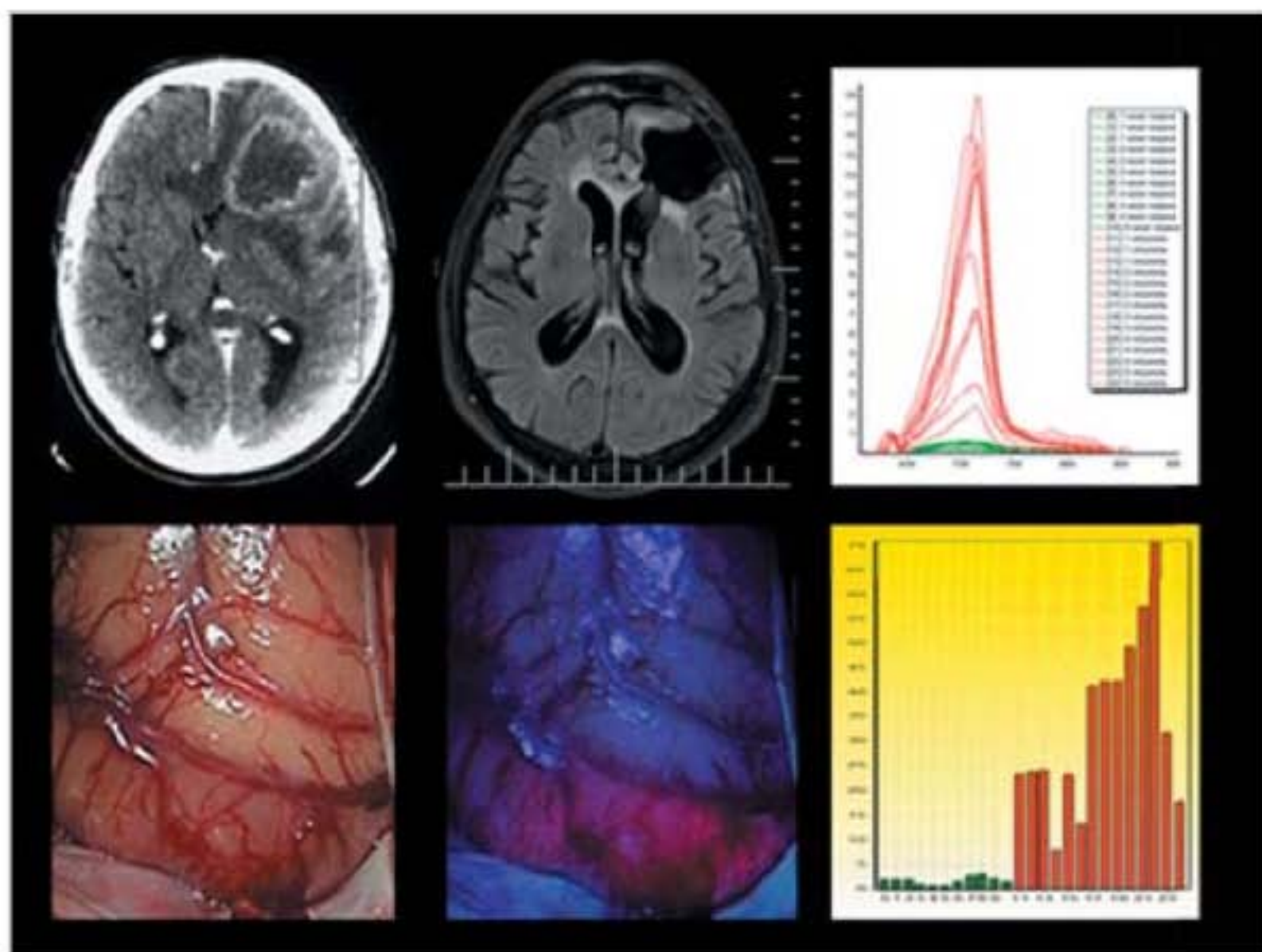


ЖУРНАЛ
**ВОПРОСЫ
НЕЙРОХИРУРГИИ**

ИМЕНИ Н. Н. БУРДЕНКО

№5 * 2012 * том 76

Основан в 1937 г.



НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
РАМН

«Вопросы нейрохирургии имени
Н.Н. Бурденко» — научно-
практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 6 раз в год.
Основан в 1937 году.

«Voprosy nejrohirurgii imeni
N.N. Burdenko» (N.N. Burdenko Journal
of Neurosurgery) is a bimonthly
peer-reviewed medical journal published
by MEDIA SPHERA Publishing Group.
Founded in 1937.

Журнал представлен в следующих
международных базах данных и
информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования), PubMed/Medline, Index
Medicus, Scopus/EMBASE, Ulrich's
Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство Медиа Сфера:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы: (495) 482-0604
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: mediasph@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Адрес редакции:
125047, Москва
4-я Тверская-Ямская, д.16
НИИ нейрохирургии
им. Н.Н. Бурденко
Тел.: 8 (499) 972-8566
E-mail: vopr@nsi.ru

Зав. редакцией
В.К. Иванникова

Оригинал-макет изготовлен
издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненасева, М.Л. Калужнин,
С.В. Олефир
Корректоры: В.Ю. Глазунова,
И.В. Корягина, Е.А. Папоян

Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
71434 — для индивидуальных подписчиков
71435 — для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8; тираж 1000 экз.
Усл. печ. л. 10. Заказ 2249
Отпечатано в ООО «Типография Мосполиграф»

Журнал ВОПРОСЫ НЕЙРОХИРУРГИИ имени Н.Н. Бурденко

Том 76

5'2012

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.Н. Коновалов
Зам. главного редактора О.Н. Древаль
Ответственный секретарь А.В. Козлов
Научный редактор Б.А. Кадашев

С.К. Горелышев
А.О. Гуца
Г.Л. Кобяков
Н.А. Коновалов
В.Н. Корниенко
А.Г. Коршунов
В.В. Крылов
Л.Б. Лихтерман
А.Ю. Лубнин
А.Г. Меликян
А.Л. Парфенов

А.А. Потапов
А.С. Сарибекян
С.В. Танышин
Т.П. Тиссен
Д.Ю. Усачев
Ю.М. Филатов
В.А. Черкаев
В.А. Шабалов
А.Р. Шахнович
И.Н. Шевелев
Ш.Ш. Элиава

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.П. Берснев (Санкт-Петербург)	А.А. Луцик (Новокузнецк)
О.А. Гаджиева (Москва)	Д.Е. Мацко (Санкт-Петербург)
Б.В. Гайдар (Санкт-Петербург)	В.Е. Олюшин (Санкт-Петербург)
В.Н. Добжанский (Москва)	Е.Г. Педаченко (Киев)
Г.Ф. Добровольский (Москва)	И.Н. Пронин (Москва)
Т.А. Доброхотова (Москва),	Н.К. Серова (Москва)
С.Г. Зограбян (Ереван)	Ш.М. Сафин (Уфа)
Ю.А. Зозуля (Киев)	А.Ф. Смеянович (Минск)
Д.Н. Капитанов (Москва)	А.П. Фраерман (Нижний Новгород)
В.Б. Карахан (Москва)	В.А. Хачатрян (Санкт-Петербург)
А.Н. Кондратьев (Санкт-Петербург)	В.А. Хилько (Санкт-Петербург)
Е.Н. Кондаков (Санкт-Петербург)	В.И. Цымбалюк (Киев)
В.А. Лазарев (Москва)	С.Б. Яковлев (Москва)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Издательство **МЕДИА СФЕРА** Москва • **MEDIA SPHERA Publishing GROUP** Moscow

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Потапов А.А., Гаврилов А.Г., Горяйнов С.А., Гольбин Д.А., Зеленков П.В., Кобяков Г.Л., Охлопков В.А., Жуков В.Ю., Шишкина Л.В., Шурхай В.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Грачев П.В., Холодцова М.Н., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н.

Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга

Шехтман О.Д., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б., Цейтлин А.М., Окишев Д.Н., Саршаев М.А.

Эффективность симвастатина в лечении ангиоспазма у больных в остром периоде субарахноидального кровоизлияния из аневризмы

Хейредин А.С., Яковлев С.Б., Филатов Ю.М., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б., Бочаров А.В., Кафтанов А.Н., Микеладзе К.Г., Виноградов Е.В.

Хирургическое лечение множественных церебральных аневризм с поэтапным применением микрохирургической и эндоваскулярной техники

Педаченко Е.Г., Дзяк Л.А., Сирко А.Г.

Дифференцированное лечение тяжелых диффузных повреждений головного мозга

ИЗ ПРАКТИКИ

Крылов В.В., Нахабин О.Ю., Полунина Н.А., Лукьянчиков В.А., Куксова Н.С., Григорьева Е.В., Хамидова Л.Т.

