект в falx без использования ретракторов. В положении пациента на больной стороне с максимально высоким запрокидыванием bregma осуществляют линейный разрез с заходом за среднюю линию на 2 см кзади от венечного шва параллельно ему в проекции опухоли, затем выполняют стандартную краниотомию 5х6 см. Вскрывают ТМО основанием к ВСС, далее осуществляют арахноидальную диссекцию корковых вен и выводят ликвор, после чего под воздействием гравитации на здоровое полушарие визуализируются нижнемедиальные отделы falx, в котором формируют окно для визуализации противоположного полушария. Опухоль при помощи микрохирургической техники удаляется, после чего осуществляют герметичное ушивание ТМО, фиксирование костного лоскута и послойное ушивание раны.

Клинический пример

Пациент А., 47лет, и/б 12399 (Рисунок 35)

Диагноз: Опухоль медиальных отделов правых лобной и теменной долей (центральных извилин). Жалобы при поступлении на эпизоды распирающей головной боли, повышенную утомляемость.

Анамнез заболевания: считает себя больным около месяца, когда впервые появились жалобы на слабость, изменение поведения. За две недели до госпитализации отмечался эпизод дезориентации в пространстве, времени и собственной личности. Пациент был госпитализирован в Александровскую больницу, где выявлена моторная афазия, пирамидная симптоматика, сглаженность правой носогубной складки, выполнено МРТ головного мозга, по данным которой обнаружена опухоль, кистозно-солидной структуры, кольцевидно накапливающая контрастное вещество, с выраженным перифокальным отеком, компримирующая и прорастающая в мозолистое тело и левую лобную долю 5,7х2,7х3,9 см. Стационарно получал терапию (Дексаметазон 16 мг/сут, Омез 40

мг/сут), на фоне чего очаговая симптоматика регрессировала. Из анамнеза известно, что в 2007 году проходил комбинированное лечение по поводу Cr печеночного изгиба ободочной кишки (хирургическое удаление, 6 циклов ПХТ в режиме FOLFOX), с учета у онколога снят.

Учитывая клиническую картину заболевания, представленную умеренно выраженными когнитивными нарушениями, правосторонней пирамидной симптоматикой, гипертензионным синдромом (застойные диски зрительного нерва по результатам обследования у офтальмолога), пациенту выполнено плановое оперативное вмешательство: Краниотомия в левой лобной области, тотальное удаление опухоли под нейрофизиологическим контролем NIM Eclipse из межполушарного доступа.

Из протокола операции: в положении пациента на спине с головой, фиксированной в скобе Mayfield, выполнен дугообразный разрез в левой лобно-височной области. Сформирован кожно-апоневротический лоскут, отвернут к основанию ПЧЯ. Из 4 фрезевых отверстий сформирован костный лоскут, удален на время операции. ТМО напряжена, ригидная, не передает сосудистую и дыхательную пульсацию, вскрыта Х-образно. Осуществлена тракция левой лобной доли латерально от фалькса. На глубине 2,5 см визуализирован солидный компонент опухоли, мягкой консистенции, серо-желтого цвета, обильно кровоснабжаемая, занимающая средне - медиальные отделы средней и нижней лобных извилин и распространяющаяся в средне-базальные отделы левой лобной доли. Опухоль удалена по перифокальной зоне тотально под нейрофизиологическим контролем NIM Eclipse, визуализированы правая и левая перикаллезные артерии, от последней отходит крупная ветвь, питающая ткань опухоли, анатомическая целостность магистральных сосудов сохранена. Гемостаз состоятелен при АД 120/80 Surgisel. ТМО ушита непрерывно, герметизирована Тахокомбом. Костный лоскут уложен на место, фиксирован 2 краниофиксами. Послойное ушивание раны с оставлением подкожно активного дренажа. Асептическая повязка. Гистологическое заключение - глиобластома.

В послеоперационном периоде отмечался регресс гипертензионного синдрома. При нейровизуализационном контроле через 12 месяцев данных за продолженный рост нет.

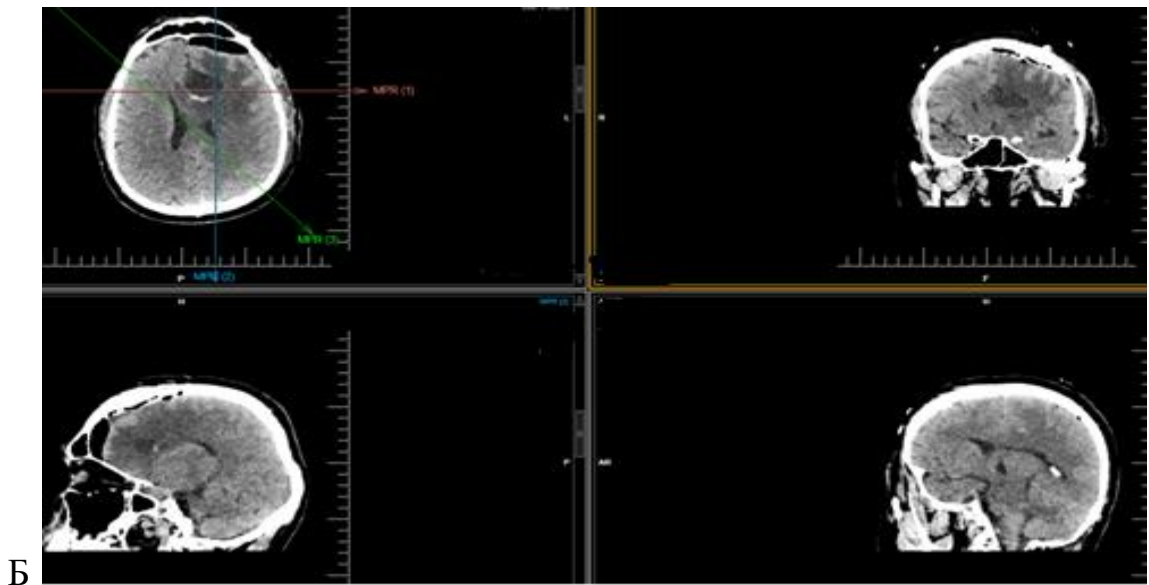
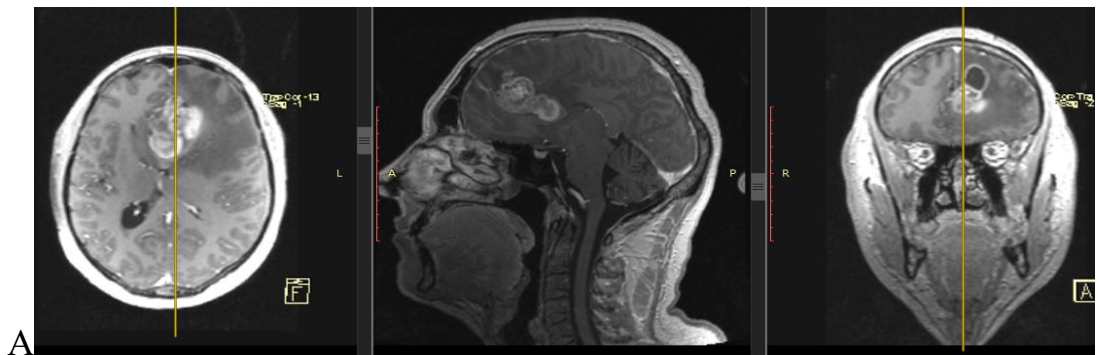


Рисунок 35 – МРТ и МСКТ до и после операции

Примечание: А - МРТ головного мозга с в/в контрастированием; Б-МСКТ головного мозга, выполнено на 1 сутки после оперативного вмешательства

Как злокачественные, так и доброкачественные, глиомы инфильтрируют прилежащую нервную ткань, мозговые структуры и поэтому их абластичное

удаление невозможно. В таком случае объем резекции опухоли зависит от степени злокачественности, от опыта хирурга, который по цвету и плотности ткани должен дифференцировать опухоль и ткань мозга и от опыта применения дополнительных технологий, помогающих хирургу на этапах доступа и контроля за радикальностью.

5.2 Характеристика пациентов в группе внепроекционных доступов

Представлена 35 наблюдениями, в которых удаление опухоли осуществлялось посредством одного из внепроекционных доступов. Более половины наблюдений представлено глиобластомами, которые составили 68,57%, у остальных пациентов (9 человек) была верифицирована диффузная глиома. Средний возраст пациентов составил 46,04 \pm 13,06. Женщины преобладали в данной выборке и составили 57,14% от общего числа пациентов этой группы.

В доминантной полушарии локализовались опухоли в 54,29% случаев.

Манифестировал опухолевый процесс в 85,71% случаев в виде эписиндрома. По шкале Карновского средний балл в подгруппе диффузных глиом составил 78,89 \pm 7,82, в группе глиобластом – 76,54% \pm 4,85. 80% пациентов в группе не имели моторного дефицита, а 91,43% пациентов не имели речевых нарушений; семантическая, сенсомоторная, амнестическая афазия были представлены единичными случаями. Когнитивные нарушения были выявлены в более, чем в половине случаев.

Использование дополнительно оптической навигационной системы было оправдано при повторных оперативных вмешательствах, так как данная группа пациентов является наиболее тяжелой как с точки зрения измененной анатомии области вмешательства после первой операции и, следовательно, худшего прогноза для послеоперационного дефицита и качества жизни. В связи с данным фактом использование навигации представляло собой необходимый этап одновременно как для планирования подхода к опухоли, так и для выявления анатомических ориентиров для осуществления максимального объема резекции.

5.2.1 Степень радикальности удаления

В группе диффузных глиом радикальное удаление en block удалось достичь в 66,67% случаев, а пофрагментарного – в 22,22%. Субтотально опухоль была удалена в 11,11% случаев, а наблюдений, в которых опухоль была удалена частично, не было. В группе глиобластом радикально было прооперировано 50% пациентов, субтотально – 7,69%, частично – 15,38%. Преобладание радикально удаленных опухолей на наш взгляд, связан, с одной стороны, с опытом хирурга, применяющего данный тип вмешательств, а, с другой стороны, осуществление манипуляции в зоне, где риск поражения ФЗЗ, находящихся вне проекции доступа, минимален, что не ограничивало хирургическую свободу (Рисунок 36).

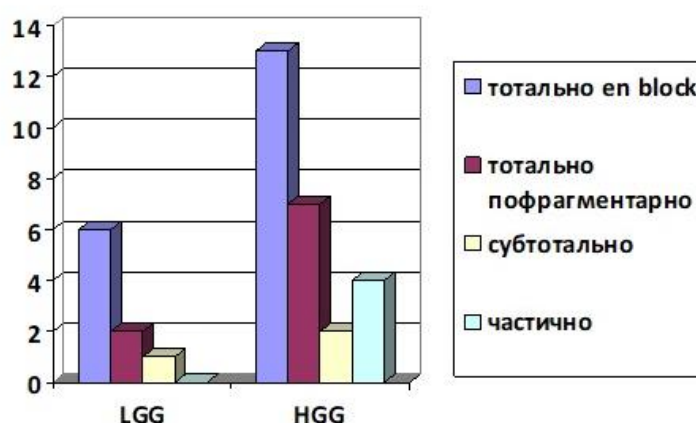


Рисунок 36 – Оценка радикальности удаления в группах

При сопоставлении степени радикальности удаления диффузных глиом в ходе оперативных вмешательств, происходящих под нейрофизиологическим контролем, и при выполнении внепроекционных доступов не было обнаружено статистически достоверных отличий ($p=0,18$). Тот же вывод был сделан и в группе глиобластом ($p=0,88$), что подтвердило актуальность концепции предоперационного планирования, в рамках которой заранее определялся тип

планируемого вмешательства для опухолей различной гистологической структуры (Таблица 20).

