



Том 4

№ 1

2024

ISSN 2782-3806

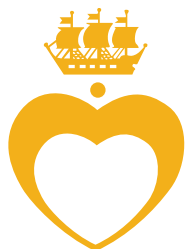
ISSN 2782-3814 (Online)

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор  
Академик РАН  
**Шляхто Евгений Владимирович**





Том 4

№ 1

2024

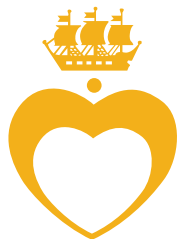
# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор  
Академик РАН  
**Шляхто Евгений Владимирович**

## ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины



ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

18+

## РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:** Шляхто Е. В.

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:** Конради А. О.

**ОТВ. СЕКРЕТАРЬ:** Поспелова М. Л.

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)  
Барбараш О. Л. (Кемерово)  
Бухановский А. В.  
(Санкт-Петербург)  
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)  
Васин А. В. (Санкт-Петербург)  
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)  
Галагудза М. М. (Санкт-Петербург)  
Глыбочко П. В. (Москва)  
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)  
Драпкина О. М. (Москва)  
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)  
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)  
Каприн А. Д. (Москва)  
Карпов О. Э. (Москва)  
Коган И. Ю. (Санкт-Петербург)  
Копылов Ф. Ю. (Москва)  
Куцев С. И. (Москва)  
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)  
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)  
Мокрышева Н. Г. (Москва)  
Нифантьев Н. Э. (Москва)  
Омельяновский В. В. (Москва)  
Пальцев М. А. (Москва)  
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)  
Парфенова Е. В. (Москва)  
Попов С. В. (Томск)  
Румянцев А. Г. (Москва)

Самочерных К. А.  
(Санкт-Петербург)  
Секачева М. И. (Москва)  
Созинов А. С. (Казань)  
Синицын В. Е. (Москва)  
Стародубова А. В. (Москва)  
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)  
Сычев Д. А. (Москва)  
Танашян М. М. (Москва)  
Терновой С. К. (Москва)  
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)  
Хатьков И. Е. (Москва)  
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)  
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)  
Щербина А. Ю. (Москва)  
Шестакова М. В. (Москва)  
Jeroen J. Вах (Нидерланды)  
Roberto Ferrari (Италия)  
Michel Komajda (Франция)  
Gilbert Massard (Люксембург)  
Fausto J. Pinto (Португалия)  
Panos Vardas (Греция)

### МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)  
Giuseppe Faggian (Италия)  
Luigi Fontana (Австралия)  
Omry Koren (Израиль)  
Béla Merkely (Венгрия)  
Mark Pitkin (США)  
Noam Shomron (Израиль)  
Petr Widimský (Чешская республика)  
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)  
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)  
Закиян С. М. (Новосибирск)  
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)  
Костик М. М. (Санкт-Петербург)  
Малашичева А. Б.  
(Санкт-Петербург)  
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)  
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)  
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)  
Попова П. В. (Санкт-Петербург)  
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)  
Ткачук В. А. (Москва)  
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)  
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)  
Чехонин В. П. (Москва)  
Школьникова М. А. (Москва)  
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован  
в Государственном комитете РФ  
по печати.  
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-  
80730 от 29 марта 2021 г.

Периодичность — 6 выпусков в год.  
Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка  
по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.  
Корректура — Медведева А. В.

Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»  
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,  
ул. Аккуратова, д. 2  
Тел. издательства: + 7 (812) 702-37-16

Подача рукописей и переписка  
с авторами, размещение рекламы  
и подписка —  
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства  
«Роспечать»: подписной индекс  
79638

Архив номеров: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=78357](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357)

Все права защищены.

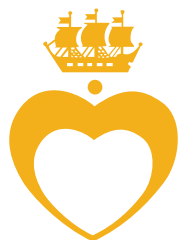
Отпечатано в ООО «Типография Принт24»  
Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Полное или частичное воспроизведение  
материалов, опубликованных в журнале,  
допускается только с письменного  
разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

© ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр им.  
В. А. Алмазова» Минздрава России, 2024.

Выход в свет 07.03.2024



Federal State Budgetary Institution  
“Almazov National Medical Research Centre”  
of the Ministry of Health of the Russian Federation

18+

## RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

**CHIEF EDITOR:** Prof. Evgeny Shlyakhto  
**DEPUTY CHIEF EDITOR:** Alexandra Konradi  
**EXECUTIVE SECRETARY:** Maria Pospelova

### EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)  
O. L. Barbarash (Kemerovo)  
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)  
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)  
O. M. Drapkina (Moscow)  
L. P. Filaretova (St. Petersburg)  
M. M. Galagudza (St. Petersburg)  
P. V. Glybochko (Moscow)  
I. V. Ilyin (St. Petersburg)  
E. N. Imyanitov (St. Petersburg)  
A. D. Kaprin (Moscow)  
O. E. Karpov (Moscow)  
I. E. Khatkov (Moscow)  
I. Y. Kogan (Moscow)  
F. Yu. Kopylov (Moscow)  
S. I. Kutsev (Moscow)  
A. S. Maksimov (St. Petersburg)  
S. T. Matskeplishvili (Moscow)  
N. G. Mokrysheva (Moscow)  
N. E. Nifantsev (Moscow)  
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)  
M. A. Paltsev (Moscow)  
Yelena V. Parfyonova (Moscow)  
E. V. Parmon (St. Petersburg)  
S. V. Popov (Tomsk)  
K. A. Samochernykh  
(St. Petersburg)

A. G. Rumyantsev (Moscow)  
M. I. Sekacheva (Moscow)  
A. Y. Shcherbina (Moscow)  
M. V. Shestakova (Moscow)  
V. N. Sheludko (St. Petersburg)  
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)  
V. E. Sinitsyn (Moscow)  
A. S. Sozinov (Kazan)  
A. V. Starodubova (Moscow)  
A. N. Suvorov (St. Petersburg)  
D. A. Sychev (Moscow)  
M. M. Tanashyan (Moscow)  
S. K. Ternovoy (Moscow)  
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)  
A. V. Vasin (St. Petersburg)  
T. M. Vavilova (St. Petersburg)  
Jeroen J. Bax (Netherlands)  
Roberto Ferrari (Italy)  
Michel Komajda (France)  
Gilbert Massard (Luxembourg)  
Fausto J. Pinto (Portugal)  
Panos Vardas (Greece)

### INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)  
Giuseppe Faggian (Italy)  
Luigi Fontana (Austria)  
Omry Koren (Israel)  
Béla Merkely (Hungary)  
Mark Pitkin (USA)  
Noam Shomron (Israel)  
Petr Widimský (Czech Republic)  
V. P. Chekhonin (Moscow)  
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)  
E. N. Grineva (St. Petersburg)  
A. A. Kostareva (St. Petersburg)  
M. M. Kostik (St. Petersburg)  
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)  
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)  
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)  
T. M. Pervunina (St. Petersburg)  
P. V. Popova (St. Petersburg)  
M. A. Shkolnikova (Moscow)  
G. A. Sofronov (St. Petersburg)  
V. A. Tkachuk (Moscow)  
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)  
V. E. Uspensky (St. Petersburg)  
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)  
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.  
Registration Certificate PI No. ФС77-80730 dated March 29, 2021.

Publication frequency: 6 issues per year. Circulation: 1,100 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L.P. Popova,  
proofreader: A.V. Medvedeva.

Publisher: ALMAZOV FOUNDATION  
Address: 2 Akkuratova street,  
Saint Petersburg, 197341

Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence,  
advertisement and subscription,  
please email your inquiry to  
pm@almazovcentre.ru.

The subscription code in the  
Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=78357](http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357)

All rights reserved.

Printed by Typography Print24 LLC  
5 Samoiloova street, St. Petersburg

Materials published in this Journal should not  
be reproduced, in full or in part, without the  
written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility  
whatsoever for the contents of  
advertisements.

© Almazov National Medical Research Centre,  
2024.

Published March 03, 2024

# СОДЕРЖАНИЕ

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

6 Турчинская И. А., Константинова Л. Г.,  
Труфанов Г. Е.

### **ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ**

12 Турчинская И. А., Шериев С. Р.,  
Ефимцев А. Ю., Труфанов Г. Е.

### **СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**

19 Шериев С. Р., Турчинская И. А.,  
Фокин В. А., Рыжков А. В.

### **МЕТОДИКА 4D FLOW В ОЦЕНКЕ КРОВотоКА В АОРТЕ**

## АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

25 Байрамова Н. Ш.

### **ВЫЯВЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАКА КИШЕЧНИКА**

## НЕЙРОХИРУРГИЯ

29 Скляр С. С., Воинов Н. Е., Улитин А. Ю.,  
Мацко М. В.

### **ВТОРОЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМой. ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

44 Куканов К. К., Нечаева А. С.,  
Улитин А. Ю., Скляр С. С., Вершинин А. Э.,  
Диконенко М. В., Политова А. О., Папаян Г. В.,  
Олюшин В. Е.

### **ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

58 Дудина М. А., Догадин С. А.,  
Савченко А. А., Гвоздев И. И.

### **УРОВЕНЬ ПРОДУКЦИИ ПЕРВИЧНЫХ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА ПРИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТИАМАЗОЛОМ**

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

68 Николаенко М. С., Самочерных Н. К.  
**ОПУХОЛИ ТРЕТЬЕГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

# CONTENT

## RADIOLOGY

6 Turchinskaya I. A., Konstantinova L. G.,  
Trufanov G. E.

### **RADIOLOGY DIAGNOSTICS OF NEONATAL PNEUMONIA**

12 Turchinskaya I. A., Sheriev S. R.,  
Efimtsev A. Yu., Trufanov G. E.

### **SPECIAL METHODS OF MAGNETIC RESONANCE IN DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS**

19 Sheriev S. R., Turchinskaya I. A., Fokin V. A.,  
Ryzhkov A. V.

### **4D FLOW IN ASSESSING BLOOD FLOW IN AORTA**

## ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

25 Bayramova N. S.

### **IDENTIFYING IMMUNOLOGICAL MARKERS FOR BOWEL CANCER**

## NEUROSURGERY

29 Sklyar S. S., Voinov N. E., Ulitin A. Yu.,  
Matsko M. V.

### **PROGRESSION-FREE SURVIVAL AFTER FIRST RECURRENCE IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA. SIGNIFICANCE OF CLINICAL, MOLECULAR-GENETIC AND THERAPEUTIC FACTORS IN THE PROGNOSIS OF THE DISEASE**

44 Kukanov K. K., Nechaeva A. S., Ulitin A. Yu.,  
Sklyar S. S., Vershinin A. E., Dikonenko M. V.,  
Politova A. O., Papayan G. V., Olyushin V. E.

### **ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS FOR FURTHER DEVELOPMENT OF PHOTODYNAMIC THERAPY TECHNOLOGY IN THE TREATMENT OF CEREBRAL TUMORS**

## ENDOCRINOLOGY

58 Dudina M. A., Dogadin S. A.,  
Savchenko A. A., Gvozdev I. I.

### **THE LEVEL OF BLOOD NEUTROPHILS PRIMARY REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION IN GRAVES' DISEASE PATIENTS UNDERGOING CONSERVATIVE THERAPY WITH THIAMAZOLE**

## LITERATURE REVIEW

68 Nikolaenko M. S., Samochernykh N. K.

### **TUMORS OF THE THIRD VENTRICLE IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)**

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616-073.756.8:616.24-002-053.3

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

**Турчинская И. А., Константинова Л. Г., Труфанов Г. Е.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Турчинская Ирина Анатольевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: i.turchinskaya@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.12.2023  
и принята к печати 28.12.2023.

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена обзору роли лучевой диагностики в постановке диагноза «неонатальная пневмония». Приводится краткий историко-терминологический очерк, а также описание состояния проблемы на данный момент. Обсуждаются вопросы клинической важности и целесообразности использования данных методов лучевой диагностики. Обобщаются существующие подходы в диагностике и терапии наиболее значимых нозологических форм. В заключение обобщены перспективы и значимость рассмотренных методик в структуре здравоохранения.

**Ключевые слова:** компьютерная томография, лучевая диагностика, неонатальная пневмония, новорожденные, пневмония, ультразвукография.

*Для цитирования:* Турчинская И.А., Константинова Л.Г., Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика неонатальных пневмоний. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2024;4(1):6-11. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-6-11. EDN: RKWMPG

# RADIOLOGY DIAGNOSTICS OF NEONATAL PNEUMONIA

**Turchinskaya I. A., Konstantinova L. G., Trufanov G. E.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Turchinskaya Irina A.,  
Almazov National Medical Research  
Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: i.turchinskaya@mail.ru

Received 07 December 2023; accepted  
28 December 2023.

## ABSTRACT

The article is dedicated to reviewing the role of radiological diagnosis in “Identifying neonatal pneumonia”. It includes a brief historical and terminological overview, as well as a description of the current state of the issue. The article discusses the clinical importance and feasibility of using radiological diagnostic methods, summarizes existing approaches in the diagnosis and treatment of the most significant nosological forms, and concludes with an overview of the prospects and significance of these methods in the healthcare system.

**Key words:** computer tomography, neonatal pneumonia, newborns, pneumonia, radiology diagnostics, ultrasonography.

*For citation: Turchinskaya IA, Konstantinova LG, Trufanov GE. Radiology diagnostics of neonatal pneumonia. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(1):6-11. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-6-11. EDN: RKWMPG*

Список сокращений: КТ — компьютерная томография, НП — неонатальная пневмония, ОГК — органы грудной клетки, УЗ — ультразвуковой, УЗИ — ультразвуковое исследование.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время патология респираторной системы составляет одну из лидирующих причин неонатальной смертности в мире, где неонатальные пневмонии (НП) являются наиболее тяжелым ее проявлением [1].

По официально опубликованным данным, причиной летальности в раннем неонатальном периоде в 70–80 % случаев являются нарушения дыхания различной этиологии [2]. А распространенность заболеваемости пневмонией среди доношенных новорожденных составляет около 1 % и около 10 % у недоношенных, родившихся с массой тела 1000 граммов и более. Частота врожденных пневмоний среди новорожденных с экстремально низкой массой тела составляет около 25 % [3, 4].

Пневмония — это острое респираторное полиэтиологическое заболевание инфекционного генеза, которое характеризуется воспалением легочной паренхимы и внутриальвеолярной экссудацией. Основными проявлениями пневмонии являются лихорадка, дыхательная недостаточность, локальные физикальные изменения со стороны легких и наличие инфильтративной тени на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК). Поскольку у новорожденных иммунная и дыхательная системы являются незрелыми, их устойчивость к инфекциям такого типа чрезвычайно низкая [4, 5].

Именно поэтому ранняя диагностика неонатальных пневмоний представляется важной задачей, где лучевые методы диагностики, включающие рентгенологические исследования, являются золотым стандартом диагностики, позволяя дифференцировать данную нозологию от иных патологических состояний респираторной системы и своевременно поставить диагноз.

## ОСОБЕННОСТИ ЛУЧЕВОЙ АНАТОМИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ НОВОРОЖДЕННЫХ

За счет того, что новорожденные обладают анатомическими особенностями, лучевая анатомия органов грудной клетки отличается от таковой у взрослых, что важно учитывать при проведении рентгенографического исследования и интерпретации полученных результатов [6].

Размеры и пропорции грудной клетки новорожденных отличаются от грудной клетки детей более старшего возраста и взрослых. Грудная клетка у младенцев относительно короче и шире. Соотношение длины в поперечнике к высоте грудной клетки определяется как конфигурация грудной клетки. У новорожденных это соотношение составляет 1,5–1,8, в то время как у взрослых этот показатель равен примерно 1,0 [7].

Легкие у детей неонатального периода не до конца сформированы и продолжают расти в течение как минимум еще 8 лет после их рождения. Рост происходит в основном за счет увеличения количества и размеров терминальных отделов бронхиального дерева — дыхательных бронхиол и альвеол. Тем самым легочная паренхима у новорожденных на рентгенограмме может выглядеть менее воздушной, а контрастность между структурами легких и окружающими тканями — менее выраженной в сравнении с рентгенограммами детей более старшего возраста и взрослыми [6].

Диафрагма в свою очередь располагается выше, чем у взрослых, на 1 ребро и определяется на рентгенологическом снимке на уровне VIII грудного позвонка справа и IX слева [7].

Нельзя не отметить, что классическая рентгенография ОГК в большинстве случаев делается на глубоком вдохе с задержкой дыхания, так как новорожденные не могут выполнить данное условие, снимок может быть получен в момент выдоха. Но так как у младенцев высокая частота дыхания, то чаще всего рентгенография получается в момент вдоха.

Тень средостения у новорожденных шире, чем у взрослых, преимущественно за счет относительно большой сердечной тени и наличия вилочковой железы в переднем средостении. Характеризуется это увеличенной нормой кардиоторакального индекса (соотношения максимального поперечника тени сердца к максимальному поперечнику грудной клетки) и составляет 0,65.

## КЛАССИФИКАЦИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

В настоящее время существует обширное количество классификаций неонатальных пневмоний. В зависимости от учитываемого фактора выделяют классификации по этиологии, условиям инфицирования, тяжести течения заболевания и рентгенологической картине.

В неонатальном периоде выделяют врожденные (внутриутробные) и приобретенные (постнатальные) пневмонии. Внутриутробные пневмо-

нии по условиям инфицирования подразделяются на пневмонии с трансплацентарным и интранатальным инфицированием. Постнатальные пневмонии в свою очередь делятся на внебольничную, нозокомиальную, вентилятор-ассоциированную и аспирационную [8, 9].

По времени клинических проявлений выделяют ранние и поздние неонатальные пневмонии.

По этиологическим факторам неонатальные пневмонии подразделяют на вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные и смешанные [9].

Все вышеуказанное напрямую влияет на лучевую картину заболевания. По характеру изменений на рентгенограмме неонатальные пневмонии классифицируются на интерстициальные, альвеолярные и смешанные. Исходя из объема патологического поражения выделяют очаговые, очагово-сливные, сегментарные, полисегментарные и долевые (крупозные) пневмонии [10].

## ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Руководствуясь последними клиническими рекомендациями по пневмониям новорожденных, диагноз неонатальной пневмонии ставится на основании клинико-рентгенологических признаков. В связи с тем, что клинические проявления у неонатальных пневмоний неспецифичны и могут определяться у новорожденных с другими респираторными заболеваниями, лучевые методы исследования являются ключевым инструментом в дифференциальной диагностике заболевания, а также в определении типа и объема пневмонии, что важно в прогнозировании дальнейшей тактики лечения [11].

Лучевая диагностика неонатальной пневмонии включает в себя ряд методов, к которым относится ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и рентгенография.

Ультрасонография нормальной легочной ткани невозможна за счет отражения УЗ-лучей от поверхности воздушного легкого с наличием акустического артефакта в виде «хвоста кометы», в связи с этим при сохранной воздушности легочной паренхимы судить о состоянии глубоко расположенных участков легочной ткани при УЗИ не представляется возможным. Однако безвоздушные участки легочной паренхимы визуализируются при ультразвуковом исследовании достаточно выражено. Они характеризуются неровностью контура, неправильностью формы и снижением эхогенности. Из этого следует главное ограничение УЗ-диагностики неонатальных пневмоний — невозможность визуализации

пневмического участка при его неповерхностном (глубоком) расположении относительно позиции датчика [12]. Таким образом, ультрасонографическое исследование у новорожденных с подозрением на неонатальную пневмонию выполняется в большинстве случаев с целью оценки состояния плевры и плевральной полости [13].

Компьютерная томография при диагностике неонатальных пневмоний выполняется в случаях, когда рентгенографическое исследование дает неоднозначный результат и требуется дифференцирование данной нозологии от ряда других заболеваний со схожей рентгеносемиотикой [14]. КТ является более чувствительным методом в диагностике неонатальных пневмоний, так как она позволяет более подробно изучить морфологические изменения в легких, тем самым обеспечивает более всестороннюю и детальную оценку состояния легких [15]. Ограничениями метода является повышенная лучевая нагрузка на пациента, однако существуют современные методики проведения КТ, которые позволяют значительно снизить дозу облучения. Такой методикой является низкодозовая КТ с применением модельной итеративной реконструкции, у которой есть возможность снижения дозы облучения до 70 % в сравнении со стандартными протоколами КТ и сохранения качества получаемого изображения [16]. Компьютерная томография представляет собой важный дополнительный метод для диагностики неонатальных пневмоний, однако не должна использоваться отдельно, без проведения обзорной рентгенографии.

Таким образом, проведение рентгенографического исследования ОГК является первой линией выбора в инструментальной диагностике пневмоний у новорожденных.

## РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА НЕОНАТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

При интерпретации рентгенограммы ОГК младенца оценивается пневматизация легочных полей, интенсивность легочного рисунка, наличие или отсутствие патологической инфильтрации, плеврального выпота. Корни легких у детей раннего возраста, в отличие от взрослых, не визуализируются, так как экранированы сердечной тенью и оценке не подлежат.

Рентгенологическая картина неонатальных пневмоний определяется типом инфильтрации и стадией воспаления [16]:

- интерстициальные пневмонии (интерстициальный тип инфильтрации) наблюдаются при заполнении экссудатом межальвеолярных пространств, альвеолы при этом заполнены воздухом;

- альвеолярные пневмонии (альвеолярный тип инфильтрации) характеризуются заполнением альвеол воспалительным экссудатом;

- смешанный тип инфильтрации: на фоне усиления легочного рисунка отмечаются обширные зоны гиповентиляции, обусловленные заполнением воспалительным экссудатом и альвеол, и межальвеолярных пространств (симптом «матового стекла»).

Изменения на рентгенограммах при неонатальных пневмониях варьируются, могут включать в себя очаговую (редко), ретикулогранулярную инфильтрацию, неоднородную или диффузно сниженную пневматизацию легочной ткани, также может визуализироваться компенсаторная повышенность воздушности легких в зонах, где отсутствует пневмоническая инфильтрация. Важно дифференцировать рентгенологическую картину от схожих состояний при различных респираторных заболеваниях путем комплексного клинико-инструментального обследования новорожденных [1].

Тем не менее, опираясь на данные ранее опубликованных исследований, можно утверждать, что существуют типичные рентгенологические картины воспалительных изменений в легких при неонатальной пневмонии в зависимости от инфицирования определенными возбудителями [17, 18]:

- пневмония, вызванная микоплазмозом, зачастую не имеет характерных рентгенологических признаков, и требуется дообследование методом КТ;
- пневмококковая пневмония характеризуется массивностью поражения и появлением «синдрома утечки воздуха»;
- стафилококковая пневмония может сопровождаться деструкцией легочной ткани;
- клебсиеллезная пневмония часто имеет сливной характер течения (у детей более старшей возрастной группы);
- пневмония, вызванная синегнойной палочкой, характеризуется мультифокальной двусторонней инфильтрацией, которая часто распространяется на все доли легких, быстро приводит к септическому состоянию младенца;
- хламидийная пневмония нередко визуализируется как многофокусная мелкоочаговая инфильтрация;
- легионеллезная пневмония характеризуется одно- или двусторонней очаговой инфильтрацией, которая имеет тенденцию к консолидации в ближайшие 2 суток и распространяется с вовлечением новых сегментов; нередко присутствует ограниченный плевральный выпот;
- вирусные агенты могут вызывать выраженные изменения в базальных отделах легких; также

могут визуализироваться двусторонние сливные инфильтративные изменения, междолевой или плевральный выпот.

У новорожденных и детей раннего возраста значительное изменение рентгенографической картины при пневмонии может произойти в течение нескольких часов, быстро прогрессировать от минимальных изменений в виде усиления и нарушения структурности легочного рисунка (что уже может свидетельствовать о начале интерстициальной инфильтрации) до субтотального поражения легочной ткани.

К характерным рентгенологическим особенностям неонатальных пневмоний можно отнести:

- распространенность патологического процесса в легких;
- часто двустороннее поражение;
- пестроту и разнообразие рентгенологической картины;
- преимущественно интерстициально-альвеолярный тип инфильтрации;
- склонность к генерализации процесса, вплоть до сепсиса;
- медленное разрешение.

Важно отметить, что однозначное отнесение неонатальной пневмонии к определенному типу возбудителя на основании рентгенологической картины не представляется возможным, необходимо подтверждение лабораторными методами диагностики [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика неонатальных пневмоний является важным социально-экономическим аспектом в наше время за счет высокого процента летальности у новорожденных с данной патологией.

Лучевые методы диагностики, прежде всего рентгенологический метод, играют ключевую роль в визуализации неонатальных пневмоний, позволяя диагностировать заболевание на ранней стадии, выявить объем поражения, что определяет дальнейший прогноз тактики лечения пациентов с данной нозологией. Нельзя не отметить важность комплексного и мультидисциплинарного подхода в диагностике неонатальных пневмоний специалистами смежных специальностей.

Однако, несмотря на все преимущества лучевых диагностических методик, существует риск влияния ионизирующего излучения на организм пациентов, что требует более грамотного подхода врачей лечебных специальностей к назначению рентгенологических исследований и выбора

правильных критериев проведения исследования специалистами в области лучевой диагностики. Также это побуждает к доработке старых и созданию новых методик проведения исследований.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kumar CS, et al. Predictors of mortality in neonatal pneumonia: an INCLEN childhood pneumonia study //Indian Pediatrics. 2021. Vol. 58. P. 1040–1045.
2. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В. Пневмонии у новорожденных детей //Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2021. № 3. С. 214–223.
3. Кадилов К.З., Исраилов Р.И. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты диагностики неонатальных пневмоний раннего детского возраста //Re-health journal. 2021. № 1 (9). С. 73–77.
4. Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. WB Saunders, 2022. Vol. 27. No. 3. P. 101345.
5. Pieren DKJ, Boer MC, de Wit J. The adaptive immune system in early life: The shift makes it count // Frontiers in Immunology. 2022. Vol. 13. P. 1031924.
6. Di Cicco M, et al. Structural and functional development in airways throughout childhood: Children are not small adults //Pediatric Pulmonology. 2021. Vol. 56. No. 1. P. 240–251.
7. Завьялов О.В. и др. Дыхательная недостаточность у глубоко недоношенных новорожденных детей: анатомо-физиологические особенности, факторы риска и клинические варианты течения в раннем неонатальном периоде //Врач. 2021. Т. 32. № 4. С. 22–30.
8. Овсянников Д. Ю. и др. Неонатальная пульмонология. 2022.
9. Надеев А.П. и др. Этиологическая и патоморфологическая характеристика врожденной пневмонии //Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 3. С. 52–63.
10. Мардиева Г. и др. Рентгенологическая симптоматика пневмонии у детей раннего возраста // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. 2021. Т. 2. № 3.1. С. 46–49.
11. Авдеев С.Н. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению //Пульмонология. 2022. Т. 32. № 3. С. 295–355.
12. Zhou J, et al. Nanobubble lung ultrasound application in the treatment of neonatal pneumonia // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. 2021. Vol. 21. No. 2. P. 1244–1249.
13. Öktem A, et al. Efficiency of lung ultrasonography in the diagnosis and follow-up of viral pneumonia in newborn //American Journal of Perinatology. 2021. Vol. 40. No. 04. P. 432–437.
14. Das KM, et al. Comparison of chest radiography and chest CT for evaluation of pediatric COVID-19 pneumonia: Does CT add diagnostic value? //Pediatric Pulmonology. 2021. Vol. 56. No. 6. P. 1409–1418.
15. Силин А.Ю. и др. Возможности применения модель-базированных итеративных реконструкций при компьютерной томографии легких //Медицинская визуализация. 2020. Т. 24. № 3. С. 107–113.
16. Султанова А.М., Жетыбаева Г.М. Рентгенологическая картина пневмоний //молодые исследователи на службе обществу и государству. 2023. С. 111–116.
17. Renz DM, et al. Röntgenuntersuchungen des Thorax bei Kindern und Jugendlichen //Zeitschrift für Pneumologie. 2022. Vol. 19. No. 5. P. 296–304.
18. Рыжкова О.В. Пневмония: учебное пособие //ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, кафедра факкультетской терапии. 2022. 64 с.