Наложение широкопросветного экстра-интракраниального анастомоза у больной с гигантской аневризмой кавернозного отдела правой внутренней сонной артерии

Ткачев В.В., Лепшиков М.Х., Кран О.И., Музлаев Г.Г.

Лечение множественных дистальных субтенториальных аневризм, сочетающихся с артериовенозной мальформацией мозжечка

Филатов Ю.М., Хейредин А.С., Окишев Д.Н.

Сочетание множественных артериальных аневризм вертебробазилярного бассейна с аплазией внутренней сонной артерии

Ненашев Е.А., Черкаев В.А., Кадашева А.Б., Козлов А.В., Ротин Д.Л., Степанян М.А.

Трансформация нейрофибромы первой ветви тройничного нерва в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (MPNST)

Мазеркина Н.А., Трунин Ю.Ю., Горельшев С.К., Голанов А.В., Кадашев Б.А., Шишкина Л.В., Ротин Д.А., Карманов М.Е., Орлова Е.М.

Тиреотропинома у ребенка: описание клинического случая и обзор литературы

ОБЗОР

Коваль И.В.

История изучения, этиология и патогенез гломусных опухолей основания черепа

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Таняшин С.В., Кривошапкин А.Л.

VI Съезд нейрохирургов России

ЮБИЛЕЙ

Анна Аркадьевна Артарян (к 90-летию со дня рождения)

Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга

Акад. РАН и РАМН А.А. Потапов¹, к.м.н. А.Г. Гаврилов¹, С.А. Горяйнов¹, к.м.н. Д.А. Гольбин¹, к.м.н. П.В. Зеленков¹, д.м.н. Г.Л. Кобяков¹, к.м.н. В.А. Охлопков¹, к.м.н. В.Ю. Жуков¹, к.м.н. Л.В. Шишкина¹, В.А. Шурхай¹, проф. В.Б. Лошенков², к.ф.-м.н. Т.А. Савельева², П.В. Грачев², М.Н. Холодцова², С.Г. Кузьмин³, Г.Н. Ворожцов³

¹ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН; ²Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН; ³ФГУ «ГНИ «Научный институт органических полупродуктов и красителей», Москва

Intraoperative fluorescent visualization and laser spectroscopy in intrinsic brain tumor surgery

A.A. Potapov¹, A.G. Gavrilov¹, S.A. Goriaynov¹, D.A. Golbin¹, P.V. Zelenkov¹, G.L. Kobayakov¹, V.A. Ohlopkov¹, V.Yu. Zhukov¹, L.V. Shishkina¹, V.A. Shurkhay¹, V.B. Loschenov², T.A. Savelieva², P.V. Grachev², M.N. Holodtsova², S.G. Kuzmin³, G.N. Vorozhtsov³

¹Burdenko Neurosurgical Institute; ²General Physics Institute named after A.M. Prokhorov; ³NIOPIC, Moscow, Russia

Одной из основных проблем в хирургии глиом головного мозга является отсутствие четких границ опухоли с окружающим мозговым веществом ввиду инфильтративного характера их роста. В настоящее время в нейроонкологии весьма актуальным представляется вопрос о различных методах интраоперационной нейровизуализации, одним из которых является применение флуоресцентной метаболической навигации с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК), дополненной лазерной количественной спектроскопией. Авторами на примере 99 пациентов с внутримозговыми опухолями Grade I—IV установлено, что видимая флуоресценция наблюдается в 68% случаев, при использовании лазерной спектроскопии чувствительность метода увеличивается до 74% за счет того, что часть видимо нефлуоресцирующих опухолей при спектральном анализе обладает определенным накоплением протопорфирина IX. В работе показаны различия в количественной флуоресценции в различных участках глиобластом, а также между различными типами глиом. Наш опыт показал, что интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия являются эффективными способами интраоперационной нейровизуализации в хирургии глиальных опухолей головного мозга Grade I—IV.

Ключевые слова: глиомы головного мозга, метаболическая навигация, 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК), флуоресцентная диагностика, лазерная спектроскопия.

Absence of well-defined borders of the glial tumor due to their infiltrative growth is one of the main issues in neurosurgery. A number of methods for intraoperative visualization are available today. The fluorescent metabolic navigation with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) combined with quantitative laser spectroscopy is one of the latest technique. In our series of 99 consecutive patients with brain gliomas (WHO Grade I—IV) we found that visible fluorescence was observed in 68% of cases. Additional use of the laser spectroscopy could increase method sensitivity up to 74% due to accumulation of the protoporphyrin IX in nonfluorescence tumors. It was shown that there are some differences in quantitative fluorescence not only within same tumor (glioblastoma) but also in-between low- and high-grade gliomas. Intraoperative fluorescence and laser spectroscopy are effective and very helpful methods of intraoperative imaging in of intrinsic brain tumor surgery.

Key words: glial brain tumors, metabolic navigation, 5-aminolevulinic acid (5-ALA), quantitative fluorescence, laser spectroscopy.

История развития метода флуоресцентной диагностики

Впервые фотодинамический эффект описан в работе О. Raab в 1900 г., в которой было показано, что в присутствии акридинового и некоторых других красителей парамеции погибают при освещении солнечным светом [23]. Позже Н. von Tarreiner (1904) предложил термин «фотодинамическая реакция» для описания специфической фотохимической реакции, которая приводит к гибели биологических систем в присутствии красителя, поглощающего световое излучение, и кислорода [27].

Применение фотодинамического эффекта в онкологии берет свое начало с работы А. Policard в 1924 г., в которой было установлено, что при облучении УФ-светом некоторые злокачественные опухоли человека флуоресцируют в оранжево-красной области спектра. Данное явление объясняли наличием в опухолях эндогенных порфиринов [18]. Как показали современные исследования, накопление эндогенных порфиринов в некоторых типах злокачественных опухолей действительно может происходить на поздних стадиях их развития, распада и метастазирования [25]. В 1966 г. R. Lipson провел флуоресцентное детектирование и первое фотодинамическое лечение пациентки с раком молочной железы [14].

Первое клиническое исследование флуоресцентного эффекта при внутривенном использовании флуоресцеина во время нейрохирургических операций при опухолях головного мозга выполнено G. Moog и соавт. [17]. Авторы описали эффект накопления флуоресцеина в опухолевой ткани, что до появления методов нейровизуализации способствовало более точному определению локализации опухоли во время оперативного вмешательства. Накопление флуоресцеина было связано с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера как в опухоли, так и в перифокальной ткани. По ряду причин этот метод, а также применение других красителей не получили широкого распространения в нейрохирургии [1, 4а, 5, 13].

Первые работы по использованию 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в качестве препарата для фотодинамической диагностики относятся к 1979 г., когда Z. Malik и соавт. [15] применили 5-АЛК для исследования эритролейкемических клеток. Препарат использовался для диагностики опухолей кожи, слизистых, желчных и мочевых протоков, бронхов. В эксперименте на глиомах 9L и C6 в культуре и в мозге крыс было показано накопление опухолевыми клетками и синтез в них эндогенных порфиринов в присутствии 5-АЛК [10]. В дальнейшем было подтверждено, что более интенсивное накопление протопорфирина IX (ПпIX) в опухоли связано не только с увеличением проницаемости ткани для 5-АЛК, но и с усилением захвата 5-АЛК ее клетками, изменением активности ферментов, катализирующих трансформацию ПпIX в гем [11]. Результаты проспективных мультицентровых исследований показали, что применение флуоресцентного метода во время оперативных вмешательств позволяет увеличить частоту радикальной резекции контрастируемой на МР-томограмме части злокачественной

глиомы по сравнению с традиционной микрохирургией (65 и 36% соответственно) при увеличении 6-месячной безрецидивной выживаемости (41,0% против 21,1%) [26]. Позже метод флуоресцентной навигации был одобрен Еврокомиссией для использования в нейрохирургии [16]. В 2008 г. были опубликованы результаты эффективного использования не только микроскопа, но и эндоскопа с флуоресцентными фильтрами в хирургии опухолей головного мозга различного генеза [22].

Однако в литературе [4, 19–21, 28] имеются лишь единичные сообщения о количественной и качественной оценке флуоресцентного эффекта в эксперименте и клинике.

Цель настоящей статьи — оценка результатов применения флуоресцентной диагностики и лазерной спектроскопии в хирургии глиом головного мозга разной степени злокачественности.

Материал и методы

В исследование включены 99 пациентов (58 мужчин, 41 женщина) с глиомами головного мозга, оперированных с 2010 по 2012 г. в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН с использованием флуоресцентной диагностики и лазерной спектроскопии. Средний возраст пациентов составил $47 \pm 15,64$ года, минимальный возраст 17 лет, максимальный — 74 года. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института нейрохирургии; пациентов включали в исследование при условии получения информированного согласия с учетом противопоказаний, изложенных в работе W. Stummer и соавт. [26]. Метод не применяли при нарушении функции печени и почек с изменением соответствующих биохимических ферментов.

