

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Косырькова Александра Вячеславовна

Предоперационное планирование и интраоперационная идентификация
пирамидных трактов в хирургии супратенториальных опухолей головного
мозга

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.10. – нейрохирургия

Научный руководитель: к.м.н. Горяйнов Сергей Алексеевич

Научный консультант: проф. РАН, д.м.н. Захарова Наталья Евгеньевна

Москва - 2021

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1 Обзор литературы.....	15
1.1 Анатомия пирамидного тракта	15
1.2 Хирургия глиальных опухолей, расположенных вблизи моторной коры и кортикоспинального тракта.....	19
1.3 Методики идентификации пирамидного тракта.....	23
1.4 Прогнозирование риска развития послеоперационного пареза на этапе планирования операции на основе предоперационных данных.....	43
1.5 Нерешенные вопросы применения диагностических методик в хирургии глиом, расположенных вблизи моторных зон головного мозга....	45
Глава 2 Материалы и методы	47
2.1 Группы пациентов, критерии включения в исследование.....	47
2.2 Неврологический осмотр.....	53
2.3 МРТ обследование.....	56
2.4 Анестезиологическое пособие.....	62
2.5 Нейрофизиологический мониторинг.....	63
2.6 Хирургическая техника.....	69
2.7 Сбор катамнеза.....	73
2.8 Статистический анализ.....	72
Глава 3 Результаты исследований.....	75
3.1 Анализ трактографии, объемов резекции, послеоперационных парезов, общей и безрецидивной выживаемости (первая группа).....	75
3.2 Анализ данных сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции (вторая группа).....	116
3.3 Создание нейронной сети, способной прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде.....	132
Заключение	141

Выводы.....	154
Практические рекомендации.....	155
Список литературы.....	157
Приложения.....	178

Список сокращений

НС – нейронная сеть

КСТ – кортикоспинальный тракт

ПСС – прямая субкортикальная стимуляция

МРТ – магнитно-резонансная томография

иМРТ – интраоперационная МРТ

фМРТ – функциональная МРТ

ДТ-трактография – диффузионно-тензорная трактография

T1+C – последовательность МРТ T1 с внутривенным введением контрастного препарата

ФА – фракционная анизотропия

ИКД - измеряемый коэффициент диффузии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ТМО – твердая мозговая оболочка

ЭС – электрическая стимуляция

ТК МВП – транскраниальные моторные вызванные потенциалы

LGG – low-grade glioma (WHO Grade I-II)

HGG – high-grade glioma (WHO Grade III-IV)

Введение

Актуальность темы

Глиальные опухоли являются самыми распространенными среди всех первичных опухолей головного мозга и составляют до 40-50%. При этом у взрослых более 90% глиом располагаются супратенториально [11].

Лечение глиом сопряжено с рядом трудностей, а результаты зачастую остаются неудовлетворительными. Одна из причин кроется в биологических особенностях опухолей этой гистологически разнородной группы. Их отличает отсутствие четкой границы с нормальным мозговым веществом, как визуально во время операции [147], так и по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [70,141], инфильтративный характер роста с включением в структуру опухоли нормально функционирующих мозговых тканей, тенденция к малигнизации и преобладание в группе наиболее злокачественного варианта опухоли – глиобластом (до 50% среди всех глиом) [10, 122].

Глиальные опухоли требуют комплексного подхода к лечению, первым этапом которого является хирургическое пособие. На сегодняшний день хорошо известно, что прогноз данного заболевания в равной степени зависит как от объема резекции на первом этапе лечения [123], так и от появления или углубления уже имеющегося неврологического дефицита в послеоперационном периоде [121].

Поэтому особенную сложность в плане лечения представляют глиомы, расположенные вблизи функционально значимых зон головного мозга, таких как моторная кора и кортикоспинальный тракт (КСТ), где сложно соблюдать онкофункциональный баланс [21]. Результаты хирургии опухолей данной локализации характеризуются высокой частотой послеоперационного моторного дефицита и неудовлетворительными показателями объема резекции.

Так если при операциях по поводу полушарных глиом в целом новый неврологический дефицит развивается только в 8% случаев [8], то при удалении опухолей, расположенных вблизи моторных центров головного мозга, транзиторный моторный дефицит может достигать 96% [119], а стойкий – 47% [67].

Объем резекции опухолей у пациентов с данной локализацией процесса также неудовлетворительный, в ряде публикаций тотальное удаление глиом не превышает 56-64% [115, 126]. Кроме того, большинство авторов указывают объем резекции только контрастируемой части опухоли, в то время как объем удаления контрастнегативной зоны отека/инфильтрации также имеет прогностическое значение [148].

Неудовлетворительные результаты лечения можно объяснить сочетанием биологических особенностей глиом и отсутствием чётких анатомических ориентиров КСТ, вариабельностью расположения моторных центров коры [88, 139], изменением нормальной анатомии при наличии патологического процесса, а также низкой пластичностью КСТ в случае его повреждения [116].

Сегодня нейрохирургии обладают целым рядом методик, которые помогают улучшить результаты оперативного лечения. К данным опциям можно отнести интраоперационную ультрасонографию [3], оптическую флуоресцентную навигацию с аминолевуленовой кислотой [2, 6, 23, 55, 124], интраоперационную МРТ [85], функциональную МРТ (фМРТ), МР-трактографию [39], интраоперационный нейрофизиологический мониторинг [15, 42] и различные интраоперационные навигационные системы.

Из всех этих методик идентифицировать волокна КСТ можно только с помощью МР-трактографии (периоперационно) и с помощью прямой субкортикальной стимуляции (интраоперационно).

Войдя в клиническую практику, каждая из данных методик значительно улучшила функциональные и онкологические исходы операций. С помощью прямой электрической стимуляции, которая активно применяется в течение последних 30 лет, удалось снизить частоту стойкого тяжелого послеоперационного неврологического дефицита с 8,2% до 3,4% и увеличить радикальность удаления с 58% до 75% [54]. Диффузионно-тензорная трактография (ДТ-трактография), внедренная в клиническую практику несколько позже, также позволила уменьшить частоту нарастания пареза в послеоперационном периоде с 32,8% до 15,3% по данным большого исследования, проведенного в 2007 году Wu et al [146]. При этом

наилучших результатов удается достичь при сочетании методик, что сокращает время операции и позволяет уменьшить риск осложнений, таких как интраоперационные эпилептические приступы [38].

Однако, на сегодняшний день сохраняется много нерешенных вопросов, относительно применения каждого из методов (нейрофизиологический мониторинг, МР-трактография). Подтверждением этому служит большое количество противоречивых публикаций в отечественной и зарубежной литературе, посвященной данной тематике.

Что касается прямой электрической субкортикальной стимуляции, то среди нейрохирургов нет единого мнения, какой вид стимуляции лучше моно- или биполярная [66], высоко- или низкочастотная [135], картирование в состоянии наркозного сна или в условиях пробуждения, анодальная или катодальная стимуляция [119, 126]. Кроме того, различаются представления о минимальной силе тока, при которой необходимо остановить резекцию во избежание нарастания мышечной слабости после операции. Она варьирует от 2 до 10 мА [59, 60, 94].

ДТ-трактография вызывает не меньше вопросов. Многие авторы отмечают субъективность данной методики, зависимость от выбранного алгоритма и порога фракционной анизотропии (ФА), низкую точность, особенно в сложных анатомических областях (таких как, семиовальный центр) и при наличии патологического процесса [28]. Также, как и в отношении пороговой силы тока при прямой стимуляции, для трактографии не установлено минимально допустимое расстояние, на котором необходимо прекратить удаление.

Отдельный вопрос - прогнозирование нарастания моторного дефицита после операции на основании предоперационных данных, что является важным аспектом планирования оперативного лечения, информирования пациента и его родственников. Для решения этой задачи активно используются методы простого статистического анализа [111, 112]. Хорошим прогностическим потенциалом обладает МР-трактография. Определение типа взаимоотношения между опухолью и трактом позволяет предположить объем удаления и риск нарастания неврологического дефицита [90, 131]. Однако на сегодняшний

отсутствует объективный метод, позволяющий прогнозировать риск нарастания моторного дефицита индивидуально для каждого пациента.

Степень разработанности темы

Несмотря на то, что вопросы, связанные с хирургией глиальных опухолей, достаточно широко освещены в литературе, сохраняется много противоречий в отношении применения основных диагностических методик, а результаты операций не всегда удовлетворительны. Особенно это актуально для глиом, расположенных вблизи функционально значимых зон головного мозга, таких как КСТ и моторная кора.

Объективное прогнозирование риска нарастания моторного дефицита и объема резекции на дооперационном этапе, а также адекватное применение дополнительных диагностических методик может улучшить результаты хирургического лечения в группе пациентов с глиомами вблизи КСТ, что и стало целью настоящего исследования.

Цель исследования

Обосновать тактику предоперационного планирования и хирургического лечения пациентов с глиомами, расположенными вблизи моторных зон головного мозга, с учетом МР-трактографии и интраоперационного нейрофизиологического мониторинга.

Задачи исследования

1. Выявить периоперационные факторы, влияющие на динамику пирамидной симптоматики в раннем и отдаленном послеоперационных периодах у пациентов с глиомами, расположенными не далее 2-х см от моторных центров головного мозга, включая данные неврологического статуса, МРТ в структурных режимах, диффузионно-тензорную трактографию, нейрофизиологический мониторинг.

2. Уточнить типы взаимоотношений кортикоспинального тракта и

опухоли по данным МР-трактографии и сравнить показатели фракционной анизотропии и условного количества волокон в зависимости от функционального состояния тракта.

3. Сравнить монополярную и биполярную субкортикальную стимуляцию путем поточного сравнения этих двух методик по таким параметрам, как пороговая сила тока, частота моторных ответов и количество мышц, вовлекаемых в моторный ответ.

4. Оценить результаты хирургического лечения супратенториальных глиальных опухолей, расположенных не далее 2-х см от кортикоспинального тракта и моторной коры, в отношении неврологических исходов (транзиторный/стойкий моторный дефицит), объема резекции (контрастируемой и контрастнегативной частей опухоли), общей и безрецидивной выживаемости (для глиом Grade III-IV).

5. Создать объективный метод прогнозирования нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде на основании данных предоперационной МРТ с помощью методов машинного обучения.

Научная новизна

Изучены факторы, влияющие на развитие транзиторного и стойкого моторного дефицита, у пациентов с глиомами вблизи кортикоспинального тракта и моторной коры.

Произведена оценка объема резекции глиом, расположенных вблизи кортикоспинального тракта и моторной коры, в режимах T2-FLAIR и T1 с внутривенным контрастированием, анализ факторов, влияющих на радикальность операции.

Оценена общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с глиомами вышеуказанной локализации с анализом факторов, влияющих на продолжительность общего и безрецидивного периодов жизни.

Проведена детальная оценка данных диффузионно-тензорной трактографии (типа взаимоотношения опухоли и кортикоспинального тракта на основании

данных его 3D-реконструкции и числовых параметров, включающих фракционную анизотропию, измеряемый коэффициент диффузии (ИКД, условное количество волокон) во взаимосвязи с неврологическим статусом, интраоперационными данными нейрофизиологического мониторинга, радикальностью хирургии и динамикой моторного статуса в послеоперационном периоде.

Впервые проведен анализ сравнительной поточечной моно- и биполярной прямой субкортикальной электрической стимуляции при удалении объемных образований вблизи моторной коры и кортикоспинального тракта.

Впервые создана сверточная нейронная сеть, способная прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде, основываясь на данных дооперационной МРТ.

Практическая значимость

1. Уточнены показания к применению предоперационной диффузионно-тензорной трактографии, а также предложены способы интерпретации данных этого исследования для прогнозирования объема резекции, риска нарастания моторного дефицита и планирования оперативного вмешательства.

2. Детализированы показания к использованию прямой электрической стимуляции. Разработана методика использования непрерывной монополярной субкортикальной стимуляции у пациентов с глиальными опухолями вблизи моторной коры и кортикоспинального тракта.

3. Создана нейронная сеть, способная прогнозировать риск развития моторного дефицита после операции у пациентов с супратенториальными глиомами на основании данных предоперационной МРТ.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач решено сформировать 3 разные группы пациентов:

- для анализа возможностей ДТ-трактографии, радикальности операций,

общей и безрецидивной выживаемости сформирована группа из 108 пациентов старше 18 лет с впервые выявленными глиальными опухолями, располагающимися не далее 2-х см от КСТ. Данная группа включает как ретроспективную, так и проспективную части. В этой группе проведена детальная оценка моторного статуса, его динамики после операции, качественный и количественный анализ данных МРТ в структурных режимах и ДТ-трактографии, рассчитаны объемы резекции в режимах T2-FLAIR и T1+C. Детально собран катамнез относительно моторного статуса, время возникновения рецидива и общей выживаемости.

- для проведения сравнительного анализа моно- и биполярной прямой субкортикальной стимуляции сформирована небольшая группа из 30 пациентов. В данной группе пациентов, старше 18 лет с глиомами в области моторной коры и КСТ, дважды (при первом появлении моторного ответа во время резекции опухоли, то есть на отдалении от КСТ, и в ложе удаленной опухоли) проведена тщательная стимуляция с маркированием точек, в которых получен моторный ответ и сравнением данных моно- и биполярной стимуляции в данных точках. Данная группа имеет только проспективную часть.

- для обучения НС требуется большой объем данных. Наша НС решает задачу прогнозирования нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде по данным предоперационной МРТ. Все, что нужно для этой части работы – это МР-исследования в формате DICOM, сопоставленные с данными о моторном статусе в послеоперационном периоде. Для осуществления этой задачи из архива отделения рентгенологии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко (Центр) вручную было отобрано 527 пациентов старше 18 лет с впервые выявленными супратенториальными глиомами, которым была проведена микрохирургическая резекция опухоли в Центре. Данные о послеоперационном моторном статусе были получены из электронных медицинских записей с помощью полуавтоматического алгоритма анализа текста на естественном языке, разработанного ранее в лаборатории биомедицинской информатики и искусственного интеллекта НМИЦ нейрохирургии Г.В. Даниловым и соавторами, с последующей экспертной оценки.

Данные МРТ были дополнительно аугментированы и соотнесены с данными о динамике неврологического статуса в послеоперационном периоде. Данная информация использована для обучения НС со специально разработанной архитектурой.

Естественно, что при выполнении исследования были использованы такие основные методы исследования как эмпирический (при сборе информации), теоретический (при анализе полученной информации) и количественный.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показатели фракционной анизотропии и условное количество волокон в тракте отражают его функциональное состояние, а не анатомическую целостность. Существует пять типов взаимоотношения опухоли и кортикоспинального тракта по данным диффузионно-тензорной трактографии: интактный, смещенный, инфильтрированный, смещенный и инфильтрированный, расщепленный; и 8 вариантов расположения тракта относительно опухоли: переднее, заднее, медиальное, латеральное, передне-медиальное, передне-латеральное, задне-медиальное, задне-латеральное.

2. Монополярная стимуляция позволяет заблаговременно идентифицировать положение кортикоспинального тракта, при этом не уступает биполярной в точности и является надежным и удобным методом субкортикальной стимуляции при близком расположении кортикоспинального тракта, позволяя обеспечить динамическое непрерывное картирование волокон пирамидного тракта в ходе удаления опухоли.

3. Результаты хирургического лечения пациентов с глиомами, расположенными вблизи кортикоспинального тракта и моторной коры, характеризуются низким объемом радикальности в режиме T2-FLAIR, малой продолжительностью общей и безрецидивной выживаемости и высоким

процентом послеоперационного нарастания моторного дефицита, риск которого может быть спрогнозирован на основании данных диффузионно-тензорной трактографии и интраоперационного мониторинга.

4. Методы машинного обучения позволяют на дооперационном этапе, основываясь на данных МРТ головного мозга, с относительно высокой точностью прогнозировать нарастание пирамидной симптоматики у пациентов с супратенториальными глиомами головного мозга.

Степень достоверности результатов работы

Результаты диссертации и основанные на них выводы являются достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины, что обеспечено наличием репрезентативной выборки, отвечающей цели и задачам исследования, использованием актуальных методов статистического анализа. Авторские данные сравнены с литературными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике.

Внедрение в практику

Полученные в рамках исследования результаты внедрены в практическую работу 9 нейрохирургического отделения (черепно-мозговая травма) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор сформулировал цель и основные задачи исследования, провел анализ мировой и отечественной литературы по данной тематике, осуществил сбор информации по ретро- и проспективным пациентам (работа с записями в электронной истории болезни, неврологические осмотры, катамнестические данные). Автором при помощи опытного рентгенолога была произведена реконструкция кортикоспинального тракта у всех пациентов до операции и у 65 после операции, определены показатели фракционной анизотропии и ИКД для всех интересующих уровней).

Автор принимал непосредственное участие в качестве ассистента в 79 (65%) операциях, а также в подготовке публикаций результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата. Основной статистический анализ собранного материала был проведен при непосредственном участии автора.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 2 статьи – в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 6 – в виде тезисов в сборниках отечественных (2) и международных (4) конференций, съездов и конгрессов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста. Состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 84 рисунками и 7 таблицами. Библиографический указатель содержит 157 источников (31 отечественный и 126 зарубежных).

Глава 1 Обзор литературы

1.1 Анатомия пирамидного тракта

Пирамидный тракт (ПТ) является важнейшим нисходящим проекционным проводящим пучком головного мозга, обеспечивающим моторную функцию на противоположной стороне тела. Он был описан еще в 18 веке австрийским ученым Францем Йозефом Галлем [5] Однако практический интерес к нему стал возрастать только с начала 90-х годов прошлого века.

Строение пирамидного тракта сложнее, чем кажется на первый взгляд. В настоящее время для изучения структуры этого важного проводящего пути используют разные методы, которые, дополняя друг друга, позволяют получить более детальную информацию. К ним можно отнести диссекцию белого вещества головного мозга по Клинглеру, кортикальную и субкортикальную электрическую стимуляцию, МР-трактографию. Исключительная функциональная значимость кортикоспинального тракта, а также появление новых методик его исследования обеспечивают сохраняющийся интерес ученых к изучению его анатомии.

Сегодня известно, что волокна КСТ тракта берут свое начало от обширной области коры головного мозга, а не только от коры прецентральной извилины. В прецентральной извилине (4 поле по Бродману) начинается только порядка 40-60% волокон пирамидного тракта, еще 20% исходят из постцентральной извилины и парацентральной дольки (поля 1,2,3), остальные – из премоторной и добавочной моторной коры (поля 6,8) и коры теменной доли (поля 5,7) [53, 61] (Рисунок 1).

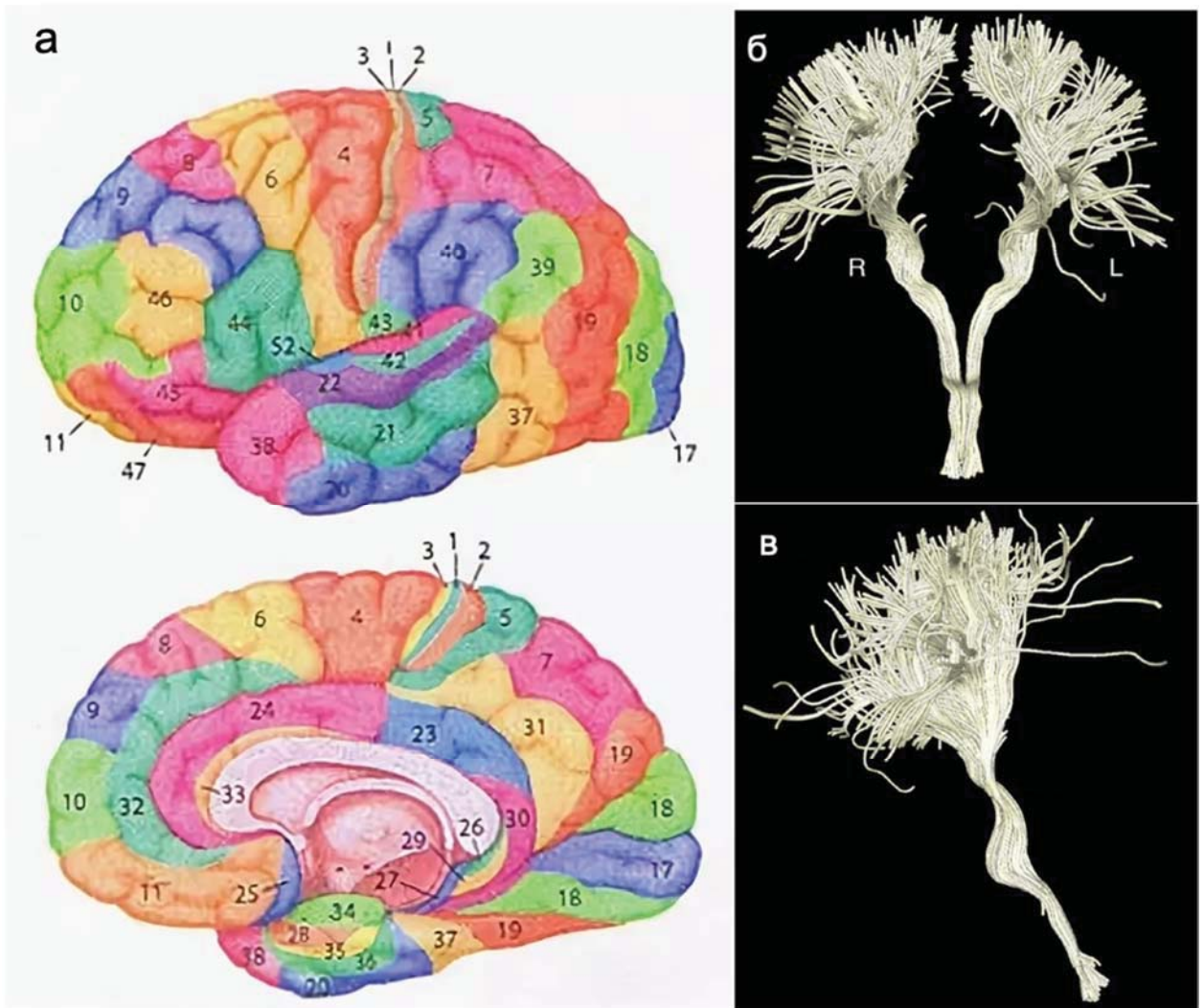


Рисунок 1 – Поля Бродмана и реконструкция КСТ:

а – схема цитоархитектонических полей Бродмана (латеральная и медиальная поверхности больших полушарий головного мозга): 4 – первичная моторная кора, 6 – премоторная кора, 8 – добавочная моторная кора, 1-3 – сенсорная кора, 5,7 – кора теменной доли (данные поля соответствуют местам начала волокон КСТ); б – 3D-реконструкция волокон КСТ, передний вид; в – 3D-реконструкция волокон КСТ, латеральный вид, левая сторона (К. Dalamagkas et al. «Individual variations of the human corticospinal tract and its hand-related motor fibers using diffusion MRI tractography»)

Большая часть исследователей фокусируют внимание именно на части КСТ, исходящей из прецентральной извилины, учитывая ее важность в хирургическом

отношении. Суправентрикулярно она представляет собой веерообразную структуру толщиной около 3 мм, сжимающуюся в компактный тяж по мере приближения к заднему бедру внутренней капсулы. На данном отрезке КСТ имеет два края: S-образный медиальный, ограниченный мозолистым телом и боковым желудочком, и латеральный, огибающий островок и чечевицеобразное ядро. Волокна КСТ, проходя через полушарие, сохраняют соматотопическую ориентацию, которая соответствует хорошо известному гомункулюсу. Однако тракт поворачивается в толще белого вещества приблизительно на 90 градусов, изменяя свое задне-медиальное расположение в области моторной коры на передне-латеральное на уровне заднего бедра внутренней капсулы [53]. Это подтверждается и в более поздних работах с применением электрофизиологического контроля и МР-трактографии [157] (Рисунок 2).

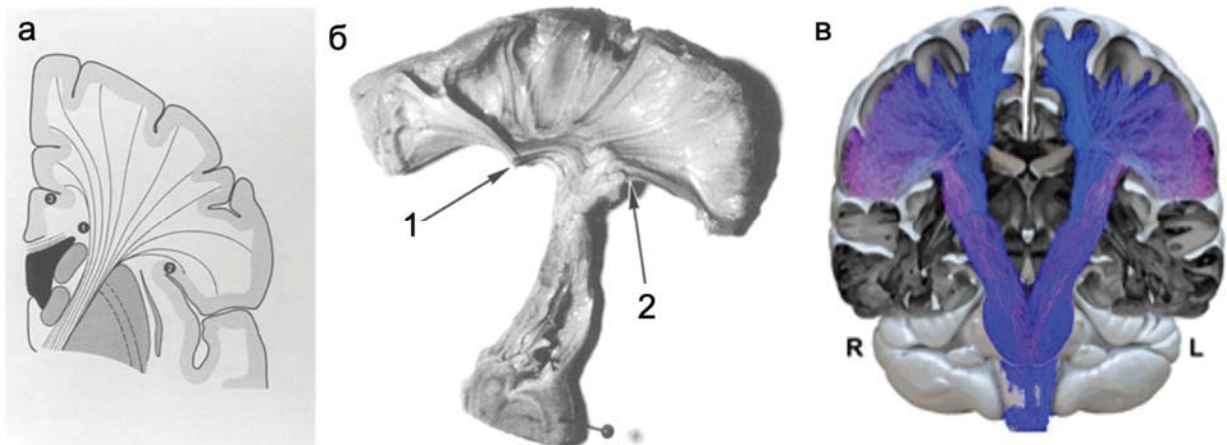


Рисунок 2 – Визуализация кортикоспинального тракта:

а – схематичное изображение КСТ, фронтальный вид, разрез на уровне тела бокового желудочка (1 – стенка бокового желудочка, 2 – периинсулярная борозда, 3 – поясная извилина); б – фото препарата КСТ, выполненного по методу Клинглера, правый тктракт, вид сзади (1 – латеральная стенка правого бокового желудочка, 2 – периинсулярная борозда) (заимствовано [61]); в – 3D-реконструкция головного мозга с проекцией волокон КСТ, вид спереди, демонстрирует ротацию волокон (заимствовано [46]).

Затем КСТ, по данным исследования Davidoff, включавшим диссекцию 30 гемисфер по методу Клинглера, собирается в очень компактную структуру со средним размером 12,2x6,1 мм, проходящую через заднее бедро внутренней капсулы. Хорошим анатомическим ориентиром внутренней капсулы является отверстие Монро [53].

Несмотря на тесное расположение волокон на уровне внутренней капсулы, соматотопическая организация тракта здесь также сохраняется. Однако в этом вопросе есть разногласия. Ряд авторов придерживается классической гипотезы, которая заключается в том, что волокна, отвечающие за движения руки, имеют передне-медиальное расположение по отношению к волокнам, иннервирующим ногу [82].

В то же время есть публикации, основанные на комбинации данных фМРТ и ДТ-трактографии, выполненные на здоровых добровольцах, в которых часть тракта, отвечающая за движения в руке, расположена кпереди и латерально [74]. Однако это очень тонкие нюансы, а результаты исследований могут быть спорными. Более важное значение имеет положение представительства КСТ во внутренней капсуле. Представление об этом менялось с течением времени.

Более 75 лет, начиная с работ Charcot и Dejerlne, КСТ локализовали в передней половине заднего бедра внутренней капсулы. Позднее, в 60-ые годы 20 века, с развитием стереотаксической нейрохирургии и накопления материала по фокальным поражениям (чаще всего лакунарные инсульты), КСТ сместился в заднюю половину заднего бедра внутренней капсулы [53, 69] (Рисунок 3).

В настоящее время положение волокон КСТ на уровне заднего бедра внутренней капсулы детализировано. Тракт проходит в 3 четверти заднего бедра [71].

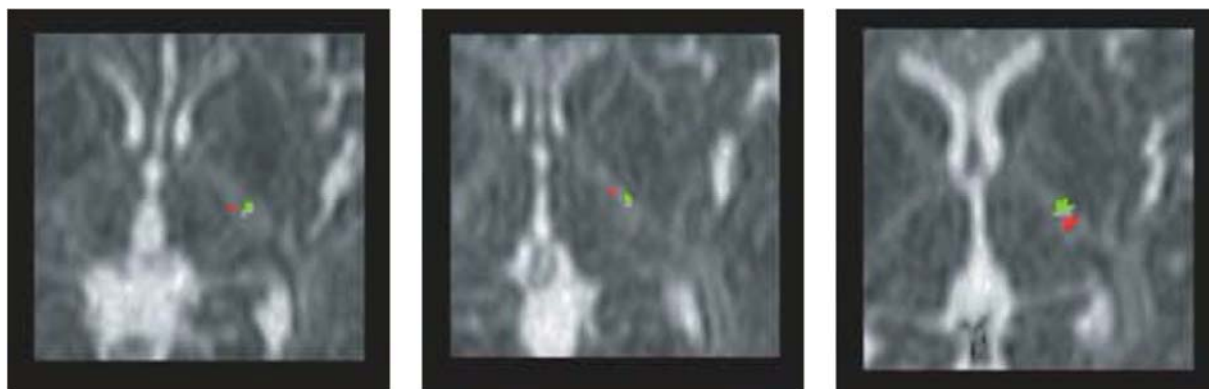


Рисунок 3 – Результаты ДТ-трактографии, иллюстрирующие расположение волокон КСТ (красный цвет – волокна, иннервирующие ногу, зеленый цвет – волокна, иннервирующие руку) на уровне внутренней капсулы, аксиальные срезы 3-х здоровых добровольцев (заимствовано [74]).

Знание локализации КСТ на уровне внутренней капсулы необходимо как в хирургическом плане, так и в диагностическом, т.к. данный уровень является важным при проведении реконструкции проводящего пути при МР-трактографии. Ниже заднего бедра внутренней капсулы КСТ в составе ножки мозга спускается в ствол, где располагается вентрально. В продолговатом мозге КСТ формируют валикообразные возвышения – пирамиды. На уровне кранио-вертебрального перехода 90% волокон КСТ переходят на противоположную сторону, образуя перекрест пирамид, что является границей между стволом головного мозга и спинным мозгом [50].

Знание анатомии КСТ является обязательной составляющей безопасной хирургии при патологических процессах, локализующихся вблизи данной структуры.

1.2 Хирургия глиальных опухолей, расположенных вблизи моторной коры и кортикоспинального тракта

Сложность хирургии опухолей головного мозга, расположенных вблизи моторной коры и КСТ, является общепризнанным фактом. Особенную трудность представляют глиальные опухоли данной локализации. Это отмечают и

отечественные и иностранные нейрохирурги [10, 16, 68]. Причина кроется в трудности достижения основной цели хирургии глиальных опухолей – удалении максимально возможного объема патологической ткани без появления или нарастания уже имеющегося неврологического дефицита [40, 122]. При этом глиомы – наиболее часто встречающиеся первичные опухоли центральной нервной системы с заболеваемостью 6,6 человек на каждые 100 тыс. ежегодно [122]. Из них большая часть (50%) приходится на глиобластомы [122]. Например, распространенность злокачественных супратенториальных астроцитарных опухолей в Санкт-Петербурге в 2010-2011 гг. составила 8,3 на 100 000 взрослого населения [25].

Объем резекции глиом – предмет длительных споров, начиная с момента первой зафиксированной успешной попытки удаления супратенториальной глиальной опухоли в 1884 году [41]. Взгляды на этот вопрос неоднократно пересматривались от максимально радикальной хирургии до операций с целью уменьшения объема опухоли в середине 20-ого века [27]. На сегодняшний день и при современном уровне адъювантной терапии не осталось сомнений, что объем удаления глиом представляет собой статистически значимый фактор, влияющий на общую выживаемость пациентов.

В большом обзоре литературы, проведенном Sanai и Berger в 2008 году и включающим публикации с 1990 по 2007 годы, показана эффективность максимально возможной резекции в отношении общей и безрецидивной выживаемости как для доброкачественных, так и для злокачественных глиом [122]. Согласно выполненному анализу у пациентов с доброкачественными супратенториальными глиомами пятилетняя выживаемость при тотальном удалении опухоли составила 90,1% пациентов, а при субтотальном удалении – всего 61,5%, средняя продолжительность жизни при тотальном удалении глиальных опухолей Grade III – 75,2 месяца, при субтотальном – 64,3 месяца, а для глиобластом – 14,15 и 11,33 месяцев соответственно [123]. Таким образом, максимально возможная резекция является основной задачей хирургии глиом наряду с получением гистологического диагноза, внутренней декомпрессией,

уменьшением выраженности симптоматики и обеспечением возможности для проведения адъювантной терапии.

Другим необходимым условием резекции опухолей головного мозга является отсутствие нарастания неврологической симптоматики, особенно инвалидизирующей. В исследовании Rahman et al. (2017) было показано, что послеоперационный неврологический дефицит, например, парез, также представляет собой прогностически значимый фактор, влияющий на общую выживаемость [121]. Это обусловлено тем, что двигательный дефицит не только снижает качество жизни, но и ограничивает возможность проведения адъювантной терапии, а также может приводить к таким жизнеугрожающим осложнениям, как тромбоз вен ног, гипостатическая пневмония и так далее. Появление или нарастание мышечной слабости в послеоперационном периоде при удалении глиом, расположенных в непосредственной близости с моторной корой и кортикоспинальным трактом может быть связано с разными причинами, однако наиболее часто она возникает при чрезмерном стремлении хирурга к максимальной резекции опухоли.

При хирургии в данной области очень важно соблюдать баланс между радикальностью удаления и риском нарастания моторного дефицита. Сегодня результаты операций по удалению глиальных опухолей вблизи моторных центров головного мозга зачастую остаются неудовлетворительными и сопряжены с высоким риском транзиторного и стойкого двигательного дефицита, а также низкими показателями радикальности резекции.

Традиционно под транзиторным моторным дефицитом подразумевают парез, возникший или углубившийся после операции, который сохраняется менее трех месяцев после операции. Соответственно стойкий двигательный дефицит сохраняется дольше трех месяцев от момента операции. Согласно данным мировой литературы, посвященной хирургии глиом головного мозга, расположенных вблизи моторных центров, транзиторный неврологический дефицит может достигать 60-96% [89, 119], а стойкий 16,5-47% [67, 108]. В то же время при удалении полушарных глиальных опухолей, расположенных вне функционально

значимых зон, новый неврологический дефицит возникает только в 8% случаев [8]. При этом в ряде публикаций количество тотального удаления глиом не превышает 56-64% [115, 126]. Подробные результаты хирургии глиом, расположенных вблизи КСТ и моторной коры, относительно неврологического дефицита и объема резекций по данным анализа мировой литературы представлены в Приложении А.

Конечно, многое зависит от хирургической техники и опыта конкретного хирурга. Однако, есть ряд объективных факторов, лежащих в основе неудовлетворительных результатов хирургии глиальных опухолей функционально значимых зон головного мозга.

Во-первых, отсутствие четкой границы между опухолевой тканью и веществом головного мозга, как определяемой визуально во время операции [147], так и по данным МРТ, что может снижать радикальность и увеличивать риск развития неврологического дефицита. Особенно это актуально для глиом Grade III-IV, которые по данным МРТ в режиме T2-FLAIR могут быть окружены широкой зоной измененного МР-сигнала. По данным предоперационной МРТ разграничение этой зоны на область отека или инфильтрации, что необходимо для определения тактики лечения, крайне сложно. На сегодняшний день предложено много разных методов решения этой проблемы, например, проведение МР-перфузии с оценкой параметров кровотока в зоне перифокальных изменений, ПЭТ-КТ, диффузионно-тензорной МРТ с оценкой средней диффузии, фракционной анизотропии [70, 141]. Однако ни один из них пока не может быть использован в клинических условиях с высокой точностью и чувствительностью. Кроме того, растет количество публикаций, в которых отмечается положительное влияние на прогноз удаления зоны перифокальных изменений.

Во-вторых, для большинства глиом характерен инфильтративный характер роста с вовлечением в структуру опухоли нормально функционирующих тканей головного мозга.

В-третьих, отсутствие четких анатомических ориентиров и визуальных признаков кортикоспинального тракта во время оперативного пособия.

Кроме того, для первичной моторной коры, которая, согласно классическим

представлениям, находится не далее 1 см от центральной борозды, еще в конце 1980-х, начале 1990-х установлена значительная анатомическая вариабельность с локализацией до 4 см впереди от данного ориентира [11, 88, 139].

В-пятых, появление опухоли вызывает грубое нарушение нормальных анатомо-топографических взаимоотношений, изменение гирофиссурального рисунка, что затрудняет интраоперационную идентификацию кортикоспинального тракта и моторной коры.

И, наконец, кортикоспинальный тракт обладает низкой послеоперационной пластичностью, поэтому его повреждение в ходе удаления является критическим [116].

Современный нейрохирург обладает целым набором дополнительных методик, которые в той или иной степени позволяют нивелировать вышеперечисленные факторы, добиться большей радикальности и уменьшить риск нарастания неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Так для определения границ опухоли во время операции в клинической практике широко используются такие методики, как ультрасонография [3] и ультрасонография с контрастным усилением [49], интраоперационная оптическая флуоресценция с аминолевуленовой кислотой [55, 124], интраоперационная МРТ (иМРТ) [85], интраоперационные навигационные системы.

Помимо этого, ведутся исследования методик для определения границы опухоли таких, как лазерная спектроскопия, оптическая когерентная томография, масс-спектрометрия, комбинированная, терагерцовая и рамановская спектроскопия. Но они еще не получили широкого применения в клинической практике.

Однако данные методики не позволяют определить положение кортикоспинального тракта и моторной коры в ходе операции.

1.3 Методики идентификации пирамидного тракта

Прямая электрическая субкортикальная стимуляция

В течение последних 30 лет «золотым стандартом» интраоперационной

идентификации моторной коры и пирамидного тракта является прямая кортикальная и субкортикальная электрическая стимуляция.

Опыт применения электрического тока для локализации функционально значимых зон головного мозга достаточно обширен. Впервые электрическое раздражение коры головного мозга с целью определения двигательных зон у собак было применено Fritsh и Hitzig в 1870 году [27]. Первое применение электрической стимуляции коры головного мозга у человека датируется 1874 годом и принадлежит Bartholow [36]. Затем применение электрического тока для локализации функций на коре головного мозга человека связано с именами Horsley, Cushing, Jasper и Penfield, после публикаций которого началось по-настоящему широкое применение биполярной кортикальной стимуляции [106].

Субкортикальная электрическая стимуляция для определения положения проводящих путей головного мозга вошла в клиническую практику гораздо позже. Самые ранние публикации, в которых описана данная методика относятся к 1989 и 1990 годам [84]. В статье 1989 года Berger описывает успешный опыт применения субкортикальной стимуляции с помощью специального зонда для биполярной стимуляции с расстоянием между электродами 5 мм у 11 пациентов детского возраста [42]. С тех пор субкортикальная электрическая стимуляция прочно вошла в клиническую практику, хорошо зарекомендовав себя.

Данная опция нейрофизиологического мониторинга позволила, как показал большой мета-анализ литературы, включивший 90 публикаций с общим количеством пациентов 8091, не только снизить частоту стойкого тяжелого послеоперационного неврологического дефицита с 8,2% до 3,4%, но и увеличить радикальность удаления с 58% до 75% [54].

Несмотря на широкое распространение и повсеместное применение методики прямой электрической стимуляции, среди нейрохирургов нет общего мнения относительно целого ряда ключевых вопросов относительно этой опции нейрофизиологического мониторинга. К таким вопросам можно отнести минимальную силу тока, при которой необходимо остановить резекцию для избегания нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде. Ряд

авторов придерживаются достаточно высоких пороговых значений силы тока в диапазоне 8-10 мА [43, 94, 154]. Shibam отмечает значительное увеличение частоты транзиторного моторного дефицита при уменьшении силы тока ниже 5 мА [126]. Seunggu J. Han предлагает останавливать резекцию при появлении моторного ответа при силе тока 4 мА [68]. Seidel [128], Nossek [101] и Gonzalez-Darder [67] в своих публикациях не рекомендуют снижать значение силы тока ниже 3 мА. Некоторые хирурги, включая Duffau, рекомендуют работать при низких пороговых значениях силы тока в 1-2 мА, отмечая отсутствие стойкого неврологического дефицита после операции [57-60].

При этом большинство авторов придерживаются допущения, что между силой тока и расстоянием, на которое он распространяется, есть взаимосвязь. Она составляет 1 мА = 1 мм при силе тока менее 5 мА. Однако есть публикации, опровергающие это правило. В них указывается, что на глубину проникновения влияет целый ряд физических факторов [66]. Нелинейную корреляцию между силой тока и расстоянием до КСТ получил в своем исследовании Shibam. Основанием для этого послужили данные, полученные при маркировке места с моторным ответом и зафиксированной силой тока в ложе удаленной опухоли с помощью титановой микроклипсы и оценкой расстояния между клипсой и трактом по данным МР-трактографии после операции [126].

Другим принципиальным вопросом, вызывающим разногласия, является вид стимуляции, который предпочтительно использовать: моно- или биполярная. Первоначально использовалась только биполярная электрическая стимуляция [143], монополярная появилась в клинической практике только в начале 21-века [133]. Биполярная стимуляция осуществляется с помощью специального зонда, оснащенного двумя сферическими электродами, расстояние между которыми варьирует в диапазоне от 3 до 10 мм, но чаще всего составляет 5 мм [66, 125] (Рисунок.4г-е). При проведении монополярной стимуляции только один из электродов находится в ране. Как правило, он представляет собой обычный хирургический инструмент (например, вакуумный аспиратор), на корпус которого подается электрический ток посредством специального кольцевидного

стимулирующего электрода. Другой электрод находится за пределами хирургического поля (Рисунок 4).

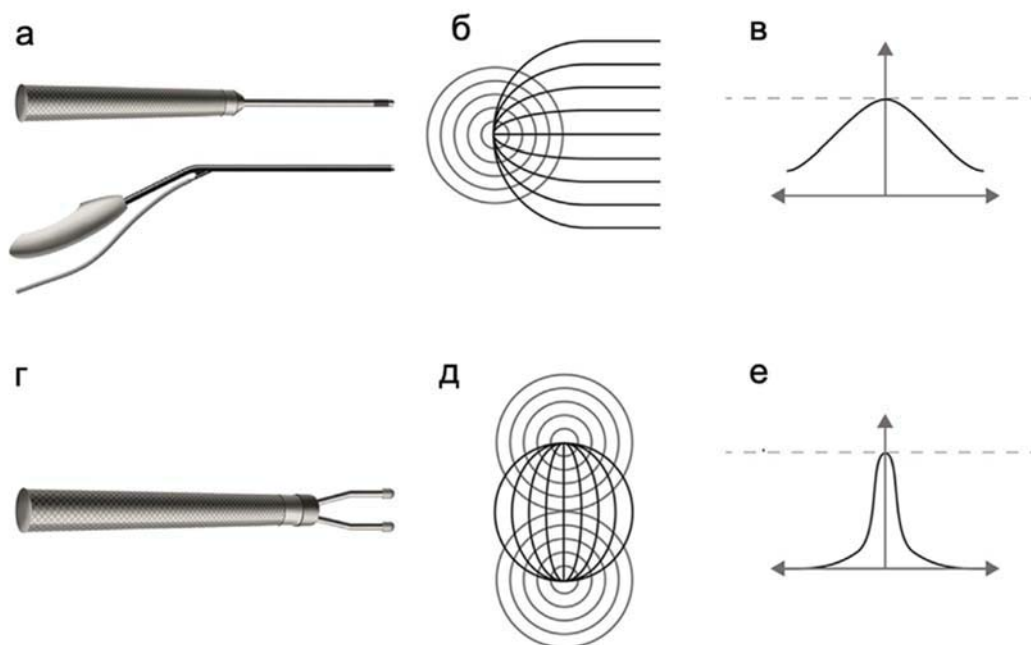


Рисунок 4 – Схематическое изображение разных видов зондов для проведения стимуляции и электрического поля, которое они формируют:

- а – схематическое изображение зондов для монополярной стимуляции,
- б,в – схематическое изображение распространения электрического поля при монополярной стимуляции
- г – схематическое изображение зонда для биполярной стимуляции,
- д,е - схематическое изображение распространения электрического поля при биполярной стимуляции (заимствовано [125])

Кроме того, существуют специальные зонды для монополярной стимуляции, сочетающие в себе функции хирургического инструмента и стимулятора. Среди них можно отметить стимулятор Раабе, представляющий вакуумный аспиратор, большая часть корпуса которого, вплоть до самого конца, изолирована от проведения электрического тока, что позволяет избежать ложных моторных ответов при случайном соприкосновении корпуса с краем или стенкой мозговой раны [125] (Рисунок 5). Также существует инструмент, обеспечивающий функции монополярного стимулятора и ультразвукового деструктора – CUSA (Cavitron

UltraSonic Aspirator) [120, 127].



Рисунок 5 – Фотография монополярного стимулятора Раабе (заимствовано [125])

К основным достоинствам монополярной субкортикальной электрической стимуляции, объединенной с хирургическим инструментом, причисляют следующие факторы (Таблица 1). Во-первых, не требуется замена инструмента, что сокращает время основного этапа операции. Во-вторых, данный вид стимуляции обеспечивает пространственно-временное единство. За счет того, что рабочий инструмент и стимулятор представляют собой единое устройство, удаляется та часть вещества мозга или опухоли, в которой осуществлялась стимуляция. В-третьих, благодаря достаточно предсказуемому радиальному распространению электрического поля, эта методика позволяет заблаговременно обнаружить проводящий пучок. В-четвертых, этот вид стимуляции обеспечивает непрерывный динамический мониторинг КСТ. Ряд систем для монополярной стимуляции оборудованы алгоритмом обратной связи со звуковым предупреждением при приближении к функционально значимой зоне [125]. К важнейшему преимуществу биполярной стимуляции относят высокую точность и селективность, так как максимум электрического поля приходится на пространство между электродами (Таблица 1). Это, по мнению ряда авторов, позволяет добиваться максимальной резекции без нарастания неврологического дефицита. Однако, у нее есть и

недостаток – это зависимость между ориентацией электродов и возбуждением волокон КСТ.

Таблица 1 – Сравнение моно- и биполярной стимуляции. Преимущества и недостатки каждой из методик по данным литературы

Вид стимуляции	Преимущества	Недостатки
Монополярная	<ul style="list-style-type: none"> • не требует замены инструмента • пространственно-временное единство • радиальное распространение электрического поля • динамический мониторинг 	<ul style="list-style-type: none"> • считается грубой методикой ввиду особенностей распространения электрического поля
Биполярная	<ul style="list-style-type: none"> • более селективная методика за счет концентрации электрического поля между электродами 	<ul style="list-style-type: none"> • необходим дополнительный инструмент • возбуждение КСТ зависит от положения электродов

Каждая из методик имеет своих приверженцев среди нейрохирургов. Использовать монополярную субкортикальную стимуляцию предпочитают Shiban, Schucht, Raabe и другие. Moiyadi в своей работе от 2018 года, в которую включено 40 пациентов с преимущественно глиальными опухолями, расположенными в непосредственной близости от КСТ, указывает полное отсутствие стойкого неврологического дефицита в послеоперационном периоде и признает высокую эффективность монополярной стимуляции. При этом у 70% пациентов удалость достичь 90% и более объема резекции (часть пациентов, включенных в

исследование, имели заведомо нерезектабельные опухоли) [94]. Подобные данные приводит и Shibani в публикации от 2015 года, причем в данной работе опухоль была удалена тотально и субтотально в 100% случаев [126].