### Информация об авторах:

Турчинская Ирина Анатольевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Константинова Лариса Геннадьевна, к.м.н., заведующая рентгенологическим отделением Перинатального центра, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

### Authors information:

Turchinskaya Irina A., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Konstantinova Larisa G., PhD, Head of the X-ray Department of the Perinatal Center, assistant of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennadiy E., MD, PhD, professor, chief researcher of the Radiation Diagnostics Research Department, head of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department with the clinic Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616-073.756.8:616.832-004.2

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДИКИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

**Турчинская И. А., Шериев С. Р., Ефимцев А. Ю., Труфанов Г. Е.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Турчинская Ирина Анатольевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: i.turchinskaya@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.12.2023  
и принята к печати 29.12.2023.

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена обзору наиболее перспективных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике рассеянного склероза, как части персонифицированной медицины.

Приводится описание существующей проблемы на данный момент.

Рассматриваются примеры перспективных методик МРТ, которые могут быть внедрены в повседневную диагностическую практику. Обсуждаются вопросы клинической важности и целесообразности использования данных методик.

Обобщаются существующие подходы в диагностике рассеянного склероза.

В заключение представлены перспективы и значимость рассмотренных методик в структуре здравоохранения.

**Ключевые слова:** диагностика, диагностические критерии, МРТ, рассеянный склероз, DWI, FLAIR, SWI.

*Для цитирования:* Турчинская И.А., Шериев С.Р., Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е. Специальные методики МРТ в диагностике рассеянного склероза. Российский журнал персонализированной медицины. 2024; 4(1):12-18. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-12-18. EDN: YLKHPZ

# SPECIAL METHODS OF MAGNETIC RESONANCE IN DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

**Turchinskaya I. A., Sheriev S. R., Efimtsev A. Yu., Trufanov G. E.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Turchinskaya Irina A.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: i.turchinskaya@mail.ru

Received 01 December 2023; accepted  
29 December 2023.

## ABSTRACT

The article is devoted to the review of the most promising MRI techniques in the diagnosis of multiple sclerosis as part of personalized medicine.

A brief description of the current state of the problem is provided.

Examples of promising MR research techniques are considered. The issues of clinical importance and expediency of using these techniques are discussed.

The existing approaches in the diagnosis of multiple sclerosis are summarized.

In conclusion, the prospects and importance of the considered methods in the structure of healthcare are summarized.

**Key words:** diagnosis, diagnostic criteria, DWI, FLAIR, MRI, multiple sclerosis, SWI.

*For citation: Turchinskaya IA, Sheriev SR, Efimtsev AY, Trufanov GE. Special methods of magnetic resonance in diagnosis of multiple sclerosis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(1):12-18. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-12-18. EDN: YLKHPZ*

**Список сокращений:** ВИ — взвешенное изображение, ИП — импульсная последовательность, КВ — контрастное вещество, МР — магнитно-резонансный, МРТ — магнитно-резонансная томография, РС — рассеянный склероз, ЦНС — центральная нервная система, FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) — импульсная последовательность с инверсионным восстановлением и подавлением сигнала от свободной жидкости.

## ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое иммуноопосредованное демиелинизирующее заболевание, вызывающее тяжелое поражение центральной нервной системы (ЦНС), впоследствии приводящее к снижению качества жизни и инвалидизации пациентов [1].

По оценкам экспертов, распространенность рассеянного склероза в мире составляет 2,8 млн человек (35,9 на 100 000 населения), и это число неуклонно растет. Средний возраст пациентов с диагнозом РС составляет 32 года. Таким образом, проблема рассеянного склероза является одной из наиболее острых социально-экономически значимых, так как болеют в основном лица молодого трудоспособного возраста [2].

Причины возникновения РС на данный момент до конца не изучены, однако опубликованные исследования показывают, что данная патология характеризуется наличием генетической предрасположенности, а также связана с вирусными инфекциями, некоторыми факторами риска окружающей среды, недостаточностью витамина D, курением, ожирением и другими факторами [3].

Симптомы рассеянного склероза могут проявляться как в виде незначительной усталости или слабости, так и нарушений мочеиспускания, слепоты, снижения когнитивных функций. Лучевая семиотика РС также широко варьируется, что затрудняет его дифференцировку с рядом неврологических заболеваний [4]. Соответственно, ранняя диагностика РС является важной задачей.

Точность постановки диагноза РС за последние годы значительно повысилась благодаря достижениям в области нейровизуализации, где магнитно-резонансная томография (МРТ) является главным диагностическим методом за счет наибольшей чувствительности и информативности [5].

## ДИАГНОСТИКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В настоящее время невозможно представить диагностику рассеянного склероза без применения

высокотехнологичных методов нейровизуализации, в первую очередь МРТ, применение которой значительно повышает точность и скорость постановки диагноза.

Однако при постановке диагноза РС ориентируются не только на данные МР-исследования, так как в соответствии с международными критериями диагностики РС (критерии McDonald) данный диагноз ставится на основании характерных клинических признаков и комплексной диагностики, включающей проведение МРТ как головного, так и спинного мозга, определение специфического иммуноглобулина G в спинномозговой жидкости методами лабораторной диагностики [6].

Несмотря на наличие большого количества критериев, по-прежнему существуют трудности в дифференциальной диагностике РС с другими заболеваниями центральной нервной системы. Участились случаи выявления атипичной нейровизуализационной картины рассеянного склероза, и, по данным зарубежных публикаций, точное следование критериям McDonald в этом случае может привести к неправильной интерпретации полученных данных, а как следствие — постановке ошибочного диагноза [7].

В связи с этим возникла необходимость пересмотра уже существующих критериев диагностики РС. Действия в этом направлении сначала были предприняты в 2017 году, тогда акцентировалось внимание на важности обнаружения диссеминированных очагов демиелинизации в пространстве и времени при проведении МРТ (пересмотр критериев McDonald) [8]. И в последующем, в 2021 году, группой ученых из MAGNISM-CMSC-NAIMS созданы общие рекомендации диагностики РС, где отмечается важность инновационных усовершенствованных методик МРТ для постановки верного диагноза [9].

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Магнитно-резонансная томография является наиболее эффективным малоинвазивным методом нейровизуализации в диагностике РС, применение которого позволяет выявить очаги демиелинизации в ЦНС различных форм и размеров, даже на этапе бессимптомного течения заболевания [10]. Но, несмотря на высокую диагностическую чувствительность, стандартный протокол МРТ обладает меньшей специфичностью и ограничен в показателях, необходимых для дифференциальной диагностики заболевания и прогнозирования его течения.

Внедрение высокоинформативных усовершенствованных методик МРТ и корректировка проведения ранее применяемых протоколов исследования в клинической практике позволило добиться определенных успехов в диагностике рассеянного склероза [11].

## **СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ МРТ-ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ДИАГНОСТИКЕ РС С УЧЕТОМ ПОСЛЕДНИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ КОНСОРЦИУМА MAGNISM-CMSC-NAIMS 2021 ГОДА**

Большое влияние на выявление изменений в ЦНС при проведении МРТ в диагностике РС оказывают ряд фактов, таких как напряженность магнитного поля томографа, выбор импульсных последовательностей (ИП), толщина срезов, применение контрастного вещества (КВ). Ниже представлены последние рекомендации к проведению МР-исследования при диагностике РС [9].

### **1) Напряженность магнитного поля томографа**

Все больше зарубежных исследований показывает необходимость использования томографов с высокой напряженностью магнитного поля в диагностике РС. Преимуществом такого оборудования является возможность получения изображений с высоким пространственным разрешением. Это позволяет более точно дифференцировать очаги демиелинизации. Также нельзя не отметить высокую скорость сканирования на высокопольном томографе. Для МР-томографов с напряженностью поля в 1,5Т рекомендован уровень соотношения сигнал/шум выше среднего, а пространственное разрешение должно составлять менее чем  $1 \times 1 \text{ мм}^3$  [12].

### **2) Выбор импульсных последовательностей**

Выбор наиболее подходящих ИП при МР-сканировании имеет решающее значение в диагностике РС. Для стандартного протокола рекомендованы к использованию:

- Т2-взвешенная импульсная последовательность в аксиальной плоскости (turbo spin echo или fast spin echo)

На данной ИП очаги демиелинизации характеризуются гиперинтенсивным МР-сигналом. Однако демиелинизация не является единственной причиной повышения сигнала. К такой визуализационной картине могут приводить протекающие в этой зоне поражения вещества мозга, включая отек, аксональное повреждение на ранней стадии формирования очага, асептическое воспаление, глиоз. Следовательно, повышение МР-сигнала

на Т2-взвешенном изображении (-ВИ) не является специфическим признаком РС и требует дополнительных критериев для постановки диагноза.

Также на Т2-ВИ на границе очага демиелинизации и зоны перифокального отека может визуализироваться гипоинтенсивный МР-сигнал в виде узкого кольца. Данная картина характерна для острого процесса и обусловлена активацией макрофагов в зоне инфильтрации.

- Т2-взвешенная импульсная последовательность с инверсионным восстановлением и подавлением МР-сигнала от свободной жидкости (FLAIR — Fluid-attenuated inversion recovery) в аксиальной и сагиттальной плоскостях (предпочтительнее 3D, либо 2D с толщиной срезов  $\leq 3 \text{ мм}$  и без расстояния между срезами)

Преимущество Т2-FLAIR ИП в диагностике РС состоит в возможности подавления МР-сигнала от цереброспинальной жидкости и, тем самым, дифференциации очагов от изменений вещества мозга с иным морфологическим субстратом. Импульсная последовательность FLAIR более чувствительна к обнаружению очагов, расположенных перивентрикулярно, — в таком случае они носят название «пальцы Доусона». Также данная ИП лучше визуализирует очаги в юстакортикальной локализации, в то время как Т2-взвешенные ИП более чувствительны в обнаружении инфратенториальных очагов [13].

- Т1-взвешенные ИП с применением контрастного усиления

Использование парамагнитных контрастных веществ на основе гадолиния играет важную роль при обследовании пациентов с подозрением на рассеянный склероз за счет способности КВ проникать в межклеточное пространство в зонах нарушения гематоэнцефалического барьера. Парамагнитное контрастное вещество повышает МР-сигнал в активных очагах демиелинизации с выраженным отеком на Т1-ВИ. При этом повышение сигнала в норме встречается в области гипофиза, сосудистых сплетений, твердой мозговой оболочки. Важно отметить, что повышение сигнала от «новых» участков демиелинизации в большинстве случаев носит кратковременный характер. «Активность» демиелинизации очагов, а именно нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера в этой зоне, длится в среднем 2–6 недель, что позволяет дифференцировать их с более старыми очагами и оценить степень активности РС [10]. Накопление контрастного вещества очагами РС преимущественно характеризуется сплошным типом, хотя крупные участки демиелинизации могут иметь кольцевидный характер

накопления. Более крупные зоны поражения, особенно те, которые примыкают к боковым желудочкам или расположены субкортикально, могут иметь усиление по типу «открытого кольца» (открытое в сторону, примыкающее к желудочкам или серому веществу), что помогает дифференцировать их от неопластических поражений или абсцессов [11].

Установлено, что пик накопления КВ очагами демиелинизации достигается на 15–30 минутах. То есть начало сканирования после введения контрастного вещества должно начинаться как минимум через 5 минут с момента введения данного препарата [14].

Отдельно хотелось бы отметить, что применение контрастного препарата с концентрацией в 1,0 ммоль гадолиния в большей степени повышает чувствительность МР-исследования с контрастированием для выявления активности очагов демиелинизации в сравнении с использованием КВ с концентрацией в 0,5 ммоль, как на изображениях, полученных сразу после введения препарата, так и на отсроченных изображениях [15].

- Диффузионно-взвешенная МР-последовательность — DWI

Для дифференциальной диагностики активных очагов РС с другими патологическими изменениями ткани головного мозга может использоваться диффузионно-взвешенная МРТ (DWI). Острые демиелинизирующие поражения вещества головного мозга могут характеризоваться высокой интенсивностью МР-сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях и соответствующим снижением измеряемого коэффициента диффузии. «Активные» очаги имеют существенно более высокий коэффициент диффузии в сравнении с хроническими очагами за счет цитотоксического отека и могут иметь ограничение диффузии [1]. Ограниченная диффузия присутствует при острой ишемии, также при абсцессе головного мозга, в некоторых случаях это может помочь в дифференцировке РС. Однако данную последовательность не следует использовать в качестве альтернативы контрастному усилению [9].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МРТ-МЕТОДИКИ В ДИАГНОСТИКЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

В тех случаях, когда стандартный МРТ-протокол не позволяет достоверно определить критерии РС, могут применяться дополнительные МРТ-методики:

- Изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости — SWI

Вены, содержащие дезоксигенированную кровь, а также продукты лизиса крови, метгемоглобин и содержащие железо белки, являются природными парамагнетиками. При проведении МРТ присутствие парамагнетика или суперпарамагнетика в исследуемой ткани не ведет к снижению МР-сигнала на Т2-ИП, однако на импульсной последовательности, взвешенной по магнитной восприимчивости (SWI susceptibilityweighted imaging), ткани с парамагнитными или ферромагнитными свойствами имеют выраженный гипоинтенсивный МР-сигнал [16].

За счет того, что венозная кровь обладает свойствами парамагнетика, а очаги рассеянного склероза обычно локализуются вокруг вен и венул, целесообразно проведение МР-исследования в режиме, взвешенном по магнитной восприимчивости (SWI) с использованием высокопольного томографа [17].

Режим SWI основан на Т2-ИП. При РС изображения, полученные при SWI последовательности, демонстрируют перивенулярное расположение очагов демиелинизации, так называемый симптом центральной вены, позволяя дифференцировать очаг с другими демиелинизирующими, сосудистыми, системными заболеваниями. Особую эффективность в выявлении таких очагов демонстрирует сочетание последовательности SWI и FLAIR [18].

Тем не менее, в связи с малым количеством опубликованных исследований в этой области достоверно утверждать повсеместную необходимость проведения SWI-ИП для определения симптома центральной вены не представляется возможным, однако диагностическая значимость данной методики не вызывает сомнений.

- Импульсная последовательность с инверсией двойного восстановления — DIR

Локализация очагов демиелинизации в коре головного мозга у пациентов с РС является актуальной проблемой в нейровизуализации, поскольку стандартный МРТ-протокол не позволяет этого сделать в большинстве случаев. DIR (double inversion recovery), или инверсия двойного восстановления — импульсная последовательность, которая подавляет интенсивность МР-сигнала от белого вещества головного мозга и цереброспинальной жидкости, тем самым повышая чувствительность МРТ для выявления корковых очагов. Ограничением данной ИП является невозможность различать между собой типы корковых очагов.

- МР-спектроскопия

В случаях, когда диффузные изменения вещества головного мозга не определяются при традиционной МРТ, рекомендовано проведение дополнитель-

ных методик. Протонная МР-спектроскопия — неинвазивный метод МР-исследования, позволяющий определить изменения тканей на биохимическом уровне *in vivo* [10, 19]. То есть выявить заболевание на ранней стадии.

У пациентов с РС при проведении МР-спектроскопии наиболее важным и информативным коррелятом тяжести демиелинизирующего процесса является N-ацетиласпартат. Так, уровень снижения N-ацетиласпартата является маркером аксонального повреждения, а повышение содержания липидов есть результат активности процесса демиелинизации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время методы нейровизуализации, прежде всего, высокопольная МРТ, играют ключевую роль в диагностике различных заболеваний ЦНС, в частности, рассеянного склероза.

Применение современных инновационных методик нейровизуализации, включая высокотехнологичные МРТ-методики, позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях, тем самым предотвратив инвалидизацию пациентов, особенно молодого возраста, что является важным социально-экономическим аспектом.

Однако, по данным многих отечественных и иностранных авторов, несмотря на все имеющиеся в данной области достижения, дифференциальная диагностика РС до сих пор представляет значительные трудности, что побуждает специалистов к работе в мультидисциплинарной команде.

Применение новых методик МРТ будет способствовать получению более качественной и диагностически значимой информации и развитию персонализированного подхода к пациентам в лечении рассеянного склероза.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кротенкова И.А. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза // Академия медицины и спорта. 2021. Т. 2. №. 3. С. 17–24.
2. Walton C, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS // Multiple Sclerosis Journal. 2020. Vol. 26. No. 14. P. 1816–1821.
3. Qian Z, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis from 1990 to 2019: Findings

of global burden of disease study 2019 //Frontiers in Public Health. 2023. Vol. 11. P. 1073278.

4. Boski N, et al. Multiple sclerosis-minimizing errors in radiological diagnosis //Neurology India. 2021. Vol. 69. No. 6. P. 1539.

5. Смирнов В.С. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза. 2023.

6. Капканец Д.В. и др. Признак парамагнитного обода при рассеянном склерозе //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023. Т. 15. №. 4. С. 94–99.

7. Solomon AJ, et al. Challenges in multiple sclerosis diagnosis: Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria //Multiple Sclerosis Journal. 2021. Vol. 27. No. 2. P. 250–258.

8. Filippi M, et al. Performance of the 2017 and 2010 revised McDonald criteria in predicting MS diagnosis after a clinically isolated syndrome: a MAGNIMS study //Neurology. 2022. Vol. 98. No. 1. P. e1–e14.

9. Wattjes MP, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis //The Lancet Neurology. 2021. Vol. 20. No. 8. P. 653–670.

10. Богдан А.А. Изменение функционального состояния вещества головного мозга при рассеянном склерозе по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Санкт-Петербург, 2021.

11. Filippi M, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines //Brain. 2019. Vol. 142. No. 7. P. 1858–1875.

12. De Stefano N, et al. MAGNIMS recommendations for harmonization of MRI data in MS multicenter studies //NeuroImage: Clinical. 2022. Vol. 34. P. 102972.

13. Kolb H, et al. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions //NeuroImage: Clinical. 2022. P. 103194.

14. Saslow L, et al. An international standardized magnetic resonance imaging protocol for diagnosis and follow-up of patients with multiple sclerosis: advocacy, dissemination, and implementation strategies // International journal of MS care. 2020. Vol. 22. No. 5. P. 226–232.

15. Алиханов А.А., Шимановский Н.Л. Фармакоэкономическая оценка применения одномолярного гадолинийсодержащего магнитно-резонансного контрастного препарата по сравнению с полумолярными препаратами для диагностики рассеянного склероза //Вестник рентгенологии и радиологии. 2020. Т. 101. №. 5. С. 306–314.

16. Сашин Д.В. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в режиме Swi

в дифференциальной диагностике глиом (g3-g4) и первичных лимфом головного мозга //Опухоли головы и шеи. 2020. Т. 10. №. 2. С. 38–45.

17. Белов С.Е. и др. Симптом центральной вены при разных заболеваниях и протоколах МРТ-исследования //Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2022. Т. 122. №. 7. Вып. 2. С. 19–26.

18. Meaton I, et al. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis //Multiple Sclerosis Journal. 2022. Vol. 28. No. 14. P. 2212–2220.

19. Barker PB. Brain Pathology in Multiple Sclerosis with High-Field-Strength MR Spectroscopic Imaging //Radiology. 2022. Vol. 303. No. 1. P. 151–152.

#### Информация об авторах:

Турчинская Ирина Анатольевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шериев Султан Русланович, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, ведущий научный сотрудник группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Authors information:

Turchinskaya Irina A., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Sheriev Sultan R., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Aleksandr Yu., PhD, Associate Professor of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department, leading researcher of Radiation Diagnostics Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre. Leading Researcher of the Research Laboratory of Radiation Imaging, Leading Researcher of the Group for Personalized Treatment of Postmastectomy Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Trufanov Gennadiy E., MD, PhD, professor, chief researcher of the Radiation Diagnostics Research Department, head of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616-073.756.8:616.132

## МЕТОДИКА 4D FLOW В ОЦЕНКЕ КРОВОТОКА В АОРТЕ

**Шериев С. Р., Турчинская И. А., Фокин В. А., Рыжков А. В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Шериев Султан Русланович,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава  
России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург;  
Россия, 197341.  
E-mail: sapiensowl@gmail.com

Статья поступила в редакцию 16.11.2023  
и принята к печати 21.12.2023.

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена обзору роли методики 4D FLOW в оценке кровотока восходящего отдела аорты.

Приводится краткий историко-терминологический очерк, а также описание состояния проблемы на данный момент.

Обсуждаются вопросы клинической важности и целесообразности использования данного метода лучевой диагностики. Обобщается процесс сканирования и постпроцессинга изображений.

В заключение обобщены перспективы и значимость рассмотренной методики в структуре здравоохранения.

**Ключевые слова:** аорта, восходящий отдел аорты, коарктация аорты, кровоток, МРТ, МРТ-ангиография, скорость кровотока, фазово-контрастная МРТ, 4D FLOW.

*Для цитирования:* Шериев С.Р., Турчинская И.А., Фокин В.А., Рыжков А.В. Методика 4D FLOW в оценке кровотока в аорте. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(1):19-24. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-19-24. EDN: ZJJHSS

## 4D FLOW IN ASSESSING BLOOD FLOW IN AORTA

**Sheriev S. R., Turchinskaya I. A., Fokin V. A., Ryzhkov A. V.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Sheriev Sultan R.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: sapiensowl@gmail.com

Received 16 November 2023; accepted  
21 December 2023.

### ABSTRACT

The article is dedicated to reviewing the role of the 4D FLOW technique in assessing blood flow in the aorta. A brief historical and terminological overview is provided, along with a description of the current state of the issue. The clinical relevance and appropriateness of using this radiological diagnostic method are discussed. The scanning and image post-processing process is summarized. Finally, the prospects and significance of the reviewed technique in healthcare are outlined.

**Key words:** aorta, aortic coarctation, ascending aorta, blood flow, blood flow velocity, MRI, MRI angiography, phase-contrast MRI, 4D FLOW.

*For citation: Sheriev SR, Turchinskaya IA, Fokin VA, Ryzhkov AV. 4D FLOW in assessing blood flow in aorta. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(1):19-24. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-19-24. EDN: ZJJHSS*

**Список сокращений:** КВ — контрастирующее вещество, МР — магнитно-резонансный, МРТ — магнитно-резонансная томография, T1-ВИ — T1-взвешенное изображение, T2-ВИ — T2-взвешенное изображение.

## ВВЕДЕНИЕ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является неинвазивным и современным методом диагностики. Благодаря сочетанию высокого пространственного и временного разрешений метод МРТ широко используется и в сосудистой хирургии. К преимуществам МРТ исследований относятся: широкая область исследования, возможность оценить анатомическую структуру, а при использовании специальных последовательностей и функциональное состояние тканей. Одной из методик в МРТ являются фазово-контрастные последовательности, позволяющие измерить скорость тока крови [1]. 4D FLOW представляет собой одну из таких методик, которая позволяет оценить не только основные параметры скорости и объема потока крови, но и дополнительные параметры, такие как стресс стенок сосудов, скорость пульсовой волны, перепады давления в сосудах. Это обеспечивает возможность оценить как структурное, так и функциональное состояние аорты [1, 2]. Но, несмотря на свои преимущества, данная методика имеет ряд недостатков: длительное время сканирования, необходимость наличия программного обеспечения, а также операторозависимость [1, 2].

## ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДИКИ 4D FLOW

Исторически интерес к гемодинамическим свойствам аорты проявлялся еще во времена Леонардо да Винчи (1512 г.), который с помощью опытов доказывал турбулентность тока в аорте [18]. Его предположения оказались на удивление точными, что подтвердилось с началом активного применения фазово-контрастных методик МРТ (PC MRI) в конце 1980-х [4], когда количественная визуализация кровотока с помощью двумерной фазово-контрастной МРТ (2D PC-MRI) стала рутинной частью в визуализации сердца и сосудов, так как позволяет оценить регионарный кровоток в сердце и магистральных сосудах [1, 6, 8].

Со временем, с увеличением вычислительных мощностей на стадии сканирования и постпроцессинга удалось объединить несколько 2D-срезов, в результате чего удалось получить 3D-изображения, которые предполагают введение третьего

измерения: объема, что помогло обеспечить более высокое пространственное разрешение [9, 11]. Дальнейшее свое развитие данная методика получила в виде 4D-FLOW, которая увеличивает временное разрешение и способна обеспечить более детальную визуализацию направления и ламинарности тока крови.

## ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Основная особенность фазово-контрастных методик МРТ заключается в том, что изменения фазы сигнала МР вдоль градиента магнитного поля прямо связаны со скоростью кровотока. Этот принцип реализуется с помощью специальных биполярных градиентов, которые кодируют скорость [1, 6, 10, 14]. При использовании данных градиентов выполняются два сканирования с разными фазами сигнала, но с одинаковыми параметрами последовательности, из-за чего можно обнаружить изменения фазы сигнала, связанные с потоком. Вычитание полученных фазовых изображений позволяет удалить фоновую фазу и определить скорость тока крови в сосуде (так называемые карты скорости) [7, 10].

Метод МРТ, ввиду длительности сканирования, достаточно сильно подвержен двигательным артефактам, а стандартные МР-последовательности не способны делать поправку на изменения объема и скорости крови, связанные с сокращениями сердца [11, 12]. В связи с этим, для проведения фазово-контрастных методик необходимо выполнение исследования с ЭКГ-синхронизацией, что дает возможность собирать данные на протяжении нескольких сердечных сокращений и получить серию изображений с высоким временным разрешением (CINE — кинорежим), отображающих динамику пульсирующего кровотока в течение сердечного цикла [12, 13].

## МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ СКАНИРОВАНИЯ

Для проведения методики 4D FLOW предпочтительнее выполнять сканирование на высокопольных МР-томографах с силой магнитного поля 3 Тл, однако есть возможность производить его и на аппаратах с силой магнитного поля 1,5 Тл. Для выполнения исследования обязательным требованием является наличие ЭКГ-синхронизации [14]. Кроме этого, постпроцессинг изображений требует наличия программного обеспечения. На данный момент единственным одобренным в иностранной практике программным обеспечением для кли-

нического применения является модуль для 4D FLOW фирмы Pie Medical Imaging [15].

Сканирование включает три этапа:

1 этап — получение трех серий локализаторов с ЭКГ-синхронизацией, при помощи 2D последовательностей (например — steady-state free precession) [1, 4, 16, 18] в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях.

2 этап — получение сагиттально наклоненных изображений грудной аорты, включая отверстие левого желудочка. Немаловажным фактором в проведении данного этапа исследования является ожидаемая скорость кровотока в сосуде: VENC (velocity encoding) [13], установка которой позволяет получать картинки без артефактов от скорости кровотока. Особенно значим данный фактор у пациентов со стенозом аорты [18], так как в регионах сужения резко возрастает линейная скорость кровотока, а следовательно, и количество артефактов.

Контроль дыхания с использованием навигатора или дыхательного датчика применяется для ми-

нимизации артефактов дыхания. Также возможно проведение исследования на задержке дыхания.

3 этап — получение следующих наборов изображений:

- 1) анатомических изображений аорты;
- 2) взвешенных по магнитуде изображений;
- 3) карт векторов скоростей тока крови по осям  $V_x$ ,  $V_y$  и  $V_z$  [1, 4, 10].