Критерии включения в исследование: возраст 16–75 лет, опухоли головного мозга, диагностированные по данным МРТ и КТ, индекс Карновского не менее 70. Среди пациентов данной серии глиомы Grade I отмечались у 2 пациентов; Grade II — у 11; Grade III — у 16; Grade IV — у 70. Большинство пациентов (83) были оперированы впервые, 16 — повторно в связи с продолженным ростом опухоли.

В исследовании был использован гидрохлорид 5-АЛК, выпускаемый ФГУП «ГНЦ «НИОПиК» (Москва, Россия). Препарат в виде белого кристаллического порошка растворяли в 150–200 мл воды при комнатной температуре в расчете 20 мг на 1 кг массы тела пациента. Полученный раствор пациенты принимали внутрь за 4 ч до начала удаления опухоли.

Все больные были оперированы с использованием микрохирургической техники. В 88 наблюдениях применялся операционный микроскоп Carl Zeiss OPMI Pentero с приставкой для флуоресцентной навигации; в 11 наблюдениях — микроскоп OPMI NC, а также эндоскоп Karl Storz со специальными светофильтрами для работы во флуоресцентном режиме с источником света 400 нм.

Помимо экспертной качественной оценки степени флуоресценции проводился компьютерный анализ спектров флуоресценции. Начиная с 2010 г., в рутинном порядке нами применялся лазерный спектроанализатор ЛЭСА-01-БИОСПЕК (ЗАО «БИОСПЕК», Москва, Россия). Для возбуждения АЛК-индуцированного ПпIX был использован гелий-неоновый лазер (длина волны 632,8 нм). Специальное программное обеспечение для получения и обработки спектральных сигналов позволяет в режиме реального времени оценивать уровень накопления протопорфирина в тканях. После визуальной оценки флуоресценции проводилась лазерная спектроскопия с вычислением показателей пиков ПпIX и величин флуоресцентного контраста для каждого участка с параллельным взятием множественных биоптатов с целью количественной оценки флуоресценции опухолевой ткани, переходной зоны, зоны некроза в сопоставлении с интактным мозговым веществом.

Спектры, получаемые таким образом, имеют два основных максимума: максимум рассеянного тканью света от лазера с длиной волны 632,8 нм и максимум спектра флуоресценции, соответствующий пику флуоресценции ПпIX в ближнем инфракрасном диапазоне (около 705 нм). В качестве диагностического критерия использовалась величина флуоресцентного контраста, представляющая собой отношение интенсивности флуоресценции измененной ткани к интенсивности флуоресценции нормальной ткани мозга. Таким образом, можно нивелировать влияние индивидуальных физиологических особенностей конкретного пациента. После операции ведение пациентов осуществлялось по стандартной схеме. В течение 48 ч после операции соблюдался режим защиты от прямых солнечных лучей во избежание фотосенсибилизации кожи и сетчатки. У всех больных выполняли биохимические исследования ферментов сыворотки крови для оценки состояния печени и почек в послеоперационном периоде.

Результаты

В среднем видимая флуоресценция и достоверное повышение уровня спектров среди 99 пациентов с опухолями глиального ряда отмечались у 68% ([табл. 1](#)).

Только видимая флуоресценция отмечалась в среднем у 68% пациентов с глиомами головного мозга, при использовании лазерной спектроскопии чувствительность метода возрастает до 74% за счет группы опухолей Grade III–IV ($n=6$), где отсутствовала видимая флуоресценция, но отмечалось достоверное повышение уровня спектральных характеристик. Часть пациентов из данной подгруппы составляли пациенты с продолженным ростом глиом Grade III–IV после лучевой терапии [2]. Вероятно, на фоне постлучевого радионекроза отсутствовало значительное накопление препарата в опухоли, достаточное для индукции видимой флуоресценции.

Параметр	Количество пациентов	Процент (%)
Видимая флуоресценция	68	68
Повышение уровня спектров	68	68
Всего пациентов	99	100

Табл. 1

Общее впечатление хирургов о новой методике было положительным, поскольку флуоресцентная навигация увеличивает точность определения границ опухоли, которые не всегда видны в белом свете, повышая радикальность удаления, а применение лазерной спектроскопии позволяет получать быстрый ответ о метаболическом статусе исследуемой ткани, что особенно важно при отсутствии видимой флуоресценции. Безусловно, имелись и недостатки: увеличение длительности операции на 10–60 мин, применение дополнительного хирургического оборудования и необходимость затемнения операционной, что повышает зрительную нагрузку на персонал. Кроме того, для адекватного осмотра полости в режиме флуоресценции требовался удовлетворительный гемостаз, поскольку кровь препятствует визуализации флуоресцирующих зон.

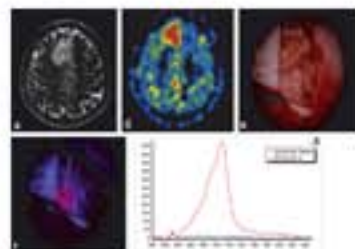


Рис. 1

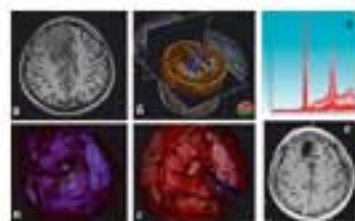


Рис. 2



Рис. 3

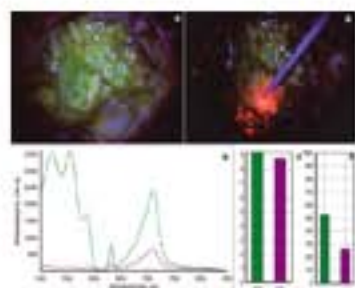


Рис. 4

В нашей серии осложнений, связанных как с применением препарата, так и с хирургическим вмешательством, зафиксировано не было. На фоне строгого контроля явлений фотосенсибилизации ни одного случая развития данного осложнения не было зарегистрировано. У 5 пациентов отмечалось бессимптомное транзиторное повышение в 2–3 раза уровня ферментов печени, регрессировавшее в течение 2–3 дней.

В нашей серии оказались двое пациентов с пилоидными астроцитомами (Grade I), в обоих наблюдениях отмечалась видимая флуоресценция и повышение уровня спектров от ПпIX. По нашим данным, отсутствие видимой флуоресценции и достоверного повышения уровня спектральных характеристик при лазерной спектроскопии отмечалось у 5 из 11 пациентов с глиомами Grade II (как правило, при диффузных астроцитомах). В то же время видимая флуоресценция отмечалась у 6 из 11 пациентов с глиомами Grade II (в данную подгруппу входили пациенты с олигодендроглиомами и смешанными глиомами — олигоастроцитомами (Grade II)). На рис. 1, 2 приведены клинические примеры положительного эффекта флуоресценции при глиоме Grade II.

Следующий клинический пример демонстрирует, что в начале операции отмечается интенсивная видимая гомогенного типа флуоресценция опухоли у пациента с олигодендроглиомой Grade II, выходящей на кору лобной доли (рис. 3). После удаления опухоли в ложе не отмечается эффекта видимой флуоресценции. При лазерной спектроскопии в ложе удаляемой опухоли на фоне отсутствия видимой флуоресценции выявлено достоверное повышение уровня спектрального сигнала от ПпIX (рис. 4). Эти данные позволили предполагать, что олигокомпонент глиомы повышает общую вероятность накопления опухолью 5-АЛК, возможно, за счет более высокого метаболизма олигодендроцитов, что соответствует и результатам позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) исследований с ^{11}C метионином [6].

В группе из 86 пациентов с глиомами Grade III–IV видимая флуоресценция наблюдалась у 59 (67,8%) пациентов, причем спектральный анализ показал повышение значений спектральных характеристик у 64 (73,5%). Отсутствие видимой флуоресценции и достоверного повышения уровня спек-

тров отмечалось у 28 (32,2%) пациентов с глиомами Grade III–IV. Как правило, видимая флуоресценция носила неоднородный характер — «пятнистого» типа (одиночные или множественные очаги), реже отмечался гомогенный однородный характер свечения. Вероятно, при наличии «пятнистого» типа флуоресценции очаги свечения соответствуют анапластическим фокусам опухоли, что соответствует данным других авторов [8]. Интенсивность видимой флуоресценции у разных пациентов варьировала от слабо-розовой до ярко-красной (рис. 5, 6).