Таблица 20 – Степень радикальности удаления в группе диффузных глиом и глиобластом

LGG	Тотальное	Суб- тотальное	Частично	Тотально пофрагментарно	Всего
1	2	3	4	5	6
Проекционные доступы с ИОМ	20 86,96%	0 0,00%	1 4,35%	2 8,70%	23 100,00 %
Внепроекциионны е доступы	6 66,67%	1 11,11%	0 0,00%	2 22,22%	9 37,50%
HGG	Тотальное	Суб- тотальное	Частично	Тотально пофрагментарно	Всего
Проекционные доступы с ИОМ	21 63,64%	1 3,03%	4 12,12%	7 21,21%	33 86,84%
Внепроекциионны е доступы без ИОМ	10 47,62%	2 9,52%	4 19,05%	5 23,81%	21 46,67%
Внепроекциионны е доступы с ИОМ	3 60,00%	0 0,00%	0 0,00%	2 40,00%	5 13,16%

5.2.2 Результаты хирургического лечения

Результаты хирургического лечения оценивались на основании динамики неврологического статуса. Неврологический статус оценивался в трех категориях: двигательная, речевая, когнитивная функции. Для подгруппы диффузных глиом положительный результат в виде сохранения двигательной функции на дооперационном уровне в раннем послеоперационном периоде был достигнут у 7 пациентов (77,78%), а нарастание пареза – в 2 наблюдениях (22,22%). Через 3 месяца регресс имеющихся моторных нарушений был выявлен

у 1 пациента (11,11%) (Таблица 21, Рисунок 37). Факт сохранения у одного пациента развившегося моторного дефицита, очевидно, был связан с интраоперационным проводниковым повреждением, и как следствие, ограниченными возможностями нейропластичности в таком случае.

Таблица 21 - Динамика пирамидной недостаточности в группе диффузных глиом

Моторный дефицит	Ранний п/о период	Через 3 месяца
Без изменения	7	8
	77,78%	88,89%
Нарастание	2	0
	22,22%	0
Регресс	0	1
	0%	11,11%
Всего	9	9
	19,15%	19,15%

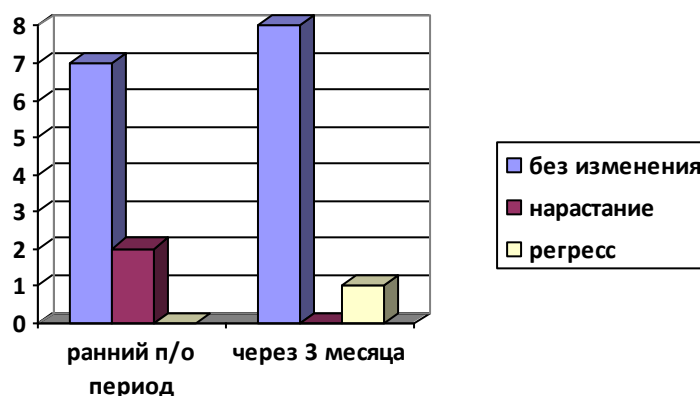


Рисунок 37 – Оценка моторного дефицита в раннем и отдаленном п/о периоде в подгруппе LGG

В наблюдениях с глиобластомами нарастание моторной дисфункции в раннем послеоперационном периоде было в 19,23% наблюдений, однако, изменения неврологического статуса через 3 месяца зафиксировано не было (Таблица 22, Рисунок 38). Подобные результаты могли быть объяснены тем, что

все случаи, в которых вырос парез, могли быть связаны с интраоперационным поражением проводящих путей, а, с другой стороны, корковая реорганизация могла быть нарушена за счет биологического поведения глиобластомы.

Таблица 22 – Динамика пирамидной недостаточности в группе глиобластом

Моторный дефицит	Ранний п/о период	Через 3 месяца
Без изменения	21	25
	80,77%	100,00%
Нарастание	5	0,00%
	19,23%	0,00%
Регресс	0	0
	0%	0
Всего	26	25
	31,33%	100,00%

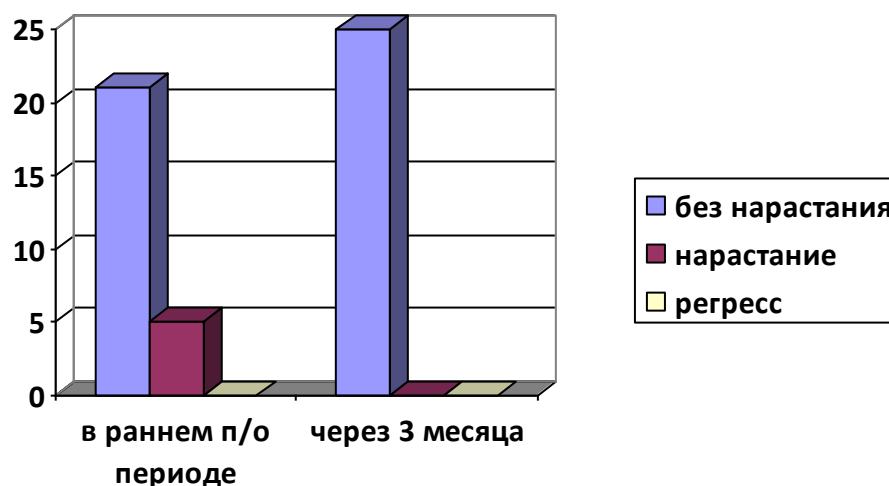


Рисунок 38 – Оценка моторного дефицита в раннем и отдаленном п/о периоде в подгруппе HGG

При оценке речевой функции у пациентов с LGG в раннем послеоперационном периоде обращает на себя внимание преимущественное сохранение ее на дооперационном уровне – в 88,89%. При этом в 11,11% случаев через 3 месяца

наблюдалось восстановление функции, что подтверждало возможности корковой реорганизации при повреждении пирамидных мотонейронов (Таблица 23, Рисунок 39).

Таблица 23 – Динамика речевого дефицита у пациентов с диффузными глиомами

Речевой дефицит	Ранний п/о период	Через 3 месяца
Без изменения	8	8
%	88,89%	88,89%
Нарастание	1	0
%	11,11%	0%
Регресс	0	1
%	0	11,11%
Всего	9	9
%	19,15%	19,15%

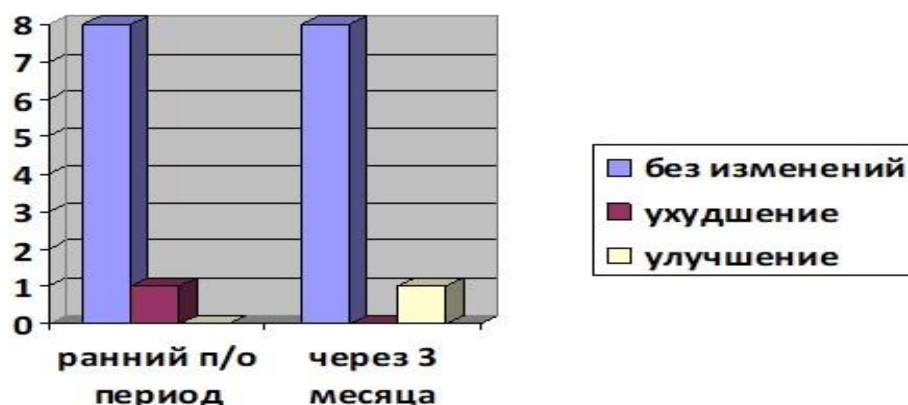


Рисунок 39 – Оценка динамики речевой функции в послеоперационном периоде в подгруппе LGG

Речевая функция в подгруппе злокачественных глиом:

В большей части наблюдений в раннем послеоперационном периоде речевая функция была на дооперационном уровне, что, в целом, соответствовало результатам через 3 месяца. Однако в случае речевой дисфункции в 2 случаях (8%) наблюдался регресс выявленных нарушений (Таблица 24, Рисунок 40).

Таблица 24 – Динамика речевого дефицита в группе пациентов с глиобластомами

Речевой дефицит	Ранний п/о период	Через 3 месяца
Без изменения	24	23
%	92,31%	92,00%
нарастание	1	0
%	3,85%	0
Регресс	1	2
%	3,85%	8,00%
Всего	26	25
%	31,33%	31,65%

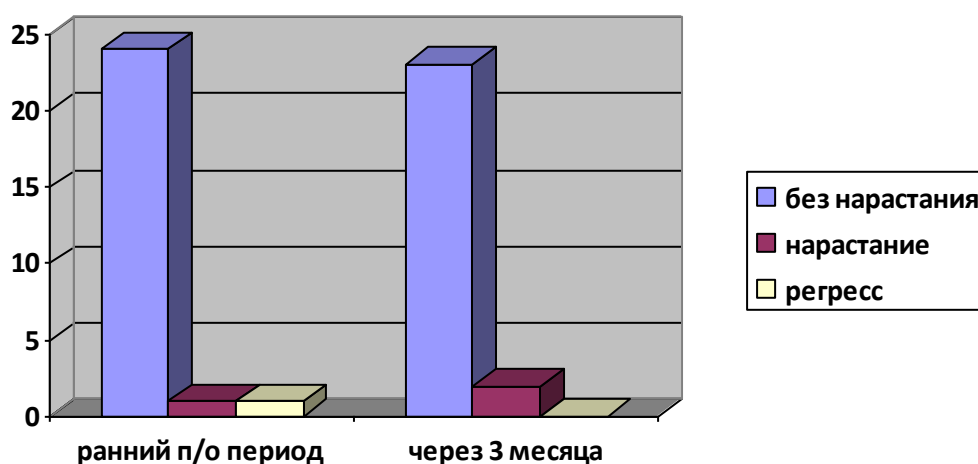


Рисунок 40 – Оценка динамики речевой функции в послеоперационном периоде в подгруппе HGG

При оценке динамики когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA отмечено достоверное улучшение интеллектуально-мнестических нарушений в группе диффузных глиом (p менее 0,05). При оценке влияния локализации опухоли на когнитивную функцию удалось получить достоверно положительный результат по шкале MoCA в группе опухолей, инфильтрировавших кору, без распространения в подкорковые ядра – у 82,05% пациентов.

5.2.3 Структура послеоперационных осложнений

Осложнения, связанные с хирургическим вмешательством при глиальных опухолях ФЗЗ, по времени возникновения можно разделить на интраоперацион-

ные (повреждение крупных артериальных коллекторов, приводящее к вазоспазму и ТИА или формированию устойчивого участка ишемии, повреждение венозных коллекторов, воздушная эмболия) и ранние послеоперационные (кровоизлияние в ложе удаленной опухоли, образование суб-, эпидуральных гематом, острое нарушение ликворопроводения). Отдельно следует выделить общехирургические осложнения – воспалительные (менингиты, венитрикулиты, местная раневая инфекция) и тромбоэмболические.

При сравнении групп по общему количеству осложнений обращает на себя внимание прогрессирующее их нарастание в группе злокачественных опухолей, прямо пропорционально со снижением радикальности удаления (12,05% для наблюдений тотального удаления en block и субтотального удаления, 14,46% -для частичного). При этом в группе пациентов, кому было проведено частичное удаление диффузной глиомы, наблюдается выраженное снижение количества осложнений, что связано с низкой травматизацией паренхимы мозга и сосудистых коллекторов с одной стороны, а также снижением времени оперативного вмешательства за счет низкой радикальности удаления. Поскольку в данную группу вошли пациенты с распространенным на несколько долей и подкорковые структуры процессом, целью хирургического вмешательства в таких наблюдениях было верифицировать гистологический диагноз, что и объяснило низкое количество осложнений в этой группе (Таблица 25).