С другой стороны, Rolland описывают серию из 14 пациентов с глиальными опухолями, расположенными в непосредственной близости от моторной коры и КСТ. Всем больным проведено удаление опухоли в условиях пробуждения с применением биполярной электрической стимуляции. При этом у всех больных достигнуто тотальное удаление опухоли, частота транзиторного неврологического дефицита составила 21%, а стойкого неврологического дефицита – 0% [117]. Среди других сторонников биполярной стимуляции можно назвать Berger, Duffau.

Часть нейрохирургов предпочитают удалять основной объем опухоли под контролем непрерывной монополярной стимуляции с последующим переходом на более селективную биполярную субкортикальную стимуляцию при приближении к функционально значимым зонам [119]. Также используется методика тройного картирования – комбинация биполярной, монополярной прямой стимуляции и транскраниальные или кортикальные моторные вызванные потенциалы. В публикации 2020 года Andrew J Gogos et al. указывает высокую эффективность в отношении предотвращения стойкого моторного дефицита (транзиторный – 10,2%, стойкий моторный дефицит – 3,4%) без уменьшения объема резекции (средний объем резекции 98%) [65].

Еще один момент, вызывающий разногласия, – частота проводимой стимуляции. Возникла первой и продолжает активно использоваться в практике классическая стимуляция по Penfield (описана автором в 1937 году): одиночные импульсы с частотой 50-60 Гц, интервалом между импульсами 1 мсек и продолжительностью импульса 1-4 сек [106]. Альтернативная методика была описана Taniguchi в 1993 году. Он предложил использовать стимуляцию в виде серии из 4-5 с частотой 300-500 Гц (хотя в настоящее время отдают предпочтение частоте 250 Гц) с межимпульсным интервалом в 2-4 мсек [138]. Ряд авторов сообщает о более частом возникновении эпилептических приступов при использовании классической стимуляции по Penfield, особенно у пациентов с

доброкачественными глиомами и длительно существующей симптоматической эпилепсией [4, 38]. Кроме того, высокочастотная стимуляция, как показало исследование Szélényi et al, в котором в одинаковых точках стимуляции сравнивалась высоко- и низкочастотная моно- и биполярная стимуляция, оказалась наиболее эффективна в отношении стимуляции КСТ. В этой работе указано, что моторные ответы были получены в 33 наблюдениях из 42 при высокочастотной стимуляции, и в 29 при низкочастотной стимуляции, а моторный порог был значительно ниже при монополярной высокочастотной стимуляции (5,4 мА против 15,1 мА) [135].

Традиционно хирургия с пробуждением используется для удаления образований, располагающихся вблизи речевых центров головного мозга, однако ряд нейрохирургов предлагает применять картирование моторной коры и КСТ в условиях пробуждения [4, 26, 58]. Особенно актуален такой подход в отношении образований рядом с дополнительной моторной корой. При повреждении данной области часто развивается так называемый синдром дополнительной моторной коры, выражающийся двигательным дефицитом [96]. При стандартной стимуляции данной области в ходе операции моторные ответы не вызываются, при длительной стимуляции данного региона возникают сложные движения, а стимуляция добавочной моторной коры в состоянии пробуждения приводит к остановке двигательной функции, поэтому эту область называют «негативной моторной зоной» [124].

В 2020 году группой авторов был проведен большой мета-анализ литературы, включивший источники с 1983 года по 2019 год. В исследование вошло 17 публикаций с общим количеством пациентов 2329 (437 оперированы с пробуждением и 1892 оперированы в состоянии наркозного сна). Была обнаружена тенденция к увеличению радикальности в группе пациентов, оперированных с пробуждением (средний объем удаления 90,1% против 81,7%). Однако статистической значимости выявлено не было. Также не было выявлено статистической значимости по частоте развития тяжелого послеоперационного неврологического дефицита (2,6% в группе, оперированных с пробуждением, и

4,5% в группе, оперированных в состоянии наркотического сна) [132].

Кроме того, исследования ведутся и в отношении более узких вопросов, например, длительности стимулирующего импульса, количества импульсов в серии, анодальной и катодальной стимуляции [119, 126].

Транскраниальные моторные вызванные потенциалы

Другим важным методом интраоперационного нейрофизиологического мониторинга являются транскраниальные моторные вызванные потенциалы (ТК МВП). Данный метод с определенным допущением позволяет оценивать функциональную целостность КСТ и может успешно использоваться, как для предупреждения его повреждения, так и для прогнозирования развития транзиторного и стойкого моторного дефицита [32].

Данная методика заключается в имплантации стимулирующих винтообразных электродов в мягких тканях скальпа в проекции моторной коры (точки C1, C2, C3, C4 и Cz согласно Международной системе размещения электродов 10-20%), а регистрирующих игольчатых электродов – в интересующих мышцах.

ТК МВП оцениваются до начала операции и многократно в ходе удаления опухоли. При этом анализ динамики таких показателей как амплитуда моторного ответа и величина порогового уровня стимуляции, определяемого как минимально необходимое напряжение для получения стабильного моторного ответа в исследуемых мышцах, может быть использован для предупреждения появления или нарастания моторного дефицита. Предложена следующая классификация ТК МВП (амплитуды моторного ответа): стабильные, временное снижение, стойкое снижение, исчезновение [98]. Под стойким снижением ТК МВП подразумевают отсутствие восстановления до исходного уровня в течение 10-15 минут при условии коррекции системных показателей, орошения операционной полости теплым физиологическим раствором, изменения положения мозговых ретракторов [94].

Большинство авторов считают стойкое снижение амплитуды моторного

ответа на 50% от исходного уровня прогностическим признаком высокого риска нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде и поводом остановить резекцию [98, 153]. Четкую взаимосвязь между характером снижения ТК МВП и парезом в послеоперационном периоде показал Majchrzak в своей работе от 2018 года. В его исследовании у всех 17 пациентов без неврологического ухудшения в послеоперационном периоде ТК МВП оставались стабильными в ходе удаления, у 6 из 7 больных с транзиторным парезом отмечалось временное снижение ТК МВП, а у 10 из 11 человек со стойким гемипарезом – стойкое снижение ТК МВП [91].

Однако, при определении динамики амплитуды моторных ответов при ТК МВП могут быть ложно положительные и ложно отрицательные результаты, как наглядно показано в исследовании Moiyadi. В данную работу было включено 40 пациентов с супратенториальными объемными образованиями, расположенными не далее 1 см от КСТ. В ходе удаления пациентам проводился комбинированный мониторинг моторной функции: ТК МВП, кортикальные МВП с помощью пластинчатого электрода и субкортикальное монополярное картирование. Только у трех пациентов была отмечена отрицательная динамика ТК МВП. Транзиторный послеоперационный неврологический дефицит наблюдался у 10 больных из данной группы, причем только у одного из них было стойкое снижение амплитуды моторного ответа, в то время как у остальных ТК МВП оставались абсолютно стабильными в течение всей операции [94].

Причиной нарастания двигательного дефицита при сохранных ТК МВП может быть отсроченный отек, ишемические нарушения, а также неправильное расположение электродов и высокий моторный порог, что приводит к стимуляции аксонов КСТ, расположенных ниже места повреждения (Рисунок 6).

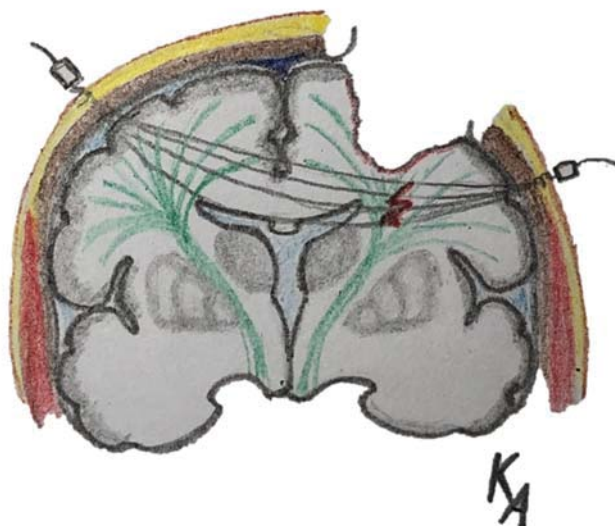


Рисунок 6 – Иллюстрация неправильного расположения стимулирующих электродов, что приводит к активации КСТ ниже места повреждения и дает ложноположительный моторный ответ

Ложноположительное снижение ТК МВП может быть следствием как местных, так и системных факторов. К системным относят гипотонию, гипотермию, действие анестетиков. К местным – смещение кожного лоскута, вместе с фиксированными в нем стимулирующими электродами, западение вещества мозга в ходе удаления с формированием прослойки воздуха.

Для того, чтобы нивелировать эффект от этих неблагоприятных факторов, повысить чувствительность и специфичность ТК МВП Abboud в 2016 году предложил новый критерий оценки порогового уровня стимуляции при ТК МВП. В его исследовании у 93 пациентов с односторонними глиальными опухолями головного мозга пороговые уровни стимуляции и амплитуда моторного ответа регистрировались для обеих полушарий: пораженного и здорового. При этом проводилась оценка именно динамики порогового уровня стимуляции в сравнении со здоровой стороной. Среди 5 пациентов, у которых отмечалось повышение моторного порога более чем на 50% в сравнении с контралатеральном полушарием, наблюдался стойкий послеоперационный дефицит. У 8 пациентов, с разницей данного показателя менее 50% - транзиторный парез. А в группе больных из 60 человек, у которых разница в пороговом уровне стимуляции не превышала 20%,

дефицит после операции не наблюдался. Это особенно важно для пациентов, у которых невозможно проводить транскортикальные МВП, вследствие особенностей трепанации или наличия выраженного рубцово-спаечного процесса [32].

Однако, несмотря на безусловную пользу, ТК МВП не могут помочь в определении положения КСТ и дают лишь косвенную информацию о его сохранности.

МР-трактография

До недавнего времени субкортикальная электрическая стимуляция была единственным инструментом идентификации волокон КСТ и других проводящих путей головного мозга. В конце 20 века в клиническую практику вошла МР-трактография. Эта методика позволяет *in vivo* визуализировать микроструктуру белого вещества головного мозга, что обеспечивает возможность реконструировать КСТ и его взаимоотношение с опухолью еще на дооперационном этапе [28].

Первые упоминания возможности использования магнитно-резонансной томографии для изучения анатомии белого вещества относят к началу 90-х годов. Moseley и Douek в 1990 и 1991 годах выдвинули предположение о возможности использования показателя диффузионной анизотропии для определения ориентации нервных волокон в белом веществе головного мозга. Basser в 1994 году опубликовал успешные результаты применения диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-трактография) для визуализации мышечных волокон в куске свиной корейки и проводящих путей мозга кошки *ex vivo* [37]. Позднее на основании данных ДТ-трактографии был создан ряд атласов по изучению анатомии белого вещества головного мозга [46, 107] (Рисунок 7).

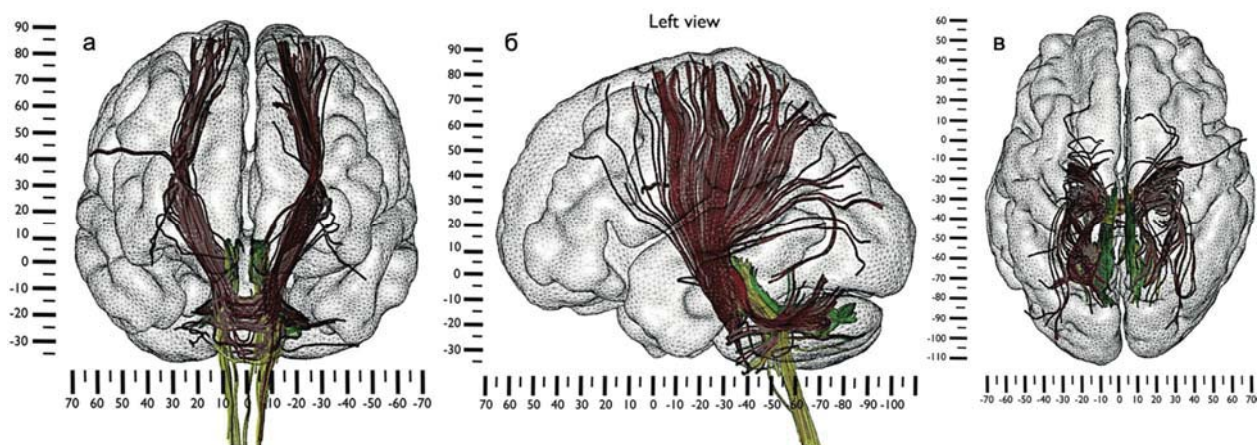


Рисунок 7 – Пример иллюстрации из атласа по анатомии белого вещества головного мозга на основании 3D-реконструкции данных ДТ-трактографии 12 здоровы добровольцев [46]. Реконструированы мозжечковые проводящие пути (корково-мосто-мозжечковый – красный, спинно-церебеллярный – желтый, мосто-мозжечковый – зеленый).

а – вид спереди, б – латеральный левый вид, в – вид сверху.

ДТ-трактография также хорошо зарекомендовала себя в клинической практике. Согласно результатам большого проспективного рандомизированного исследования, опубликованного Wu в 2007 году, ДТ-трактография не только позволяет снизить нарастание моторного дефицита с 32,8% до 15,3%, но и увеличивает общую выживаемость у пациентов со злокачественными глиомами. В данное исследование было включено 238 пациентов с супратенториальными глиальными опухолями, вовлекающими КСТ. Больные были разделены на две группы: экспериментальная группа включала 118 человек, оперированных с использованием результатов ДТ-трактографии, и контрольная – 120 пациентов (хирургическое лечение осуществлялось на основании результатов МРТ в базовых режимах) [146].

Другим положительным аспектом применения ДТ-трактографии является уменьшение продолжительности операции вследствие проведения более прицельной субкортикальной электрической стимуляции, что особенно важно при использовании зонда для биполярной стимуляции [38, 67]. В исследовании 64

пациентов с глиомами разной степени злокачественности, расположенными вблизи моторных и речевых центров головного мозга, Vello показал, что время основного этапа операции при использовании данных ДТ-трактографии сократилось со 100 минут до 63 минут для моторных зон и со 150 минут до 70 минут для речевых зон [39].

В свою очередь, сокращение общей продолжительности электрофизиологического картирования уменьшает риск возникновения судорог у пациентов с высокой эпилептической готовностью [38].

ДТ-трактография может быть использована не только как методика, позволяющая заранее спланировать оперативное вмешательство, но и в качестве инструмента для предоперационной оценки резектабельности опухоли. В исследовании Mato от 2020 года, включавшего 22 пациента с доброкачественными глиомами, показано, что в случае включения волокон проводящего пучка в строму глиомы по данным МР-трактографии средний объем удаления составил 67%, а в случае, если тракт визуализировался за пределами опухоли – объем резекции был 100% [90].

Кроме того, данные предоперационной МР-трактографии позволяют предсказать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде. Sollmann, основываясь на анализе хирургического лечения 86 пациентов, установил, что расстояние от опухоли до КСТ является важным предиктором риска развития моторного дефицита после операции. Так в его серии больных стойкий неврологический дефицит не наблюдался ни у одного пациента с расстоянием от опухоли до тракта 12 и более мм [131]. Данные предоперационной ДТ-трактографии для прогнозирования риска развития неврологического дефицита в послеоперационном периоде предлагает использовать Ермолаев А.Ю. Он предложил оригинальный алгоритм с расчётом индекса вовлеченности тракта в патологический процесс [7].

Существующая классификация состояния КСТ по данным ДТ-трактографии также имеет прогностическую ценность. Согласно данной классификации, проводящий пучок может быть интактным, смещенным и инфильтрированным или

инфильтрированным/разрушенным [10, 38] (Рисунок 8). При этом в случае смещенного или инфильтрированного КСТ достоверно чаще наблюдается получение моторных ответов при прямой субкортикальной ЭС, отрицательная динамика ТК МВП и, соответственно, нарастание моторного дефицита [10]. Кроме того, есть некоторая корреляция между гистологической природой опухоли и ее типом взаимоотношения с трактом. Например, инфильтрированные тракты наиболее часто встречаются при доброкачественных глиальных опухолях, в то время как злокачественные чаще приводят к смещению тракта [38].

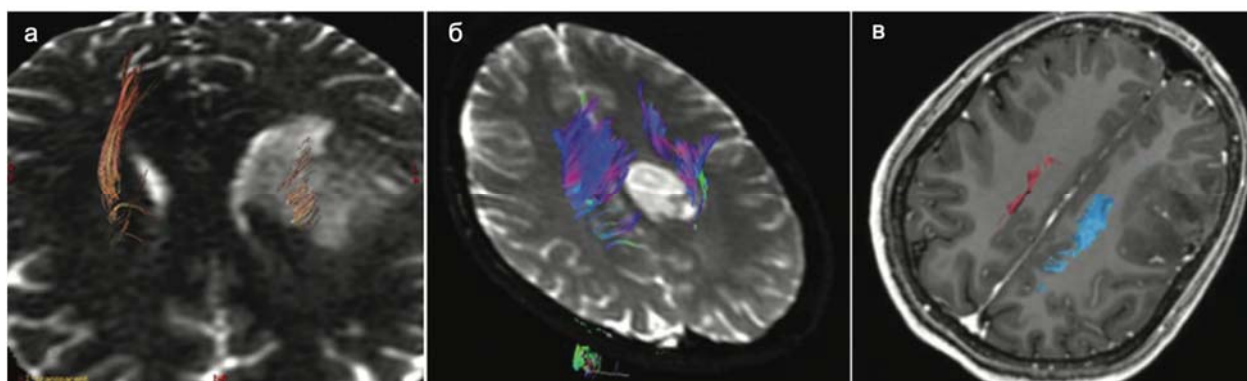


Рисунок 8 – Различные варианты топографоанатомического взаимоотношения КСТ и опухоли по данным ДТ-трактографии (заимствовано [10]): а – КСТ инфильтрирован опухолью;
б – КСТ смещен и проходит по наружной поверхности опухоли;
в – интактный КСТ

Помимо использования на этапе планирования хирургической тактики и в качестве прогностического фактора, ДТ-трактография может применяться с целью визуализации КСТ в ходе операции. Первая попытка интеграции данных трактографии в интраоперационную навигационную систему описана в 2001 году, и, несмотря на отсутствие положительного результата, авторы все равно признали перспективность данного направления [52]. Kamada в 2003 году опубликовал результаты успешного удаления образований головного мозга у 4 пациентов с применением интраоперационной навигационной системы с импортированными в нее комбинированными данными, включающими фМРТ, результаты магнитоэнцефалографии и ДТ-трактографии. Во всех случаях было достигнуто

тотальное или субтотальное удаление без нарастания моторного дефицита [76]. Положительные результаты применения ДТ-трактографии для навигации в условиях операционной описывает и Vassal. Исследование включило 10 пациентов с глиальными опухолями, расположенными вблизи моторной коры и пирамидного тракта. В его работе получена хорошая корреляция между данными трактографии и прямой стимуляции, что позволило достичь хорошего функционального результата: только один больной имел стойкий моторный дефицит незначительной степени выраженности [140]. Ерошенко М.Е. также приводит успешные результаты внедрения в интраоперационную навигационную систему комбинированных данных навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) и МР-трактографии (с построением моторной коры и КСТ). В группе, где использовалась данная методика значительно сократилось количество послеоперационных парезов (7,6% против 30%) и увеличилась радикальность (тотальное удаление составило 75,9% против 48,6% соответственно) [8, 31]. Все данные работы говорят о высокой эффективности ДТ-трактографии для планирования и проведения хирургического лечения у пациентов с глиомами головного мозга.

Однако имеется целый ряд нерешенных вопросов. Что касается использования данных предоперационной ДТ-трактографии для проведения навигации в ходе оперативного пособия, то это может оказаться малоэффективным вследствие смещения мозгового вещества после вскрытия твердой мозговой оболочки, истечения ликвора и удаления части опухоли. Nimsky в исследовании на 37 пациентах с глиомами головного мозга, проводя интраоперационную ДТ-трактографию, показал, что смещение КСТ может варьировать в диапазоне от -8 мм до 15 мм [100]. Это требует применения мероприятий, которые могут уменьшить или нивелировать возникающий шифт. К ним можно отнести изменение хирургической техники, выполнения интраоперационной МРТ или УЗ-навигации.

Кроме того, даже если с помощью навигации можно было бы определить точное положение КСТ возникает резонный вопрос: какое минимальное

расстояние до тракта от края полости резекции можно считать безопасным. Carrabba предлагает останавливаться в 10 мм до предполагаемого положение КСТ по данным трактографии [44]. В работе González-Darder, выполненной на 17 пациентах с опухолями вблизи моторных центров головного мозга, расстояние от края полости до КСТ по данным интраоперационной навигации варьировала от 1,8 до 13,4 мм. Исходя из полученных результатов, автор рекомендует признать безопасным расстояние в 8-10 мм [67]. Nimsky предлагает сократить это расстояние до 5 мм [100].

Такой разброс обусловлен целым рядом факторов. Один из которых кроется в самом физическом принципе ДТ-трактографии. Диффузионно-тензорная МРТ основана на определении хаотичного движения молекул воды (Броуновского движения) в веществе мозга в короткий, обычно порядка 10 мсек, интервал времени [12, 13]. При этом моделирование диффузии молекул воды осуществляется с использованием модели Гауссовского распределения. В чистой воде, а также в сером веществе диффузия молекул воды изотропная и представляет собой сферу. Однако в белом веществе движение молекул воды ограничено посредством упорядоченного расположения клеточных стенок аксонов, и диффузия становится анизотропной, представляя собой эллипс, направление длинной оси которого соответствует направлению проводящих путей [28, 149] (Рисунок 9).

Каждый такой эллипс представляет собой воксель, который определяет разрешающую способность метода. Размер поперечного сечения вокселя в 20-200 раз больше, чем поперечное сечение одного аксона. Поэтому один воксель может содержать сотни и тысячи волокон, идущих в разных направлениях, что делает ДТ-трактографию достаточно грубым методом (Рисунок 10).

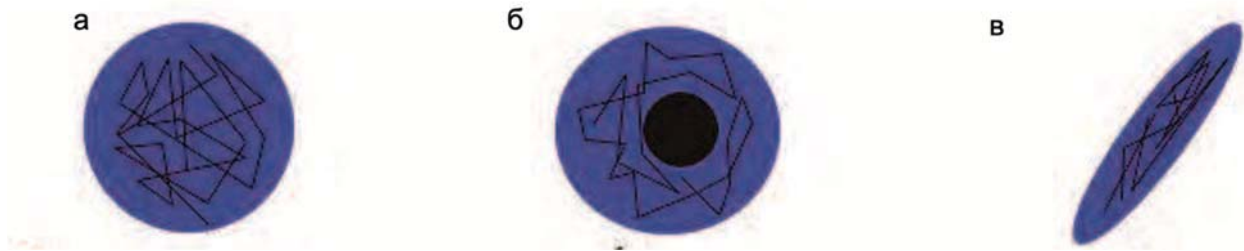


Рисунок 9 – Схематичное изображение диффузии молекул воды (заимствовано [28]): а – в чистой жидкости в виде сферы, б – в сером веществе головного мозга также в виде сферы (но меньшего диаметра за счет ограничения диффузии стенками клеточных органелл), в – в белом веществе головного мозга в виде эллипсоида, длинник которого совпадает с направлением волокон.

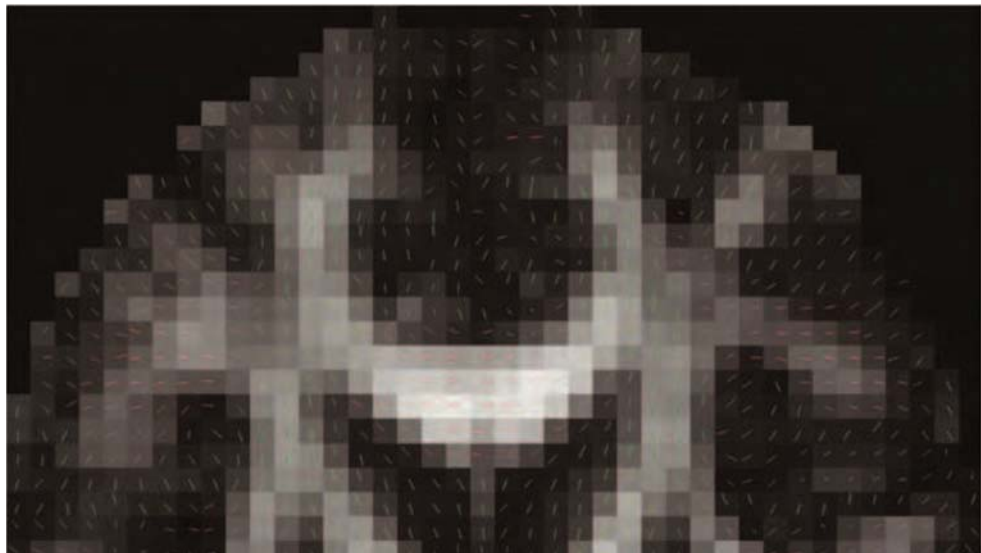


Рисунок 10 – Схематическое изображение результатов ДТ-трактографии, каждая полоска представляет собой воксель, показывающий суммарное направление волокон на данном участке головного мозга (заимствовано [28]).

Он имеет ограничения в зонах, где волокна проводящих путей пересекаются (например, семиовальный центр), идут в разных направлениях (субкортикальные отделы), а также при выраженном отеке, дислокации, когда возрастает количество свободно расположенных молекул воды [56]. Для решения этой проблемы в настоящее время предложены новые модели МР-трактографии, например, диффузионная визуализация с высоким угловым разрешением (high angular resolution diffusion imaging (HARDI)).

Кроме того, результаты реконструкции проводящих путей зависят от того, какой из алгоритмов построения был использован. В настоящее время существует более 16 разных алгоритмов построения трактов по данным диффузионно-тензорной томографии [28]. Очень приблизительно эти алгоритмы можно разделить на два типа: детерминированный и вероятностный.

В основе детерминированных алгоритмов лежит принцип построения трактов, исходя из того, что направление волокна соответствует основному собственному вектору тензора диффузии. Например, в популярном детерминированном алгоритме FACT, реконструкция тракта начинается в центре каждого вокселя, характеризующего значением ФА больше заданного порога, и продолжается параллельно главному направлению диффузии [30].

Большая часть рентгенологов склоняется к использованию вероятностного алгоритма, который требует более сложных вычислений [28]. Вероятностные алгоритмы оценивают распределение ориентаций волокон в каждом вокселе. При определении распределения ориентации волокон, из каждого вокселя строят тракты в количестве около 10^4 . Тракт вычисляется из оценки ориентации, взятой из распределения по всем вокселям. Таким образом, один и тот же тракт может следовать по разным путям. Из среднего числа реконструкций тракта через каждый из вокселей может быть получена карта вероятностей распространения волокон. В случае низкой неопределенности, все возможные тракты пройдут по одной траектории [30].

Помимо этого, построение тракта зависит от того, какое пороговое значение показателя ФА было выбрано. В литературе это значение варьирует от 0,15 до 0,1. ФА – это показатель, измеряющий эксцентриситет смещения молекул воды. Этот показатель в мозге человека определяется внутривокселевой ориентацией волокон белого вещества. Поэтому он считается косвенным показателем целостности проводящих путей [56].

Также количество условных волокон и объем реконструируемого тракта зависят от количества и локализации используемых областей интереса (ROI – region of interest). В 2020 Szmuda на 32 пациентах с супратенториальными

глиомами провел интересное исследование. Суть его работы заключалась в построении КСТ по данным одной и той же ДТ-трактографии с использованием разного количества и разной локализации ROI [136]. Таким образом для каждого пациента было построено 10 разных КСТ. В каждом из вариантов тракта были определены объем и количество волокон. В результате исследования было показано, что самые объемные тракты получаются при использовании одной ROI. Причем ее расположение на уровне заднего бедра внутренней капсулы дает КСТ наибольшего объема в сравнении с локализацией на уровне ножки мозга или более каудальных отделов ствола [136].

Неправильно расположенные ROI, неправильно выбранное пороговое значение ФА могут приводить к построению ложно положительных и ложноотрицательных трактов, что делает этот метод операторозависимым (Рисунок 11).

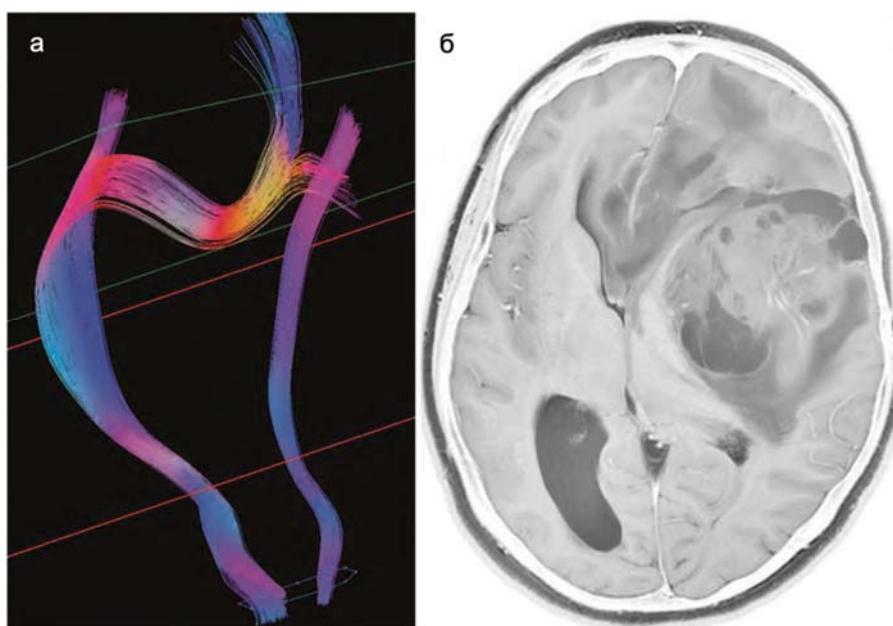


Рисунок 11 – Пример построения ложных волокон КСТ у пациента с анапластической астроцитомой. а – 3D-реконструкция, вид спереди, волокна правого КСТ переходят на противоположную сторону, б – МРТ в режиме T1+C, аксиальный срез на уровне опухоли. (заимствовано [28]).

Однако, несмотря на все объективные недочеты, МР-трактография дает огромный и важный объем информации, который может быть успешно

использован для планирования оперативного вмешательства, интраоперационной навигации и прогнозирования нарастания моторного дефицита.

1.4 Прогнозирование риска развития послеоперационного пареза на этапе планирования операции на основе предоперационных данных

Учитывая влияние моторного дефицита на качество жизни и на общую выживаемость, самостоятельным и значимым вопросом в хирургии глиальных опухолей является прогнозирование риска появления или нарастания уже имеющегося пареза в послеоперационном периоде [111, 112]. Пациенты и их родственники должны быть проинформированы о вероятности развития такого дефицита перед операцией, поскольку именно они принимают решение о проведении хирургии или отказе от нее.

В настоящее время данная информация предоставляется врачом субъективно на основании собственного опыта и ощущений. При этом отсутствует методика, позволяющая, исходя из предоперационных данных, объективно прогнозировать риск развития неврологического дефицита в каждом конкретном случае. В то же время методы машинного обучения, широко вошедшие в самые разные сферы нашей жизни и позволяющие, в том числе, решать вопросы прогнозирования, довольно узко представлены в нейрохирургии. Типичный спектр задач в хирургии глиом, для решения которых используют методы машинного обучения, представлен в таблице 2.

На основании анализа литературы можно сделать вывод, что методы машинного обучения позволяют добиться хороших показателей точности, аккуратности и чувствительности в решении вопросов прогнозирования и диагностики. Точность варьировала от 79,4% [105] до 98% [150], чувствительность – от 76,92% [62] до 98% [150], специфичность – от 70% [105] до 100% [150].

При этом, в качестве вводных данных наиболее часто использовались данные МРТ в стандартных режимах (T1, T2, T1+C, FLAIR) [47, 51, 80, 97, 105, 134, 145], реже дополнительно используют DWI [35, 137, 151], DTI [33], МР-перфузию [62, 64, 110]. Кроме того, встречались работы, в которых использовали протонную МР-

спектроскопию [62], куртозисную МРТ [137], ПЭТ-КТ [92, 151].

Таблица 2 – Спектр задач в хирургии глиальных опухолей головного мозга, для решения которых используются методы машинного обучения

Задача определение:	Примеры публикаций
Генетического профиля глиом	Zhao J2020 [151], Chen SC2019 [48], Matsui Y2019 [92], Kocak B2019 [80], Aliotta E2019 [33], Sun Z2019 [134], Huang RY2020 [73]
Степени злокачественности глиом	Zhuge Y2020 [155], Rathore S2020 [113], Zhang Z2020 [150], Cao H 2002 [45], Nakamoto T2019 [97], Park YW2019[105], Takahashi S 2019 [137]
Степени злокачественности глиом с учетом интратуморальной гетерогенности	Hu LS2020 [72], Gates EDH2020 [64]
Дифференциального диагноза: - с другими интракраниальными опухолями - постлучевыми изменениями	Jianhua Qin2019 [110], Kaplan K2020 [77] Elshafeey N 2019 [62], Vacchi S2019 [35]
Общей выживаемости больных	Mizutani T2019 [93], Jang K2020 [75], Choi YS2020 [51], Chang Y2019 [47]
Автоматическая сегментация опухолей	Shusharina N2020 [130], Wu Y2019 [145], Krivov E2018 [79]
Глиом на ранних стадиях заболевания	Amin J2019 [34]
Эффекта от проводимой химиотерапии	Neves BJ2020 [99], Wu S2020 [144]

Что касается самих инструментов машинного обучения, то лучше всего зарекомендовали себя именно сверточные нейронные сети и support vector machine, что, вероятно, обусловлено характером входных данных (МР-изображения). Так в работе Kocak B et al. по определению генетического профиля глиом на основании данных МРТ сравнивалось 5 разных методов машинного обучения [80]. Средняя AUC и точность варьировали в диапазоне от 0,769 до 0,869 и от 80,1% до 84%, соответственно. При этом именно нейронная сеть показала наилучший результат: AUC – 0,869 и точность – 83,8%. Схожие данные были получены в работе Chang Y et al. от 2019 года [47]. Zhuge Y et al. в 2020 году создали автоматическую системы градации глиом по степени злокачественности на основании предоперационной МРТ с использованием глубоких нейронных сетей [155]. Полученные результаты: чувствительность – 93,5% и специфичность 97,2% могут сыграть решающую роль в назначении адьювантной терапии без проведения биопсии и гистологической верификации.

Публикаций, посвящённых применению методов машинного обучения в прогнозировании пирамидной недостаточности у пациентов с глиомами, нам найти не удалось. Хотя данная методика представляется крайне перспективной для определения объективного риска нарастания моторного дефицита индивидуально для каждого пациента.

1.5 Нерешенные вопросы применения диагностических методик в хирургии глиом, расположенных вблизи моторных зон головного мозга

Из анализа литературы очевидно, что в области хирургии глиальных опухолей функционально значимых зон головного мозга накоплен колоссальный опыт. Применение МР-трактографии, различных опций нейрофизиологического мониторинга, интраоперационной навигации и т.д. безусловно улучшает результаты хирургических вмешательств, делая их безопаснее и радикальнее. Но несмотря на все достижения, они в целом остаются неудовлетворительными. Отсутствуют доказательства уровня 1А в отношении тактики лечения глиом, нет единого мнения по ряду ключевых вопросов относительно использования того или

другого диагностического метода (ПРИЛОЖЕНИЕ Б).

В клинических рекомендациях по лечению первичных опухолей центральной нервной системы от 2020 года упоминается необходимость использования МР-трактографии (в отличие от пересмотра 2013 года) и электрофизиологического мониторинга [1]. Однако не сформулированы конкретные показания к использованию данных методик, нет рекомендаций по интерпретации, полученных с их помощью данных, в отношении планирования и проведения хирургического лечения.

Наиболее важными и открытыми вопросами в отношении хирургии глиальных опухолей головного мозга, расположенных вблизи моторной коры и КСТ, с нашей точки зрения, являются:

1. Показания к применению прямой электрической субкортикальной стимуляции, выбор метода стимуляции (моно-, биполярная, комбинированная), пороговые значения силы тока.

2. Определение достоверность данных ДТ-трактографии, возможность их применения для планирования объема резекции и предупреждения нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде.

3. Оценка исходов хирургии глиальных опухолей данной локализации в отношении радикальности (особенно с учетом зоны перифокальных изменений в режиме T2-FLAIR), общей и безрецидивной выживаемости и функционального результата (стойкие и транзиторные гемипарезы).

4. Возможность объективного прогнозирования нарастания моторного дефицита индивидуально для каждого пациента посредством применения методов машинного обучения.

Таким образом, можно сделать вывод, что на сегодняшний день ни в отечественной, ни в иностранной литературе не описана единая концепция по предоперационному планированию и хирургическому лечению глиом.

Глава 2 Материалы и методы

2.1 Группы пациентов, критерии включения в исследование

Всего в исследование включено 665 пациентов. Согласно задачам исследования, данные больные были разделены на 3 разные группы (Рисунок 12):

1. Первая группа пациентов (анализ трактографии, объемов резекции, послеоперационных парезов, общей и безрецидивной выживаемости);
2. Вторая группа пациентов (анализ данных сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции);
3. Третья группа пациентов (создание НС, способной прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде).



Рисунок 12 – Графическое представление разделения общей выборки на отдельные группы в соответствии с поставленными задачами.

Анализ трактографии, объемов резекции, послеоперационных парезов, общей и безрецидивной выживаемости: группа из 108 пациентов (первая группа)

На материале данной выборки решены основные задачи работы

относительно ДТ-трактографии, объемов резекции, послеоперационных парезов, общей и безрецидивной выживаемости.

Критерии включения:

- возраст – 18 лет и старше;
- первичная глиальная опухоль;
- односторонний процесс (возможно распространение на мозолистое тело);
- локализация опухоли в 2-х и менее см от КСТ (по данным режима T2-FLAIR);
- наличие МРТ (T1, T2, T2-FLAIR, T1+C, DWI, DTI), выполненной в Центре, не раньше, чем за 1 месяц до оперативного вмешательства;
- микрохирургическая резекция опухоли в Центре.

Сформированная группа

В исследование включено 108 пациентов, согласно критериям включения. 60 человек, оперированных в 2014-2016 годах, включено в ретроспективную группу, а 48 человек, оперированных в 2017-2018 годах – в проспективную группу (Таблица 3).

Соотношение мужчин и женщин в группе было приблизительно равным и составило 1/1,2 (мужчин – 49 человек, женщин – 59 человек). Преимущественно вошли люди среднего возраста – 46,9 лет (от 21 года до 80 лет).

Если анализировать возраст в зависимости от гистологического диагноза, то у пациентов с глиомами Grade I-II он в среднем составил 40,3 года, для больных с глиомами Grade III и Grade IV – 43,2 года и 57,3 года соответственно.

Согласно проведенному гистологическому исследованию операционного материала выделено 10 вариантов глиальных опухолей: глиомы Grade IV (52 пациента (48,1%), анапластическая астроцитома (21 (19,4%), диффузная астроцитома (14 (13%), анапластическая олигодендроглиома (9 (8,3%), олигодендроглиома (4 (3,7%), ганглиоглима и ганглиоастроцитома (по 2 пациента (1,9%), глиосаркома, анапластическая олигоастроцитома и анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома (по 1 пациенту (0,9%) (Рисунок 13).

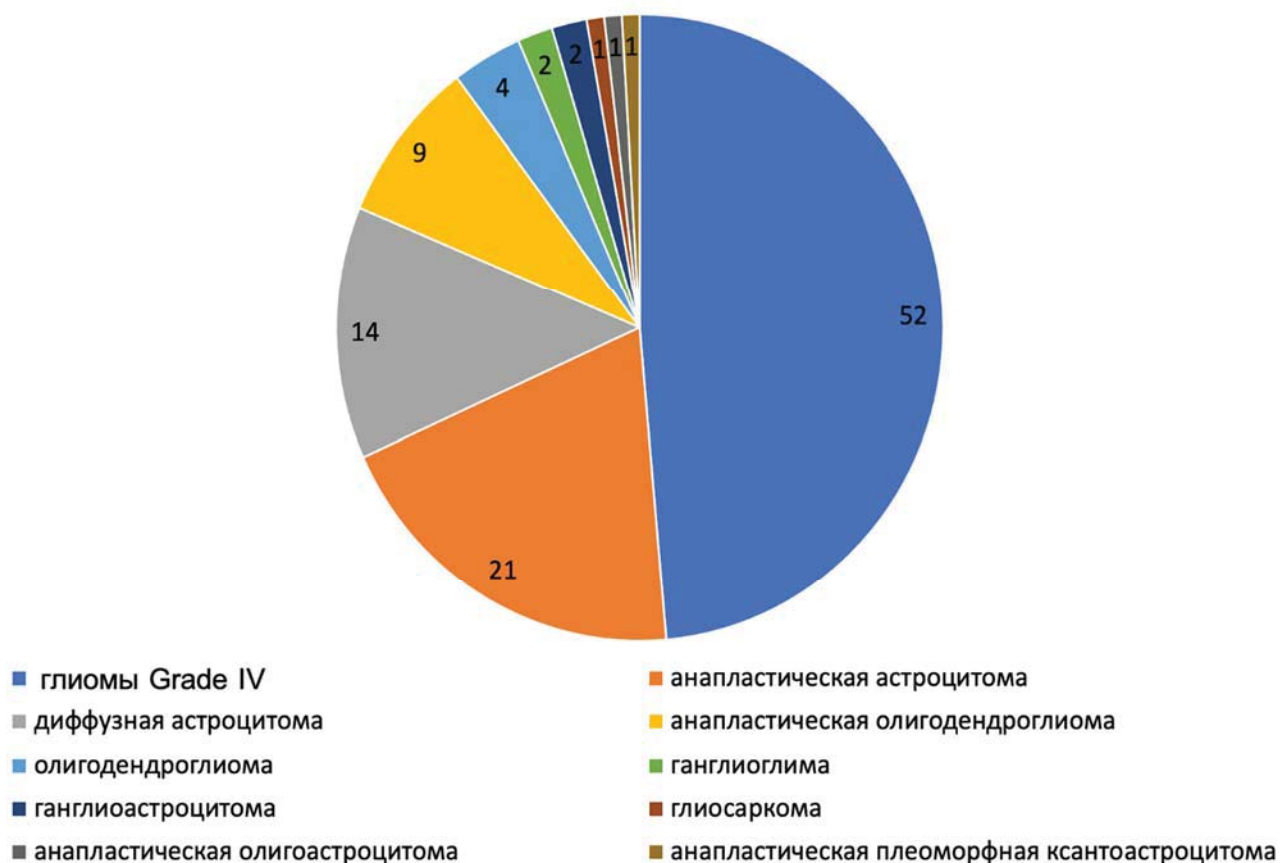


Рисунок 13 – Гистологическая структура исследуемой группы: преобладают глиомы Grade IV (синий цвет) и анапластические астроцитомы (оранжевый цвет)

Учитывая невозможность проведения статистического анализа при таком небольшом количестве пациентов в каждом гистологическом варианте, пациенты были разделены в зависимости от степени злокачественности: Grade I-II – 21 (19,4%) пациент, Grade III – 33 (30,6%) и Grade IV – 54 (50%). Для решения ряда задач проводилась дифференцировка гистологического диагноза на доброкачественные глиомы – 21 (19,4%) и злокачественные – 87 (80,6%). Исследование мутации IDH1 было выполнено в 57 случаях (в 28 случаях положительная, в 29 – отрицательная). Среди пациентов с наличием мутации IDH1 было 16 больных с глиомами Grade III, 9 с глиомами Grade I-II и 3 с глиомами Grade IV. В группе с отрицательной мутацией IDH1 было 20 пациентов с глиомами Grade IV, 7 с глиомами Grade III и 1 пациент с диффузной астроцитомой.

Наиболее частая локализация опухоли – изолированное поражение лобной доли (40 пациентов или 37%). В 20 (18,5%) случаях было отмечено вовлечение в

процесс 2-х долей, в 11 (10,2%) - процесс распространялся на три доли, в 11 (10,2%) – на подкорковые структуры и мозолистое тело. В 56 случаях процесс располагался в правом полушарии, в 52 – в левом (Таблица 3).

Таблица 3 – Общая характеристика пациентов, включенных в первую группу

Общее количество пациентов, включенных в исследование	108
Средний возраст (годы) (диапазон)	46,9 (21-80)
Мужчины/женщины	49/59
Гистологический диагноз: глиомы Grade I-II (%) – глиомы Grade III-IV (%) –	21 (19,4%) 87 (80,6%)
Наличие IDH1 мутации: есть (%) – нет (%) – нет данных (%) –	28 (26%) 29 (26,9%) 52 (48,1%)
Сторона поражения: правая – левая –	56 (51,9%) 52 (48,1%)
Локализация: лобная доля – височная доля – теменная доля – затылочная доля – островковая доля – лобная и теменная доли – височная и островковая доли – лобная и островковая доли – теменная и височная доли – теменная и затылочная доли – лобная и височная доли – височная и затылочная доли – затылочная, височная и островковая доли – лобная, островковая и височная – лобная, островковая и теменная доли – любая локализация с вовлечением подкорковых структур или мозолистого тела –	40 (37%) 14 (13%) 9 (8,3%) 2 (1,9%) 1 (0,9%) 5 (4,6%) 5 (4,6%) 4 (3,7%) 3 (2,8%) 1 (0,9%) 1 (0,9%) 1 (0,9%) 6 (5,6%) 3 (2,8%) 2 (1,9%) 11 (10,2%)

Анализ данных сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции во второй группе

На материале данной выборки проведено сравнение двух видов прямой электрической субкортикальной стимуляции (моно- и биполярной) в двух разных условиях (в непосредственной близости от КСТ и на отдалении).

Критерии включения

- возраст – 18 лет и старше;
- впервые выявленная глиальная опухоль;
- расположение волокон КСТ по краю опухоли или инфильтрация его волокон по данным режима T2-FLAIR;
- наличие МРТ (T1, T2, T2-FLAIR, T1+C, DWI, DTI), выполненной в Центре, не раньше, чем за 1 месяц до оперативного вмешательства;
- микрохирургическая резекция опухоли в Центре с проведением сравнительного поточечного моно- и биполярного картирования в процессе резекции и в ложе удаленной опухоли.

Сформированная группа

Во вторую группу пациентов включено 30 пациентов. Это проспективное исследование, все пациенты были оперированы в Центре в 2018-2021 годах (Таблица 4).

Соотношение мужчин и женщин в данной группе составило 1/1,5 (12 мужчин и 18 женщин). Средний возраст – 50,5 лет (от 25 до 74 лет). Согласно данным гистологического исследования, в данную группу было включено 17 пациентов с глиомами Grade IV, 6 пациентов - с глиомами Grade III и 7 пациентов - с глиомами Grade II.

Из 30 объемных образований 10 локализовалось в лобной, 9 в теменной, 11 в более чем 1 доле.

Таблица 4 – Общая характеристика пациентов, включенных во вторую группу

Общее количество пациентов, включенных в исследование	30
Средний возраст (годы) (диапазон)	50,5 (25 – 74)
Мужчины/женщины	12/18
Гистологический диагноз: глиомы Grade II – глиомы Grade III – глиомы Grade IV –	7 (23,3%) 6 (20%) 17 (56,7%)
Сторона поражения: правая – левая – билатерально –	14 11 5
Локализация: лобная доля – теменная доля – более 1-ой доли –	10 9 11

Создание нейронной сети, способной прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде в третьей группе

На материале данной обучена сверточная НС, способная прогнозировать риск нарастания пареза в послеоперационном периоде.