После этого полученные изображения проходят два этапа постпроцессинга в программном обеспечении, а именно: создание 3D модели сосуда и ее корректировка, обработка данных фазово-контрастных изображений и построение объемных 3D карт траектории частиц (рис. 1), стресса стенки (рис. 2) и перепада давления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

4D FLOW — многообещающая методика, позволяющая неинвазивно получить обширный объем данных, всесторонне характеризующих кровотоки

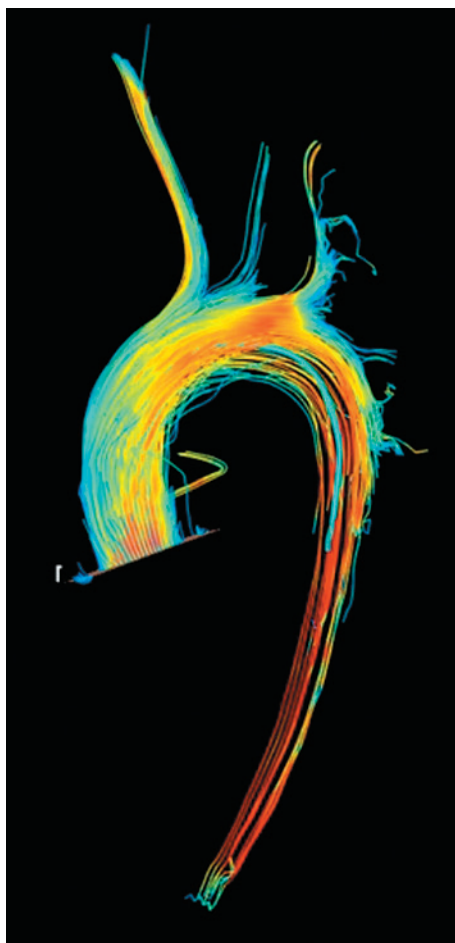


Рис. 1. Траектория частиц

Fig. 1. Particle trajectory

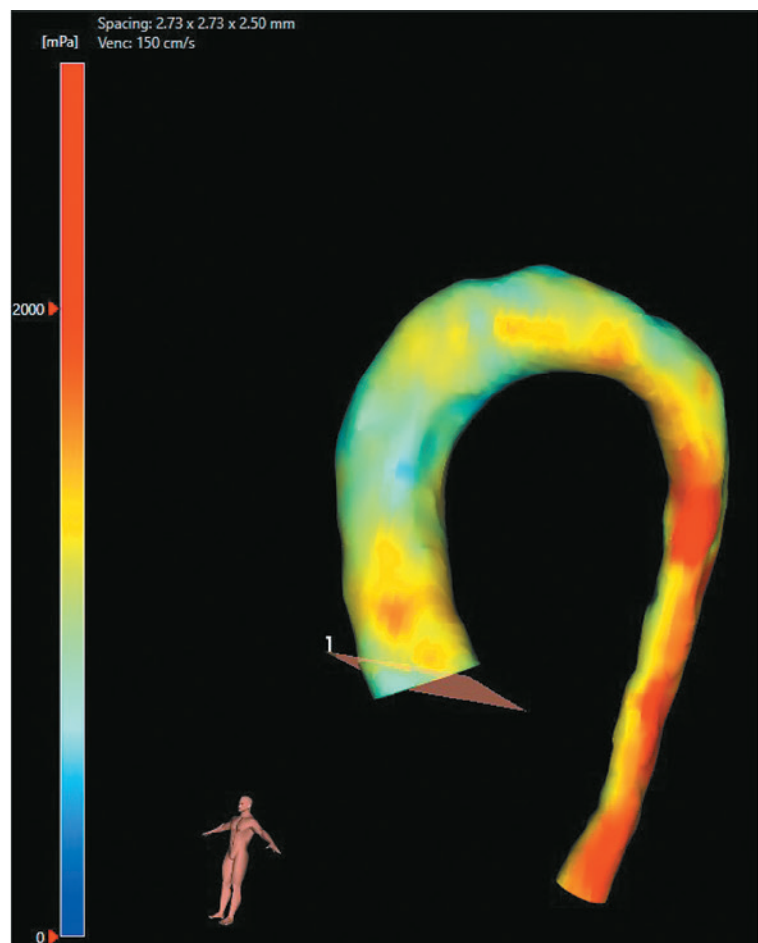


Рис. 2. Аксиальный стресс стенки

Fig. 2. Axial wall stress

в аорте. Полученные данные можно использовать для оценки скорости и ламинарности тока крови, стресса стенки аорты и перепада давления между отделами аорты. Перечисленное, принимая во внимание актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в наше время, позволит более обоснованно подходить к выбору тактики лечения сосудистых заболеваний, а также определять заболевания на ранних этапах и снижать риск преждевременной смертности.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. /The authors declare no conflict of interest.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S, et al. 4D flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012 Nov;36(5):1015–36.
2. Soulat G, McCarthy P, Markl M. 4D flow with MRI. *Annual review of biomedical engineering*. 2020 Jun 4;22:103–26.
3. Garcia J, Capoulade R, Le Ven F, et al. The role of imaging of flow patterns by 4D flow MRI in aortic stenosis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(3):417–427.
4. Soulat G, McCarthy P, Markl M. 4D flow with MRI. *Annual review of biomedical engineering*. 2020 Jun 4;22:103–26.
5. Frydrychowicz A, Wieben O, Niespodzany E, et al. Quantification of thoracic blood flow using volumetric magnetic resonance imaging with radial velocity encoding: in vivo validation. *Investigative Radiology*. 2013;48(12):819–825.
6. Burris NS, Hope MD. 4D flow MRI applications for aortic disease. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2015 Feb 1;23(1):15–23.
7. Gabbour M, Gatehouse P, Schnell S, et al. Valve-related complications following trans-catheter aortic valve replacement: assessment of aortic flow patterns using 4D flow MRI. *European Radiology*. 2016;26(5):1231–1239.
8. Binter C, Knobloch V, Manka R, et al. Segmental aortic wall shear stress in healthy volunteers and patients after aortic valve-sparing surgery: Quantification by 4D flow-sensitive CMR. *European Radiology*. 2013;23(1):225–234.
9. Delles M, Rengier F, Azad Y, et al. Influence of temporal resolution and k-t BLAST acceleration on MR imaging-based noninvasive coronary artery flow profiling using 4D flow MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;34(1):384–395.
10. Frydrychowicz A, Wieben O, Stalder A, et al. Four-dimensional velocity mapping of the hepatic and splanchnic vasculature with radial sampling at 3 tesla: A feasibility study in portal hypertension. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;32(3):545–555.
11. Garg P, Westenberg J, van den Boogaard P, et al. Comparison of fast acquisition strategies in whole-heart four-dimensional flow cardiac MR: Two-center, 1.5 tesla, phantom and in vivo validation study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019;50(4):1216–1226.
12. Stankovic Z, Csateri Z, Deibert P, et al. Assessment of ascending aortic stiffness in hypertensive patients with 4D flow MRI: A feasibility study compared with echocardiography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;47(1):635–643.
13. Gu T, Korosec F, Block W, et al. PC VIPR: A high-speed 3D phase-contrast method for flow quantification and high-resolution angiography. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(4):743–749.
14. Bock J, Frydrychowicz A, Stalder A, et al. 4D phase contrast MRI at 3 T: Effect of standard and blood-pool contrast agents on SNR, PC-MRA, and blood flow visualization. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2010;63(2):330–338.
15. Meckel S, Leitner L, Bonati L, et al. Intracranial artery velocity measurement using 4D PC MRI at 3 T: Comparison with transcranial ultrasound techniques and 2D PC MRI. *Neuroradiology*. 2012;54(6):607–613.
16. Entezari P, Schnell S, Mahadevia R, et al. From unicuspid to quadricuspid: Influence of aortic valve morphology on aortic three-dimensional hemodynamics. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;40(1):134–141.
17. Markl M, Wegent F, Zech T, et al. In vivo wall shear stress distribution in the carotid artery: effect of bifurcation geometry, internal carotid artery stenosis, and recanalization therapy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(6):647–655.
18. Dyverfeldt P, Hope M, Tseng E, et al. Magnetic resonance measurement of turbulent kinetic energy for the estimation of irreversible pressure loss in aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(2):342–352.
19. Малахова М.В., Прохорова Е.А., Куличкин А.С. и др. Диагностика отрыва клапаносодержащего кондуита восходящего отдела аорты и его успешное хирургическое лечение. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021;102(6):383–9.

#### Информация об авторах:

Шериев Султан Русланович, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Турчинская Ирина Анатольевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фокин Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжков Антон Владимирович, заведующий отделением магнитно-резонансной томографии, врач-рентгенолог высшей категории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Authors information:**

Sheriev Sultan R., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Turchinskaya Irina A., resident of the Department of Radiation Diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Fokin Vladimir A., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Radiation diagnostics and medical imaging with the clinic Almazov National Medical Research Centre;

Ryzhkov Anton V., Head of the Magnetic Resonance Imaging Department, radiologist of the highest category, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.34-006.6:612.017

## IDENTIFYING IMMUNOLOGICAL MARKERS FOR BOWEL CANCER

**Bayramova N. S.**

Azerbaijan Medical University, Biochemistry Department, Baku, Azerbaijan

**Corresponding author:**

Bayramova Narmin Shahin,  
Azerbaijan Medical University,  
Samad Vurgun str., 163A, Baku, Azerbaijan.  
E-mail: narmin.bayramova@amu.edu.az

Received 10 January 2024; accepted  
30 January 2024.

### ABSTRACT

The role of immunological processes in the pathophysiology of colorectal cancer has received a lot of attention lately and has been extensively researched. Immune processes are significantly regulated by cytokines and antimicrobial peptides (AMP). Numerous studies have demonstrated the significance of cytokines in the prognosis and surveillance of malignant oncological illnesses. In group II, the blood serum concentration of Calprotectin was found to be greater in 13 patients (92.0 %) and lower in 1 patient (8.0 %) compared to control limits ( $\chi = 24.27$ ,  $p < 0.001$ ). The obtained results show that, in comparison to the control group, the concentration of Calprotectin rises statistically consistently by 3.5 times, with a coefficient of integrity of  $p < 0.001$ . According to the data, there is a statistically significant rise in Calprotectin concentration (3.5 times higher than in the control group) with a p-value of less than 0.001. The average mathematical density of this indicator is  $3.42 \pm 0.48$  pg/ml, the minimum density is 0.7 pg/ml, and the maximum thickness is 6.1 pg/ml.

**Key words:** antimicrobial peptides, calprotectin, CEA, colorectal cancer.

*For citation: Bayramova NS. Identifying Immunological Markers for Bowel Cancer. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(1):25-28. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-25-28. EDN: ZWZKQS*

## ВЫЯВЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАКА КИШЕЧНИКА

**Байрамова Н. Ш.**

Азербайджанский медицинский университет, кафедра биохимии, Баку, Азербайджан

**Контактная информация:**

Байрамова Нармин Шахин,  
Азербайджанский медицинский  
университет,  
ул. Самеда Вургунa, 163A, Баку,  
Азербайджан.  
E-mail: narmin.bayramova@amu.edu.az

Статья поступила в редакцию 10.01.2024  
и принята к печати 30.01.2024.

### РЕЗЮМЕ

В последнее время большое внимание уделяется роли иммунологических процессов в патофизиологии колоректального рака. Иммунные процессы в значительной степени регулируются цитокинами и антимикробными пептидами (AMP). Многочисленные исследования продемонстрировали важность цитокинов в прогнозировании и наблюдении за злокачественными онкологическими заболеваниями. Так, в настоящей работе во II группе было обнаружено, что концентрация кальпротектина в сыворотке крови была выше у 13 пациентов (92,0 %) и ниже у 1 пациента (8,0 %) по сравнению с контрольными значениями ( $\chi = 24,27$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные результаты показывают, что по сравнению с контрольной группой концентрация кальпротектина статистически стабильно повышается в 3,5 раза, при коэффициенте достоверности  $p < 0,001$ . Согласно полученным данным, наблюдается статистически значимое повышение концентрации кальпротектина (в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе) при  $p$ -значении менее 0,001. Средняя математическая плотность этого показателя составляет  $3,42 \pm 0,48$  пг/мл, минимальная плотность — 0,7 пг/мл, а максимальная толщина — 6,1 пг/мл.

**Ключевые слова:** антимикробные пептиды, кальпротектин, колоректальный рак, CEA.

*Для цитирования:* Байрамова Н.Ш. Выявление иммунологических маркеров рака кишечника. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(1):25-28. (In English) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-25-28. EDN: ZWZKQS

One of the most prevalent malignancies worldwide is colorectal cancer (CRC). Beyond the age of fifty, the incidence gradually rises. Its tendency to stay asymptomatic makes early diagnosis challenging. Due to their many similarities, rectal and colon cancer are frequently combined into one category. With about 1.4 million new cases identified in 2012, colorectal cancer ranks third in terms of incidence worldwide. There were 40.1 new instances of colon and rectal cancer for every 100,000 men and women annually. Every 100,000 men and women, there were 14.8 deaths annually. Based on death cases from 2010 to 2014, these rates are age-adjusted. The current research focuses on adenocarcinomas, which are the most common histological form of colon cancer.

In addition to measuring the amounts of these markers in the feces and plasma of patients with colorectal cancer, polyps, and control patients, this study aims to investigate the differences between these groups and the diagnostic utility of these indicators. Furthermore, our goal was to evaluate the correlation between clinicopathologic factors related to cancer and polyps and the levels of CEA and Calprotectin in the plasma and stools. Plasma samples were collected for the working group from 19 controls, 23 polyps, 64 cancer patients, and 16 controls, 8 polyps, and 8 cancer patients' feces.

In the group with colorectal cancer, the male to female ratio was 30/34 and the mean age was between 30 and 81. In the control group, the mean age was between 31 and 56. All patients in the colorectal cancer group had physical exams, urinalysis, chest x-rays, and abdominal ultrasonography. Before receiving any medication to lower Cal levels, blood samples were taken. The collective of the biochemistry department at the Azerbaijan Medical University provided blood samples for the control group. Patients in the control group did not exhibit any imprisonment or systemic or local inflammation. The control group consisted of patients with normal WBC and CRP levels for leukocytes. Age, WBC glucose, lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), and CRP levels of individuals with elevated plasma lipase and amylase were measured. For measuring plasma Cal values, blood samples were taken to biochemical tube and then aliquots of serum were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for assaying.

In the past, the study concentrated on a small number of protein markers, such CEA, as well as several clinical and histological variables. About half of CRC patients have blood levels of the glycoprotein known as carcinoembryonic antigen (CEA), which is implicated in cell adhesion [1, 6]. It is employed in clinical practice and is a well-established prognostic factor. It has been found that preoperative CEA is a significant prognostic factor when analyzing subgroups

of patients (stage I/II). If a recurrence occurs, CEA may increase; the stated sensitivity and specificity are 64 % and 91 %, respectively. Made up of light (MRP 8) and heavy (MRP 14) chains, calprotectin (Cal) S-100 is a 36 kD weight heterodimer that is a member of the calcium binding protein family. It was initially recognized as an antimicrobial protein in granules of neutrophils. Cal forms 60 % of the total cytosolic protein in neutrophils. Yui et al. found that, the reason for the increase was the migration of leucocyte to the site where an inflammation and tissue disruption occurs. It's released from stimulated neutrophils and monocytes during cell death and cell rupture. It's also found in plasma, urine and various body fluids as dissolved, from as well as in the intestinal fluid and stool [3, 4]. Cal levels in serum and various body fluids can be used as a marker of inflammation. The increase of Calpro in colorectal cancer are shown in many studies. The blood samples were centrifuged for 15 minutes at 3000xg. Serum Cal was determined using Cal ELISA Kit (Cat no: CK-E90177), purchased from Eastbio-pharm (China) following the manufacturer's instructions. The Human Cal ELISA was an enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative detection of human Cal. Cal levels were expressed as ng/ml. The limit of detection of Cal was determined to be 20 ng/ml. The intra-assay and inter-assay coefficient variations were  $< 8.1\%$  and  $< 7.6\%$ , respectively. Statistical Analysis in this study, the results of  $p < 0.05$  was accepted for the evaluation of significance. Cal values were significantly higher in adenomatous polyps (AP) cases than in control group ( $p = 0.001$ ), value range from 32 to 490 ng/ml. So far, despite many published recommendations to include new prognostic markers, no consensus has been reached to incorporate any of these in the daily routines. The sensitivities of fecal Calpro in CRC was determined. Fecal occult blood test is a noninvasive test to detect low sensitivity for CRC [5, 6]. Colonoscopy is used for diagnosis and it is uncomfortable, expensive and invasive procedure for patients [2, 7].

The results of our study was shown that the increase of calprotectin is effective in the steps of colorectal carcinogenesis.

According to the findings of our investigation, calprotectin levels can be raised to counteract the progression of colorectal cancer.

ELISA was used to determine the fecal supernatants from extraction and plasma samples. Between controls, polyps, and cancer patients, there was a statistically significant difference in plasma Calpro. The cancer group had substantially higher plasma CEA levels than the control group ( $p = 0.008$ ) and the polyp group ( $p = 0.012$ ). Clinicopathological factors, CEA

levels, and plasma Calpro did not differ from one another. The area under the curve (ROC) for plasma CEA and Calpro differs in the cancer group (0.571) and control group (0.728, 0.571). The dissimilarities in the area under the curve (ROC) between the polyps and cancer groups for plasma CEA and plasma Calprotectin are 0.735 and 0.614, respectively.

Consequently, the only distinguishing sign for colorectal cancer is plasma CEA levels. Calprotectin and plasma CEA are useful in the diagnostic distinction of polyps from colorectal cancer. A potential novel marker for colorectal cancer is fecal calprotectin. Large-scale clinical trials are required to boost the diagnostic usefulness of plasma and fecal indicators.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Akdis M. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in disease// Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. Vol.127, 128739. P. 701–8.
2. Andreas M, Jörg U, Steffen H, et al. Abnormal Carcinoembryonic Antigen Levels and Medullary Thyroid Cancer Progression// Arch Surg. 2007. No. 142(3). P. 289–293.
3. Machens A, Dralle H. Biomarker-Based Risk Stratification for Previously Untreated Medullary Thyroid Cancer// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010. Vol. 95, i. 6. P. 2655–2663.
4. Santhakumar A, Aspinall S, Woods D. A rare case of calcitonin and carcinoembryonic antigen negative medullary thyroid cancer// Endocrine Abstracts. 2011. No. 25. P. 182–9.
5. Duffy MJ, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. Eur J Cancer. 2007. 43(9): 1348–60.
6. Hundt S, Haug U, Brenner H. Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007. 16(10): 1935–53.
7. Yui S, Mikami M, Yamazaki M. Induction of apoptotic cell death in mouse lymphoma and human leukemia cell lines by a calcium binding protein complex, calprotectin, derived from inflammatory peritoneal exudate cells. J Leuk Biol. 1995; 58: 650–658.

### Информация об авторах:

Байрамова Нармин Шахин, ассистент кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет.

### Author information:

Bayramova Narmin S., Professor Assistant, Biochemistry Department, Azerbaijan Medical University.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616-006.484.04

## ВТОРОЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ. ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Скляр С. С.<sup>1</sup>, Воинов Н. Е.<sup>1</sup>, Улитин А. Ю.<sup>1,2</sup>, Мацко М. В.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н. П. Напалкова», поселок Песочный, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Воинов Никита Евгеньевич,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,  
Россия, 191014.  
E-mail: nik\_voin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.11.2023  
и принята к печати 14.12.2023.

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Несмотря на все проводимое лечение, глиобластома рецидивирует как агрессивная и резистентная к терапии опухоль, и пациенты быстро умирают от этих новообразований. Исследование процессов рецидивирования глиобластом и поиск факторов прогноза заболевания должны привести к улучшению показателей выживаемости пациентов с данной патологией. **Цель исследования** — изучение влияния клинических и молекулярно-генетических факторов на медиану второго безрецидивного периода (БРП). **Материалы и методы.** Проанализирован второй БРП у 34 пациентов в возрасте от 28 до 81 года с рецидивирующей глиобластомой. Диагноз устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. В каждом наблюдении изучались такие клинические параметры, как возраст пациента, функциональный статус по шкале Карновского до и после операции, особенности нейровизуализацион-

ной картины, проводимое лечение (степень резекции опухоли, лучевая терапия с темозоломидом или без и количество циклов химиотерапии) и молекулярно-генетические характеристики опухоли (определение уровня экспрессии мРНК генов: MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A). **Результаты.** Из клинико-демографических характеристик на медиану второго БРП оказали влияние возраст пациентов и функциональный статус после операции. Медиана второго БРП оказалась более чем в 2 раза выше в группе пациентов до 50 лет, по сравнению с больными старше 50 лет (18,5 vs 8 нед.). Определена зависимость медианы второго БРП от послеоперационного функционального статуса (по шкале Карновского) ( $p = 0,001$ ). Медиана второго БРП при поражении одной доли головного мозга оказалась в 5 раз выше, чем при распространенном опухолевом процессе, хотя и без статистической достоверности ( $p = 0,09$ , 21,5 vs 4 нед.). Показатели выживаемости были выше при локальном рецидиве, чем при прогрессировании в соседней доле или полушарии. После прогрессирования заболевания ген MGMT утратил свое предиктивное значение. У пациентов с низким уровнем экспрессии гена TOP2A выживаемость оказалась выше, чем при средней и высокой его экспрессии (47,5 vs 3 нед.,  $p = 0,001$ ; 47,5 vs 22,5 нед.,  $p = 0,06$ ). Медиана второго БРП при низком и среднем уровнях экспрессии гена PDGFRA была выше, чем при высоком (29 vs 0 нед.,  $p = 0,04$ ; 21 vs 0 нед.;  $p = 0,05$  соответственно). Максимальные показатели выживаемости были зафиксированы в группе пациентов после тотального и субтотального удаления рецидива опухоли (22 и 18,5 нед.,  $p = 0,05$ ). Проведение химиотерапии второй линии темозоломидом со статистической достоверностью увеличивает медиану второго БРП ( $p = 0,01$ ). **Заключение.** Рецидивирующие глиобластомы отличаются крайне агрессивным течением. Поэтому на первый план выступают такие факторы прогноза, как возраст пациентов, степень резекции опухоли, распространенность опухолевого процесса, степень резекции опухоли и проведение химиотерапии 2 линии. Следует отметить, что ген MGMT при прогрессировании заболевания теряет свое предиктивное значение, в то время как ген TOP2A и ген PDGFRA становятся маркерами прогноза.

**Ключевые слова:** второй безрецидивный период, ген PDGFRA, ген TOP2A, глиобластома.

*Для цитирования:* Скляр С.С., Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Мацко М.В. Второй безрецидивный период у пациентов с глиобластомой. Значение клинических, молекулярно-генетических и терапевтических факторов в прогнозе заболевания. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(1):29-43. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-29-43. EDN: ZVHTFZ

# PROGRESSION-FREE SURVIVAL AFTER FIRST RECURRENCE IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA. SIGNIFICANCE OF CLINICAL, MOLECULAR-GENETIC AND THERAPEUTIC FACTORS IN THE PROGNOSIS OF THE DISEASE

Sklyar S. S.<sup>1</sup>, Voinov N. E.<sup>1</sup>, Ulitin A. Yu.<sup>1, 2</sup>, Matsko M. V.<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg National Research Center for Medical Sciences (Oncological) named after N. P. Napalkov, Pesochny settlement, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

## Corresponding author:

Voinov Nikita E.,  
Polenov Russian Scientific Research  
Institute of Neurosurgery, Mayakovskogo  
str., 12, Saint Petersburg,  
Russia, 191014.  
E-mail: nik\_voin@mail.ru

Received 23 November 2023; accepted  
14 December 2023.

## ABSTRACT

**Relevance.** Despite all the treatment glioblastoma recurs as an aggressive and therapy-resistant tumor, and patients quickly die from these neoplasms. The study of glioblastoma recurrence processes and search for prognostic factors of the disease should lead to the improvement of survival rates of patients with this pathology. **Purpose of the study.** To study the influence of clinical and molecular-genetic factors on the median second recurrence-free period. **Materials and methods.** Progression-free survival after first recurrence in 34 patients aged 28 to 81 years with recurrent glioblastoma was analyzed. The diagnosis was established according to the WHO 2021 classification of CNS tumors. In each observation we studied such clinical parameters as patient's age, functional status according to the Karnovsky scale pre- and postoperatively, peculiarities of neuroimaging picture (prevalence of tumor process, localization of recurrence, tumor volume), conducted treatment and molecular-genetic characteristics of the tumor (determination of mRNA expression level of genes: MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A). **Results.** Among the clinical and demographic characteristics, the median of the survival was influenced by the patients' age and functional status after surgery. The median of the survival was more than 2 times higher in the group of patients under 50 years old, compared to patients over 50 years old (18.5 vs 8 weeks). The dependence of the median of the survival on the post-operative functional status (according to the Karnovsky scale) was determined ( $p = 0.001$ ). The median of the survival in case of a single brain lobe lesion was more than 5 times higher than in case of widespread tumor process, though without statistical reliability

( $p = 0.09$ , 21.5 vs 4 weeks). Survival rates were higher when recurrence was localized within 2 cm of the area of removal of the primary neoplasm. After disease progression, the MGMT gene lost its predictive value. Patients with low expression of the TOR2A gene had a higher survival rate than those with medium and high expression (47.5 vs 3 weeks,  $p = 0.001$ ; 47.5 vs 22.5 weeks,  $p = 0.06$ ). The median of survival was higher than at high levels at low and medium PDGFRA gene expression levels (29 vs 0 weeks,  $p = 0.04$ ; 21 vs 0 weeks;  $p = 0.05$ , respectively). Maximum survival rates were recorded in the group of patients after total and subtotal removal of tumor recurrence (22 and 18.5 weeks,  $p = 0.05$ ). Administration of second-line chemotherapy with temozolomide statistically significantly increased the median of the second BRS ( $p = 0.01$ ). **Conclusion.** Recurrent glioblastomas are characterized by an extremely aggressive course. Therefore, such prognostic factors as patient age, degree of tumor resection, tumor process prevalence, degree of tumor resection and 2nd line chemotherapy come to the forefront. It should be noted that the MGMT gene loses its predictive value during disease progression, while the TOR2A gene and PDGFRA gene become prognostic markers.

**Key words:** glioblastoma, progression-free survival after first recurrence, PDGFRA gene, TOR2A gene.

*For citation: Sklyar SS, Voinov NE, Ulitin AY, Matsko MV. Progression-free survival after first recurrence in patients with glioblastoma. Significance of clinical, molecular-genetic and therapeutic factors in the prognosis of the disease. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(1):29-43. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-29-43. EDN: ZVHTFZ*

**Список сокращений:** БРП — безрецидивный период, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИГХ — иммуногистохимия, ЛТ — лучевая терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХТ — химиотерапия, ЦНС — центральная нервная система.

Более половины (56,1 %) случаев заболевания глиальными опухолями головного мозга приходится на глиобластому, что составляет 14,9 % от всех первичных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Показатели выживаемости пациентов с данной патологией крайне низкие [3–5]. Несмотря на все достижения в области нейроонкологии, продолжительность жизни пациента редко превышает 16 месяцев с момента постановки диагноза [2, 3]. Количество пациентов, которые перешагнули порог выживаемости в 3 года, крайне мало, их доля составляет 19,6 % [3]. При исследовании данной когорты больных было доказано положительное влияние на продолжительность жизни следующих факторов: молодой возраст, тотальная циторедукция при повторной операции, химиотерапия (ХТ) темозоломидом в объеме более 6 циклов,

проведение второй линии ХТ и лучевой терапии (ЛТ) в первой и во второй линиях. Из всех оцениваемых молекулярно-генетических показателей существенное влияние оказал ген MGMT [2, 3, 6].