Одновременно с этим фактом, необходимо отметить увеличение доли геморрагических осложнений в группе глиобластом прямо пропорциональное снижению радикальности удаления. Кроме того, наибольшее количество осложнений при операциях по поводу глиобластом встречалось в случае частичного удаления при использовании внепроекционных техник (во всех 4 наблюдениях). Что, очевидно, было связано с узким хирургическим коридором и необходимостью устойчивых мануальных навыков и опыта в выполнении данных вмешательств у оперирующего хирурга.

Таблица 25 – Структура послеоперационных осложнений

Осложнение	Тотальное удаление		Субтотальное удаление		Частичное удаление		Тотально Пофрагментарно	
	LGG	HGG	LGG	HGG	LGG	HGG	LGG	HGG
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Общехирургические ТЭЛА	0 (0)	2 (2,41%)	0	3 (3,61%)	0	4(4,82%)	0	0
Воздушная эмболия	1 (2,13%)	0	0	0	0	0	0	0
Местные/Раневая ликворея и поверхностная раневая инфекция	1 (2,13%)	2 (2,41%)	0	0	0	0	0	0
Специфические Менингит	1 (2,13%)	2 (2,41%)	1 (2,13%)	0	0	1 (1,2%)	0	0
Оболочечные Гематомы	0	0	0	0	0	1 (1,2%)	0	0
Кровоизлияние в ложе удаленной опухоли или остаточный опухолевый компонент	0	0	0	2 (2,41%)	0	3(3,61%)	0	1 (1,2%)
Ишемическое поражение паренхимы мозга вследствие артериального инфаркта	1 (2,13%)	2 (2,41%)	2 (4,26%)	3 (3,61%)	1 (2,13%)	0	1 (2,13%)	0
Ишемическое поражение паренхимы мозга вследствие венозного инфаркта	0	2 (2,41%)	1 (2,13%)	2 (2,41%)	0	3 (3,61%)	1 (2,13%)	1 (1,2%)

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Всего	4 (8,51%)	10 (12,05%)	4 (8,51%)	10 (12,05%)	1 (2,13%)	12 (14,46%)	2 (4,26%)	2 (2,41%)

Венозная дисгемия в нашей серии пациентов встретилась в 3 случаях (%) - при удалении LGG. Осложнение возникает на 3- 4 сутки, чаще с возникновением или нарастания парциальных судорожных приступов заинтересованной зоны (моторной в случае Роландовой вены, речевой, в случае в. Лаббе), чаще с парезом. Тогда, трудно поддающихся фармакологической коррекции, а также нарастанием общемозговой неврологической симптоматики. В серии наших пациентов для лечения эписиндрома использовалась Вальпроевая кислота, эффект от которой был сопряжен с ее концентрацией в крови, которую необходимо было мониторировать. Отсутствие эффекта от данного вещества мог быть связан как с качеством самого препарата, так и с его дозой насыщения. Данное осложнение возникало у пациентов, как с LGG, так и HGG, что в последнем случае может быть связано не только с тромбозом мозговой вены на фоне электролитно-метаболических нарушений у пациента в послеоперационном периоде, связанных с недостаточной водно-солевой инфузией, но и объясняться тромбофилитической активностью тканевого фактора (тромбопластин), вырабатывающегося в больших количествах в злокачественной опухоли.

5.3 Анализ качества жизни

При оценке качества жизни пациентов с диффузными глиомами по шкале Карновского использование внепроекторных доступов достоверно повышало качество жизни у таких пациентов (с $78,89 \pm 7,82$ до $85,33 \pm 8,66$) (Рисунок 41). Для злокачественных опухолей внепроекторные доступы значимо не повлияли на качество жизни, сохранив ее среднее значение на операционном уровне – $76,92 \pm 24,12$.

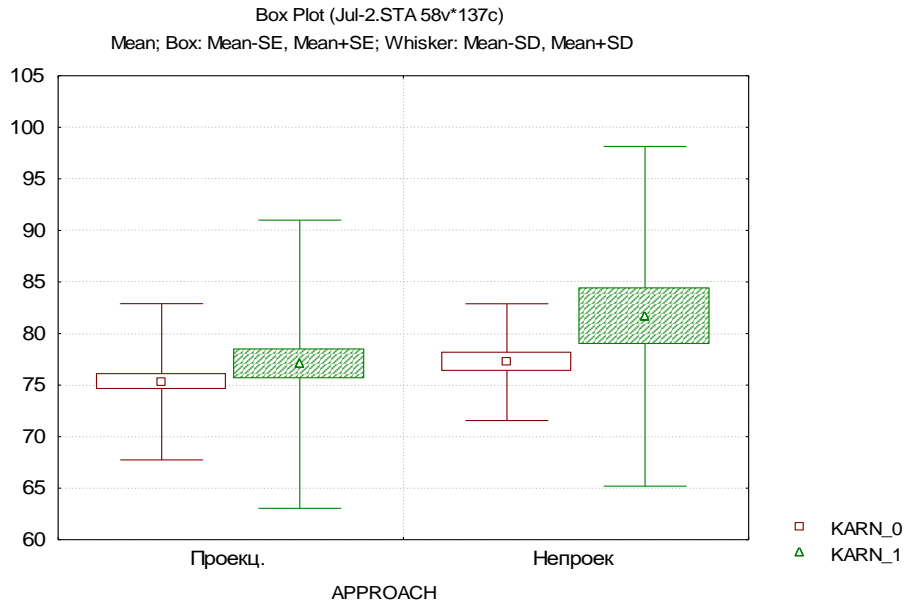


Рисунок 41– Оценка качества жизни пациентов

5.4 Заключение

Выбор используемой технологии в ходе удаления глиальных опухолей функционально значимых зон сопряжен со многими факторами: опыт нейрохирурга, проводящего хирургическое лечение, локализация опухоли, предполагаемая гистологическая структура, очередность оперативного вмешательства. При анализе полученного материала можно сделать вывод, что в случае доброкачественных опухолей, использование внепроекционных доступов может значимо повысить качество жизни у таких пациентов. У больных с глиобластомами узкий анатомический коридор в условиях постоянного кровотечения не позволяет осуществить адекватную резекцию, предопределяет частичную хирургическую резекцию и обуславливает высокую частоту раннего продолженного роста, а так же низкие показатели качества жизни.

В целом, необходимо отметить, что корковое поражение, вне зависимости от причин, вызвавших его (механическое, сосудистое) в подавляющем большинстве случаев имеет достаточный потенциал для восстановления, требующий однако значимого временного промежутка а, следовательно, пациенты с высокодифференцированными опухолями, поражающими кору,

имеют более хороший прогноз для качества и продолжительности жизни. В наблюдениях с нерадикально удаленными опухолями частота осложнений была наиболее высокой, особенно для глиоластом. Таким образом, попытки сохранения функции без обеспечения радикальности удаления приводили к послеоперационным осложнениям и нарастанию неврологического дефицита, или к невозможности реализации механизмов нейропластичности за счет агрессивного биологического поведения опухоли в ходе катamnестического наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глиомы больших полушарий головного мозга одни из наиболее часто встречающихся летальных опухолей в нейрохирургической клинике. Принятые в настоящий момент стандарты основаны на применении комбинированной терапии, поскольку именно от нее зависят ближайшие результаты, такие как качество жизни, так и отдаленные – ее продолжительность.

Отсутствие четких критериев к дифференциальному подходу в хирургическом лечении глиом низкой и высокой степени злокачественности, а также к используемым нейронавигационными технологиям, продиктовало необходимость проспективного когортного исследования, направленного на разработку персонализированного подхода к таким пациентам на основе топографо-анатомического и анатомо-функционального предоперационного планирования выбора используемых хирургических подходов и нейрофизиологического мониторинга для глиальных опухолей различной степени злокачественности.

Для обоснования индивидуального подхода в ходе формирования дизайна исследования все больные с глиальными опухолями были разделены на две группы. Первая – больные с первичными глиобластомами (grade IV) и вторая – больные с «доброкачественными» глиальными опухолями (grade II). Такое деление было обусловлено двумя принципиальными соображениями. Так, имеющиеся в литературе данные как о сроках малигнизации анапластических астроцитов, так и о продолжительности жизни таких пациентов весьма разнятся, что указывает на крайнюю неоднородность данной группы опухолей. Применяемая в настоящее время классификация глиальных опухолей ВОЗ (2016 г.) позволила отдифференцировать в данной группе опухоли, имеющие IDH-мутацию, чье биологическое поведение наиболее близко диффузным астроцитомам. Для тех гистологических вариантов, где мутация не была обнаружена, основные онкологические показатели (продолжительность безрецидивного периода и продолжительность жизни) были приближены к таковым у глиобластом. Совокупность вышеописанных фактов указывает на неадекватность

результатов, полученных как в описательных, так и в аналитических эпидемиологических исследованиях, где анапластические астроцитомы были включены в общую группу HGG. Вторым обоснованием применяемого нами деления, в частности, исключение их исследования пациентов с пилоцитарными астроцитомами (grade I), может послужить их генетические и гистологические отличия от всех других глиом. Несмотря на то, стандартной практикой является объединение глиом grade I и II в единую группу LGG, пилоцитарные астроцитомы наиболее часто встречаются в детском возрасте 0-19 лет (с частотой 0.84 на 100,000 населения в год по данным ряда американских источников) в рамках спонтанных или семейных синдромов, где наблюдаются мутации в митоген-активирующим MAP сигнальном пути, что определяет и совершенно иной прогноз для таких пациентов. Доля глиом grade I во взрослом населении незначительна, что не позволяет провести полноценное сравнительное исследование со случаями в педиатрической практике, а более благоприятные исходы искажают получаемые в совместных исследованиях результаты.

В группе с глиобластомами был проведен анализ корреляций различных молекулярно-генетических и иммуногистохимических характеристик глиобластом (статус IDH мутации, метилирование промотера MGMT гена, количество PCK) между собой, с принадлежностью к СВЗ и продолжительностью безрецидивного периода. В целях подтверждения существования PCK, а именно, специфического подмножества клеток, которые формируют глиобластому, не только в контраст-накапливающей зоне глиобластомы, но и в ее зоне, не накапливающей контрастное вещество (nCEO), ранее именуемой в отечественной литературе перивентрикулярной зоной, нами была использована стандартная методика иммуногистохимического исследования при помощи mouse monoclonal AB anti-mouse and rabbit Uno Vue HRP Label, в основе которой лежала индикация клеток, экспрессирующих белок CD 133. Несмотря на некоторые сомнения M. Batista относительно использования этого белка как маркера стволовых клеток исследования A.Vescovi все же позволили считать CD 133 таковым.