Критерии включения

- возраст – 18 лет и старше;
- первичная глиальная опухоль;
- односторонний процесс (возможно распространение на мозолистое тело);
- супратенториальная локализация;
- наличие МРТ (T1, T2, T2-FLAIR, T1+C, DWI), выполненной в Центре, не раньше, чем за 1 месяц до оперативного вмешательства;
- микрохирургическая резекция опухоли в Центре;
- наличие данных о динамике моторного статуса после операции.

Сформированная группа

В третью группу включено 527 пациентов с супратенториальными глиальными опухолями, оперированных в Центре нейрохирургии с 2013 по 2018 годы. Исследование является ретроспективным. Подробные характеристики группы представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов, включенных в третью группу.

Общее количество пациентов	527
Средний возраст (годы)	39,8 ± 17,9
Женщины/мужчины (%)	50,4%/49,6%
Гистология (%):	
LGG –	25
HGG –	75
Локализация:	
лобная доля –	30,6%
теменная доля –	17,5%
височная доля –	15%
затылочная доля –	13,5%
поражение более чем одной доли –	23,4%

2.2 Неврологический осмотр

Неврологический статус в первой (проспективная часть) и второй группах

Пациентам первой группы, включенным в проспективную часть исследования (48 больных), и пациентам второй группы проводился полный неврологический осмотр за сутки до оперативного лечения, который включал и оценку мышечной силы по шкале, принятой Британским советом медицинских исследований (0-5 баллов, где 0 – отсутствие напряжения мышц (плегия), а 5 баллов – нормальная мышечная сила). В случае отсутствия очевидной мышечной слабости проводились верхняя и нижняя проба Барре. Выяснялась длительность существования мышечной слабости.

Повторный осмотр проводился на следующий день после операции и на 7-ые

сутки. Пациенты, у которых после операции было отмечено нарастание мышечной слабости, осматривались еще раз через 3 месяца после операции (для уточнения характера пареза: транзиторный/стойкий) в ходе сбора катамнеза (см. соответствующий раздел).

Неврологический статус у пациентов из первой группы, включенных в ретроспективную часть

Информация о моторном статусе пациентов из первой группы, включенных в ретроспективную часть (60 больных), была получена из электронной истории болезни.

Все медицинские записи просматривались экспертом на предмет выявления и выраженности пареза до операции, динамики мышечной силы на первые и седьмые сутки после операции. Если у пациента этой группы было снижение мышечной силы после операции, которое не восстановилось до исходного уровня к моменту выписки, то динамика пареза уточнялась в ходе сбора катамнеза (см. соответствующий раздел).

Неврологический статус в третьей группе

Учитывая большой объем выборки третьей группы (527 больных) и ретроспективный характер исследования, получение информации о моторном статусе до операции и его динамике в раннем послеоперационном периоде в этой группе осуществлялось следующим способом.

Для пациентов из третьей группы поиск информации о наличии или отсутствии пареза до операции и его динамике после операции выполняли в два этапа – с помощью метода полуавтоматической разметки клинических текстов, разработанного ранее в лаборатории биомедицинской информатики и искусственного интеллекта НМИЦ нейрохирургии Г.В. Даниловым и соавторами, и последующей экспертной оценки.

Информацию о наличии пареза после операции и о динамике пареза в послеоперационном периоде изучал эксперт по избранным разделам первичной

медицинской документации. Полуавтоматический метод идентификации пареза заключался в первоначальном формировании лексикона описания пареза и расшифровке контекста употребления каждого элемента этого лексикона в исходных текстах.

Основные шаги данного алгоритма:

1) выбор текстовых данных, в которых может содержаться информация о наличии/отсутствии дооперационного пареза, из документов и полей базы данных электронной медицинской карты, и формирование общего корпуса медицинских текстов;

2) предобработка текста, удаление всех символов за исключением букв и цифр, токенизация текста по пробелам;

3) приведение токенов к общей начальной форме слова с учетом морфологических вариаций и опечаток;

4) отбор (среди сформированных начальных форм слов) понятий, потенциально относящихся к описанию мышечной слабости;

5) нахождение токенов для отобранных на предыдущем шаге понятий в их словарном микроокружении – n-граммах;

б) разметка n-граммов, содержащих указанные выше токены, по наличию или отсутствию указания на парез;

7) нахождение размеченных n-граммов в документах каждой истории болезни для решения вопроса о наличии/отсутствии пареза до операции во время стационарного лечения.

Для когорты из 527 пациентов с глиомами головного мозга были определены все источники данных (таблицы) в базе электронной истории болезни, потенциально содержащие информацию о наличии или отсутствии парезов в медицинских текстах (набранных врачами с помощью клавиатуры), составлены списки полей, содержащих только текстовые значения. Далее из электронной истории болезни ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России был сформирован корпус медицинских текстов.

В 190 (36,0%) случаях медицинские записи содержали количественную (от 0 до 5 баллов) оценку мышечной силы для каждой конечности при поступлении пациента в стационар. На этой подвыборке было предварительно проведено тестирование производительности описанного выше алгоритма и сравнения его с контролируемым машинным обучением – моделью логистической регрессии с LASSO-регуляризацией (точность полуавтоматического алгоритма разметки составила 91%, точность модели логистической регрессии – 85%). Далее алгоритм применялся ко всей выборке.

Для коррекции случаев, ошибочно размеченных алгоритмом по наличию или отсутствию пареза до операции, все результаты разметки дополнительно просматривал эксперт с помощью специального программного обеспечения, в котором выводились избранные поля базы данных для проверки. Одновременно эксперт давал заключение о наличии или отсутствии пареза после операции, а также динамике пареза к выписке из нейрохирургического стационара.

Все данные, извлеченные из электронной медицинской карты, были обработаны и проанализированы в среде программирования R (версия 3.5.0) в RStudio IDE для MacOS (версия 1.1.453) с использованием пакетов `rsample`, `drlib`, `broom`, `yardstick`, `glmnet`, `doMC`, `dplyr`, `tidyr`, `stringr`, `tidytext`, `tidyverse`, `quanteda`, `qdapRegex`, `tm`, `scale` и `cutpointr`.

После полуавтоматической разметки медицинских случаев по наличию или отсутствию парезов и ее верификации экспертом данные использовали для обучения нейронной сети на медицинских изображениях.

2.3 МРТ обследование

МРТ обследование в первой и второй группах пациентов

Пациентам первой и второй групп было проведено абсолютно аналогичное МР-обследование. До операции МРТ было проведено всем пациентам (108 - первой группы и 14 - второй группы). МРТ после операции в динамике было проведено у 65 пациентов из первой группы и 10 пациентов из второй группы. Цель таких исследований заключалась в определении характеристик опухоли, объема

резекции, в оценке показателей, характеризующих тип взаимоотношения опухоли и КСТ и состояние последнего до и после операции.

Первая МРТ была выполнена в сроки, не превышающие 1 месяц до оперативного лечения, вторая – 1 месяц после оперативного лечения. Первое и второе МР-исследование включало стандартные режимы T1, T2, T2-FLAIR, T1+C и DWI, а также DTI. МРТ головного мозга выполнялось на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла (GE Signa HDxt 3.0T, GE Signa HDxt 1.5T, GE Optima 450w 1.5T (GE Healthcare, Milwaukee, USA) с применением 8-канальных головных катушек).

МР-трактография выполнена на тех же МР-томографах с применением импульсной последовательности эхопланарное спиновое эхо (SE-EPI) и использованием 2-х значений фактора диффузии b (0 и 1000 с/мм²) и 33-64 направлений диффузионных градиентов для каждого значения b , отличного от нуля.

Для 3D реконструкции КСТ использовалась рабочая станция GE Healthcare, программа ReadyView. Толщина среза составила 3 мм, расстояние между срезами 4 мм, размер вокселя 0,937x0,937x3 мм, пороговое значение фракционной анизотропии (ФА) для построения КСТ – 0,15. Реконструкция тракта осуществлялась в разделе программы ReadyView FiberTrac, путем ручного выделения области интереса (ROI) на цветных 2D картах, демонстрирующих направление волокон (участки ярко-синего цвета на аксиальных срезах, соответствующие положению проекционных волокон).

Как правило для построения анатомически правильного тракта было достаточно 3 ROI (на уровне вентральных отделов моста, заднего бедра внутренней капсулы и широкой субкортикальной области в проекции первичной моторной, дополнительной моторной, премоторной коры и коры теменной доли). В случае необходимости добавлялись дополнительные ROI (до 6 на один тракт) (Рисунок 14).

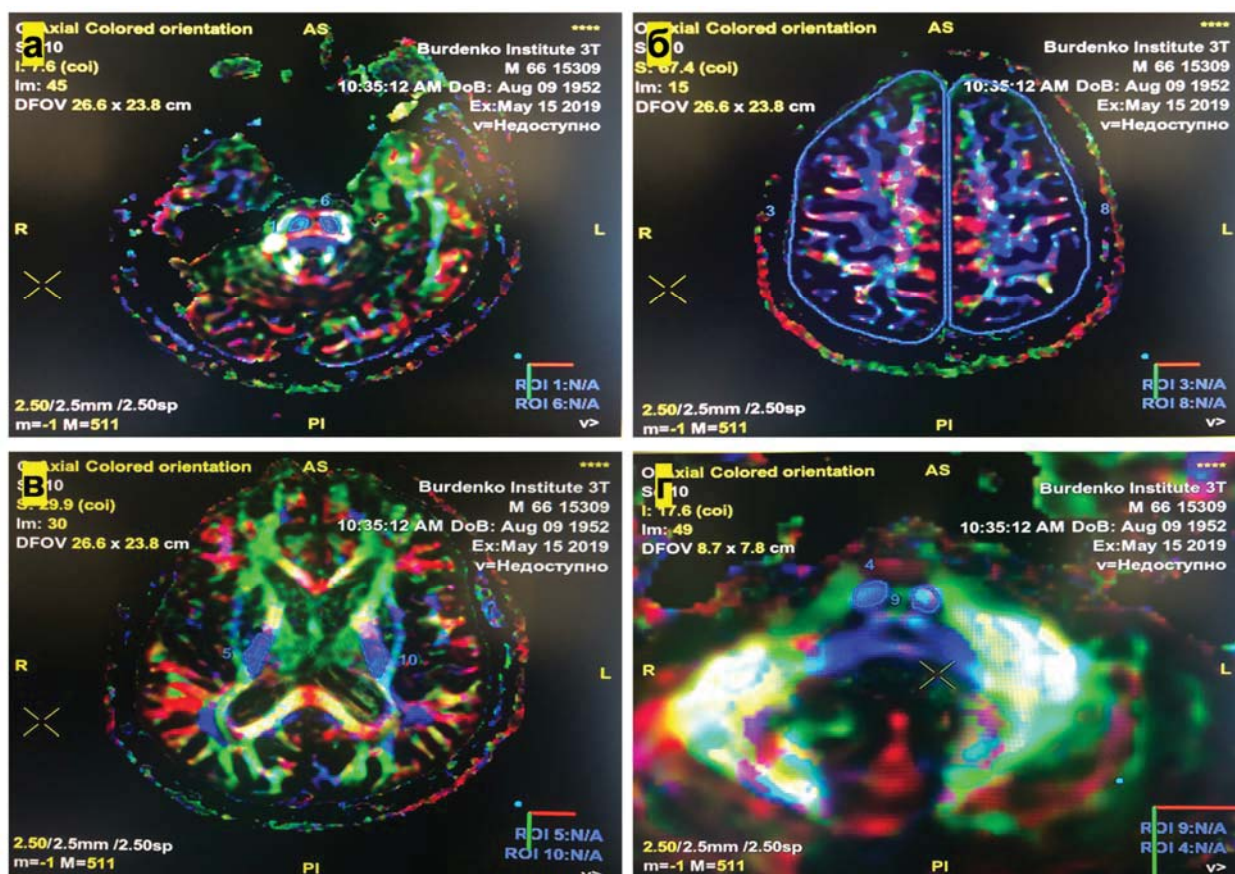


Рисунок 14 – Пример мануального выделения ROI для реконструкции КСТ (аксиальная проекция, дооперационное исследование):

а – ROI №1 на уровне вентральных отделов моста (область, где тракт анатомически собран в компактный пучок, несмотря на то что имеет поперечные пересечения); б – обширные субкортикальные отделы белого вещества в проекции первичной моторной, дополнительной моторной, премоторной коры и коры теменной доли; в – ROI №2 третья четверть заднего бедра внутренней капсулы (согласно последним анатомическим и нейрофизиологическим исследованиям также соответствует положению КСТ [71]); г – дополнительная ROI на уровне проксимальных отделов продолговатого мозга.

Каждый реконструированный тракт совмещался со структурными МРТ (режимы T2-FLAIR и T1+C), что позволяло оценить правильность положения КСТ относительно основных ориентиров, определить наличие посторонних волокон, положение тракта относительно опухоли и его состояние относительно тракта контрлатерального полушария (Рисунок 15).

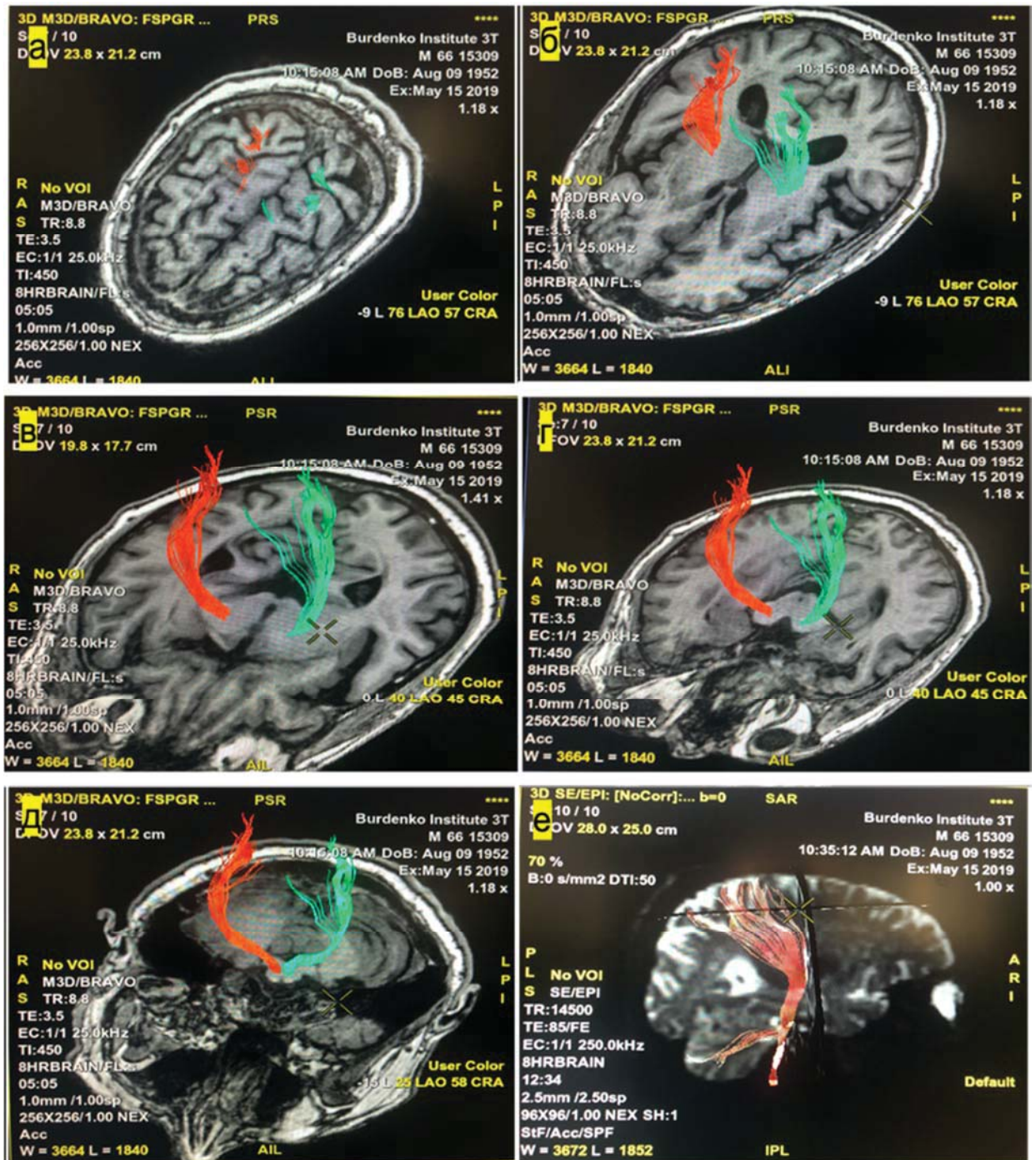


Рисунок 15 – Примеры совмещенного изображения 3D реконструированных КСТ трактов с режимом T1 FSPGR BRAVO (в ряде исследований использовался как один из основных структурных режимов) (аксиальная проекция, дооперационное исследование), иллюстрирующие правильное анатомическое положение тракта на разных уровнях:
 а – субкортикально, в проекции первичной моторной коры, премоторной коры и передних отделов теменной доли,
 б – задние отделы заднего бедра внутренней капсулы,
 в,г – на уровне ножек мозга,
 д – верхние отделы продолговатого мозга.
 е – плохое построение тракта с наличием мостомозжечковых волокон.

В режиме совмещения реконструированных трактов со структурными МРТ были определены расстояния от тракта до зоны отека/инфильтрации, зоны накопления контрастного препарата опухолью (для дооперационного исследования) и края полости резекции (для послеоперационного исследования) (Рисунок 16).

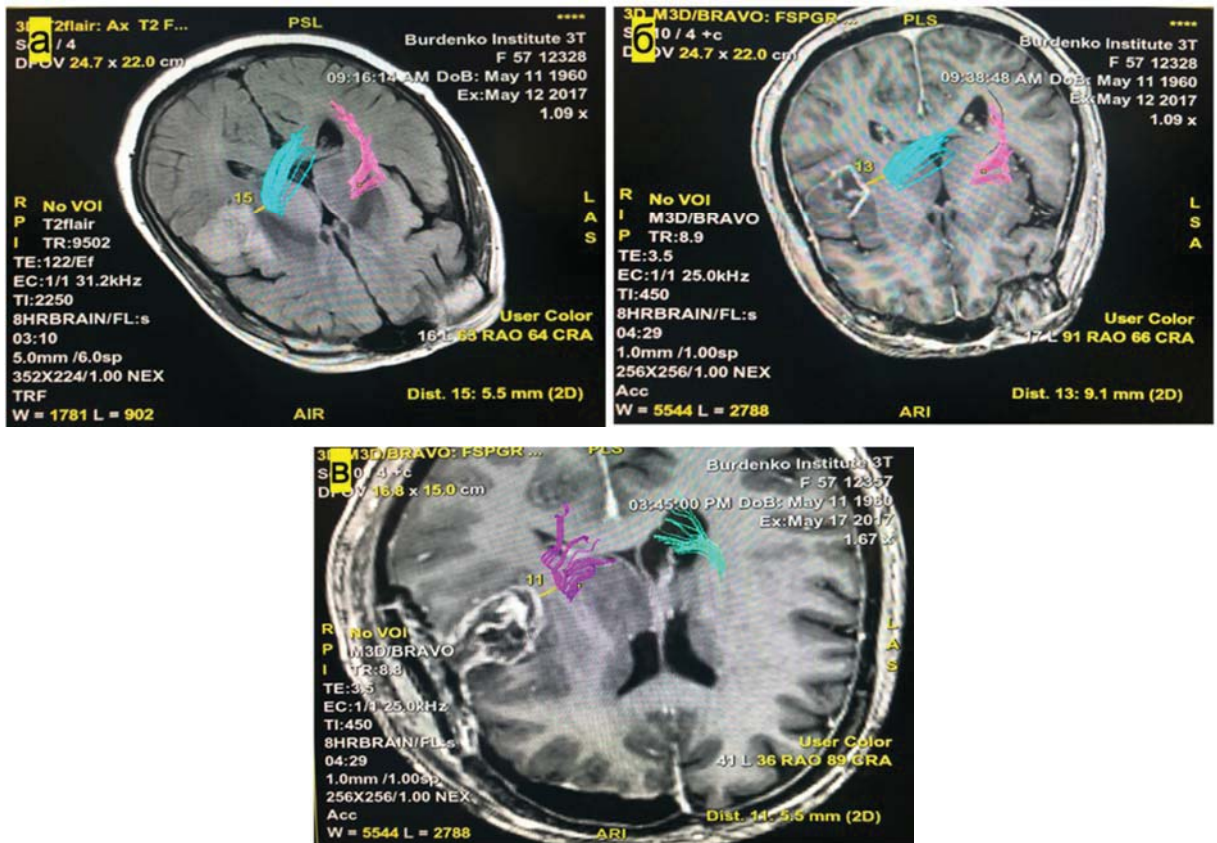


Рисунок 16 – Пример измерения минимального расстояния между КСТ и зонами интереса:

а – пример измеренного расстояния от КСТ до зоны отека/инфильтрации (реконструированные тракты совмещены с T2-FLAIR); б – до зоны накопления контраста (реконструированные тракты совмещены с T1+C); в – до края полости резекции (совмещено с T1 FSPGR BRAVO+C).

Для каждого реконструированного тракта программа ReadyView FiberTrac автоматически определила количество условных волокон и общую ФА (средняя ФА, оцененная для всей протяженности тракта). Дополнительно вручную были обработаны карты ФА и ИКД: для каждого тракта (с пораженной и интактной стороны) на трех уровнях (вентральные отделы моста, ножка мозга и 3-я четверть заднего бедра внутренней капсулы) были определены показатели ФА и ИКД.

Данные параметры определялись путем ручного выставления ROI на каждом из заявленных уровней (Рисунок 17).

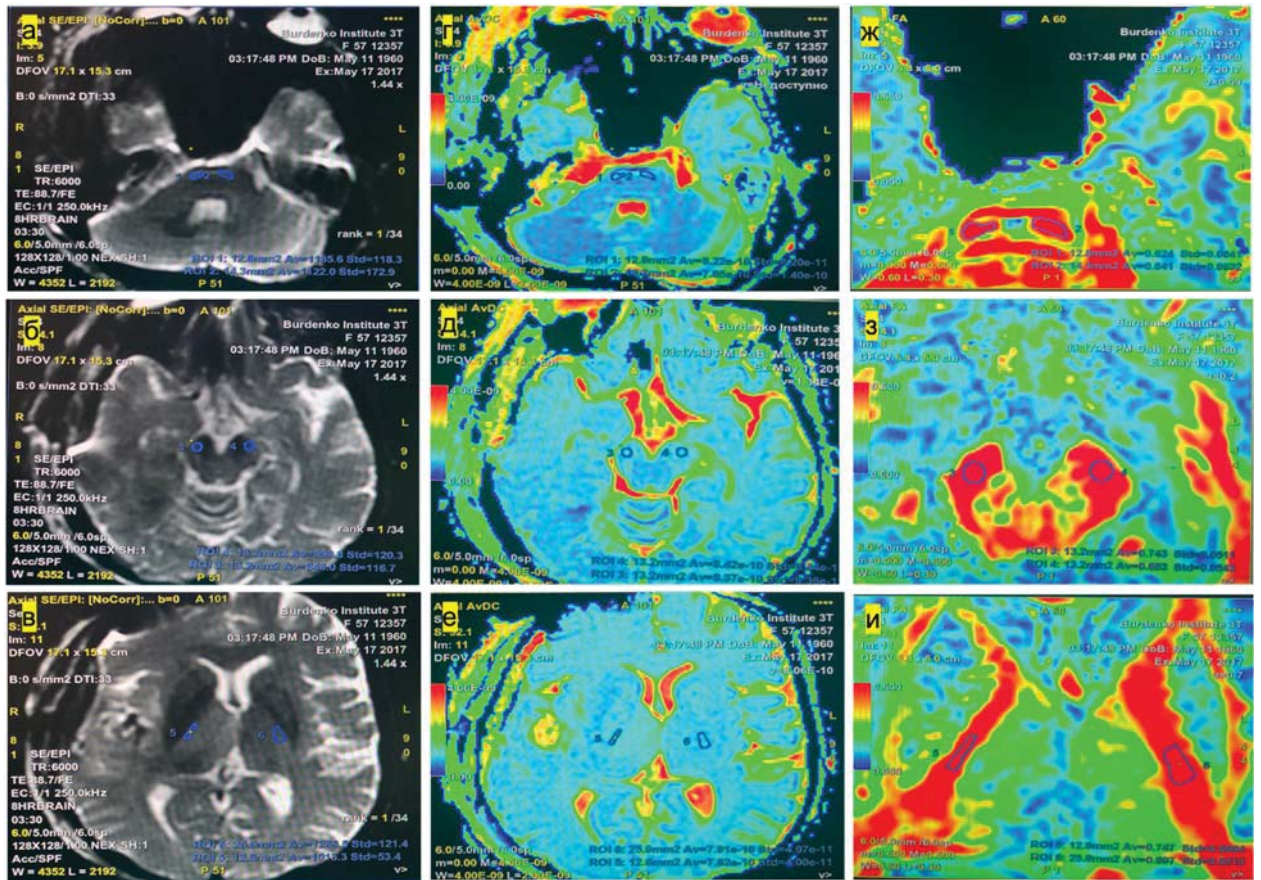


Рисунок 17 – Пример выделенных ROI (синий контур) на уровне моста (а), ножек мозга (б), внутренней капсулы (в) для карты ИКД (г-е), карты ФА (ж-и).

Пациентам, которым было произведена МРТ в динамике, определены объем опухоли до операции и радикальность удаления в % (75 пациентов).

Соответственно, для образований, накапливающих контрастный препарат, объем опухоли и радикальность удаления определялась отдельно в режиме T1+C (объем зоны накопления контраста) и в режиме T2-FLAIR (объем опухоли вместе с зоной отека/инфильтрации). Для образований, не накапливающих контрастный препарат, расчеты проводились соответственно только в режиме T2-FLAIR. Расчет объема образований проводился на рабочей станции GE с помощью программного обеспечения Reformat путем автоматической сегментации опухоли с последующей экспертной коррекцией, построением 3D-реформатов и высчитыванием объема.

У 14 из 30 пациентов второй группы выполнялось фМРТ с визуализацией

корковых моторных зон руки и ноги.

МРТ обследование в третьей группе пациентов

Данные МРТ 527 пациентов, включенных в третью группу, использовались для обучения нейронной сети, способной предсказывать риск нарастания пареза в послеоперационном периоде.

Данные исследования отбирались вручную из архива отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики Центра, содержащего более 4500 исследований, начиная с 2013 года. Исследования также были выполнены на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 - 3 Тесла. Использовались аппараты GE Signa HDxt 3.0T, GE Signa HDxt 1.5T, GE Optima 450w 1.5T (GE Healthcare, Milwaukee, USA) с применением 8-канальных головных катушек.

Использованы предоперационные данные пациентов, у которых были следующие импульсные последовательности: T1, T2, T2-FLAIR, DWI и T1 (и/или 3D FSPGR) с контрастным усилением.

Особенностью этой группы пациентов была последующая обработка МР-данных, которые были анонимизированы. Каждому пациенту был автоматически присвоен идентификационный номер, затем персональная информация была удалена из DICOM заголовков изображений с помощью программы dcmanon (<http://gdcm.sourceforge.net/html/index.html>). На первом этапе для обучения НС был использован режим T2-FLAIR, остальные режимы были удалены. Дополнительно вручную были удалены все срезы, на которых отсутствовала опухоль. Оставшиеся данные были конвертированы в png (ПРИЛОЖЕНИЕ В).

2.4 Анестезиологическое пособие

Все пациенты (первой и второй групп) оперированы в условиях тотальной внутривенной анестезии с искусственной вентиляцией легких. Анализ анестезиологического обеспечения для пациентов из третьей группы не проводился, хотя большинство больных было оперировано по таким же

принципам. Анестезия проводилась с помощью внутривенной инфузии пропофола (4-5 мг/кг/ч).

Глубина анестезии контролировалась посредством BIS-мониторинга.

Анальгезия обеспечивалась болюсным введением фентанила (1-2 мкг/кг) и дополнялась регионарной и местной анестезией р-ром наропина 7,5 мг/мл 20 мл.

Противоотечная терапия базово осуществлялась введением дексаметазона в дозировке 8 мг, при необходимости проводилась гипервентиляция, введение маннитола (15% 200 мл), поднятие головного конца стола.

Учитывая необходимость применения нейрофизиологического мониторинга, миорелаксанты использовались только в начале операции, на момент интубации. При этом было обязательно использование миорелаксантов короткого действия (рокуроний 0,3-0,5 мг/кг).

Противосудорожные препараты профилактически не использовались.

2.5 Нейрофизиологический мониторинг

Оценка данных нейрофизиологического мониторинга осуществлялась для пациентов из первой и второй групп 108 и 30 пациентов соответственно. Для пациентов из третьей группы данная информация не анализировалась, хотя, безусловно, многие из пациентов этой группы были оперированы с применением нейрофизиологического мониторинга.

Нейрофизиологический мониторинг проводился в объеме транскраниальных вызванных потенциалов (ТК МВП), прямой кортикальной и субкортикальной стимуляции. Для осуществления интраоперационного нейрофизиологического мониторинга использовалась многоканальная (32 канала) система ISIS XPERT (Inomed, Германия) (Рисунок 19)



Рисунок 19 – Фотография рабочей 32 канальной станции для проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга ISIS XPERT (Inomed, Германия).

Транскраниальные моторные вызываемые потенциалы

Для осуществления ТК МВП использовались винтообразные электроды, имплантируемые в мягкие ткани скальпа на время операции. Электроды располагались в проекции моторной коры (точки С1, С2, С3, С4 и Сz согласно Международной системе размещения электродов 10-20%) (Рисунок 20а). Использовалась высокочастотная стимуляция по Танигучи (связка из 4-5 прямоугольных монофазных импульсов продолжительностью 0,5 мс с частотой 250 Гц). Пороговое напряжение определялось индивидуально как минимально необходимое для получения моторного ответа в исследуемых мышцах (и варьировало от 40 мА и до 100 мА).

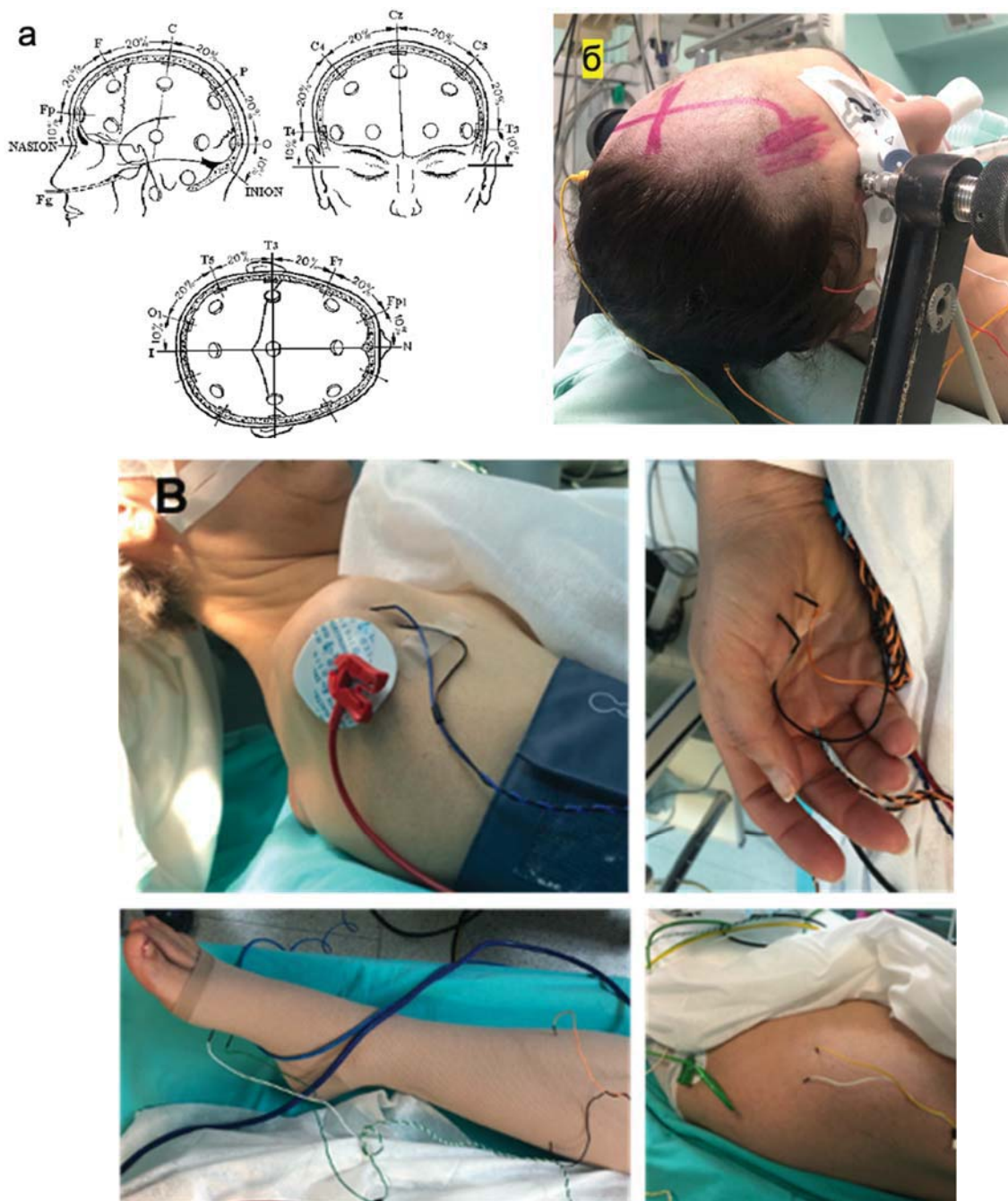


Рисунок 20 – Пример проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга:

а – схематическое изображение размещения электродов согласно Международной системе размещения электродов 10-20% (Н.Н. Jasper (1958)); б – интраоперационная фотография имплантированных винтообразных электродов, согласно схеме; в – интраоперационная фотография расположения регистрирующих игольчатых электродов.

В ходе операции (до трепанации, многократно во время удаления и после гемостаза) оценивалась динамика амплитуды моторного ответа (в %) и моторного порога (в %). Для регистрации моторного ответа (как при проведении ТК МВП, так и прямой стимуляции) использовались игольчатые электроды, расположенные согласно стандартной схеме на контрлатеральных опухоли конечностях (*m. biceps/triceps brachii*, *m. tenar*, *m. rectus/biceps femoris*, *m. gastrocnemii*, *m. adductor digiti minimi*) (Рисунок 20в). Возможно было установление дополнительных регистрирующих электродов, согласно локализации патологического процесса (для более детального контроля).

Мониторинг ТК МВП был проведен у 88 пациентов (81,5%) первой группы и 14 пациентов (100%) второй группы.

Прямая электрическая стимуляция

Прямая кортикальная и субкортикальная электрическая стимуляция осуществлялась с помощью специального зонда для биполярной стимуляции с шаровидными электродами, расположенными на расстоянии 5 мм (Bipolar Probe, 100 mm, Medtronic) (Рисунок 21а), а также кольцевого стимулирующего электрода, закрепленного на корпусе вакуумного аспиратора (Medtronic) (Рисунок 21б). В последнем случае референтный электрод располагался за пределами операционной раны (наиболее часто в области сосцевидного отростка).

Прямая кортикальная стимуляция проведена у 23 больных (21,3%) из первой группы (в случае подозрения на локализацию моторной коры в пределах трепанационного окна) и 30 больных (100%) из второй группы. Прямая субкортикальная стимуляция проведена для 52 пациентов (48%) из первой группы и 30 пациентов (100%) из второй группы.

Соответственно, в качестве прямой электрической стимуляции (ПС) использовалась как монополярная так и биполярная методика стимуляции. Для пациентов из первой группы предпочтение отдавалось одной из методик в рамках конкретного больного.

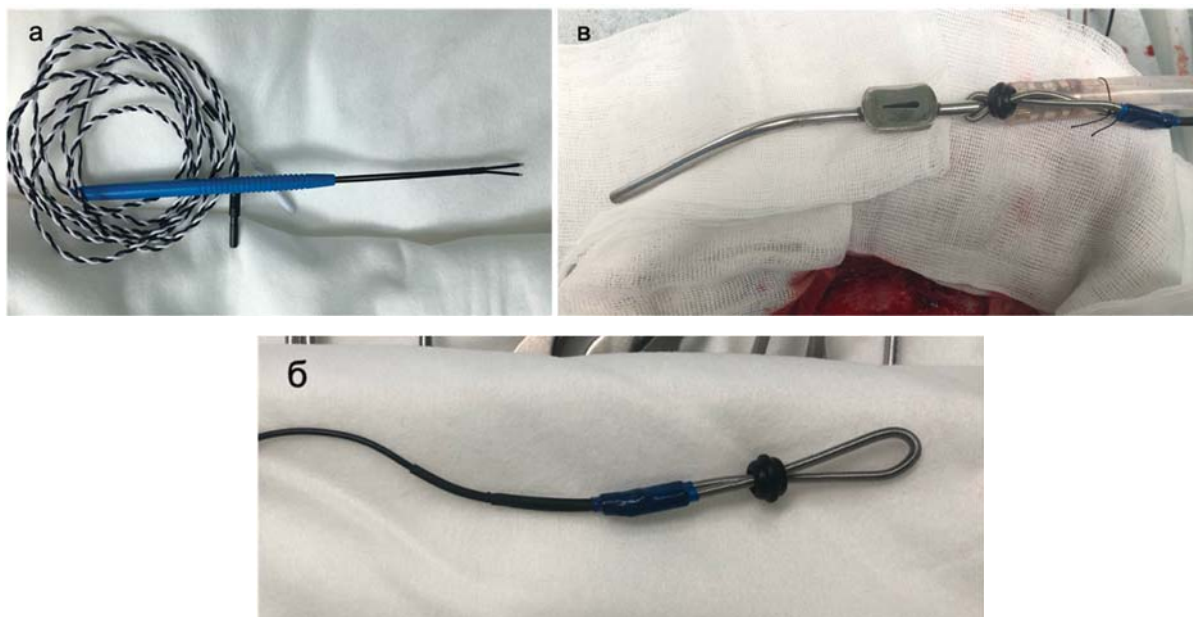


Рисунок 21 – Зонды для проведения интраоперационной прямой кортикальной и субкортикальной стимуляции:

а – фотография зонда для биполярной стимуляции (расстояние между электродами составляет около 5 мм); б – кольцевой стимулирующий электрод для монополярной стимуляции; в – кольцевой электрод для монополярной стимуляции, зафиксированный на корпусе вакуумного аспиратора.

Для пациентов из второй группы применена оригинальная методика стимуляции, сочетающая моно- и биполярную стимуляцию в рамках одного пациента – поточечная сравнительная электрическая стимуляция. Данная методика заключалась в резекции опухоли под контролем непрерывной прямой монополярной стимуляции с помощью кольцевидного электрода, закрепленного на корпусе вакуумного аспиратора. При первом появлении моторных ответов с регистрируемых мышц определялась минимальная сила тока, а место маркировалось с помощью стерильной цифры. Удаление опухоли прерывалось и в точках с полученными моторными ответами проводилась прямая стимуляция с помощью зонда для биполярной стимуляции. Также регистрировалась сила тока и вовлекаемые в моторный ответ группы мышц. Повторная сравнительная стимуляция проводилась в непосредственной близости от КСТ и заключалась в тщательной стимуляции стенок ложа удаленной опухоли с помощью

монополярного стимулятора, фиксированного на корпусе вакуумного аспиратора. Точки, в которых были получены моторные ответы маркировались с помощью цифр. Затем в данных точках проводилась повторная субкортикальная стимуляция, но уже с использованием зонда для биполярной стимуляции. В полученных точках регистрировались данные силы тока, о наличии моторного ответа и вовлекаемых групп мышц (нога, кисть, предплечье, лицо) отдельно для моно- и биполярной стимуляции (Рисунок 22).

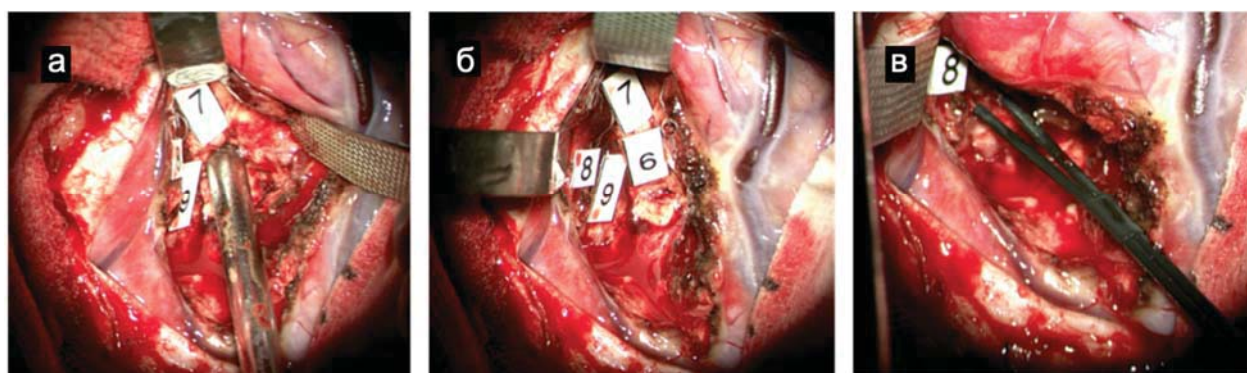


Рисунок 22 – Пример проведения сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции в ложе удаленной опухоли:

а – стимуляция ложа удаленной опухоли с помощью монополярного стимулятора (кольцевой электрод, фиксированный на корпуса вакуумного аспиратора) с маркировкой мест с моторным ответом; б – внешний вид ложа удаленной опухоли с маркированными точками, в которых получен моторный ответ при монополярной стимуляции; в – проведение повторной биполярной электрической стимуляции (специальный зонд) в тех же самых точках, где был получен моторный ответ при монополярной стимуляции, а также всего ложа удаленной опухоли.

Для ПС использовалась высокочастотная стимуляция по Танигучи (связка из 4-5 прямоугольных монофазных импульсов продолжительностью 0,5 мс с частотой 250 Гц). Начальная сила тока варьировала в диапазоне 20-25 мА. В ходе удаления при получении моторного ответа, сила тока снижалась до его исчезновения, что позволяло увеличить радикальность хирургии.

Нейрофизиологический мониторинг проводился всем пациентам, у которых

мышечная сила была выше 0 баллов по шкале Британского совета ученых.

2.6 Хирургическая техника

Все пациенты из первой и второй групп оперированы с применением микрохирургической техники и инструментария (фирмы Aescular (Германия), Нейрон (РФ)). Выбирался наименее травматичный доступ с учетом размера и локализации опухоли. Доступ и закрытие раны (начиная с момента фиксации костного лоскута) осуществлялись под контролем зрения. Краниотомия проводилась с помощью пневматического бора Zimmer (Германия).

Основной этап операции выполнялся с применением микроскопа OPMI PENTERO® 900 с интраоперационным флуоресцентным модулем BLUE 400 (ZEISS, Германия). Соответственно интраоперационно стандартно использовалась оптическая флуоресцентная навигация с субъективной визуальной оценкой степени флуоресценции (ярко-розовое, розовое, бледно-розовое свечение, отсутствие свечения). Данная методика использовалась для интраоперационной макроскопической демаркации опухоли и определения границ резекции в функционально безопасных областях (Рисунок 23). Все пациенты, не имеющие противопоказаний, получили препарат «Аласенс» 20 мг/кг за 2 часа до разреза кожи.

Девяносто восемь (90,7%) операций в первой группе и 100% во второй проведены с применением оптической флуоресцентной навигации. Причинами для отказа от этой опции послужили ускоренная подача пациентов в операционную в связи с нарастанием симптоматики (3 пациента), в остальных случаях отмечалось выраженное, более чем в 4 раза, повышение печеночных трансаминаз.

Розовое свечение разной степени интенсивности, характерное для опухолевой ткани, в режиме VL-400 наблюдалось у 94% (63 пациента) пациентов с глиобластомами, 66% (22) пациентов с глиомами Grade III и 40% (11) пациентов с глиомами Grade II. В случае появления моторных ответов при прямой субкортикальной стимуляции или при появлении нестабильности ТК МВП резекция останавливалась, несмотря на наличие остаточного розового свечения, во избежание нарастания моторного дефицита. Таким образом у 48% пациентов были

оставлены фрагменты флюоресцирующей ткани.

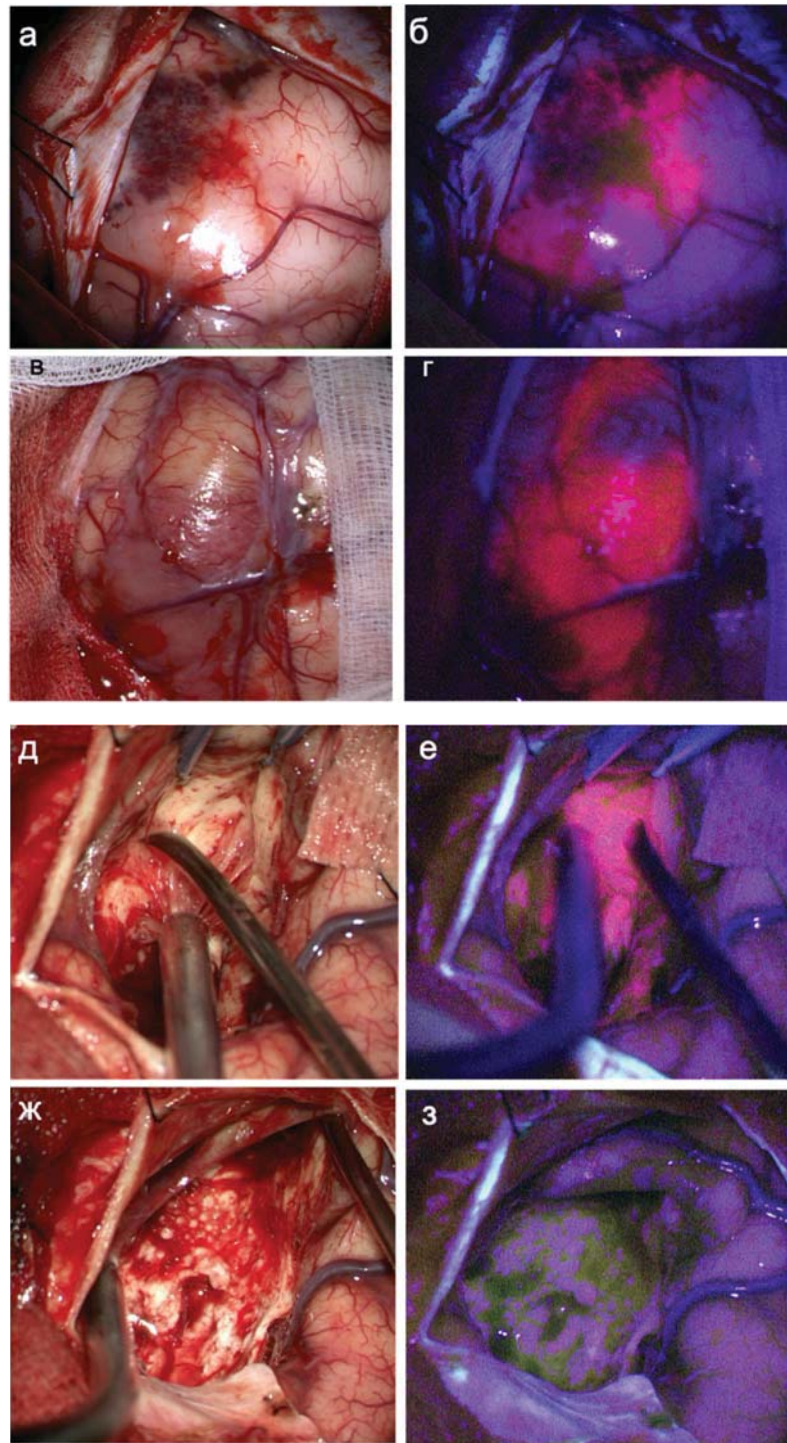


Рисунок 23 – Демаркация границ опухоли с помощью интраоперационной флуоресценции (препарат «Аласенс»):
 а-г – ярко розовая флуоресценция, выходящая за пределы визуально измененных участков; д-з – контроль объема резекции; з – при контрольной флуоресценции в ложе розового свечения не выявлено.