Однако остается открытым вопрос о прогностической ценности данных факторов в разные периоды заболевания. Всё течение болезни принято делить на безрецидивные периоды (БРП). Выявление факторов прогноза в каждый из БРП может оказать существенное влияние на терапевтическую тактику. Ранее мы уже описывали факторы, влияющие на первый БРП [2, 8–10]. Настоящее исследование посвящено изучению прогностических параметров после первого прогрессирования заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка демографических, клинико-нейровизуализационных, терапевтических, а также молекулярно-генетических факторов на течение заболевания после рецидивирования у пациентов с диагнозом «глиобластома» (по классификации ВОЗ 2021 г.). Второй безрецидивный период рассчитывался с момента повторной операции до верификации повторной прогрессии опухоли. В исследуемую группу вошло 34 пациента (табл. 1). Стоит отметить,

**Таблица 1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование**

**Table 1. Characteristics of patients included in the study**

| Характеристики                                                        | Количество пациентов |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Пол</b>                                                            |                      |
| мужчины                                                               | 14 (41,2 %)          |
| женщины                                                               | 20 (58,8 %)          |
| медиана возраста на момент постановки первичного диагноза             | 47,5 года            |
| <b>Объем поражения</b>                                                |                      |
| 1 доля                                                                | 22 (64,7 %)          |
| более 1 доли (без вовлечения базальных структур)                      | 4 (11,8 %)           |
| поражение базальных структур                                          | 8 (23,5 %)           |
| <b>Локализация</b>                                                    |                      |
| правое полушарие                                                      | 14 (41,2 %)          |
| левое полушарие                                                       | 13 (38,2 %)          |
| оба полушария                                                         | 1 (3 %)              |
| полушария + базальные структуры                                       | 6 (17,6 %)           |
| <b>Объем опухоли (см<sup>3</sup>)</b>                                 |                      |
| до 20 см <sup>3</sup>                                                 | 18 (52,8 %)          |
| 21–50 см <sup>3</sup>                                                 | 8 (23,6 %)           |
| более 51 см <sup>3</sup>                                              | 8 (23,6 %)           |
| <b>Функциональный статус по шкале Карновского перед операцией (%)</b> |                      |
| <= 60                                                                 | 9 (26,5 %)           |
| 70–80                                                                 | 25 (73,5 %)          |
| 90–100                                                                | 0                    |
| <b>Функциональный статус по шкале Карновского после операции (%)</b>  |                      |
| 60–70                                                                 | 18 (52,9 %)          |
| ≥ 80                                                                  | 16 (47,1 %)          |

что все пациенты прошли первую линию специфического противоопухолевого лечения с назначением ХТ темозоломидом в стандартном режиме.

Хирургическое лечение проводилось с разной степенью резекции опухоли. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers) от 2020 года под макроскопически тотальным удалением понимается резекция 95 % опухоли и более, под субтотальным — 80–94 %, частичным — 79–50 % и открытой биопсией считается удаление менее 50 % объема

новообразования. При удалении первичной опухоли ни в одном случае степень циторедукции не была менее 50 %. Объем резекции оценивался по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненной не позднее 12–72 часов после операции.

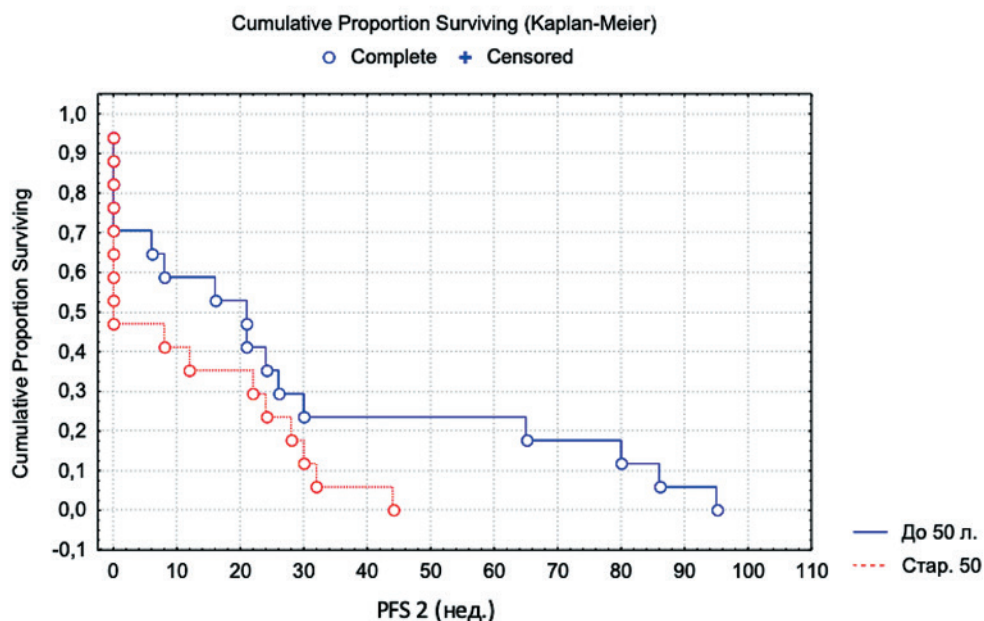
С наступлением рецидива заболевания после повторного оперативного лечения ЛТ или радиохирургию получили 13 пациентов (10 — ЛТ, 3 — гамма-нож/кибер-нож). Возможность назначения повторной ЛТ или радиохирургии определялась временем проведения последнего сеанса терапии

после первой операции, локализацией рецидива, объемом остаточной ткани опухоли и состоянием пациента. При рецидивировании первичной глиобластомы 11 пациентов продолжили получать темозоломид. Доза препарата рассчитывалась согласно общепринятому протоколу (5/23: 150–200 мг/м<sup>2</sup> — дни 1–5; цикл лечения составлял 28 дней). В 9 случаях в качестве второй линии ХТ была назначена схема бевацизумаб + иринотекан (бевацизумаб 10 мг/кг, в/в, дни 1, 15 + иринотекан 125–200 мг/м<sup>2</sup>, в/в, дни 1, 15; цикл 28 дней). Количество циклов варьировало от 4 до 13. Семь больных во второй линии ХТ получили PCV/CV (ломустин 100 мг/м<sup>2</sup>, внутрь, день 1 + винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>, в/в, дни 1, 8 ± прокарбазин 70 мг/м<sup>2</sup>, внутрь, дни 8–21; каждые 6 нед.). При данной схеме количество циклов варьировало от 2 до 6. Число циклов зависело от эффективности лечения. Ответ на проводимую терапию оценивался согласно критериям международной группы RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group) по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением каждые 2 цикла химиотерапии.

Материалом для морфологического (в том числе иммуногистохимического и молекулярно-генетического) исследования являлась опухолевая ткань, полученная во время выполнения хирургического вмешательства. Гистологический диагноз

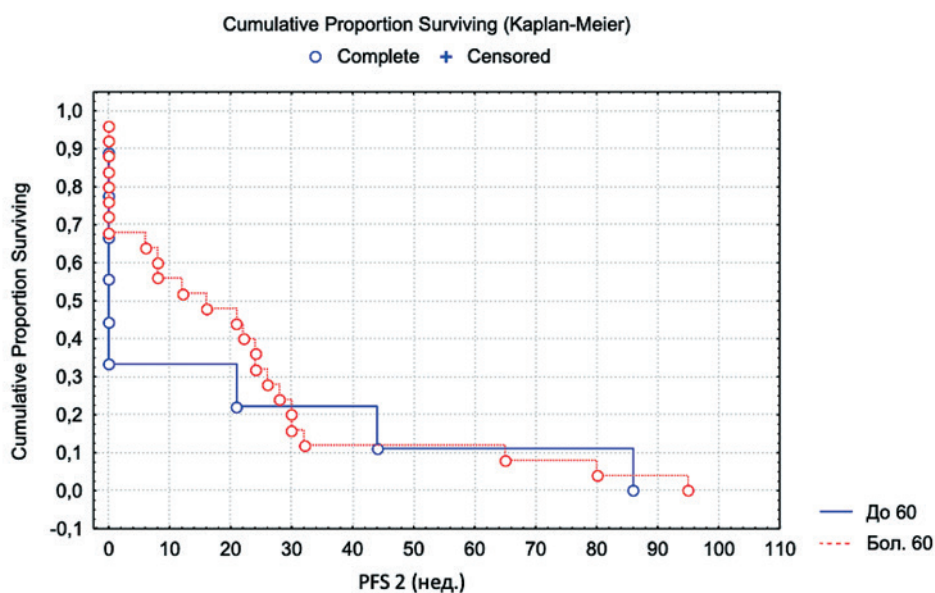
устанавливался в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Окончательный морфологический диагноз ставился после иммуногистохимического исследования (ИГХ) с использованием антител: GFAP (poly, DakoCytomation), IDH1(R132H) (H09, Dianova), Ki-67 (MIB-1, DakoCytomation), Syn (27G12, DakoCytomation), CD99 (12E7, DakoCytomation), NSE (BBS/NC/VI-H14, DakoCytomation). Определение мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) выполнялось при помощи анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA — HighResolutionMeltingAnalysis) с последующим секвенированием ДНК.

У всех пациентов в биопсийном материале опухоли, полученном при удалении рецидива, проводилась оценка экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR DetectionSystem. Экспрессия рассчитывалась как разность между количеством кДНК гена-мишени и гена-рефери:  $\Delta Ct$  (где Ct — Cyclethreshold (относительная экспрессия гена) = Ct (ген-мишень) — Ct (ген-рефери, SDHA). Разделение на низкий, средний и высокий уровни экспрессии производилось ранее на основании анализа выборки из 50 образцов солидных опухолей.



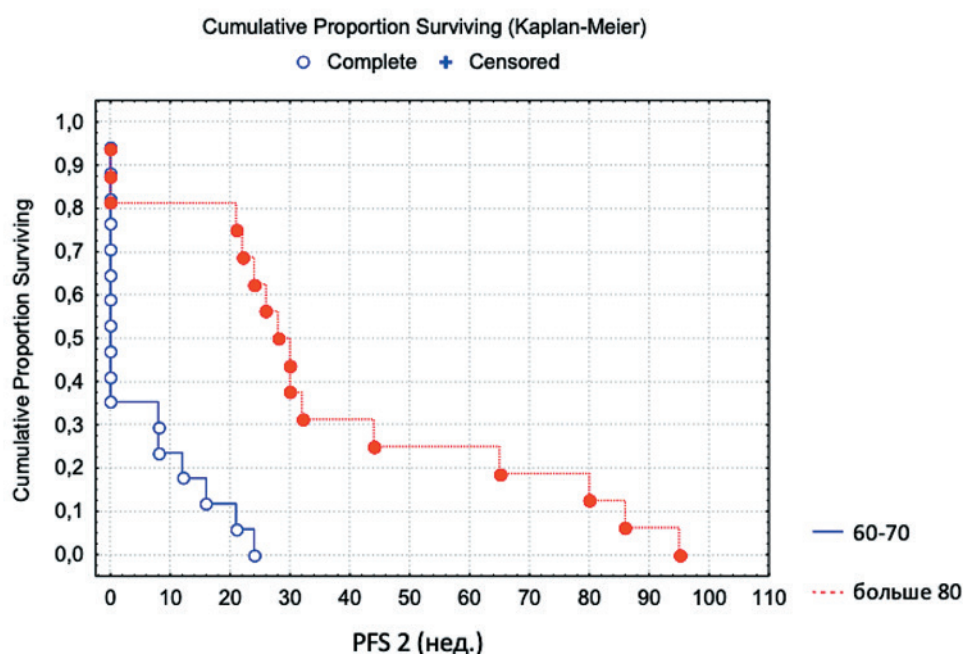
**Рис. 1. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от возраста пациентов ( $p = 0,07$ )**

**Fig. 1. Duration of the second relapse-free period depending on age patients ( $p = 0.07$ )**



**Рис. 2. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от функционального статуса по шкале Карновского перед второй операцией ( $p = 0,25$ )**

**Fig. 2. Duration of the second relapse-free period depending on on the functional status according to the Karnofsky scale before the second operation ( $p = 0.25$ )**



**Рис. 3. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от функционального статуса по шкале Карновского после второй операции ( $p = 0,001$ )**

**Fig. 3. Duration of the second relapse-free period depending on functional status according to the Karnofsky scale after the second operation ( $p = 0.001$ )**

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. BXXR310F964808FA-V). Оценка влияния на медиану первого БРП исследуемых характеристик осуществлялась посредством модуля «анализ выживаемости» (Cox'sF-test и Gehan's Wilcoxon test). Оценка функции выживания проводилась с помощью метода Каплана-Мейера на основе исследования цензурированных данных с определением ее медианы. Все различия считались достоверными при доверительной вероятности не менее 95 % (уровень значимости  $p < 0,05$ ).

### Результаты

На медиану второго БРП оказал влияние возраст пациентов с тенденцией к статистической значимости ( $p = 0,07$ ) (рис. 1).

Медиана второго БРП в группе больных до 50 лет оказалась более чем в 2 раза выше, чем у пациентов старше 50 лет (18,5 vs 8 нед.).

Далее был проведен анализ влияния функционального статуса по шкале Карновского, определяемого перед и после второй операции, на медиану второго безрецидивного периода (рис. 2 и 3).

Несмотря на то, что статистически достоверного влияния предоперационного функционального статуса на длительность второго БРП получено не было ( $p = 0,25$ ), медиана БРП при функциональном показателе более 70 % была на 11 недель (2,5 мес.) выше, чем в группе пациентов с функциональным статусом 60 % и ниже (16 vs 5 нед.).

Медиана второго БРП в группе пациентов с послеоперационным функциональным статусом 70 баллов и менее оказалась на 29 нед (6,6 мес.) ниже, чем при функциональном статусе 80 баллов и выше (0 vs 29 нед.) со статистической значимостью ( $p = 0,001$ ).

При оценке нейровизуализационных характеристик отмечено, что в 85,3 % случаев (29/34) рецидивы были локальными (в пределах 2 см от зоны удаления первичной глиобластомы), в 14,7 % (5/34) — дистантными (в соседней доле или полушарии от зоны резекции первичной опухоли) (рис. 4).

Медиана второго БРП на 13,5 недели оказалась выше при прогрессировании опухоли локально (в пределах 2 см от зоны удаления первичного новообразования), чем при рецидиве в соседней

**Таблица 2. Уровни экспрессии мРНК генов MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A в материале от второй операции**

**Table 2. Levels of mRNA expression of the genes MGMT, VEGF, PDGFRA,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, TOP2A in material from the second operation**

| ген (число пациентов)          | уровень экспрессии | частота встречаемости |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------|
| MGMT<br>(n=34)                 | низкий             | 22 (64,7%)            |
|                                | высокий            | 12 (35,3%)            |
| VEGF<br>(n=34)                 | низкий             | 5 (14,7%)             |
|                                | средний            | 12 (35,3%)            |
|                                | высокий            | 17 (50%)              |
| PDGFRA<br>(n=30)               | низкий             | 8 (26,7%)             |
|                                | средний            | 14 (46,6%)            |
|                                | высокий            | 8 (26,7%)             |
| $\beta$ -tubulin III<br>(n=29) | низкий             | 0 (0%)                |
|                                | средний            | 11 (38%)              |
|                                | высокий            | 18 (62%)              |
| ERCC-1<br>(n=30)               | низкий             | 3 (10%)               |
|                                | средний            | 17 (56,7%)            |
|                                | высокий            | 10 (33,3%)            |
| TOP2A<br>(n=32)                | низкий             | 8 (25%)               |
|                                | средний            | 18 (56,2%)            |
|                                | высокий            | 6 (18,8%)             |

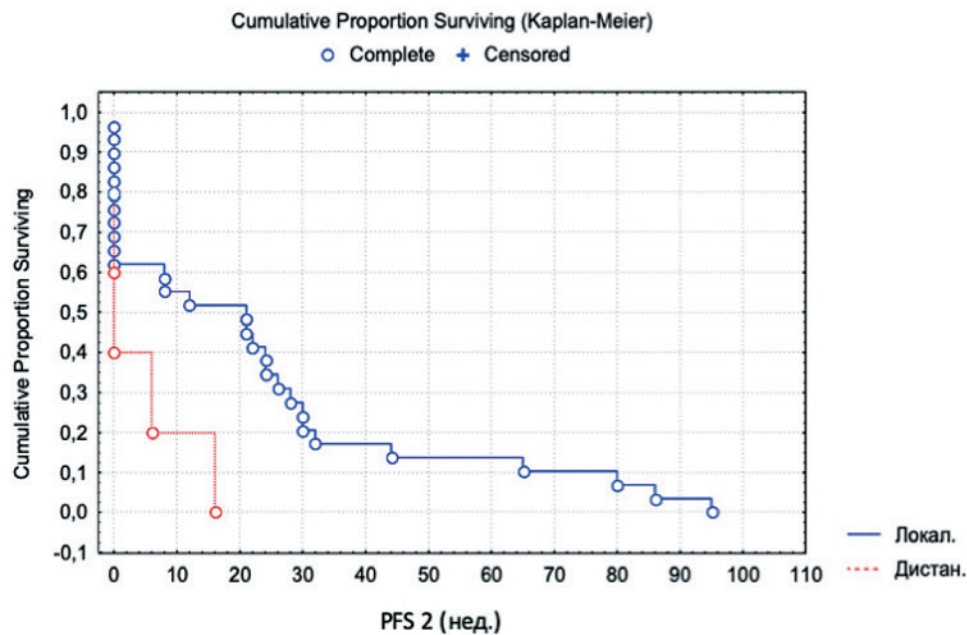


Рис. 4. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от локализации рецидива глиобластомы ( $p = 0,07$ )

Fig. 4. Duration of the second relapse-free period depending on depending on the location of glioblastoma recurrence ( $p = 0.07$ )

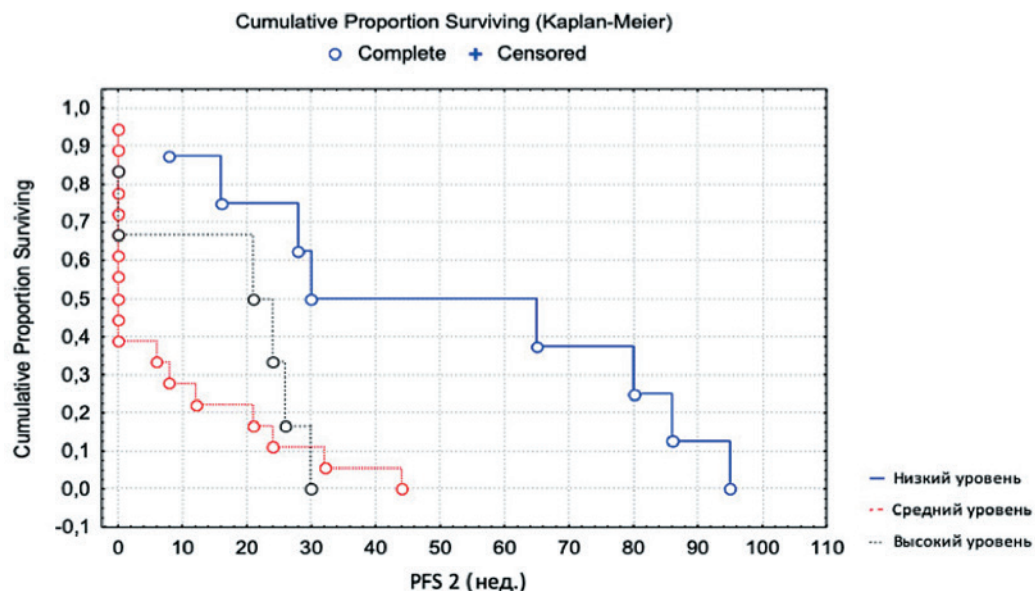


Рис. 5. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от уровня экспрессии гена TOP2A (низкий vs средний  $p = 0,001$ ; низкий vs высокий  $p = 0,06$ )

Fig. 5. Duration of the second relapse-free period depending on the level TOP2A gene expression (low vs medium  $p = 0.001$ ; low vs high  $p = 0.06$ )

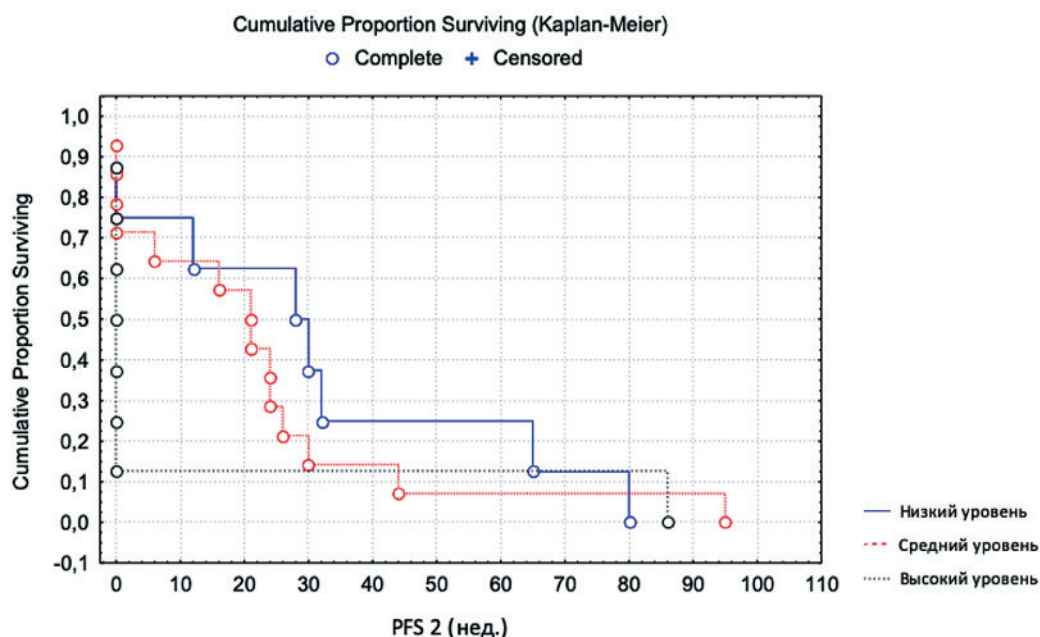


Рис. 6. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от уровня экспрессии гена PDGFRA (низкий vs высокий  $p = 0,04$ ; средний vs высокий  $p = 0,05$ )

Fig. 6. Duration of the second relapse-free period depending on the level PDGFRA gene expression (low vs high  $p = 0.04$ ; medium vs high  $p = 0.05$ )

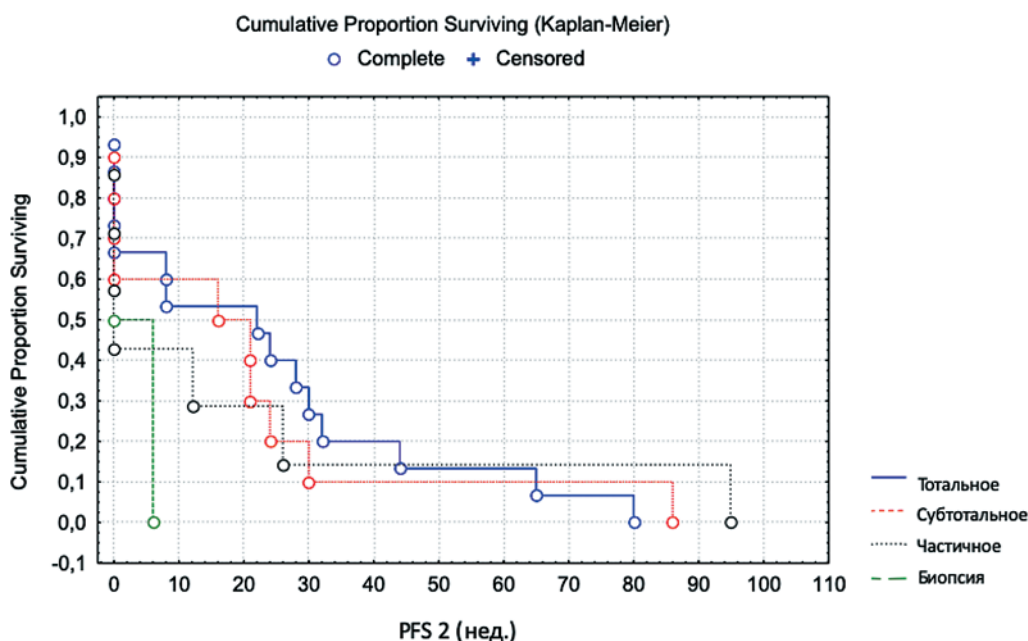


Рис. 7. Длительность второго безрецидивного периода в зависимости от степени резекции опухоли при проведении повторного хирургического лечения (тотальное vs биопсия  $p = 0,04$ ; субтотальное vs биопсия  $p = 0,05$ ; тотальное vs частичное  $p = 0,05$ ; тотальное vs субтотальное  $p = 0,4$ )

Fig. 7. Duration of the second relapse-free period depending on the degree tumor resection during repeated surgical treatment (total vs biopsy  $p = 0.04$ ; subtotal vs biopsy  $p = 0.05$ ; total vs partial  $p = 0.05$ ; total vs subtotal  $p = 0.4$ )

доле или полушарии, графики БРП близки к достоверным различиям ( $p = 0,07$ ).

Проведена оценка зависимости медианы второго БРП от распространенности опухолевого процесса после рецидива. Медиана второго БРП при поражении одной доли головного мозга оказалась более чем в 5 раз выше, чем при распространенном опухолевом процессе, хотя и без статистической достоверности ( $p = 0,09$ , 21,5 vs 4 нед.). Объем поражения статистически значимого влияния на медиану второго БРП не оказал ( $p = 0,97$ ).

Уровни экспрессии мРНК генов MGMT и VEGF в материалах от второй операции были определены у всех пациентов (34/34), в гене PDGFRA — у 88,2 % больных (30/34),  $\beta$ -tubulin III — у 85,3 % (29/34), ERCC-1 — у 88,2 % (30/34) и TOP2A — у 94,1 % (32/34) (табл. 2).

Активность гена MGMT преимущественно была на низком уровне (64,7 %, 22/34). Уровень экспрессии гена VEGF в половине случаев был высоким (50 %, 17/34). Экспрессия генов PDGFRA, ERCC-1 и TOP2A чаще регистрировалась на среднем уровне (46,6 %, 14/30; 56,7 %, 17/30; 56,2 %, 18/32). В большинстве случаев экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III определялась на высоком уровне (62 %, 18/29).

Проведен анализ зависимости второго БРП от уровней экспрессии исследуемых генов. Длительность второго БРП оказалась больше у пациентов с высокой экспрессией гена MGMT, чем у больных с низкой активностью гена (16,5 vs 7 нед.,  $p = 0,09$ ). Полученные результаты можно объяснить более радикальным удалением опухоли у больных в группе с высокой экспрессией гена MGMT. Статистической зависимости медианы второго БРП от уровня экспрессии генов VEGF,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1 получено не было ( $p = 0,18$ ,  $p = 0,26$ ,  $p = 0,91$  соответственно).

Отдельно была изучена роль гена TOP2A (рис. 5). Были получены статистически достоверные различия.

У пациентов с низким уровнем экспрессии гена TOP2A выживаемость оказалась выше, чем при средней (47,5 vs 3 нед.,  $p = 0,001$ ) и высокой его экспрессии (47,5 vs 22,5 нед.,  $p = 0,06$ ).

Также изучена медиана второго БРП при разном уровне экспрессии гена PDGFRA (рис. 6).

Показатели выживаемости при низком и среднем уровнях экспрессии гена были выше, чем при высоком (29 vs 0 нед.,  $p = 0,04$ ; 21 vs 0 нед.,  $p = 0,05$  соответственно).

Медиана второго БРП со статистической достоверностью была выше при тотальном и субтотальном удалении рецидива опухоли в сравнении

с биопсией (22 vs 0 нед. и 18,5 vs 0 нед.;  $p = 0,04$  и  $p = 0,05$  соответственно) (рис. 7).

Также отмечена более высокая медиана второго БРП после тотальной резекции опухоли по сравнению с частичной (22 vs 10 нед.,  $p = 0,05$ ). Медианы второго БРП между группами тотального и субтотального удаления отличались на 4,5 нед. (22 vs 18,5 нед.,  $p = 0,4$ ).

Химиотерапию второй линии получили 27 пациентов (79,4 %, 27/34). Из них 11 больных продолжили лечение темозоломидом, в 9 случаях во второй линии использовалась схема бевацизумаб + иринотекан и в 7 — PCV/CV. Из 11 пациентов, которые во второй линии получили химиотерапию темозоломидом, 6 больных прошли до 3 циклов и 5 — более 4 циклов. Медиана второго БРП в зависимости от проводимой химиотерапии представлена в таблице 3.

Проведение химиотерапии второй линии темозоломидом (более 3 циклов) или по другим схемам (PCV/CV, бевацизумаб + иринотекан) со статистической достоверностью увеличивает медиану второго БРП ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,01$  соответственно). При сравнении продолжительности жизни больных, которые получили менее интенсивную терапию темозоломидом (до 3 циклов), с таковой у пациентов с числом циклов более 4 также были получены статистически значимые различия ( $p = 0,047$ ).

