

Г.И. Ковалев¹, В.Э. Кочарян², Г.Г. Музлаев^{1,2}

ПРИМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКОЙ НАВИГАЦИИ С 5-АЛК В ХИРУРГИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350063, Краснодар, Россия; ²ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350086, Краснодар, Россия;

Введение. Применение 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в хирургии глиом высокой степени злокачественности в соответствии с клиническими рекомендациями по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга стало стандартом. Однако возможности интраоперационной флуоресцентной диагностики с 5-АЛК в хирургии других опухолей головного мозга изучены недостаточно.

Цель исследования. Анализ результатов применения биохимической навигации с 5-АЛК в хирургии опухолей головного мозга различных гистологических типов.

Материалы и методы. В исследование включены 89 пациентов с различными опухолями головного мозга – глиомы Grade I–IV WHO, метастатические поражения и единичный случай анапластической менингиомы различной локализации. В исследовании использовался препарат 5-АЛК Аласенс ФГУП ГНЦ НИОПИК. Всем пациентам удаление опухоли выполнялось с использованием микрохирургической техники, интраоперационной оптики и метаболической навигации с 5-АЛА. Интраоперационно использовалось оборудование – микроскоп OPMI Carl Zeiss Pentero с флуоресцентным модулем. Производилась экспертная качественная оценка степени флуоресценции по 4-балльной шкале, принятой в НИИ нейрохирургии им Н.Н.Бурденко.

Результаты и обсуждение. Получена сравнительно высокая частота флуоресценции во всех наблюдениях. Подтверждена высокая эффективность данной методики в хирургии глиом высокой степени злокачественности. Высокая чувствительность при удалении глиом низкой степени злокачественности и метастазов достигнута при исключении факторов, не связанных с биохимическими процессами в опухоли. Единичный случай использования 5-АЛК при анапластической менингиоме подтверждает эффективность данного метода в выявлении инвазии опухоли визуально неизмененных мозговых оболочек.

Выводы. Метаболическая навигация при большинстве гистологических типов опухолей является высокоэффективным средством интраоперационной демаркации опухоли, не зависящим от изменений внутричерепных объемных взаимоотношений, позволяющим быстро получить представление о метаболическом статусе опухоли и достичь максимальной радикальности.

Ключевые слова: флуоресцентная диагностика; 5-АЛК.

Контактная информация: В.Э. Кочарян – ординатор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия; тел.: +7(905) 495-98-61; E-mail: v_kocharyan@inbox.ru

G.I. Kovalev¹, V.E. Kocheryan², G.G. Muzlaev^{1,2}

BIOCHEMISTRY NAVIGATION APPLICATION WITH 5-ALA FOR SURGICAL TREATMENT OF CEREBRAL TUMORS WITH VARIOUS HISTOLOGICAL TYPES

¹State Public Health Budget Institution ‘Scientific Research Institute - Ochapovsky Regional Clinic Hospital’ of Krasnodar Region Public Health Ministry, Krasnodar, Russia ²State Budget Educational Institution Kuban State Medical University of Public Health Ministry of Russia, Krasnodar, Russia

Application of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in surgery for gliomas with high grade of malignancy according to clinic guidelines for intraoperative fluorescence diagnostics usage has become a standard modality. However possibilities of intraoperative fluorescent diagnostics with 5-ALA in surgery for other cerebral tumors are not studied well enough.

Aim. We analyzed usage results of biochemical navigation with 5-ALA in cases with cerebral tumors of various histological types.

Materials and Methods. In the study we included 89 patients with various cerebral tumors: gliomas Grade I–IV WHO, metastatic spread and a single case with anaplastic meningioma of different localization. In our study we applied the agent 5-ALA Alasens FGUP «SSC NIOPIK». All patients underwent tumor removal with microsurgical technique, intraoperative optics and metabolic navigation with 5-ALA. Intraoperatively we applied following tools: a microscope OPMI Carl Zeiss Pentero with fluorescence module. We performed expert quality evaluation of fluorescent grade according to 4-rating scale adopted in N.N. Burdenko Scientific Research Institution.

Results. We received rather high frequency of fluorescence in all studies. High efficiency of this technique in surgery of gliomas with high malignancy degree was confirmed. High sensitivity during removal of gliomas with low malignancy degree and metastasises was reached excluding the factors which are not connected with biochemical processes

in a tumor. The single case of 5-ALA application with anaplastic meningioma confirms efficiency of this method to identify tumorous invasion in visually not changed dura mater.

Conclusions. *Metabolic navigation at the majority of histologic types of tumors is the highly effective means of intraoperative tumorous demarcation which does not depend on changes of intracranial volume relationships, allowing to gain rather quickly an impression on the metabolic status of a tumor and to reach the maximum radicalism.*

Key words: fluorescence diagnostics; 5-ALA.

Злокачественные опухоли головного мозга остаются одной из самых сложных проблем в современной онкологии. Первичные злокачественные опухоли головного мозга составляют около 2% от всех случаев злокачественных новообразований. Метастазы в головной мозг отмечены у 20–25% онкологических больных и встречаются в 10 раз чаще, чем первичные опухоли ЦНС.