Другим методом, рутинно используемым во время операций в первой и второй группах (по 100% операций), было применение интраоперационного УЗИ, как для определения наиболее адекватного подхода к опухоли, так и для контроля удаления (система SonoWand Invite (SonoWand, Норвегия) (Рисунок 24). Как правило, сканирование осуществлялось несколько раз: после трепанации до вскрытия ТМО, сразу после вскрытия ТМО, в ходе удаления опухоли и перед этапом окончательного гемостаза для выявления остаточных фрагментов опухоли.



Рисунок 24 – Пример интраоперационного использования УЗИ:

а – внешний вид системы SonoWand Invite; б – положение УЗ-датчика в операционной ране при проведении исследования; в-е – определение положение большой кистозной опухоли перед вскрытием ТМО.

Для 14 пациентов из второй группы и для 10 пациентов из первой группы операции проводились с применением интраоперационной магнитной навигационной системы Fiagon (Навигационная станция Fiagon, Германия). Навигация осуществлялась по данным предоперационной МРТ в режимах T1+C или T2-FLAIR (в зависимости от характера новообразования), совмещенным с

данными ДТ-трактографии и фМРТ.

Для регистрации пациента в системе и проведения навигации использовался локалайзер на самоклеящейся подушке, фиксируемой в непосредственной близости от операционной раны. Навигация осуществлялась с помощью специальных магнитных инструментов и адаптеров, фиксируемых к обычному хирургическому инструментарию, например, к зонду для биполярной стимуляции (Рисунок 25).

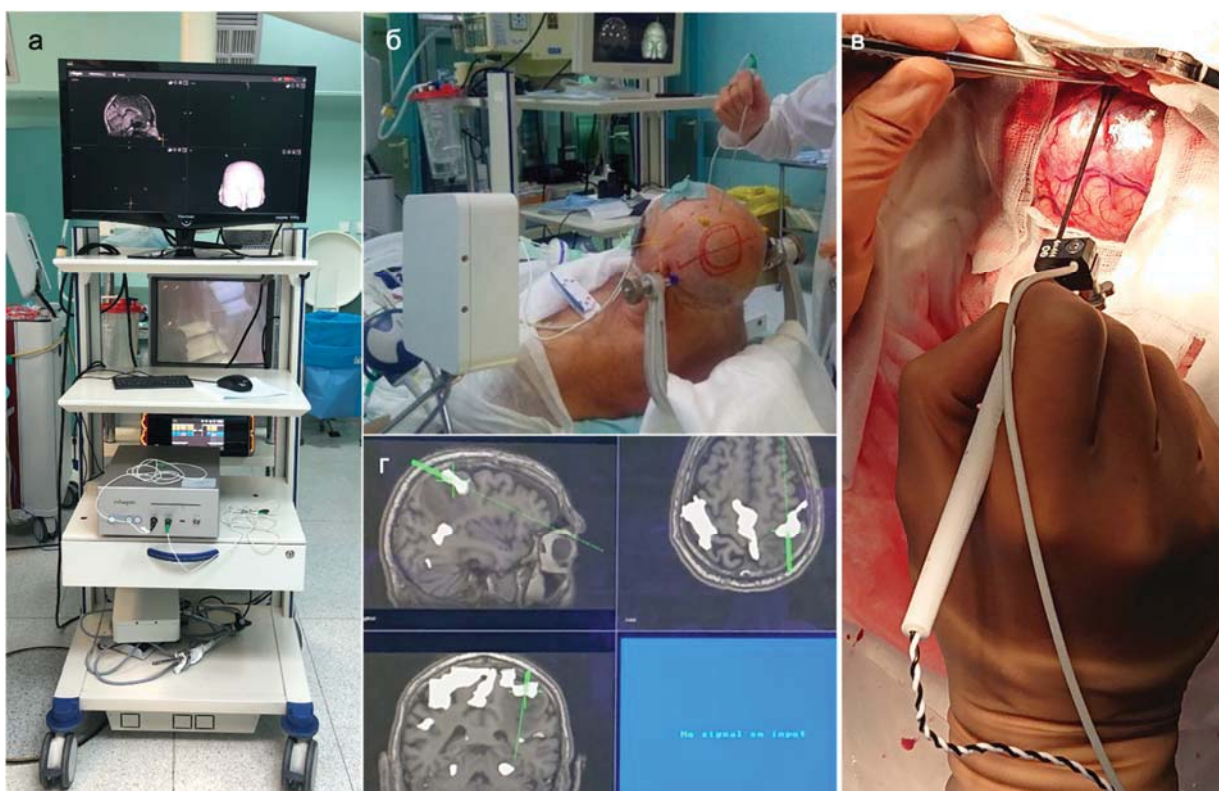


Рисунок 25 – Фотография интраоперационной магнитной навигационной системы Fiagon: а – внешний вид интраоперационной магнитной навигационной системы Fiagon; б – процесс регистрации данных пациента: магнитный блок фиксирован к операционному столу, локалайзер закреплен в непосредственной близости к операционной ране; в – картирование моторной коры с помощью зонда для биполярной стимуляции зарегистрированный в навигационной системе с помощью адаптера; г – внешний вид экрана навигационной системы в процессе стимуляции (пример совпадения данных ПС и фМРТ (зона руки)).

Данная система позволяла спланировать доступ, начиная с момента кожного разреза, трепанации и энцефалотомии, проводить прицельную стимуляцию

моторных зон головного мозга, и фиксировать полученные данные для последующего сравнения с послеоперационными исследованиями.

Глиальные опухоли удалялись преимущественно путем фрагментации. В случае плотной структуры во время удаления использовался ультразвуковой деструктор (SONOCA 300, Söring GmbH, Германия).

Для 527 пациентов третьей группы детальный анализ хирургической техники не проводился. Данные пациенты оперированы на базе всех отделений Центра (за исключением 2-х детских и спинального), более, чем 20 разными нейрохирургами.

2.7 Сбор катамнеза

Изучалось наличие стойкого пареза после операции (более 3-х месяцев), безрецидивная и общая выживаемость (для первой и второй групп пациентов).

Данные о парезе были получены путем проведения очной консультации (для доступных пациентов) либо анкетирования пациентов или их родственников.

Данные о безрецидивной выживаемости получены путем изучения медицинских данных (осмотры химиотерапевтов и радиохирургов) в электронной истории болезни (осуществлены для пациентов первой группы).

Данные об общей выживаемости получены путем анкетирования и обзвона пациентов и их родственников.

2.8. Статистический анализ

Для статистической обработки собранного материала использовались следующие методы статистического анализа.

Для вычисления корреляций между непрерывными случайными величинами использовался коэффициент корреляции Пирсона. Пример таких величин (признаков): сила тока при проведении субкортикальной стимуляции, объем резекции (%) по данным режима T2-FLAIR. Это один из самых распространенных способов формализации корреляции. Корреляция Пирсона — это мера силы линейной взаимосвязи между двумя случайными величинами.

Для вычисления силы взаимосвязи между двумя категориальными признаками использовался коэффициент V Крамера. Для пар признаков, один из

которых непрерывный, а другой — категориальный, не нужно считать никакой коэффициент корреляции, а достаточно рассчитать разность условных математических ожиданий. Так как работаем с выборками, то подразумевается разность условных выборочных средних, где условность возникает из того, какое конкретное значение категориального признака используется.

Для того чтобы определить статистическую значимость корреляций использовались статистические критерии. В случае корреляции Пирсона – это критерий Стьюдента. Для корреляции категориальных величин – критерий хи-квадрат.

Для разнородных пар признаков аналогично применялись статистические критерии. Хотя и критерии Стьюдента нечувствительны к небольшим отклонениям от нормальности, то есть истинное распределение признака может слегка отличаться от нормального, при анализе непрерывных величин осуществлялась проверка на нормальность с помощью Q-Q графика и критерия Шапиро-Уилка. Если отвергается нормальность, то вместо критериев Стьюдента использовался ранговый критерий Манна-Уитни и перестановочный критерий.

При исследовании взаимосвязи сразу нескольких величин с некоторой целевой величиной ставились:

- задача линейной регрессии (целевая величина: общая/безрецидивная выживаемость)
- задача логистической регрессии (целевая величина: парез до операции).

Глава 3 Результаты исследований

3.1 Анализ трактографии, объемов резекции, послеоперационных парезов, общей и безрецидивной выживаемости (первая группа)

Первая группа являлась основной, на основании данного материала сделаны основные выводы относительно трактографии, объемов резекции, послеоперационных парезов, общей и безрецидивной выживаемости. Общая характеристика результатов исследования первой группы, включающая данные неврологического статуса до операции и после, основные результаты МРТ и МР-трактографии, параметров нейрофизиологического мониторинга представлена в ПРИЛОЖЕНИИ Г.

Характеристика МР-данных в группе

Результаты анализа данных дооперационной МРТ в структурных режимах (T1, T2, T2-FLAIR, DWI, T1+C)

В 31 наблюдении не было отмечено накопления контрастного препарата (Grade I-II – 15, Grade III – 14, Grade IV – 2). Соответственно в остальных 77 случаях отмечалось накопление контраста опухолью (из них 6 доброкачественные глиомы Grade I-II).

Для 59 пациентов произведена оценка объема опухоли в режимах T2-FLAIR и T1+C до операции (Рисунок 26). Для опухолей, накапливающих контрастный препарат, средний объем в режиме T1+C составил 37,14 см³ (max – 166,2 см³, min – 4,4 см³), в режиме T2-FLAIR – 133,22 см³ (max – 257,6 см³, min – 9,0 см³). Для образований, не накапливающих контрастный препарат, средний объем в режиме T2-FLAIR составил – 84,85 см³ (max – 182 см³, min – 45,81 см³).

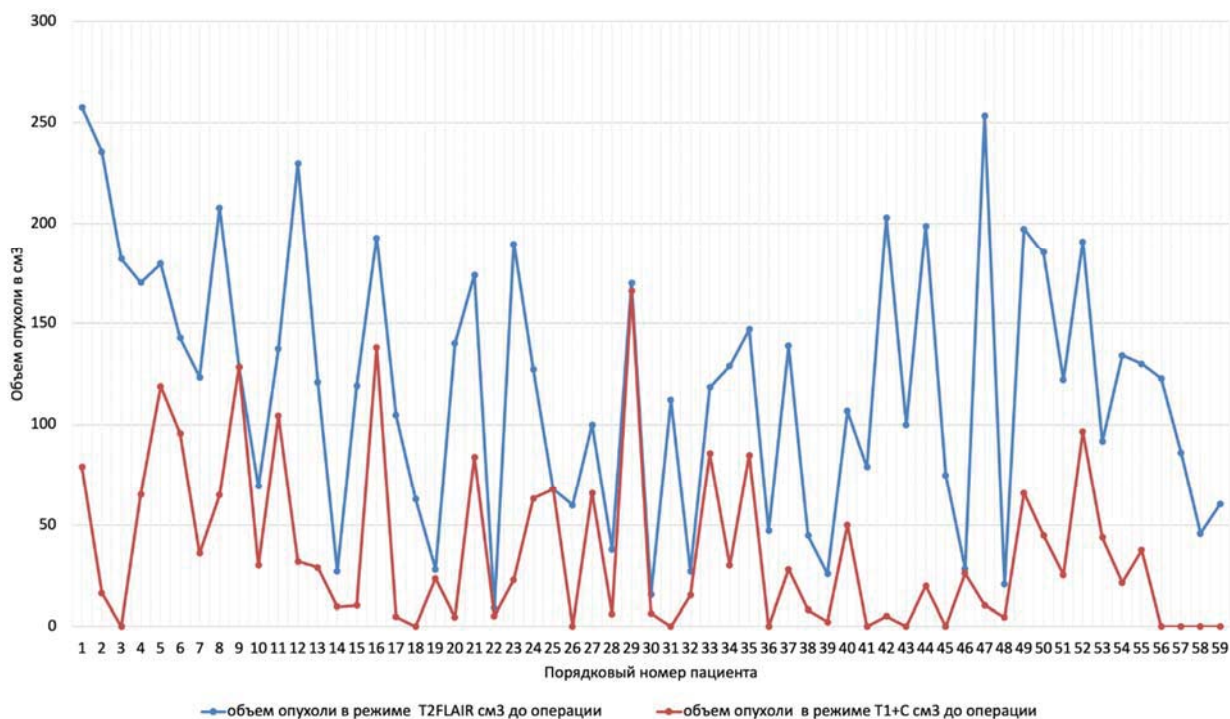


Рисунок 26 – Результаты измерения объема контрастируемой и контрастнегативной частей опухоли в группе из 59 пациентам, которым МРТ проведена в динамике после операции.

Результаты анализа данных дооперационной ДТ-трактографии

Реконструировать КСТ с двух сторон удалось во всех 108 наблюдениях. На основании 3D-реконструкции КСТ была предложена классификация взаимоотношений между опухолью и КСТ. Выделены следующие типы взаимоотношений:

1. Интактный (положение тракта аналогично положению контрлатерального тракта, а разница в количестве условных единиц волокон не превышает 15%, при этом он находится в интактном мозговом веществе) (Рисунок 27)

2. Смещенный (направление волокон реконструируемого тракта отличается от здорового на каком-либо участке его следования, при этом он находится в интактном мозговом веществе) (Рисунок 28)

3. Инфильтрированный (находящийся в зоне/отека инфильтрации или контрастируемой части опухоли, но положение тракта аналогично положению

контрлатерального) (Рисунок 29)

4. Инфильтрированный и смещенный (находящийся в зоне отека/инфильтрации или контрастируемой части опухоли, при этом направление волокон реконструируемого тракта отличается от здорового на каком-либо участке его следования) (Рисунок 30)

5. Расщепленный (объемное образование окружено волокнами ПТ, этот вариант содержит элементы смещенного и инфильтрированного тракта) (Рисунок 31)

6. Разорванный (ввиду разрешающей способности метода, выделять данный тип тракта не представляется возможным).

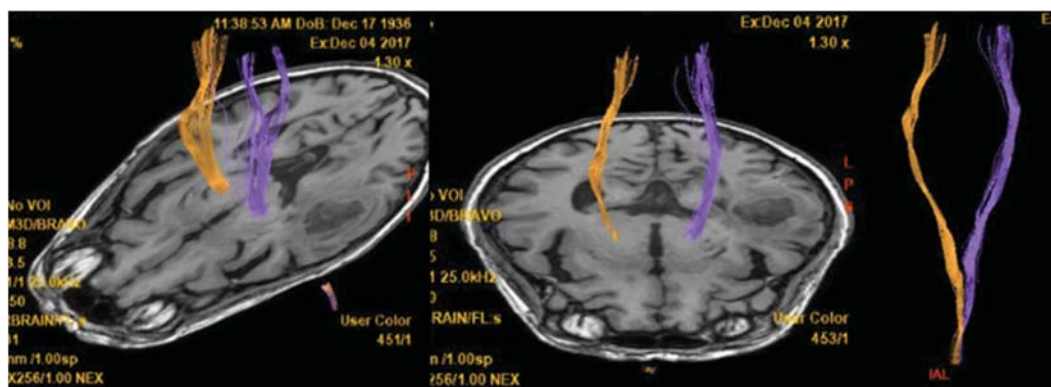


Рисунок 27 – Пример интактного КСТ по данным ДТ-трактографии у пациента с глиобластомой. Тракты симметрично расположены и не отличаются значимо по объему. Количество в выборке – 21 (19,4%).

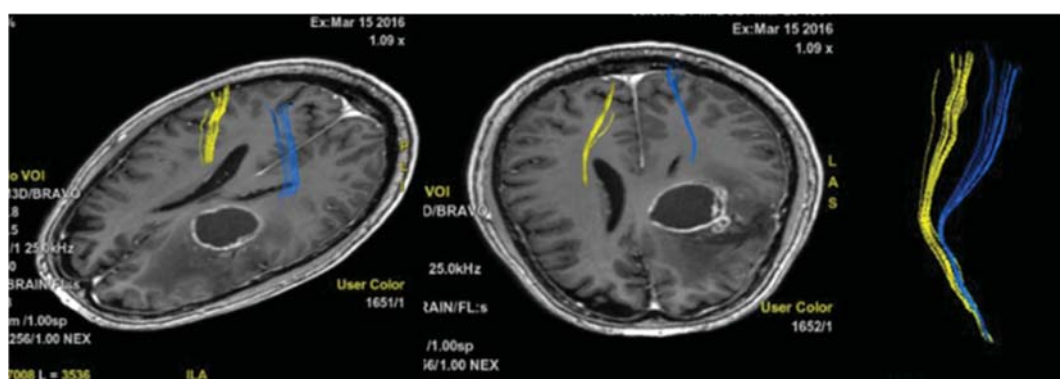


Рисунок 28 – Пример смещенного КСТ по данным ДТ-трактографии у п-та с глиобластомой. Тракты не вовлечены в опухоль, однако положение их отличается. Количество в выборке – 43 (39,8%).

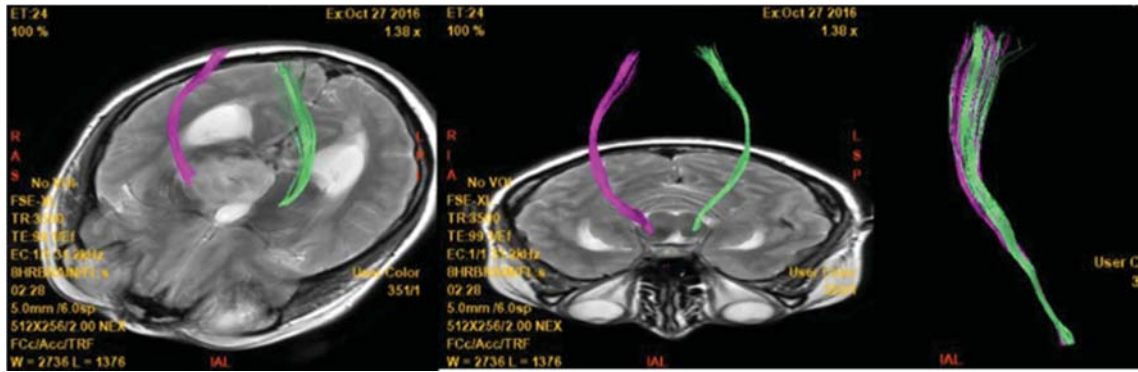


Рисунок 29 – Пример инфильтрированного КСТ по данным ДТ-трактографии у п-та с глиомой Grade IV. Несмотря на вовлечение КСТ в опухоль по данным T2-FLAIR отмечается правильное, симметричное положение тракта. Количество в выборке – 8 (7,4%).

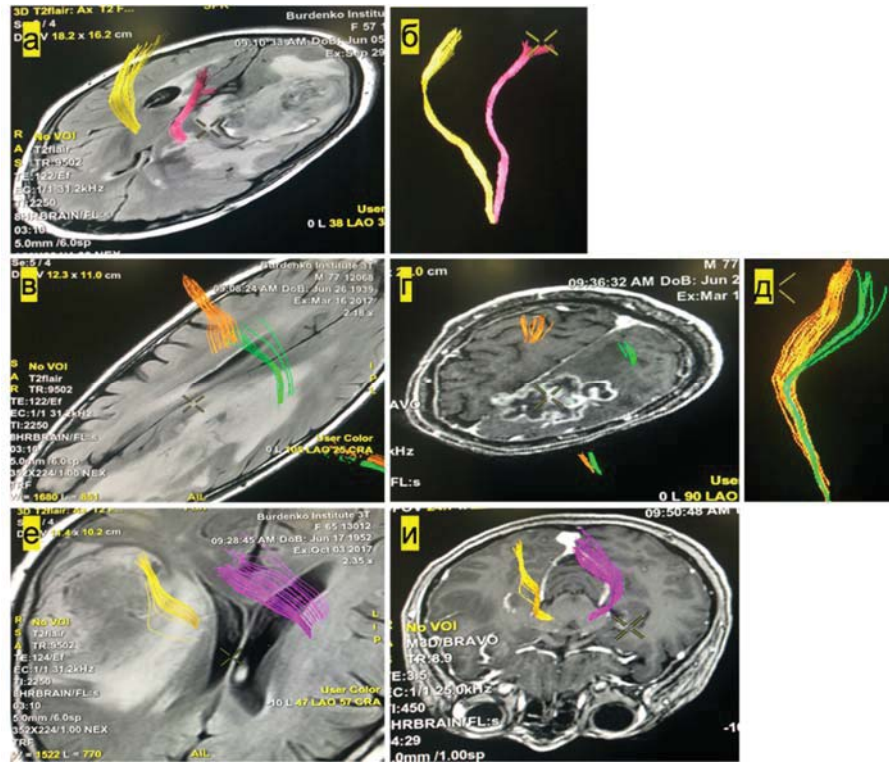


Рисунок 30 – Пример смещенного и инфильтрированного КСТ по данным ДТ-трактографии у п-тов с глиобластомой (а-и). Тракты расположены асимметрично и вовлечены в зону отека/инфильтрации. Количество в выборке – 34 (31,5%).

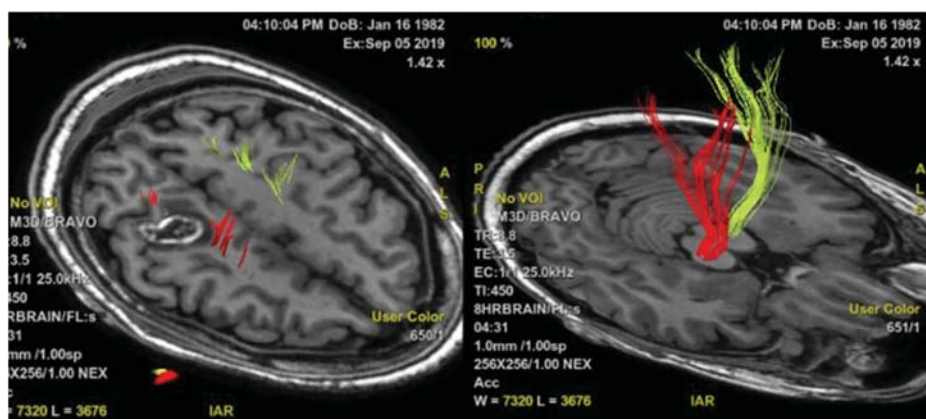


Рисунок 31 – Пример расщепленного тракта у пациента с анапластической астроцитомой. Количество в выборке – 1 (0,9%).

Среди изучаемой группы пациентов у 21 (19,4%) тракт на стороне поражения был интактным, у 43 (39,8%) – смещенным, у 8 (7,4%) – инфильтрированным, у 34 (31,5%) – инфильтрированным и смещенным, и у 1 (0,9%) – расщепленным (Рисунок 32).

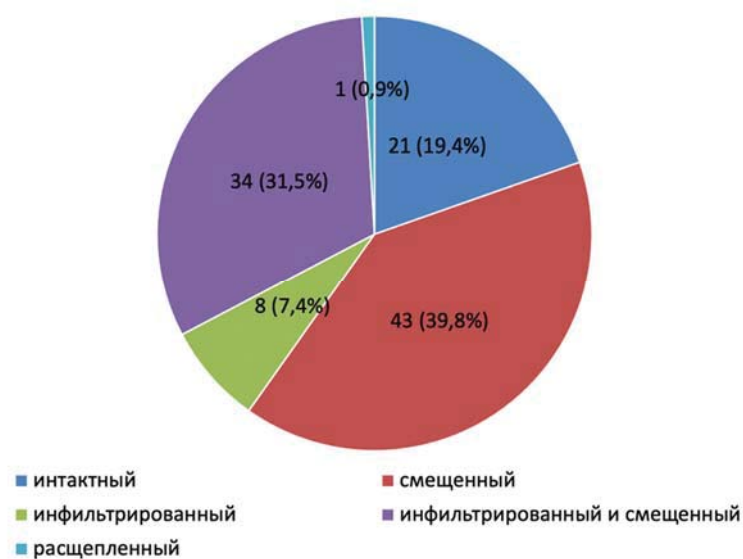


Рисунок 32 – Представление процентного соотношения разных типов взаимоотношения опухоли и КСТ у пациентов с глиомами вблизи моторной коры и КСТ.

Оценка расстояний между опухолью и КСТ

Инфильтрация тракта контрастируемой частью опухоли была отмечена только в трех случаях (из них 2 доброкачественные опухоли) (Рисунок 33), для остальных посчитано минимальное расстояние между КСТ и зоной накопления

контрастного препарата (среднее – 13,8 мм, max – 40,3 мм, min – 0 мм).

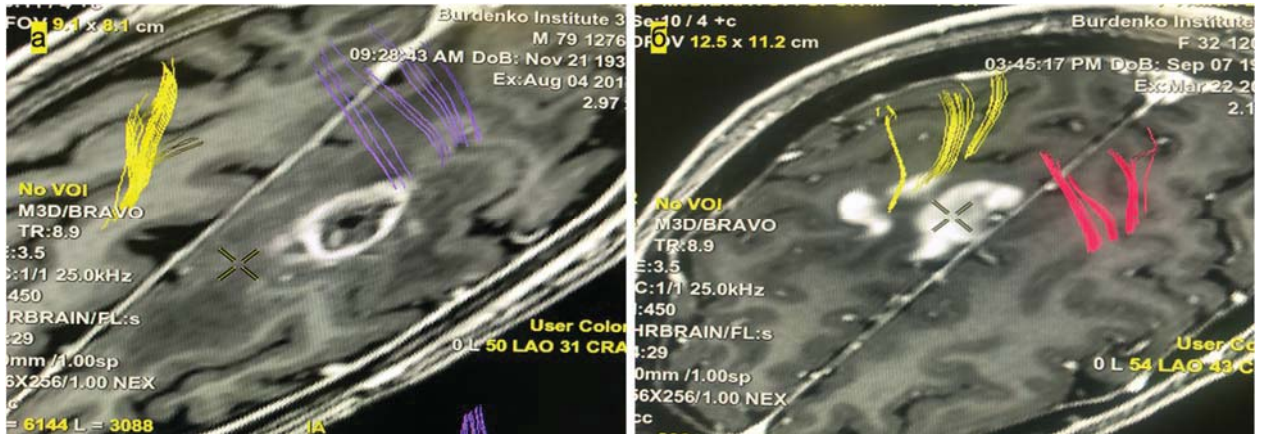


Рисунок 33 – Разные варианты инфильтрации КСТ контрастируемой частью опухоли:

а – пример инфильтрации волокон КСТ опухолевой тканью, накапливающей контраст у пациента с глиомой Grade IV; б – пример инфильтрации волокон КСТ опухолевой тканью, накапливающей контраст у пациента с ганглиоглиомой.

Для пациентов с интактными или смещенными трактами (64 пациента) было определено минимальное расстояние между КСТ и зоной отека/инфильтрации (среднее – 5,9 мм, max – 32,7 мм, min – 0 мм). Из них только у трех расстояние более 20 мм (Рисунок 34).

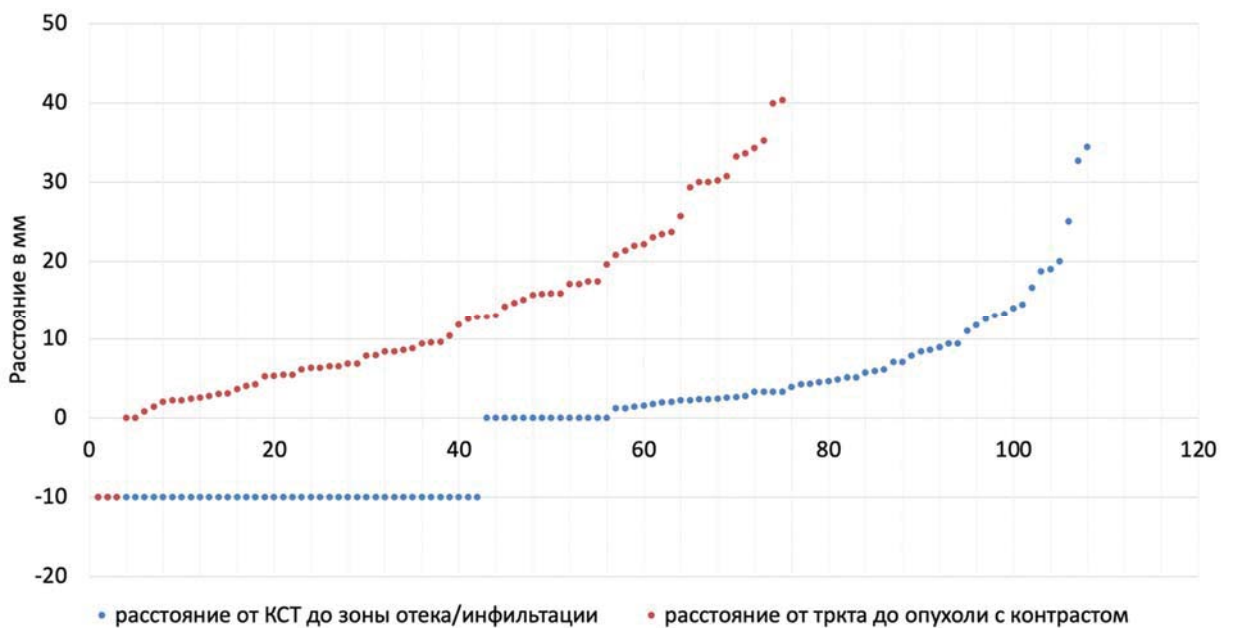


Рисунок 34 – Графическое представление расстояния между контрастируемой частью опухоли и КСТ (красный цвет) и между зоной отека/инфильтрации и КСТ (синий цвет). Отрицательные значения расстояния иллюстрируют инфильтрацию КТС.

Положение тракта относительно опухоли

В зависимости от положения КСТ относительно опухоли было выделено 8 вариантов: заднее (41 (38%) пациент), медиальное (30 (28%) пациентов), переднее (15 (14%) пациентов), передне-медиальное (7 (6,5%) пациентов), задне-медиальное (5 (4,6%) пациентов), латеральное (4 (3,7%) пациента), задне-латеральное (3 (2,8%) пациента), передне-латеральное (1 (0,9%) пациент) (Рисунок 35).

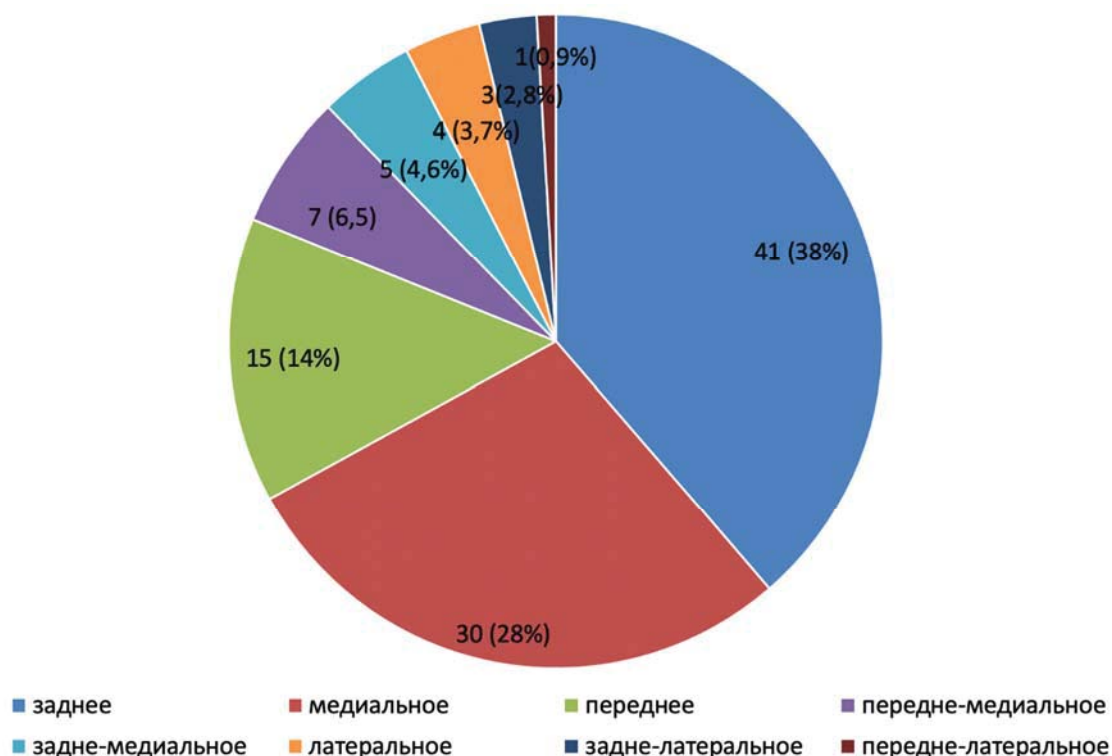


Рисунок 35 – Представление процентного распределения разных вариантов положения КСТ относительно опухоли. Как видно из диаграммы, в случае опухолей вблизи моторной коры и КСТ преобладает заднее, медиальное и переднее положение КСТ.

Анализ количества условных волокон

Количество условных волокон на стороне поражения было в среднем было ниже: 62,4 (min – 4, max – 212), против 88,4 в интактном полушарии (min – 10, max – 224) (Рисунок 36). Если рассматривать отдельно количество волокон на стороне поражения у пациентов с наличием и отсутствием пареза до операции, то оно составило 61,8 (min – 4, max – 212) и 62,8 (min – 4, max – 160) соответственно.

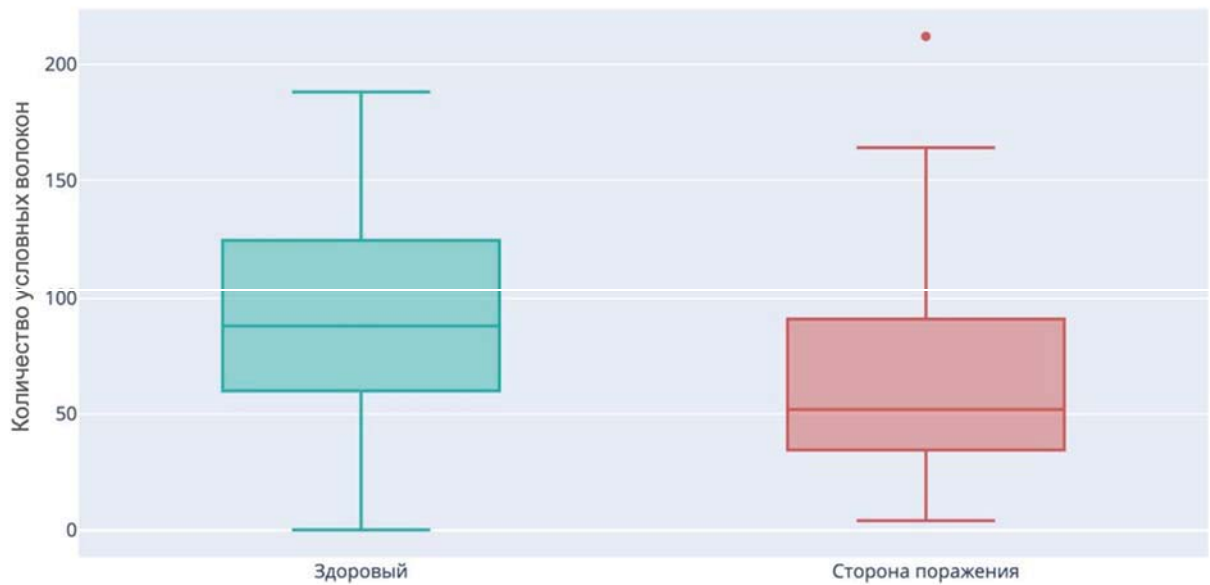


Рисунок 36 – Среднее количество условных волокон КСТ в зависимости от расположения в интактном и пораженном опухолью полушарии (зеленый цвет – КСТ интактного полушария, красный – КСТ пораженного опухолью полушария).

Анализ показателей ФА и ИКД

Проанализированы общая ФА для каждого тракта (с пораженной и интактной стороны), а также ФА и ИКД на уровне заднего бедра внутренней капсулы, среднего мозга и моста (также с двух сторон). Суммарно по данным дооперационной ДТ-трактографии оценено в общей сложности 1 512 показателей.

Средние значения ФА для всего тракта, на уровне внутренней капсулы, ножки мозга и моста с пораженной и интактной стороны представлены в сводной таблице (ПРИЛОЖЕНИЕ Д), совместно с аналогичными показателями ИКД до и после операции (в целом для всей группы и отдельно для пациентов с дооперационным парезом). В целом показатели ФА на стороне поражения были ниже.

У пациентов с парезом также отмечались более низкие показатели ФА (ПРИЛОЖЕНИЕ Д, Рисунок 37).

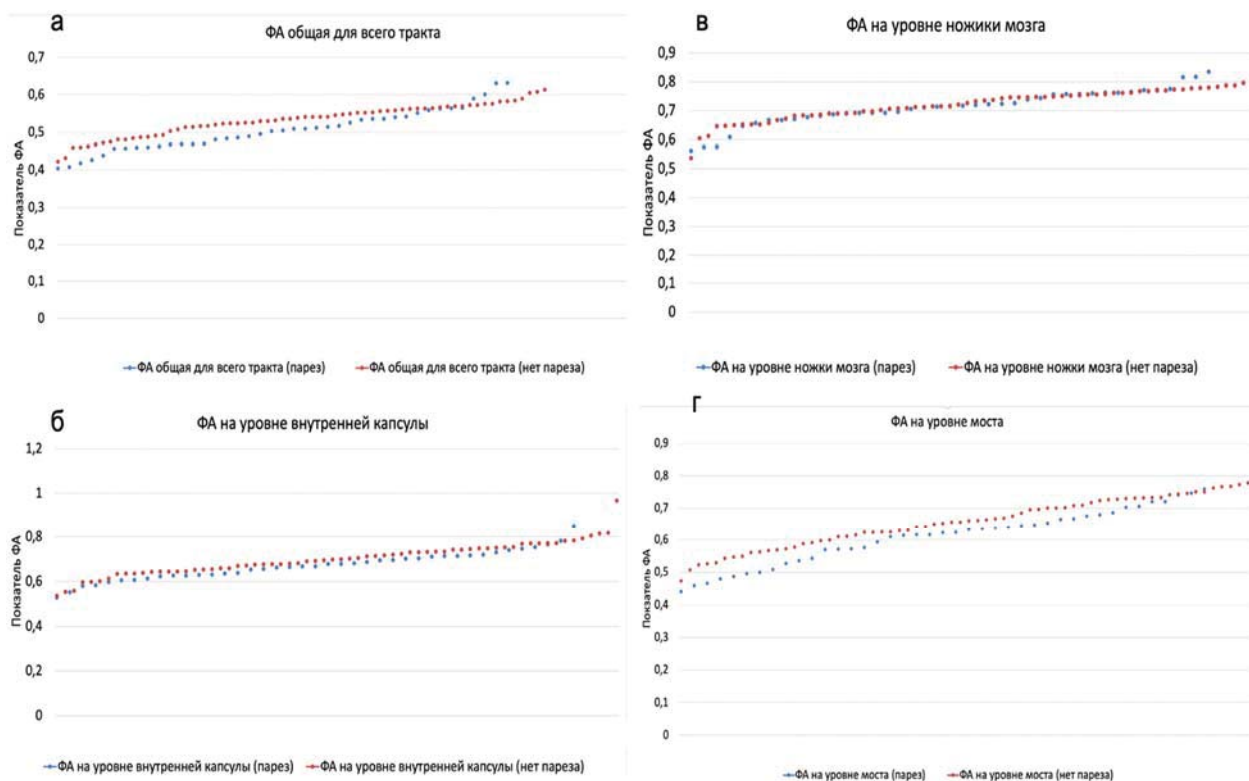


Рисунок 37 – Графики, отражающие показатели ФА с пораженной стороны на разных уровнях головного мозга (а – общая для всего тракта, б – на уровне внутренней капсулы, в – на уровне ножки мозга, г – на уровне моста). Красным цветом изображены показатели ФА для пациентов без пареза до операции, синим – для пациентов с парезом. Наглядно видно, что на графиках а, б, г ФА у пациентов с парезом до операции ниже, чем у больных без моторного дефицита.

Для ИКД на уровне внутренней капсулы, ножки мозга и моста с пораженной и интактной стороны получены следующие средние показатели, а также для пациентов с парезом и без статистически значимой разницы выявлено не было (ПРИЛОЖЕНИЕ Д, Рисунок 38).

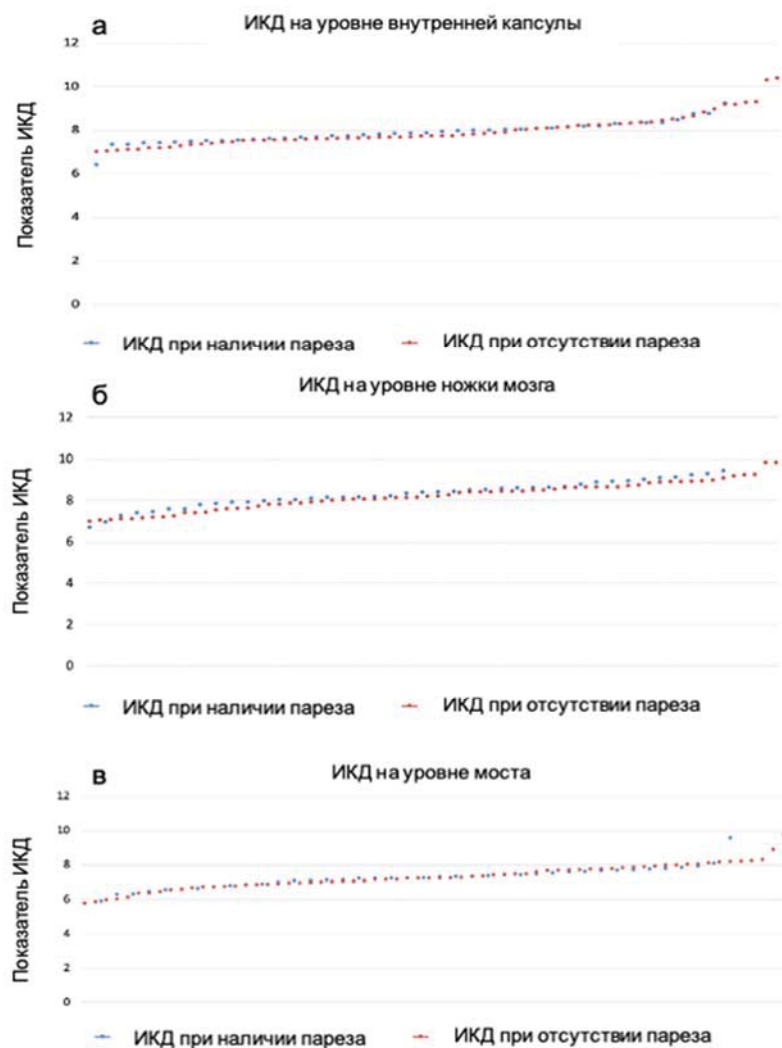


Рисунок 38 – Графики, отражающие показатели ИКД с пораженной стороны на разном уровне головного мозга (а– на уровне внутренней капсулы, б – на уровне ножки мозга, в – на уровне моста). Красным цветом изображены показатели ИКД для пациентов без пареза до операции, синим – для пациентов с парезом. Обращает на себя внимание отсутствие различий у пациентов с парезом и без.

Результаты анализа данных послеоперационной ДТ-трактографии

В послеоперационном периоде ДТ-трактография проведена у 65 пациентов. КСТ с обеих сторон также удалось реконструировать у всех пациентов. Среднее количество условных волокон КСТ на стороне поражения составило 64,34, в интактном полушарии – 93,5. Аналогично дооперационному обследованию

посчитаны показатели общей ФА, ФА и ИКД на уровне внутренней капсулы, ножки мозга и моста в интакном и пораженном полушариях (ПРИЛОЖЕНИЕ Д) и расстояние от края полости резекции до КСТ. Расстояние от края полости резекции до КСТ – 16,7 мм (min – 0 мм, max – 47,8 мм).

Характеристика нейрофизиологического мониторинга в группе

ТК МВП оставались стабильными у 54 (55%) пациентов, транзиторное снижение наблюдалось у 10 (10%) больных, стойкое – у 15 (15%), полная редукция – у 3 (3%), положительная динамика – у 2 (2%) больных. В 4 (4%) случаях не удалось получить ответы из-за особенностей расположения кожного разреза.

При прямой стимуляции коры моторные ответы получены в 12 (52% от всех эпизодов картирования моторной коры) наблюдениях. Во всех случаях кортикотомия осуществлялась вне моторной коры.

КСТ был идентифицирован при ПСС в 27 из 52 случаях (52%). Подробную характеристику группы см. ПРИЛОЖЕНИЕ Г.

Интраоперационно ни у одного пациента не отмечалось развитие эпилептических приступов.

Статистический анализ выявил следующие достоверные взаимосвязи между частотой положительных моторных ответов и:

- 1) инфильтрацией КСТ в режиме T2-FLAIR ($p=0,000005$).
- 2) расстоянием между зоной накопления контраста и КСТ. При положительном моторном ответе данное расстояние составило 5,6 мм, а при негативной стимуляции – 13,3 мм ($p=0,01$), при этом расстояние до зоны отека/инфильтрации не показало влияния на наличие положительного моторного ответа ($p=0,5$).
- 3) расстоянием от КСТ до края полости резекции по данным послеоперационной МР-трактографии. Среди пациентов, у которых КСТ был идентифицирован во время операции среднее расстояние составило 5,5 мм, а у пациентов с отсутствием моторных ответов – 15,2 мм ($p=0,003$).

Таким образом, близкое расположение КСТ к зоне накопления контраста и

его вовлечение в зону отека/инфильтрации (контрастнегативную часть опухоли) определяют высокую вероятность получения моторного ответа при ПСС, в то время как расстояние до зоны отека/инфильтрации значения не имеет. Это можно объяснить, тем что в данном случае тракт находится не в зоне хирургического интереса.

Характеристика неврологического статуса в группе до операции

Анализ предоперационных данных показал, что у 42 (39%) пациентов уже на дооперационном этапе был моторный дефицит разной степени выраженности: у 9 пациентов наблюдалась легкая мышечная слабость, выявляемая в пробе Барре, у 4 мышечная сила была снижена до 4,5 баллов, у 16 – до 4 баллов, у оставшихся 10 наблюдался выраженный неврологический дефицит, вплоть до гемиплегии в одном случае. У 3 больных данные о выраженности гемипареза получить не удалось.

Что касается гистологического диагноза, то парез наблюдался только у 1 из 21 пациента с глиомами Grade I-II, и у 41 из 87 с глиомами Grade III-IV.

Данные о длительности существования пареза до операции получены для 31 из 42 пациентов, при этом у 28 (66,7%) парез существовал менее 3 месяцев (из них у 14 – менее месяца), у одного – в течение 1 года, у 2-х – нескольких лет.

Изолированная мышечная слабость наблюдалась у 8 пациентов. Среди других неврологических проявлений заболевания наиболее часто встречались следующие симптомы и их сочетания: эпилептический синдром (48 пациентов), цефалгический синдром (35 пациентов), речевые нарушения (23 пациента), общемозговая симптоматика (21 пациент), зрительные нарушения (12 пациентов), нарушения психики (9 пациентов), мнестические нарушения (4 пациента).