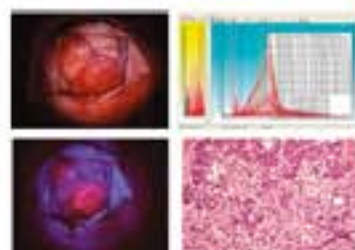


Рис. 5



Рис. 6

Параметр	Значение
Время операции, мин	120
Время флуоресценции, мин	15
Время гистологии, мин	10
Время МРТ, мин	10
Время КТ, мин	10

Табл. 2

Параметр	Значение
Время операции, мин	120
Время флуоресценции, мин	15
Время гистологии, мин	10
Время МРТ, мин	10
Время КТ, мин	10

Табл. 3

С 2010 г. с целью объективизации оценки флуоресценции мы стали применять лазерный спектроанализатор, во всех случаях сопоставляя спектры опухоли и здоровых тканей до и после удаления. Преимущество спектроанализа заключается в том, что он позволяет выявить флуоресценцию ткани при наличии умеренного количества крови, а также в отсутствие видимой флуоресценции определяет ее уровень. Благодаря чему было обнаружено, что даже визуально «нефлуоресцирующие» опухоли на самом деле обладают определенным уровнем флуоресценции. Суммарный анализ серии из 70 операций у пациентов с глиомами Grade IV WHO, в ходе которых флуоресцентная навигация была дополнена лазерной спектроскопией, показал наличие четкой стратификации спектров по уровням в зависимости от объекта (опухолевая ткань, некротическая ткань, перифокальная зона, здоровый мозг), что составляет картину соответствия определенных уровней спектров конкретным видам ткани (табл. 2).

В местах видимой флуоресценции во всех случаях получены высокие спектры накопления ПпIX. Никогда не отмечалось видимой флуоресценции и накопления ПпIX в зоне некроза. По мере дальнейшего удаления опухоли интенсивность видимой флуоресценции снижается, однако показатели лазерной спектроскопии позволяют выявлять накопление ПпIX даже в видимо нефлуоресцирующих зонах опухоли, что иногда служило основанием для продолжения удаления при условии физиологической дозволенности. Это свидетельствует о большей чувствительности видимой флуороскопии, дополненной лазерной биоспектроскопией в хирургии глиом высокой степени злокачественности.

У всех пациентов в процессе выполнения лазерной спектроскопии проводились множественные биопсии из разных участков опухоли (общее число биопсий 410). На основании исследования, проведенного у 70 пациентов с глиобластомами, были вычислены средние значения показателей спектральных характеристик различных участков опухоли и неизмененного мозга (см. табл. 2) и статистические различия между ними (табл. 3).

Таким образом, в группе пациентов с глиобластомами получены достоверные различия показателей спектральных характеристик между опухолевой тканью и неизменной мозговой тканью, опухолевой тканью и зоной некроза, мозговой тканью и перифокальной зоной, некрозом и перифокальной зоной.

Обсуждение

Принципы флуоресцентной диагностики в хирургии глиом были подробно изложены J. Tonn и W. Stummer [29] в 2008 г. Использование интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии глиом имеет ряд преимуществ, среди которых можно отметить следующие:

- 1) в хирургии глубоко расположенных глиом 5-АЛК флуоресценция используется как вспомогательная навигация [24];
- 2) более интенсивная визуализация анапластических участков глиом [8];
- 3) интраоперационная визуализация при продолженном росте глиом высокой степени злокачественности после предшествующего адьювантного лечения [12];
- 4) при локализации опухоли вблизи желудочковой системы использование 5-АЛК позволяет выявить опухолевые клетки в стенках желудочков даже при отсутствии видимой инвазии их стенок [9]. На основании наших исследований установлено, что неизменная стенка бокового желудочка в норме слабо флуоресцирует в режиме BL 400, вероятно, вследствие того, что субэпендимарная зона боковых желудочков является областью нейрогенеза в головном мозге человека.

Полученные данные о применении флуоресцентной диагностики у пациентов с глиомами головного мозга дают основания полагать, что методика в силу высокой специфичности и чувствительности позволяет лучше оценить границы опухоли, а также, возможно, достичь большей радикальности и избежать излишней резекции окружающих тканей, которая может обуславливать риск послеоперационных осложнений. Использование интраоперационного лазерного спектроанализа дает более полную информацию о степени накопления фотосенсибилизатора в исследуемой ткани, что повышает чувствительность метода. Метод может быть полезен у пациентов как с глиомами Grade I—II, так и с глиомами Grade III—IV, а также в хирургии глиом головного мозга с продолженным ростом. Таким образом, метод продемонстрировал определенную эффективность в хирургии глиом. Современная метаболическая «навигация» предоставляет хирургу возможность быстрой оптической дифференциации тканей в операционной ране, выявления зон повышенного накопления ПпIX, что в свою очередь позволяет при необходимости быстро менять операционную тактику.

Безусловно, у методики имеются и недостатки, такие как увеличение длительности операции на 10—60 мин, применение дополнительного оборудования и наличие квалифицированного специалиста, владеющего методом. Кроме того, для адекватного осмотра полости в режиме флуоресценции требовался удовлетворительный гемостаз, поскольку кровь препятствует визуализации флуоресцирующих зон. При работе во флуоресцентном режиме возрастает вероятность повреждения сосудов, визуализация которых ухудшается по сравнению с обычным режимом работы в белом свете. Кроме того, необходима адаптация световосприятия хирурга через оптический ми-

микроскоп к работе во флуоресцентном режиме, затемнение операционной, что повышает зрительную нагрузку на сотрудников. Необходимо учитывать и латентность световосприятия хирурга через оптический микроскоп для работы в режиме BL 400 при переключении световых режимов микроскопа. С точки зрения безопасности, удаление опухолей вблизи функционально значимых зон и крупных мозговых сосудов требует особой предосторожности. Несмотря на то что операционный микроскоп Carl Zeiss OPMI Pentero позволяет настроить яркость и контрастность изображения так, чтобы было удобно удалять опухоль во флуоресцентном режиме, данные манипуляции следует производить с осторожностью, особенно в отношении крупных сосудистых структур, которые с целью профилактики повреждения желательно выявлять в режиме белого света. Мы рекомендуем использовать интраоперационный электрофизиологический мониторинг и нейронавигацию в качестве дополнительных методик, уменьшающих риск возникновения послеоперационного неврологического дефицита.

Методика лазерной спектроскопии может использоваться и в хирургии нефлуоресцирующих опухолей головного мозга, помогая выявить границы инфильтративной растущей глиомы, когда стандартные методы флуоресценции неэффективны [30]. Результаты наших исследований и данные других авторов [7] свидетельствуют о том, что использование лазерной спектроскопии позволяет уменьшить частоту ошибок в ходе операции при идентификации злокачественных глиальных опухолей (Grade III—IV), а также некоторых доброкачественных опухолей (Grade I—II), накапливающих 5-АЛК. На наш взгляд, наибольшей способностью к накоплению 5-АЛК среди глиом Grade I—II обладают пилоидные астроцитомы, олигодендроглиомы, смешанные глиомы и опухоли с кистозным компонентом. Методика лазерной спектроскопии требует дальнейшего изучения и модификации с целью повышения ее чувствительности при доброкачественных глиомах [3, 16]. Для оценки влияния интраоперационной флуоресцентной диагностики на улучшение результатов хирургии глиом необходимо проведение дальнейшего клинического исследования.

Выводы

1. Флуоресцентную навигацию следует использовать при удалении глиом с целью контроля границ распространения опухоли и дифференцирования опухолевой ткани от интактной или ишемизированной мозговой ткани. Чувствительность метода составляет 61,5% среди глиом Grade I—II и 67,8% у пациентов с глиомами Grade III—IV.

2. Среди глиом Grade I—II наибольшей способностью к накоплению препарата обладают олигодендроглиомы, смешанные глиомы и опухоли с кистозным компонентом (пилоидные астроцитомы).

3. В ходе оперативного вмешательства при удалении глиом головного мозга может наблюдаться изменение характера видимой флуоресценции и ее

исчезновение при сохранении высокого сигнала от ПпIX по данным лазерной спектроскопии.

4. Использование лазерной спектроскопии повышает чувствительность метода до 74% у пациентов с глиомами Grade III—IV, что особенно важно в хирургии глиом с продолженным ростом.

5. Метод лазерной биоспектроскопии позволяет получать достоверные различия между уровнем накопления 5-АЛК в различных участках глиобластом.