В ходе исследования было доказано, что большое количество клеток, экспрессирующих CD133 в опухолях (более 30%), ассоциировано с неблагоприятными молекулярно-генетическими характеристиками таких новообразований, а также глубокой перивентрикулярной локализацией и преимущественной встречаемостью у пациентов старшего возраста. Данный факт предполагает неблагоприятный прогноз для таких пациентов вследствие радио- и химиорезистентности РСК на фоне невозможности удаления “en block”, что приводит к снижению продолжительности жизни. С другой стороны, существующая у большинства глиобластом nCEZ, ранее считавшаяся проявлением перифокального отека, также содержит в своей структуре РСК (10-30%), и должна также подвергаться тотальной резекции. С этой точки зрения проведение ИОМ оправдано именно для опухолей с выраженной неконтрастируемой частью, распространяющейся в ФЗЗ, поскольку позволяет увеличить радикальность удаления. В случае же сохранения части nCEZ остаточный фрагмент должен стать мишенью для адьювантной терапии. Учитывая принципиально иные источники происхождения и законы развития глиобластом, данную патологию необходимо рассматривать отдельно от высокодифференцированных доброкачественных глиом при обсуждении вопросов их хирургического лечения. С позиции теории РСК радикальное хирургическое вмешательство может обеспечить улучшение результатов хирургического лечения. Если принять во внимание, что гиперинтенсивная в T2 FLAIR режиме не накапливающая контрастное вещество зона (nCEZ) фактически содержит РСК, то радикальное удаление этого участка фактически улучшит прогноз для пациентов. Таким образом, глиобластомы содержат как в контраст-накапливающей, так и не накапливающей контраст перифокальных зонах плюрипотентные радио- и химиорезистентные клетки, что и отличает HGG от LGG. Этот факт требует максимальной циторедукции глиобластом, важнейшим этапом для чего является предоперационное планирование, играющее основную роль для достижения наилучших результатов лечения.

Хирургическое вмешательство, безусловно, оказывает воздействие на структурную и функциональную организацию работы головного мозга. Согласно ходотопической концепции ЦНС организована как комплексная, мультимодальная и интегрированная параллельная распределенная сеть, когнитивный процесс которой состоит из непрерывного и часто избыточного потока информации, динамически модулированного опытом и внешней средой. Таким образом, корковый центр со связями и подкорковыми субцентрами является коннектомом отдельной функции. Наряду с тем, что коннектом здорового мозга до конца еще не расшифрован, а в условиях болезни, которая приводит к дезорганизации работы всего мозга в целом, а не локального его составляющего, функционирование центров становится весьма сложным, рациональное использование имеющихся в нашем распоряжении хирургических подходов является необходимым.

В качестве способа сохранения функции и увеличения радикальности резекции можно было рассматривать использование ИОМ. Выбор методики мониторинга осуществлялся на основании предоперационного планирования, и зависел, в основном, от биологического поведения опухоли, а именно, преобладания процессов пролиферации и диффузии. В том случае, если предполагалось удаление en block, формировалось широкое трепанационное окно на основании топографо-анатомических взаимоотношений, позволяющее визуализировать не только саму опухоль, ее перифокальную зону, но и область центральных извилин, хорошо узнаваемые анатомические ориентиры. Для получения МВП применялась техника Taniguchi: по 4 стимула в пачке 1 Hz с интервалом в 0,2 мсек, амплитудой от 5мА до 20 мА. После получения ответов от моторной коры по стандартной методике при помощи монополярного электрода полученные данные сопоставлялись с нормальными данными об анатомии коры и локализацией опухоли. Если по данным нейровизуализации опухоль диффузно распространялась вдоль проводников, а кора была интактна или минимально поражена и предполагалось поэтапное пофрагментарное центростремительное (в направлении от периферии к центру) удаление, трепанационное окно распола-

галось в проекции опухоли. В таком случае мониторинг трактов осуществлялся при помощи электрода Raabe или петлевого электрода на стандартном аспираторе [124]. В эту же группу пациентов попали и те, что оперировались повторно, поскольку анатомическая и нейрофизиологическая картины *gyral continuum* у них была изменена вследствие хирургической травмы и нейропластичности. Наиболее надежной является комбинация этих двух методик, так как негативный мэппинг не гарантирует отсутствие функционально значимых сайтов. Нейрофизиологический контроль при удалении диффузных глиом выполнялся в соответствии с двумя задачами: первая – сохранить моторную кору и кортикоспинальный тракт в ходе удаления глиальной опухоли, вторая – расширить зону резекции за счет выявления границ функционально активной моторной коры.

Мониторинг моторных вызванных потенциалов использовался в 61 (46,92%) операциях. В соответствии с рядом ограничений для данной методики, у всех пациентов, которым выполнялся мониторинг, мышечная сила в контрлатеральных конечностях была не ниже 3 баллов по стандартной 5-балльной шкале (до 4 б – у 41 пациента (31,54%) и до 3 б – у 14 пациентов (10,77%). После операции по поводу удаления диффузной глиомы в группе пациентов без мониторинга парез остался на прежнем уровне у 10 (41,67%) пациентов, вырос - у 9 (37,5%) и регрессировал у 5 (20,83%). При оценке данных показателей у пациентов в группе первично и повторно оперированных статически достоверный эффект на сохранение функции в раннем послеоперационном периоде ИОМ оказал только в группе повторно оперированных ($p=0,00011$): при использовании ИОМ в 92,86% случаев моторная функция оказывалась на дооперационном уровне в раннем послеоперационном периоде, но в 100% случаев при отсутствии ИОМ двигательные нарушения усугублялись. Динамика моторной функции в подгруппе глиобластом выявила сохранение неврологического статуса на дооперационном уровне у 50% пациентов (в 23 наблюдениях без использования ИОМ и в 26 наблюдениях с использованием ИОМ), однако нарастание двигательного дефицита было в 21 случае без использования ИОМ и только в 6

случаях с применением мониторинга. Полученный результат подтвердил важность предоперационного планирования объема резекции злокачественной глиомы (глиобластомы).

В нашей серии пациентов с LGG в группе первично оперированных наличие ИОМ достоверно не повышало качества функционального исхода в раннем послеоперационном периоде. При оценке моторной функции у пациентов с LGG в отдаленном послеоперационном периоде наличие или отсутствие моторного картирования не оказывали влияние на функциональный статус, но прослеживалась тенденция к восстановлению двигательной функции в группе с моторным картированием и сохранением пареза у пациентов, у которых он возник в ходе оперативного вмешательства без ИОМ. Эти данные косвенно подтверждают, что восстановление функции при наличии резервных участков для ее восстановления происходят за счет нейропластичности. У пациентов с двигательной дисфункцией за счет механического или сосудистого повреждения проводников белого вещества такого восстановления не было отмечено. Для пациентов с HGG использование моторного картирования не оказывало статистически достоверного влияния на восстановление или предупреждение моторного дефицита в раннем отдаленном периоде, при этом в нашей серии наблюдений имела место тенденция к восстановлению двигательной функции в отдаленном послеоперационном периоде (в 10 случаях, 28,57% наблюдений), что могло быть связано с отсутствием нарушения механизмов корковой реорганизации несмотря на агрессивное биологическое поведение.

При этом, в группе пациентов, которым проводился ИОМ, достоверно выше оказался процент тех, кому выполнено тотальное удаление и составил 95,66%. Оценка среднего значения индекса по шкале Карновского для пациентов, которым проводился ИОМ, показала статистически достоверный ($p=0,039$) рост этого значения в группе диффузных глиом с $79,57 \pm 3,67$ до $85,21 \pm 7,3$. Для наблюдений с глиобластомами среднее значение индекса до операции в группе с ИОМ составило $70,53 \pm 7,69$, что было значительно ниже среднего показателя в группе без картирования – $76,67 \pm 6,4$. В послеоперационном периоде значения

показателей сравнивались, став $74,74 \pm 18,99$ и $74,67 \pm 18,54$. Для пациентов, которым мониторинг не проводился в группе повторно оперированных, отмечается достоверное снижение качества жизни. При оценке длительности безрецидивного периода было выявлено, что в группе пациентов, прооперированных без нейрофизиологического контроля продолженный рост опухоли был выявлен в 87,5% случаев, а при использовании мониторинга – только в 30,43% за время катамнеза. Данный факт подтверждает необходимость ИОМ не только для сохранения функции моторной коры и проводников, но и для достижения максимальной степени резекции в ходе операции. В совокупности, полученные результаты подтвердили необходимость использования ИОМ для увеличения радикальности хирургического вмешательства при LGG и важность предоперационного планирования для HGG.

Вторым способом для сохранения ФЗЗ является использование таких доступов как супрацеребеллярный транстенториальный, межполушарный, доступ через Сильвиеву цистерну, относящихся к внепроекционным. В нашем исследовании было 35 наблюдений, в которых удаление опухоли осуществлялось посредством одного из внепроекционных доступов. Для подгруппы диффузных глиом положительный результат в виде сохранения двигательной функции на дооперационном уровне в раннем послеоперационном периоде был достигнут у 7 пациентов (77,78%), а нарастание пареза – в 2 наблюдениях (22,22%). Через 3 месяца регресс имеющихся моторных нарушений был выявлен у 1 пациента (11,11%). В наблюдениях с глиобластомами нарастание моторной дисфункции в раннем послеоперационном периоде было в 19,23% наблюдений, однако, изменения неврологического статуса через 3 месяца зафиксировано не было. Преобладание радикально удаленных опухолей (более, чем в 50% наблюдений как в группе LGG, так и HGG), на наш взгляд, связан, с одной стороны, с опытом хирурга, применяющего данный тип вмешательств, а, с другой стороны, осуществление манипуляции в зоне, где риск поражения ФЗЗ, находящихся вне проекции доступа, минимален, что не ограничивало хирургическую свободу.

При оценке осложнений обращает на себя внимание преобладание их при операциях по поводу НГГ в случае частичного удаления при использовании внепроекционных техник (во всех 4 наблюдениях). Полученные данные могли быть интерпретированы с точки зрения неудобства узкого хирургического коридора, затрудняющего визуализацию, и сложности осуществления таких вмешательств. Большая глубина разреза и острый угол операционного действия ограничивает возможность интраоперационного контроля за сосудистыми коллекторами, в связи с чем нами был разработан и прошел клинические испытания оригинальный способ удаления бластоматозного образования медиобазальных отделов височной доли и/или таламуса, отличающийся тем, что контроль за локализацией и объемом удаления, а также кровотоком в основных артериальных и венозных коллекторах осуществляют посредством ультразвукового контроля, по которому получен патент РФ № 2687021 от 06.05.2019.

При оценке качества жизни пациентов с диффузными глиомами по шкале Карновского использование внепроекционных доступов достоверно повышало качество жизни у таких пациентов (с $78,89 \pm 7,82$ до $85,33 \pm 8,66$). Для злокачественных опухолей внепроекционные доступы значимо не повлияли на качество жизни, сохранив ее среднее значение на дооперационном уровне – $76,92 \pm 24,12$. Таким образом, при LGG использование внепроекционных доступов обеспечивало более высокое качество жизни пациентов.

Выбор используемой технологии в ходе удаления глиальных опухолей функционально значимых зон сопряжен со многими факторами: опыт нейрохирурга, проводящего хирургическое лечение, локализация опухоли, предполагаемая гистологическая структура, очередность оперативного вмешательства. При анализе полученного материала можно сделать вывод, что в случае доброкачественных опухолей, инфильтрирующих кору, необходимо использовать электрофизиологический контроль для обеспечения наиболее тотального и «безопасного» удаления опухоли. Необходимо отметить, что в случае повторных операций при рецидивах глиальных опухолей, использование нейрофизиологического мониторинга достоверно эффективнее, чем при первичных операциях,

которые можно проводить, опираясь на знание анатомии моторной зоны. Однако при удалении глиальной опухоли ФЗЗ в первую очередь необходимо предоперационное планирование для проектирования доступа на безопасном удалении от опухоли, а в случае невозможности этого – использования технологий дополнительного контроля. ИОМ является важным, но не единственным инструментом для удаления LGG в руках опытного нейрохирурга, позволяющим улучшить результаты хирургического лечения глиальных опухолей ФЗЗ и достигнуть оптимального онкофункционального баланса.