Несмотря на значительный прогресс современных методов нейровизуализации, развитие методик интраоперационного электрофизиологического контроля, улучшение микрохирургической техники, результаты лечения пациентов с внутримозговыми опухолями остаются неудовлетворительными, так, например, средняя продолжительность жизни после операции на фоне ЛТ и ПХТ для глиобластомы в среднем составляет 14 мес (Никифоров Б.М., Мацко Д.Е., 2003).

Общепринятой тактикой лечения данных групп больных в настоящее время является комбинированное лечение, состоящее из хирургического вмешательства, последующей лучевой и/или химиотерапии. Прогностически важным фактором, от которого зависит эффективность всех последующих этапов, является максимальная резекция опухоли с учетом физиологической дозозащиты, с целью уменьшения масс-эффекта, внутричерепной гипертензии, установления гистологического диагноза и возможного улучшения нарушенных неврологических функций. Достоверно доказано, что от радикальности удаления опухоли напрямую зависит длительности безрецидивного периода.

Особую сложность представляет определение границ внутримозговых опухолей, что обусловлено особенностями их инфильтративного роста вдоль миелинизированных нервных волокон и сосудов, приводящими к высокой частоте послеоперационных рецидивов. Решение этой задачи реализуется с помощью интраоперационной КТ, МРТ, УЗ-сканирования и нейронавигационных систем. Наряду с этими методами в настоящее время стандартом в хирургии глиом высокой степени злокачественности является применение метаболитической флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК).

Интраоперационная флуоресцентная диагностика в хирургии других опухолей головного мозга изучена недостаточно. Так, имеются лишь отдельные серии по её применению в хирургии глиом низкой степени злокачественности (Ewelt С. и соавт., 2011; Widhalm G., 2010); менингиом (Collucia и соавт., 2010; Kajimoto et al., 2007); внутримозговых метастазов (Kamp A. и соавт., 2012; Marbacher S. и соавт.,

2014). Метод флуоресцентной диагностики с 5-АЛК может использоваться в хирургии нейроцитом (Sang S. и соавт., 2013); спинальной нейроонкологии (De la Garza-Ramos R. и соавт., 2014); в детской нейроонкологии (Barbagallo G.M. и соавт., 2014; Stummer W. и соавт., 2014).

Материал и методы

В исследование включены 89 пациентов (47 мужчин и 42 женщины), оперированных в НХО-1 ГБУЗ НИИ – ККБ № 1 в период с января 2015 по январь 2016 г. по поводу различных опухолей головного мозга с использованием интраоперационной флуоресцентной диагностики. Среди них глиомы различной степени злокачественности: Grade I – у 2; Grade II – у 7; Grade III – у 15; Grade IV – у 49 больных; метастатические поражения у 13 больных и 1 пациент с анапластической менингиомой Grade III. Медиана возраста пациентов 51 год. У большинства пациентов опухоли располагались супратенториально: в лобной доле у 24, в височной у 22, в теменной у 26 и в затылочной у 8. Поражение срединных структур и глубоких отделов полушарий у 6 больных. Субтенториально: в черве мозжечка у 1, в IV желудочке у 1 и в полушарии мозжечка также у 1 пациента.

Всем пациентам проводилось комплексное предоперационное обследование, включающее обязательно МРТ головного мозга с контрастным усилением в трех проекциях и в трех режимах с получением T1-, T2-взвешенных изображений и FLAIR. В случаях, когда по данным МРТ предполагалось обильное кровоснабжение опухоли, выполнялась церебральная ангиография с целью оптимизации интраоперационной тактики. Общий функциональный статус оценивался по шкале Карновского (в данной серии пациентов индекс Карновского $\geq 60\%$). Удаление опухоли выполнялось с использованием микрохирургической техники, интраоперационной оптики и метаболитической навигации с 5-АЛК. По показаниям использовались: нейрофизиологический мониторинг, нейронавигация и ультразвуковое исследование. В послеоперационном периоде после удаления опухоли всем пациентам было выполнено КТ с контрастным усилением в течение 24 ч.

В исследовании был использован препарат гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) Аласенс ФГУП ГНЦ НИОПИК. Механизм действия основан на способности опухолевых клеток к повышенному накоплению фотоактивного протопорфирина IX в присутствии экзогенной 5-АЛК. Препарат представляет собой белый кристалличе-

ский порошок в флаконах по 1,5 г. Препарат вводится перорально в дозировке 20 мг/кг за 2–3 ч до подачи пациента в операционную в 50 мл питьевой воды (Stummer W. и соавт., 1998). Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 4 ч после приема препарата (Webber J., Kessel D. и соавт., 1997). Интраоперационно использовалось оборудование – микроскоп OPMI Carl Zeiss Pentero с флуоресцентным модулем, излучение которого имеет длину волны в диапазоне от 385 до 440 нм. С целью улучшения качества изображения исключалось наличие любых посторонних источников света в операционной.