6. Применение 5-АЛК безопасно и не вызывает нежелательных реакций при соблюдении критериев отбора пациентов, в особенности с сопутствующей соматической патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качков И.А. Предоперационное окрашивание опухолей мозга. Опухоли головного мозга. М 1975; 197—205.
2. Кобяков Г.Л. Химиотерапия в комплексном лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2012.
3. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Гаврилов А.Г. и др. Современные технологии в нейрохирургии. Т. 1, гл. 2, с. 55—113 в книге: «Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии». Под ред. А.Н. Коновалова. М 2012; 368.
4. Потапов А.А., Гаврилов А.Г. и др. Первый опыт использования флуоресцентной диагностики и лазерного спектрального анализа в хирургии внутричерепных менингиом. Вопр нейрохир 2012; 4; 12—18.
- 4а. Самошкин Б.А., Хилько Б.А. Предоперационное окрашивание внутримозговых опухолей с помощью красителя кислотного ярко-голубого-3. Вопр нейрохир 1978; 6: 9—13.
5. Сербиненко Ф.А., Габитов Г.А., Промыслов М.Ш., Качков И.А. Разработка и применение метода окрашивания опухолей мозга с использованием суперселективной катетеризации церебральных сосудов. Вопр нейрохир 1971; 3: 25—27.
6. Скворцова Т.Ю., Бродская З.Л., Савинцева Ж.И. Современные методы нейровизуализации в дифференциальной диагностике лучевых поражений головного мозга у больных с церебральными опухолями. Бюлл СибГМУ 2011; 131—135.
7. Ando T., Kobayashi E., Liao H., Maruyama T., Muragaki Y., Iseki H., Kubo O., Sakuma I. Precise comparison of protoporphyrin IX fluorescence spectra with pathological results for brain tumor tissue identification. Brain Tumor Pathol 2011; 28: 1: 43—51.
8. Ewelt C., Floeth F.W., Felsberg J., Steiger H.J., Sabel M., Langen KJ., Stoffels G., Stummer W. Finding the anaplastic focus in diffuse gliomas: the value of Gd-DTPA enhanced MRI, FET-PET, and intraoperative, ALA-derived tissue fluorescence. Clin Neurol Neurosurg 2011; 113: 7: 541—547.
9. Hayashi Y., Nakada M., Tanaka S., Uchiyama N., Hayashi Y., Kita D., Hamada J. Implication of 5-aminolevulinic acid fluorescence of the ventricular wall for postoperative communicating hydrocephalus associated with cerebrospinal fluid dissemination in patients with glioblastoma multiforme: a report of 7 cases. J Neurosurg 2010; 112: 5: 1015—1019.
10. Hebeda K.M., Saarnak A.E., Olivo M., Sterenborg H.J., Wolbers J.G. 5-Aminolevulinic acid induced endogenous porphyrin fluorescence in 9L and C6 brain tumours and in the normal rat brain. Acta Neurochir (Wien) 1998; 140: 5: 503—512; discussion 512—513. Erratum in: Acta Neurochir (Wien) 1998; 140: 8: 881.
11. Hefti M., Holenstein F., Albert I., Looser H., Luginbuehl V. Susceptibility to 5-aminolevulinic acid

исчезновение при сохранении высокого сигнала от ПпIX по данным лазерной спектроскопии.

4. Использование лазерной спектроскопии повышает чувствительность метода до 74% у пациентов с глиомами Grade III—IV, что особенно важно в хирургии глиом с продолженным ростом.

5. Метод лазерной биоспектроскопии позволяет получать достоверные различия между уровнем накопления 5-АЛК в различных участках глиобластом.

6. Применение 5-АЛК безопасно и не вызывает нежелательных реакций при соблюдении критериев отбора пациентов, в особенности с сопутствующей соматической патологией.

ЛИТЕРАТУРА

2011;109:Suppl: 103—106.

17. Moore G.E., Peyton W.T., French I.A. et al. The clinical use of fluorescein in neurosurgery. J Neurosurg 1948; 5: 392—398.
18. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeur experimentales examinee a la lumiere de woods. CR Soc Biol 1924; 91: 1423—1428.
19. Poon W.S., Schomacker K.T., Deutsch T.F., Martuza R.L. Laser-induced fluorescence: experimental intraoperative delineation of tumor resection margins. J Neurosurg 1992; 76: 4: 679—686.
20. Potapov A.A., Loshakov V.A., Usachev D.J. et al. Intraoperative multimodal navigation including laser fluorescence spectroscopy in surgery of malignant brain tumors. Materials of 14th European Congress of Neurosurgery. Rome (Italy) 2011.
21. Potapov A.A., Loshakov V.A., Usachev D.Yu. et al. Multimodal navigation including laser spectroscopy in surgery of intracerebral tumors. Нейрохир и неврол Казахстана 2011; 2: 23: 6.
22. Potapov A.A., Usachev D.J., Loshakov V.A. et al. First experience in 5-ALA fluorescence-guided and endoscopically assisted microsurgery of brain tumors. Med Las App 2008; 23: 4: 202—208.
23. Raab O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien Biol 1900; 39: 524—529.
24. Ritz R., Feigl G.C., Schuhmann M.U., Ehrhardt A., Danz S., Noell S., Bornemann A., Tatagiba M.S. Use of 5-ALA fluorescence guided endoscopic biopsy of a deep-seated primary malignant brain tumor. J Neurosurg 2011; 114: 5: 1410—1413.
25. Sroka R., Beyer W., Gossner L., Sassy T., Stocker S., Baumgartner R. Pharmacokinetics of 5-aminolevulinic-acid-induced porphyrins in tumour-bearing mice. J Photochem Photobiol B 1996; 34: 1: 13—19.
26. Stummer W., Pilchmeier U., Meinel T. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2007; 7: 392—401.
27. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende wirkung fluoreszierender substanzen. Leipzig: FCW Vogel 1907.
28. Toms S.A., Konrad P.E., Lin W.C., Weil R.J. Neuro-oncological applications of optical spectroscopy. Technol Cancer Res Treat 2006; 5: 3: 231—238.
29. Tonn J.C., Stummer W. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. Clin Neurosurg 2008; 55: 20—26.
30. Utsuki S., Oka H., Sato S., Suzuki S., Shimizu S., Tanaka S., Fujii K. Possibility of using laser spectroscopy for the intraoperative detection of nonfluorescing brain tumors and the boundaries of brain tumor infiltrates. Technical note. J Neurosurg 2006; 104: 4: 618—620.

Таблица 1. Флуоресцентный эффект в хирургии первичных глиальных опухолей головного мозга

Тип опухоли	Флуоресцентный эффект		Всего
	положительный	отрицательный	
	абс. (%)	абс. (%)	
Глиомы Grade I	2 (100)	0	2
Глиомы Grade II	6 (55)	5 (45)	11
Глиомы Grade III	7 (43)	9 (57)	16
Глиомы Grade IV	52 (73)	18 (27)	70
Итого	67 (68)	32 (32)	99