ВЫВОДЫ

1. Злокачественные опухоли, растущие из субвентрикулярной зоны, содержат более 30% клеток, на которых экспрессируется CD133 белок, что ассоциируется с большей биологической агрессией и худшим прогнозом.

2. Использование интраоперационного нейрофизиологического контроля обеспечило статистически значимое влияние ($p=0,00011$) на функциональный исход в раннем послеоперационном периоде в группе повторно оперированных: в 92,86% случаев отсутствовало нарастание двигательного дефицита. У больных, оперированных без использования интраоперационного мониторинга, в 100% случаев отмечалось усугубление моторного неврологического дефицита.

3. Использование интраоперационного нейрофизиологического контроля позволило достичь тотального удаления у 87,5% пациентов, что ассоциировалось с 30,43% случаев рецидивирования. Без применения интраоперационного мониторинга радикальность удаления составила 62,5%, что обусловило высокий процент (87,5%) ранних рецидивов в течение первого года.

4. Использование внепроекционных доступов достоверно повышало качество жизни пациентов с диффузными глиомами по шкале Карновского (с $78,89 \pm 7,82$ до $85,33 \pm 8,66$). У больных с глиобластомами применение подобной хирургической тактики значимо не влияло на качество жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С позиций современных представлений об онкогенезе глиобластом, в частности, теории РСК, предпочтительным методом хирургического лечения является их радикальное удаление с резекцией гиперинтенсивной в режиме FLAIR зоны.

2. При хирургическом лечении диффузных глиом, локализующихся в функционально значимых зонах больших полушарий головного мозга, по возможности следует использовать внепроекционные доступы с целью сохранения не только функционально значимой коры, но и проводящих путей.

3. ИОМ следует использовать с целью повышения радикальности хирургического лечения глиальных опухолей. Наиболее целесообразно его использование при повторных хирургических вмешательствах по поводу диффузных глиальных опухолей (LGG), локализующихся в функционально значимых зонах. При глиобластомах его использование ограничено резекцией неконтрастируемой гиперинтенсивной во FLAIR режиме зоной (nCEZ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты морфологического исследования операционного материала пациентов с глиальными опухолями функционально значимых зон больших полушарий головного мозга обуславливают необходимость дальнейшего изучения принципов церебрального канцерогенеза с целью разработки таргетных препаратов и развития персонализированных подходов к их комбинированному лечению.

Также, в рамках дальнейшей разработки темы следует изучить локализацию рецидивов глиальных опухолей функционально значимых зон в зависимости от тактики первичного хирургического вмешательства и от проведенного комбинированного лечения с оценкой безрецидивного периода с целью коррекции лечения впервые выявленных глиальных опухолей. Результаты хирургического лечения могут использоваться в качестве рекомендаций для работы нейрохирургов и нейрофизиологов, занимающихся проблемами лечения глиом функционально значимых зон.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсалямова, О.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга / О.В. Абсалямова, В.А. Алешин, О.Ю. Аникеева, А.Х. Бекашев и соавт. // Ассоциация Онкологов России. – 2014. – 60 с.
2. Бажанов, С.П. Отдаленные результаты комплексного лечения больных со злокачественными глиомами супратенториальной локализацией : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.18 / Бажанов Сергей Петрович. – СПб., 2010 – 148 с.
3. Борисов, К.Е. Факторы прогноза и подходы к лечению диффузных глиом низкой степени злокачественности / К.Е. Борисов, Д.Д. Сакаев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – № 4(6). – С. 83-89.
4. Бывальцев, В.А. Применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиобластомы: метаанализ/ В.А. Бывальцев, И.А. Степанов// Сибирский онкологический журнал. – 2017. – 16(4). – С. 54-64.
5. Голанов, А.В. Комбинированное лечение взрослых пациентов с впервые выявленными глиомами низкой степени злокачественности / А.В. Голанов, С.М. Банов, А.А. Тушев и соавт. // Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. – 2018. – № 3. – С. 48-53.
6. Горяйнов, С.А. Флуоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга / С.А. Горяйнов, А.А. Потапов, В.Б. Лощенов. - М.: Медиа Сфера. – 2014. – 152 с.
7. Горяйнов, С.А. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R 132 H) / С.А. Горяйнов, М.Ф. Гольдберг, А.В. Голанов и соавт. // Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2017. – № 81(3). – С. 5-16.

8. Даценко, П.В. Взгляд радиолога на хирургию глиобластомы /П.В. Даценко, А.М. Зайцев, О.Н. Кирсанова и соавт. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – 6(5). – С. 15-22.
9. Забродская, Ю.М. Патологическая анатомия операционной раны головного мозга при современных методах хирургического лечения: дис. ... д-ра. мед. наук : 14.03.02/ Забродская Юлия Михайловна. – М., 2012. – 275 с.
- 10.Зуев, А.А. Хирургия опухолей функционально значимых зон головного мозга / А.А. Зуев, Н.В. Педяш, Д.С.Иванова // Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова. –2014. – № 9(2). – С. 7-12.
- 11.Зуев, А.А. Хирургическое лечение опухолей функционально значимых зон головного мозга с применением метода нейрофизиологического картирования речевых, моторных зон и проводящих путей /А.А. Зуев, Е. Н. Коротченко,Д. С. Иванова и соавт. // Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2017. – 81(1). – С.39-50.
- 12.Измайлов, Т.Р. Клинико-генетические факторы,влияющие на результаты комплексного лечения пациентов с первичной глиобластомой головного мозга / Т.Р. Измайлов // Трудный пациент. – 2016. – 14(1) . – С. 29-33.
- 13.Короткевич, Е.А. Кумулятивная выживаемость взрослых пациентов после комбинированного лечения глиом головного мозга с применением современных периоперационных технологий / Е.А. Короткевич, Р.Г. Ашууров, А.Р. Сидорович// Евразийский онкологический журнал. – 2016. – 4(1). – С. 17-27.
- 14.Лобанова, Н.В. Клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза у больных с глиобластомой / Н.В. Лобанова, Л.В. Шишкина, М.В. Рыжова и соавт. // Архив патологии. – 2016. – № 78(4). – С. 10-19
- 15.Мартынов, Р.С. Хирургические вмешательства при продолженном росте глиом полушарий головного мозга / Р.С. Мартынов, Б.В. Мартынов, Б.В. Гайдар и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. –2020. –12(2) . – С. 17-26.

16. Маслова, Л.Н. Глиомы подкорковых ганглиев: результаты хирургического лечения /Л.Н. Маслова, С.С. Кияшко, М.М. Тастанбеков и соавт. // Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017". – 2017. – С. 239.
17. Мацко, Д.Е. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение) / Д.Е. Мацко, А.Г. Коршунов. – СПб.: РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, 1998. – 200 с.
18. Мацко, Д.Е. Нейрохирургическая патология. Руководство / Д.Е. Мацко. – СПб.: Б.И., 2012. – 405 с.
19. Мацко, М.В. Влияние клинических характеристик и объема циторедукции у больных с первичной глиобластомой на общую выживаемость / Д.Е. Мацко, Н.М. Волков, А.Ю. Улитин и соавт. // Вопросы онкологии. – 2017. – №6. – С. 907-914.
20. Мерабишвили, В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга за 2011-2012 годы, углубленная разработка баз данных регистра по международным стандартам) / В.М. Мерабишвили, В.М. Колабутина, А.М. Беляева // КОСТА.- 2013. – 368 с
21. Милюков, С.М. Диагностика и лечение первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности / С.М.Милюков // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2016. – 16(2) . – С. 4.
22. Олюшин, В.Е. Новые технологии в терапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга / В.Е. Олюшин, М.В. Филатов, А.Ю. Улитин и соавт. // Практическая онкология. –2013. – №14(3). – С. 175-179.
23. Олюшин, В.Е. Эпидемиология глиальных опухолей в СанктПетербурге / В.Е. Олюшин, А.Ю. Улитин, Д.А. Гуляев // Материалы III съезда нейрохирургов России. – СПб, 2002. – С. 137.
24. Парфенов, В.Е. Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии / В.Е. Парфенов, Д.В. Свистов. – СПб.:ЭЛБИ. – 2008. – 453 с.
25. Розуменко, А.В. Хирургическое лечение перивентрикулярных глиом: тактика принятия решения и дооперационная оценка резектабельности /А.В.

- Розуменко, В.Н. Ключка, В.Д. Розуменко и соавт. // *Ukrainian Neurosurgical Journal*. –2019. – 25(1). – С. 40-47.
26. Ростовцев, Д.М. Злокачественные супратенториальные астроцитарные опухоли организация медицинской помощи, новые технологии и результаты лечения: дис. ... д-р. мед. наук : 14.01.18 / Ростовцев Дмитрий Михайлович. – М., 2015. – 426 с.
27. Рыжова, М.В. Молекулярные и прогностические особенности глиобластом с отсутствием мутаций генов IDH/BRAF/Н3F3А у молодых пациентов / М.В.Рыжова, О.В. Абсалямова, А.В. Голанов и соавт. // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. – 2018. – 18(4). – С. 60-87.
28. Салах, М.М.С. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы / М.М.С. Салах // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. – 2018. – № 5. – С. 191-195.
29. Сергеев, Н.И. T2* - перфузия в определении фрагментов остаточной ткани опухоли у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности после хирургического лечения в подострый постоперационный период / Н.И. Сергеев, В.А. Ребрикова, П.М. Котляров и соавт. // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. – 2020. – 20(1). – С. 15-27.
30. Смолин, А.В. Первые результаты российского многоцентрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом / А.В. Смолин, А.Х. Бекашев, Г.Л. Кобяков и соавт. // *Современная онкология*. – 2014. – 16(2). – С.50-55.
31. Солодкий, В.А. Прогностические факторы при лечении супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности/ В.А. Солодкий, Г.А. Панышин, Н.В. Харченко и соавт. // *Вопросы онкологии*. – 2016. – 62(5). – С. 643-648.
32. Солодкий, В.А. Результаты комбинированного лечения пациентов с глиомами головного мозга низкой степени злокачественности WHO GRADE II/ В.А. Солодкий, Г.А. Панышин, Н.В. Харченко и соавт. // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2017. – 12(4-2). – С. 31-34.

33. Трофимова, Т.Н. Радиология церебральных глиом. Диагностика и мониторинг/ Т.Н. Трофимова, Т.Ю. Скворцова, Ж.И. Савинцева и соавт. – СПб.: Фолиант, 2020. – 564 с.
34. Чербилло, В.Ю. Интеллектуально-мнестические нарушения у пациентов с глиомой головного мозга в до- и послеоперационном периодах/ В.Ю. Чербилло, М.Ю. Курнухина// Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. –2019. – 26(2) . – С. 47-55.
35. Чиссова, В. И. Онкология. Национальное руководство. Краткое издание /В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. –2017. –576 с.
36. Abreu, F.B. Determining methylation status of methylguanine DNA methyl transferase (MGMT) from formalin-fixed, paraffin embedded tumor tissue / F.B. Abreu, T. L. Gallagher, E. Z. Liu et al. //MethodsX. –2014. – №1. – P. 42–48.
37. Aghi, M.K. Benign adult brain tumors: an evidence-based medicine review / M.K. Aghi, F.G. II Barker // Progress in Neurological Surgery. –2006. – №19. –P. 80–96.
38. Aghi, M.K. The role of surgery in the management of patients with diffuse low-grade glioma / M.K. Aghi, B.V. Nahed, A.E. Sloan et al. // Journal of Neuro-Oncology. –2015. –№ 125(3). – P. 503-530.
39. Ahmadi, R. Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients / R. Ahmadi, C. Dictus, C. Hartmann et al. // Acta Neurochirurgica. –2009. – № 151. – P.1359–1365.
40. Albert, N.L. Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas / N.L. Albert, M. Weller, B. Suchorska et al. // Neuro-Oncology. – 2016. – № 18(9). – P. 1199-1208.
41. Altrock, P.M. The mathematics of cancer: integrating quantitative models / P.M. Altrock, LL. Liu, F. Michor // Nature Reviews Cancer. – 2015. –№15(12). – P. 730-45.
42. Barone, B.G. Image guided surgery for the resection of brain tumours / B.G. Barone, T.A. Lawrie, M.G. Hart // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – 43 p.