Проведенный статистический анализ выявил, что наличие пареза до операции статистически значимо связано с:

1) объемом опухоли до операции как в режиме T1+C, так и в режиме T2-FLAIR: у пациентов с объемом опухоли $>55,2$ см³ по данным T1+C и $>139,5$ см³ по данным T2-FLAIR достоверно чаще наблюдалась мышечная слабость, в то время как при объеме $<25,3$ см³ по данным T1+C, и $<105,3$ см³ по данным T2-FLAIR парез наблюдался достоверно реже ($p = 0,001$, $p = 0,02$ соответственно).

2) локализацией процесса в височной (вследствие масс-эффекта), лобно-теменной области и распространенных процессах с вовлечением височной, теменной и затылочной долей ($p=0,046$).

3) расстоянием от КСТ до зоны отека/инфильтрации ($p=0,02$). У пациентов с моторным дефицитом до операции среднее расстояние от КСТ до зоны отека/инфильтрации составило 3,2 мм, а без дефицита – 6,9 мм. Взаимосвязи с расстоянием до контрастируемой части опухоли выявлено не было ($p=0,09$).

4) инфильтрацией КСТ в режиме T2-FLAIR ($p=0,004$).

5) положением реконструированного тракта относительно объемного образования (при переднем и медиальном расположении КСТ парез наблюдался чаще (достоверность приближается к статистической значимости $p=0,05$).

6) более низкими показателями ФА для тракта в целом, на уровне внутренней капсулы и на уровне моста и составили соответственно 0,51, 0,67 и 0,61 ($p=0,01$, $p=0,03$, $p=0,007$). Для пациентов без пареза и в интактном полушарии показатели ФА на данных уровнях – 0,53-0,54, 0,7-0,71, 0,64-0,66 (ПРИЛОЖЕНИЕ Е).

Таким образом, парез до операции наиболее часто ассоциируется с опухолями большого размера, расположенными в височной, лобно-теменной области, распространяющимися на несколько долей, с зоной контрастнегативной части опухоли, расположенной вблизи или вовлекающей в свою структуру КСТ. Также парез наиболее характерен при переднем и медиальном расположении КСТ относительно опухоли. Пациентов с моторным дефицитом до операции отличают более низкие показатели ФА по данным дооперационной ДТ-трактографии, в то время как для показателей ИКД такой взаимосвязи выявлено не было.

Исходы хирургического лечения в первой группе пациентов

Динамика неврологического дефицита в послеоперационном периоде

При неврологическом осмотре на первые сутки после операции нарастание мышечной слабости (как минимум на 1 балл) было отмечено у 19 пациентов (17,6%), при повторном осмотре на 7-ые сутки после операции только у 12

пациентов (11,0%) сохранялась пирамидная симптоматика, через 3 месяца - только у 6 (5,6%).

Стоит заметить, что у 10 пациентов с имеющимся до операции моторным дефицитом отмечено уменьшение пирамидной симптоматики (9,3%). 50% из них страдали инвалидизирующим неврологическим дефицитом (мышечная сила 0-3 балл), при этом в одном наблюдении отмечалась гемиплегия. Однако продолжительность симптоматики до операции в этой подгруппе была 3 месяца и менее. Подробная характеристика групп в зависимости от динамики неврологического представлена в ПРИЛОЖЕНИЕ И.

Нарастание пареза в послеоперационном периоде статистически значимо связано с:

- 1) наличием инфильтрации КСТ по данным режима T2-FLAIR ($p=0,008$).
- 2) расстоянием между КСТ и зоной накопления контраста. У пациентов с средней величиной данного расстояния 5,4 мм моторный дефицит наблюдался чаще, чем у пациентов с расстоянием 15,9 мм ($p=0,0002$).

- 3) расстоянием от КСТ до края полости резекции по данным послеоперационной МР-трактографии. Среднее расстояние у пациентов с нарастанием моторного дефицита составило 5,5 мм, а у пациентов без ухудшения – 15,2 мм ($p=0,003$).

- 4) наличием моторного ответа при проведении прямой субкортикальной электрической стимуляции ($p=0,04$). Однако, пороговая сила тока ($p=0,3$) не имела прогностического значения в отношении нарастания пирамидной симптоматики.

- 5) Стойкое снижение и полная редукция моторных ответов при ТК МВП достоверно связаны с нарастанием пареза в послеоперационном периоде (p много меньше 0,05).

Таким образом, нарастание пареза в послеоперационном периоде определяется вовлечением КСТ в зону отека/инфильтрации, близким расстоянием до контрастируемой части опухоли до операции и ассоциируется с близким расстоянием до края полости резекции по данным послеоперационной ДТ-трактографии. Также ухудшение моторного статуса более вероятно в случае

интраоперационного обнаружения тракта при ПСС и стоком снижении/полной редукции ТК МВП.

Характеристика радикальности операций

Волюметрия после операции, проведенная для 59 (55%) пациентов, показала, что средний остаток контрастируемой части опухоли составил по данным T1+C 2,6 см³ (max – 28,9 см³, min – 0 см³), в режиме T2-FLAIR для данных опухолей остаток составил в среднем 60,7 см³ (max – 160 см³, min – 0 см³), для образований, не накапливающих контрастное вещество средний объем остатка по данным T2-FLAIR – 38,7 см³ (max – 66,6 см³, min – 13,47 см³) (Рисунок 39-41).

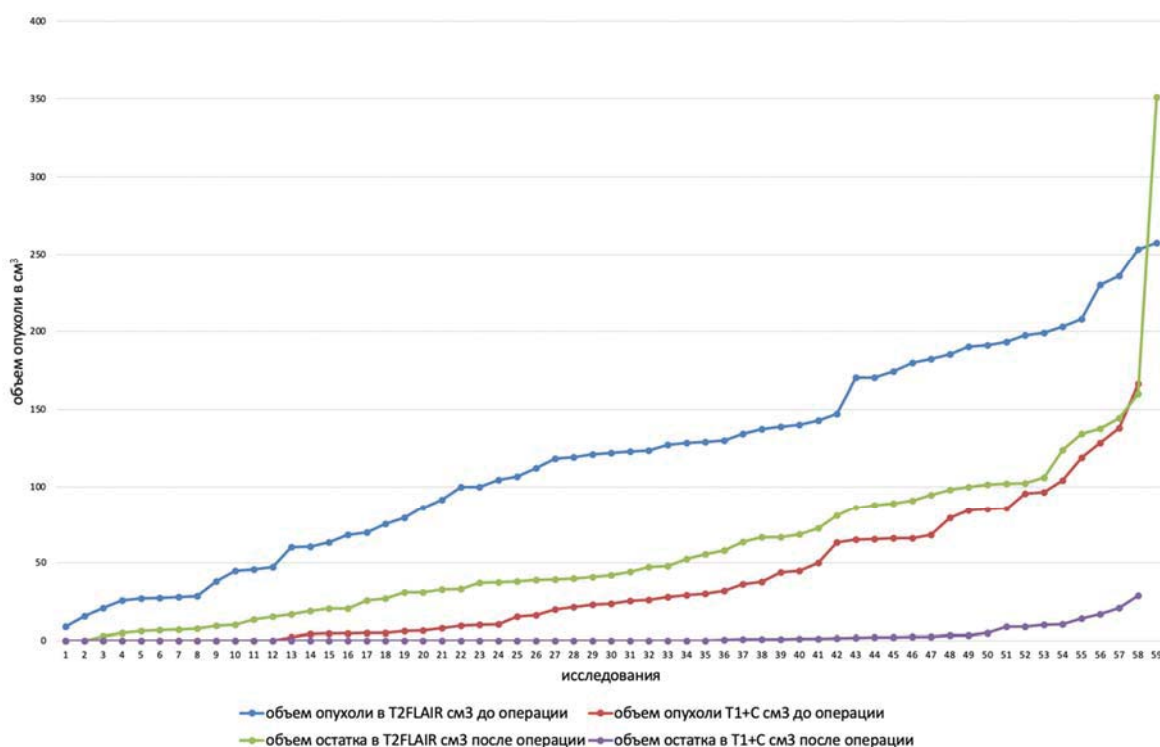


Рисунок 39 – Объем опухолевой ткани в режимах T1+C до операции (красный цвет), T2-FLAIR до операции (синий цвет), остаток опухолевой ткани в режиме T1+C после операции (фиолетовый цвет) и в режиме T2-FLAIR после операции (зеленый цвет). Значения в каждой кривой расположены в порядке возрастания и дают общее представление об объемах опухолей и резекции в исследуемой группе.

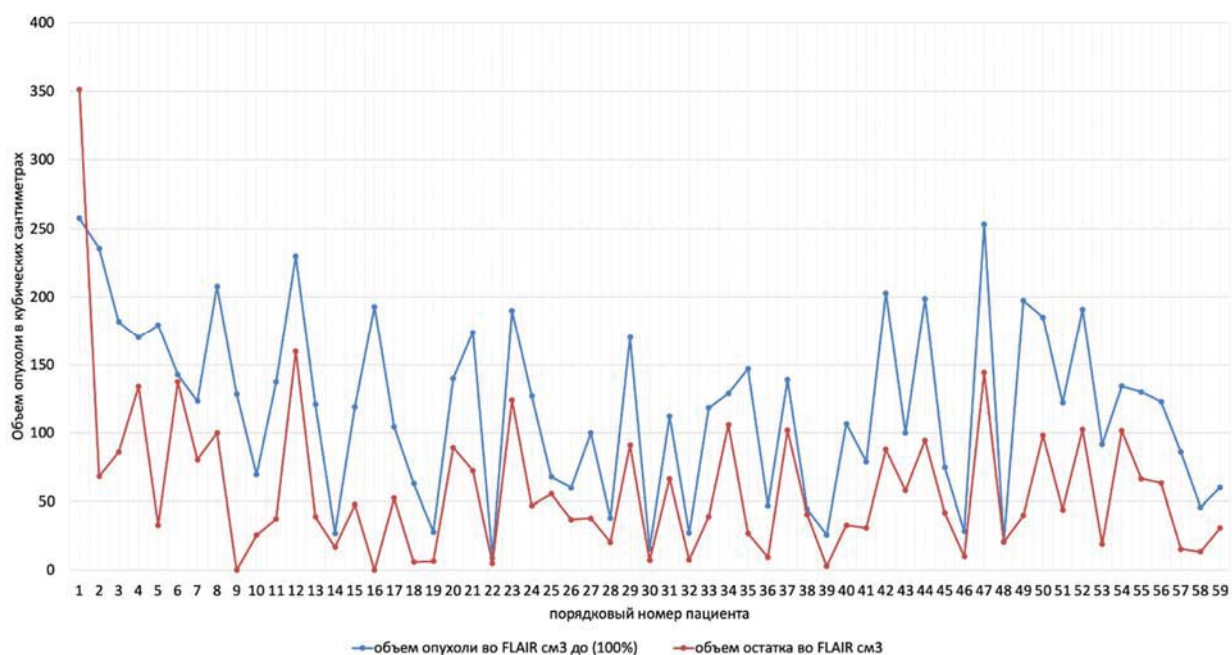


Рисунок 40 – Объем опухоли до и после операции в режиме T2-FLAIR конкретно для каждого пациента. Преобладание объема контрастнегативной части опухоли в первом наблюдении связано с выраженным послеоперационным отеком и, по существу, не отражает истинный объем резекции. Послеоперационный отек является одним из факторов, затрудняющих оценку объема резекции неконтрастируемой части глиом.

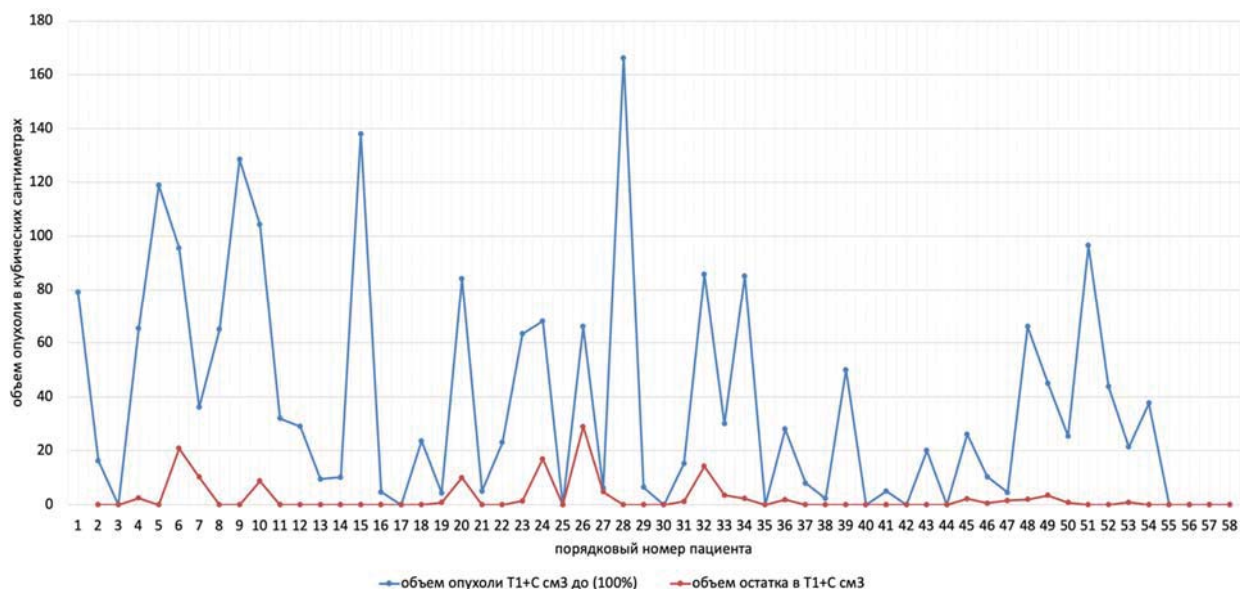


Рисунок 41 – Объем опухоли до и после операции в режиме T1+C конкретно для каждого пациента.

Таким образом, средний объем удаления контрастируемой части глиом получился 91,2% (объем удаления 100% – у 23 (51%) пациента, 95-99% – у 6 (13%), 90-94% – у 6 (13%), у остальных – меньше 90%). Средний объем удаления опухолей, накапливающих контрастный препарат, в режиме T2-FLAIR – 53,8%. Средний объем удаления неконтрастирующихся глиом – 52,3% (объем удаления 90-94% – 1 пациент (7,7%), 80-84% – 2 пациента (15,4%), 70-74% – 1 пациент (7,7%), 60-64% – 2 пациента (15,4%), 50-54% – 1 пациент (7,7%), 45-49% – 2 пациента (15,4%), 40-44% – 3 пациента (23,1%), 35-39% – 1 пациент (7,7%) (Рисунок 42).

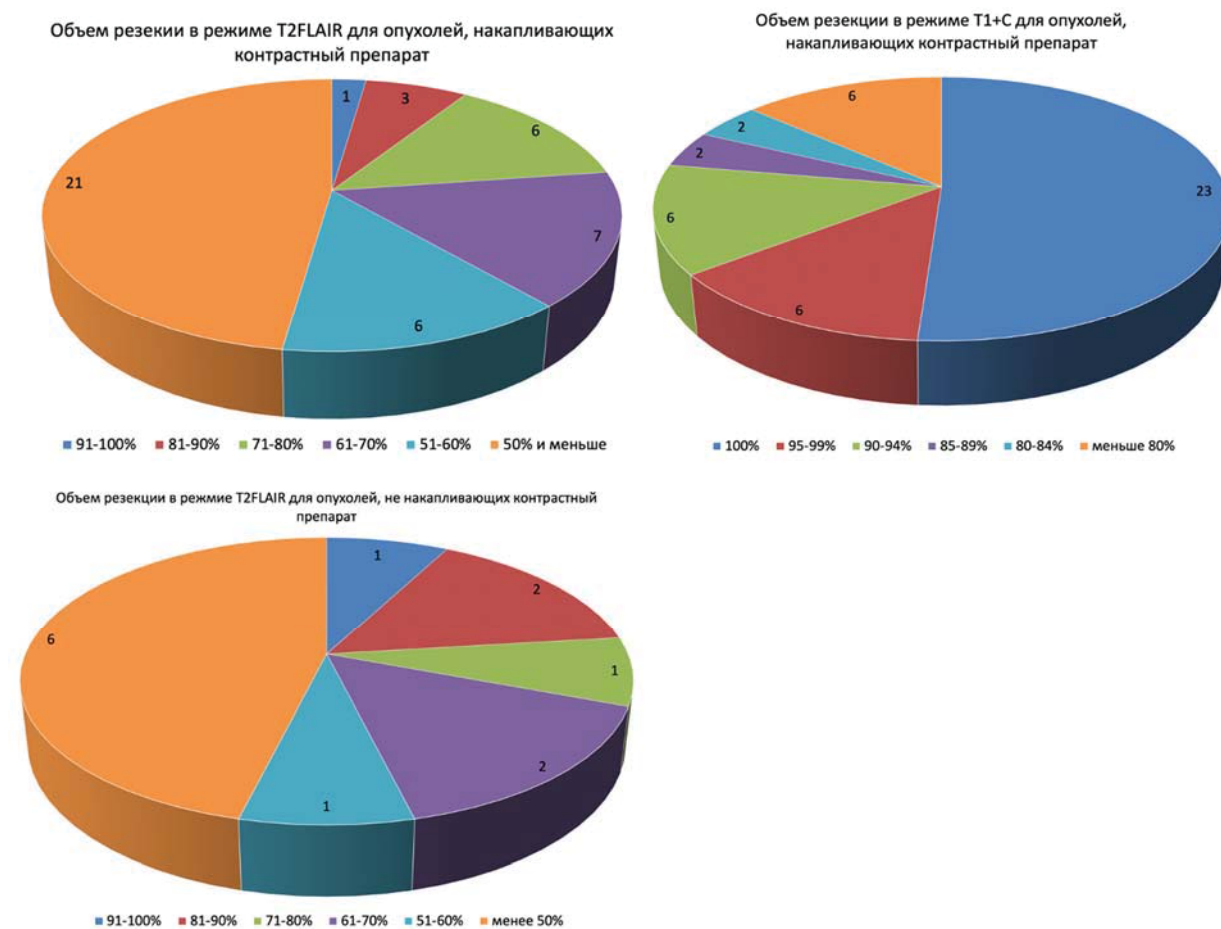


Рисунок 42 – Графическое изображение объема резекции в разных режимах в процентном соотношении для опухолей, накапливающих и не накапливающих контрастный препарат: а – демонстрирует радикальность хирургии в отношении контрастнегативной части опухоли; б – радикальность хирургии в отношении контрастируемой части; г – визуализирует радикальность удаления глиом, не накапливающих контрастный препарат.

Проведенный статистический анализ позволил выявить следующие закономерности объема резекции с:

1) наличием пареза до операции ($p=0,004$ и $p=0,009$, в режиме T1+C и T2-FLAIR соответственно). При наличии пареза – объем остатка больше.

2) гистологическим диагнозом в режиме T1+C ($p=0,01$). Средний объем удаления контрастируемой части глиом (45 пациентов), что и определяло радикальность удаления в этом случае, составил 91,2%. Накопление контраста в данной выборке отмечалось в злокачественных опухолях. А средний объем резекции, для глиом, не накапливающих контрастный препарат - 52,3%.

3) с наличием положительной мутации IDH1 ($p=0,013$). Радикальность удаления опухоли в режиме T1+C достоверно выше у пациентов с выявленной мутацией IDH1.

4) Из модифицируемых факторов, влияющих на объем удаления в режиме T2-FLAIR можно отметить пороговую силу тока при субкортикальной стимуляции ($p=0,05$).

5) Также наличие инфильтрации КСТ уменьшает степень радикальности по данным режима T2-FLAIR (в случае если тракт был инфильтрирован средний объем резекции составил 44%, а если нет – 63%, однако статистической значимости выявлено не было $p=0,07$).

Результаты анализа факторов, влияющих на радикальность удаления глиом см. Таблица 6.

Таким образом, к факторам, значимо влияющим на объем резекции, как контрастируемой, так и контрастнегативной частей опухоли, можно отнести только факт наличия пареза до операции. Единственным модифицируемым фактором, влияющим на объем удаления контрастнегативной части опухоли, является сила тока при ПСС. Гистология и наличие мутации IDH1 имеют взаимосвязь с объемом удаления контрастируемой части опухоли.

Таблица 6 – Факторы, влияющие на объем резекции глиальных опухолей, расположенных вблизи моторной коры и КСТ, и их статистическая значимость

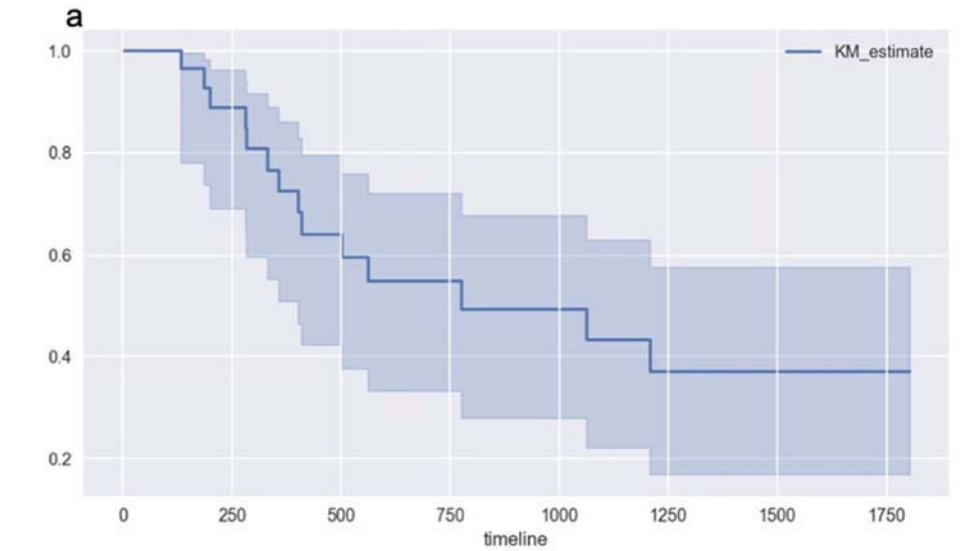
Факторы, влияющие на объем резекции глиальных опухолей, расположенных вблизи моторной коры и КСТ	p =	
	Врезекции T1+C	Врезекции T2-FAIR
Наличие пареза до операции	0,004	0,009
Гистология (LGG/HGG)	0,01	0,19
Наличие мутации IDH1	0,013	0,31
Вопухоли до операции (T2-FAIR/T1+C)	0,07/0,6	0,3/0,34
Четкая граница в T2-FAIR	0,06	0,32
Смещение трака по данным DTI	0,3	0,3
Инфильтрация тракта в T2-FAIR	0,2	0,07
Расстояние от тракта до зоны отека/инфильтрации и зоны накопления контраста	0,1 и 0,6	0,08 и 0,7
Моторный ответ при субкортикальной стимуляции	0,25	0,2
Сила тока (субкортикальная/ кортикальная стимуляция)	0,7/0,05	0,05/0,3

Общая и безрецидивная выживаемость

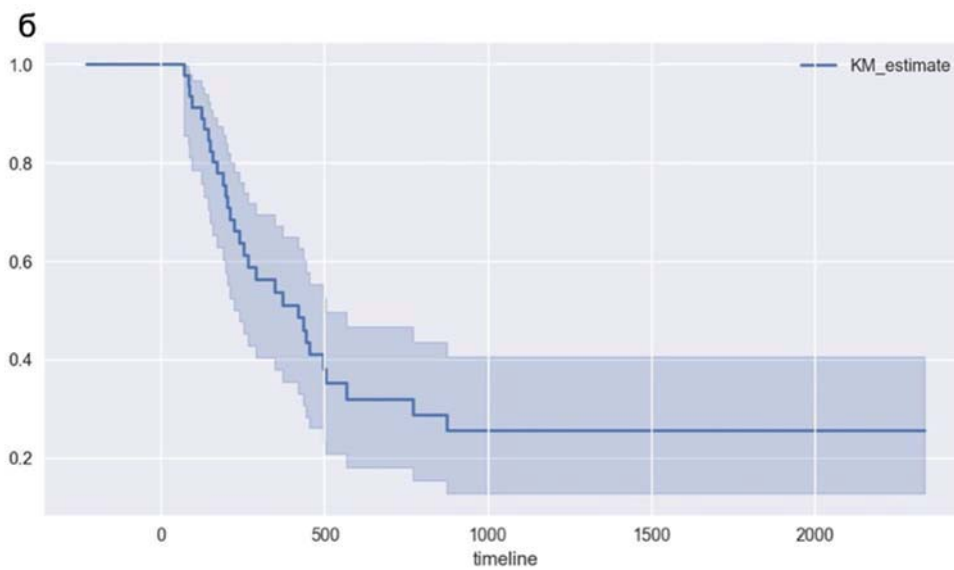
Максимальная глубина катамнеза 4,5 года. За время наблюдения рецидив заболевания (продолженный рост остатка, истинный местный или дистантный рецидив) зафиксирован у 53 пациентов. Учитывая глубину катамнеза данные о безрецидивной выживаемости собраны для глиом Grade III и Grade IV, а общей выживаемости только для глиом Grade IV.

Медиана безрецидивной выживаемости для глиом Grade III составила 26,4 месяца, для глиом Grade IV – 13,9 месяца. Шестимесячная и 12-ти месячная

безрецидивная выживаемость составила для глиом Grade III – 97% и 77%; для глиом Grade IV – 78% и 53% (Рисунок 43а-б).



KM_estimate								
At risk	31	23	14	10	8	6	4	1
Censored	0	5	8	10	11	11	13	16
Events	0	3	9	11	12	14	14	14



KM_estimate					
At risk	50	13	7	1	1
Censored	2	13	15	21	21
Events	0	26	30	30	30

Рисунок 43 – Кривые Каплана-Майера:

- а – безрецидивная выживаемость в группе пациентов с глиомами Grade III;
- б – безрецидивная выживаемость в группе пациентов с глиомами Grade IV.

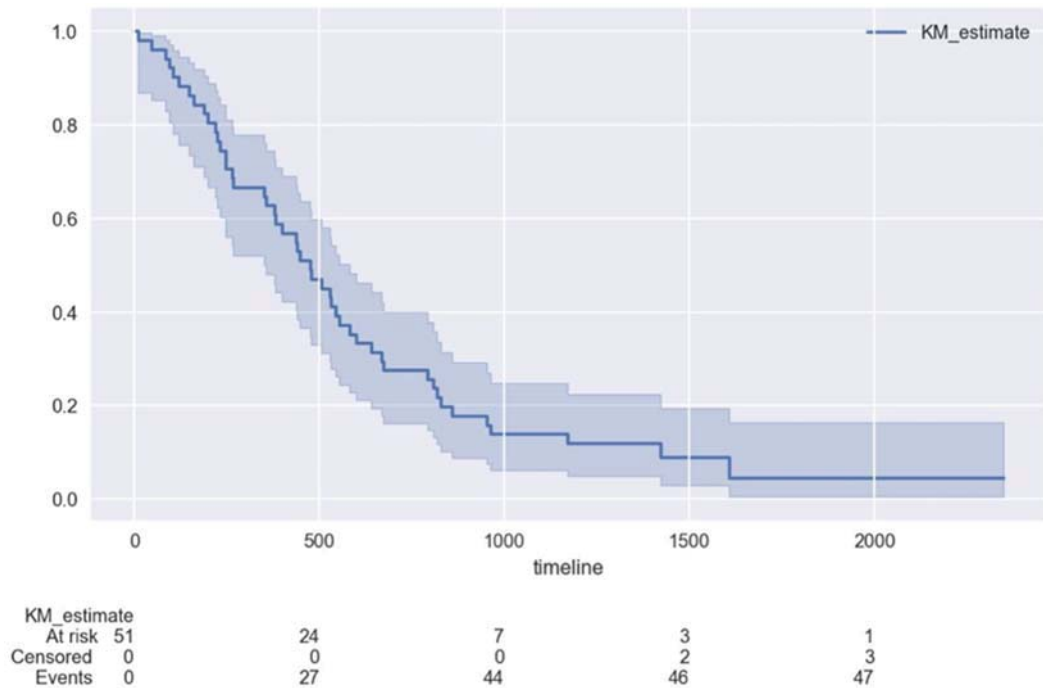


Рисунок 44 – Кривая Каплана-Майера: общая выживаемость в группе с глиомами Grade IV.

Медиана общей выживаемости у пациентов с глиомами Grade IV составила 15,6 месяцев (Рисунок 44). Шестимесячная и 12-ти месячная общая выживаемость составила в этой группе пациентов составила 84% и 65%.

Единственным фактором, влияющим на общую выживаемость согласно данным статистического анализа, явился объем контрастируемой части опухоли в режиме T1+C до операции ($p=0,04$).

Осложнения хирургического лечения в послеоперационном периоде (период стационарирования)

В двух случаях в раннем послеоперационном периоде было отмечено развитие гематом в ложе удаленной опухоли, потребовавших хирургического лечения.

В 3 наблюдениях отмечалось развитие менингита в послеоперационном периоде.

2 пациента скончались вследствие массивной тромбоэмболии легочной артерии.

Клиническое наблюдение №1

Мужчина Г. 34 лет обратился в Центр нейрохирургии в связи с преходящими ощущениями покалывания в левой руке.

В анамнезе единственный генерализованный эпилептический приступ, который произошел за 1 месяц до госпитализации. При проведении МРТ обнаружено внутримозговое объемное образование правой лобно-теменной области с небольшой зоной слабого накопления контрастного препарата (4,7 см³) и значительной зоной изменений в режиме T2-FLAIR (104,6 см³) (Рисунок 45).

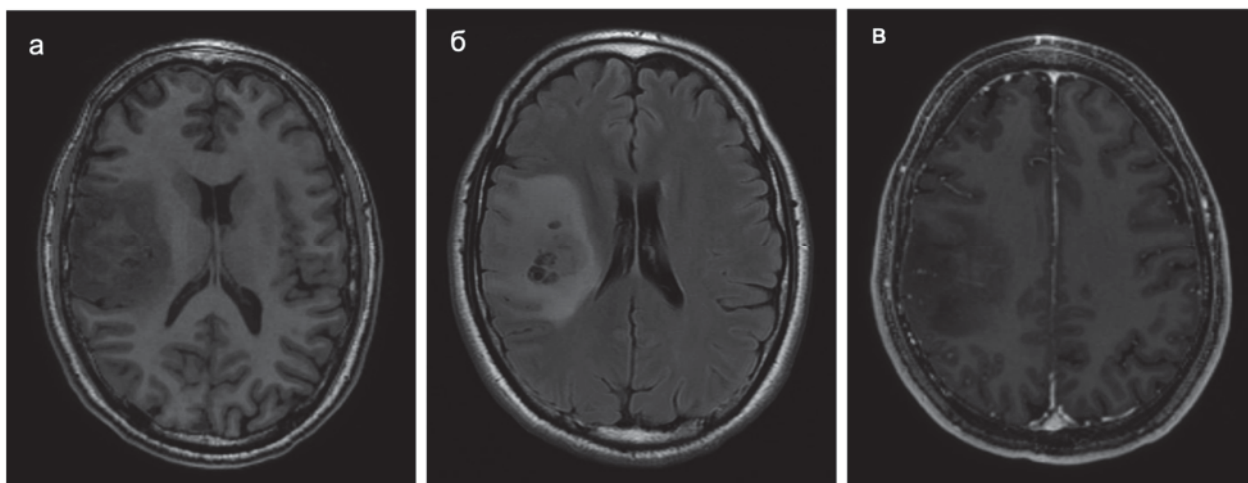


Рисунок 45 – МРТ до операции (а – T1, б - T2-FLAIR, в – T1+C, аксиальные проекции). Определяется внутримозговая опухоль правого полушария головного мозга, распространяющаяся на лобную, теменную и островковую доли.

Образование преимущественно не накапливает контрастного препарата, за исключением небольшого фрагмента слабой интенсивности в центральной части опухоли (в), имеет преимущественно нечеткий контур и негетогенную структуру в режиме T2-FLAIR. По данным МРТ можно предположить злокачественную глиальную опухоль.

На момент госпитализации пациента в Центр нейрохирургии ему проводилась противосудоржная и противоотечная терапия, на фоне которой развернутых эпилептических приступов не было. При неврологическом осмотре не было выявлено очаговой и общемозговой симптоматики, несмотря на локализацию и распространенный характер.

Учитывая локализацию процесса и возможную близость к моторным

центрам головного мозга, пациенту выполнено дообследование в объеме МРТ (T1, T2-FLAIR, DWI, T1+C и DTI). На основании данных DTI произведена реконструкция КСТ с обеих сторон. Выявлено, что левый тракт меньше по объему, смещен, находится медиально и в зоне отека/инфильтрации (по данным режима T2-FLAIR), минимальное расстояние до зоны накопления контрастного препарата составило 6,5 мм (Рисунок 46).

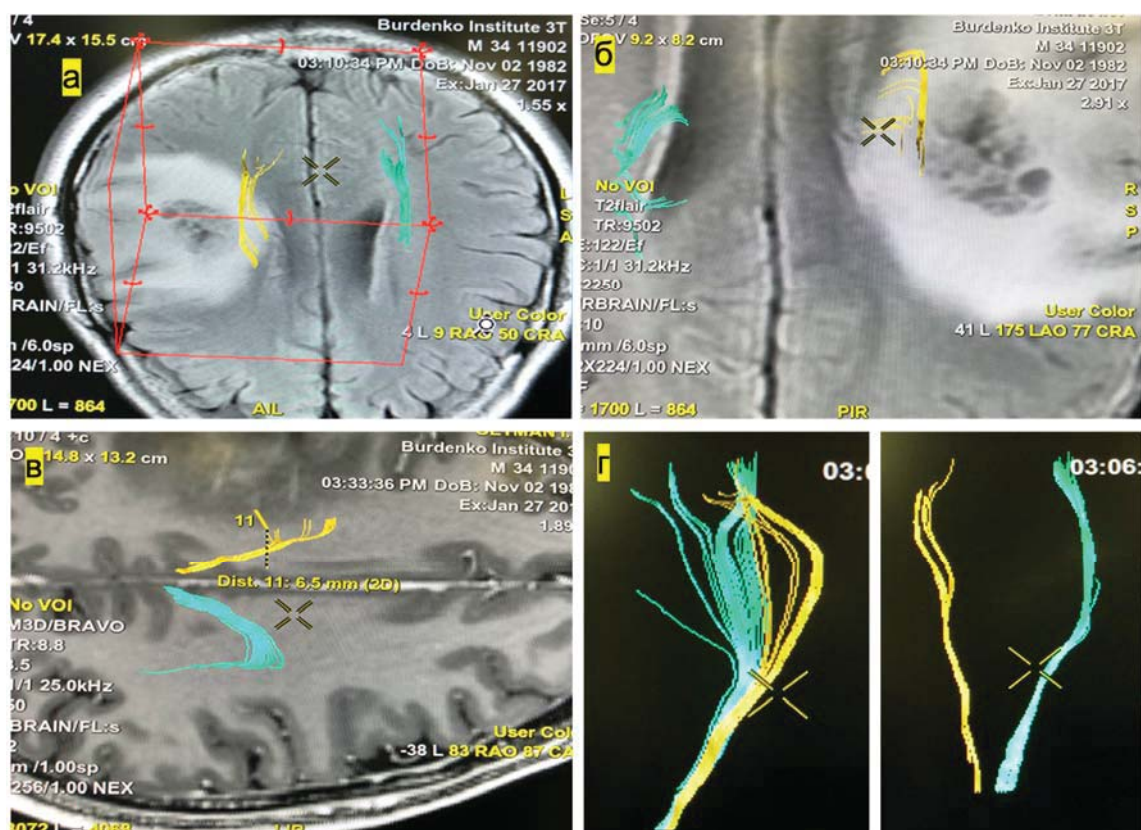


Рисунок 46 – Данные ДТ-трактографии:

а,б – Совмещенные данные 3D-реконструированных КСТ и режима T2-FLAIR у пациента с внутримозговой опухолью правого полушария лобно-теменно-островковой локализации (аксиальная проекция, вид сверху).

Определяется инфильтрация правого (желтого) тракта медиальным краем опухоли; в – совмещенные данные реконструированных трактов и режима T1+C, определено минимальное расстояние до зоны накопления контрастного препарата (6,5 мм); г,д – 3D-реконструкция КСТ в боковой и прямой проекциях, показывающая асимметрию трактов.

Отмечалось снижение показателей ФА на всех уровнях. Большая часть представленных данных трактографии ассоциируется с наличием пареза до операции, однако у этого пациента пирамидной симптоматики выявлено не было,

но сохранялся умеренный риск нарастания пареза после операции ввиду наличия инфильтрации волокон КСТ.

Пациенту выполнена операция «Микрохирургическое удаление внутримозговой опухоли правой лобно-теменно-островковой области с применением УЗ-навигации и нейрофизиологического мониторинга». Флуоресцентная оптическая навигация не использовалась в связи с выраженным повышением маркеров цитолиза печени (ГГТП - 262 U/L). Положение пациента на столе лежа на спине с валиком под правой половиной плечевого пояса и поворотом головы влево (голова фиксирована в скобе Mayfield-Kiss). После вскрытия ТМО обнаружено, что опухоль значительно меняет морфологию коры, вследствие чего невозможно идентифицировать основные анатомические ориентиры (Рисунок 47).

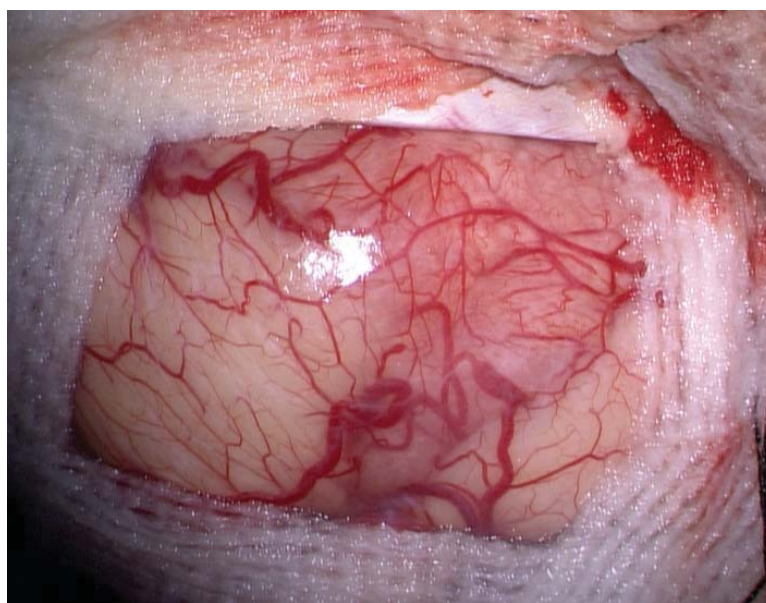


Рисунок. 47 – Интраоперационная фотография, выполненная с помощью микроскопа. После вскрытия ТМО визуализируется кора, измененная опухолевым процессом. Отмечается патологическое расположение сосудов. Основные борозды и извилины не идентифицируются.

После прямой стимуляции коры головного мозга (биполярный ток 20-25 мА, ответы не получены) начато удаление опухоли с этапным нейрофизиологическим мониторингом и УЗ-навигацией, в глубине мозговой раны (4,5 см от коры) при

биполярной стимуляции (ток 18-20 мА) получены единичные ответы невысокой амплитуды от мышц кисти. Опухоль удалена макроскопически в пределах неизменной мозговой ткани, по данным УЗИ определялась обширная зона диффузных изменений без четких остатков опухоли. На этапе гемостаза произошло резкое снижение ранее стабильных ТК МВП. По данным гистологического исследования - анапластическая астроцитома (WHO Grade III) с выявленной мутацией гена IDH1(R132H).

При осмотре на первые сутки после операции выявлено нарастание мышечной слабости в левых конечностях (до 3-4-х баллов), прозопарез. По данным СКТ, выполненной в первые сутки после операции – интракраниальных осложнений не выявлено, имеется незначительная геморрагическая имбибиция мозговой ткани по медиальной стенке ложа удаленной опухоли (Рисунок 48).

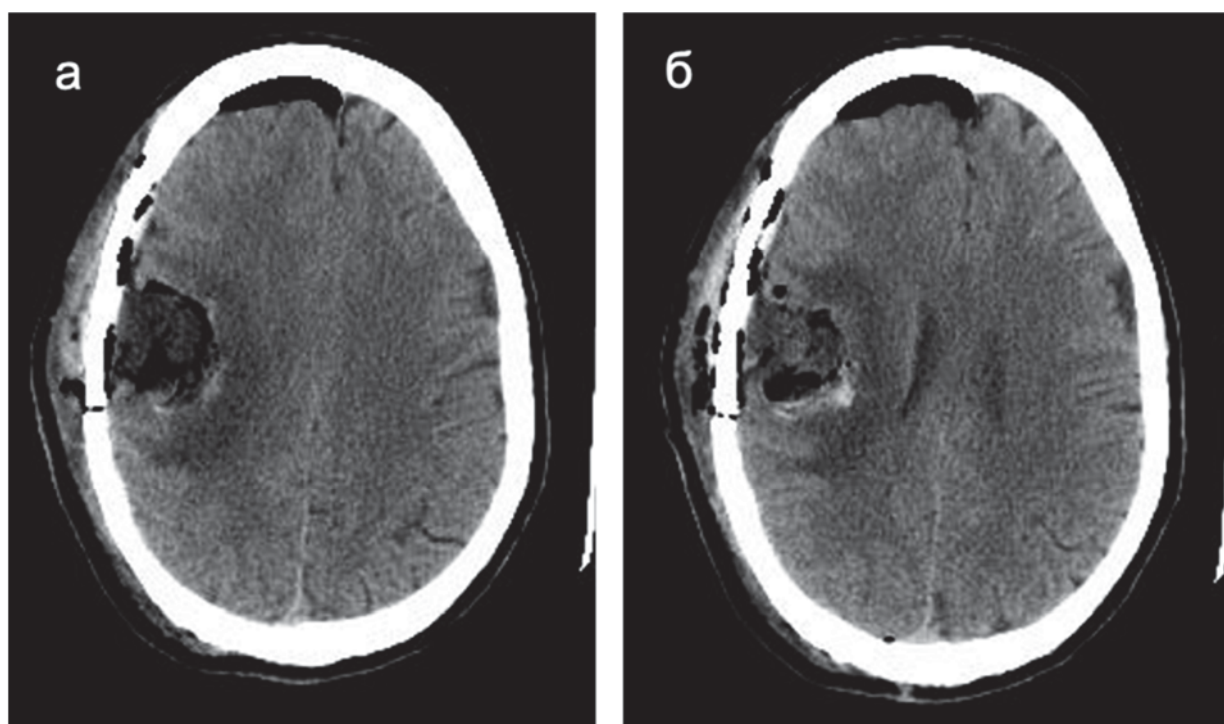


Рисунок 48 – СКТ головы в первые сутки после микрохирургического удаления анапластической астроцитомы лобно-теменно-островковой (аксиальные проекция). Незначительная геморрагическая имбибиция по задне-медиальному краю ложа удаленной опухоли.

Учитывая интраоперационные данные единичные моторные ответы невысокой амплитуды, полученные при ПСС с высокой пороговой силой тока, а также внезапное падение на этапе гемостаза стабильных в ходе всей резекции ТК

МВП, резонно предположить развитие критической ишемии с опосредованным повреждением КСТ.

Пациенту выполнена контрольная МРТ с реконструкцией КСТ и оценкой объема резекции. Объем резекции зоны накопления контраста – 100%, зоны отека/инфильтрации – 50%. Объем тракта без принципиальной динамики, отмечено уменьшение смещения, расстояния до края послеоперационной полости составило 9,8 мм (Рисунок 49).

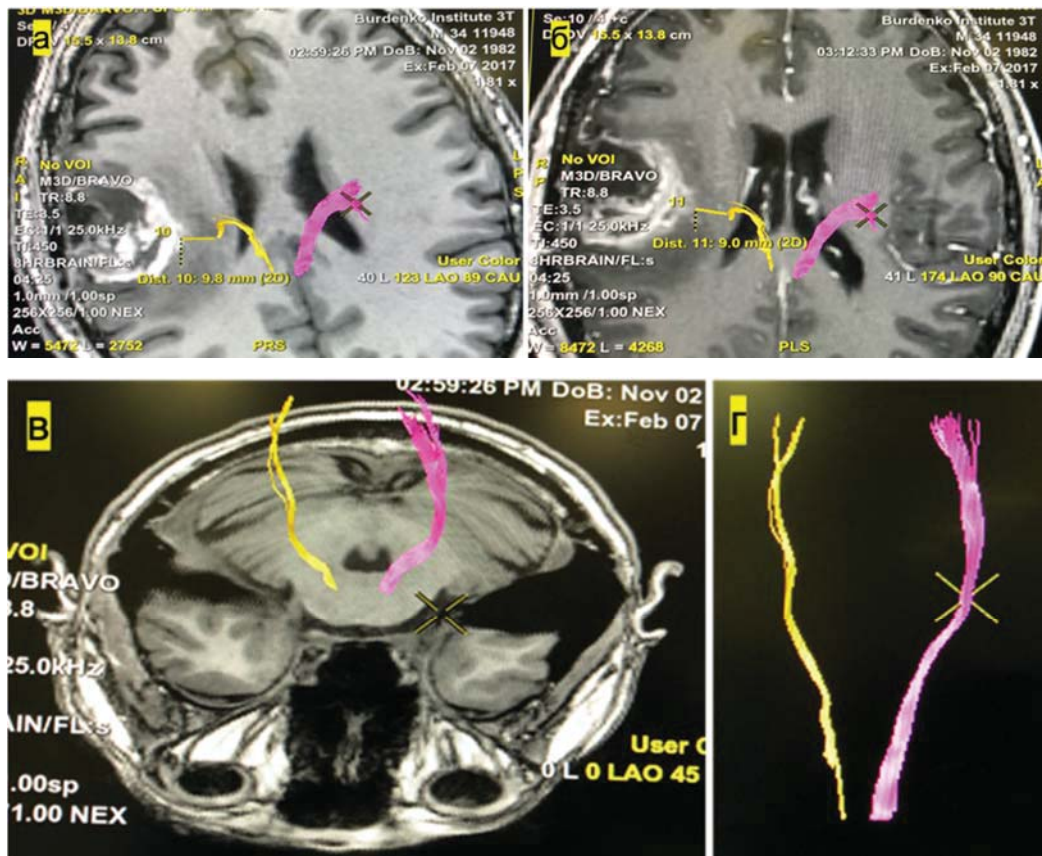


Рисунок 49 – МРТ головного мозга после микрохирургического удаления внутримозговой опухоли правого полушария головного мозга лобно-теменно-островковой локализации. Отмечаются послеоперационные изменения в указанной зоне:

- а – реконструированные КСТ совмещены с T1, измерено расстояние от края полости резекции до правого КСТ (желтый) (вид снизу),
- б – КСТ совмещены с режимом T1 FSPGR+C (вид снизу),
- в,г – иллюстрируют внешний вид трактов на всем протяжении. Значимых различий с дооперационным исследованием нет.

По данным МРТ в режиме DWI медиальнее зоны операции в правой лобной области (небольшой участок ишемических изменений 10x18мм, тракт проходит

непосредственно через данный участок) (Рисунок 50).