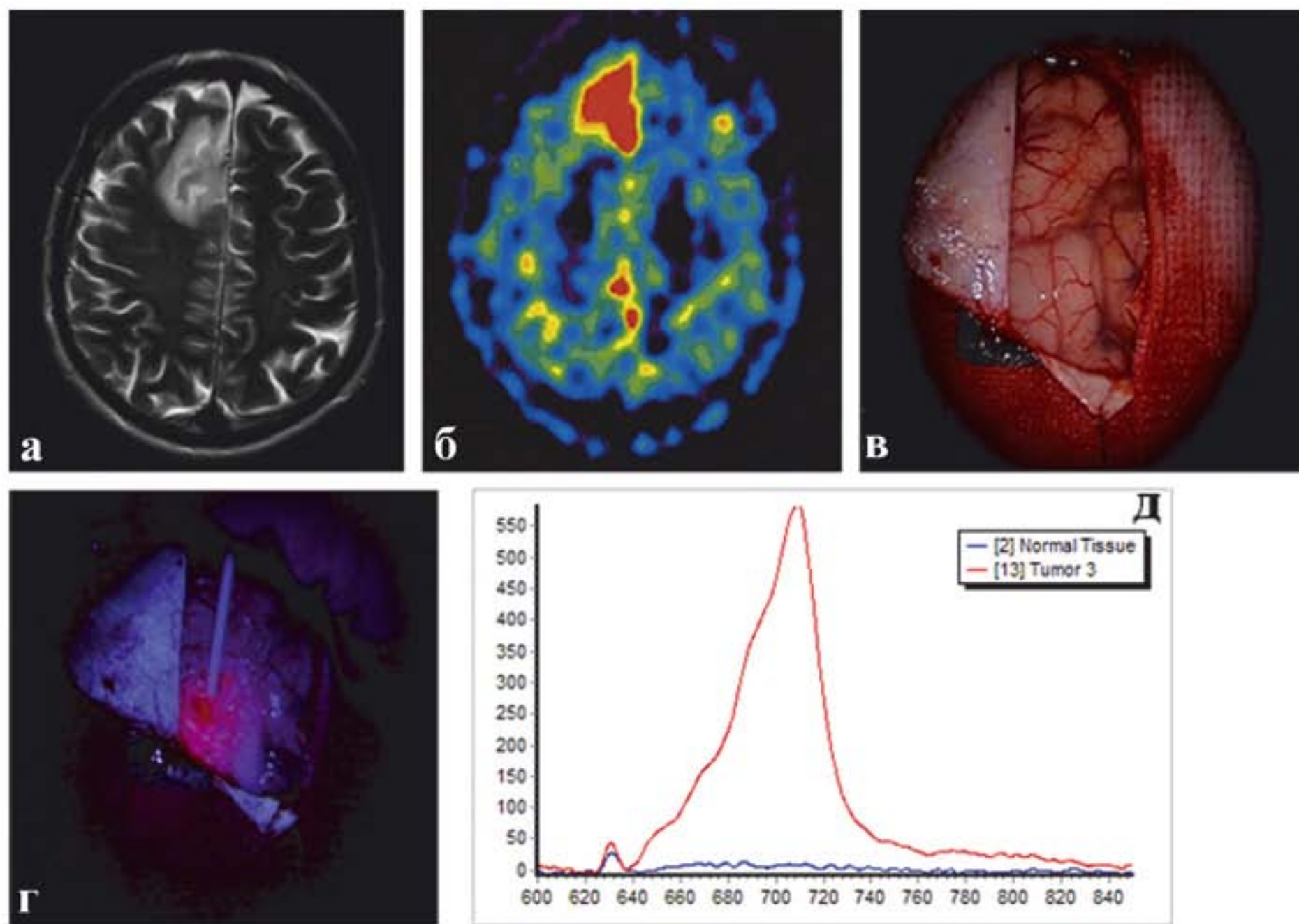


Рис. 1. Видимая флуоресценция и лазерная спектроскопия у пациента с олигодендроглиомой Grade II. а—предоперационная МРТ-томограмма; б—предоперационная позитронно-эмиссионная томография, индекс накопления 1,5; в — интраоперационная фотография в белом свете; г — интраоперационная фотография в синем свете; д — интраоперационная спектрограмма.

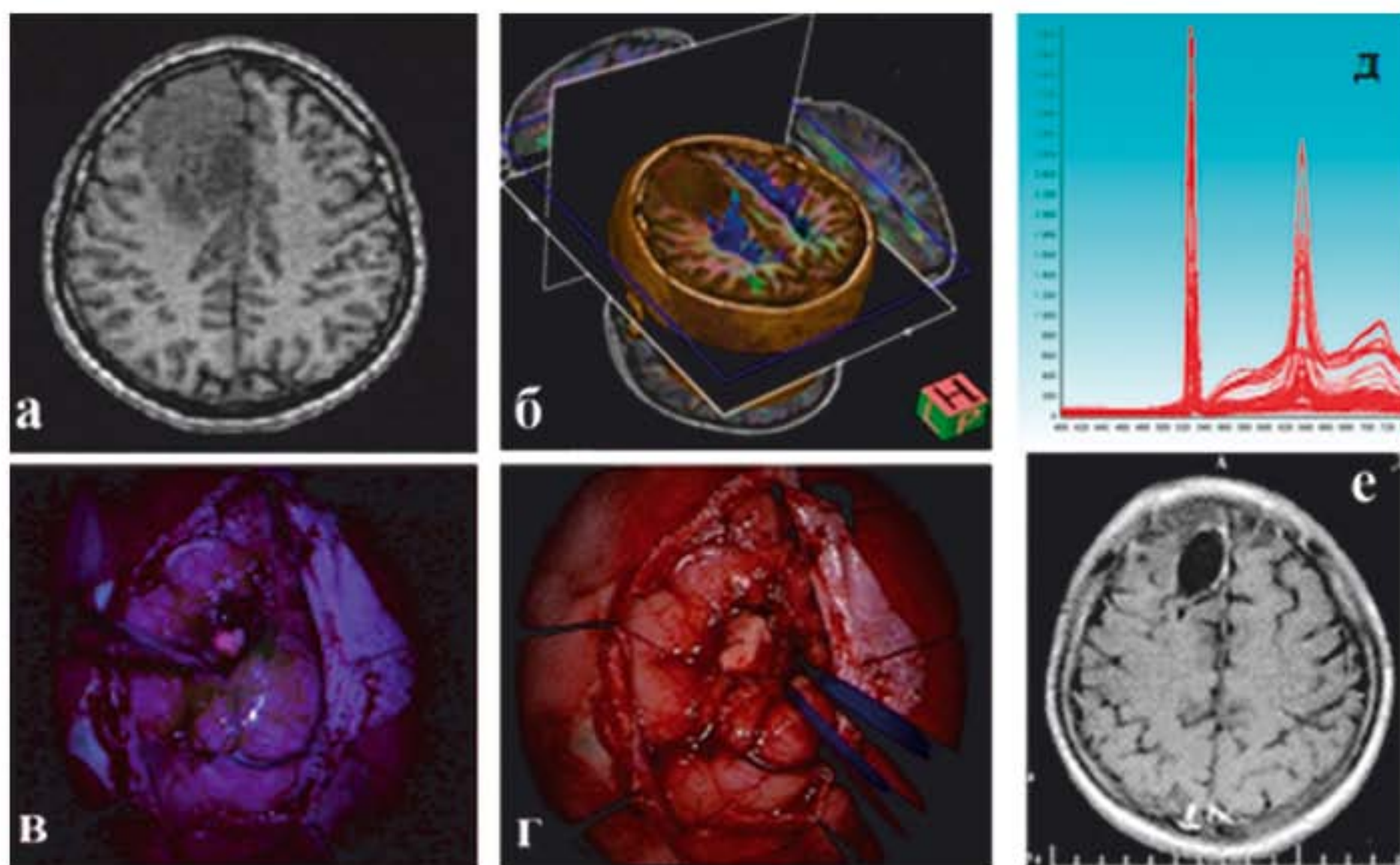


Рис. 2. Олигодендроглиома правой лобной доли у пациентки 20 лет.

а — предоперационная МРТ; б — предоперационная МР-трактография; в — интраоперационная фотография в синем свете; г — интраоперационная фотография в белом свете; д — интраоперационная спектрограмма; е — послеоперационная МРТ.

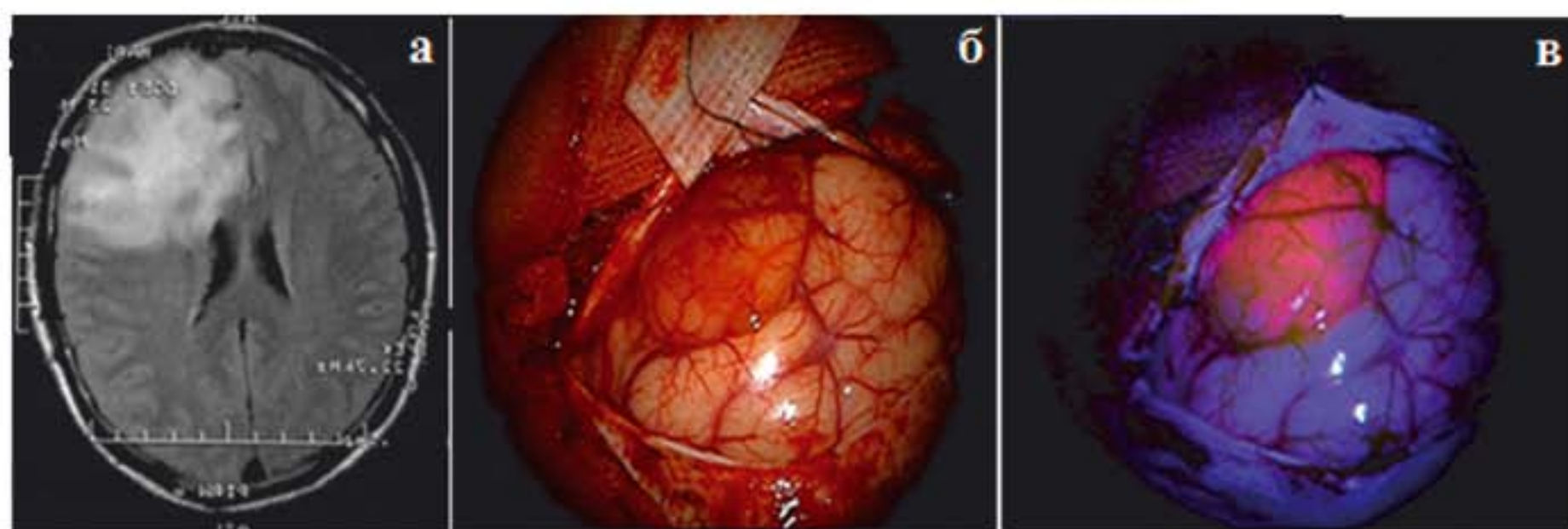


Рис 3. Предоперационная МРТ (а) у пациента с внутримозговой опухолью — визуализируется большая опухоль левой лобной доли (Grade II); интраоперационная фотография в белом свете (б) и в режиме Blue 400 Carl Zeiss Opmi Pentero (в), демонстрирующая яркую видимую флуоресценцию на первом этапе операции.