43. Barzilai, O. Improvement in cognitive function after surgery for low-grade glioma / B. Moshe, R. Sitt, G. Sela et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2018. – P. 1-9.
44. Bauman, G. Adult supratentorial low-grade glioma: long-term experience at a single institution / G. Bauman, B. Fisher, C. Watling et al. // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2009. – №75(5). – P.1401–1407.
45. Benedictis, De A. Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications / De. A. Benedictis, H. Duffau // *Neurosurgery*. – 2011. – №68(6). – P. 1709-23.
46. Benzagmout, M. Resection of World Health Organization Grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations/ M. Benzagmout, P. Gatignol, H. Duffau // *Neurosurgery*. – 2007. – № 61(4). – P. 741–752.
47. Boling, W. Historical contributions to the modern understanding of function in the central area / W. Boling, A. Olivier, G. Fabinyi // *Neurosurgery*. – 2002. – №50(6). – P. 1296-1309.
48. Brat, D.J. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas/ D.J. Brat, RG. Verhaak, KD. Aldape et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – № 372. – P.2481– 2498.
49. Bullmore, E. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems / E. Bullmore, O. Sporns // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2009. – №10(3). – P. 186-198.
50. Bush, N.A. The Effect of Molecular Diagnostics on the Treatment of Glioma/ N.A. Bush, N. Butowski // *Current Oncology Reports*. – 2017. – № 19. – P. 26.
51. Byrne, R.W. *Functional Mapping of the Cerebral Cortex: Safe Surgery in Eloquent Brain* / R.W. Byrne. – 1st ed. – 2016. – 229 p.
52. Capelle, L. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article / L. Capelle, D. Fontaine, E. Mandonnet et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2013. – № 118(6). – P. 1157–1168.
53. Capdevila, C. Glioblastoma Multiforme and Adult Neurogenesis in the Ventricular-

- Subventricular Zone: A Review / C. Capdevila, L Rodríguez Vázquez, J Martí // *Journal of Cell Physiology*. – 2017. – № 232(7). – P. 1596-1601.
- 54.Chang, E.F. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. Clinical article / E.F. Chang, A. Clark, J.S. Smith et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – 114(3). – P. 566–573.
- 55.Chang, S. GNOSIS: guidelines for neuro-oncology: standards for investigational studies - reporting of surgically based therapeutic clinical trials / S. Chang, M. Vogelbaum, F.F. Lang et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2007. – №82. – P. 211–20.
- 56.Chen, R. Molecular features assisting in diagnosis, surgery, and treatment decision making in low-grade gliomas / R. Chen, V.M. Ravindra, A.L. Cohen et al. // *Neurosurgical Focus*. – 2015. – № 38(3). – P. 1-6.
- 57.Claus, E.B. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance / E.B. Claus, A. Horlacher, L. Hsu et al. // *Cancer*. – 2005. – 103(6). – P. 1227–1233.
- 58.Coburger, J. Histopathological insights on imaging results of intraoperative magnetic resonance imaging, 5-aminolevulinic acid, and intraoperative ultrasound in glioblastoma surgery / J. Coburger, A. Scheuerle, A. Pala et al. // *Neurosurgery*. – 2017. – №81. – P. 165–174.
- 59.Combs, S.E. Prognostic significance of IDH-1 and MGMT in patients with glioblastoma: One step forward, and one step back? / S.E. Combs, S. Rieken, W. Wick et al. // *Radiation Oncology*. – 2011. – №6, 115. – P. 1-5.
- 60.Dandy, W.E. Removal of the right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia / W.E. Dandy // *JAMA*. – 1928. – №90. – P.823–825.
- 61.Daumas-Duport, C. Histological grading of gliomas / C. Daumas-Duport // *Current opinion in neurology and neurosurgery*. - 1992. - № 5. - P. 924-931
- 62.De Oliveira, J.G. Supracerebellar infratentorial approach to cavernous malformations of the brainstem: surgical variants and clinical experience with 45 patients / J.G. De Oliveira, G.P. Lekovic, S. Safavi-Abbasi et al. // *Neurosurgery*. - 2010. - №66. – P.

- 389 – 399.
63. Deeks, J.J. Systematic review in healthcare: meta-analysis in context / J.J. Deeks, DG. Altman, M.J. Bradburn // In: Statistical Methods for Examining Heterogeneity and Combining Results from Several Studies in Meta-analysis, 2nd Edition. London: BMJ Publication Group. – 2001. – 506 p.
64. Duffau, H. Surgery of gliomas in eloquent areas: from brain hodotopy and plasticity to functional neurooncology/ H. Duffau // Neurosurgical Focus. – 2010. – 28(2). – INTRO.
65. Duffau, H. The anatomo-functional connectivity of language revisited: new insights provided by electrostimulation and tractography / H. Duffau // Neuropsychologia. – 2008. – №46(4). – P. 927-934.
66. Duffau, H. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients/ H. Duffau, L. Capelle, D. Denvil et al. // Journal of Neurosurgery. – 2003. – № 98(4). – P. 764–778.
67. Duffau, H. The error of Broca: From the traditional localizationist concept to a connectomal anatomy of human brain / H. Duffau // Journal of Chemical Neuroanatomy. – 2018. – 89. – P. 73-81.
68. Duffau, H. New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations/ H. Duffau, P. Gatignol, E. Mandonnet et al. // Brain. – 2005. – №128(pt 4). – P. 797-810.
69. Durmaz, R. Efficacy of prognostic factors on survival in patients with low grade glioma / R. Durmaz, M. Vural, E. Isildi, E. Cosan et al. // Turkish Neurosurgery. – 2008. – №18(4). – P. 336–344.
70. Eckel-Passow, J.E. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors / J.E. Eckel-Passow, DH. Lachance, AM. Molinaro et al. // The New England Journal of Medicine. – 2015. – № 372. – P. 2499–2508.
71. Englot, D.J. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors / D.J. Englot, SJ. Han, MS. Berger et al. // Neurosurgery. – 2012. – № 70(4). – P. 921–928.

72. Fang, S. The influence of frontal lobe tumors and surgical treatment on advanced cognitive functions / S. Fang, Y. Wang, T. Jiang // *World Neurosurgery*. – 2016. – 91. – P. 340–346.
73. Ferracci, F.X. Improving surgical outcome for gliomas with intraoperative mapping / F.X. Ferracci, H. Duffau // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2018. – № 18. – P. 333-341.
74. Ffytche, D.H. Beyond localization: from hodology to function / M. Catani // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2005. – № 360(1456). – P. 767-779.
75. Ffytche, D.H. The hodology of hallucinations / DH. Ffytche // *Cortex*. – 2008. – №44(8). – P. 1067-1083.
76. Friedlein, K. A new functional classification system (FGA/B) with prognostic value for glioma patients / K. Friedlein, Y. Bozhkov, N. Hore et al. // *Scientific Reports*. – 2015. – № 21(5),12373. – P. 1-11.
77. Fuster, J.M. The cognit: A network model of cortical representation / J.M. Fuster // *International Journal of Psychophysiology*. – 2006. – №60. – P.125–132.
78. Gonen, T. Intra-operative multi-site stimulation: Expanding methodology for cortical brain mapping of language functions / T. Gonen, T. Gazit, A. Korn et al. // *PLoS One*. – 2017. – №12(7). – P. 1-15.
79. Gousias, K. Extent of resection and survival in supratentorial infiltrative low-grade gliomas: analysis of and adjustment for treatment bias / K. Gousias, J. Schramm, M. Simon // *Acta Neurochirurgica*. – 2014. – № 156. – P. 327–337.
80. Hall, W.A. Costs and benefits of intraoperative MR-guided brain tumor resection / K. Kowalik, H. Liu, CL. Truwit et al. // *Acta Neurochirurgica*. – 2003. – № 85. – P. 137–42.
81. Hall, W.A. Functional magnetic resonance imaging-guided resection of low-grade gliomas / W.A. Hall, H. Liu, CL. Truwit // *Surgical Neurology*. – 2005. – № 64(1). – P. 20–27.
82. Hart, M.G. Biopsy versus resection for high grade glioma / M.G. Hart, R. Grant, S.E. Metcalfe // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – №6. – P. 1-21.

- 83.Heiland, D.H. One decade of glioblastoma multiforme surgery in 342 elderly patients: what have we learned? / D.H. Heiland, G. Haaker, R. Watzlawick et al. // *Journal of Neuro-Oncolog.* – 2018. – 140(2). – P. 385-391.
- 84.Hervey-Jumper, S.L. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma/ S.L. Hervey-Jumper, M.S. Berger // *Journal of Neuro-Oncology.* – 2016. – 130(2). – P.269-282.
- 85.Higgins, J.P.T. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* / J.P.T. Higgins, S. Green (editors) // The Cochrane Collaboration. – Version 5.1.0 updated March 2011.
- 86.Hlustik, P. Somatotopy in human primary motor and somatosensory hand representations revisited / P. Hlustik, A. Solodkin, RP. Gullapalli et al. // *Cerebral Cortex.* – 2001. – №11(4). – P. 312-321.
- 87.Honea, N. Fluorescence-guided Surgery for Low- and High-grade Gliomas / N. Honea// *ClinicalTrials.* – 2011. – gov Identifier: NCT01502280.
- 88.Hosoda, T. Usefulness of intraoperative computed tomography in surgery for low-grade gliomas: a comparative study between two series without and with intraoperative computed tomography / T. Hosoda, H. Takeuchi, N. Hashimoto et al. // *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo).* – 2011. – № 51(7). – P. 490–495.
- 89.Hottinger, A.F. Current management of low-grade gliomas / A.F. Hottinger, ME. Hegi, BG. Baumert // *Current Opinion in Neurology.* –2016. – № 29. – P. 782–788.
- 90.Houillier, C. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas / C. Houillier, X. Wang, G. Kaloshi et al.// *Neurology.* – 2010. – № 75(17). – P. 1560-1566.
- 91.Iliadis, G. The Importance of Tumor Volume in the Prognosis of Patients with Glioblastoma / G. Iliadis, P. Selviaridis, A. Kalogera-Fountzila et al. // *Strahlentherapie und Onkologie.* – 2009. – №185. – P. 743-750.
- 92.Ius, T. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a «minimal common brain» / T. Ius, E. Angelini, M. Thiebaut de Schotten et al. // *Neuroimage.* – 2011. – №56(3). – P. 992–1000.