Производилась экспертная качественная оценка степени флуоресценции по 4-балльной шкале, принятой в НИИ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко. 0 баллов – флуоресценция отсутствует, 1 балл – слабая флуоресценция (бледно-розовое свечение), 2 балла – умеренная флуоресценция (розовое свечение), 3 – яркая флуоресценция (яркое малиновое свечение).

Результаты

Частота выявления флуоресценции при использовании 5-АЛК у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности составила 93,75% (табл. 1), что сопоставимо с данными других исследований – Eljamel M. S. (2003) около 80%; Miyatake S. (2009) до 90%; Горяйнов С.А. (2013) до 89,7%. При этом отмечена разная интенсивность свечения, что объясняется неоднородной аккумуляцией препарата и повышением в наиболее агрессивных участках опухоли с высоким пролиферативным потенциалом. Сочетание участков некрозов, тромбов сосудов и обширной зоны перифокального отека с инфильтрацией реактивными астроцитами и макрофагами, аккумулирующими 5-АЛК, делает картину неоднородной флуоресценции от бледно-розовой до ярко-красной. Во всех наблюдениях при глубокой локализации опухоли интенсивность свечения снижалась. Это объясняется тем, что проникновение света, активирующего излучение, затруднено в узкую и глубокую операционную рану, а также соответствующими техническими трудностями при достижении гемостаза.

Видимая флуоресценция отмечалась у 8 из 9 пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. Наибольшая интенсивность свечения отмечалась при гемистоцитарной астроцитоме, олигоастроцитоме и ганглиоцитоме, что скорее всего связано с наличием небольших анапластических участков этих глиом. В подавляющем большинстве случаев характер видимой флуоресценции не достигал интенсивности свечения глиом высокой степени злокачественности, но также носил неоднородный многофокусный характер. В данной группе наиболее часто наблюдался процесс «фотообесцвечивания» в процессе длительной экспозиции.

При оперативных вмешательствах по поводу це-

Таблица 1

Результаты качественного анализа флуоресценции в зависимости от гистологического типа опухолей

Гистологический результат	Grade	Количество больных	Интенсивность визуальной флуоресценции
Глиобластома	IV	43	3 балла – 41 чел., 2 балла – 2 чел., 0 баллов – 4 чел.
Глиосаркома	IV	6	3 балла во всех случаях
Анапластическая астроцитома	III	13	3 балла – 10 человек, 2 балла – 3 чел.
Анапластическая олигодендроглиома	III	1	3 балла
Анапластическая олигоастроцитома	III	1	3 балла
Анапластическая менингиома с ангиоматозным компонентом	III	1	3 балла
Протоплазматическая астроцитома	II	2	1 балл во всех случаях
Гемистоцитарная астроцитома	II	3	3 балла – 2 чел., 1 балл – 1 чел.
Олигоастроцитома	II	1	2 балла
Ганглиоцитома	II	1	2 балла
Пилоцитарная астроцитома	I	2	0 баллов – 1 чел., 1 балл – 1 чел.
Метастаз серозной аденокарциномы яичника		1	0 баллов
Метастаз аденокарциномы кишечного типа		1	2 балла
Метастаз аденокарциномы легкого		5	3 балла – 3 чел., 2 балла – 2 чел.
Метастаз рака молочной железы		2	2 балла – 1 чел., 0 баллов – 1 чел.
Метастаз железистого рака		1	1 балл
Метастаз почечно-клеточного рака		1	3 балла
Метастаз меланомы		1	1 балл
Метастаз синовиальной саркомы / опухоли полового тяжа / надпочечника		1	3 балла

ребральных метастазов из различных первичных очагов эффект флуоресценции получен в 11 (85%) из 13 случаев (см. табл. 1). При этом отмечалась тенденция к равномерно яркому свечению опухоли и несоответствию объема флуоресцирующих тканей размерам опухоли, что скорее всего связано с обширной зоной перифокального отека.

Единичный случай использования 5-АЛК при анапластической менингиоме с ангиоматозным компонентом Grade III. Наряду с полученной яркой однородной флуоресценцией опухолевого узла выявлена инвазия визуально неизменной твердой мозговой и арахноидальной оболочек.