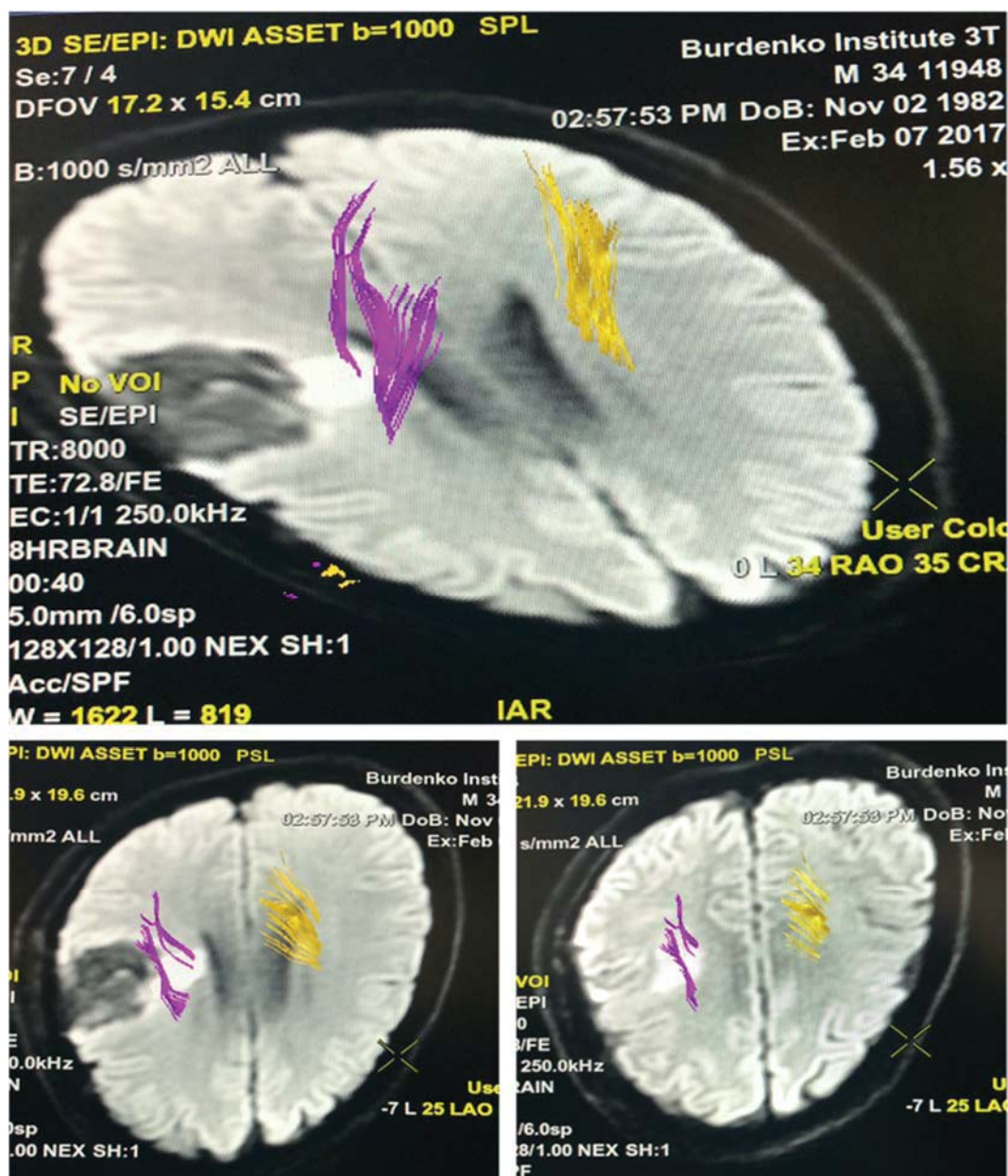


Рисунок 50 – МРТ после микрохирургического удаления опухоли удаления внутримозговой опухоли правого полушария головного мозга лобно-теменно-островковой локализации. Реконструированный КСТ проходит непосредственно через зону ишемических изменений.

Наличие ишемии объясняет нарастание моторного дефицита, несмотря на высокие пороговые значения тока при биполярной стимуляции (18-20 мА), а также внезапное снижение ТК МВП на этапе гемостаза. У пациента восстановления двигательной функции не наступило, диагностирован стойкий моторный дефицит.

Клиническое наблюдение №2

Пациентка Е. 56 лет, госпитализирована в Центр нейрохирургии с жалобами на общую слабость, чувство подавленности, раздражительность, снижение памяти.

Из анамнеза известно, что начало заболевания острое, инсультоподобное. Две недели назад в связи с остро возникшей на фоне подъема артериального давления слабостью и онемением левых конечностей доставлена в стационар по месту жительства, где при проведении СКТ выявлено объемное образование лобно-островковой области справа. Диагноз подтвержден данными МРТ (Рисунок 51).

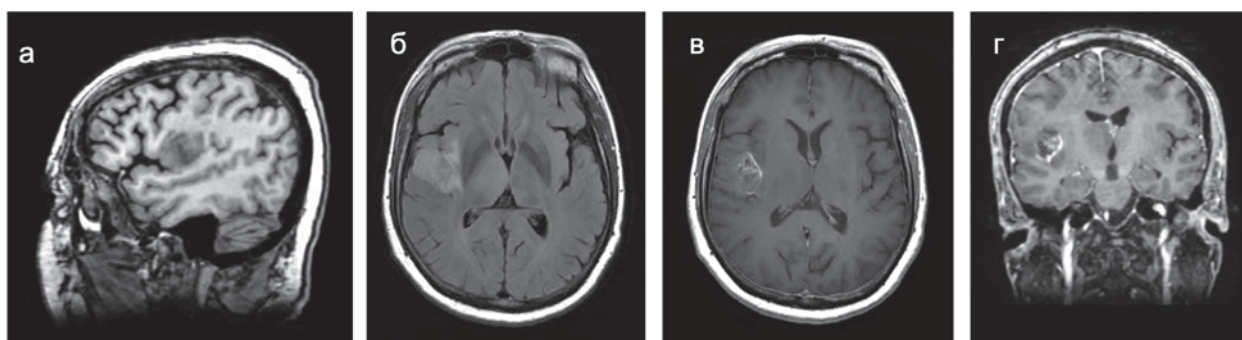


Рисунок 51 – Внутримозговая опухоль правого полушария с поражением лобной и островковой долей головного мозга с незначительным перифокальным отеком и гетерогенным накоплением контрастного препарата. МРТ до операции:

- а – саггитальная проекция,
режим T1,
- б – аксиальная проекция, режим T2-FLAIR,
- в – аксиальная проекция, режим T1+C,
- г – фронтальная проекция, режим T1+C.

На фоне проводимой противоотечной терапии неврологическая симптоматика регрессировала. На момент госпитализации при неврологическом осмотре очаговых симптомов выявлено не было. В связи с локализацией процесса, а также особенностями начала заболевания пациентке проведена МРТ в стандартных режимах и DTI с реконструкцией КСТ (Рисунок 52). Выявлено, что правый КСТ интактен, минимальное расстояние до зоны накопления контраста 8,4 мм и 4,3 мм до зоны накопления контрастного препарата. Объем зоны накопления контрастного препарата 9,7 см³, зоны изменений в T2-FLAIR – 27 см³.

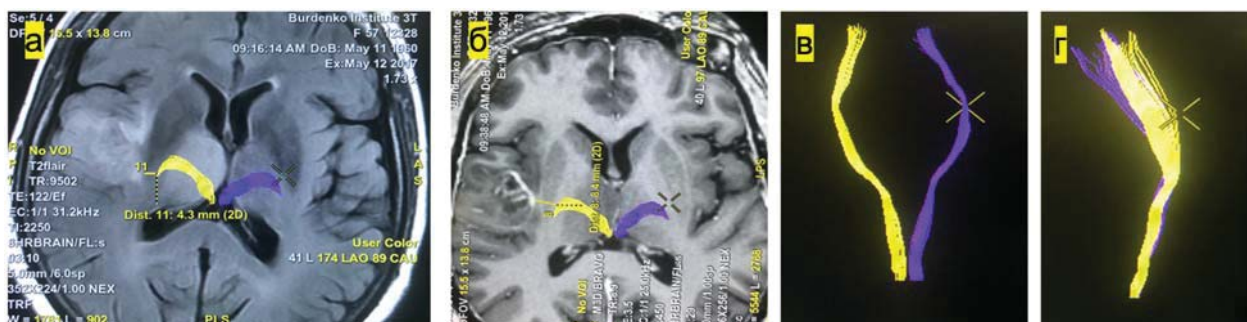


Рисунок 52 – Данные ДТ-трактографии до операции:

а – реконструированный КСТ совмещен с T2-FLAIR, измерено минимальное расстояние до зоны отека/инфильтрации (вид снизу),

б – КСТ совмещены с режимом T1+C, измерено расстояние до зоны накопления контраста (вид снизу); в, г – 3D-реконструкция КСТ вид в прямой и боковой проекциях. Тракты интактны.

С учетом данных ДТ-трактографии у данной пациентки риск нарастания моторного дефицита после операции невысок. Проведено микрохирургическое удаление опухоли височной доли справа с интраоперационным нейрофизиологическим мониторингом и флуоресцентной навигацией. Учитывая тип взаимоотношения опухоли и КСТ, объем нейрофизиологического мониторинга был ограничен ТК МВП, которые оставались стабильными в ходе всей операции. Опухоль удалена макроскопически в пределах неизменной мозговой ткани, при флуоресценции и УЗИ остатков опухоли также не обнаружено. По данным гистологического исследования - анапластическая астроцитома (WHO Grade III) без выявленной мутации IDH1(R132H).

После пробуждения отмечалось выраженное нарастание мышечной слабости слева (в руке 2-3 балла, в ноге 4 балла). По данным контрольной СКТ, выполненной сразу после операции) – интракраниальных осложнений не выявлено, имеется умеренная пневмоцефалия (Рисунок 53).

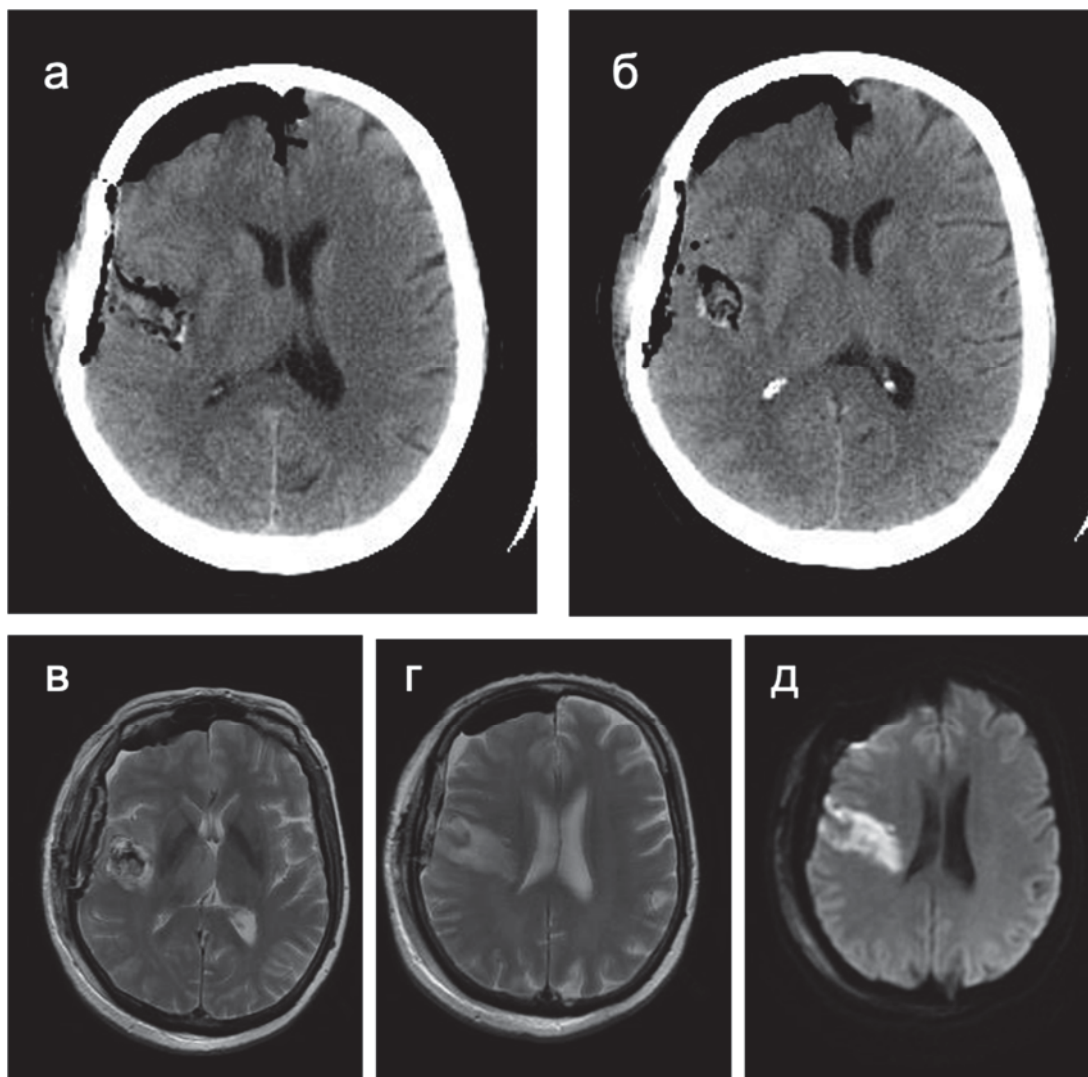


Рисунок 53 – Данные СКТ и МРТ головы после операции:

а,б – СКТ головы, выполненная сразу после микрохирургического удаления анапластической астроцитомы правой лобно-островковой области, аксиальные срезы, данных за интракраниальные осложнения нет.

в-г – МРТ (режим T2, аксиальные срезы) на следующие сутки после операции, д – режим DWI определяется очаг ишемии по медиальному краю ложа удаленной опухоли

На следующий день углубление пареза в руке до плегии. Проведена МРТ с реконструкцией КСТ, которая выявила над верхним полюсом области резекции участок повышения сигнала в режиме DWI, который тянется к правому семиовальному центру (зона ишемии) (Рисунок 54). Отмечалось уменьшение

количества условных волокон в сравнении с дооперационным исследованием, а также снижение показателя общей ФА с 0,538 до 0,514. Объем резекции зоны накопления контраста 100%, оценить объем резекции в режиме T2-FLAIR затруднительно ввиду нарастания цитотоксического отека.

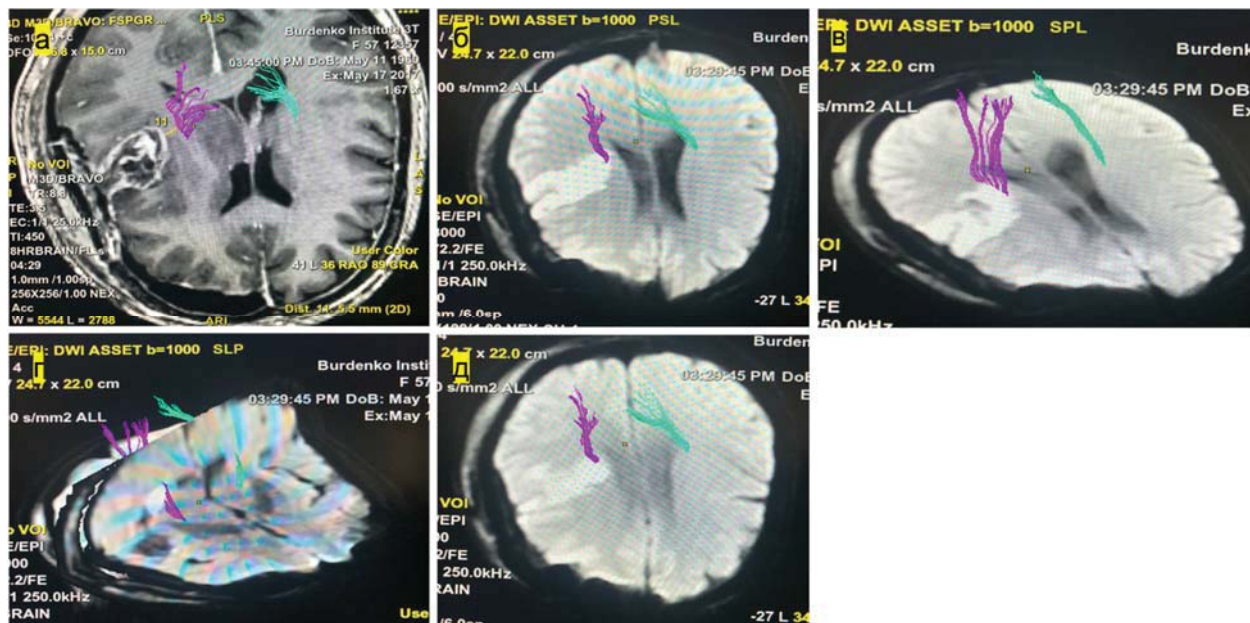


Рисунок 54 – МРТ после операции. Реконструированные тракты совмещены а – с режимом T1+C (вид сверху), измерено минимальное расстояние до края полости резекции.

б-д – КСТ совмещены с режимом DWI, хорошо видно прохождение правого (лилового) кортикоспинального тракта через очаг ишемии, что может являться причиной двигательного дефицита после операции.

К моменту выписки отмечалась незначительная положительная динамика, однако у данной больной сохранился стойкий неврологический дефицит, связанный с отсроченными ишемическими осложнениями.

Таким образом данные два примера иллюстрируют, что неврологический дефицит в послеоперационном периоде может быть обусловлен не только прямым повреждением КСТ, но и возникать опосредованно вследствие ишемии.

Клинический пример №3

Пациент К. 46 лет, госпитализирован в Центр нейрохирургии с жалобами на

слабость, онемение и неловкость в левых конечностях.

Вышеуказанная симптоматика возникла за две недели до госпитализации. Самостоятельно выполнил МРТ головы, по данным которой было выявлено образование правой теменной доли небольшого размера с выраженным перифокальным отеком (Рисунок 55).

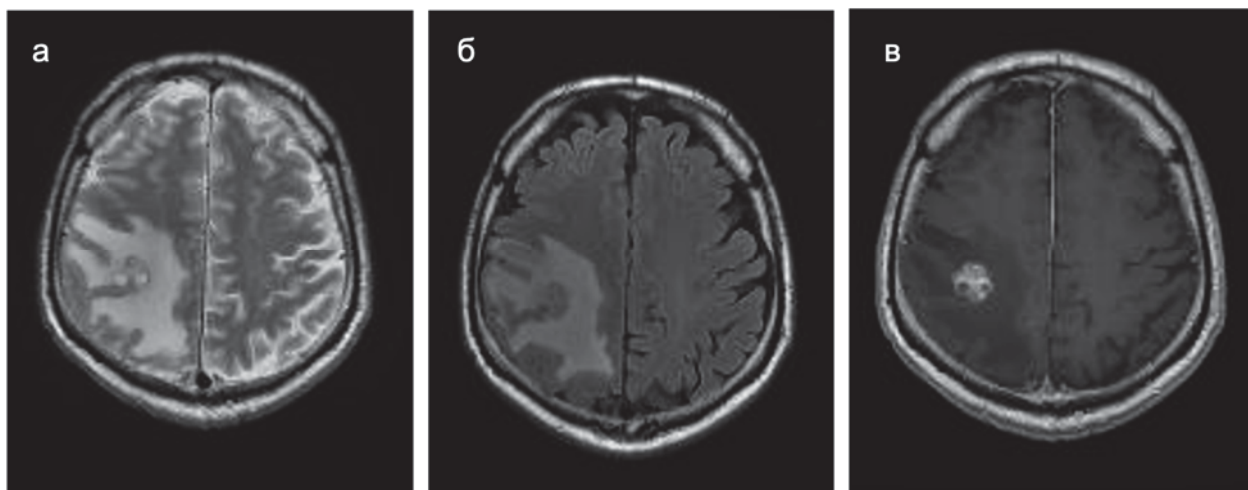


Рисунок 55 – МРТ до операции, аксиальные проекции. Внутримозговая опухоль правой теменной доли с небольшим фокусом гетерогенного накопления контрастного препарата и обширной зоной отека/инфильтрации.

а – в режиме T2,

б – T2-FLAIR,

в – T1+C.

При неврологическом осмотре на момент поступления был выявлен левосторонний гемипарез до 3-х баллов в руке и 4-х баллов в ноге. Пациенту проведено дообследование в объеме МРТ в стандартных режимах и DTI с реконструкцией КСТ (Рисунок 56). Правый КСТ инфильтрирован и смещен, отмечается выраженное снижение общей ФА (0,483 в сравнении с интактным полушарием, где она составила 0,519). Расстояние до зоны накопления контрастного препарата – 14,2 мм.

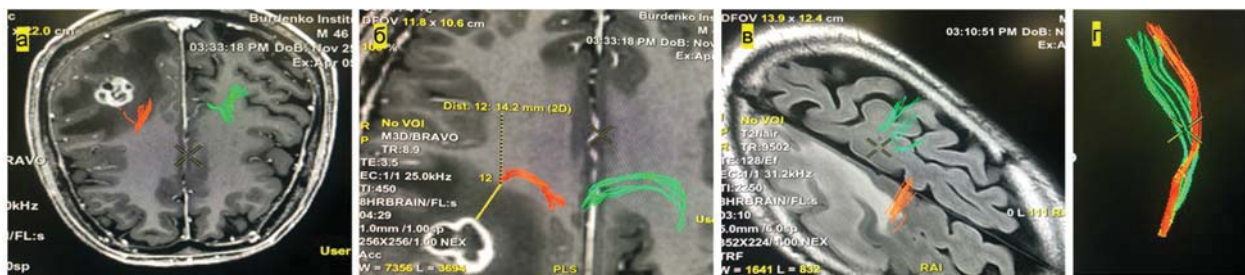


Рисунок 56 – МРТ до оперативного вмешательства.

- а,б – реконструированные КСТ совмещены с режимом T1+C (а – вид сверху, б – вид снизу), измерено минимальное расстояние до зоны накопления контрастного препарата;
- в – КСТ совмещены с режимом T2-FLAIR, выявляется инфильтрация тракта;
- г – 3D-реконструкция КСТ, боковая проекция, отмечается смещение правого тракта кпереди

Несмотря на достаточно удаленное расположение тракта от зоны накопления контрастного препарата, он находится в зоне отека/инфильтрации, поэтому в данном случае сохраняется высокий риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде. Пациенту выполнено микрохирургическое удаление опухоли теменной доли справа с интраоперационным нейрофизиологическим мониторингом и флуоресцентной навигацией. Опухоль ярко флуоресцировала (Рисунок 57). Наличие инфильтрации волокон тракта потребовало обязательного проведения ПСС. При проведении стимуляции коры (биполярный ток 35 мА) моторная зона не найдена. Опухоль удалялась при постоянной монополярной стимуляции (ток 13 мА), ответы также не получены. ТК МВП стабильные в ходе удаления. Опухоль удалена в пределах видимо неизменной мозговой ткани, остаточной флуоресценции не выявлено. Гистологическая верификация - Глиобластома. WHO Grade IV. Положительная экспрессия ГФКБ. Отрицательная экспрессия IDH1, что свидетельствует об отсутствии мутации гена IDH1 R132H.

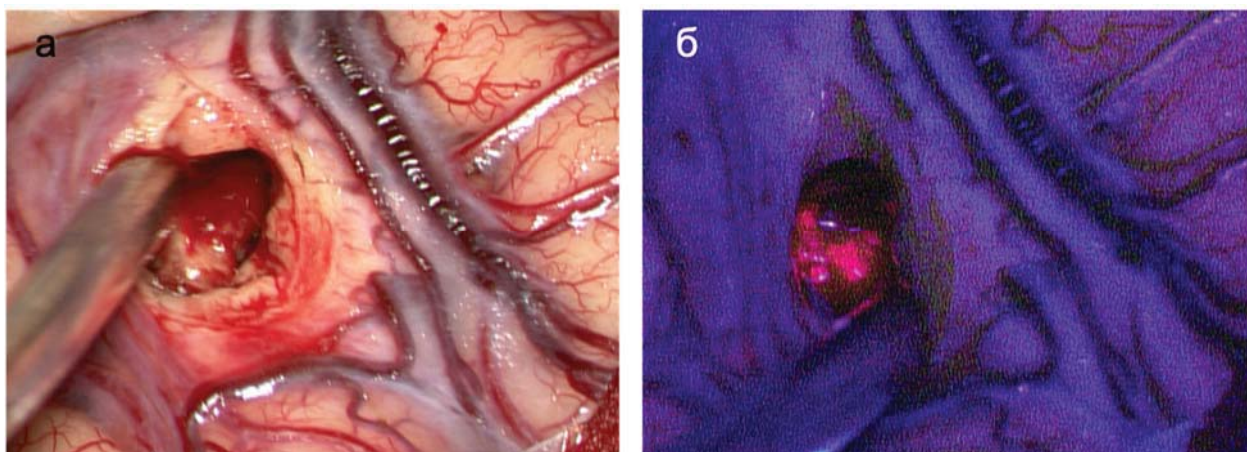


Рисунок 57 – Фотография с интраоперационного микроскопа, демонстрирующая яркую розовую флуоресценцию опухолевой ткани в режиме BL-400:

- а – фотография в «белом» свете,
б – фотография в режиме BL-400.

В послеоперационном периоде отмечено полное восстановление мышечной силы (сохраняется только небольшое отставание в пробе Барре). При контрольной СКТ – интракраниальных осложнений не выявлено (Рисунок 58). Контрольная МРТ головы с в/в контрастированием показала, что объем резекции зоны накопления контрастного препарата составил 100%, а зоны изменений в режиме T2-FLAIR – 36,23%.

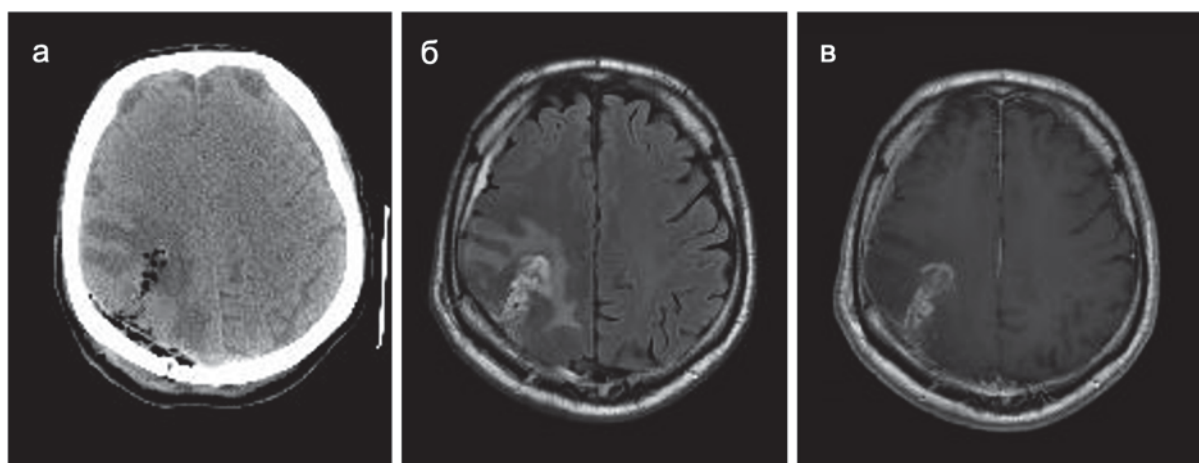


Рисунок 58 – Контрольные СКТ и МРТ после микрохирургического удаления глиобластомы правой теменной доли (аксиальная проекция):

- а – СКТ, данных за интракраниальные осложнения не получено,
б – МРТ в режиме T2-FLAIR,
в – МРТ в режиме T1+C – определяется послеоперационная полость, заполненная геморрагическим содержимым.

Трактография в послеоперационном периоде продемонстрировала увеличение условного количества волокон в КСТ со стороны поражения в 3 раза в сравнении с дооперационном уровнем, а также увеличение показателя ФА с 0,481 до 0,512 (Рисунок 59).

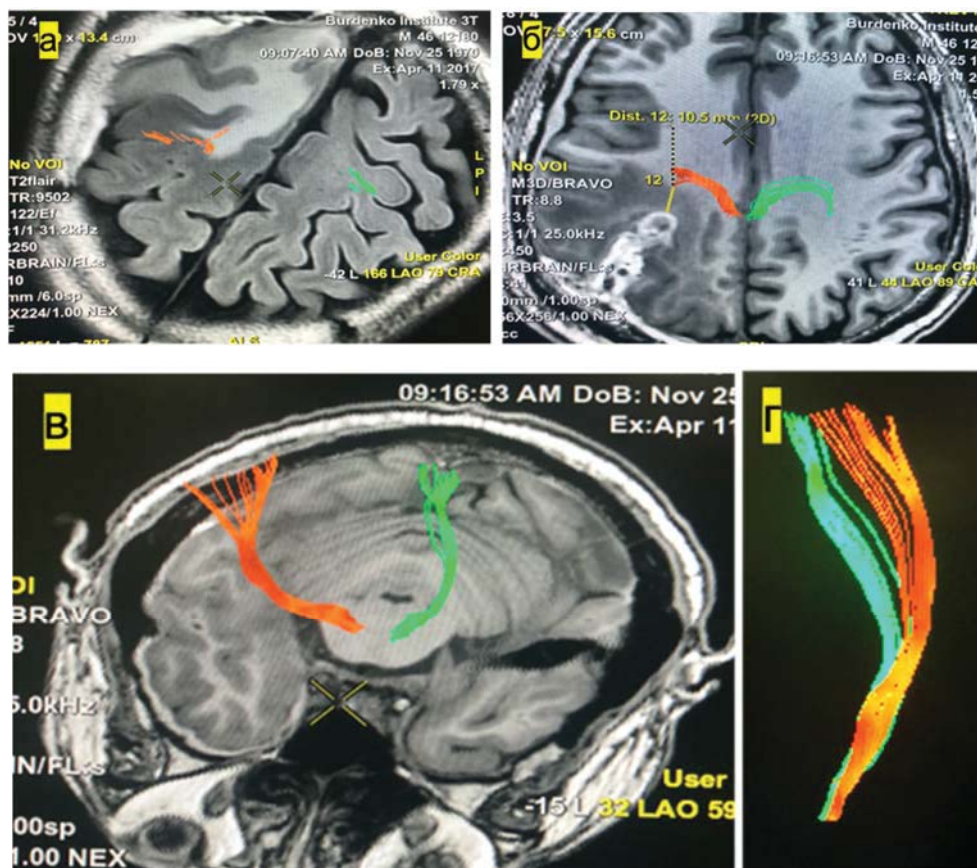


Рисунок 59 – МРТ после операции:

- а – реконструированные КСТ совмещены с режимом T2-FLAIR (сохраняется инфильтрация правого тракта),
- б – с режимом T1 (измерено расстояние до края полости резекции,
- в,г – демонстрируют общий вид КСТ, отмечается сохранение смещения правого тракта.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии домой.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка Б. 54 лет, госпитализирована в Центр нейрохирургии с жалобами

на онемение в правой половине тела, слабость в правых конечностях, головные боли.

Объективно при осмотре выявляются правосторонние гипестезия и гемипарез до 4+ баллов, заторможенность, снижение критики к собственному состоянию.

Из анамнеза известно, что головные боли беспокоят около 2-х лет, а месяц назад на фоне очередного приступа головной боли возникли слабость в правых конечностях и речевые нарушения. При МРТ была выявлена внутримозговая опухоль левой теменной доли (Рисунок 60).

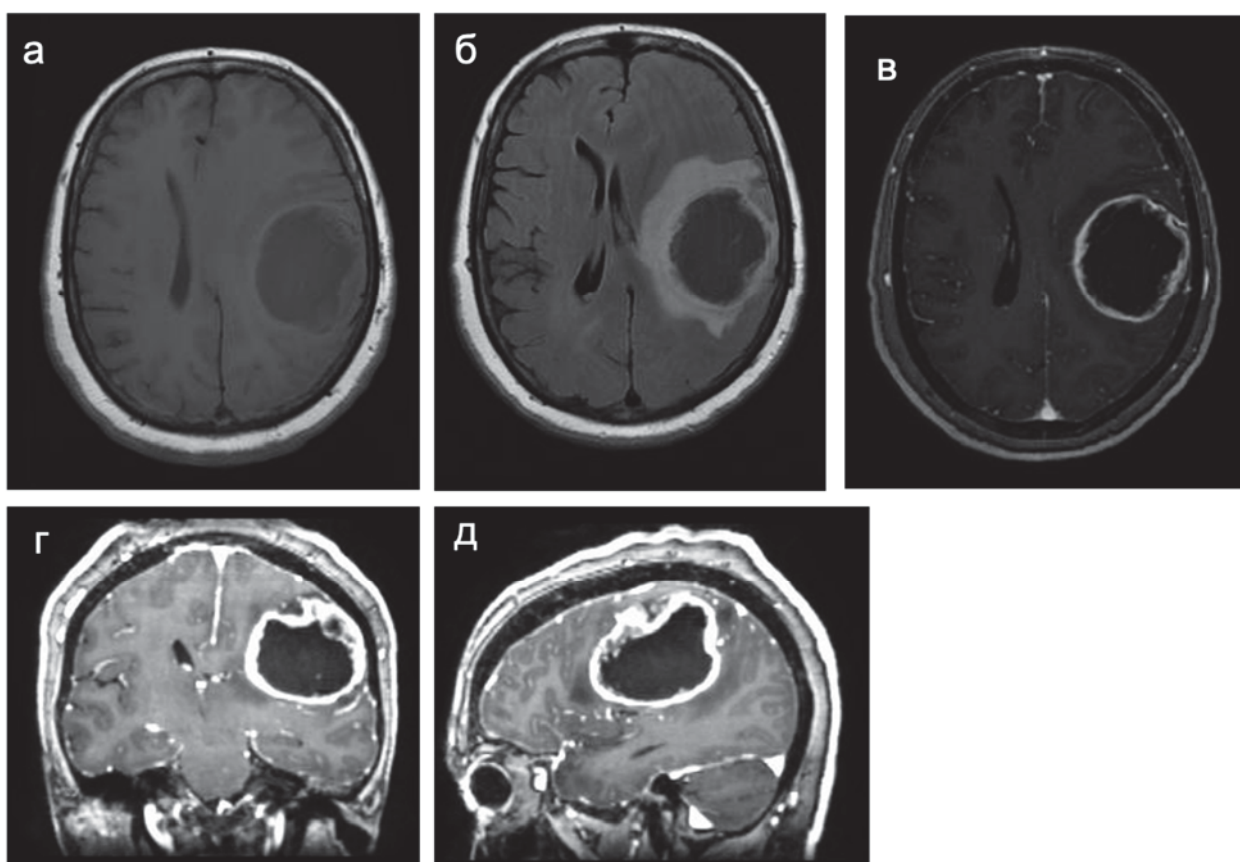


Рисунок 60 – МРТ до операции. Внутримозговая опухоль левой теменной доли с выраженным перифокальным отеком и кольцевидным накоплением контрастного препарата:

- а – аксиальная проекция T1,
- б – аксиальная проекция T2-FLAIR,
- в – аксиальная проекция T1+C,
- г – фронтальная проекция T1+C,
- д – сагиттальная проекция T1+C.

Пациентке в условиях Центра выполнена МР-трактография с

реконструкцией КСТ, которая выявила инфильтрацию тракта в режиме T2-FLAIR и близкое расположение волокон пучка к зоне накопления контрастного препарата (3,1 мм) (Рисунок 61).

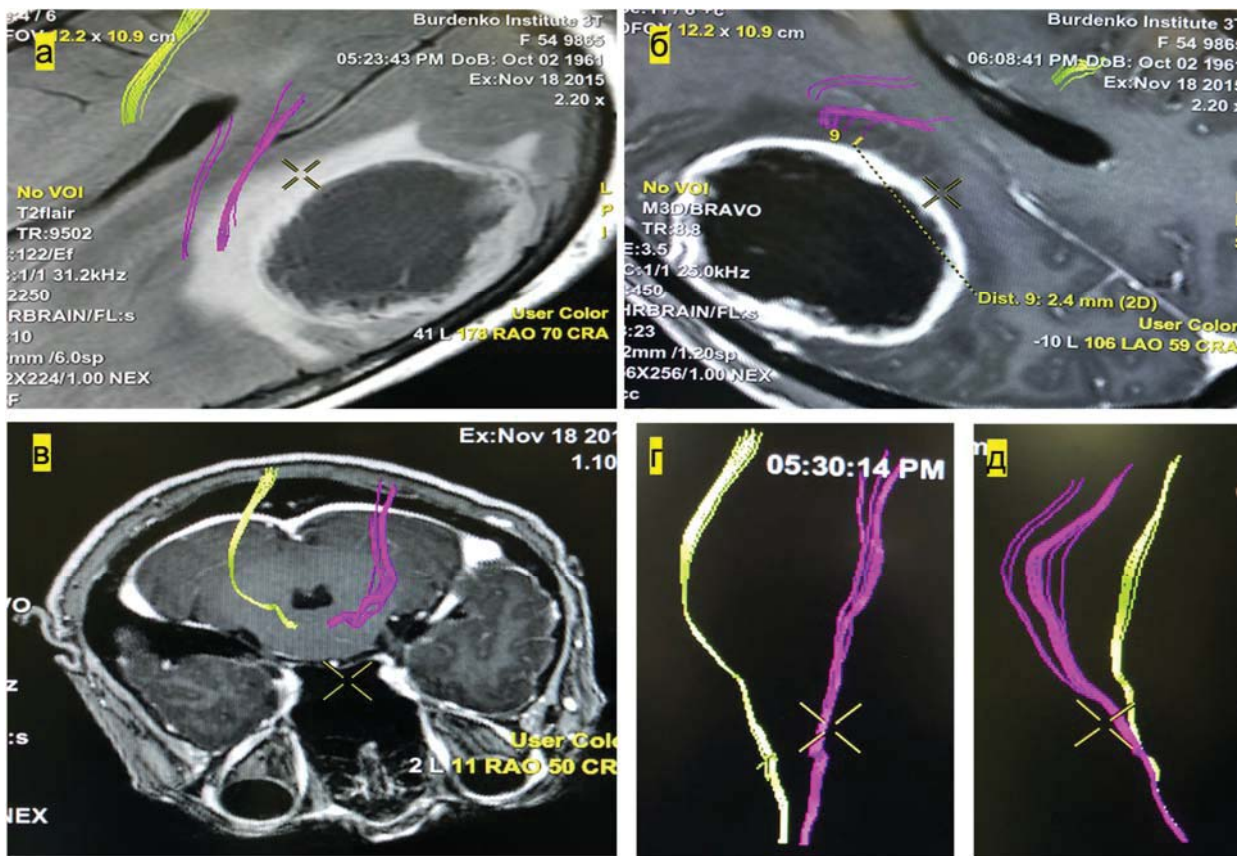


Рисунок 61 – МРТ до операции у пациентки с внутримозговой опухолью левой теменной доли. 3D-реконструкция КСТ (правый тракт – салатовый, левый, находящийся на стороне поражения – фиолетовый):

а – КСТ совмещены с режимом T2-FLAIR (тракт находится в зоне отека/инфильтрации);

б – с режимом FSPGR+C (измерено минимальное расстояние до зоны накопления контраста – 2,4 мм);

в-д – общий вид трактов, демонстрирующих их асимметрию и смещение.

Согласно данным дооперационной МРТ у пациентки высокий риск нарастания моторного дефицита после операции, поэтому удаление выполнялось с обязательным применением нейрофизиологического мониторинга в объеме ТК МВП и динамической монополярной стимуляции (кольцевидный электрод на

корпусе вакуумного аспиратора). Резекция медиального полюса опухоли была остановлена при появлении моторных ответов (ток 10 мА) и снижении амплитуды моторного ответа при нерезком повышении моторного порога ТК МВП. В остальных направлениях опухоль удалена макроскопически в пределах неизменной мозговой ткани и согласно данным флуоресценции. По данным гистологического исследования – глиобластома, WHO Grade IV.

В раннем послеоперационном периоде отмечается полный регресс мышечной слабости и частично гемигипестезии. По данным послеоперационной СКТ – интракраниальных осложнений не выявлено (Рисунок 62).

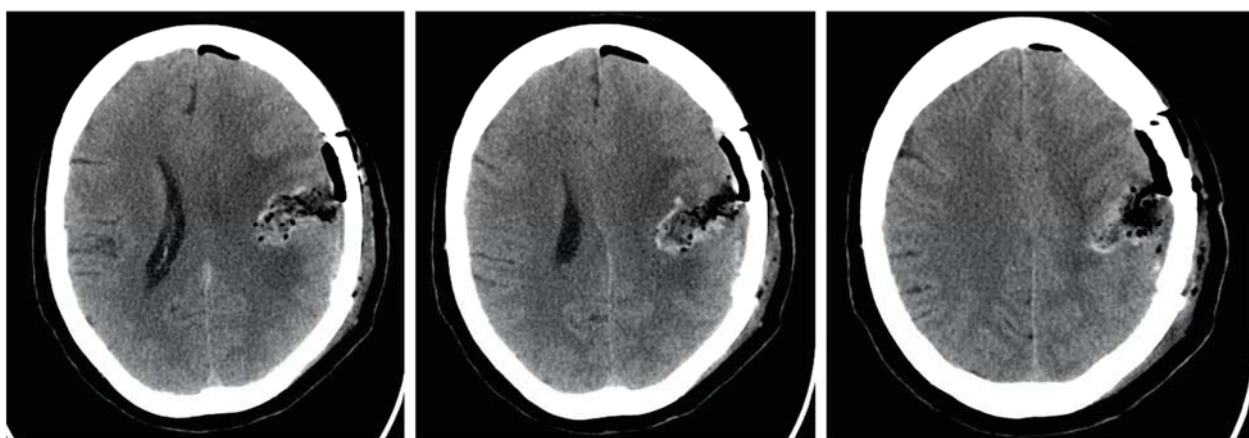


Рисунок 62 – СКТ головы после микрохирургического удаления глиобластомы левой теменной доли. Отмечается незначительная имбибиция кровью стенок ложа удаленной опухоли.

При контрольной МРТ объем резекции зоны накопления контраста составил 97,3%, объем резекции в режиме T2-FLAIR – 87,6%.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

На примере этих двух клинических наблюдений можно увидеть, что близкое расположение опухоли к КСТ не всегда является предиктором нарастания моторного дефицита, а при непродолжительном течении заболевания после операции может отмечаться значительное улучшение моторной функции. При этом данные трактографии показывают увеличение количества условных волокон в заинтересованном тракте и показателей ФА, что является прямым отражением функционального состояния КСТ.

Клиническое наблюдение №5

Пациент Н. 66 лет обратился в Центр нейрохирургии с жалобами на незначительную слабость в пальцах левой кисти и эпилептические приступы.

За год до обращения в Центр нейрохирургии впервые развился фокальный эпилептический приступ в виде слабости в левой кисти. Выполнил МРТ, однако тогда патологии по результатам исследования выявлено не было. Получал сосудистую терапию. Еще через 9 месяцев – генерализованный эпилептический приступ, повторно выполнил МРТ, выявившее объемное образование правой прецентральной извилины (Рисунок 63). Назначена кеппра по 500 мг 2 раза в сутки.

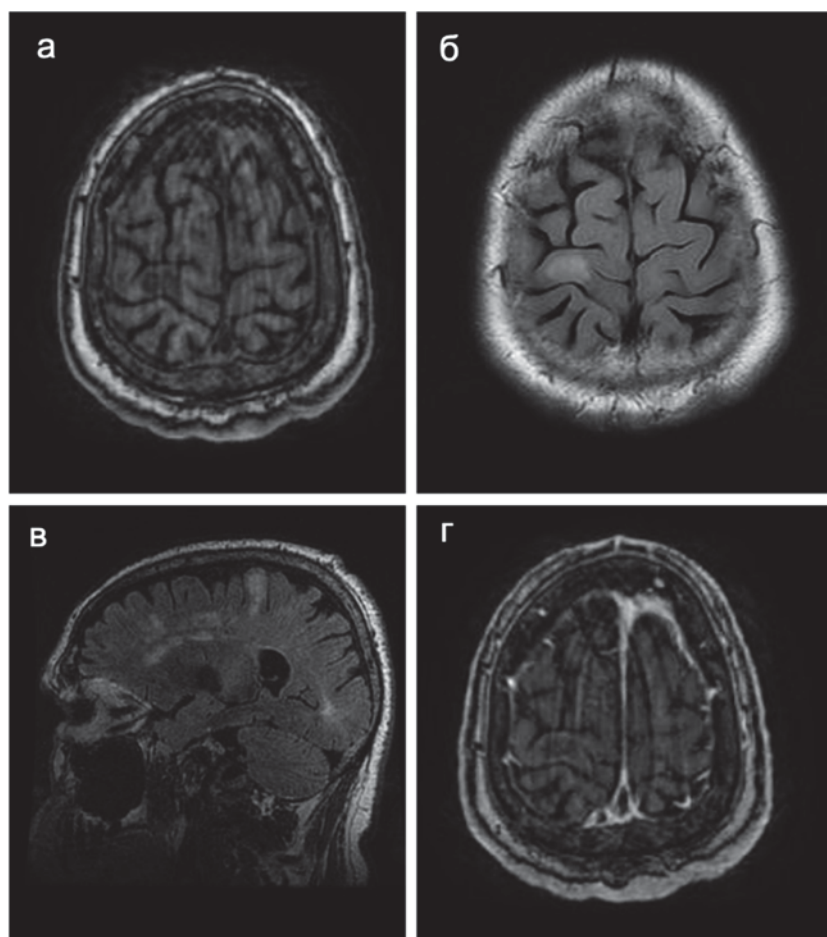


Рисунок 63 – МРТ до операции. Определяется внутримозговая опухоль правой лобной доли (прецентральной извилины), без масс-эффекта и накопления контрастного препарата:

- а – аксиальная проекция, FSPGR;
- б – аксиальная проекция, T2-FLAIR;
- в – сагиттальная проекция, T2-FLAIR,
- г – аксиальная проекция, T1 FSPGR+C.

На момент осмотра очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В условиях Центра нейрохирургии пациенту была выполнена фМРТ, ДТ-трактография. Данные исследования выявили непосредственную близость корковой зоны руки к опухоли и инфильтрацию опухолью волокон КСТ (Рисунок 64).