Отдельно рассмотрена группа пациентов, которые после рецидива продолжили получать темозоломид (табл. 4).

Ни у одного пациента с низким уровнем экспрессии гена MGMT ( $n = 8$ ) не был зарегистрирован объективный ответ на проводимую терапию, и в 4 случаях из 8 на первом контрольном МРТ головного мозга зафиксирован продолженный рост опухоли. Стабилизация на фоне лечения темозоломидом наблюдалась только у 1 пациента с низкой активностью гена.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирование глиобластомы неизбежно. Благодаря небольшому количеству проведенных исследований, уже возникает понимание, что опухоль эволюционирует, первичная и рецидивирующая глиобластомы обладают различными не только морфологическими, но и молекулярно-генетическими чертами [2, 7–15]. Таким образом, перед нейроонкологическим сообществом встал актуальный вопрос о выявлении факторов прогноза после прогрессирования и определении возможностей влияния на рост опухоли.

**Таблица 3. Медиана второго безрецидивного периода в зависимости от проводимой химиотерапии второй линии**

**Table 3. Median of the second relapse-free period depending on the procedure second line chemotherapy**

| химиотерапия 2-ой линии/число пациентов |                        | медиана второго БРП (недели) |
|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| темозоломид (n=11)                      | до 3 циклов            | 2                            |
|                                         | более 4 циклов         | 32                           |
| другая химиотерапия (n=16)              | бевацизумаб+иринотекан | 21,5                         |
|                                         | PCV                    |                              |
| не получали терапию (n=7)               |                        | 0                            |

**Таблица 4. Результаты проведения химиотерапии темозоломидом второй линии с учетом уровня экспрессии гена MGMT**

**Table 4. Results of second-line temozolomide chemotherapy taking into account the level of MGMT gene expression**

| №  | экспрессия мРНК гена MGMT (DCt) (2 оп) | ХТ 2 линия (Тем), число циклов | 2-й БРП (нед) | ответ на ХТ |
|----|----------------------------------------|--------------------------------|---------------|-------------|
| 1  | выс                                    | 2                              | 0             | нет РО      |
| 2  | выс                                    | 4                              | 30            | нет РО      |
| 3  | выс                                    | 6                              | 80            | нет РО      |
| 4  | низк                                   | 2                              | 21            | ПР          |
| 5  | низк                                   | 2                              | 0             | ПР          |
| 6  | низк                                   | 2                              | 0             | ПР          |
| 7  | низк                                   | 3                              | 0             | нет РО      |
| 8  | низк                                   | 2                              | 0             | ПР          |
| 9  | низк                                   | 4                              | 44            | нет РО      |
| 10 | низк                                   | 4                              | 24            | нет РО      |
| 11 | низк                                   | 7                              | 32            | нет РО      |

Примечание: выс — высокая, низк — низкая, Тем — темозоломид, нет РО — нет резидуальной опухоли, ПР — продолженный рост, нед — недели, 2 оп — 2 операция

В то время как при первом БРП на лидирующие позиции в качестве маркеров прогноза выступают особенности молекулярно-генетического статуса, в частности уровень экспрессии гена MGMT, при прогрессировании глиобластомы возрастает значимость клиническо-нейровизуализационных характеристик. По нашим данным, медиана второго БРП у па-

циентов в возрасте до 50 лет оказалась выше, чем у больных старше 50 лет с тенденцией к статистической значимости ( $p = 0,07$ , 18,5 vs 0 нед.). Также было отмечено, что при поражении одной доли головного мозга рецидивирующей опухолью выживаемость пациентов была в 5 раз выше, чем при более распространенном опухолевом процессе ( $p = 0,09$ , 21,4 vs

4 нед.). Также в нашем исследовании был проведен анализ зависимости второго БРП от локализации рецидива. По данным литературы, в 70–88 % рецидивы глиобластомы возникают в месте удаленной опухоли (в пределах 2 см от края резекции) [15]. Мы получили такие же результаты: локальные рецидивы были зарегистрированы в 85 % случаев (29/34). Согласно результатам нашего исследования, медиана второго БРП при локализации опухоли в зоне первоначальной операции была выше более чем в 5 раз, по сравнению с таковой у больных с дистантными рецидивами ( $p = 0,07$ , 16,5 vs 3 нед.).

Анализируя влияние молекулярно-генетических характеристик на медиану второго БРП, мы не получили зависимости выживаемости пациентов от экспрессии генов VEGF,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1 ( $p = 0,18$ ,  $p = 0,26$  и  $p = 0,91$  соответственно). Было отмечено, что второй БРП во всей когорте пациентов, как ни парадоксально, был выше при высокой экспрессии гена MGMT (16,5 vs 7 нед.). Впервые в нашем исследовании было выявлено влияние на медиану второго БРП уровней экспрессии генов TOP2A и PDGFRA. Длительность второго БРП при низкой экспрессии гена TOP2A оказалась выше, чем при высокой ( $p = 0,001$ , 47,5 vs 3 нед.) и при средней его экспрессии ( $p = 0,06$ , 47,5 vs 22,5 нед.). Необходимо отметить, что по результатам нашего исследования, после прогрессирования заболевания ни у одного пациента с низкой экспрессией гена TOP2A не было выявлено продолженного роста опухоли при проведении первого контрольного МРТ головного мозга. Медиана второго БРП при высоком уровне экспрессии гена PDGFRA оказалась ниже, чем при низкой и средней его активности (0 vs 29 и 21 нед.,  $p = 0,04$  и  $p = 0,05$ ). Таким образом, впервые были выявлены два новых прогностических маркера после рецидивирования глиобластомы — это гены TOP2A и PDGFRA.

Следует признать, что лечение пациентов с рецидивирующей глиобластомой является существенной проблемой в современной нейроонкологии. Пока еще остается открытым вопрос о необходимости повторного хирургического лечения, единого мнения нет [12, 13]. Но уже четко сформировалось понимание, что при удалении рецидивирующей глиобластомы объем циторедукции опухоли играет одну из ключевых ролей в выживаемости пациентов [16–19]. По результатам нашего исследования выявлено влияние степени резекции опухоли на длительность второго БРП: с увеличением объема удаления опухоли повышалась и выживаемость пациентов (тотально — 22 нед., субтотально — 18,5 нед., частично — 10 нед., биопсия — 0 нед.).

Целесообразность назначения повторной лучевой терапии, которая дает достаточно поздний эффект, еще пока остается дискуссионной [16–18]. По мнению многих исследователей, повторная ЛТ способствует более длительному безрецидивному периоду [20–25]. В нашем исследовании пациенты, которые не прошли повторную лучевую терапию, имели противопоказания для назначения этого метода лечения (в первую очередь, короткий период от момента окончания последнего сеанса радиотерапии в первой линии), поэтому провести адекватный анализ влияния повторной радиотерапии на медиану второго БРП было невозможно.

В настоящее время не возникает сомнений в необходимости лекарственной противоопухолевой терапии при прогрессировании заболевания. Однако остается открытым вопрос — какую схему второй линии химиотерапии выбрать? Согласно современным стандартам лечения рекомендуется назначение пациентам схемы бевацизумаб + иринотекан, хотя есть и другие варианты — продолжение лечения темозоломидом или схема PCV. В нашем исследовании химиотерапию при прогрессировании заболевания получили 27 пациентов, из них 11 продолжили получать темозоломид. Проведение химиотерапии второй линии препаратом темозоломидом объемом более 4 циклов или другими схемами (PCV/CV или бевацизумаб + иринотекан) со статистической достоверностью увеличило медиану второго БРП ( $p = 0,001$ , 32 vs 0 нед.;  $p = 0,01$ , 21,5 vs 0 нед.). Важно отметить, что на длительность второго БРП влияла интенсивность терапии. Медиана второго БРП пациентов, которые получили более 4 циклов темозоломида во второй линии, составила 32 недели и оказалась выше, чем в случае менее интенсивной терапии ( $p = 0,047$ , 32 vs 2 нед.). Отметим, что ни у одного больного с низкой активностью гена MGMT в материалах от второй операции, продолжившего получать темозоломид после прогрессирования заболевания, не был зарегистрирован объективный ответ. В современной литературе существует значительное число исследований, подтверждающих потерю предиктивной роли гена MGMT при прогрессировании заболевания [26–28]. Второй БРП при проведении лекарственной терапии по схеме бевацизумаб + иринотекан оказался на 10,5 недели короче, чем при лечении темозоломидом объемом свыше 4 циклов (32 vs 26 нед.), но более чем в 3 раза выше по сравнению с медианой второго БРП при назначении схемы PCV (26 vs 8 нед.).

На основании данных нашего исследования можно сделать вывод, что рецидивирующая глиобластома изменяет свои генетические характеристики с возникновением новых мутаций и изменением

экспрессии генов. При прогрессировании заболевания единственный общепризнанный предиктивный биомаркер (ген MGMT) теряет свою значимость, в связи с чем возрастает влияние таких факторов, как возраст пациентов, локализация рецидива глиобластомы и объем поражения головного мозга, а также степень циторедукции опухоли. Помимо этого, были выявлены два новых прогностических маркера, влияющих на длительность БРП при рецидивировании глиобластомы — гены TOP2A и PDGFRA. Ранее в литературе роль этих генов при прогрессировании заболевания не описывалась.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. / *Neuro Oncol.* 2019;21(5):1–100.
2. Matsko MV, Sklyar SS, Ulitin AYU, et al. Changes in the mgmt gene expression in patients with primary glioblastoma after relapse. Influence of clinical characteristics and mgmt expression on survival of patients. / *Siberian journal of oncology.* 2021;20(3):5–17. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17> In Russian [Мацко М.В., Скляр С.С., Улитин А.Ю. и др. Изменение уровня экспрессии гена MGMT у пациентов с первичной глиобластомой после рецидива. Влияние клинических характеристик и экспрессии гена MGMT на продолжительность жизни больных. / *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(3):5–17]. DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-5-17.
3. Matsko MV, Matsko DE, Volkov NM, et al. Morphologic and molecular features of primary glioblastoma in patients surviving more than 3 years. / *Siberian journal of oncology.* 2019;18(3):34–44. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-34-44> In Russian [Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М. и др. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни. / *Сибирский онкологический журнал.* 2019;18(3):35–44].
4. Zabrodskaya YuM, Sidorin VS, Nikolaenko MS, et al. Tumor progression of diffuse median glioma with H3 K27 alteration from pilocytic astrocytoma to glioblastoma. / *Arkhiv Patologii.* 2022;84(6):40–46. <https://doi.org/10.17116/patol20228406140> In Russian [Забродская Ю.М., Сидорин В.С., Николаенко М.С. и др. Опухолевая прогрессия диффузной средин-
- ной глиомы с альтерацией H3 K27 от пилоцитарной астроцитомы до глиобластомы. / *Архив патологии.* 2022;84(6):40–46].
5. Ramensky VV, Ulitin AYU, Kalmens VYa, et al. T2/FLAIR “mismatch” sign as a neuroimaging marker of the genetic profile of low-grade gliomas. / *Russian neurosurgical journal prof. A. L. Polenova.* 2023;15(2):81–87. In Russian [Раменский В.В., Улитин А.Ю., Кальменс В.Я. и др. Знак «несоответствия» T2/FLAIR как нейровизуализационный маркер генетического профиля глиом низкой степени злокачественности. / *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2023;15(2):81–87]. DOI 10.56618/2071–2693\_2023\_15\_2\_81.
6. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. Mgmt gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. / *N. Engl. J. Med.* 2005;352:997–1003. DOI:10.1056/NEJMoa043331.
7. Улитин А.Ю., Мацко Д.Е., Олюшин В.Е. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга / СПб: Синтез Бук, 2014.
8. Sklyar SS, Matsko MV. Influence of clinical and molecular genetic characteristics on the first relapse-free period in patients with glioblastoma in the era of modern chemoradiotherapy. / *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2022;2(4):23–34. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-4-23-34> In Russian [Скляр С.С., Мацко М.В. Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на первый безрецидивный период у пациентов с глиобластомой в эру современной химиолучевой терапии. / *Российский журнал персонализированной медицины.* 2022; 2(4): 23–34].
9. Kukanov KK, Voinov NE, Peskov VA, et al. Hemorrhagic complications during stereotactic biopsy of brain tumors. / *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2023;3(3):24–37. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-3-24-37> In Russian [Куканов К.К., Воинов Н.Е., Песков В.А. и др. Геморрагические осложнения при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. / *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023; 3(3):24–37]. DOI 10.18705/2782-3806-2023-3-3-24-37. – EDN UWZBBW.
10. Sklyar SS, Ulitin AYU, Matsko MV, et al. Effect of the degree of resection on the first and second relapse-free period of patients with primary glioblastoma in the era of modern chemoradiotherapy / *Russian neurosurgical journal prof. A. L. Polenova.* 2021; 13(2): 125–132. In Russian [Скляр С.С., Улитин А.Ю., Мацко М.В. и др. Влияние степени резекции на первый и второй безрецидивный период у пациентов с первичной глиобластомой в эру современной химиолучевой терапии. / *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова.* 2021;13(2):125–132].

11. Andor N. EXPANDS: expanding ploid and allele frequency on nested subpopulations / *Bioinformatics*. 201. Vol. 30. No. 1. P. 50–60.
12. Marucci G. Pathological spectrum in recurrences of glioblastoma multiforme / *Pathologica*. 2015. Vol. 107. No. 1. P. 1–8.
13. Kim H, Zheng S, Amini SS, et al. Whole-genome and multisector exome sequencing of primary and post-treatment glioblastoma reveals patterns of tumor evolution. *Genome Res*. 2015;25:316–327. DOI: 10.1101/gr.180612.114.
14. Kim J, Lee I-H, Cho HJ, Park CK, et al. Spatiotemporal Evolution of the Primary Glioblastoma Genome. / *Cancer Cell*. 2015;28:318–328. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.07.013.
15. Campos B, Olsen LR, Urup T, et al. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. / *Oncogene*. 2016; 35(45): 5819–5825. DOI: 10.1038/onc.2016.85.
16. Oppenlander ME. An extent of resection threshold for recurrent glioblastoma and its risk for neurological morbidity / *J Neurosurg*. 2014. Vol. 120. No. 4. P. 846–853.
17. Linde ME. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis / *J Neurooncol*. 2017. Vol. 135. No. 1. P. 183–192.
18. Ringel F. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection / *Neuro-Oncology*. 2016. Vol. 18. No. 1. P. 96–104.
19. Lu VM. The Survival Effect of Repeat Surgery at Glioblastoma Recurrence and its Trend: A Systematic Review and Meta-Analysis / *World Neurosurg*. 2018. Vol. 115. P. 453–459.
20. Kobayakov GI. Treatment for recurrent glioblastoma: are there successes? *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2014;(3):12–21. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2014-0-3-872-878> In Russian [Кобяков Г.Л. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? / *Опухоли головы и шеи*. 2014. № 3. С. 12–21].
21. Lee J. Hypofractionated Re-irradiation after Maximal Surgical Resection for Recurrent Glioblastoma: Therapeutic Adequacy and Its Prognosticators of Survival / *Yonsei Med J*. 2018. Vol. 59. No. 2. P. 194–201.
22. Sarycheva MM. Neutron radiation therapy in the treatment of recurrent high-grade glioma. *Siberian journal of oncology*. 2021;20(2):77–84. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-77-84> In Russian [Сарычева М.М. Нейтронная лучевая терапия в лечении рецидивов высокозлокачественных глиом головного мозга / *Сибирский онкологический журнал*. 2021. Т. 20. № 2. С. 77–84].
23. Ryu S. The role of radiotherapy in the management of progressive glioblastoma / *J Neurooncol*. 2014. Vol. 118. No. 3. P. 489–499.
24. Zwirner K. Prognostic parameters and outcome after re-irradiation for progressive glioblastoma / *Acta Neurol Scand*. 2017. Vol. 136. No. 3. P. 239–245.
25. Chun SJ. Survival gain with re-Op/RT for recurred high-grade gliomas depends upon risk groups / *Radiother Oncol*. 2018. Vol. 128. No. 2. P. 254–259.
26. Brandes AA, Franceschi E, Paccapelo A, et al. Role of MGMT Methylation Status at Time of Diagnosis and Recurrence for Patients with Glioblastoma: Clinical Implications. / *Oncologist*. 2017;22(4):432–437. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0254.
27. Sadones J, Michotte A, Chaskis C, et al. MGMT promoter hypermethylation correlates with a survival benefit from temozolomide in patients with recurrent anaplastic astrocytoma but not glioblastoma. / *Eur. J. Cancer*. 2009;45(1):146–153. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.09.002.
28. Quick J, Gessler F, Dutzmann S, et al. Benefit of tumor resection for recurrent glioblastoma. / *J. Neurooncol*. 2014;117(2):365–372. DOI: 10.1007/s11060-014-139.

#### Информация об авторах:

Скляр Софья Сергеевна, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург, онколог, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий нейрохирургическим отделением № 4, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мацко Марина Витальевна, д.м.н., врач-онколог ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о) им. Н. П. Напалкова».

#### Authors information:

Sklyar Sofya S., senior researcher at the Research Laboratory of Neuro-Oncology, neurosurgeon, oncologist, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Voinov Nikita E., neurosurgeon, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Ulitin Alexey, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Neurosurgical Department No. 4, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Matsko Marina V., Doctor of Medical Sciences, oncologist of the Saint Petersburg National Research Center for Medical Sciences (Oncological) named after N. P. Napalkov.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616-006:615

## ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Куканов К. К.<sup>1</sup>, Нечаева А. С.<sup>1, 2</sup>, Улитин А. Ю.<sup>1</sup>, Скляр С. С.<sup>1</sup>,  
Вершинин А. Э.<sup>1</sup>, Диконенко М. В.<sup>1</sup>, Политова А. О.<sup>1</sup>, Папаян Г. В.<sup>2</sup>,  
Олюшин В. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Куканов Константин Константинович,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ  
им. В. А. Алмазова» Минздрава России,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014.  
E-mail: kukanov\_kk@almazovcentre.ru

Диконенко Михаил Викторович,  
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ  
им. В. А. Алмазова» Минздрава России,  
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 191014.  
E-mail: mischa.tober2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.11.2023 и принята к печати  
10.01.2024.

### РЕЗЮМЕ

Выполнен обзор литературы, отражающий современное состояние и степень разработанности методики интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) в нейроонкологии. Представлены к обсуждению результаты наиболее значимых исследований, посвященных ФДТ в нейроонкологии. Проведен анализ научных публикаций по данной тематике в базах данных Pubmed, EMBASE, CochraneLibrary и eLibrary, вышедших с января 2000-го по декабрь 2022 года. Найдено 204 публикации в зарубежных источниках и 59 — в отечественных изданиях, в которых рассматриваются вопросы применения ФДТ в нейроонкологии. Анализ литературы показал, что в клинической практике интраоперационная ФДТ в нейроонкологии является важным инструментом, способствующим увеличению радикальности операции и локального контроля. Фундаментальное обоснование эффективности ФДТ заключается в изучении путей, ведущих к полной девитализации злокачественной опухоли, изучении механизмов локального и системного иммунного ответа. При этом субклеточные мишени при ФДТ обусловлены свойствами фотосенсибилизаторов (ФС). В многочисленных исследованиях показана противо-

опухолевая эффективность использования ФДТ с ФС на основе хлорина е6, 5-аминолевулиновой кислоты, производных порфиринов. Установлены механизмы действия и мишени этих ФС. В России в ряде исследований подтверждена клиническая эффективность ФДТ у групп нейроонкологических пациентов с глиальными опухолями и вторичными метастатическими опухолями, однако до сих пор метод не включен в клинические рекомендации по оказанию высокотехнологичной нейрохирургической помощи. Безусловно, необходима дальнейшая разработка методики ФДТ в нейроонкологии, особенно у пациентов с высоким риском рецидива и агрессивными опухолями ЦНС.

**Ключевые слова:** апоптоз, глиобластома, менингиома, метастазы, некроз, нейроонкология, рецидив, фотодинамическая терапия, фотодитазин, фотосенсибилизатор, 5-аминолевулиновая кислота.

*Для цитирования:* Куканов К.К., Нечаева А.С., Улитин А.Ю. и др. Достижения и перспективы дальнейшего развития технологии фотодинамической терапии в лечении церебральных опухолей. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2024;4(1):44-57. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-44-57. EDN: ZPQYNN

## ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS FOR FURTHER DEVELOPMENT OF PHOTODYNAMIC THERAPY TECHNOLOGY IN THE TREATMENT OF CEREBRAL TUMORS

**Kukanov K. K.<sup>1</sup>, Nechaeva A. S.<sup>1,2</sup>, Ulitin A. Yu.<sup>1</sup>, Sklyar S. S.<sup>1</sup>, Vershinin A. E.<sup>1</sup>, Dikonenko M. V.<sup>1</sup>, Politova A. O.<sup>1</sup>, Papayan G. V.<sup>2</sup>, Olyushin V. E.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Kukanov Konstantin K.,  
Polenov Russian Scientific Research Institute of  
Neurosurgery, Mayakovskogo str., 12, Saint Petersburg,  
Russia, 191014.

E-mail: kukanov\_kk@almazovcentre.ru

Dikonenko Michail V.,  
Polenov Russian Scientific Research Institute of  
Neurosurgery, Mayakovskogo str., 12, Saint Petersburg,  
Russia, 191014.

E-mail: mischa.tober2011@yandex.ru

Received 30 November 2023; accepted 10 January 2024.

Literature review reflects the current status and development status of intraoperative photodynamic therapy in neurooncology and discusses the results of the most important studies on photodynamic therapy (PDT). We searched the Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases for publications published between January 2000 and December 2022. Found 204 publications in foreign sources and 59 publications in domestic editions, dealing with the issues of photodynamic therapy in neurooncology. An analysis of the literature has shown that intraoperative PDT in neurooncology is an important tool that contributes to increasing the radicality of the operation and local control. The basic rationale for the effectiveness of PDT lies in the study of the pathways leading to the complete devitalization of a malignant tumor, the study of the mechanisms of the local and systemic immune response. In addition, subcellular targets in PDT are determined by the properties of photosensitizers (PS). Second generation PSs have already been introduced into clinical practice. The effectiveness of PDT using photoditazine, 5-aminolevulinic acid has been demonstrated. The mechanisms of action and targets of these PS have been established. In Russia, a number of studies have repeatedly shown and proved the clinical effectiveness of PDT in groups of neurooncological patients with glial tumors and secondary metastatic tumors, but so far, the method has not been included in the clinical guidelines for the provision of high-tech neurosurgical care. There is certainly a need for further development of PTD techniques in neurooncology, especially in patients at high risk of recurrence and aggressive CNS tumors.

**Key words:** apoptosis, glioblastoma, meningioma, metastasis, necrosis, neurooncology, photoditazine, photodynamic therapy, photosensitizer, recurrence, 5-ALA.

*For citation: Kukanov KK, Nechaeva AS, Ulitin AY, et al. Achievements and prospects for further development of photodynamic therapy technology in the treatment of cerebral tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(1):44-57. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-44-57. EDN: ZPQYNN*

**Список сокращений:** ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ФДТ — фотодинамическая терапия, ФС — фотосенсибилизаторы, ЦНС — центральная нервная система.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из наиболее сложных задач в онкологии является лечение злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Средняя продолжительность жизни таких пациентов после операции даже на фоне проведения адъювантной терапии составляет, в среднем, для мультиформной глиобластомы 14 мес., для анапластической астроцитомы — 25 мес. Несмотря на успехи последних десятилетий в понимании фундаментальных основ механизмов нейроонкогенеза за последние 30 лет средняя продолжительность жизни пациентов увеличилась всего лишь на 2–4 мес. [1–3]. Именно поэтому необходима разработка альтернативных методов лечения пациентов нейроонкологического профиля.

Изучать и разрабатывать методики фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения злокачественных опухолей головного мозга в Российской Федерации начали в Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А. Л. Поленова еще в 2001 году, где были заложены основы и получены первые патенты, разработан протокол применения ФДТ у пациентов с глиальными опухолями [4, 5]. За рубежом исследования по применению ФДТ в нейроонкологии были начаты еще в 1990-е [6]. Однако на настоящий момент во многих странах применение ФДТ для лечения злокачественных опухолей головного мозга так и остается в рамках исследовательской деятельности. Исключение составляет Япония, где с сентября 2013 года ФДТ была одобрена как новая и эффективная методика увеличения степени радикальности хирургического лечения злокачественных глиальных опухолей и включена в стандарты оказания медицинской помощи [7]. Также имеются литературные данные об эффективности интрао-

перационной ФДТ в лечении злокачественных менингиом (сообщается, что медиана выживаемости достигает 23 мес.), однако сообщения единичны, а группы пациентов малы [8].

На наш взгляд, на современном этапе разработки темы и дальнейшего развития технологии ФДТ в нейроонкологии актуальными направлениями являются: минимизация влияния на здоровые ткани, создание новых поколений фотосенсибилизаторов (ФС), оптимизация путей доставки ФС в целевые точки, разработка новых волоконно-оптических технологий. Основная цель данной публикации — представить современное состояние и степень разработанности темы интраоперационной ФДТ в нейроонкологии на основе анализа отечественной и зарубежной литературы, обсудить результаты наиболее значимых исследований, посвященных ФДТ. В обзоре рассматриваются принципы, преимущества и недостатки ФДТ в структуре комплексного лечения злокачественных опухолей головного мозга, виды ФС и способы их доставки в ЦНС, современные волоконно-оптические технологии в ФДТ, демонстрируются возможные направления дальнейшего развития технологии ФДТ в нейроонкологии.

Нами был осуществлен поиск работ в базах данных Pubmed, EMBASE, CochraneLibrary и eLibrary, вышедших в свет с января 2000 года по декабрь 2022 года, по запросу “photodynamic\*[ti] AND therapy\*[ti] AND (braintumor\*[ti] OR gliom\*[ti] OR glioblastoma\*[ti] OR meningiom\*[ti] OR brainmetast\*[ti])” для зарубежных работ и ключевым словам «фотодинамическая терапия AND (глиобластом\* OR глиом\* OR менингиом\* OR головного мозга OR внутримозговых метастаз\*)» для отечественных. Во время поиска мы исключали повторяющиеся статьи в разных базах данных, включали только рецензируемые издания, исключая тезисы и публикации по материалам конференций.

В базах данных Pubmed, EMBASE, CochraneLibrary найдено 204 публикации, из них 26 обзорных статей, и только 2 систематических обзора, соответствующих требованиям международной системы PRISMA. В базе данных eLibrary вопросы ФДТ в нейроонкологии рассмотрены в 59 публикациях. В нашей работе проанализированы данные литературы как зарубежных, так и отечественных авторов.

## ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ

Фотосенсибилизаторы (ФС) являются одними из трех основных компонентов ФДТ. Правильно подобранные ФС должны отвечать ряду требований, включая отсутствие системной токсичности,

селективное накопление в опухолевой ткани и активацию на длинах волн света, достаточного для глубокого проникновения в мозговую ткань, минимальное воздействие на окружающую мозговую ткань, удобство введения препарата в организм пациента, отчетливую видимую флуоресценцию при визуальной оценке степени накопления ФС [9].

По данным литературы, существуют три поколения фотосенсибилизирующих соединений [10, 11]. Молекулы первого поколения ФС (фотофрин, темпорфин, вертепорфин) состоят из естественно образованных порфиринов, включая гематопорфирин (HpD), эти соединения активируются на длинах волн около 400 нм [12]. Препараты первого поколения ФС обладают рядом существенных недостатков: во-первых, имеют невысокий квантовый выход синглетного кислорода и, как следствие, — меньшую эффективность; во-вторых, реализуют свое действие при длинах волн, близких по спектру к естественному свету, оказывая выраженное фототоксическое воздействие на кожу. ФС первого поколения имеют более длительный период полувыведения препарата в сравнении с ФС следующих поколений [13].