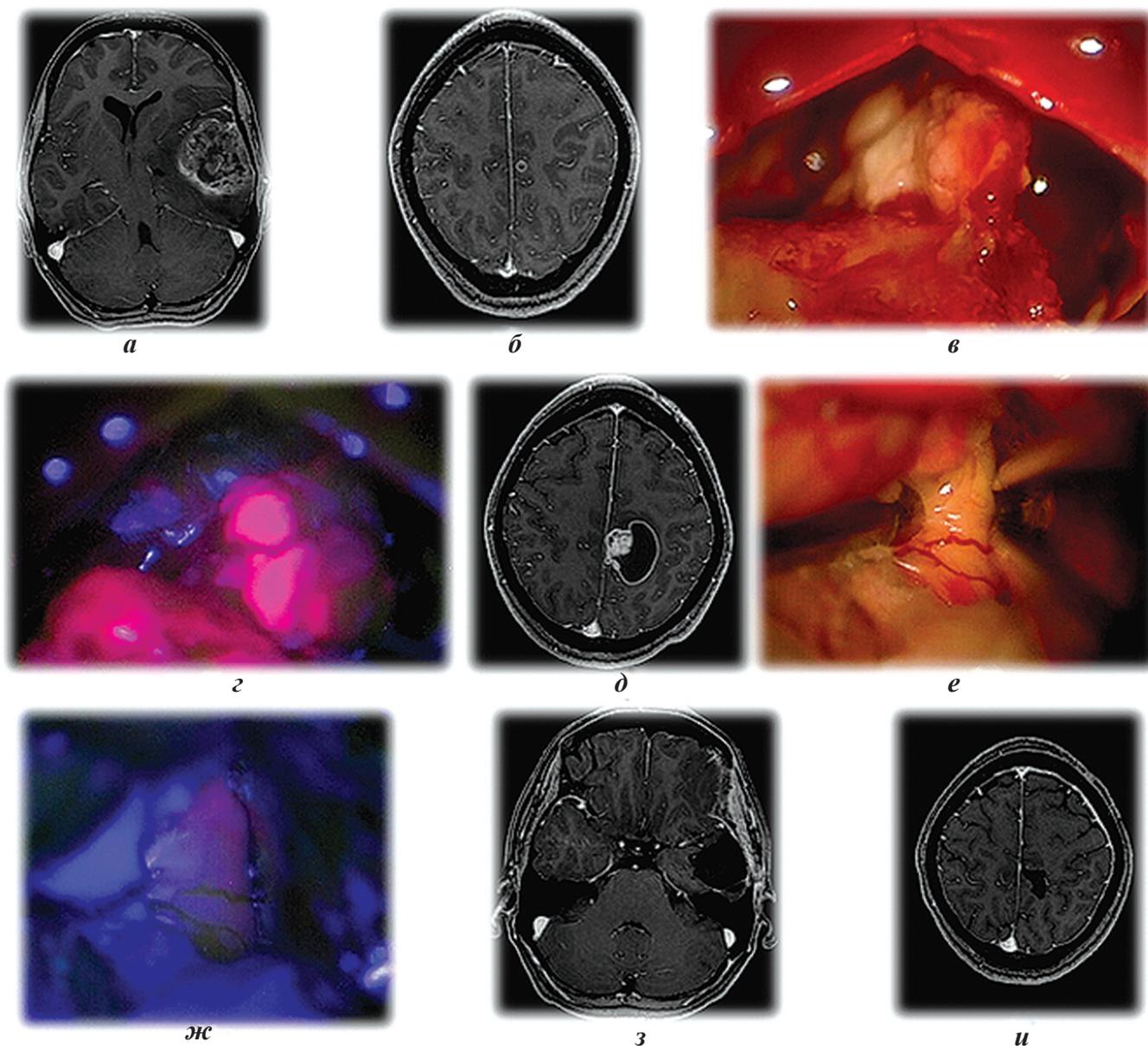


Рис. 1. Клинический пример 1. *а, б* – МРТ от 13.07.15 перед 1-й операцией, объемное образование левой височной доли и очаговое образование в левой теменной доле; *в* – интраоперационное фото в белом свете во время удаления опухоли левой височной доли; *г* – интраоперационное фото в режиме BL400 в середине этапа удаления опухоли левой височной доли, яркая неоднородная флуоресценция; *д* – МРТ от 18.01.16 во время повторной госпитализации, видна отрицательная динамика, увеличение размеров объемного образования левой теменной доли; *е* – интраоперационное фото в белом свете на начальном этапе удаления опухоли левой теменной доли, визуально неизменная кора головного мозга; *ж* – интраоперационное фото в режиме BL400 при удалении опухоли левой теменной доли, слабое свечение опухоли.

Клинический пример 1

Больная Ш., 38 лет, диагноз: первично-множественная глиобластома левой височной и левой теменной долей головного мозга. Анамнез: болеет с июля 2015 г., когда появились головные боли, нарушение речи. В неврологическом статусе: умеренный гипертензионный синдром, мнестическая афазия.

МРТ г/м с к/у от 13.07.15 – в левой височной доле определяется объемное образование размером 46 x 43 x 60 мм. Парасагиттально в левой теменной области определяется очаговое образование кольцевидно по периферии, накапливающее контрастный препарат, диаметром до 5,5 мм.

27.07.15 выполнена операция – КПП в левой лобно-височной области, удаление опухоли с использованием нейро-биохимической навигации. В ходе оперативного вмешательства изначально имела место яркая неоднородная флуоресценция опухоли, интенсивность ее снижалась по мере удаления более глубоких отделов опухоли. При вскрытии височного рога отмечено умеренно интенсивное однородное свечение эпендимарной выстилки бокового желудочка.