93. Ius, T. Low-grade glioma surgery in eloquent areas: volumetric analysis of extent of resection and its impact on overall survival. A single-institution experience in 190 patients: clinical article / T. Ius, M. Isola, R. Budai et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2012. – №117(6). – P. 1039–1052.
94. Iwabuchi, S. Prognostic factors for supratentorial low grade astrocytomas in adults / S. Bishara, P. Herbison, A. Erasmus et al. // *Neurologia medico-chirurgica*. – 1999. – №39(4). – P. 273–279.
95. Jakola, A.S. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas / K.S. Myrnel, R. Kloster, S.H. Torp et al. // *JAMA*. – 2012. – № 308(18). – P. 1881–1888.
96. Jenkinson M.D. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma / D.G. Barone, M.G. Hart, A. Bryant et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – №22(1). – P. 1-50.
97. Jung, T.Y. Early prognostic factors related to progression and malignant transformation of low-grade gliomas / S. Jung, J.H. Moon, I.Y. Kim et al. // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2011. – № 113(9). – P. 752–757.
98. Juratli, T.A. The prognostic value of IDH mutations and MGMT promoter status in secondary high-grade gliomas / T.A. Juratli, M. Kirsch, K. Geiger et al. // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2012. – №110(3). – P. 325-333.
99. Kilic, T. Effect of surgery on tumor progression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas / T. Kilic, K. Ozduman, I. Elmaci et al. // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2002. – № 9(5). – P. 549–552.
100. Latini, F. Differences in the preferential location and invasiveness of diffuse low-grade gliomas and their impact on outcome / F. Latini, M. Fahlström, G. Hesselager et al. // *Cancer Medicine*. – 2020. – 9(15). – P. 5446-5458
101. Li, YX. Not all 1p/19q non-codeleted oligodendroglial tumors are astrocytic / YX. Li, Z. Shi, A. Aibaidula et al. // *Oncotarget*. – 2016. – № 4, 7(40). – P. 64615-64630.
102. Li, Y.M. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? / YX. Li, D. Suki, K. Hess et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2016. – № 124(4). – P. 977–988.

- 103.Lim, DA. Adult neural stem cells stake their ground / DA. Lim, A. Alvarez-Buylla // Trends in Neuroscience. – 2014. - №37(10). - P. 563-71.
- 104.Louis, DN. World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Central Nervous System / DN. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler et al. // Lyon: International Agency for Research on Cancer. – 2016. – 408 p.
- 105.Louis, DN. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: a summary / DN. Louis, A. Perry, G. Reifenberger et al. // Acta Neuropathologica. – 2016. – №131. – P. 803–20.
- 106.McGirt, MJ. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas / MJ. McGirt, K.L. Chaichana, F.J. Attenello et al. // Neurosurgery. – 2008. – №63(4). – P. 700–707.
- 107.Mistry, A.M. Influence of glioblastoma contact with the lateral ventricle on survival: a meta-analysis / A.M. Mistry, A.T. Hale, LB. Chambless et al. // Journal of Neuro-Oncology. – 2017. – №131(1). – P. 125-133.
- 108.Miwa, K. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study / K. Miwa, J. Shinoda, H. Yano et al. // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2004. – №75. –P. 1457–1462.
- 109.Moiyadi, AV. Intraoperative ultrasound technology in neurooncology practice – current role and future applications / A.V. Moiyadi // World Neurosurgery. – 2016. – № 93. – P. 81–93.
- 110.Nayak, L. High-grade Gliomas / L. Nayak, D.A. Reardon // Continuum (Minneapolis). – 2017. – 23. – 6. –P.1548-1563.
- 111.Neidert, MC. The influence of intraoperative resection control modalities on survival following gross total resection of glioblastoma / MC. Neidert, IC. Hostettler, JK. Burkhardt et al. // Neurosurgical Review. – 2016. – № 39. –P. 401–409.
- 112.Nimsky, C. Volumetric assessment of glioma removal by intraoperative high-field magnetic resonance imaging / C. Nimsky, A. Fujita, O. Ganslandt et al. // Neurosurgery. – 2004. – № 55(2). – P. 358–370.
- 113.Noll, KR. Neurocognitive changes associated with surgical resection of left and

- right temporal lobe glioma / KR. Noll, JS. Weinberg, M. Ziu et al. // *Neurosurgery*. – 2015. – № 77. – P. 777–785.
114. Ohgaki, H. Epidemiology of brain tumors / H. Ohgaki // *Methods in Molecular Biology*. – 2009. – №472. – P. 323–42.
115. Ojemann, G. Cortical language localization in left, dominant hemisphere: an electrical stimulation mapping investigation in 117 patients / J. Ojemann, E. Lettich, M. Berger // *Journal of Neurosurgery*. – 1989. – №71(3). – P.316-326.
116. Ostrom, Q.T. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, J. Fulop et al. // *Neuro-Oncology*. – 2015. – №17(Suppl 4). – P. 1-62.
117. Pan, IW. Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients: a USA population-based study from 2000–2010 / IW. Pan, SD. Ferguson, S. Lam // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2015. – № 22. – P. 1575–1581.
118. Peraud, A. Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II / A. Peraud, H. Ansari, K. Bise et al. // *Acta Neurochirurgica*. – 1998. – №140(12). – P. 1213–1222.
119. Petridis, AK. The value of intraoperative sonography in low grade glioma surgery / AK. Petridis, M. Anokhin, J. Vavruska et al. // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2015. – №131. – P.64–68.
120. Picart, T. Optimization of high-grade glioma resection using 5-ALA fluorescence-guided surgery: A literature review and practical recommendations from the neuro-oncology club of the French society of neurosurgery/ T. Picart, M. Berhouma, C. Dumot // *Neurochirurgie Journal*. – 2019. – 65(4). – P.164-177.
121. Pichelmeier, U. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients / U. Pichelmeier, A. Bink, G. Schackert et al. // *Neuro-oncology*. – 2008. – №10(6). – P 1025-34.
122. Pignatti, F. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma / F. Pignatti, M. van den Bent, D. Curran et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – № 20(8). – P. 2076–2084.

- 123.Potts, MB. Natural history and surgical management of incidentally discovered lowgrade gliomas / MB. Potts, JS. Smith, AM. Molinaro et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2012. – №116(2). – P. 365–372.
- 124.Raabe, A. Continuous dynamic mapping of the corticospinal tract during surgery of motor eloquent brain tumors: evaluation of a new method / A. Raabe, J. Beck, Ph. Schucht et al. // *Journal of Neurosurgery*. –2014. –№120(5). – P. 1015–24.
- 125.Reijneveld, J.C. Cognitive status and quality of life in patients with suspected versus proven low-grade gliomas / J.C. Reijneveld, MM. Sitskoorn, M. Klein et al. // *Neurology*. – 2001. – №56(5). – P. 618–623.
- 126.Reya, T. Stem cells, cancer, and cancer stem cells / T. Reya, S.J. Morrison, M.F. Clarke et al. // *Nature*. – 2001. – №414. – P. 105–111.
- 127.Riva, M. Low-grade glioma management: a contemporary surgical approach / M. Riva, L. Bello // *Current Opinion in Oncology*. – 2014. – №26. –P. 615–621.
- 128.Rossi, M. Mapping in Low-Grade Glioma Surgery: Low- and High-Frequency Stimulation/ M. Rossi, S. Sani, M.C. Nibali et al. / *Neurosurgery Clinics of North America*. –2019. –30(1). –P. 55-63.
- 129.Sahm, F. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma / F. Sahm, D. Reuss, C. Koelsche et al. // *Acta Neuropathologica*. – 2014. – №128(4). – P. 551–9.
- 130.Sakata, K. Supratentorial astrocytomas and oligodendrogliomas treated in the MRI era / K. Sakata, M. Hareyama, T. Komae et al. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – №31(6). – P. 240–245.
- 131.Sanai, N. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression / N. Sanai, MY. Polley, MS.Berger // *Journal of Neurosurgery*. – 2010. – №112(1). – P. 1–9.
- 132.Sanai, N. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas / N. Sanai, M.Y. Polley, M.W. McDermott, A.T Parsa et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – №115(1). – P. 3–8.
- 133.Sanes, J.N. Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex / J.N. Sanes, JP. Donoghue, V. Thangaraj et al. // *Science*. – 1995. –

- №268(5218). – P. 1775-1777.
- 134.Sanes, J.N. Orderly somatotopy in primary motor cortex: does it exist? / J.N. Sanes, MH. Schieber // *Neuroimage*. –2001. – №13(6). – P. 968-974.
- 135.Sarubbo, S. Awake surgery in low-grade gliomas harboring eloquent areas: 3-year mean followup / S. Sarubbo, F. Latini, A. Panajia et al. // *Neurological Sciences*. – 2011. – № 32(5). – P. 801–810.
- 136.Satoer, D. Glioma surgery in eloquent areas: can we preserve cognition? / D. Satoer, A. Vincent, C. Dirven et al. // *Acta Neurochirurgica*. – 2016. – №158. – P. 35–50.
- 137.Sawaya, R. Extent of resection in malignant gliomas: a critical summary / R. Sawaya // *Journal of Neuro-Oncology*. – 1999. – №42(3). – P. 303-305.
- 138.Scerrati, M. Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery / M. Scerrati, R. Roselli, M. Iacoangeli et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1996. – № 61(3). – P. 291–296.
- 139.Scheie, D. Prognostic variables in oligodendroglial tumors: a single-institution study of 95 cases / D. Scheie, TR. Meling, M. Cvancarova et al. // *Neuro-Oncology*. – 2011. – №13(11). – P. 1225–1233.
- 140.Schieber, MH. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex / MH. Schieber // *Journal of Neurophysiology*. – 2001. – №86(5). – P. 2125-2143.
- 141.Schomas, D.A. Intracranial low-grade gliomas in adults: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic / D.A. Schomas, NN. Issa Laack, RD. Rao et al. // *Neuro-Oncology*. – 2009. – №11(4). – P. 437–445.
- 142.Seidel, K. The warning sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor-evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors / K. Seidel, J. Beck, L. Stieglitz et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2013. – №118. – P. 287–96.
- 143.Senft, C. Intra-operative MRI-guided vs. conventional microsurgical brain tumor resection - results of a prospective randomized trial / C. Senft, A. Bink, K. Franz et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – Abstract № 602. – Vol. 115.

- 144.Senft, C. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial / C. Senft, A. Bink, K. Franz et al. // *Lancet Oncology*. – 2011. – №12. – P. 997–1003.
- 145.Senft, C. Glioma extent of resection and ultra-low-field MRI: interim analysis of a prospective randomized controlled trial / C. Senft, A. Bink, M. Heckelmann et al. // *Acta Neurochirurgica Supplementum*. – 2011. – №109. – P. 49-53.
- 146.Shaw, EG. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial/ EG. Shaw, B. Berkey, SW. Coons et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2008. – №109(5). – P. 835–841.
- 147.Shields, L.B. Management of low-grade gliomas: a review of patient-perceived quality of life and neurocognitive outcome / L.B. Shields, AK. Choucair // *World Neurosurgery*. – 2014. – №82. – P. 299–309.
- 148.Sidhu, M.K. Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection / M.K. Sidhu, J. Stretton, GP. Winston et al. // *Neurology*. – 2015. – №84. – P. 1512–1519.
- 149.Simon, M. Insular gliomas: the case for surgical management / M. Simon, G. Neuloh, M. von Lehe et al. // *Journal of Neurosurgery*. –2009. – №110(4). – P.685–695.
- 150.Singer, J.M. Supratentorial low grade gliomas in adults. A retrospective analysis of 43 cases treated with surgery and radiotherapy / J.M. Singer // *European Journal of Surgical Oncology*. – 1995. – №21(2). – P. 198–200.
- 151.Sloan, A. Imaging procedure using ALA in finding residual tumor in grade IV malignant astrocytoma / A. Sloan // *ClinicalTrials*. – 2008. – gov Identifier: NCT00752323.
- 152.Slof, J. Cost-effectiveness of 5- aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery / J. Slof, R. Diez Valle, J. Galvin // *Neurologia*. – 2015. – №30(3). – P. 163–8.
- 153.Stummer, W. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial / W.