В нейроонкологии наиболее часто используются ФС второго поколения, такие как хлорины (фотодитазин, фоторан) и производные аминолевулиновой кислоты (аласене). Эти препараты активируются длиной волны > 600 нм и являются наиболее эффективными в генерации синглетных форм кислорода [14, 15]. В последнее время борированные производные порфиринов и хлоринов активно изучают в связи с перспективой их использования в ФДТ. Изучена способность борированных производных хлорина еб и порфирина (являющихся моно-, ди- или тетраанионами) проникать через плоские бислойные липидные мембраны [16]. Преимущество этих препаратов заключается в аккумуляции ФС главным образом в митохондриях опухолевых клеток, ввиду чего требуется меньше энергии света и нивелируются практически до нуля побочные эффекты, однако эти препараты имеют большую стоимость и применяются пока в экспериментах [15–17].

В настоящее время идет активная разработка ФС третьего поколения. Выделяют основные три группы ФС третьего поколения: нанотехнологичные (наночастицы, мезопористые структуры и пр.), генно-инженерные и конъюгированные с носителем (антитела против опухолевых антигенов, липосомы, везикулы). Ряд исследований показал, что ФС третьего поколения, конъюгированные со специфическими носителями, характеризуются наиболее выраженной специфичностью и тропностью к тканям злокачественных опухолей. Так,

например, нейропиплин-1, выступая как рецептор для эндотелиального фактора роста, воздействует на опухолевый неоангиогенез [18]. Конъюгация ФС с антителом к нейропиплину-1 позволит повысить захват ФС опухолевыми клетками. В 2020 году в работе Rajora A. K. использовали наночастицы аполипопротеина E3 (E3-шаперон транзита холестерина в мозге осуществляет связь с рецепторами липопротеинов низкой плотности клеток глиобластомы) для облегчения доставки ФС в ткань опухоли [19]. М. А. Шевцов и соавторы (2022 г.) продемонстрировали, что мембранно-связанный белок mHsp70 присутствует в опухолевых клетках глиобластомы, но не в здоровых клетках. Авторами также разработан препарат на основе антитела к mHsp70 — пептид RAS70, конъюгированный с ФС, что позволит в дальнейшем использовать его для интраоперационной флуоресцентной диагностики, а возможно и для ФДТ [20, 21].

## МЕТОДЫ ДОСТАВКИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ К ГОЛОВНОМУ МОЗГУ

Оптимальный способ доставки лекарств должен быть безопасным, малоинвазивным, легким в освоении и применении. Основные и альтернативные пути доставки препаратов в головной мозг, применяемые в настоящее время: непосредственное введение активного вещества в опухолевую ткань, установка имплантируемой помповой системы, использование устройств для доставки препаратов с временным нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также трансназальное, внутривенное и пероральное введение лекарственных средств [22]. Внутривенный способ введения обладает рядом очевидных преимуществ, но сталкивается с проблемой преодоления молекулами активных веществ гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Последние научные достижения открывают возможности для преодоления таких ограничений с разной эффективностью. Одним из вариантов решения данного вопроса видится применение фонофореза. Ультразвук продемонстрировал потенциальную возможность доставки лекарств неинвазивно через ГЭБ точно в необходимую зону [22]. Использование таргетных наночастиц позволяет создать необходимую концентрацию препарата, сократить время доставки за счет улучшения растворимости и биодоступности гидрофобных соединений [23].

Помимо ГЭБ препятствием для доставки препаратов к опухоли является ее гетерогенное и динамично изменяющееся микроокружение. Известно, что микроциркуляторное русло в опу-

холях глиального ряда имеет проницаемость от 7 до 100 нм, что значительно меньше, чем у опухолей других локализаций (380–780 нм). Ученые предлагают для решения этой проблемы применять вирусы, выступающие в качестве векторов, которые доставляют интересующий исследователей агент [24]. В последнее время в молекулярной медицине возрос интерес к использованию квантовых точек (наноматериал со специфическими спектральными характеристиками), обладающих уникальными оптическими свойствами, обеспечивающими высокую чувствительность и селективность действия [25]. Также возможным перспективным решением может быть применение магнитных наночастиц [26]. Наночастицы золота, покрытые с помощью ковалентных связей гликанами, комплементарные к эндотелию сосудов головного мозга показали большой потенциал для доставки терапевтических средств в ЦНС [27, 28].

## ВОЛОКОННО-ОПТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

При проведении ФДТ необходим свет определенной длины волны и высокой интенсивности, поглощение молекулами ФС квантов света в присутствии кислорода приводит к фотохимическим реакциям (реакции по типу I и II). На рисунке 1 представлена схема реакций, происходящих во время проведения ФДТ.

Изображенные схематично на рисунке 1 синглетные формы кислорода вызывают гибель клеток по механизму некроза и апоптоза [29–32]. Оба типа реакций происходят одновременно, а их воздействующее соотношение зависит от концентрации кислорода в тканях, pH среды и состава используемых веществ [33]. Проведение ФДТ на ложе удаленной опухоли повышает радикальность операции, так как глубина проникновения света по разным исследованиям лежит в пределах от 5 до 12 мм [34–36]. На эффективность ФДТ, а также на ее цитотоксичность влияют многие факторы, в том числе тип ФС, введенная доза ФС и света, а также наличие кислорода и временной промежуток между введением ФС и воздействием света [37, 38]. Известно, что клетки опухоли часто «гипоксичны», а основной путь метаболизма — анаэробный гликолиз, что представляет проблему, поскольку для ФДТ необходим триплет  $O_2$  в основном состоянии. С целью решения данной проблемы в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова было предложено создавать управляемую гипероксию путем повышения парциального давления кислорода в кислородно-воздушной смеси до 60 %, что увеличивает образование синглетного кислорода (патент

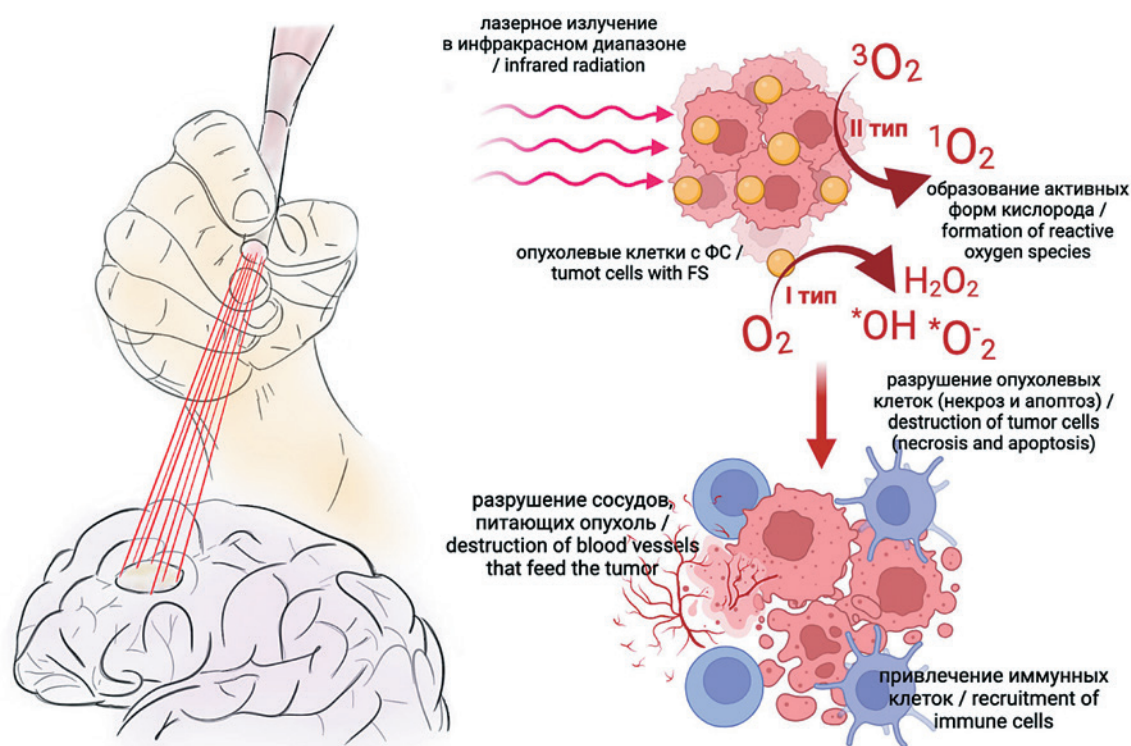
№ 2318542 от 10.03.2008) [5]. В работе Bartusik-Aebischer D. и соавторов (2022 г.) предложен генератор синглетного кислорода на основе волоконно-оптического метода для целенаправленной его доставки во время ФДТ. Цель идеи — разработка гетерогенного устройства для ФДТ, которое использует оптическое возбуждение молекул ФС, высвобождаемых с пористых концов полого микроструктурированного оптического волокна, по которым подается  $O_2$  [39]. Суть заключается в разработке методологии связывания пористого кремния с имеющимся на рынке полым микроструктурированным оптическим волокном, оптимизации оптической связи между волокном и связанным ФС, поддержания пористости по всему связанному кремнию и высвобождения ФС из матрицы кремния путем облучения видимым светом.

Современным принципом ФДТ является применение одного источника лазерного излучения, который одновременно используется для фотодиагностики и ФДТ (принцип фототераностики), тем самым обеспечивается проведение спектроскопи-

ческого контроля изменения интенсивности флуоресценции ФС в процессе лазерного облучения. Так достигается контроль дозы ФДТ в режиме реального времени, что приводит к получению терапевтической дозы света в необходимой области и уменьшается фотоцитотоксичность на здоровые ткани [40].

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Во многих исследованиях показана клиническая эффективность хирургической резекции опухоли в сочетании с ФДТ [41, 42]. В статье Stummer W. и коллег (2008 г.) описан случай лечения пациента с мультиформной глиобластомой левой лобной доли, прошедшего хирургическое лечение с радио- и химиотерапией. Через 12 мес. после резекции опухоли выявлен ее рецидив, ФДТ была проведена при повторной резекции. После перорального введения 5-АЛК в дозировке 20 мг/кг облучение производили с использованием диодного



Created in BioRender.com

**Рис. 1. Схематическое изображение реакций, происходящих при проведении фотодинамической терапии**

ФС — фотосенсибилизатор.

**Figure 1. Scheme of the course of the reaction in photodynamic therapy**

PS — photosensitizer.

лазера с длиной волны 633 нм (мощность 200 мВт/см) в непрерывном режиме (световая доза составила 1200 Дж/см<sup>2</sup>). Впоследствии пациент прожил 5 лет без рецидива опухоли [43]. Schwartz С. и соавторы (2015 г.) в своем исследовании описали группу из 15 пациентов, которые прошли ФДТ с 5-АЛК в дозировке от 20 до 30 мг/кг. Облучение проводили диодным лазером с длиной волны 633 нм, средняя световая доза составила 12,960 Дж. После ФДТ пациенты прошли стандартный протокол лечения с лучевой терапией и химиотерапией темозоломидом. Выживаемость пациентов сравнили с выживаемостью больных, которым не проводилась ФДТ. Пациенты, которым была проведена ФДТ, показали большую медиану выживаемости без рецидива — до 16 мес., в то время как во второй группе данный показатель составил 10,2 мес. ( $p < 0,001$ ). У 6 пациентов в группе с ФДТ продолжительность жизни без рецидива составила более 30 мес. У 7 из 15 пациентов диагностированы осложнения в послеоперационном периоде: транзиторная афазия и эмболия легочной артерии [44].

В исследование А. Ю. Рынды с соавторами (2023 г.) вошел 161 пациент со злокачественной глиальной опухолью супратенториальной локализации, из них 80 больным была проведена ФДТ с использованием фотодитазина (1 мг/кг). Препарат вводили внутривенно на этапе индукции наркоза. Для облучения ложа удаленной опухоли использовали лазерную установку «Латус» (ООО «АТКУС», СПб) мощностью 2,5 Вт и длиной волны 662 нм. Облучение проводили в непрерывном режиме, длительность терапии зависела от площади ложа из расчета терапевтической световой дозы 180 Дж/см<sup>2</sup>. Авторами работы было доказано, что ФДТ в структуре комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга достоверно увеличивает медиану общей выживаемости у пациентов с grade 4 глиомами — до  $20,7 \pm 4,7$  мес. (группа сравнения —  $13,5 \pm 2,3$  мес.;  $p = 0,0002$ ); а также увеличивает медиану продолжительности жизни без рецидива для пациентов с grade 3 глиомами — до  $21,7 \pm 3,4$  мес. (основная группа —  $15,8 \pm 3,1$  мес.;  $p = 0,0002$ ), а с grade 4 глиомами — до  $11,1 \pm 2,1$  мес. (группа сравнения —  $8,0 \pm 2,3$  мес.;  $p = 0,0001$ ) [45].

Коллектив Королевской Мельбурнской больницы имеет самый большой клинический опыт по применению ФДТ в нейроонкологии, изучив свыше 350 пациентов с глиомами. В качестве ФС авторы использовали производные гематопорфирина в дозировке 5 мг/кг (внутривенное введение). А световая доза составила от 70 до 240 Дж/см<sup>2</sup>. У пациентов, в схему лечения которых была включена ФДТ, 2-летняя выживаемость с впервые диа-

гностированными и рецидивирующими глиомами составила 28 % и 40 % соответственно, а 5-летняя выживаемость — 22 % и 34 % соответственно [46]. Что касается побочных эффектов ФДТ, то, как сообщает SamEljamel (2010 г.), из 150 пациентов, прошедших ФДТ с применением 5-АЛК и фотофрином, осложнения выявлены у 7 человек: у 3 (2 %) пациентов развился тромбоз глубоких вен при лечении фотофрином, ни одного при ФДТ, опосредованной 5-АЛК, у 2 (1,3 %) пациентов развилась фоточувствительность кожи из-за несоблюдения светозащиты в летние месяцы (0,6 % при ФДТ, опосредованной фотофрином). После ФДТ у 2 (1,3 %) больных развился отек головного мозга, потребовавший лечения (0,6 % при использовании фотофрина), а у одного (0,1 %) пациента развились некроз кожи и раневая ликворея из ранее облученного кожного лоскута (0,03 % при использовании фотофрина) [47]. Дополнительные сведения об использовании различных ФС и клинической эффективности ФДТ в нейроонкологии представлены в таблице 1.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нейроонкологии высокая частота рецидивов злокачественных опухолей обусловлена как инвазивным типом роста опухоли, так и ее клеточной устойчивостью к традиционным методам адъювантной терапии [67, 68]. Возникающие в результате ФДТ каскадные механизмы обуславливают альтерацию клеточных мембран, приводят к необратимому повреждению и разрушению фотосенсибилизированных опухолевых клеток. ФДТ не только непосредственно воздействует на клетки опухоли, но также уменьшает васкуляризацию (кровоснабжение) опухоли, вызывает воспалительную реакцию, которая стимулирует локальный и даже системный иммунный ответ. ФДТ не влияет на внеклеточный матрикс, следовательно, процесс заживления тканей сопряжен с минимальным риском образования рубцов и спаечного процесса, снижается риск инфекционных осложнений [66]. ФДТ является предметом интенсивных исследований, хотя в нейроонкологии пока не получила повсеместного распространения, и лишь немногие лаборатории в Российской Федерации перешли к клиническому использованию [69–76].

ФДТ успешно применяется уже более двух десятилетий, однако, на наш взгляд, до сих пор остаются нерешенными следующие проблемы:

- необходима дальнейшая разработка ФС с большей селективностью аккумуляции в опухолевых клетках и тканях;
- проблема фоточувствительности кожи;

**Таблица 1. Сводные сведения о клинической эффективности ФТД в нейроонкологии****Table 1. Summary of clinical effectiveness of FTD in neurooncology**

| Автор / год<br>Authors /<br>publication year | Число<br>паци-<br>ентов /<br>Num-<br>ber of<br>pa-<br>tients<br>(n) | ФС, дозировка (мг/кг) /<br>PS, dose (mg/kg)                                                | Доза света,<br>(Дж/см²) /<br>Lightdose, (J/<br>cm²) | Нежелатель-<br>ные реакции<br>при и после<br>ФДТ (да/нет) /<br>Undesirable<br>reactions<br>during and<br>after PDT (yes/<br>no) | Медиана<br>общей<br>выживаемости<br>(мес.) /<br>Overall survival<br>median,<br>(months) |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Хлорины</b>                               |                                                                     |                                                                                            |                                                     |                                                                                                                                 |                                                                                         |
| S. Stylli, 2005 [48]                         | 78                                                                  | Фотофрин I<br>5 мг/кг; Photofrin I<br>5 mg/kg                                              | 70–240                                              | Нет<br>No                                                                                                                       | 14,3                                                                                    |
| H. Kostron, 2006<br>[49]                     | 26                                                                  | Фоскан<br>0,15 мг/кг;<br>Foscan<br>0,15 mg/kg                                              | 20                                                  | Нет<br>No                                                                                                                       | 8,5                                                                                     |
| P. J. Muller, 2006<br>[50]                   | 43                                                                  | Фотофрин II<br>2 мг/кг;<br>Photofrin II<br>2 mg/kg                                         | 120                                                 | Нет<br>No                                                                                                                       | 11                                                                                      |
| Y. Muragaki, 2013<br>[51]                    | 13                                                                  | Талапорфин натрия<br>40 мг/м²; Talaporfin sodium<br>40 mg/m²                               | 27                                                  | Нет<br>No                                                                                                                       | 24,8                                                                                    |
| J. Akimoto, 2019<br>[52]                     | 74                                                                  | Талапорфин натрия<br>40 мг/м²;<br>Talaporfin sodium<br>40 mg/m²                            | 27                                                  | Нет<br>No                                                                                                                       | 25                                                                                      |
| A. Ю. Рында, 2023<br>[45]                    | 80                                                                  | Фотодитазин<br>1 мг/кг;<br>Fotoditazin<br>1 mg/kg                                          | 180                                                 | Нет<br>No                                                                                                                       | 29,9                                                                                    |
| K. Shimizu, 2018<br>[53]                     | 17                                                                  | Талапорфин натрия<br>40 мг/м²;<br>Talaporfin sodium<br>40 mg/m²                            | 27                                                  | Нет<br>No                                                                                                                       | Не указана<br>No data                                                                   |
| M. Nitta, 2018 [54]                          | 30                                                                  | Талапорфин натрия<br>40 мг/м²; Talaporfin sodium<br>40 mg/m²                               | 27                                                  | Нет<br>No                                                                                                                       | 17,5                                                                                    |
| T. Kobayashi, 2022<br>[55]                   | 70                                                                  | Талапорфин натрия<br>40 мг/м²; Talaporfin sodium<br>40 mg/m²                               | 27                                                  | Нет<br>No                                                                                                                       | 16,0                                                                                    |
| C. W. Teng, 2020<br>[56]                     | 78<br>(кры-<br>сы)                                                  | Нанокластеры цианина<br>и хлорина<br>1мг/кг; Cyanine and chlorin<br>nanocluster<br>1 mg/kg | 30                                                  | Нет<br>No                                                                                                                       | 14,3                                                                                    |
| T. Maruyama, 2016<br>[57]                    | 27                                                                  | Талапорфин натрия<br>40мг/м²; Talaporfin sodium<br>40 mg/m²                                | 27                                                  | Нет<br>No                                                                                                                       | 24,8                                                                                    |
| E. I. Kozlikina,<br>2020 [58]                | 1                                                                   | Талапорфин натрия<br>40, мг/м²; Talaporfin<br>sodium<br>40 mg/m²                           | 27                                                  | Нет<br>No                                                                                                                       | 14,5                                                                                    |

|                         |     |                                                            |        |           |      |
|-------------------------|-----|------------------------------------------------------------|--------|-----------|------|
| A. H. Sara, 2015 [59]   | 30  | Фотолон<br>4 мг/кг; Fotolon<br>4 mg/kg                     | 30     | Нет<br>No | 15,0 |
| J. Akimoto, 2016 [60]   | 27  | Талапорфин натрия<br>2 мг/кг; Talaporfin sodium<br>2 mg/kg | 27     | Нет<br>No | 24,8 |
| <b>Порфирины</b>        |     |                                                            |        |           |      |
| W. Stummer, 2006 [61]   | 122 | 5-АЛК<br>20 мг/кг;<br>5-ALA<br>20 mg/kg                    | 100    | Нет<br>No | 15,2 |
| S. W. Cramer, 2020 [62] | 350 | 5-АЛК<br>20 мг/кг;<br>5-ALA<br>20 mg/kg                    | 80–120 | Нет<br>No | 16,1 |
| S. Schipmann, 2020 [63] | 30  | 5-АЛК, 20 мг/кг;<br>5-ALA, 20 mg/kg                        | 100    | Нет<br>No | 12,1 |
| W. Stummer, 2008 [64]   | 1   | 5-АЛК<br>20 мг/кг;<br>5-ALA<br>20 mg/kg                    | 100    | Нет<br>No | 56   |
| C. Schwartz, 2015 [65]  | 15  | 5-АЛК<br>30 мг/кг;<br>5-ALA<br>30 mg/kg                    | 12,9   | Нет<br>No | 32,4 |
| K. Mahmoudi, 2019 [66]  | 10  | 5-АЛК<br>20 мг/кг;<br>5-ALA<br>20 mg/kg                    | 80     | Нет<br>No | 18,9 |

Примечание: ФДТ — фотодинамическая терапия; ФС — фотосенсибилизатор; 5-АЛК — 5-аминолевулиновая кислота.

Note: PDT — photodynamic therapy; PS — photosensitizer; 5-ALA — 5-aminolevulinic acid.

- проблема гипоксичности злокачественных опухолей.

Безусловно, имеется ряд преимуществ, которые обуславливают актуальность и дают стимул к дальнейшему развитию технологии ФДТ:

- малая концентрация «свободного» ФС в организме, быстрая элиминация;
- воздействие на опухолевые клетки, прилегающие к жизненно важным функциональным зонам головного мозга, недоступным для хирургии;
- возможность адаптировать существующие эндоскопические и микрооптические методы с новым оптоволоконным оборудованием.

Перспективой дальнейшей разработки темы ФДТ в нейроонкологии является создание гибридного волоконно-оптического программно-аппаратного комплекса на основе технологий, используемых в различных областях современной науки: органический синтез, физика, фотохимия, нанотехнология и искусственный интеллект.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря высокой избирательности действия ФДТ терапия является очень многообещающей методикой по сравнению с классическими методами лечения, используемыми в области нейроонкологии. Несмотря на ограничения размера выборки и малое количество рандомизированных контролируемых исследований, имеющиеся данные свидетельствуют о положительном влиянии ФДТ на выживаемость пациентов с глиобластомой по сравнению со стандартной терапией.

Главным преимуществом метода ФДТ является его высокая эффективность и минимально инвазивный характер. Высокая селективность воздействия на клетки опухоли головного мозга при ФДТ, возможность спектроскопического контроля и объективизации динамики накопления ФС в процессе облучения позволяют говорить о ФДТ, как об эффективном методе локального контроля неопла-

стических процессов в головном мозге, что в свою очередь приводит к длительному безрецидивному периоду и улучшению качества жизни нейроонкологических пациентов. Такой подход в современной нейроонкологии может рассматриваться как вариант тераностики и имеет право называться «фотодинамическая тераностика».

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128–4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами». / The work was performed within the framework of state task No. 123021000128-4 "Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas".

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Urbanska K, et al. Glioblastoma multiforme — an overview // *Contemp. Oncol.* 2014. Vol. 18 (5). P. 307–312. DOI: 10.5114/wo.2014.40559.
2. Schneider T, et al. Gliomas in adults // *Dtsch. Arzteblatt Int.* 2010. Vol. 107 (45). P. 799–807. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0799.
3. Gerrard GE, et al. Neuro-oncology practice in the U.K. // *Clin. Oncol.* 2003. Vol. 15(8). P. 478–484. DOI: 10.1016/s0936-6555(03)00150-x.
4. Tigliev GS, Chesnokova EA, Olyushin VE, et al. A method of treating malignant brain tumors with a multifocal growth pattern. Patent RF, no. 2236270. 2004. In Russian [Тиглиев Г.С., Чеснокова Е.А., Олюшин В.Е. и др. Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга с мультифокальным характером роста. Патент РФ № 2236270. 2004].
5. Comfort AV, Olyushin VE, Ruslyakova IA, et al. Method of photodynamic therapy for the treatment of glial tumors of the cerebral hemispheres. Patent RF, no. 2318542. 2008. In Russian [Комфорт А.В., Олюшин В.Е., Руслякова И.А. и др. Способ фотодинамической терапии для лечения глиальных опухолей больших полушарий головного мозга. Патент РФ № 2318542. 2008].
6. Noske DP, Wolbers JG, Sterenborg HJ. Photodynamic therapy of malignant glioma. A review of literature. // *ClinNeurolNeurosurg.* 1991. Vol. 93(4). P. 293–307. DOI: 10.1016/0303-8467(91)90094-6. PMID: 1665763.
7. Akimoto J. Photodynamic therapy for malignant brain tumors // *Neurol. Med. Chir.* 2016. Vol. 56 (4). P. 151–157. DOI: 10.2176/nmc.ra.2015-0296.
8. Ostrom QT, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013 // *Neuro-Oncology.* 2016. Vol. 18 (5). P. 1–75. DOI: 10.1093/neuonc/now207.
9. Quirk BJ, et al. Photodynamic therapy (PDT) in malignant brain tumors —Where do we stand? // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2015. Vol. 12(3). P. 530–544. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2015.04.009.
10. Castano AP, et al. Mechanisms in photodynamic therapy: Part one —Photosensitizers, photochemistry and cellular localization // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2004. Vol. 1(4). P. 279–293. DOI: 10.1016/s1572-1000(05)00007-4.
11. Josefsen LB, Boyle RW. Photodynamic therapy: Novel third-generation photosensitizers one step closer? // *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 154(1). P. 1–3. DOI: 10.1038/bjp.2008.98.
12. Dolmans DE, et al. Photodynamic therapy for cancer // *Nature.* 2003. Vol. 3. P. 380–387. DOI: 10.1038/nrc1071.
13. Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2010. Vol. 7(2). P. 61–75. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2010.02.001.
14. Stepp H, Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma // *Lasers Surg. Med.* 2018. Vol. 50(5). P. 399–419. DOI: 10.1002/lsm.22933.
15. Bechet D, et al. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: A complementary approach to conventional therapies // *Cancer Treat. Rev.* 2014. Vol. 40(2). P. 229–241. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.07.004.
16. Abramova OB, Drozhzhina VV, Churikova TP, et al. Photodynamic therapy of experimental tumors of various morphological types with liposomal borated chlorin e6. // *Biomedical Photonics.* 2021. Vol. 10(3). P. 12–22. In Russian [Абрамова О.Б., Дрожжина В.В., Чурикова Т.П. и др. Фотодинамическая терапия экспериментальных опухолей различных морфологических типов с липосомальным борированным хлорином е6. // *Biomedical Photonics.* 2021. Т. 10, № 3. P. 12–22. doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-3-12-22].
17. Hiramatsu R, et al. Application of a novel boronated porphyrin (H<sub>2</sub> OCP) as a dual sensitizer for both PDT and BNCT // *Lasers Surg. Med.* 2011. Vol. 43(1). P. 52–58. DOI: 10.1002/lsm.21026.
18. Miao HQ, et al. Neuropilin-1 expression by tumor cells promotes tumor angiogenesis and progression // *FASEB J.* 2000. Vol. 14(15). P. 2532–9. DOI: 10.1096/fj.00-0250com.
19. Rajora AK, et al. Recent Advances and Impact of Chemotherapeutic and

Antiangiogenic Nanoformulations for Combination Cancer Therapy. *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12. P. 592. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060592.

20. Yuditceva NM, Mikhrina AL, Nechaeva AS, Shevtsov MA. Assessment of heat-shock protein Hsp70 colocalization with markers of tumor stem-like cells. *Cell and Tissue Biology*. 2022. 16(5). C. 459–464. DOI: 10.1134/S1990519X22050108.