КТ-контроль г/м с к/у от 28.07.15 – состояние после КПП в левой лобно-височной области, очагов накопления контраста в левой височной доле не

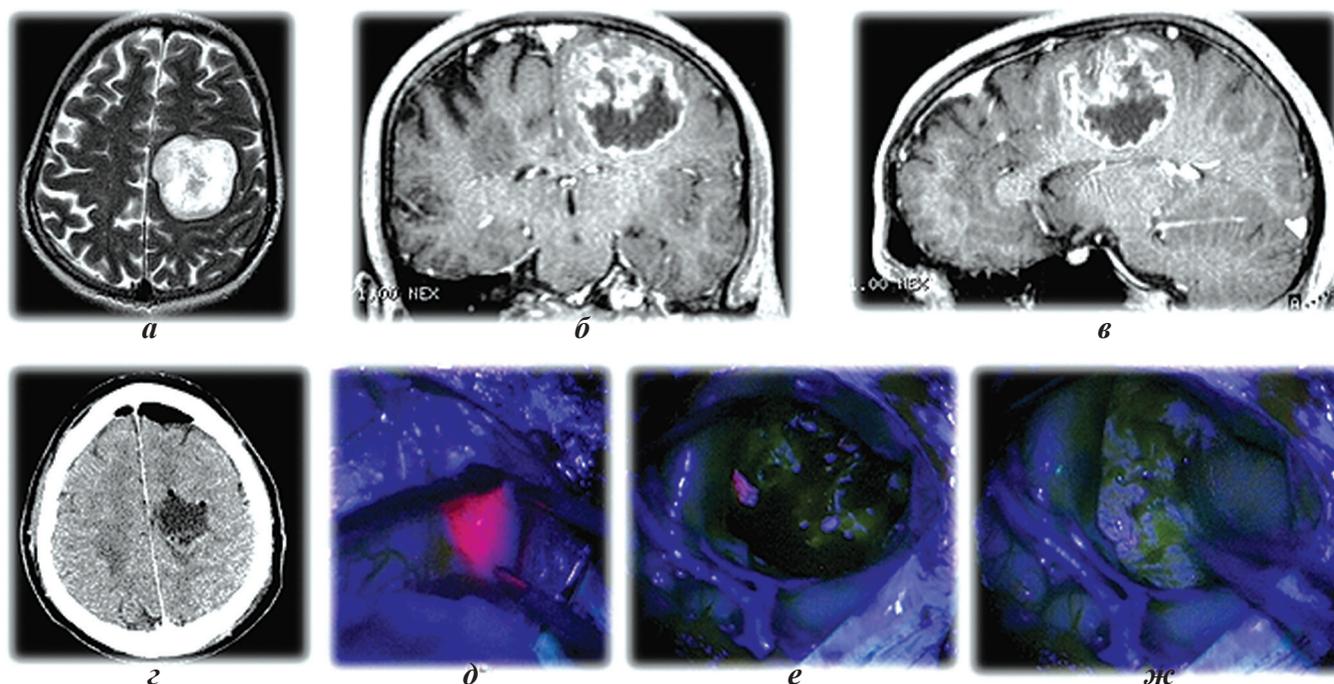


Рис. 2. Клинический пример 2. *а, б, в* – МРТ в 3 проекциях от 27.10.15 перед операцией, объемное образование левой теменной доли; *з* – КТ-контроль с контрастным усилением через 24 часа после операции; *д* – интраоперационное фото в режиме BL400, кора разведена, обнаружена опухоль; *е* – интраоперационное фото ложа удаленной опухоли в режиме BL400, тотальное удаление опухоли, видимой флуоресценции нет.

обнаружено, очаговое образование левой теменной доли без динамики. В раннем послеоперационном периоде регресс общемозговой симптоматики, без очагового неврологического дефицита. Патологогистологическое исследование (ПГИ) № 85311-18 глиобластома (Grade IV). Проведен курс лучевой терапии, 3 курса химиотерапии темодалом.

В декабре 2016 г. ухудшение состояния, вновь стала беспокоить головная боль, тошнота, слабость в правой ноге. В неврологическом статусе: умеренный гипертензионный синдром, нижний правосторонний монопарез 4 балла. На МРТ г/м с к/у от 18.01.16 – стабильная МР-картина послеоперационных изменений в левой височной доле, парасагиттально в левой теменной доле отрицательная динамика: увеличение размеров объемного образования до 35 x 29 x 34 мм (в июле 2015 г. до 5,5 мм). 25.01.16 выполнена операция – КПП в левой теменной области, макроскопически тотальное удаление опухоли. При удалении опухоли теменной локализации интенсивность свечения была оценена от слабой до умеренной (рис.1, *ж*) с наличием обширных участков не флуоресцирующей опухолевой ткани.

ПГИ – глиобластома? Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) № 104 – информативность материала снижена из-за проведенной ранее химиотерапии, фенотип может быть изменен. Выявленный иммунофенотип возможен при злокачественной шванноме, опухолях нейронального происхождения. Решение консилиума патологоанатомов после

повторного анализа полученных данных – глиобластома (Grade IV). Учитывая трудности при проведении патологогистологического исследования, можно сделать вывод о наличии в ткани опухоли обширных очагов некроза и изменении биохимических процессов в ней на фоне комбинированного лечения, проведенного пациентке после первой операции.