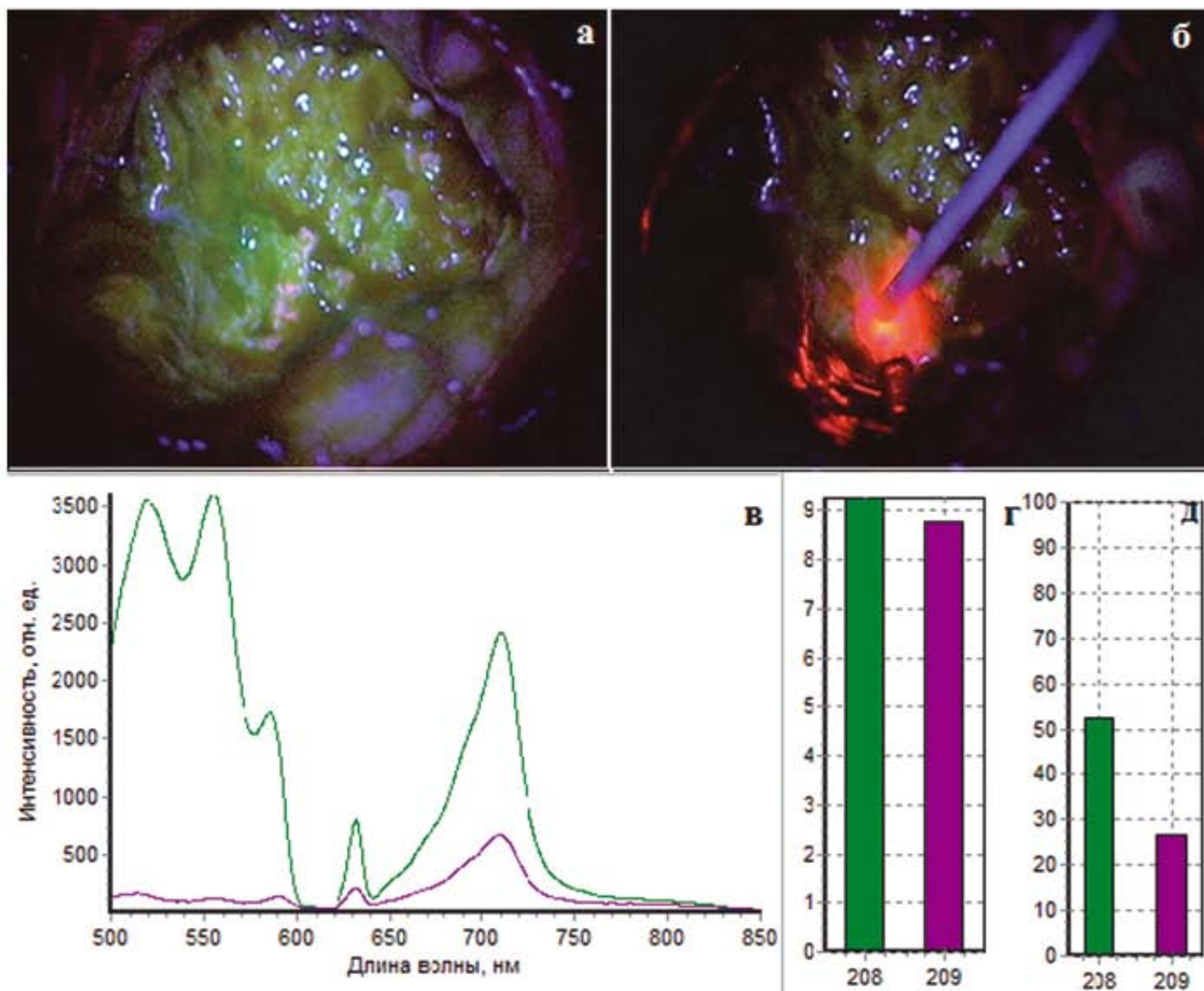


Рис. 4. Интраоперационная фотограмма в режиме Blue 400 Carl Zeiss Opmi Pentero — видимая флуоресценция отсутствует (а); лазерная спектроскопия (б); спектры от ПпIX 208—209 (в), а также соответствующие им значения индекса флуоресценции (г) и оксигенации (д).

Спектр 208 — индекс флуоресценции 8,7, амплитуда рассеянного назад лазерного излучения 800 нм, оксигенация 53%; спектр 209 — индекс флуоресценции 7,5, амплитуда рассеянного назад лазерного излучения 210 нм, оксигенация 26%.

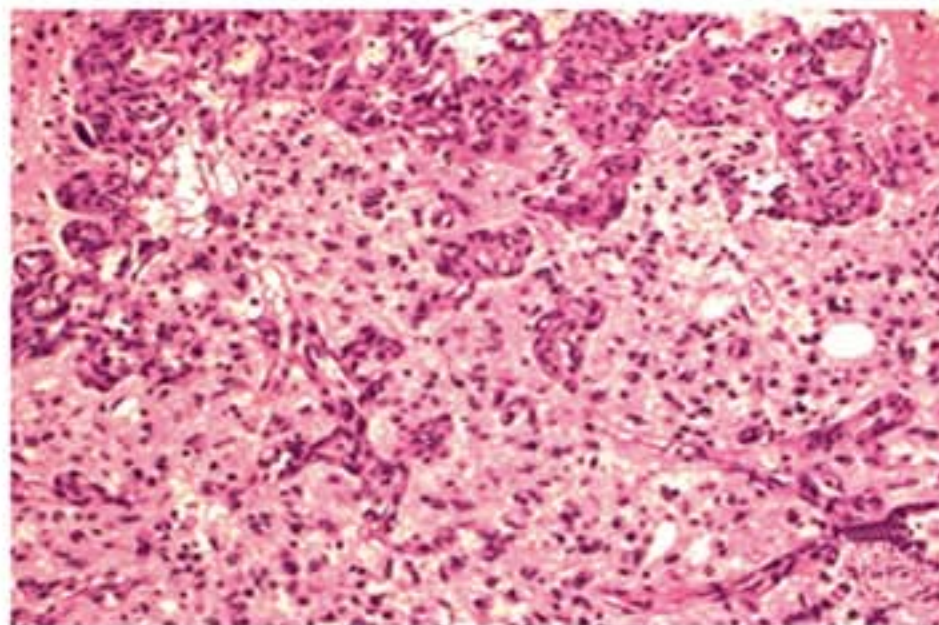
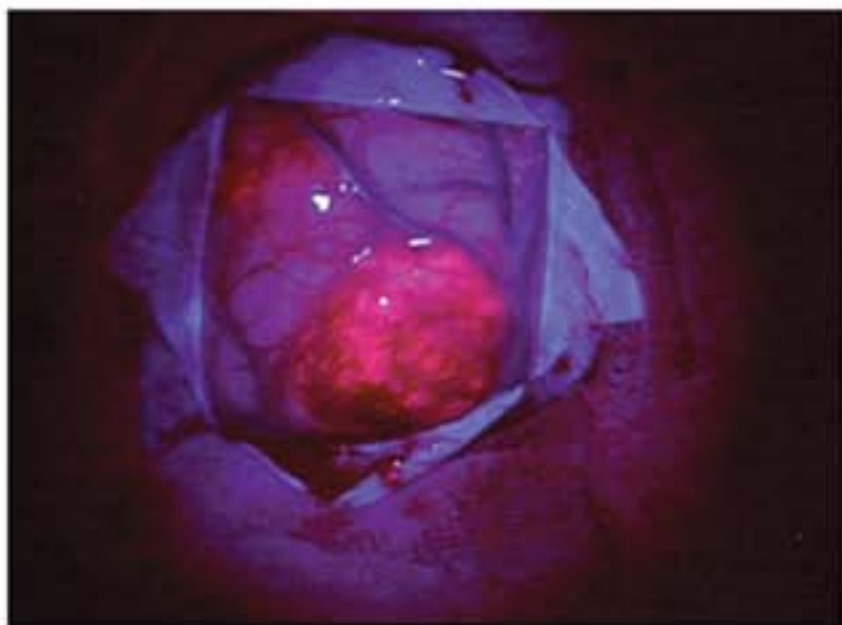
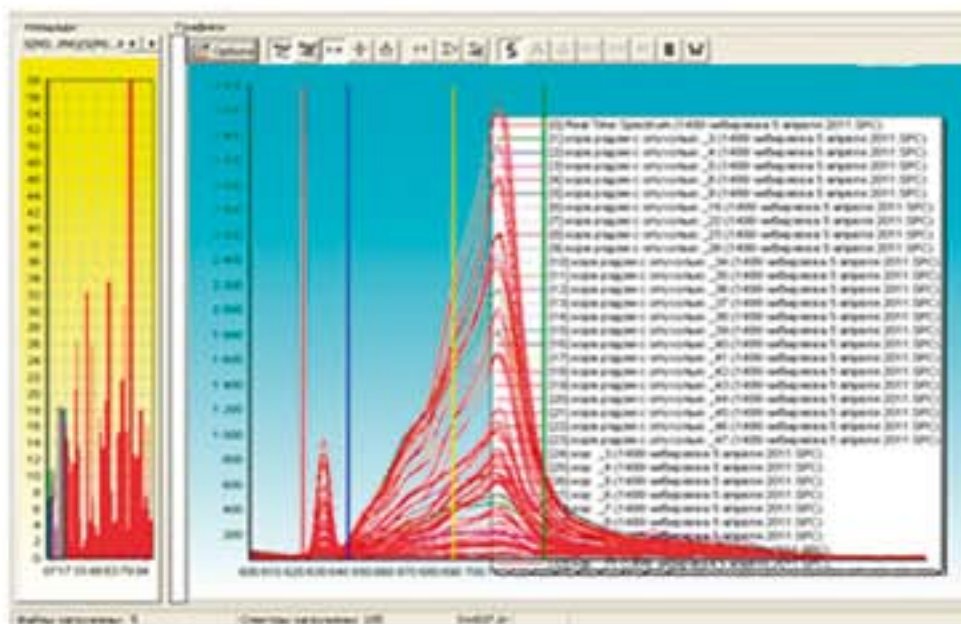
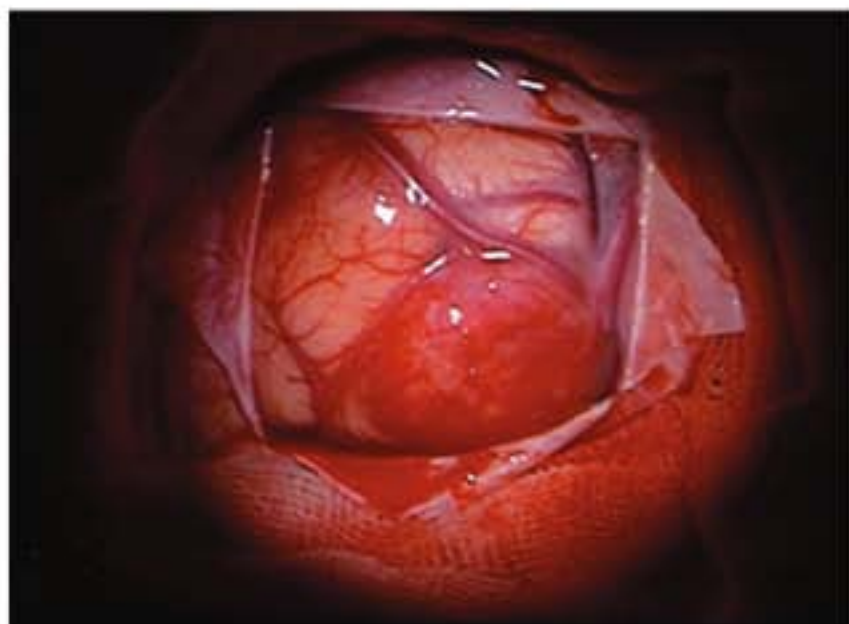