21. Tagaeva RB, Bobkov DE, Nechaeva AS, et al. Membrane-bound heat shock protein mHsp70 as a marker of malignant brain tumors. // *Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenov*. 2023. Vol. 15(2). P. 98–101. In Russian [Тагаева Р.Б., Бобков Д.Е., Нечаева А.С. и др. Мембранно-связанный белок теплового шока mHsp70 как маркер злокачественных опухолей головного мозга. // *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2023. Т. 15, № 2. С. 98–101. DOI: 10.56618/2071].

22. Deng CX. Targeted drug delivery across the blood-brain barrier using ultrasound technique // *Ther. Deliv*. 2010. Vol. 1(6). P. 819–848. DOI: 10.4155/tde.10.66.

23. Banks WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: New opportunities for CNS drug delivery. // *Nat. Rev. Drug Discov*. 2016. Vol. 15. P. 275–292. DOI: 10.1038/nrd.2015.21.

24. Fecci PE, et al. Viruses in the treatment of brain tumors // *Neuroimaging Clin. of North America*. 2002. Vol. 12(4). P. 553–570. DOI: 10.1016/s1052-5149(02)00028-x.

25. Patel MM, Patel BM. Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain // *CNS Drugs*. 2017. Vol. 31. P. 109–133. DOI: 10.1007/s40263-016-0405-9.

26. Roet M, et al. Progress in euromodulation of the brain: A role for magnetic nanoparticles? // *Prog. Neurobiol*. 2019. Vol. 177. P. 1–14. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.002.

27. Baek SK, et al. Photothermal treatment of glioma; an in vitro study of macrophage-mediated delivery of gold nanoshells // *Journal of Neuro-Oncology*. 2011. Vol. 104(2). P. 439–448. DOI: 10.1007/s11060-010-0511-3.

28. Male D, et al. Gold Nanoparticles for Imaging and Drug Transport to the CNS // *Int. Rev. Neurobiol*. 2016. Vol. 130. P. 155–198. DOI: 10.1016/bs.irn.2016.05.003.

29. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: Mechanisms and clinical use. // *J. Natl. Cancer Inst*. 1993. Vol. 85. P. 443–456. doi.org/10.1093/jnci/85.6.443.

30. Lukšienė Ž. Photodynamic therapy: Mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment. // *Medicina*. 2003. Vol. 39. P. 1137–1150.

31. Vrouwenraets MB, et al. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy. // *Anticancer Res*. 2003. Vol. 23. P. 505–522.

32. Allison RR. Photodynamic therapy: Oncologic horizons // *Future Oncology*. 2014. Vol. 10(1). P. 123–142. DOI: 10.2217/fon.13.176.

33. Scheffer GL, et al. Specific detection of multidrug resistance proteins MRP1, MRP2, MRP3, MRP5 and MDR3 P-glycoprotein with panel of monoclonal antibodies. // *Cancer Res*. 2000. Vol. 60. P. 5269–5277.

34. Schipmann S, et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. // *J. Neurosurg*. 2020. Vol. 134. P. 426–436.

35. Akimoto J, et al. First autopsy analysis of the efficacy of intra-operative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma. // *Brain Tumor Pathol*. 2019. Vol. 36. P. 144–151.

36. Vermandel M, et al. Standardized intraoperative 5-ALA photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma patients: a preliminary analysis of the INDYGO clinical trial. // *J. Neurooncol*. 2021. Vol. 152. P. 501–514.

37. Ricchelli F. Photophysical properties of porphyrins in biological membranes. // *J. Photochem. Photobiol. B Biol*. 1995. Vol. 29. P. 109–118. doi.org/10.1016/1011-1344(95)07155-U.

38. Castano AP, et al. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three — Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis. Photodyn. Ther*. 2005. Vol. 2. P. 91–106. doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00060-8.

39. Bartusik-Aebischer D, et al. The Use of Photodynamic Therapy in the Treatment of Brain Tumors — A Review of the Literature. // *Molecules*. 2022. Vol. 27. P. 6847. doi.org/10.3390/molecules27206847.

40. Efendiev K, Alekseeva P, Shiryaev A, et al. Near-infrared phototheranostics of tumors with protoporphyrin IX and chlorin e6 photosensitizers // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2023. Vol. 42. P. 103566. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2023.103566.

41. Tserkovsky DA, Maslakov EA, Bagrintsev DA, et al. The role of photodynamic therapy in the treatment of primary, recurrent and metastatic malignant brain tumors // *Biomedical Photonics*. 2018. Vol. 7(2). P. 37–49. In Russian [Церковский Д.А., Маслаков Е.А., Багринцев Д.А. и др. Роль фотодинамической терапии в лечении первичных, рецидивных и метастатических злокачественных опухолей головного мозга // *Biomedical Photonics*. 2018. Т. 7, № 2. С. 37–49. DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-2-37-49].

42. Stummer W, et al. Technical principles of microsurgical resection of malignant glioma tissue controlled by protoporphyrin-IX-fluorescence. // *Acta Neurochir*. 1998. Vol. 140. P. 995–1000. DOI: 10.1007/s007010050206.

43. Stummer W, et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report. // *J. Neurooncol.* 2008. Vol. 87. P. 103–109. doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x.
44. Schwartz C, et al. Interstitial photodynamic therapy for de-novo multiforme glioblastoma // *WHO IV. Neurooncology.* 2015. Vol. 17. P. 214–220. doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25.
45. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. The use of intraoperative photodynamic therapy in the structure of complex treatment of malignant gliomas. // *Journal "Problems of Neurosurgery" named after N. N. Burdenko.* 2023. Vol. 87(1). P. 25–34. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом. // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко.* 2023. Т. 87, № 1. С. 25–34. doi.org/10.17116/neiro20238701125].
46. Stummer W, Pitchmeier 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.* 2006. Vol.7. P. 392–401.
47. Eljamel S. Photodynamic applications in brain tumors: A comprehensive review of the literature. // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2010. Vol. 7. P. 76–85. doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.02.002.
48. Stylli SS, Kaye AH, MacGregor L, et al. Photodynamic therapy of high-grade glioma — long term survival. // *J. Clin. Neurosci.* 2005. Vol.12(4). P. 389–398.
49. Kostron H, Fiegele T, Akatuna E. Combination of «FOSCAN» mediated fluorescence guided resection and photodynamic treatment as new therapeutic concept for malignant brain tumors. // *Med. Laser Applic.* 2006. Vol. 21. P. 285–290.
50. Muller P, Wilson B. Photodynamic therapy of brain tumors--a work in progress // *Lasers Surg Med.* 2006. Vol. 38(5). P. 384–389.
51. Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, et al. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. // *J. Neurosurg.* 2013. Vol. 119(4). P. 845–852.
52. Akimoto J, et al. First autopsy analysis of the efficacy of intra-operative additional photodynamic therapy for patients with glioblastoma. // *Brain Tumor Pathol.* 2019. Vol. 36. P. 144–151.
53. Shimizu K, Nitta M, Komori T, et al. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study. // *Frontiers in Neurology.* 2018. Vol. 9. P. 1–9. doi.org/10.3389/fneur.2018.00024.
54. Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, et al. Role of photodynamic therapy using talaporfin sodium and a semiconductor laser in patients with newly diagnosed glioblastoma. // *J Neurosurg.* 2018. Vol. 7. P. 1–8. doi.org/10.3171/2018.7.JNS18422.
55. Kobayashi T, Nitta M, Shimizu K, et al. Therapeutic Options for Recurrent Glioblastoma- Efficacy of Talaporfin Sodium Mediated Photodynamic Therapy // *Pharmaceutics.* 2022. Vol. 14(2). P. 353. doi.org/10.3390/pharmaceutics14020353.
56. Teng CW, Amirshaghagh A, Cho SS, et al. Combined fluorescence-guided surgery and photodynamic therapy for glioblastoma multiforme using cyanine and chlorin nanocluster. // *J Neurooncol.* 2020. Vol.149. P. 243–252. doi.org/10.1007/s11060-020-03618-1.
57. Maruyama T, Muragaki Y, Nitta M, et al. Photodynamic therapy for malignant brain tumors. // *Japanese J Neurosurg.* 2016. Vol. 25. P. 895.
58. Kozlikina EI, et al. The Combined Use of 5-ALA and Chlorin e6 Photosensitizers for Fluorescence-Guided Resection and Photodynamic Therapy under Neurophysiological Control for Recurrent Glioblastoma in the Functional Motor Area after Ineffective Use of 5-ALA: Preliminary Results. // *Bioengineering.* 2022. Vol. 9. P. 104. doi.org/10.3390/bioengineering9030104
59. Hamid AS, Zimmermann W, et al. In vitro study for photodynamic therapy using Fotolon in glioma treatment. // *Proc. SPIE.* 2015. Vol. 9542. P. 13. doi.org/10.1117/12.2183884.
60. Akimoto J, Fukami S, Ichikawa M, et al. Intraoperative Photodiagnosis for Malignant Glioma Using Photosensitizer Talaporfin Sodium. // *Frontiers in Surgery.* 2019. Vol. 21. P. 6–12. doi.org/10.3389/fsurg.2019.00012.
61. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* 2006. Vol. 7. P. 392–401.
62. Cramer SW, Chen CC. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma. // *Front. Surg.* 2020. Vol. 6. P. 81. doi.org/10.3389/fsurg.2019.00081.
63. Schipmann S, et al. Combination of ALA-induced fluorescence-guided resection and intraoperative open photodynamic therapy for recurrent glioblastoma: case series on a promising dual strategy for local tumor control. // *J. Neurosurg.* 2020. Vol. 134. P. 426–436.
64. Stummer W, et al. Long-sustaining response in a patient with non-resectable, distant recurrence of glioblastoma multiforme treated by interstitial photodynamic therapy using 5-ALA: Case report. //

J. Neurooncol. 2008. Vol. 87. P. 103–109. doi.org/10.1007/s11060-007-9497-x.

65. Schwartz C, et al. Interstitial photodynamic therapy for de-novo multiforme glioblastoma // WHO IV. Neurooncology. 2015. Vol. 17. P. 214–220. doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25.

66. Mahmoudi K, et al. 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for the Treatment of High-Grade Gliomas. // J. Neurooncol. 2019. Vol. 141. P. 595–607. doi.org/10.1007/s11060-019-03103-4.

67. Chen R, Aghi MK. Atypical meningiomas. // HandbClin Neurol. 2020. Vol. 170. P. 233–244. doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00043-4.

68. Kiesel B, et al. G. 5-ALA in suspected low-grade gliomas: Current Role, limitations, and new approaches. // Front. Oncol. 2021. Vol. 11. P. 699301. doi.org/10.3389/fonc.2021.699301.

69. Reshetov IV, Korenev SV, Romanko YuS. Forms of cell death and targets during photodynamic therapy. // Siberian Oncology Journal. 2022. Vol. 21(5). P. 149–154. In Russian [Решетов И.В., Корнев С.В., Романко Ю.С. Формы гибели клеток и мишени при фотодинамической терапии. // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 5. С. 149–154. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-149-154].

70. Kukanov KK, Vorobyova OM, Zabrodskaya YuM, et al. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence, taking into account modern treatment methods (literature review). // Siberian Oncology Journal. 2022. Vol. 21 (4). P. 110–123. In Russian [Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М. и др. Интракраниальные менингиомы: клинко-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). // Сибирский онкологический журнал. 2022. Т. 21, № 4. С. 110–123. doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123].

71. Rynda AYu, Rostovtsev DM, Olyushin VE, et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (report of two clinical cases). // Biomedical Photonics. 2020. Vol. 9(2). P. 45–54. In Russian [Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. и др. Лечебный патоморфоз в тканях злокачественной глиомы после фотодинамической терапии с хлорином е6 (сообщение о двух клинических случаях). // Biomedical Photonics. 2020. Т. 9, № 2. С. 45–54. DOI: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54].

72. Rynda AYu, Rostovtsev DM, Olyushin VE. Fluorescence-guided resection of astrocytic brain tumors — a review of the literature. // Russian Neurosurgical Journal named after Professor A. L. Polenova. 2018. Vol. 10(1). P. 97–110. In Russian [Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е. Флуоресцентно-контролируемая резекция астроцитарных

опухолей головного мозга — обзор литературы. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2018. Т. 10, № 1. С. 97–110].

73. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Fluorescence diagnostics with chlorin e6 in the surgery of low-grade gliomas. // Biomedical Photonics. 2021. Vol. 10(4). P. 35–43. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности. // Biomedical Photonics. 2021. Т. 10, № 4. С. 35–43. doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43].

74. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Results of using intraoperative fluorescent control with chlorin E6 during resection of glial brain tumors // Journal of Neurosurgery named after N.N. Burdenko. 2021. Vol. 85(4). P.20–28. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Результаты использования интраоперационного флуоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2021. Т. 85, № 4. С. 20–28. doi.org/10.17116/neiro20218504120].

75. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Comparative analysis of fluorescent navigation in surgery of malignant gliomas using 5-ALA and chlorin E6. // Surgery. Journal named after N. I. Pirogov. 2022. Vol. 1. P. 5–14. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2022. Т. 1. С. 5–14. doi.org/10.17116/hirurgia20220115].

76. Rynda AYu, Olyushin VE, Rostovtsev DM, et al. Possibilities of intraoperative fluorescent bioimaging of nerves in neurosurgical practice // Russian Neurosurgical Journal named after. prof. A. L. Polenova. 2023. Vol. 15(1). P. 12. In Russian [Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Возможности интраоперационной флуоресцентной биовизуализации нервов в нейрохирургической практике // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023. Т. 15, № 1. С. 12].

#### Информация об авторах:

Куканов Константин Константинович, к.м.н., врач-нейрохирург, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; секретарь Ученого совета РНХИ им. проф. А. Л. Поленова;

Нечаева Анастасия Сергеевна, врач-нейрохирург, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО трансляционной онкологии Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-нейрохирург Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий 4НХО РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скляр Софья Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, врач-нейрохирург, онколог РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Вершинин Александр Эдуардович, врач-нейрохирург, аспирант РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диконенко Михаил Викторович, врач-нейрохирург, аспирант РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Политова Алина Олеговна, ординатор кафедры нейрохирургии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Папаян Гарри Вазгенович, к.т.н., старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Олюшин Виктор Емельянович, д.м.н., профессор, врач-нейрохирург, главный научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заслуженный врач России.

#### Authors information:

Kukanov Konstantin K., MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher at the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Nechaeva Anastasia S., neurosurgeon, Junior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery; junior researcher of the Research Department of Translational Oncology of the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Ulitin Alexey Yu., Doctor of Medical Sciences, Professor, MD, Neurosurgeon, chief freelance specialist-neurosurgeon of the Saint Petersburg Health Committee, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of the Institute of Medical Education

Almazov National Medical Research Centre; Head of the 4th neurosurgical department of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Sklyar Sofia S., MD, PhD, Neurosurgeon, Senior Researcher of Research Laboratory of Neurooncology of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Vershinin Alexander E., MD, Neurosurgeon, graduate Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Dikonenko Michail V., MD, Neurosurgeon, graduate Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Politova Alina O., resident Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Papayan Harry V., Ph.D., Senior Researcher at the Research Institute of Microcirculation and Metabolism of the Myocardium, Almazov National Medical Research Centre;

Olyushin Victor E., Doctor of Medical Sciences, Professor, Neurosurgeon, Chief Researcher of the Institute of Neuro-Oncology of the Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.441-002:615

## УРОВЕНЬ ПРОДУКЦИИ ПЕРВИЧНЫХ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГРЕЙВСА ПРИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ТИАМАЗОЛОМ

Дудина М. А.<sup>1, 2</sup>, Догадин С. А.<sup>1, 2</sup>, Савченко А. А.<sup>3</sup>, Гвоздев И. И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

<sup>2</sup> Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия

### Контактная информация:

Дудина Маргарита Андреевна,  
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.  
В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава  
России,  
ул. Партизана Железняка, зд. 1,  
Красноярск, Красноярский край, Россия,  
660022.  
E-mail: margo85\_@bk.ru

Статья поступила в редакцию 30.11.2023  
и принята к печати 21.12.2023.

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Консервативная терапия тиамазолом при болезни Грейвса способствует снижению уровня окислительного стресса за счет восстановления эутиреоза и общего реактивного антиоксидантного потенциала плазмы. Однако до сих пор у пациентов с болезнью Грейвса остается неизученной радикал-продуцирующая способность нейтрофилов на начальном этапе преобразования свободных радикалов при разной длительности медикаментозного эутиреоза, что представляется значимым в раскрытии механизмов рецидивирования заболевания. **Цель** — изучить уровень продукции первичных активных форм кислорода в нейтрофилах периферической крови в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза у пациентов с болезнью Грейвса. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое, проспективное, контролируемое исследование с участием пациентов с лабораторно подтвержденной БГ. Подгруппы пациентов с болезнью Грейвса формировались в зависимости от длительности достигнутого медикаментозного эутиреоза при непрерывной консервативной терапии тиамазолом. Определение уровня продукции АФК в нейтрофилах периферической крови проводилось методом хемилюминесценции. Оценка спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 минут

на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛМ-3607» (ООО «МедБиоТех», Красноярск). **Результаты.** В исследование включено 102 женщины с болезнью Грейвса, средний возраст  $47,54 \pm 15,47$  года. Из них 75 (73,5 %) с рецидивом и 27 (26,47 %) с впервые выявленным заболеванием. Суммарный синтез (S) первичных АФК статистически значимо возрастал относительно контрольных значений у обследуемых пациентов при продолжительности эутиреоидного состояния 5–8 и 9–12 месяцев. Установлено, что у пациентов с болезнью Грейвса при стабильном медикаментозном эутиреозе в течение 5–8 и 9–12 месяцев статистически значимо возрастает показатель S зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, соответственно, в 10,7 и 7,4 раза относительно контрольных величин. **Заключение.** Восстановление и поддержание медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев на фоне консервативной терапии тиамазолом у пациентов с болезнью Грейвса снижает нагрузку системного окислительного стресса на иммунную систему. Однако высокая суммарная продукция первичных АФК в нейтрофилах пациентов с болезнью Грейвса в состоянии медикаментозного эутиреоза при консервативной терапии тиамазолом может играть существенную роль в разобщении функционирования НАДФН-оксидазного комплекса и определять функциональные возможности нейтрофилов при рецидиве заболевания.

**Ключевые слова:** активные формы кислорода, болезнь Грейвса, НАДФН-оксидаза, оксидативный стресс, тиамазол, хемилюминесценция нейтрофилов.

*Для цитирования:* Дудина М.А., Догадин С.А., Савченко А.А., Гвоздев И.И. Уровень продукции первичных активных форм кислорода нейтрофилов крови у пациентов с болезнью Грейвса при консервативной терапии тиамазолом. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024; 4(1):58-67. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-58-67. EDN: ZPLPEM

# THE LEVEL OF BLOOD NEUTROPHILS PRIMARY REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION IN GRAVES' DISEASE PATIENTS UNDERGOING CONSERVATIVE THERAPY WITH THIAMAZOLE

Dudina M. A.<sup>1, 2</sup>, Dogadin S. A.<sup>1, 2</sup>, Savchenko A. A.<sup>3</sup>, Gvozdev I. I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

<sup>3</sup> Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, Russia

## Corresponding author:

Dudina Margarita A.,  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Partizana  
Zheleznaya str., zd. 1, Krasnoyarsk,  
Krasnoyarsk Territory, Russia, 660022.  
E-mail: margo85\_@bk.ru

Received 30 November 2023; accepted  
21 December 2023.

## ABSTRACT

**Background.** Conservative therapy with thiamazole in Graves' disease helps to reduce the level of oxidative stress by restoring euthyroidism and the total reactive antioxidant potential of plasma. However, until now, in patients with Graves' disease, the radical-producing ability of neutrophils remains unexplored at the initial stage of free radical conversion at different durations of drug-induced euthyroidism, which seems significant in revealing the mechanisms of disease recurrence. The aim is to study the level of production of primary reactive oxygen species in peripheral blood neutrophils depending on the duration of drug — induced euthyroidism in patients with Graves' disease. **Materials and methods.** A single-center, prospective, controlled study was conducted with the participation of patients with laboratory-confirmed Graves' disease. Subgroups of patients with Graves' disease were formed depending on the duration of achieved drug-induced euthyroidism with continuous conservative therapy with thiamazole. The level of ROS production in peripheral blood neutrophils was determined by chemiluminescence. The assessment of spontaneous and zymosan-induced chemiluminescence was carried out for 90 minutes on a 36-channel chemiluminescence analyzer BLM-3607 (Medbiotech LLC, Krasnoyarsk). **Results.** The study included 102 Graves' disease women with an average age of  $47.54 \pm 15.47$  years. Of these, 75 (73.5 %) with relapse and 27 (26.47 %) with newly diagnosed disease. The total synthesis of (S) primary ROS increased statistically significantly relative to the control values in the examined patients with a duration of the euthyroid state of 5–8 and 9–12 months. It was found that in patients with Graves' disease with stable drug-induced euthyroidism for 5–8 and 9–12 months, the S index of zymosan-induced lucigenin-dependent chemiluminescence of neutrophils increased statistically

significantly, respectively, by 10.7 and 7.4 times relative to the control values. **Conclusion.** The restoration and maintenance of drug-induced euthyroidism for more than 12 months against the background of conservative thiamazole therapy in patients with Graves' disease reduces the load of systemic oxidative stress on the immune system. However, the high total production of primary ROS in neutrophils of patients with Graves' disease in a state of drug-induced euthyroidism with conservative thiamazole therapy may play a significant role in disconnecting the functioning of the NADPH oxidase complex and determine the functional capabilities of neutrophils in case of disease recurrence.

**Key words:** Graves' disease, NADPH oxidase, neutrophil chemiluminescence, oxidative stress, reactive oxygen species, thiamazole.

*For citation: Dudina MA, Dogadin SA, Savchenko AA, Gvozdev II. The level of blood neutrophils primary reactive oxygen species production in Graves' disease patients undergoing conservative therapy with thiamazole. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(1):58-67. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-58-67. EDN: ZPLPEM*

**Список сокращений:** АФК — активные формы кислорода, БГ — болезнь Грейвса, рТТГ — рецептор тиреотропного гормона.

## ВВЕДЕНИЕ

Выяснение иммунологических основ развития и рецидивирования аутоиммунного гипертиреоза Грейвса до сих пор остается предметом дискуссий и мало что меняет в терапевтических подходах к этому заболеванию, а снижение уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) в сыворотке крови является единственным критерием эффективности лечения в клинической практике [1, 2]. Окислительный стресс быстро усиливается после повышения уровня гормонов щитовидной железы в периферической крови, а гипертиреоз при болезни Грейвса (БГ) связан с окислительным повреждением липидов и геномной ДНК в стенке аорты, усилением экспрессии интратиреоидного антиоксидантного белка пероксиредоксина 5 (PRDX5), повышенной активностью глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы в печени [3, 4]. Имеются противоречивые сообщения о том, что антииреоидные препараты снижают уровень показателей окислительного стресса за счет восстановления эутиреоза и общего реактивного антиоксидантного потенциала плазмы [5]. Другими авторами показано снижение общей антиоксидантной способности у пациентов с БГ со средней продолжительностью гипертиреоза  $2,3 \pm 1,5$  месяца [6]. Однако до сих пор у пациентов

с БГ остается неизученной радикал-продуцирующая способность нейтрофилов на начальном этапе преобразования свободных радикалов при разной длительности медикаментозного эутиреоза, что представляется значимым в раскрытии механизмов рецидивирования заболевания.

В связи с этим, целью исследования являлось изучение уровня продукции первичных активных форм кислорода (АФК) в нейтрофилах периферической крови в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза у пациентов с БГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое, проспективное, контролируемое исследование с участием женщин с лабораторно подтвержденной БГ. Верификация диагноза и консервативное лечение пациентов с БГ проводились согласно национальным клиническим рекомендациям [7]. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (162/1 от 21.03.2019). Пациенты с БГ наблюдались в КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с дебюта заболевания и получали медикаментозное лечение тиамазолом по стандартной схеме с постепенным переходом на поддерживающую дозу тиреостатика. Подгруппы пациентов с БГ формировались в зависимости от длительности достигнутого медикаментозного эутиреоза при непрерывной консервативной терапии тиамазолом. Стойкая нормализация гормонов щитовидной же-

лезы включала, в том числе, стабилизацию уровня ТТГ в пределах нормального референсного диапазона. Изучаемая популяция женщин с БГ была разделена на три группы: первая — продолжительность медикаментозного эутиреоза от 5 до 8 месяцев, вторая — от 9 до 12 месяцев, третья — более 12 месяцев.

Методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах на автоматическом анализаторе Architecti1000sr (Abbott Diagnostics, США) определяли уровень ТТГ и свободного тироксина (свТ4) в сыворотке крови, референсный диапазон, соответственно, 0,4–4,0 мЕд/л и 9,01–19,05 пмоль/л. Определение свободного трийодтиронина (свТ3) в сыворотке крови осуществляли методом имму-

ноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «ДС-ИФА-ТИРОИД-Т3свободный» (ООО «НПО «Диагностические системы», Россия), референсный интервал (2,14–6,42 пмоль/л). Уровень антител к рТТГ оценивался методом ИФА при помощи набора Medizym T.R.A. (Medipan Diagnostica, Германия), точка разделения — 1,5 мЕд/л. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось при помощи аппарата Philips iU22 xMatrix (США) с линейным датчиком 7,5 МГц. Уровень продукции АФК в нейтрофилах периферической крови определялся методом хемилюминесценции. Оценка спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном

**Таблица 1. Клинико-гормональная характеристика пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза, Ме ( $Q_1$ – $Q_3$ )**

**Table 1. Clinical and hormonal characteristics of patients with Graves' disease depending on the duration of drug euthyroidism, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ )**

| Показатели                        | Контроль<br>n = 45     | Пациенты с болезнью Грейвса                   |                                                |                                                          |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                   |                        | Медикамент.<br>эутиреоз<br>5–8 мес.<br>n = 40 | Медикамент.<br>эутиреоз<br>9–12 мес.<br>n = 42 | Медикамент.<br>эутиреоз<br>> 12 мес.<br>n = 20           |
| Возраст, лет<br>(M ± SD)          | 40,03 ± 11,12          | 40,13 ± 12,12                                 | 42,23 ± 11,24                                  | 42,43 ± 13,02                                            |
| Поддерж. доза<br>тиамазола, мг    | -                      | 10<br>(10,0–20,0)                             | 10<br>(10,0–20,0)                              | 10<br>(10,0–15,0)                                        |
| ТТГ, мЕд/л                        | 1,12<br>(0,91–1,61)    | 0,72<br>(0,41–1,93)<br>$p_1 < 0,001$          | 1,02<br>(0,54–2,91)<br>$p_1 < 0,001$           | 1,82<br>(0,47–3,59)<br>$p_1 < 0,001$                     |
| свТ3, пмоль/л                     | 4,12<br>(1,89–5,52)    | 5,21<br>(3,72–5,63)<br>$p_1 < 0,001$          | 4,81<br>(3,63–4,33)<br>$p_1 = 0,006$           | 2,32<br>(2,64–5,11)<br>$p_1 < 0,001$                     |
| свТ4, пмоль/л                     | 14,46<br>(11,81–16,11) | 13,11<br>(9,81–16,12)<br>$p_1 < 0,001$        | 12,76<br>(9,61–16,32)<br>$p_1 < 0,001$         | 15,43<br>(11,72–17,21)<br>$p_1 = 0,010$<br>$p_3 = 0,012$ |
| Антитела к рТТГ,<br>МЕ/л          | 0,23<br>(0,16–0,31)    | 14,21<br>(9,36–20,32)<br>$p_1 < 0,001$        | 14,42<br>(9,06–20,12)<br>$p_1 < 0,001$         | 14,68<br>(9,21–24,32)<br>$p_1 < 0,001$                   |
| Объем<br>щитовидной<br>железы, мл | 9,21<br>(8,81–13,61)   | 28,23<br>(20,41–43,51)<br>$p_1 < 0,001$       | 31,23<br>(20,63–45,21)<br>$p_1 < 0,001$        | 30,51<br>(18,31–43,14)<br>$p_1 < 0,001$                  |

Примечание:  $p_1$  — статистически значимые различия с контрольными величинами,  $p_2$  — статистически значимые различия с показателями пациентов 1 группы,  $p_3$  — статистически значимые различия с показателями пациентов 2 группы.