В послеоперационном периоде без значимого неврологического дефицита, на плановой контрольной МРТ г/м с к/у от 10.03.16 – послеоперационные кистозные изменения в левой височной доле и левой теменной доле, очагов накопления контрастного препарата нет.

Клинический пример 2

Больная Г., 38 лет, диагноз: анапластическая астроцитома левой теменной доли. Симптоматическая эпилепсия. Анамнез: болеет с сентября 2015г., когда появились головные боли, тошнота, слабость в правых конечностях, судорожные приступы с потерей сознания. В неврологическом статусе: правосторонний спастический гемипарез, правосторонняя гемипестезия.

МРТ г/м с к/у от 27.10.15 – в левой теменной доле определяется овоидной формы с неровными контурами, объемное образование преимущественно по периферии, накапливающее контрастный препарат. Размер образования составляет 46 x 44 x 40 мм.

02.11.15 выполнена операция – КПП в левой теменной области, макроскопически тотальное уда-

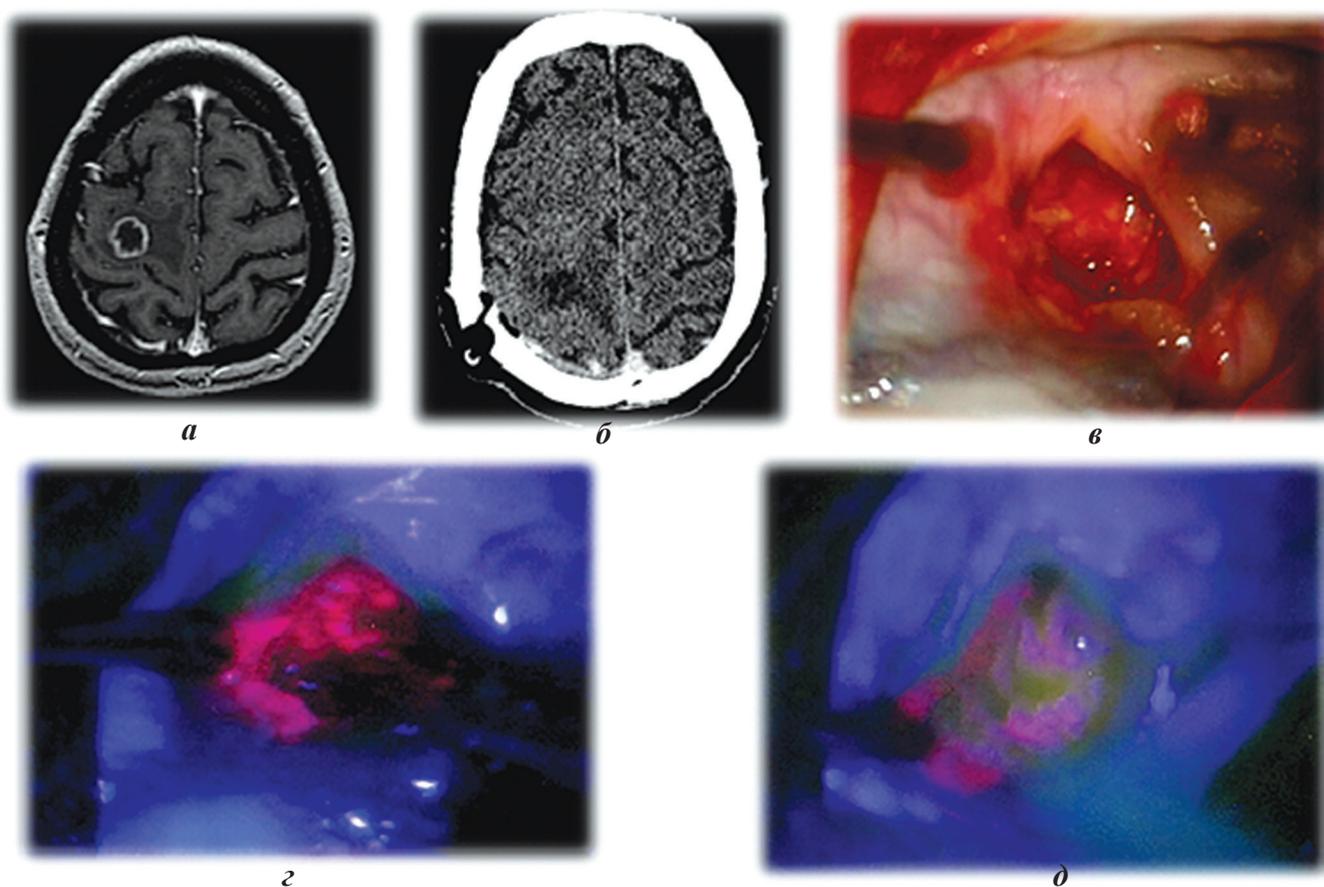


Рис. 3. Клинический пример 3. *а* – МРТ от 23.11.15 о операции, в правой теменной доле определяется объемное образование; *б* – КТ-контроль с контрастным усилением через 24 ч после операции; *в* – интраоперационное фото в режиме белого света в середине этапа удаления опухоли; *г* – интраоперационное фото в режиме BL400 в середине этапа удаления опухоли; *д* – интраоперационное фото на завершающем этапе удаления опухоли в режиме BL400, интенсивность свечения значительно снизилась.