- Stummer, U. Pichlmeier, T. Meinel et al. // *Lancet Oncology*. – 2006. – №7(5). – P. 392–401.
154. Stummer, W. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias / W. Stummer, T. Meinel, U. Pichelmeier et al. // *Neurosurgery*. – 2008. – №62. – P. 564-76.
155. Stummer, W. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study / W. Stummer, JC. Tonn, HM. Mehdorn et al. // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – №114(3). – P. 613-23.
156. Szelenyi, A. Intra-operative subcortical electrical stimulation: A comparison of two methods / A. Szelenyi, C. Senft, M. Jordan et al. // *Clinical Neurophysiology*. – 2011. – №122(7). – P. 1470–1475.
157. Trenerry, M.R. Predicting memory change after temporal lobectomy for epilepsy / M.R. Trenerry, K.J. Meador // *Neurology*. – 2015. – №84. – P.1508–1509.
158. Van Veelen, ML. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery / ML. Van Veelen, CJ. Avezaat, JM. Kros et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1998. – №64(5). – P. 581–587.
159. Wang, H. The Challenges and the Promise of Molecular Targeted Therapy in Malignant Gliomas / H. Wang, T. Xu, Y. Jiang et al. // *Neoplasia*. – 2015. – №17(3). – P. 239–255.
160. Watts, C. Surgical approaches for the gliomas / C. Watts, N. Sanai // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2016. – №134. – P. 51–69.
161. Weller, M. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas / M. Weller, M. van den Bent, J.C. Tonn et al. // *Lancet Oncol*. – 2017. – №18(6). – P. 315-329.
162. Wu, B. Do relevant markers of cancer stem cells CD133 and Nestin indicate a poor prognosis in glioma patients? A systematic review and meta-analysis / B. Wu, C. Sun, F. Feng et al. // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2015. – № 34(1). – P. 44.

163. Yang, H. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives / H. Yang, D. Ye, KL. Guan, Y. Xiong // *Clinical Cancer Research*. – 2012. – №18(20). – P. 5562-5571.
164. Yasargil, G. *Microneurosurgery* / G. Yasargil // Thieme Medical Publishers, Inc. – 1994. – 396 p.
165. Yi, L. Glioma-initiating cells: a predominant role in microglia/macrophages tropism to glioma / L. Yi, H. Xiao, M. Xu et al. // *Journal of Neuroimmunology*. – 2011. – №232. – P. 75–82.
166. Yordanova, YN. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within «noneloquent» areas in the left dominant hemisphere: toward a supratotal» resection. Clinical article / YN. Yordanova, S. Moritz-Gasser, H. Duffau // *Journal of Neurosurgery*. – 2011. – №115(2). – P. 232–239.
167. You, G. Clinical and molecular genetic factors affecting postoperative seizure control of 183 Chinese adult patients with low-grade gliomas / G. You, L. Huang, P. Yang et al. // *European Journal of Neurology*. – 2012. – №19(2). – P. 298–306.
168. Youland, RS. Adult low-grade glioma: 19-year experience at a single institution / RS. Youland, PD. Brown, C. Giannini et al. // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – №36(6). – P. 612-619.

Приложение 1

I. Sawaya (functional grading)

I- non eloquent areas

II- near - eloquent areas

III – eloquent areas

II 1. При помощи микротомы из парафинового блока изготавливались ряд срезов, которые после разогрева на водяной бане при 37 градусов покрывали предметным стеклом с нанесенным на него Poly-L-Lysin, после чего от 12 до 24 часов выдерживались в термостате при 37 градусах

2. депарафинизация – стекла последовательно опускались в Ксилол, 96%-спирт и дистиллированную воду

3. демаскировка АГ – водяная баня 96-97 градусов в течение 30 мин в цитратном буфере (pH6,0)

4. стекла остужались в течение 20 минут до комнатной температуры

5. Промывка в TRIS –буфере

6. Нанесение первичных антител (mouse monoclonal AB) в разведении 1:300 на 30 мин при комнатной температуре

7. Промывка в TRIS- буфере 2 раза по 5 минут

8. Нанесение вторичных АТ (anti-mouse and rabbit Uno Vue HRP Label) - 25 минут при комнатной температуре

9. Промывка в TRIS-буфере 2 раза по 5 минут

10. Нанесение хромогена (пероксидаза хрена) 5 минут, при комнатной температуре

11. Смыть дистиллированной водой

12. Окрашивание ядер гематоксилином,

13. Промывание в теплой воде

14. Обезвоживание в спиртах последовательно от 70% до 96%

15. Просветление в Ксилоле

16. Нанесение покровной жидкости и покровного стекла

Приложение 2

Шкала MMSE

MMSE - [Folstein M.,1975]. Тест состоит из нескольких блоков (определение ориентирования, определение восприятия, определение внимания и способности к счету, определение функций памяти, определение функций речи, чтения, письма, рисование). Совокупно за весь тест максимально возможное число баллов – 30. Анализ результатов следующий: 29-30 баллов нет когнитивных нарушений, 24-27 баллов легкие когнитивные расстройства, 20-23 баллов деменция легкой степени (умеренные когнитивные нарушения), 11-19 баллов деменция умеренной степени (выраженные когнитивные нарушения), 0-10 баллов – тяжелая деменция.

Приложение 3

Шкала MoCA

МОСА – Монреальская когнитивная оценка. Разработана для скрининга когнитивных нарушений. Она оценивает различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента при помощи MoCA занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30; норма – 26 и больше.

Приложение 4

Шкалы Карновского

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе

100% Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания

90% Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания

80% Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания

Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного

70% Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе

60% Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам

50% Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание

Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация

40% Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь

30% Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно

20% Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия

10% Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания

0% Смерть

Список пациентов, вошедших в исследование

№	ФИО	Номер и/б	Возраст	№	ФИО	Номер и/б	Возраст
1	Т. А. В.	1775-13	57	25	Г. А. В.	3246-13	30
2	З. Б. Н.	1640-13	61	26	Р. Е. В.	2845-13	37
3	Б. С. В.	1418-13	53	27	К. К. А.	3014-13	62
4	Б. Д. В.	1893-13	26	28	Д. Н. А.	2878-13	74
5	Е. Е. В.	379-13	51	29	Ц. Т. Г.	3017-13	31
6	Л. К. А.	2837-13	22	30	К. В. Б.	3188-13	35
7	И. Е. С.	2809-13	31	31	Б. С. Б.	1383-13	58
8	Р. Е. А.	345-13	61	32	З. Е. Г.	1323-13	35
9	К. Л. В.	1326-13	72	33	Е. К. В.	1387-13	54
10	Ж. Ш. Б.	2566-14	54	34	К. Г. М.	1105-13	62
11	Ш. А. Х.	1635-13	57	35	Б. Э. В.	1138-13	51
12	В. Э. Ю.	275-13	73	36	С. Г. В.	1443-13	77
13	Б. Н. Л.	2145-13	34	37	Б. М. Н.	1418-13	54
14	Р. М. В.	2566-14	21	38	С. О. В.	1549-13	39
15	П. Е. Б.	2586-14	43	39	К.	7799-14	35
16	Л. А. В.	1853-13	28	40	Д.	534-13	65
17	Ч. С. А.	146-13	61	41	Я.	1613-13	42
18	В. М. В.	362-13	67	42	Б.	64-15	34
19	М. О. Н.	215-13	32	43	В. С. И.	1603-13	56
20	Ж. Т. А.	1889-13	28	44	Н. А. А.	641-13	34
21	Б. С. Б.	1383-13	49	45	Х. А. К.	1649-13	62
22	З. И. Н.	102-13	63	46	А. Н. А.	627-13	32
23	Н. В. Н.	396-13	59	47	Ч. А. А.	1555-13	63
24	Н. Е. В.	3152-13	51	48	Л.	3130-19	28

49	Р. В.В.	368-13	39	74	К. Г.И.	1548/с2016	66
50	Б. Д.В.	1893-13	48	75	М. Э.Э.	8121/с2016	51
51	С. А.А.	906-13	64	76	М. .П.	2548/с2016	49
52	Г. В.А.	629-13	55	77	П. В.М.	7939/2016	49
53	Б. Л.А.	2030-14	32	78	П. Е.А.	2005/с2017	18
54	П. Ф.З.	119-13	22	79	П. А.А.	36685/с2015	47
55	К. С.А.	934-13	38	80	Р. В.Е.	13387/с2016	44
56	Ш. А.К.	1635-13	58	81	С. А.Б.	280/с2017	57
57	Л. М.В.	13675/С2018	59	82	Ч. А.А.	1555-13	69
58	Ш. А.В.	2202-13	33	83	Х.М.И.	2764-13	56
59	Е. Г.П.	21093/С2018	64	84	Ф. Е.В.	256721/с2015	34
60	С. А.В.	31094/с2016	59	85	Ч.С.Ю.	23721/с2016	33
61	А. А.В.	12399/С2017	50	86	Ш. Е.В.	36613/с2015	23
62	Н. И.Н.	12165/с2015	44	87	Ш.В.Б.	25683/с2016	36
63	М. О.П.	7016/с2016	32	88	А. А.В.	10454/с2015	51
64	А. Ф.А.	21153/с2016	56	89	Б. Н.М.	5061-15	61
65	Ч. И.Н.	20851/с2015	54	90	Г. С.В.	5737-15	59
66	П. Н.П.	1946/с2016	34	91	З.Д.Ю.	5206-15	34
67	Г. Н.А.	24575/с2016	41	92	Г.В.А.	729-13	27
68	Г. Р.Л.	2767/с2017	79	93	М.И.Ф.	564-13	48
69	Д. З.В.	13980/с2016	39	94	К. Н.К.	31004-15	47
70	К. С.С.	25436/с2016	34	95	Л. Р.Ф.	2854-14	48
71	К. О.Р.	24672/с2016	49	96	О. Э.А.	48-15	63
72	К. В.Л.	210/с2017	47	97	Р. С.А.	3099-14	50
73	К. И.И.	9751/с2017	49	98	С.А.Н.	22842/с2016	56

99	М. Б.А.	1000-13	36	125	У.М.Н.	2713/с2017	59
100	Я. М.В.	22843/с2016	64	126	А.В.И.	2399-14	49
101	А. Н.И.	360/с2017	59	127	А. В.Г.	7485/с2015	35
102	М. Т.А.	17832/с2016	45	128	Д. А.В.	2198-14	32
103	К.В.Н.	2805/с2016	38	129	П.И.М.	26562/с2016	52
104	Б.Е.А.	21585/с2017	42	130	С.А.В.	1424-232	73
105	К.А.В.	9148/с2017	59				
106	С.А.А.	12319/с2017	31				
107	Б. Е.А.	405/с2016	49				
108	М. Е.А.	14950/с2016	32				
109	С. С.С.	14521/с2017	32				
110	С. А.Я.	686/с2016	64				
111	К. И.И.	2072/с2016	23				
112	Д. Т.В.	1553/с2016	55				
113	А. А.В.	3102/с2016	48				
114	Т. С.В.	2458/с2016	57				
115	Г. Р.А.	5046/с2016	52				
116	Е. А.А.	1624/с2015	34				
117	К. Ю.В.	11561/с2016	38				
118	Ш. А.Г.	11428/с2016	33				
119	П. И.С.	11556/с2016	37				
120	Б. Е.А.	12376/с2016	57				
121	А. А.П.	20115/с2016	56				
122	Е. И.В.	22836/с2016	54				
123	М. Е.И.	183/с2017	40				
124	Г. П.М.	2127/с2017	63				