анализаторе «БЛМ-3607» (ООО «МедБиоТех», Красноярск) [8]. Реактивность нейтрофилов периферической крови охарактеризована следующими показателями: время выхода на максимум (Tmax — скорость развития хемилюминесцентной реакции), максимальное значение интенсивности (Imax — максимальный уровень синтеза АФК) и площадь под кривой хемилюминесценции (S — суммарный синтез АФК за 90 минут измерения). В качестве индикатора хемилюминесцентной реакции для выделения пула первичных АФК, образуемых НАДФН-оксидазой, использовался люцигенин.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Для оценки соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 1 и 3 квартилей ( $Q_1$ – $Q_3$ ) или в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения от среднего ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении показателей. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 102 женщины с БГ, средний возраст  $47,54 \pm 15,47$  года. Из них 75 (73,5 %) с рецидивом и 27 (26,47 %) с впервые выявленным заболеванием. Медиана продолжительности медикаментозного лечения тиамазолом составила 10 месяцев (5,5; 12,5). На момент клинико-гормонального и иммунологического обследования у всех пациентов был достигнут индуцированный тиамазолом медикаментозный эутиреоз, что подтверждалось при объективном осмотре и соответствующими показателями тиреоидного статуса. Контрольную группу составили 45 здоровых женщин. Клинико-гормональная характеристика пациентов с БГ в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза представлена в таблице 1.

Данные, полученные в ходе спонтанной люцигенин-зависимой реакции хемилюминесценции нейтрофилов крови у пациентов с БГ, позволили установить, что суммарный синтез (S) первичных АФК статистически значимо возрастал относительно контрольных значений у обследуемых пациентов при продолжительности эутиреоидного состояния 5–8 и 9–12 месяцев (табл. 2). У пациентов с БГ при продолжительности медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев в исходных пробах с люцигенином показатель S соответствовал контролю и ста-

**Таблица 2. Спонтанная хемилюминесценция нейтрофилов у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ )**

**Table 2. Spontaneous chemiluminescence of neutrophils in patients with the disease Graves depending on the duration of drug euthyroidism, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ )**

| Показатели                             | Контроль<br>n = 45    | Пациенты с болезнью Грейвса                   |                                                |                                                |
|----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                        |                       | Медикамент.<br>эутиреоз<br>5–8 мес.<br>n = 40 | Медикамент.<br>эутиреоз<br>9–12 мес.<br>n = 42 | Медикамент.<br>эутиреоз<br>> 12 мес.<br>n = 20 |
| Tmax, сек.                             | 1733<br>(1391–2056)   | 1661<br>(1445–1921)                           | 1663<br>(1381–2423)                            | 1232<br>(1091–2083)                            |
| Imax, о.е.<br>$\times 10^3$            | 10,11<br>(0,85–28,51) | 5,72<br>(5,21–19,51)                          | 5,23<br>(1,32–13,86)                           | 0,69<br>(0,47–2,24)<br>$p_{1,2,3} < 0,001$     |
| S, о.е. $\times$ сек.<br>$\times 10^6$ | 1,72<br>(1,06–3,72)   | 17,86<br>(7,21–59,32)<br>$p_1 < 0,001$        | 15,68<br>(12,21–31,22)<br>$p_1 < 0,001$        | 2,81<br>(1,72–8,81)<br>$p_{2,3} < 0,001$       |

Примечание:  $p_1$  — статистически значимые различия с контрольными величинами,  $p_2$  — статистически значимые различия с показателями пациентов 1 группы,  $p_3$  — статистически значимые различия с показателями пациентов 2 группы.

тистически значимо уменьшался относительно значений, установленных у лиц с длительностью медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев. Также при спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у пациентов с БГ и длительностью медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев отмечалось значительное снижение показателя максимального уровня синтеза ( $I_{\max}$ ) хемилюминесцентной реакции, как относительно контроля, так и показателей, установленных у больных с длительностью медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев. Однако у пациентов с БГ, независимо от длительности медикаментозного эутиреоза, показатель скорости образования первичных АФК ( $T_{\max}$ ) спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов соответствовал значениям, выявляемым в контрольной группе.

Наиболее выраженные изменения в продукции первичных АФК выявлены при антигенном воздействии на нейтрофилы крови пациентов с БГ, в пробах с опсонизированным зимозаном (табл. 3).

Установлено, что у пациентов с БГ при стабильном медикаментозном эутиреозе в течение 5–8 и 9–12 месяцев статистически значимо возрастает показатель  $S$  зимозан-индуцированной люциге-

нин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов, соответственно, в 10,7 и 7,4 раза относительно контрольных величин. При этом у пациентов с БГ при длительности медикаментозного эутиреоза 5–8 месяцев происходило снижение  $T_{\max}$  зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов. У пациентов с БГ с длительностью медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев выявлено снижение  $I_{\max}$  зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесцентной реакции нейтрофилов, как относительно контроля, так и показателей, установленных у больных с длительностью медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев. Индекс активации у пациентов с БГ в тестах с люцигенином не имел статистически значимых различий, как с показателями контрольной группы, так и между группами лиц с БГ с разной продолжительностью медикаментозного эутиреоза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с БГ независимо от длительности медикаментозного эутиреоза при консервативной терапии тиамазолом определялся повышенный уровень антител к рТТГ.

**Таблица 3. Зимозан-индуцированная хемилюминесценция нейтрофилов у пациентов с болезнью Грейвса в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза, Ме ( $Q_1$ – $Q_3$ )**

**Table 3. Zymosan-induced chemiluminescence of neutrophils in patients with Graves' disease, depending on the duration of medication euthyroidism, Me ( $Q_1$  –  $Q_3$ )**

| Показатели                                | Контроль<br>$n = 45$  | Пациенты с болезнью Грейвса                     |                                                  |                                                  |
|-------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                           |                       | Медикамент.<br>эутиреоз<br>5–8 мес.<br>$n = 40$ | Медикамент.<br>эутиреоз<br>9–12 мес.<br>$n = 42$ | Медикамент.<br>эутиреоз<br>> 12 мес.<br>$n = 20$ |
| $T_{\max}$ , сек.                         | 1273<br>(803–1761)    | 1107<br>(992–1246)<br>$p_1 = 0,005$             | 1346<br>(963–1712)                               | 1321<br>(1279–1834)                              |
| $I_{\max}$ , о.е.<br>$\times 10^3$        | 12,73<br>(6,45–42,81) | 15,81<br>(9,61–31,43)                           | 9,21<br>(4,51–23,52)                             | 2,73<br>(0,76–3,81)<br>$p_{1,2,3} < 0,001$       |
| $S$ , о.е. $\times$ сек.<br>$\times 10^6$ | 3,21<br>(1,32–8,16)   | 35,74<br>(21,32–85,42)<br>$p_1 < 0,001$         | 24,56<br>(17,83–75,21)<br>$p_1 < 0,001$          | 7,63<br>(2,91–11,83)<br>$p_{2,3} < 0,001$        |
| Синд./ Спонт.                             | 1,81<br>(0,91–3,21)   | 1,42<br>(1,01–3,42)                             | 1,56<br>(0,95–2,61)                              | 1,98<br>(1,08–3,91)                              |

Примечание: То же, что для таблицы 2.

Более того, установлено, что у обследуемых пациентов с БГ уровень антител к рТТГ статистически значимо повышен относительно контрольных значений и не различается в зависимости от длительности медикаментозного эутиреоза при консервативной терапии тиамазолом. Выявленная закономерность в продукции антител к рТТГ у пациентов с болезнью Грейвса при длительном медикаментозном эутиреозе указывает на то, что антитела к рТТГ являются специфическим маркером последующего развития заболевания, независимо от компенсации гипертиреоза и длительности эутиреоидного состояния при консервативной терапии тиамазолом.

В более ранних исследованиях нами было показано, что у пациентов с БГ в дебюте гипертиреоза, до начала консервативной терапии тиамазолом, в нейтрофилах крови скорость активации НАДФН-оксидазы при антигенной стимуляции замедлена [9]. Однако результаты настоящего исследования демонстрируют, что, несмотря на достигнутый стабильный медикаментозный эутиреоз длительностью 5–8 и 9–12 месяцев у пациентов с БГ наблюдается высокий базальный уровень продукции первичных АФК, в частности супероксидного аниона, который является ключевым фактором инициации каскада преобразований АФК [10].

Также у пациентов с БГ с продолжительностью медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев нейтрофилы периферической крови неадекватно реагируют на дополнительную нагрузку опсонизированным зимозаном. При значительном увеличении суммарного уровня продукции супероксидных анионов, продуцированных клетками иммунной системы, возрастает и скорость развития хемилюминесцентной реакции зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Следовательно, нейтрофилы крови пациентов с БГ в состоянии медикаментозного эутиреоза 5–8 и 9–12 месяцев интенсивно синтезируют супероксид-радикал, что отражает значительное напряжение кислородного метаболизма.

Уменьшение интенсивности и суммарной продукции супероксидного аниона отмечается вместе с увеличением времени нахождения пациентов с БГ в эутиреоидном состоянии, что подтверждается соответствием динамики наработки АФК нейтрофилами больных с продолжительностью медикаментозного эутиреоза более 12 месяцев и контрольной группы. Следовательно, при длительном эутиреоидном состоянии у пациентов с болезнью Грейвса происходит подавление АФК-продуцирующих систем клеток в начале цепи преобразования свободных радикалов, что на уровне клетки проявляется более стабильным уровнем выхода первичных АФК.

Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в ходе которых у пациентов с БГ при достижении стабильного эутиреоза в течение не менее 12 месяцев оценивали маркеры окислительного стресса по экскреции с мочой окисленных видов гуанозина, 8-оксо-7,8-дигидрогуанозина и 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозина [11]. Авторы показали, что восстановление эутиреоза на фоне приема метимазола у пациентов с гипертиреозом Грейвса на 10–25 % снижает нагрузку системного окислительного стресса. Однако появляются современные данные о том, что фенотип повышенной базальной продукции митохондриальных АФК в эутиреоидную фазу болезни Грейвса может быть связан и с токсическим эффектом длительного лечения метимазолом, усиливающего окислительно-восстановительный дисбаланс [12, 13].

Нормальное соотношение Синд./Спонт. люцигенин-зависимой хемилюминесценции у пациентов с БГ свидетельствует о сохраненных возможностях АФК-продуцирующих систем клеток на этапе суммарного эффекта образования свободных радикалов независимо от длительности медикаментозного эутиреоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, восстановление и длительное поддержание медикаментозного эутиреоза на фоне консервативной терапии тиамазолом у пациентов с БГ снижает нагрузку системного окислительного стресса на иммунную систему. Выявленные негативные последствия накопления первичных АФК в нейтрофилах пациентов с БГ в состоянии длительного медикаментозного эутиреоза при консервативной терапии тиамазолом позволяют заключить, что оксидативный стресс за счет активации перекисных процессов может играть существенную роль в разобщении функционирования НАДФН-оксидазного комплекса и может определять их функциональные возможности при рецидиве заболевания.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Grineva EN, Tsouy UA, Karonova TL, et al. Draft of the federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction. Clinical and experimental thyroidology. 2020;16(2):12–

24. In Russian [Гринева Е.Н., Цой У.А., Каронова Т.Л. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020;16(2):12–24].

2. Ren X. Changes in Th9 and Th17 lymphocytes and functional cytokines and their relationship with thyroid-stimulating hormone receptor antibodies at different stages of Graves' disease. *Front. Immunol.* 2022;13:919681.

3. Davies TF, Morshed SA, Mezei M, et al. Brief Report – Monoclonal Antibodies Illustrate the Difficulties in Measuring Blocking TSH Receptor Antibodies. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:943459.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.943459/full>.

4. Lytton SD, Schluter A, Banga PJ. Functional diagnostics for thyrotropin hormone receptor autoantibodies: bioassays prevail over binding assays. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2018;23(11):2028–2043.

5. Girolami F, Candellone A, Jarriyawattanachaiikul W, et al. Protective Effect of Natural Antioxidant Compounds on Methimazole Induced Oxidative Stress in a Feline Kidney Epithelial Cell Line (CRFK). *Vet. Sci.* 2021;8(10):220.

6. Erem C, Suleyman AK, Civan N, et al. Ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: effects of treatment on oxidative stress. *Endocr. J.* 2015;62(6):493–501.

7. Troshina EA, Sviridenko NYu, Belovalova IM, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (GD), nodular/multinodular goiter. *RAE*, 2021. In Russian [Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (БГ), узловым/многоузловым зобом. М.: ПАЭ, 2021].

8. Savchenko AA, Kudryavtsev IV, Borisov AG. Methods of estimation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2017;7(4):327–340. In Russian [Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. *Инфекция и иммунитет*. 2017;7(4):327–340].

9. Dogadin SA, Dudina MA, Savchenko AA, et al. The respiratory explosion activity of neutrophils in blood from patients with Graves' disease manifestation. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(1):4–8. In Russian [Догадин С.А., Дудина М.А., Савченко А.А. и др. Ак-

тивность респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов крови в дебюте болезни Грейвса. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):4–8].

10. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180–183.

11. Owczarek T, Kowalczyk E, Poliwczak AR, et al. The evaluation of selected oxidative stress parameters in patients after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2012;32(192):382–387.

12. Candellone A, Saettone V, Badino P, et al. Management of Feline Hyperthyroidism and the Need to Prevent Oxidative Stress: What Can We Learn from Human Research? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(9).

<https://www.mdpi.com/2076-3921/10/9/1496>

13. Savchenko AA, Grinshtejn Jul, Dresvjankina LB, et al. Chemiluminescent and enzymatic activity of blood neutrophils in patients with varying degrees of severity the community-acquired pneumonia. *Siberian Medical Review*. 2015;1:55–61. In Russian [Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Дресвянкина Л.Б. и др. Хемилюминесцентная и ферментативная активность нейтрофилов крови у больных с разной степенью тяжести внебольничной пневмонии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;1:55–61].

#### Информация об авторах:

Дудина Маргарита Андреевна, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, врач-эндокринолог высшей квалификационной категории;

Догадин Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, главный внештатный эндокринолог Министерства здравоохранения Красноярского края;

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФИЦ «КНЦ СО РАН», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера»;

Гвоздев Иван Игоревич, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФИЦ «КНЦ СО РАН», обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера».

#### Authors information:

Dudina Margarita A., M.D., Associate Professor of the Hospital Therapy and Immunology Department Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Endocrinologist of the highest qualification category;

Dogadin Sergey A., M.D., Professor of the Hospital Therapy and Immunology Department Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, The Chief Endocrinologist of the Krasnoyarsk Region Ministry of Health;

Savchenko Andrey A., M.D., Professor, The Chief of Molecular and Cell physiology and pathology Laboratory of Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North;

Gvozdev Ivan I., Senior Researcher of Molecular and Cell physiology and pathology Laboratory of Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of medical problems of the North.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.33-006:616-053.3/053.5

## ОПУХОЛИ ТРЕТЬЕГО ЖЕЛУДОЧКА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Николаенко М. С., Самочерных Н. К.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Николаенко Михаил Сергеевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава  
России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: msnikolaenko@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.01.2024  
и принята к печати 29.01.2024.

### РЕЗЮМЕ

Опухоли третьего желудочка встречаются редко и составляют 0,6–0,9 % всех опухолей головного мозга у детей. Опухоли третьего желудочка делятся на первичные опухоли, такие как папилломы сосудистого сплетения и эпендимомы, и вторичные — краниофарингиомы, глиомы зрительного нерва, опухоли шишковидной железы и менингиомы. Хориоидпапиллома является распространенной опухолью, лечение которой основано на микрохирургической резекции. Среди множества вариантов лечения краниофарингиом наиболее предпочтительным является микрохирургическое вмешательство. Эпендимомы также имеют несколько вариантов лечения: микрохирургическое удаление считается первой линией.

**Ключевые слова:** краниофарингиома, менингиома, опухоль третьего желудочка, опухоль шишковидной железы, эпендимомы.

*Для цитирования:* Николаенко М.С., Самочерных Н.К. Опухоли третьего желудочка у детей (обзор литературы). Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(1):68-72. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-68-72. EDN: ZNXDOD

## TUMORS OF THE THIRD VENTRICLE IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

**Nikolaenko M. S., Samochernykh N. K.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Nikolaenko Mikhail S.,  
Almazov National Medical Research  
Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: msnikolaenko@mail.ru

Received 11 January 2024; accepted  
29 January 2024.

### ABSTRACT

Tumors of the third ventricle are rare and account for 0.6–0.9 % of all pediatric brain tumors. Tumors of the third ventricle are divided into primary tumors, such as choroid plexus papillomas and ependymomas, and secondary tumors, such as craniopharyngiomas, optic nerve gliomas, pineal tumors, and meningiomas. Choroid papilloma is a common tumor, the treatment of which is mainly based on microsurgical resection. Apart from the many treatment options for craniopharyngiomas, microsurgery is the preferred treatment option. Ependymomas also have several treatment options, with microsurgical removal considered the first line of treatment.

**Key words:** craniopharyngioma, ependymoma, meningioma, pineal tumor, third ventricle tumor.

*For citation: Nikolaenko MS, Samochernykh NK. Tumors of the third ventricle in children (literature review). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(1):68-72. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-1-68-72. EDN: ZNXDOD*

## ВВЕДЕНИЕ

Опухоли третьего желудочка встречаются редко и составляют 0,6–0,9 % всех опухолей головного мозга у детей [1]. Патологические образования третьего желудочка можно разделить на первичные опухоли (коллоидные кисты, хориоидпапилломы, эпендимомы) и вторичные опухоли (краниофарингиомы, глиомы зрительного нерва, опухоли шишковидной железы, менингиомы) [2]. Опухоли третьего желудочка по локализации делятся на опухоли передних отделов третьего желудочка и задних отделов. Наиболее распространенными внутрижелудочковыми опухолями у детей являются хориоидпапилломы, эпендимомы, тератомы и герминомы. Десять процентов хориоидпапиллом встречаются преимущественно у детей в возрасте до пяти лет [3]. Эпендимомы занимают 3-е место по частоте встречаемости, что составляет 8–15 % всех опухолей третьего желудочка [5].

## ХОРИОИДПАПИЛЛОМА

Хориоидпапиллома — редкая доброкачественная внутрижелудочковая опухоль сосудистого сплетения, способная вызвать ликворопродукцию, что сопровождается повышением внутричерепного давления и развитием гидроцефалии. Несмотря на нейроэктодермальное происхождение, эта опухоль по строению аналогична нормальному сосудистому сплетению. Чаще всего хориоидпапилломы встречаются в возрасте до 5 лет, что составляет 0,4–0,6 % всех внутричерепных новообразований. Клинические проявления, развившиеся в результате повышения внутричерепного давления, отмечаются у 91 % больных, наиболее частыми симптомами являются рвота, скотомы и сильная головная боль, менее выраженные симптомы — звон в ушах и головокружение. Лечение хориоидпапиллом заключается в их хирургическом удалении, и редко отмечается прогрессия опухоли. Таким образом, полная тотальная резекция позволяет достичь хорошего результата лечения и увеличить выживаемость [16]. Химио- и лучевая терапия не применяются ввиду доброкачественного характера патологического образования. Микрохирургическое лечение имеет лучший результат: шансы на полное излечение увеличиваются почти до 100 % благодаря современным достижениям в области нейровизуализации, хирургических доступов и качеству интенсивной терапии [14]. Согласно клиническому исследованию Safaee M., из 24 пациентов, получивших хирургическое лечение хориоидпапиллом, 20 больным выполнена тотальная резекция опухоли,

а 4 — субтотальная резекция; рецидив опухоли отмечался только у 3 человек с интервалом 1,6, 3,3 и 8,5 года.

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) хориоидпапилломы выглядят как гомогенные или гетерогенные опухоли, напоминающие цветную капусту. Папилломы обычно имеют изо- или гипointенсивный сигнал на T1- и T2-взвешенных изображениях, но могут быть гетерогенны на T2-взвешенных изображениях; интенсивно накапливают контрастный препарат [6].

## КРАНИОФАРИНГИОМА

Краниофарингиомы — опухоли головного мозга, развивающиеся из эмбриональной ткани гиповиза, также известные как опухоли кармана Ратке, опухоли гипофизарного протока или адамантинномы. Чаще всего они встречаются у детей, а также у мужчин и женщин на пятом и шестом десятилетиях жизни [9]. Это медленно растущие доброкачественные опухоли. В большинстве случаев заболевание манифестирует с эндокринных и зрительных нарушений. Краниофарингиомы имеют очень типичный вид на МРТ — четко выраженная масса твердых и кистозных частей. Поскольку это доброкачественная опухоль и не отмечается ее метастазирование по нервной системе, сканирование остальных областей нервной системы не требуется. Существуют разногласия относительно выбора метода лечения краниофарингиом. Доступными вариантами являются тотальное удаление, субтотальная резекция в сочетании с лучевой терапией или первично лучевая терапия [12]. Тотальное удаление краниофарингиомы считается методом выбора, поскольку это доброкачественные опухоли. Эндоскопический трансназальный, расширенный транссфеноидальный доступы представляют собой методы минимального доступа для лечения небольших опухолей. Лучевая терапия на аппарате Гамма-нож может быть полезна в случаях рецидивирующих поражений [8].

## ЭПЕНДИМОМА

Эпендимомы представляют собой нейроэпителиальную глиально-клеточную опухоль. До 30 % внутричерепных эпендимом возникают из боковых или третьего желудочков [9]. Эпендимомы составляют около 5 % внутричерепных глиом взрослых и до 10 % детских опухолей ЦНС. Пик их встречаемости приходится на пять лет. Эпендимомы являются четвертыми наиболее распространенными опухолями задней черепной ямки

у детей и составляют примерно 8–15 % всех новообразований [5]. Признаки и симптомы включают сильную головную боль, потерю зрения (вторичную по отношению к отеку диска зрительного нерва), рвоту, двусторонний симптом Бабинского, сонливость, изменение походки. Среди вариантов лечения хирургическая резекция является первой линией. Исследования показали, что адьювантная лучевая терапия может быть эффективна, но проведение только лучевой терапии остается спорным. Использование химиотерапии остается неопределенным, и в настоящее время мало доказательств, подтверждающих ее эффективность. Хирургическое лечение внутрижелудочковых опухолей имеет высокий риск осложнений, связанный с трудностями их тотального удаления [10]. Прогноз для педиатрических эпендимом остается относительно плохим по сравнению с другими опухолями головного мозга. В исследовании с участием 43 пациентов в возрасте до 18 лет было проведено сочетание хирургического удаления, химио- и лучевой терапии, в 16 случаях отмечался летальный исход, а 27 пациентов выжили [9]. В другом исследовании 36 пациентов лечились по поводу внутрижелудочковых эпендимом, из которых у 19 больных была достигнута полная резекция, а остальным 17 была проведена либо субтотальная, либо частичная резекция [11]. В 8 случаях отмечался летальный исход из-за послеоперационных осложнений. Внутрижелудочковые эпендимомы остаются хирургической проблемой из-за высокой частоты неполной резекции опухоли и необратимых неврологических осложнений, связанных с ее удалением. Неполное удаление опухоли в сочетании с лучевой терапией в некоторых случаях помогает обеспечить долгосрочную выживаемость без прогрессирования образования [6].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Важные сосудистые и нервные структуры окружают опухоли третьего желудочка. Нейроэндоскопическое лечение считается первым и главным методом лечения, особенно при поражении задних отделов третьего желудочка. Это минимально инвазивная процедура, но она имеет значительный риск осложнений, поэтому ее должен выполнять опытный хирург. То же самое справедливо и для педиатрических случаев. Осложнения были связаны с гистопатологическим происхождением опухоли, а не с опытом хирурга [9].

С другой стороны, биопсия — безопасная процедура. По данным ряда авторов, после операции было отмечено несколько осложнений, таких как

преходящая лихорадка, тошнота и рвота, а также переходящее двоение в глазах [1]. Нейроэндоскопическая биопсия представляет собой единственный доступный вариант лечения некоторых опухолей, в частности неоперабельных [2].

## ВЫВОДЫ

Хориоидпапиллома является распространенной опухолью, лечение которой в основном базируется на хирургической резекции. Благодаря новым достижениям в области визуализации и хирургических подходов успех оперативного вмешательства достигает 100 % и приводит к полному излечению с незначительными послеоперационными осложнениями. Согласно литературным данным, краниофарингиомы имеют несколько вариантов лечения, причем наиболее предпочтительным является радикальное хирургическое вмешательство. Наконец, эпендимомы также имеют мало вариантов лечения: хирургическая резекция считается первой линией лечения. Прогноз для больных с эпендимомами относительно плохой по сравнению с лицами, у кого обнаружены другие опухоли головного мозга: значительное число пациентов умирают от этого заболевания и лишь немногие становятся инвалидами после операции.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ким А.В. Новообразования головного мозга у детей первых двух лет жизни / А. В. Ким, К. А. Самочерных // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2010. № 3–4(25–26). С. 82–94.
2. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы) / К. К. Куканов, А. А. Зрелов, К. А. Самочерных [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2020. Т. 12, № 1. С. 64–70.
3. Chibbaro S, Di Rocco F, Makiese O, et al. Neuroendoscopic management of posterior third ventricle and pineal region tumors: technique, limitation, and possible complication avoidance. *Neurosurg Rev.* 2012;35:331–340.
4. Tumours of the third ventricle. Carmel PW. *Acta Neurochir (Wien)*. 1985;75:136–146.
5. Cage TA, Clark AJ, Aranda D, et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients

with intracranial ependymomas: A review. *J Neurosurg Pediatr.* 2013;11:673–681.

6. Poretti A, Meoded A, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging.* 2012;35:32–47.

7. Patel P, Cohen-Gadol AA, Boop F, Klimo P Jr. Technical strategies for the transcallosal transforaminal approach to third ventricle tumors: expanding the operative corridor. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14:365–371.

8. Cohen-Gadol AA. Minitubular transcortical microsurgical approach for gross total resection of third ventricular colloid cysts: technique and assessment. *World Neurosurg.* 2013;79:207–200.

9. Bettgowda C, Adogwa O, Mehta V, et al. Treatment of choroid plexus tumors: a 20-year single institutional experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10:398–405.

10. Safaee M, Oh MC, Bloch O, et al. Choroid plexus papillomas: advances in molecular biology and understanding of tumorigenesis. *Neuro Oncol.* 2013;15:255–267.

11. Samii M, Tatagiba M. Surgical management of craniopharyngiomas: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1997;37:141–149.

12. Gerganov V, Metwali H, Samii A, et al. Microsurgical resection of extensive craniopharyngiomas using a frontolateral approach: operative technique and outcome. *J Neurosurg.* 2014;120:559–570.

13. Leng LZ, Greenfield JP, Souweidane MM, et al. Endoscopic endonasal resection of craniopharyngiomas: analysis of outcome including extent of resection, cerebrospinal fluid leak, return to preoperative productivity, and body mass index. *Neurosurgery.* 2012;70:110–123.

14. Jung TY, Jung S, Jang WY, et al. Operative outcomes and adjuvant treatment of purely third ventricle craniopharyngioma after a transcallosal approach. *Br J Neurosurg.* 2012;26:355–360.

15. Vaidya K, Smee R, Williams JR. Prognostic factors and treatment options for paediatric ependymomas. *J Clin Neurosci.* 2012;19:1228–1235.

16. Oppido PA, Fiorindi A, Benvenuti L, et al. Neuroendoscopic biopsy of ventricular tumors: a multicentric experience. *Neurosurg Focus.* 2011;30:0.

#### Информация об авторах:

Николаенко Михаил Сергеевич, к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии № 7 для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Никита Константинович, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии № 5 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Authors information:

Nikolaenko Mikhail S., Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, neurosurgical department for children No. 7, Almazov National Medical Research Centre;

Samochnykh Nikita K., Neurosurgeon, neurosurgical department for children No. 5, Almazov National Medical Research Centre.