ление опухоли. В ходе оперативного вмешательства изначально имела место яркая до малинового однородная флуоресценция опухоли. На рис. 2 *е* видно, что глубина операционной раны и интенсивное кровотечение значительно снижают эффективность применения биохимической навигации.

КТ-контроль г/м с к/у от 03.11.15 – состояние после КПП в левой теменной области, макроскопически тотального удаления опухоли. (рис 2, *г*). В области оперативного вмешательства участок пониженной плотности с гиперденсивными полосками, пузырьками воздуха, участков накопления контрастного препарата нет. В раннем послеоперационном периоде регресс общемозговой симптоматики, положительная динамика очагового неврологического дефицита, судорожных приступов не было. ИГХ № 1405 – анапластическая астроцитомы (Grade III).

Клинический пример 3

Бо ль н а я С., 68 лет, диагноз: единичный метастаз правой теменной доли. С-г нижней доли правого легкого. T2M0N1. Состояние после операции –

нижней лобэктомии справа (24.10.12), 4 курсов ПХТ. Симптоматическая эпилепсия с редкими парциальными судорожными припадками. Анамнез: болеет с октября 2015 г., когда появились головные боли, тошнота, периодические судороги в левой руке. В неврологическом статусе: умеренный гипертензивный синдром, без очагового дефицита.

МРТ г/м с к/у от 23.11.15 – в правой теменной доле определяется объемное образование, окруженное зоной пальцевидного отека, накапливающее контрастный препарат по периферии, размером 16,2 x 18 x 22,5мм.

03.12.15 выполнена операция – КПП в правой теменной области, макроскопически тотальное удаление опухоли. В ходе оперативного вмешательства имела место яркая пятнистая неоднородная флуоресценция опухоли (рис 3, *г*). Также отмечалось несоответствие объема флуоресцирующих тканей размерам опухоли, а также отсутствие четкой границы флуоресцирующих и интактных тканей (рис 3, *д*).

КТ-контроль г/м с к/у от 04.12.15 – в правой теменной доле участок неравномерной плотности с

пузырьком газа. При контрастировании очагов накопления контрастного препарата не определяется. В раннем послеоперационном периоде регресс общемозговой симптоматики, нет нарастания очагового неврологического дефицита, судорожных приступов не было. ПГИ № 139940-42 – метастаз аденокарциномы легкого.

Обсуждение

В настоящее время применение метаболической навигации с 5-АЛК в хирургии глиом высокой степени злокачественности в соответствии с клиническими рекомендациями по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга, утвержденными решением ХХХХ пленума правления Ассоциации нейрохирургов России, г. Санкт-Петербург, 16.04.2015 г., стало стандартом.

Достоверно доказано увеличение радикальности оперативных вмешательств с лучшим функциональным исходом при применении 5-АЛК.

Малый процент нефлуоресцирующих глиом высокой степени злокачественности объясняется не связанными с биохимическими процессами в опухоли факторами – глубиной и узостью операционной раны, недостаточным затемнением операционной, в ряде случаев с выраженным кровотечением и снижением энергии активизирующего излучения в процессе эксплуатации лампы Blue 400.

Использование данной методики при удалении опухолей других гистологических типов не столь однозначно.

В данной серии показана сравнительно высокая частота флуоресценции глиом низкой степени злокачественности. Сейчас применение этой методики в хирургии опухолей этого гистологического типа крайне ограничено, её использование обосновано лишь на допущении о визуализации анапластических участков глиом низкой степени злокачественности. Однако в литературе описаны случаи успешного применения интраоперационной конфокальной микроскопии с целью увеличения эффективности выявления флуоресценции в серии глиом низкой степени злокачественности (N.Sana'i и соавт., 2011).

Имеется мало сведений о применении методики флуоресцентной диагностики в хирургии внутримозговых метастазов. По нашим данным, оно сопоставимо по эффективности с использованием 5-АЛК у больных с глиомами высокой степени злокачественности. Учитывая наличие сообщений об эффективности внутривенного введения флуоресцина для интраоперационной диагностики метастазов (Okuda T. и соавт., 2009), необходимо дальнейшее подробное изучение данного вопроса.