Рис. 5. Глиома Grade IV WHO правой лобной доли, выходящая на поверхность коры головного мозга. а — визуализация в белом свете; б — визуализация в синем свете в режиме Blue 400 Carl Zeiss Opmi Pentero; в — спектрограмма; г — данные гистологического исследования.

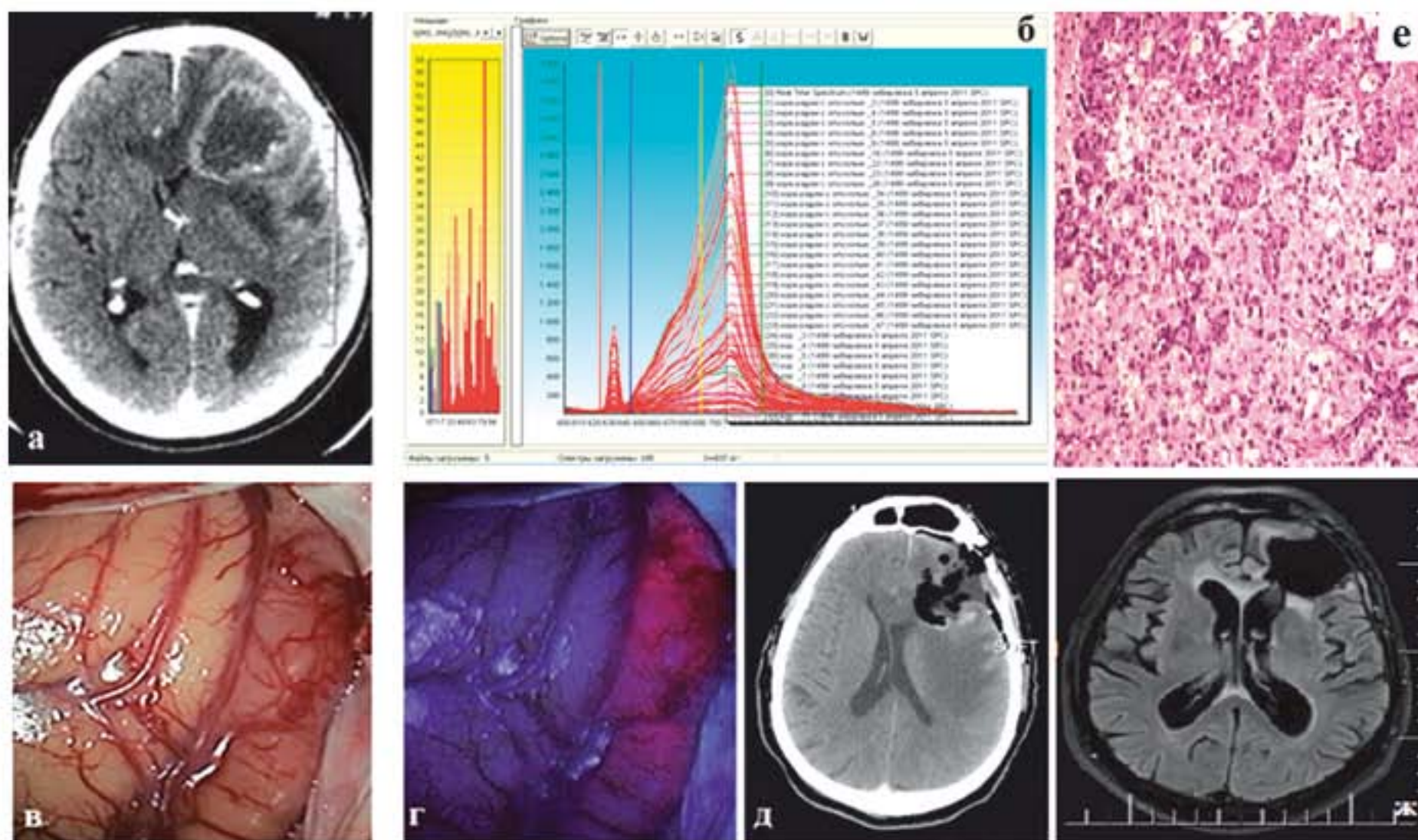


Рис. 6. Глиобластома левой лобной доли. Пациент 69 лет.

а — предоперационная КТ-томограмма; б — интраоперационная спектрограмма; в — визуализация коры лобной доли в белом свете; г — то же во флуоресцентном режиме; д — интраоперационная КТ-томограмма; е — морфологический препарат — глиобластома; ж — МРТ головного мозга через 8 мес после операции.

Таблица 2. Показатели спектров в различных участках глиобластом (n=71)

Участок исследования	Средний уровень спектра
Мозг	1,3±1,2
Инфильтративная зона	3,8±1,8
Некроз	3,5±2,0
Ткань опухоли	9,3±3,6

Таблица 3. Расчетные показатели уровня статистической значимости (p) между различными участками у пациентов с глиобластомами ($n=70$)

Ткани	p
Опухоль/мозг	0,01
Опухоль/некроз	0,001
Опухоль/перифокальная зона	0,2
Мозг/некроз	0,5
Мозг/перифокальная зона	0,01
Некроз/перифокальная зона	0,005