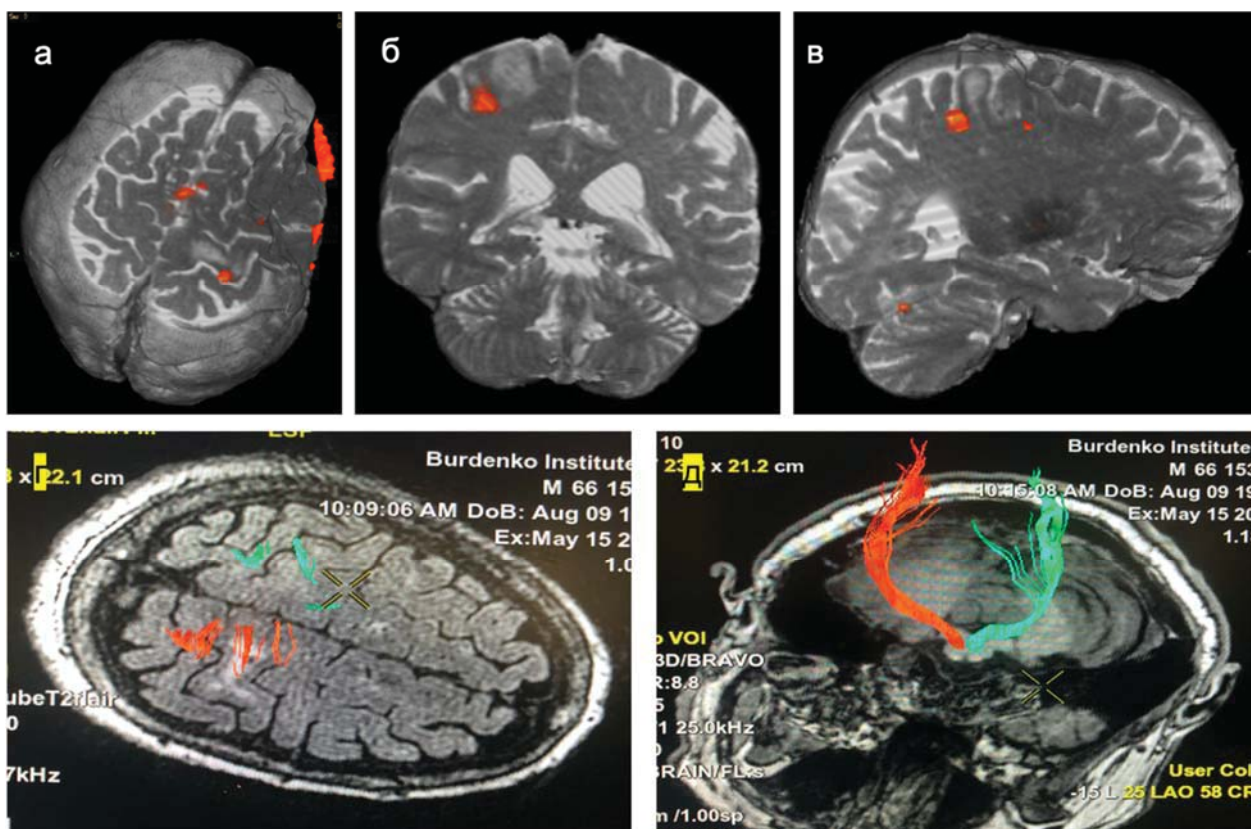


Рисунок 64 – Внутримозговая опухоль правой прецентральной извилины.

Тракт инфильтрирован опухолью, положение его и объем не изменены:

а-б – фМРТ с посторением моторной зоны руки, которая прилежит к непосредственно опухоли.

г-д – ДТ-трактография, реконструкция КСТ (правый (пораженный) – красный, левый (интактный) – зеленый), совмещено с T2-FLAIR.

Учитывая расположение опухоли непосредственно в двигательных центрах головного мозга, принято решение об открытой биопсии образования с обязательным нейрофизиологическим контролем.

Пациенту выполнена открытая биопсия опухоли правой прецентральной

извилины с применением нейрофизиологического мониторинга, флуоресцентной и УЗ-навигации. После вскрытия ТМО обнажена визуально измененная кора, однако в режиме BL-400 флуоресценции коры не получено. После предварительного биполярного картирования коры (моторных ответов не получено, корковая зона руки обнаружена вне пределов зоны дуротомии при более высокой силе тока в 39 мА), начато удаление опухоли (Рисунок 65). После кортикотомии получено розовое свечение, эти ткани взяты на биопсию. При удалении использовалась динамическая монополярная стимуляция, при силе тока в 6 мА получены моторные ответы с мышц руки высокой амплитуды.

Учитывая крайне высокий риск нарастания моторного дефицита после операции, а также получение моторных ответов резекция опухоли была прекращена, несмотря на стабильные ТК МВП. Согласно гистологическому исследованию установлен диагноз ганглиogliома, WHO Grade I.

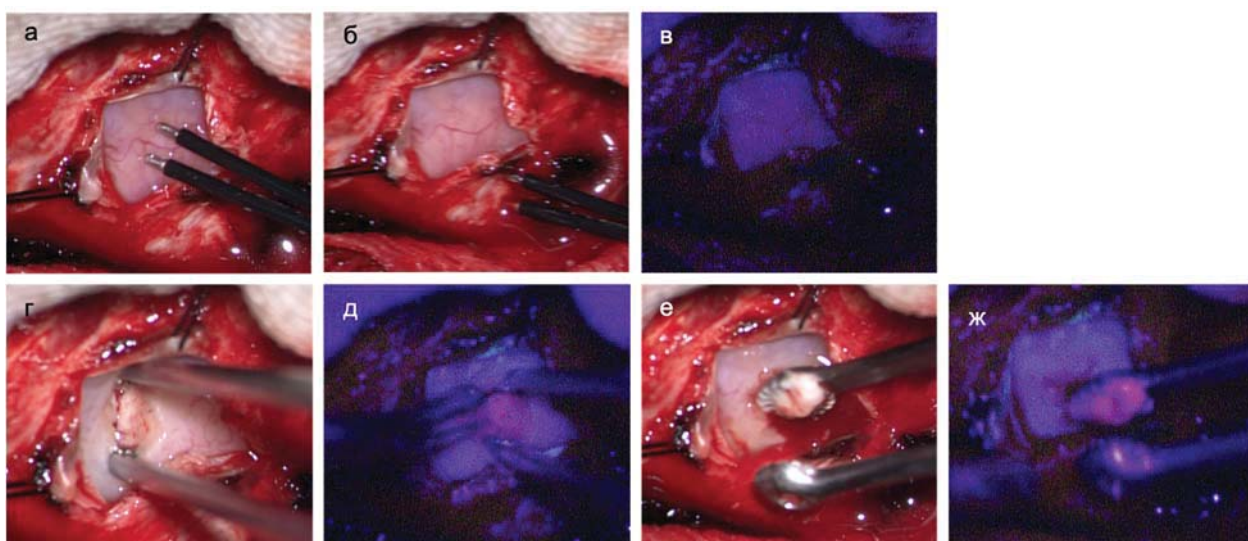


Рисунок 65 – Фотография, выполненная с помощью интраоперационного микроскопа:

- а – операционное поле в «белом» свете, при картировании коры моторных зон не выявлено;
- б – при картировании через ТМО, при более высоком токе (39 мА) выявлена зона руки (данные совпали с фМРТ);
- в – в режиме микроскопа BL-400 на коре участков свечения не выявлено;
- г-д – после кортикотомии на небольшой глубине (порядка 3 мм) обнаружена зона розового свечения в режиме BL-400, откуда и взята биопсия (е-ж).

В послеоперационном периоде объективного нарастания симптоматики не выявлено. По данным контрольной СКТ – послеоперационные изменения, интракраниальных осложнений не выявлено (Рисунок 66).

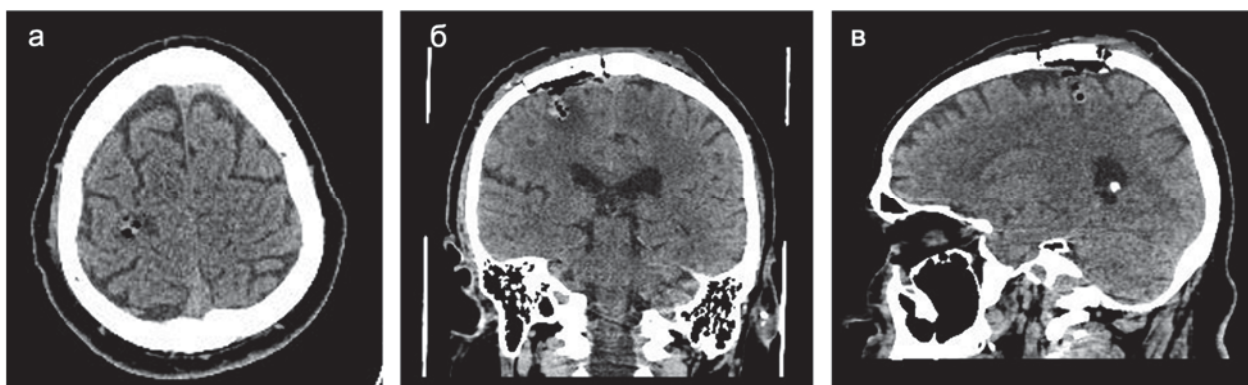


Рисунок 66 – Контрольная СКТ головы на следующие после операции сутки. Визуализируется небольших размеров послеоперационная полость, заполненная воздухом, геморрагических осложнений не выявлено:

а – аксиальная проекция;

б – фронтальная проекция;

в – сагиттальная проекция.

Пациент выписан на седьмые сутки после операции.

3.2 Анализ данных сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции (вторая группа)

На основании данных, полученных при исследовании второй группы пациентов, сделаны выводы относительно эффективности прямой субкортикальной монополярной и биполярной стимуляции.

Общая характеристика результатов исследования второй группы, включающая данные неврологического статуса до операции и после, основные результаты МРТ и МР-трактографии, параметров нейрофизиологического мониторинга представлена в таблице (ПРИЛОЖЕНИЕ К).

Характеристика МР-данных в группе до и после операции

Результаты анализа данных дооперационной МРТ в структурных режимах (T1, T2, T2-FLAIR, DWI, T1+C) и DTI

Оценка объема опухолей

В исследуемой группе пациентов накопление контрастного препарата стромой опухоли было отмечено в 24 наблюдениях (23 пациента с глиомами Grade III-IV и 1 больной с олигодендроглиомой). Для них объем опухоли посчитан отдельно в режиме T1+C и T2-FLAIR. В 6 наблюдениях накопления контрастного препарата отмечено не было, для них, соответственно, проведена волюметрия только в режиме T2-FLAIR.

Объем контрастируемой части опухоли по данным режима T1+C составил 24 см³ (min – 14,14 см³, max – 33,19 см³), а в режиме T2-FLAIR – 68 см³ (min – 19,48 см³, max – 112 см³).

Анализ данных трактографии

Реконструировать КСТ удалось во всех наблюдениях. В рамках данной группы пациентов оценивалось только тип взаимоотношения между опухолью и трактом и расстояние между зоной накопления контраста и КСТ в случае, если тракт не был инфильтрирован опухолью.

Из 30 наблюдений инфильтрация волокон КСТ отмечена в 14 наблюдениях, в 16 – тракт был смещен объемным процессом. Для данных 16 пациентов расстояние между опухолью и КСТ составило 0 мм (что являлось критерием включения в данную группу исследования).

Анализ данных фМРТ

фМРТ было проведено 14 больным (которым в ходе операции предполагалось использовать навигационную магнитную систему Fiagon). Визуализировать моторные зоны удалось в 13 из 14 наблюдений (в одном случае пациент неточно выполнял предложенные инструкции). Из них моторные зоны руки и ноги были определены для 10 пациентов, в 3 случаях удалось идентифицировать только зону руки.

Результаты анализа данных послеоперационной МРТ в структурных режимах (T1, T2, T2-FLAIR, DWI, T1+C)

МРТ после операции была проведена 10 пациентам (для 6 пациентов с глиомами Grade IV и 4 пациентов с глиомами Grade II).

Объем удаления глиом, по данным послеоперационной МРТ в режиме T1+C составил 100% у 5 пациента, 94% также у 1 больного. Для контрастнегативной части глиом по данным МРТ в режиме T2-FLAIR объем резекции был тотальным и субтотальным для 2 больных, в остальных 8 случаях объем резекции составил менее 70%.

Характеристика неврологического статуса в группе до операции

Всем пациентам данной группы был проведен стандартный неврологический осмотр за одни сутки до операции. У 11 больных был выявлен гемипарез до операции. Выраженность симптоматики варьировала от 3 до 4 баллов.

Изолированная мышечная слабость наблюдалась у 5 пациентов. В остальных 21 наблюдениях были выявлены общемозговая симптоматика (n=10), симптоматическая эпилепсия (n=8), негрубые когнитивные нарушения (n=5).

Характеристика нейрофизиологического мониторинга в группе

Динамика ТК МВП

Во время хирургии по данным нейрофизиологического мониторинга ТК МВП оставались стабильным у 10 пациентов, у 6 отмечалось временное снижение, и 14 больных не было восстановления ТК МВП к концу операции.

Анализ сравнительной поточечной субкортикальной моно- и биполярной стимуляции

В данной группе акцент сделан на анализ данных поточечной сравнительной стимуляции. Анализ проводился дважды у каждого пациента: при первом

появлении моторных ответов во время резекции опухоли (на отдалении от КСТ) и в ложе удаленной опухоли (в непосредственной близости от КСТ).

В ходе резекции опухоли, при проведении непрерывной монополярной стимуляции (кольцевидный электрод на корпусе вакуумного аспиратора) получено 56 точек, в которых зарегистрированы моторные ответы (от 1 до 3 точек на каждого пациента). В 18 точках моторные ответы были получены как при монополярной, так и при биполярной стимуляции, в оставшихся 38 только при монополярной стимуляции. Сила тока при монополярной стимуляции была в пределах 13-20 мА (в среднем 15 мА), при биполярной – 20-25 мА (в среднем 22 мА).

При проведении сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции в ложе удаленной опухоли у 30 пациентов выявлены 150 точек, в которых зарегистрированы моторные ответы. Число таких точек у каждого пациента варьировало от 2 до 8 (в среднем 5 точек). В 139 точках моторные ответы зарегистрированы как при монополярной, так и при биполярной стимуляции. В оставшихся 11 - только при монополярной.

Сила тока при монополярной стимуляции была в пределах 3-15 мА (в среднем 7,37 мА), при биполярной – 2,5-25 мА (в среднем 8,88 мА). Показатели пороговой силы тока подтверждают локализацию КСТ в непосредственной близости от места стимуляции (не далее 1 см). Подробную характеристику данных нейрофизиологического мониторинга см. Таблица 7.

Данная таблица демонстрирует близкие показатели силы тока и частоты моторных ответов при проведении сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции в ходе резекции опухоли и в ложе удаленной опухоли (т.е. в непосредственной близости от КСТ).

Таблица 7 – Основные данные сравнительной поточечной моно- и биполярной стимуляции на при первом появлении моторных ответов и в ложе удаленной опухоли (в непосредственной близости от КСТ)

Этап стимуляции	Количество точек при монополярной стимуляции	Количество точек при биполярной стимуляции	Средняя пороговая сила тока при монополярной стимуляции (мА)	Средняя пороговая сила тока при биполярной стимуляции (мА)
Стимуляция в ходе резекции	56	18	15	22
Стимуляция в ложе удаленной опухоли	150	139	7,37	8,88

Катамнез

Пациенты были осмотрены на следующие сутки после операции, через 7 дней, а пациенты с нарастанием моторного дефицита дополнительно еще через 3 месяца.

У 10 пациентов, т.е. 33,3%, было отмечено нарастание неврологического дефицита в раннем послеоперационном периоде (6 пациентов с глиомами Grade IV и 4 – с глиомами Grade III). При этом только у 4 пациентов (13%) отмечено развитие стойкого неврологического дефицита (3 пациента с глиомами Grade III и 1 с глиобластомой).

Статистический анализ

При проведении статистического анализа было показано, что при стимуляции в ходе резекции (т.е. на отдалении от КСТ (предположительно среднее расстояние более 1 см) моторные ответы достоверно чаще были получены с помощью метода монополярной стимуляции ($p < 0,05$). Что касается пороговой силы тока, то несмотря на небольшое количество наблюдений (считались только наблюдения с положительными моторными ответами), сила тока при монополярной стимуляции также была достоверно ниже ($p < 0,05$).

При стимуляции в ложе удаленной опухоли (в непосредственной близости от КСТ) не было выявлено статистически значимой разницы ни в пороговой силе тока (7,37 мА для монополярной стимуляции и 8,88 мА для биполярной; $p = 0,12$), ни по частоте положительных моторных ответов (64 против 57; $p = 0,1$).

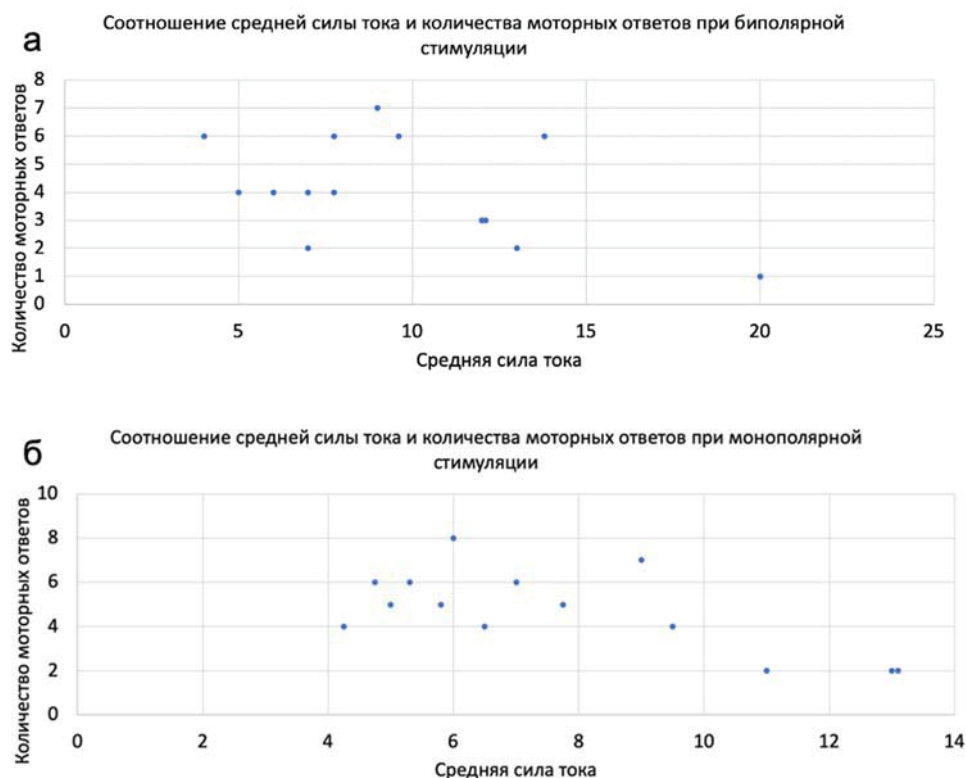


Рисунок 67 – Графическое изображение зависимости между средней пороговой силой тока и количеством моторных ответов при проведении ПСС, где каждая точка иллюстрирует одного пациента:

- а – для биполярной субкортикальной стимуляции,
- б – для монополярной субкортикальной стимуляции.

Также не было выявлено статистически значимой разницы по числу вовлекаемых в моторный ответ мышечных групп ($p=0,73$).

При этом была выявлена достоверно значимая связь между пороговой силой тока у пациента и количеством точек с положительными моторными ответами (чем ближе КСТ, тем ниже ток, и, соответственно, тем больше точек ($p = 0.01$) (Рисунок 67).

Таким образом, монополярная стимуляция представляется эффективным инструментом, выполняющим поисковую функцию, при этом она не уступает биполярной в возможности обнаружения КСТ при работе вблизи от последнего у пациентов с супратенториальными глиомами.

Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение №6

Пациент Ш. 68 лет, госпитализирован в Центр нейрохирургии с жалобами на нарастающую слабость и неловкость в правой руке, изменение почерка.

Впервые слабость и неловкость в правой руке ощутил около 2-х месяцев назад. В течение последнего месяца слабость в руке стала постоянной, стал испытывать трудности при письме и обращении со столовыми приборами. При выполнении МРТ головы выявляется крупных размеров опухоль левой теменной доли с фокальным накоплением контрастного препарата без выраженного масс-эффекта и перифокального отека, край опухоли нечеткий (Рисунок 68).

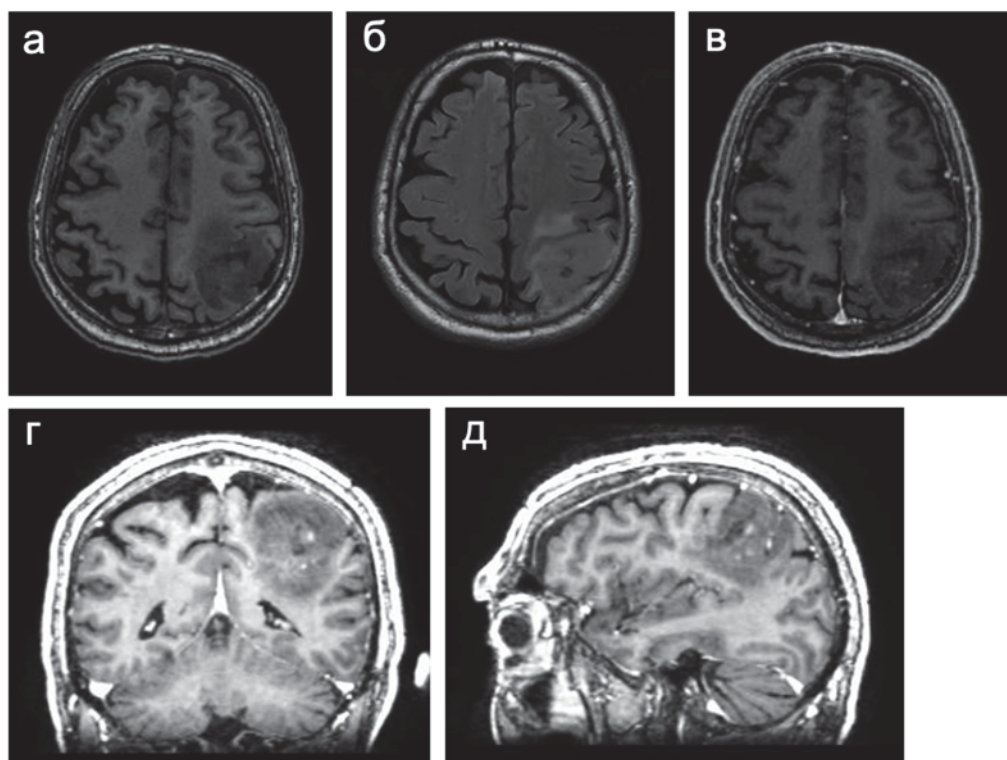


Рисунок 68 – МРТ до операции. Внутримозговая опухоль левой теменной доли, имеющая гетерогенное строение по данным режима T2-FLAIR, с фокусом накопления контрастного препарата небольших размеров и слабой интенсивности:

а-в – аксиальные проекции. а – T1; б – T2-FLAIR; в – T1+C; г – T1+C, фронтальная проекция; д – T1+C, сагиттальная проекция.

При первичном неврологическом осмотре отмечается снижение мышечной силы в правой руке до 4-х баллов. Согласно протоколу пациенту выполнены МРТ, ДТ-трактография с построением КСТ и фМРТ с определением моторных центров ноги и руки (Рисунок 69).

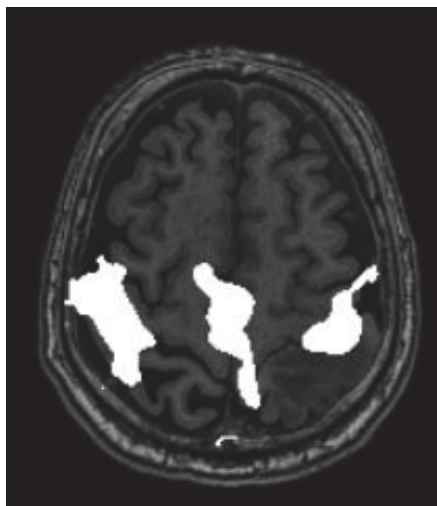


Рисунок 69 – Данные фМРТ до операции у пациента с внутримозговой опухолью левой теменной доли. Определены зоны руки и ноги (белые области), которые непосредственно (рука) прилежат к переднему краю опухоли.

Учитывая близость опухоли к моторным центрам головного мозга, пациенту проведено микрохирургическое удаление внутримозговой опухоли левой теменной области с использованием интраоперационной флуоресцентной микроскопии, нейрофизиологического мониторинга и магнитной навигационной системы FIAGON. После обнажения коры была проведена биполярная стимуляция, не выявившая моторных зон. Отмечалась фокальная флуоресценция, опухоль удалялась под контролем непрерывной монополярной стимуляции (кольцевой стимулятор, фиксированный на вакуумном аспираторе). В ходе резекции было отмечено появление моторных ответов при монополярной стимуляции в 2-х точках (пороговая сила 15 мА). При стимуляции в данных точках с помощью биполярного зонда – моторные ответы не зарегистрированы. Удаление опухоли продолжено. При стимуляции в ложе удаленной опухоли выявлено 5 точек с моторным ответом. Каждая точка была маркирована с помощью цифры. Повторно в этих же точках проведена биполярная стимуляция. Сила тока варьировала от 2 до 15 мА. Для монополярной стимуляции средняя сила тока составила 5,8 мА, а для биполярной 7,75 мА (Рисунок 70). Опухоль удалена в пределах видимо неизменной ткани. По данным гистологического исследования - анапластическая олигодендроглиома, IDH1-мутантная, WHO Grade III. Методом

флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлена кооперативная делеция 1p19q.

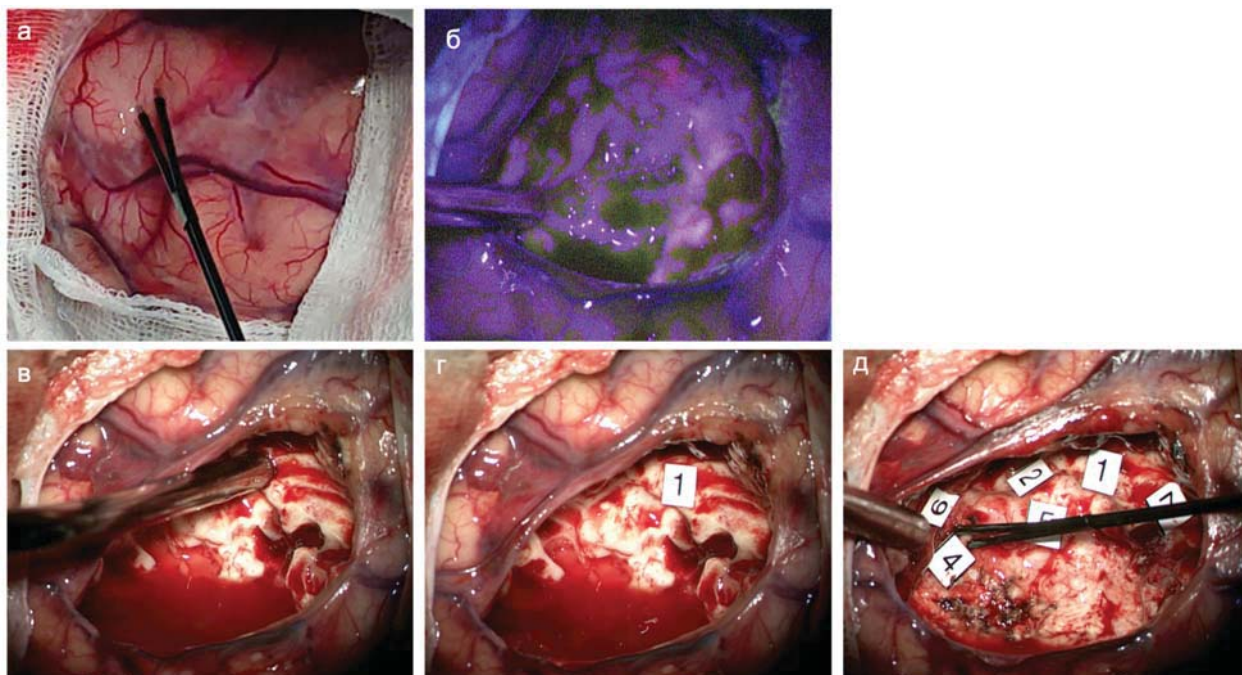


Рисунок 70 – Фотографии с интраоперационного микроскопа процесса удаления и поточечной сравнительной стимуляции в ложе удаленной опухоли:

а – биполярная стимуляция коры для выявления корковых моторных зон (не обнаружены, данные не совпали с предоперационной фМРТ);

б – ложе удаленной опухоли, использован режим VL-400 для определения остатков опухолевой ткани, обнаружена зона розового свечения на передней стенке ложа (удаленный впоследствии);

в-д – этапы поточечной сравнительной моно- и биполярной стимуляции (в – монополярная стимуляция с корпуса вакуумного аспиратора, д – точки, в которых получен положительный моторный ответ маркируются с помощью стерильной цифры,

д – цифры постепенно удаляются, стимуляция в этих точках проводится повторно с помощью зонда для биполярной стимуляции.

Сразу после операции отмечалось нарастание мышечной слабости до гемиплегии, появились когнитивные нарушения. По данным контрольной СКТ отмечается зона послеоперационных изменений в левой теменной области, с геморрагическим пропитыванием в зоне резекции, перифокальным отеком по

передне-медиальному краю резекции (Рисунок 71).

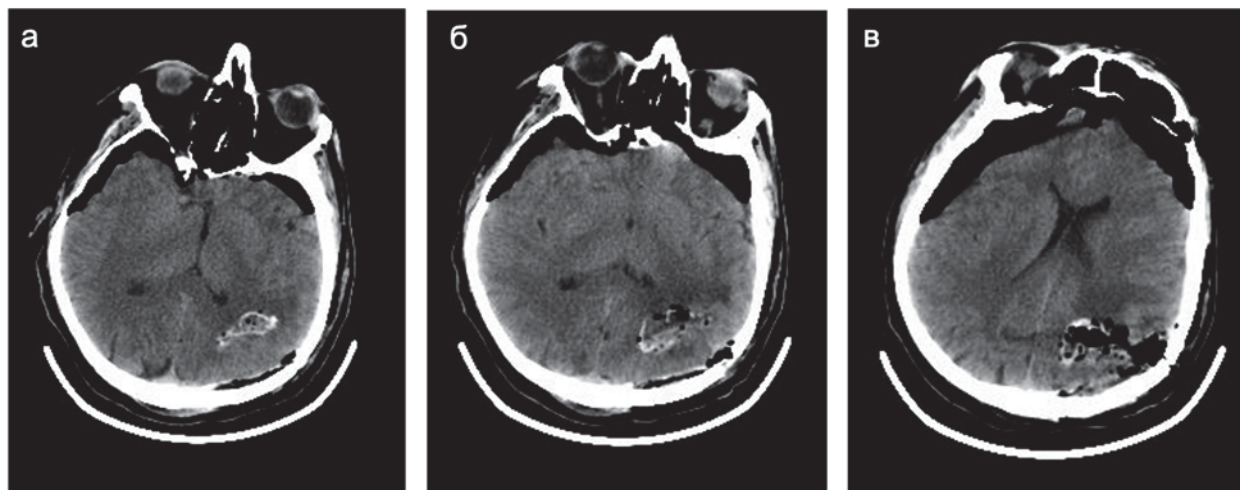


Рисунок 71 – СКТ головы сразу у пациента после микрохирургического удаления анапластической олигодендроглиомы левой теменной доли, аксиальные проекции. Отмечается геморрагическое пропитывание перифокальной мозговой ткани, пневмоцефалия.

По данным МРТ, выполненной в первые сутки после операции, определяются типичные изменения, очагов ишемии нет. Объем удаления опухоли – 100% (Рисунок 72).

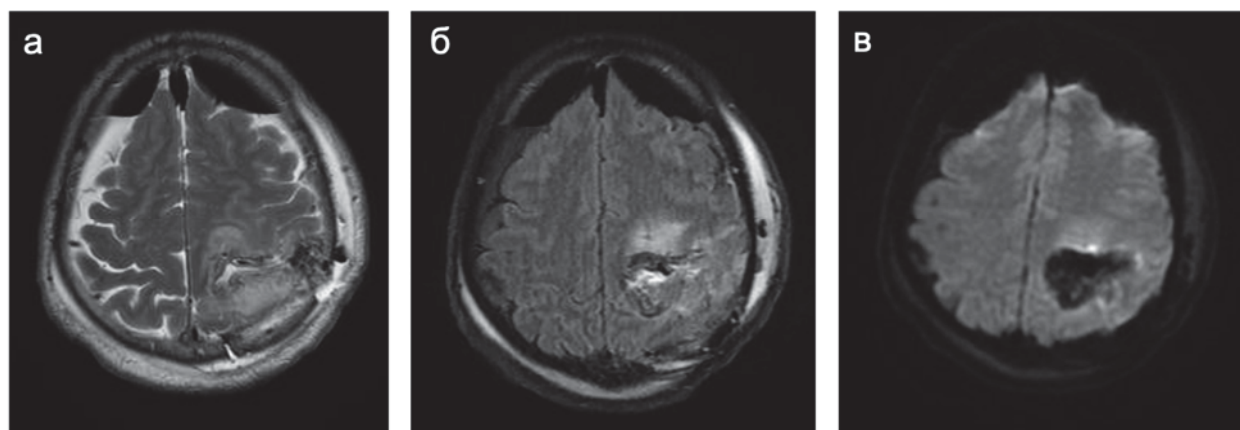


Рисунок 72 – МРТ на следующие сутки после операции у пациента после микрохирургического удаления анапластической олигодендроглиомы левой теменной доли, аксиальные проекции. а – T2; б – T2-FLAIR; в – DWI.

На фоне проводимой противоотечной терапии, реабилитационных мероприятий состояние пациента с положительной динамикой (мышечная сила

наросла до 3-4 баллов). На третьи сутки пациент вертикализован (может стоять с поддержкой).

Клиническое наблюдение №7

Пациент М., 59 лет госпитализирован в Центр нейрохирургии с жалобами на слабость, неловкость и онемение в левых конечностях.

Данные жалобы возникли около 2-х месяцев назад и постепенно нарастали, что послужило поводом для выполнения МРТ головного мозга с в/в контрастированием, которая выявила объемное образование правой теменной доли с умеренным перифокальным отеком (Рисунок 73).

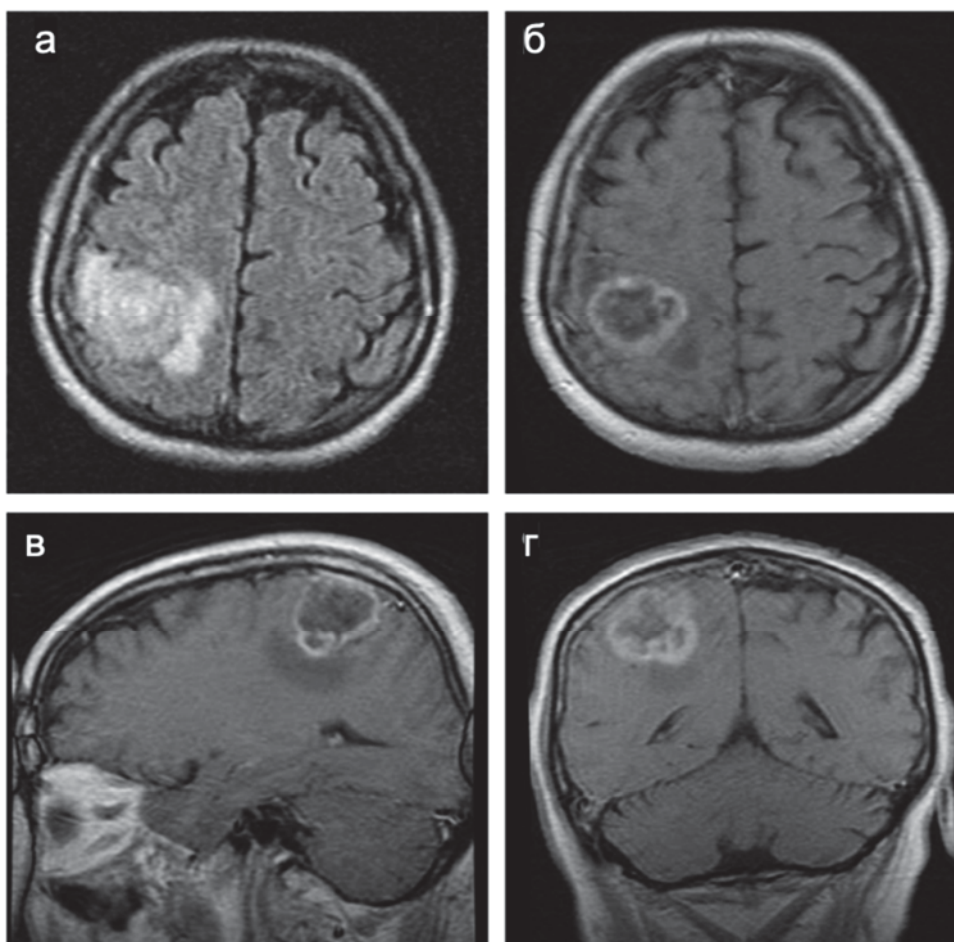


Рисунок 73 – МРТ до операции. Внутримозговая опухоль правой теменной доли, прилегающая к прецентральной извилине. Опухоль кольцевидно накапливает контрастный препарат и окружена небольшой зоной отека/инфильтрации:

- а – аксиальная проекция, T2-FLAIR,
 б – аксиальная проекция, T1+C, в – сагиттальная проекция, T1+C;
 г – фронтальная проекция, T1+C.

При неврологическом осмотре на момент госпитализации у пациента отмечались гипестезия и снижение мышечной силы в левых конечностях до 4-х баллов. Учитывая локализацию процесса и клиническую картину заболевания, в качестве предоперационной подготовки пациенту были проведены фМРТ с визуализацией моторных зон и МР-трактография с построением КСТ (Рисунок 74).

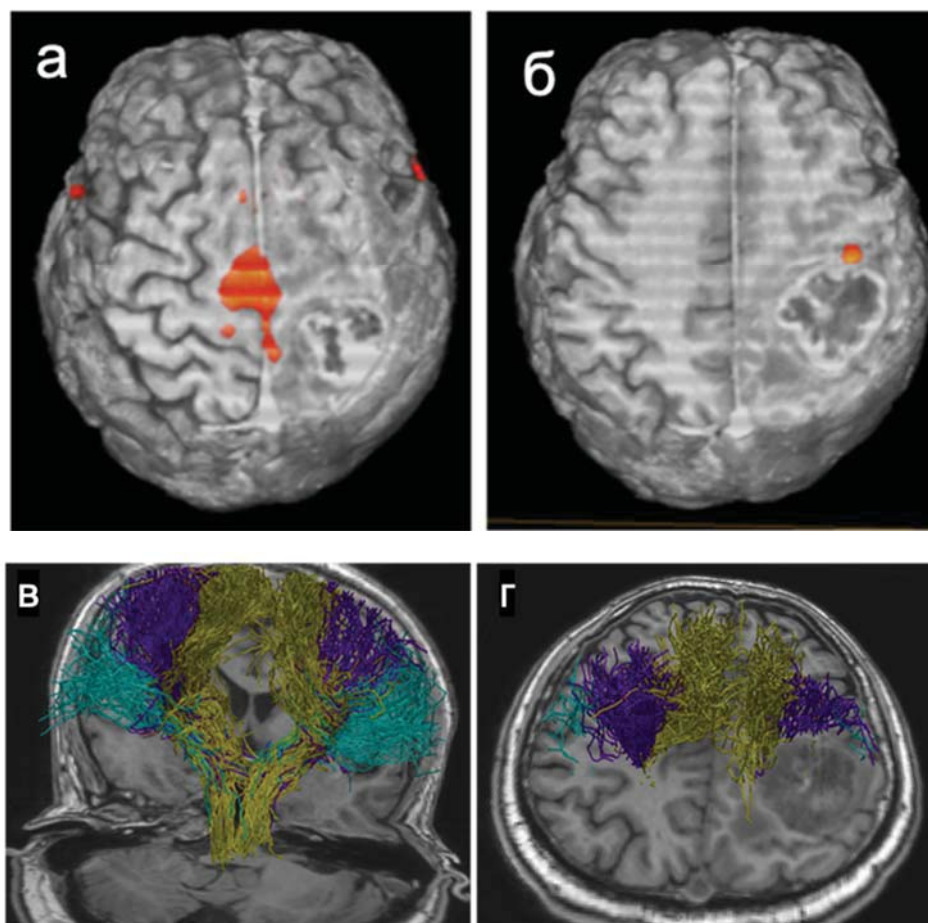


Рисунок 74 – МРТ у пациента с внутримозговой опухолью правой теменной доли. Волокна КСТ прилегают к медиальному и переднему краям опухоли:

а,б – данные фМРТ; а – оранжевым цветом обозначена корковая зона ноги, располагающаяся кнутри и на некотором отдалении от медиальной границы опухоли;

б – представлена зона руки, прилегающая к переднему краю опухоли;

в,г – данные МР-трактографии (CSD HARDI), использованный алгоритм построения позволил построить и разделить волокна КСТ, иннервирующие ногу (горчичный цвет), руку (фиолетовый), лицо (зеленый).

В связи с непосредственной близостью опухоли к моторным центрам головного мозга запланировано проведение операции с обязательным нейрофизиологическим мониторингом, включающим динамику ТК МВП, прямую кортикальную и субкортикальную моно- и биполярную стимуляцию), и магнитной интраоперационной навигационной системой FIAGON. Для использования последней, данные фМРТ, МР-трактографии и структурной МРТ были корегестированы в едином файле (Рисунок 75)

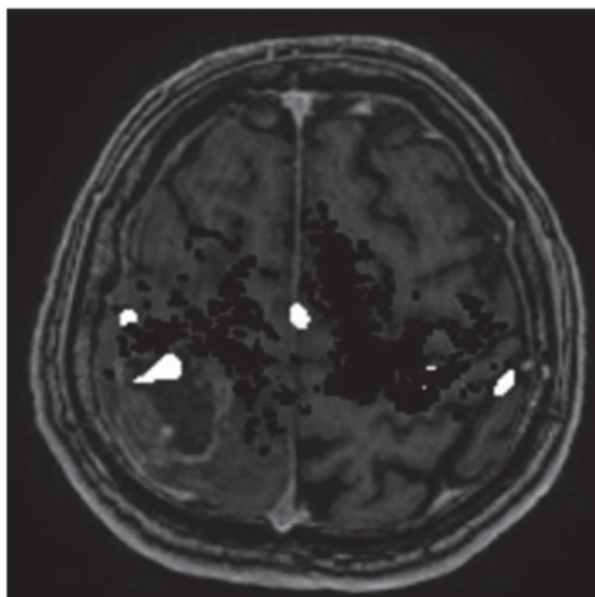


Рисунок 75 – МРТ у пациента с внутримозговой опухоль правой теменной доли, кольцевидно накапливающей контрастный препарат, аксиальная проекция. Пример корегистрированных данных для навигационной системы, включающих структурную МРТ в режиме T1+C, фМРТ (моторные зоны коры изображены белым цветом, моторная зона руки прилежит к опухоли) и МР-трактографии (волокна тракта изображены черными точками).

Для демаркации границ опухоли также использовалась флуоресцентная навигация (препарат «Аласенс»). Опухолевая ткань светилась ярко розовым цветом (Рисунок 76).

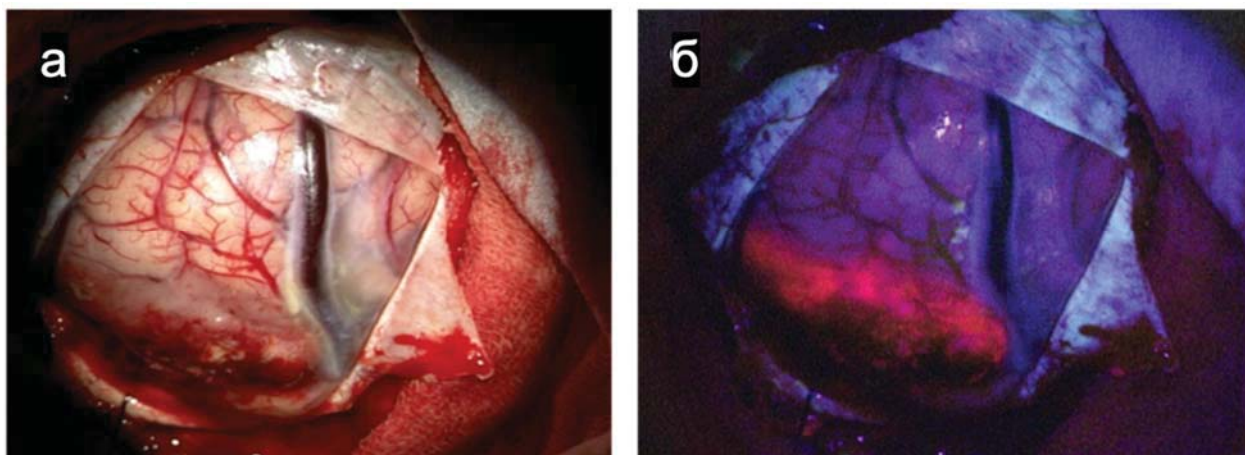


Рисунок 76 – Фотография с интраоперационного микроскопа; а – кора, инфильтрированная опухолевой тканью в «белом» свете; б – ярко розовое свечение опухоли в режиме BL-400.

Данному пациенту проводилась поточечная сравнительная моно- и биполярная стимуляция, в ходе которой получено 4 точки с моторными ответами в ложе удаленной опухоли (Рисунок 77). Параметры стимуляции в данных точках следующие – для монополярной стимуляции сила тока составила в т.7 – 5-6 мА (кость), т.6 – 5 мА (кость), т.9 – 3-4 мА (плечо), т.8 – 4 мА (кость); для биполярной – в т.7 – 6,5 мА (кость), т.6 – 14 мА (кость), т.9 – 3-4 мА (плечо), т.8 – 2,5 мА (кость). Таким образом ответы были получены во всех точках как при моно-, так и при биполярной стимуляции, вовлекаемые в ответ мышцы также были идентичны. Пороговая сила тока составила 3 мА для монополярной стимуляции и 2,5 мА – для биполярной. Опухоль удалена в пределах макроскопически неизменной мозговой ткани. По данным гистологического исследования – глиома Grade IV.

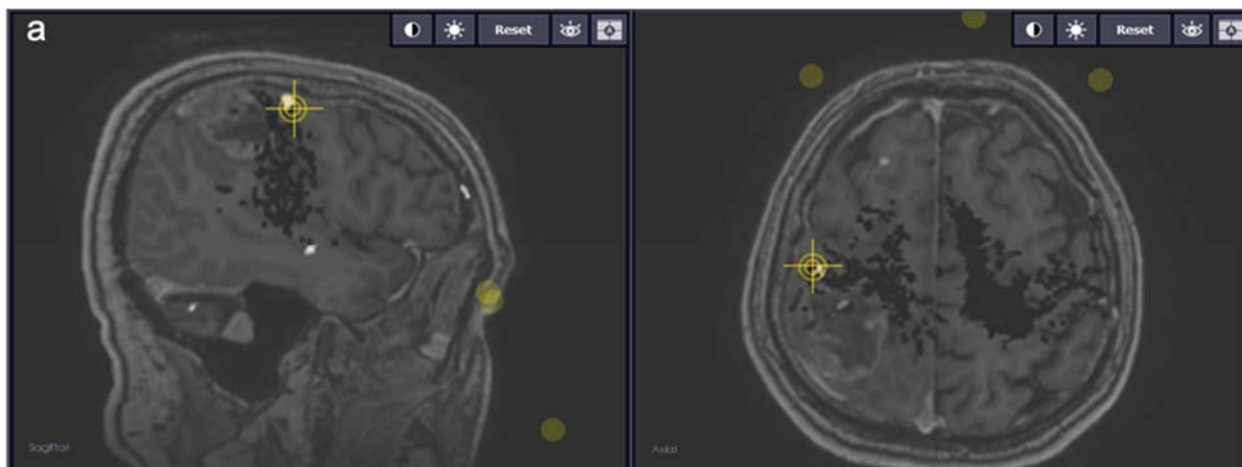


Рисунок 77 – Фотография монитора навигационной системы FIAGON во время проведения стимуляции. С помощью маркера зафиксирована точка, в которой получен моторный ответ, в операционной ране данная точка маркировалась с помощью стерильной цифры.

В раннем послеоперационном периоде отмечалось транзиторное нарастание мышечной слабости до 2-3 баллов (преимущественно в руке) с практически полным восстановлением до исходного уровня к моменту выписки.

По данным контрольной СКТ сразу после операции интракраниальных осложнений не выявлено, по данным контрольной МРТ, выполненной на следующие сутки, – тотальное удаление контрастируемой части опухоли (Рисунок 78).