Выводы

Полученные данные о применении флуоресцентной диагностики свидетельствуют о том, что метабо-

лическая навигация наряду с различными методами нейровизуализации при большинстве гистологических типов опухолей является высокоэффективным средством интраоперационной демаркации опухоли, не зависящим от изменений внутрочерепных объемных взаимоотношений, позволяющим быстро получить представление об метаболическом статусе опухоли, достичь максимальной радикальности. Все это в совокупности снижает риск послеоперационных осложнений, положительно влияет на функциональный статус пациента и приводит к увеличению длительности безрецидивного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никифоров Б.М., Мацко Д.Е. Опухоли головного мозга. СПб.: Питер, 2003.
2. Ewelt C., Floeth F.W., Felsberg J., Steiger H.J., Sabel M., Langen K.J., 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. 2011. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2011 Sep; 113(7):541-7.
3. Widhalm G., Wolfsberger S., Minchev G., Woehrer A., Krssak M., Czech T., Prayer D., Asenbaum S., Hainfellner J.A., Knosp E. 5-Aminolevulinic acid is a promising marker for detection of anaplastic foci in diffusely infiltrating gliomas with nonsignificant contrast enhancement. *Cancer cytopathology*, 2010 Mar 15; 116(6):1545-5.
4. Coluccia D., Fandino J., Fujioka M., Cordovi S., Muroi C., Landolt H. Intraoperative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence in meningiomas. *Acta Neurochirurgica*, 2010 Oct; 152(10):1711-9.
5. Kajimoto Y., Kuroiwa T., Miyatake S., Ichioka T., Miyashita M., Tanaka H., Tsuji M. Use of 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of meningioma with high risk of recurrence. Case report. *Journal of neurosurgery*, 2007 Jun; 106(6):1070-4.
6. Kamp M., Grosser P., Felsberg J., Sloty P.J., Steiger H.J., Reifemberger G., Sabel M. 5-aminolevulinic acid (5-ALA)-induced fluorescence in intracerebral metastases: a retrospective study. *Acta Neurochirurgica*, 2012 Feb; 154(2):223-8; discussion 228.
7. Marbacher S., Klinger E., Schwyzer L., Fandino J. Use of fluorescence to guide resection or biopsy of primary brain tumors and brain metastases. *Neurosurgical FOCUS* 36(2):E10, February 2014
8. Sang W., Young-Hoon K., Sung-Hye P., Chul-Kee P. 5-Aminolevulinic Acid Fluorescence Discriminates the Histological Grade of Extraventricular Neurocytoma. *Brain Tumor Research and Treatment*. 2013 Apr; 1(1): 45–49
9. Rafael De la Garza-Ramos, Mohamad Bydon, Mohamed Macki, Judy Huang, Rafael J Tamargo, Ali Bydon. Fluorescent Techniques In Spine Surgery. *Neurological Research*. 2014 Oct 5;36(10): 928-38
10. Barbagallo G., Certo F., Heiss K., Albanese V. 5-ALA fluorescence-assisted surgery in pediatric brain tumors: report of three cases and review of the literature. *British journal of neurosurgery*. 2014 Dec; 28(6):750-4.
11. Stummer W., Rodrigues F., Schucht P., Preuss M., Wiewrodt D., Nestler U., Stein M., Artero J., Platania N., Skjøth-Rasmussen J., Della Puppa A., Caird J, Cortnum S, Eljamel S., Ewald C., González-García L, Martin A., Melada A., Peraud A., Brent-

- rup A., Santarius T., Steiner H.. Predicting the “usefulness” of 5-ALA-derived tumor fluorescence for fluorescence-guided resections in pediatric brain tumors: a European survey. *Acta Neurochirurgica (Wien)*. 2014; 156(12): 2315–2324.
12. Stummer W., Stocker S., Wagner S., Stepp H., Fritsch C, Goetz C, Goetz A.E., Kiefmann R., Reulen H.J. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery*. 1998 Mar; 42(3):518-25; discussion 525-6.
 13. Webber J., Kessel D., Fromm D. Photodynamic Therapy Using Endogenous Photosensitization for Gastrointestinal Tumors. *Yale J Biol Med*. 1997 Jan-Feb; 70(1): 127–137.
 14. Sanai N., Snyder L.A., Honea N.J., Coons S.W., Eschbacher J.M., Smith K.A., Spetzler R.F. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery*. 2011 Oct;115(4):740-8
 15. Okuda T., Kataoka K., Yabuuchi T., Yugami H., Kato A. Fluorescence-guided surgery of metastatic brain tumors using fluorescence-guided sodium. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2010 Jan; 17(1): 118-21.
 16. Горяйнов С.А., Потапов А.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А. Монография «Флуоресцентная навигация и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга». Москва, 2014г.
 17. Горяйнов С.А., Потапов А.А., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Охлопков В.А., Гаврилов А.Г., Шурхай В.А., Жуков В.Ю., Шишкина Л.В., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Кузьмин С.Г., Чумакова А.П., Spallone А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга. *Вопросы нейрохирургии* 2014 №2, 22-31.
 18. Потапов А.А., Гаврилов А.Г., Горяйнов С.А., Головин Д.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга. *Вопросы нейрохирургии* 2012 №5, 3-12.
 19. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии опухолей головного мозга. Ассоциация нейрохирургов России. г. Санкт-Петербург, 16.04.2015 г.

Статья поступила 12.05.2016 г.