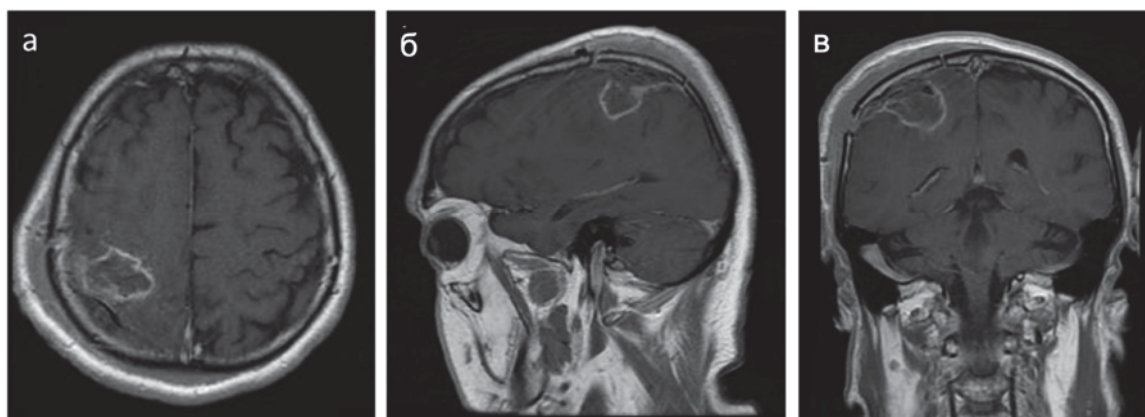


Рисунок 78 – контрольная МРТ у пациента после микрохирургического удаления глиобластомы правой теменной доли, режим T1+C:

- а – аксиальная проекция;
- б – сагиттальная проекция;
- в – фронтальная проекция.

Как продемонстрировано в двух клинических наблюдениях, значимой разницы ни по количеству моторных ответов, ни по пороговой силе тока для моно- и биполярной стимуляции не выявляется.

3.3 Создание нейронной сети, способной прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде

На основании данных, полученных при исследовании третьей группы пациентов, обучена НС, способная прогнозировать риск нарастания моторного дефицита после микрохирургического удаления супратенториальных глиальных опухолей по данным предоперационной МРТ.

Общая характеристика результатов исследования третьей группы, включающая количество пациентов с нарастанием пареза после операции, количество срезов в режиме T2-FLAIR, использованных для обучения сети, представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика данных, использованных для обучения нейронной сети, способной прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в раннем послеоперационном периоде у пациентов с супратенториальными глиомами

Общее количество пациентов (чел.)	527
Пациенты с нарастанием моторного дефицита в раннем послеоперационном периоде (чел., %)	75 (14,3)
Количество срезов в режиме T2-FLAIR, на которых представлена опухоль	7 378
Количество срезов в режиме T2-FLAIR, к которым привязан факт нарастания мышечной слабости после операции	1 110

Результаты анализа динамики моторного статуса в раннем послеоперационном периоде

С помощью полуавтоматического алгоритма анализа историй болезни, подробно описанного в главе 2, наличие моторного дефицита до операции было выявлено у 23% из 527 пациентов и его нарастание в раннем послеоперационном периоде у 14,3%.

Результаты анализа МР-данных, использованных для обучения ИНС

Для всех пациентов были отобраны дооперационные изображения в режиме T2-FLAIR, на которых визуализируется опухоль.

Всего из 15 810 срезов в режиме T2-FLAIR было отобрано 7 378 срезов с наличием опухоли.

Размеченные срезы были конвертированы из формата DICOM в формат png.

Каждому изображению были присвоены данные о наличии или отсутствии нарастания пирамидной симптоматики в раннем послеоперационном периоде.

В связи с относительно малым количеством наблюдений, был использован альтернативный метод обогащения выборки методом зашумления при помощи состязательных примеров. Суть данного обогащения заключается в наложении поверх исходного изображения определенным образом построенного шума, который не меняет визуальное восприятие, но полностью изменяет результат работы ИНС. Таким образом удалось увеличить объем материала для обучения ИНС втрое.

Обучение нейронной сети

Срезы, с наличием информации о наличии или отсутствии нарастания пареза в послеоперационном периоде составили набор данных, использованный для обучения ИНС.

Модель

В ходе работы над проектом была разработана собственная архитектура искусственной нейронной сети (ИНС) Shallow (Рисунок 79), а также были проведены эксперименты с использованием популярных, предобученных на

наборе данных ImageNet ИНС, таких как VGG16, VGG19, Inception v3 с последующим их до обучением на данных МРТ.

Описание собственной архитектуры сверточной ИНС:

1. Входной слой, учитывающий двумерную топологию изображения и принимающий на вход нормализованное, черно-белое изображение размером 100×100 пикселей.

2. Сверточный слой, содержащий 32 фильтра с ядром свертки 3×3 .

3. Слой активации, использующий линейную ректификацию

$$f(x) = \max(0, x)$$

4. Слой субдискретизации. Размер уплотняемой группы признаков 2×2 .

5. Слой отключения случайных нейронов (используется только на этапе обучения).

6. Сверточный слой, содержащий 64 фильтра с ядром свертки 3×3 .

7. Слой активации, использующий линейную ректификацию

$$f(x) = \max(0, x)$$

8. Слой субдискретизации. Размер уплотняемой группы признаков 2×2 .

9. Слой отключения случайных нейронов (используется только на этапе обучения).

10. Сверточный слой, содержащий 128 фильтров с ядром свертки 3×3 .

11. Слой активации, использующий линейную ректификацию $f(x) = \max(0, x)$.

12. Слой субдискретизации. Размер уплотняемой группы признаков 2×2 .

13. Слой отключения случайных нейронов (используется только на этапе обучения).

14. Слой преобразования матрицы признаков в вектор.

15. Полносвязанный слой, состоящий из 128 искусственных нейронов.

16. Слой активации, использующий линейную ректификацию

$$f(x) = \max(0, x)$$

17. Полносвязанный слой, состоящий из 1 искусственного нейрона.

18. Слой активации, использующий сигмоидную функцию

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

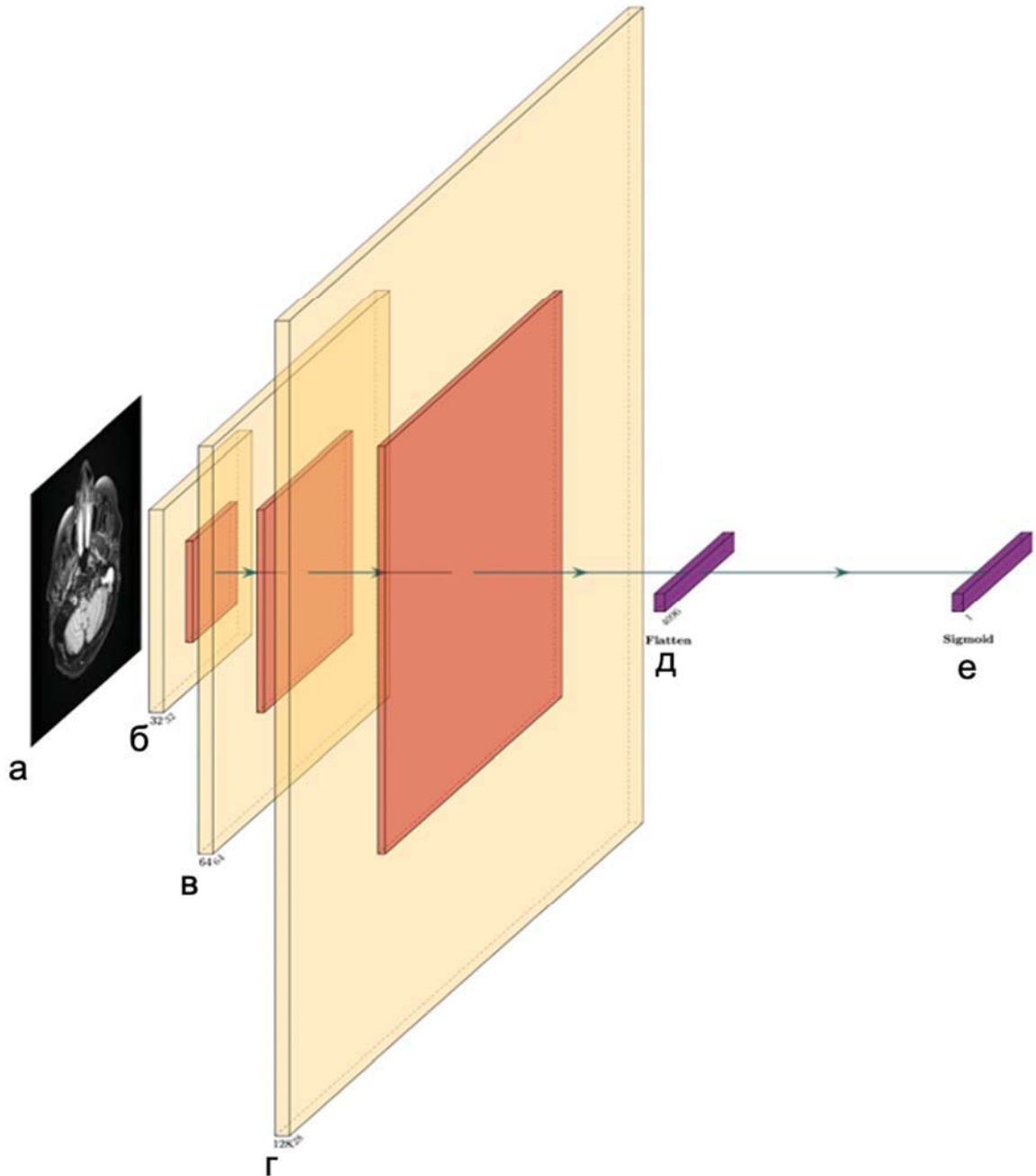


Рисунок 79 – Графическое изображение архитектуры разработанной НС,
где:

- а – МР-данные в режиме T2-FLAIR, конвертированные в формат png,
- б – сверточный слой, содержащий 32 фильтра с ядром свертки 3×3,
- в – сверточный слой, содержащий 64 фильтра с ядром свертки 3×3,
- г – сверточный слой, содержащий 128 фильтров с ядром свертки 3×3,
- д – слой преобразования матрицы признаков в вектор,
- е – слой активации, использующий сигмоидную функцию.

Для предотвращения переобучения модели, помимо отключения случайных

нейронов, применялась L2-регуляризация. Стоит отметить, что помимо вышеописанной архитектуры, были проведены эксперименты с использованием предобученных на наборе данных ImageNet ИНС, таких как VGG16, VGG19, Inception v3 с последующим их дообучением на данных МРТ.

Функция потерь.

В качестве функции потери была выбрана бинарная кросс-энтропия:

$$L(y, \hat{y}) = -y \log \hat{y} - (1 - y) \log(1 - \hat{y})$$

где y – класс, к которому принадлежит срез, \hat{y} – предсказанный класс.

Показатели качества.

В качестве показателей качества работы алгоритма, были выбраны следующие:

- Точность = $\frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN}$
- Чувствительность = $\frac{TP}{TP+FN}$
- Специфичность = $\frac{TN}{TN+FP}$
- $ROC\ AUC = \int_0^1 TPR\ dFPR$, где $TPR = \frac{TP}{TP+FN}$, $FPR = \frac{FP}{TN+FP}$
- $F1 = 2 \frac{Precision \times Recall}{Precision+Recall}$, где $Precision = \frac{TP}{TP+FP}$, $Recall = \frac{TP}{TP+FN}$

Где **TP** — истинно-положительное решение, **TN** — истинно-отрицательное решение, **FP** — ложноположительное решение, **FN** — ложноотрицательное решение.

Обучение и оценка качества.

Обучение модели и оценка качества проводились на компьютерном оборудовании со следующей спецификацией:

- Intel Core i9-9900KF CPU 3.6
- RAM 32Gb
- GPU NVIDIA 2080Ti 11Gb

В качестве базового фреймворка для разработки модели машинного обучения использовался TensorFlow 2.0.

Подготовленный набор данных был разбит на 3 части. 70% от общего

количества срезов было включено в тренировочный набор, 20% в валидационный и 10% в тестовый.

Получившиеся наборы данных сбалансированы по отношению к классовой принадлежности. Размер батча эмпирическим путем был выбран равным 64, количество эпох 70. В качестве оптимизатора использовался AdamOptimizer, а коэффициент скорости обучения был выбран как кусочно-постоянная функция с начальным значением 10^{-4} , уменьшающаяся динамически. После каждой эпохи выполнялась валидация модели на 10 батчах по 64 элемента из валидационного набора данных.

После обучения была проведена оценка качества модели в автоматическом режиме на тестовых данных. Затем модель была верифицирована вручную нейрохирургом, который использовал свой набор данных, состоящий из МРТ 50 пациентов (пациенты из первой группы), которые не были представлены в исходном наборе данных.

Метрики полученной НС

Разработанная в ходе эксперимента модель Shallow на тестовой выборке показала точность – 91%, чувствительность – 93%, специфичность – 89%, ROC AUC 91% и F1 91% в прогнозировании нарастания гемипарезов в раннем послеоперационном периоде у пациентов с супратенториальными глиомами головного мозга.

Клинические наблюдения

В данных клинических наблюдениях прогноз развития моторного дефицита с помощью НС осуществлялся только на основании МРТ в режиме T2-FLAIR (срезы, содержащие опухоль). Иной информации сети представлено не было. Все данные пациенты оперированы на базе 9-ого нейрохирургического отделения с применением флуоресцентной навигации, нейрофизиологического мониторинга.

Пациент Ш., сети предоставлены следующие изображения в режиме T2-FLAIR (Рисунок 80).

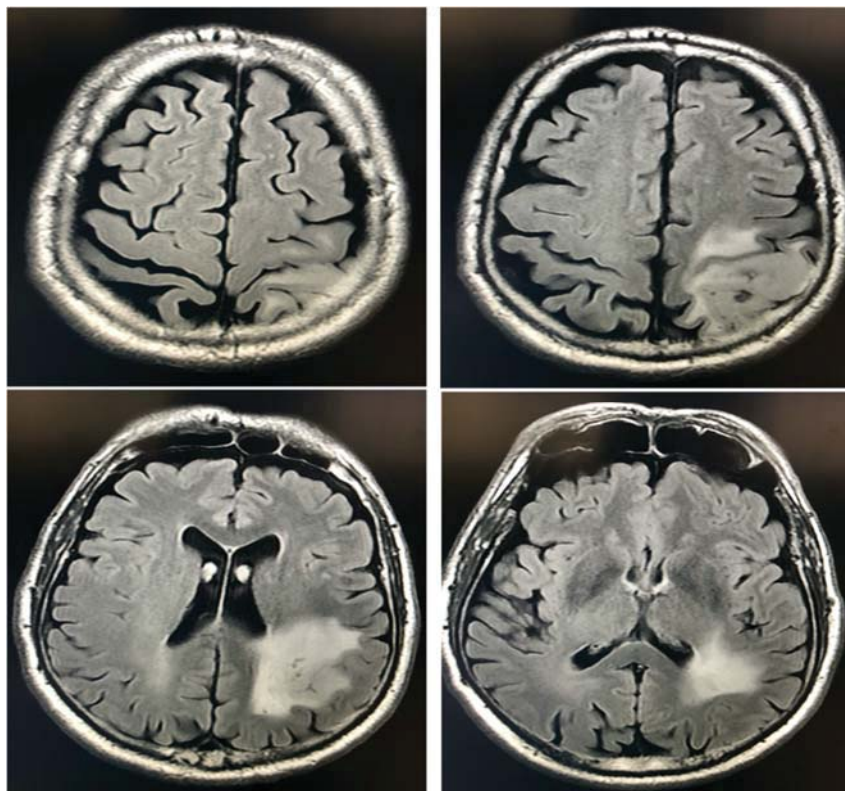


Рисунок 80 – МРТ в режиме T2-FLAIR пациента с внутримозговой опухолью левой теменной доли.

НС предсказала нарастание мышечной слабости в послеоперационном периоде с вероятностью 95%. В раннем послеоперационном периоде отмечено снижением мышечной силы в правых конечностях на 2 балла.

Пациент Б., сети предоставлены следующие изображения в режиме T2-FLAIR (Рисунок 81).

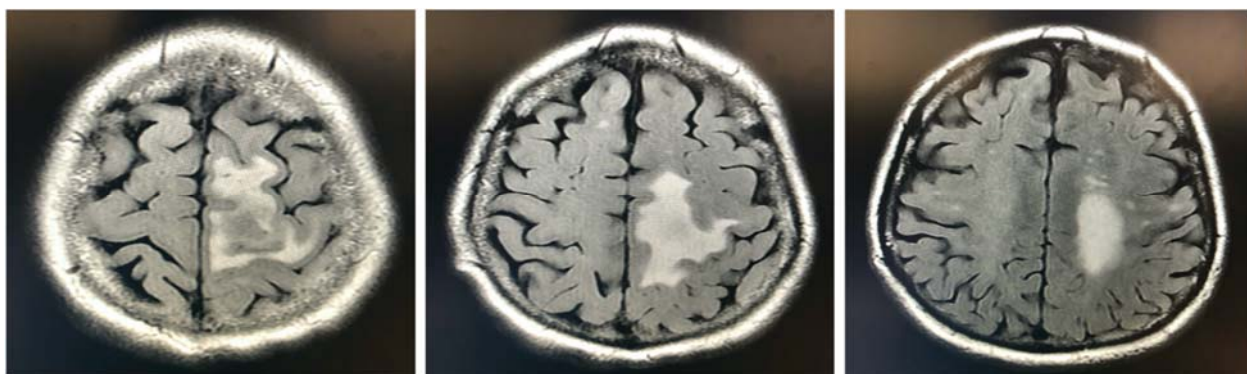


Рисунок 81 – МРТ в режиме T2-FLAIR пациента с внутримозговой опухолью левой лобной доли.

НС предсказала развитие пареза в послеоперационном периоде с вероятностью 99%. В раннем послеоперационном периоде у данного пациента также отмечено снижение мышечной силы на 2 балла в сравнении с исходным уровнем.

Пациентка С., сети предоставлены следующие изображения в режиме T2-FLAIR (Рисунок 82).

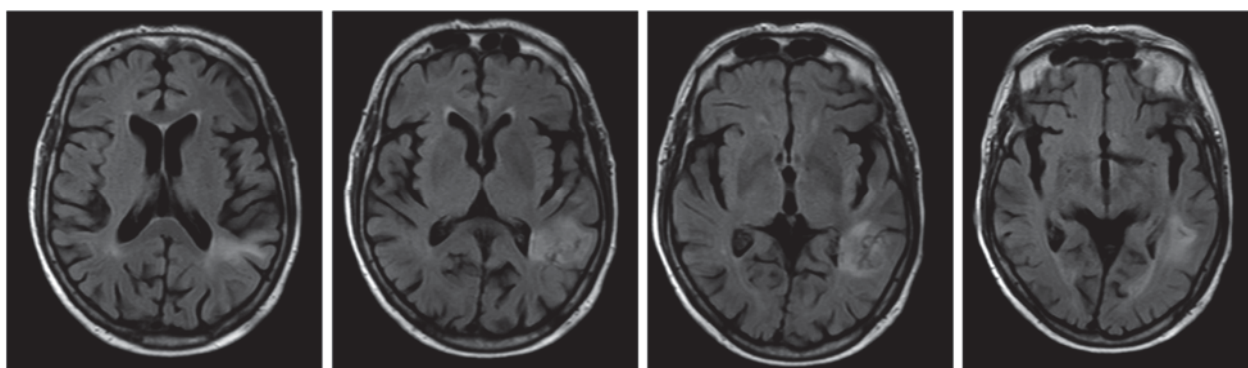


Рисунок 82 – МРТ в режиме T2-FLAIR пациента с внутримозговой опухолью левой теменно-височной области

НС предсказала развитие пареза в послеоперационном периоде с вероятностью 30%. У данной больной не отмечалось нарастания пирамидной симптоматики в послеоперационном периоде.

Пациентка Н., сети предоставлены следующие изображения в режиме T2-FLAIR (Рисунок 83).

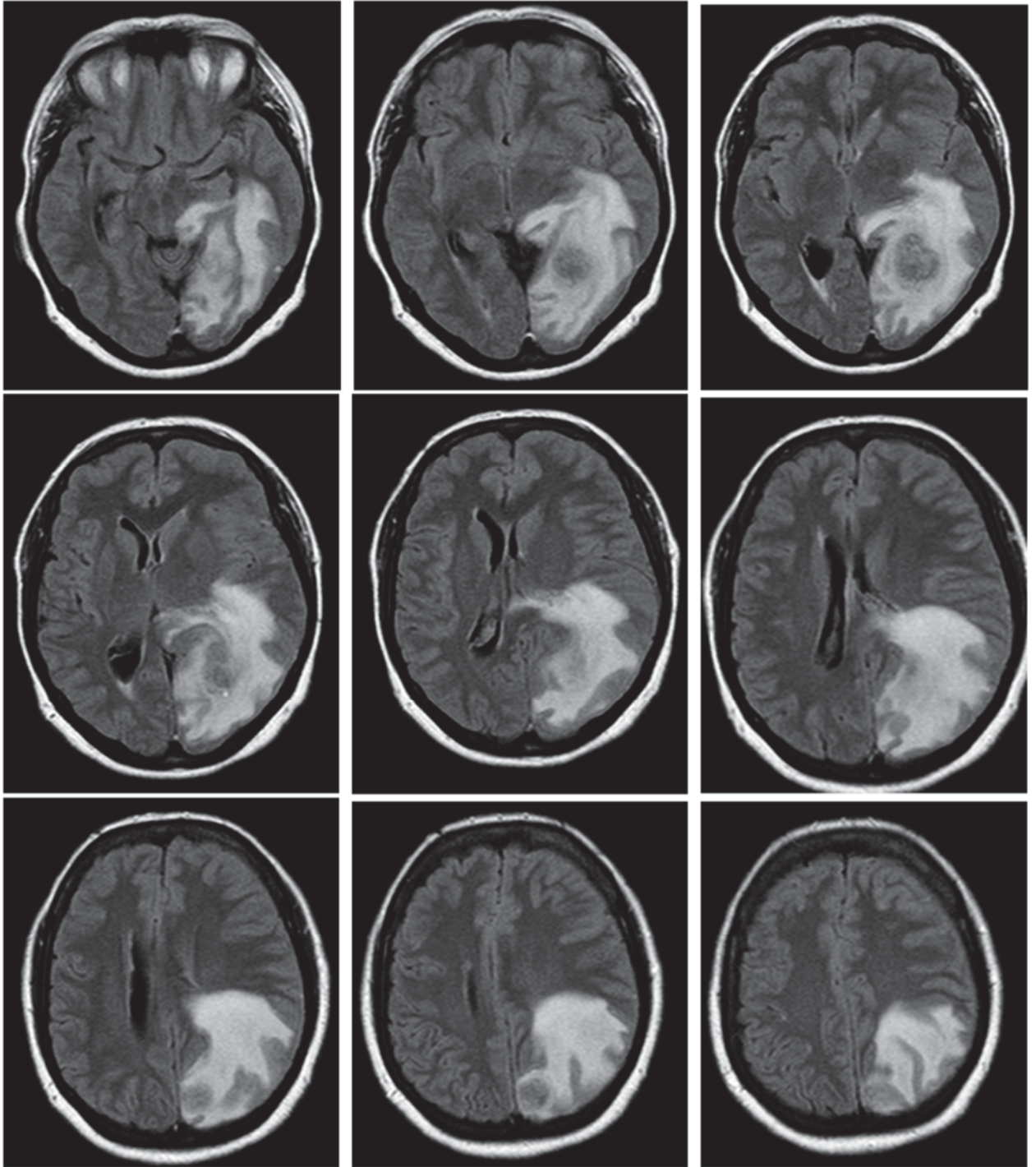


Рисунок 83 – МРТ в режиме T2-FLAIR пациентки с распространенной опухолью левого полушария

НС развитие пареза в послеоперационном периоде с вероятностью 90%. Однако у данной пациентки в послеоперационном периоде не отмечалось нарастания мышечной слабости.

Заключение

Общая характеристика выборки

В мировой литературе тема хирургии глиом функционально значимых зон головного мозга освещена достаточно широко. Многие опубликованные серии включают от 100 до 702 и более наблюдений [6, 17, 68, 128].

Наша серия, состоящая из 108 пациентов, не является самой внушительной по размеру. Однако, стоит отметить, что данные пациенты прооперированы за достаточно короткий срок (в течении пяти лет), в отличие от крупных зарубежных исследований, куда вошли больные, пролеченные в течение 20 лет [68]. Поэтому в изучаемой группе не было значимых отличий по хирургической технике.

Кроме того, в данной работе представлен детальный анализ данных предоперационной МР-трактографии для всех 108 больных, а для 65 пациентов МР-трактография выполнена в динамике после операции. Наиболее крупное исследование, включающее данные МР-трактографии в динамике, которое нам удалось найти включает 37 пациентов с глиомами моторных зон головного мозга [126].

Исходы хирургического лечения

Динамика моторного статуса в послеоперационном периоде

Что касается результатов хирургии относительно нарастания моторного дефицита и объема резекции при глиомах, расположенных вблизи моторных зон головного мозга, наша группа в целом соответствует данным других авторов и демонстрирует средние показатели. Транзиторный моторный дефицит после операции в нашей серии составил 17%, стойкий – 5,6%. По данным литературы эти показатели варьируют для транзиторного нарастания симптоматики от 0 до 60-96% [89, 119], а для стойкого от 0 до 16,5-47% [67, 108]. При этом в 11 (из 21 рассмотренной публикации) транзиторный моторный дефицит находился в диапазоне от 29% [101] до 37,5% [114], а стойкий – в диапазоне от 0% [117] до 7% [126] в 14 из 22 статей.

Также мы дополнительно выделили группу пациентов с наличием пареза до операции, у которых отмечалась положительная динамика моторного статуса в послеоперационном периоде. В нее вошло 10 (9,3%) 108 пациентов из всей группы, что составило 24% относительно пациентов, имевших двигательный дефицит до операции.

В рамках данного исследования нами было выделено несколько предикторов неблагоприятного неврологического исхода у данной группы пациентов. К основным можно отнести наличие инфильтрации КСТ в режиме T2-FLAIR, расстояние между контрастируемой частью опухоли по данным дооперационной МРТ, краем полости резекции по данным послеоперационной МРТ и КСТ менее 5,5 мм, факт наличия моторного ответа при прямой субкортикальной стимуляции, снижение или полная редукция ТК МВП в ходе операции.

В ряде работ также отмечается взаимосвязь указанных факторов с нарастанием моторного дефицита после операции. Так, например, Han et al. в исследовании, основанном на данных 702 пациентов, подтверждает более частое нарастание мышечной слабости после операции при обнаружении моторных проводящих путей в ходе операции при прямой стимуляции. Причем это актуально как для транзиторного (45% против 19%), так и для стойкого (12% против 3,2%) моторного дефицита [68]. Подобные результаты получил в своем исследовании и Carrabba. В его исследовании нарастание моторного дефицита наблюдалось у 59% пациентов, у которых в ходе операции КСТ был идентифицирован, и только в 10% случаев среди тех, у кого он обнаружен не был [44].

Другим часто обсуждаемым предиктором появления или аггравации мышечной слабости является стойкое снижение амплитуды (более 50%) или исчезновение ТК/кортикальных МВП. Значимость этого фактора подчеркивают в своих публикациях Rossetto [118], Rossi [119], Plans [108]. Последний из перечисленных авторов отмечает, что в случае полной редукции МВП риск развития стойкого неврологического дефицита составляет 85%, а сочетание пареза до операции, снижения МВП в ходе удаления и использование во время картирования низкой силы тока (ниже 3 мА) достоверно взаимосвязано с развитием

стойкого моторного дефицита [108]. Наличие мышечной слабости до операции относит к предикторам неблагоприятного исхода и Han [68], отмечая взаимосвязь данного фактора как с транзиторным (65% против 25%), так и со стойким моторным дефицитом (16% против 5,7%). В нашей работе, где у 39% исследуемых до операции был парез разной степени выраженности, такой взаимосвязи выявить не удалось. Напротив, у 10 больных было отмечено улучшение моторной функции. Во всех этих случаях были верифицированы глиомы Grade IV. Причину данного явления можно объяснить тем, что злокачественные глиомы, как правило смещают структуры вещества головного мозга, в отличие от медленно растущих доброкачественных глиом, которые включают в свою строму нормально функционирующие ткани головного мозга. Однако этот вопрос требует дальнейшего исследования, поскольку в ряде исследований отмечают, что стойкий неврологический дефицит имеет достоверную взаимосвязь с наличием злокачественной глиомы [68].

Что касается пороговой силы тока, то в нашем исследовании не удалось определить статистически значимой связи данного показателя с нарастанием моторного дефицита. Отчасти это обусловлено высокими пороговыми значениями силы тока у пациентов из рассматриваемой группы (в среднем 12 мА), отчасти с тем фактом, что у ряда пациентов парез развился вследствие ишемического, а не механического повреждения. Так у 3 из 6 пациентов со стойким неврологическим дефицитом были верифицированы очаги ишемии, расположенные в проекции КСТ, в режиме DWI при контрольной МРТ. Взаимосвязь между стойким неврологическим дефицитом и наличием ишемических осложнений по данным послеоперационной МРТ также отмечается в ряде публикаций [68, 89]. Если пренебречь возможностью развития пирамидной симптоматики вследствие дистантного повреждения с развитием ишемических осложнений, то можно неверно сдвинуть безопасную границу силы тока в большую сторону. При этом ряд авторов заявляет об отсутствии нарастания мышечной слабости в послеоперационном периоде даже при работе на очень низких пороговых значениях силы тока в 2-3 мА, особенно при условии стабильности

ТК/кортикальных МВП [129].

Объем резекции

Стоит отметить, что сопоставлять данные объема резекции опухолей, представленные в разных публикациях довольно сложно, поскольку авторы придерживаются разных критериев тотального, субтотального, частичного удаления [22]. Объем резекции для глиом, накапливающих контрастное вещество, в нашей работе рассчитывался отдельно в режиме T1+C (для контрастируемой части) и в режиме T2-FLAIR (для определения объема контрастнегативной зоны отека/инфильтрации). Данный подход отвечает современным взглядам и дает более полное представление о радикальности удаления глиальных опухолей. В исследовании Yan Michael Li (2015) был проведен анализ зависимости общей выживаемости пациентов с глиобластомами от объема резекции с учетом как зоны накопления контрастного вещества, так и контрастнегативных изменений в режиме T2-FLAIR [86]. В этой работе на большом клиническом материале (1299 пациентов) было показано, что удаление перифокальных тканей, соответствующих зоне отека/инфильтрации, положительно влияет на прогноз заболевания: общая выживаемость в группе с тотальным удалением контрастируемой части опухоли составила 15,5 месяцев, а в случае резекции – 53,21% и более зоны перифокальных изменений – 20,7 месяцев. Учитывая важность удаления контрастнегативной зоны отека/инфильтрации, некоторые авторы предлагают новую классификацию радикальности удаления, где под тотальным удалением опухоли подразумевается 100% удаление как зоны накопления контраста, так и зоны перифокальных изменений. Субтотальная резекция – удаление 100% зоны накопления контраста и не менее 53,2% зоны перифокальных изменений, резекция только зоны накопления контраста является частичной резекцией [19].

В нашей работе, включающей только опухоли, располагающиеся не далее 2-х см или инфильтрирующие моторную кору и КСТ, средний объем удаления злокачественных глиом в режиме T2-FLAIR составил 53,8% (от 0 до 100%). Этот показатель сопоставим с данными других авторов, так в публикации Jiun-lin Yan от 2016 года средний объем удаления неконтрастируемой части злокачественных

глиом колеблется в районе 59%, при этом только 22 из 31 пациента имели опухоли, локализующиеся вблизи или поражающие функционально значимые зоны головного мозга [148]. По данным Certo et al., объем удаления глиобластом в режиме T2-FLAIR варьирует в диапазоне от 69,8% до 100% и в среднем составляет 92,43% (в данной серии также только 46 образований из 68 находились в функционально значимых зонах). Схожие данные представляет в своей работе, основанной на анализе объема резекции глиальных опухолей супратенториальной локализации у 761 пациента, Molinaro et al от 2020 года [95]. В данной работе объем удаления контрастнегативной зоны также составил 54% (от 39% до 70%). При этом авторы также подчеркивают важность удаления контрастнегативной зоны для общей выживаемости пациентов. Так в группе пациентов с остаточным объемом контрастнегативной части опухоли более 5,4 мл средняя общая выживаемость составила 17,9 месяцев, а в случае остаточной части менее 5,4 мл – 31,7 месяцев.

В рамках настоящей работы мы провели анализ факторов, влияющих на объем резекции, оцененный как в режиме T1+C, так и в режиме T2-FLAIR. Было показано, что сила тока при прямой субкортикальной стимуляции достоверно влияет на объем удаления контрастнегативной части опухоли ($p=0,05$), кроме того имеется только тенденция к взаимосвязи между наличием инфильтрации КСТ и объемом резекции в режиме T2-FLAIR ($p=0,07$), в отличие от исследования Mato et al, который показал достоверную зависимость между объемом резекции и инфильтрацией КСТ ($p<0,0001$) [92].

Наличие этих зависимостей объясняет несколько худшие результаты в нашей группе, куда входили исключительно пациенты с объемными образованиями, располагающимися вблизи моторной коры и КСТ.

Объем резекции контрастируемой части опухоли в нашем исследовании в среднем составил 91,2% (от 20% до 100%), среди них тотальное и субтотальное удаление достигнуто у 77 % пациентов. Это также соответствует данным, предоставленным другими авторами, для опухолей, локализующихся вблизи моторных центров головного мозга, где тотальное и субтотальное удаление варьировало в диапазоне от 71% до 73% [102, 125, 128].

В данном случае, в отличие от резекции неконтрастируемой части опухоли, не было установлено корреляции между силой тока при прямой субкортикальной стимуляции и объемом резекции ($p=0,7$). Похожие результаты приводит Лахина Ю.С. в своей публикации от 2020 года, где говорится, что интраоперационный мониторинг необходим в случае удаления глиобластом, имеющих перифокальную зону отека/инфильтрации, в то время как резекция зоны накопления контраста проведения нейрофизиологического мониторинга не требует [20].

Причина этого феномена кроется в том, что контрастируемая часть глиобластомы, как правило, не содержит функционирующих структур головного мозга, а смещает их в зону отека/инфильтрации за счет своего быстрого роста [38]. В нашем исследовании только у одного из 52 пациентов с глиобластомами отмечалось построение волокон КСТ в зоне накопления контраста по данным МР-трактографии до операции.

В нашей работе было выявлено влияние наличия мутации IDH1 на объем удаления зоны накопления контраста ($p=0,013$). В тоже время в публикации Molinaro et al, где средний объем удаления контрастируемой части был сопоставим с нашими данными и составил 97%, такой взаимосвязи выявлено не было [95].

Безрецидивная и общая выживаемость

Полученные данные общей и безрецидивной выживаемости также были сопоставлены с данными литературы. В нашей серии оценивалась общая выживаемость в группе пациентов с глиобластомами, медиана которой составила 15,6 месяцев. О таких же показателях общей выживаемости заявляет в своей публикации, основанной на исследовании 46 пациентов с глиобластомами, Lu (медиана общей выживаемости – 16 месяцев) [87]. В его серию были включены пациенты с опухолями, распространяющиеся на функционально значимые зоны головного мозга как по данным режима T2-FLAIR, так и в режиме T1+C, что соответствует критериям включения и в наше исследование. Однако при более дифференцированном подходе было показано, что пациенты, у которых имеется вовлечение функционально значимой зоны в зону накопления контрастного препарата по данным МРТ, имели значительно меньшую продолжительность

общей выживаемости: 13 месяцев против 25. Несколько худшие результаты общей выживаемости представлены в работе Лахиной Ю.С. от 2020 года, основанной на серии из 59 больных с глиобластомами. Медиана общей выживаемости в данном исследовании варьировала от 11,3 месяцев до 7,6 месяцев (в подгруппе пациентов с распространением контрастнегативной части опухоли на функционально значимые зоны головного мозга) [19].

При этом медиана выживаемости у пациентов с супратенториальными глиобластомами вне функционально значимых центров головного мозга значительно выше. Данные общей выживаемости – 21 месяц приводит в своем исследовании, основанном на наблюдении за 80 пациентами с глиобластомами различной локализации, Zhong et al. [156]. При этом он отмечает в качестве факторов, влияющих на общую выживаемость возраст, состояние пациента по шкале Карновского и количество курсов TMZ. А при достижении высокой степени резекции опухоли и проведения адьювантной терапии, как в публикации Molinaro, общая выживаемость может достигать 31,7 месяцев [95].

Оценить безрецидивную выживаемость достаточно сложно, поскольку не все пациенты следуют рекомендациям врачей и выполняют контрольные исследования только при наступлении клинического ухудшения. В нашей серии медиана безрецидивной выживаемости для глиом Grade III составила 26,9 месяцев, а для глиобластом – 13,9 месяцев. В аналогичной работе Лахиной Ю.С. период безрецидивной выживаемости для глиобластом варьировал в диапазоне от 6,8 до 8,89 месяцев. В исследовании Lu, включившего только больных с глиобластомами функционально значимых зон, безрецидивная выживаемость составила 10 месяцев [87]. Для пациентов с глиобластомами любой локализации, включая функционально незначимые зоны, безрецидивная выживаемость составила 15 месяцев [156].

Методы идентификации КСТ

МР-трактография

Возможность МР-трактографии отражать реальную структуру белого

вещества головного мозга до сих пор остается спорным вопросом. Одним из способов его решить является сопоставление данных МР-трактографии и интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. С другой стороны, эта же методика помогает определить глубину распространения электрического тока в веществе мозга в зависимости от его силы. Но, по существу, это попытка решить уравнение с двумя неизвестными переменными, что требует прибегнуть к некоторым допущениям. Как правило допускают, что глубина распространения электрического тока подчиняется закону $1\text{mA}=1\text{ мм}$. В нашем исследовании не выявлено статистически значимой взаимосвязи между минимальной силой тока при субкортикальной стимуляции и расстоянием от края полости резекции до тракта по данным послеоперационной МР-трактографии ($p=0,09$).

Объяснить это можно тремя причинами: во-первых, тщательностью проведения нейрофизиологического мониторинга с охватом всей площади ложа удаленной опухоли. Во-вторых, достижением действительно минимальных значений силы тока при прямой субкортикальной стимуляции. В-третьих, послеоперационными изменениями в веществе головного мозга.

В нашем исследовании средняя сила тока при проведении субкортикальной стимуляции была достаточно высока – 12 мА. В тоже время, Ohue et al в своей работе на 32 пациентах показал хорошую корреляцию между расстоянием от края полости резекции до КСТ и силой тока. В его публикации минимальной силе тока при прямой субкортикальной высокочастотной биполярной стимуляции в 5, 10, 15 и 20 мА по данным послеоперационной ДТ-трактографии соответствовало расстояние в 5, 10,2, 15,3 и 20,5 мм [102]. Мнения о высокой корреляции между данными предоперационной МР-трактографии и прямой субкортикальной стимуляции придерживается и Vassal, однако в публикации не приведены точные числовые данные [140]. Высокая чувствительность и специфичность ДТ-трактографии (92,6% и 93,2%) при интраоперационном картировании КСТ демонстрируется в работе Zhu et al на 58 пациентах. В данной серии с помощью интраоперационной навигационной системы сопоставлялись данные предоперационной ДТ-трактографии и прямой биполярной субкортикальной

стимуляции, но зависимость между расстоянием до тракта и силой тока не определялась [154].

Способность МР-трактографии отражать функциональные и анатомические изменения КСТ является самостоятельным предметом для рассмотрения. В нашей серии мы получили интересную зависимость между наличием пареза до операции и показателями ФА: при наличии пареза ФА для тракта в целом, на уровне внутренней капсулы и на уровне моста и составили соответственно 0,51, 0,67 и 0,61 ($p=0,01$, $p=0,03$, $p=0,007$), а для пациентов без пареза и в интактном полушарии показатели ФА на данных уровнях – 0,53-0,54, 0,7-0,71, 0,64-0,66. В отечественной литературе есть ряд работ, которые изучали способность ДТ-трактографии отражать микроструктуру белого вещества головного мозга на основании анализа данных ФА. В них также отмечается снижение ФА при наличии патологии, однако они посвящены неопухолевым заболеваниям (шизофрения, болезнь Альцгеймера, эпилепсия, болезнь Паркинсона [9, 29]. В диссертации Захаровой Н.Е на соискание степени доктора медицинских наук также приводится подробный анализ данных ФА на разных уровнях у пациентов с ЧМТ. Отмечается достоверное снижение показателей ФА у пациентов с наличием пирамидной симптоматики и в контрольной группе. Кроме того, отмечается, что показатели ФА на уровне моста наиболее низкие (в сравнении с задним бедром внутренней капсулы и ножкой мозга), что обусловлено наличием на этом уровне поперечных волокон [12].

В нашей работе была предложена новая классификация типов взаимоотношения КСТ и опухоли с выделением 5 вариантов. В этой классификации отсутствует разрушенный тракт, поскольку возможности метода не позволяют подтвердить факт анатомического разобщения волокон.

Кроме того, нами было отмечено увеличение количества условных волокон на стороне поражения у пациентов с положительной динамикой моторного статуса после операции в среднем на 141% от исходного количества. Все это скорее характеризует чувствительность методики, однако какой-либо практической пользы не несет.

Нами была доказана возможность прогнозирования нарастания моторного

дефицита в послеоперационном периоде. Так наличие инфильтрации КСТ в режиме T2-FLAIR и расстояние между КСТ и зоной накопления контраста 5,4 мм и менее достоверно чаще ассоциировались с нарастанием моторного дефицита ($p=0,008$ и $p=0,0002$ соответственно). При этом у пациентов с расстоянием от тракта до контрастируемой части опухоли равным 15,9 мм нарастания симптоматики практически не наблюдалось. К подобным результатам пришел Sollman, в его работе двигательный дефицит не развивался у пациентов с расстоянием между опухолью и трактом более 12 мм. Он также отметил высокую прогностическую ценность метода [131].

Также в литературе достаточно часто поднимается вопрос о минимальном безопасном расстоянии, на котором необходимо остановить резекцию опухоли, дабы предотвратить нарастание моторного дефицита. Предлагаемый диапазон значений велик от 5 до 10 мм. В нашей работе, анализируя данные послеоперационной МР-трактографии и функциональных исходов, мы определили, что среднее расстояние от КСТ до края полости резекции у пациентов с нарастанием моторного дефицита составило 5,5 мм, а у пациентов без ухудшения – 15,2 мм ($p=0,003$).

Прямая субкортикальная стимуляция

Вопрос порогового значения силы тока, при котором следует остановить удаление опухоли во избежание нарастания неврологического дефицита также остается открытым. Ряд исследователей используют различную силу (2 до 10 мА) и амплитуду тока при прямой ЭС. Seidel et al. предлагают остановить резекцию опухоли при ответе на стимуляцию с силой тока 3 мА [128, 129]. Duffau также использует силу тока 2 мА и считает метод прямой ЭС безопасным, точным и надежным для идентификации проводящих путей [57, 58]. Gonzalez-Darder отмечает, что появление двигательного ответа при стимуляции с силой тока 3 мА является предиктором нарастания или появления моторного дефицита [67]. В целом, по данным литературы, используют силу тока от 1 мА до 20 мА при биполярной и от 0,5 мА до 30 мА при монополярной ЭС. В рамках проведенной

нами работы, как было отмечено выше, не выявлена зависимость между пороговой силой тока и нарастанием или появлением неврологического дефицита после операции ($p=0,3$).

При этом была выявлена достоверно значимая связь между пороговой силой тока у пациента и количеством точек с положительными моторными ответами (чем ниже ток, тем больше точек ($p=0,01$), что может свидетельствовать об анатомической близости КСТ).

Также в рамках данной работы нами был проведен сравнительный анализ монополярной и биполярной электрической стимуляции у пациентов с супратенториальными объемными образованиями головного мозга, прилежащими к кортикоспинальному тракту и моторной коре, по таким параметрам как минимальная пороговая сила тока, частота положительных моторных ответов и количество вовлекаемых групп мышц. Как уже говорилось ранее, среди нейрохирургов есть приверженцы каждого из методов. Так, например, Shucht, Shiban и Raabe предпочитают монополярную субкортикальную стимуляцию, а Berger, Rolland – биполярную, указывая среди преимуществ последней высокую точность, что позволяет достичь большей радикальности операции [42, 117].

Отличительной особенностью нашей работы по сравнению двух методик прямой субкортикальной стимуляции от уже имеющихся в литературе является тот факт, что сравнение проводили в абсолютно одинаковых точках, то есть в одинаковых условиях. По нашим данным не было выявлено статистически значимых отличий моно- и биполярной стимуляции ни по силе тока, ни по частоте положительных моторных ответов и вовлекаемых в моторный ответ групп мышц ($p=0,12$, $p=0,1$) при работе в непосредственной близости от КСТ. Это означает, что данные виды стимуляции абсолютно идентичны в функциональном плане.

Методы машинного обучения в прогнозировании нарастания моторного дефицита

В литературе много публикаций, посвященных прогнозированию риска моторного ухудшения, однако все они основаны на данных стандартного

статистического анализа [111, 112].

Мы в своей работе предложили для осуществления этой цели использовать методы машинного обучения, в частности сверточные нейронные сети.

Нейронные сети достаточно широко применяются в решении различных задач, связанных с глиальными опухолями. Например, для определения генетического профиля глиом [33, 48, 73, 80, 92, 151], дифференциальной диагностики глиальных опухолей с другими объемными процессами и постлучевыми изменениями [35, 62, 77, 110], прогнозирования общей выживаемости больных [47, 51, 75, 93], автоматической сегментации опухолей [79, 130, 145], обнаружения глиом на ранних стадиях заболевания [34].

Для решения задачи прогнозирования нарастания мышечной слабости после операции данный инструмент машинного обучения был использован впервые.

Выбор именно нейронной сети среди всех методов машинного обучения для решения задачи прогнозирования моторного дефицита по данным предоперационной МРТ был обусловлен тем фактом, что именно нейронные сети хорошо зарекомендовали себя при работе с графическими данными [47, 80, 155].

При обучении нейронной сети мы столкнулись с одной из основных проблем медицинских исследований – малым объемом выборки. Для решения этой проблемы было использовано несколько подходов по улучшению данной неоптимизированной ИНС. Трансферное обучение с предварительным использованием большого публичного датасета [142], равно как и стандартные подходы к обогащению выборки значимых результатов не показали. Поэтому был предложен альтернативный метод обогащения выборки методом зашумления при помощи состязательных примеров. Суть данного обогащения заключается в наложении поверх исходного изображения определенным образом построенного шума, который не меняет визуальное восприятие, но полностью изменяет результат работы ИНС. Таким образом удалось увеличить объем выборки втрое.

Разработанная и обученная НС Shallow показала высокие результаты на тестовой выборке: точность 91%, чувствительность 93%, специфичность 89%, ROC AUC 91% и F1 91%. Метрики нашей сети сопоставимы с показателями НС,

успешно решающих другие задачи. Например, точность варьирует от 79,4% [105] до 98% [150], чувствительность – от 76,92% до 98% [150], специфичность – от 70% [105] до 100% [150] в определении гистологического диагноза, генетического профиля по данным МРТ, прогнозировании общей выживаемости и т.д.

Разработанная ИНС может быть улучшена путем адекватного расширения входных данных, добавления МРТ в других режимах или информации иной модальности.

В результате проведенного исследования нами разработан алгоритм лечения пациентов с опухолями, расположенными вблизи моторных центров головного мозга (Рисунок 84).

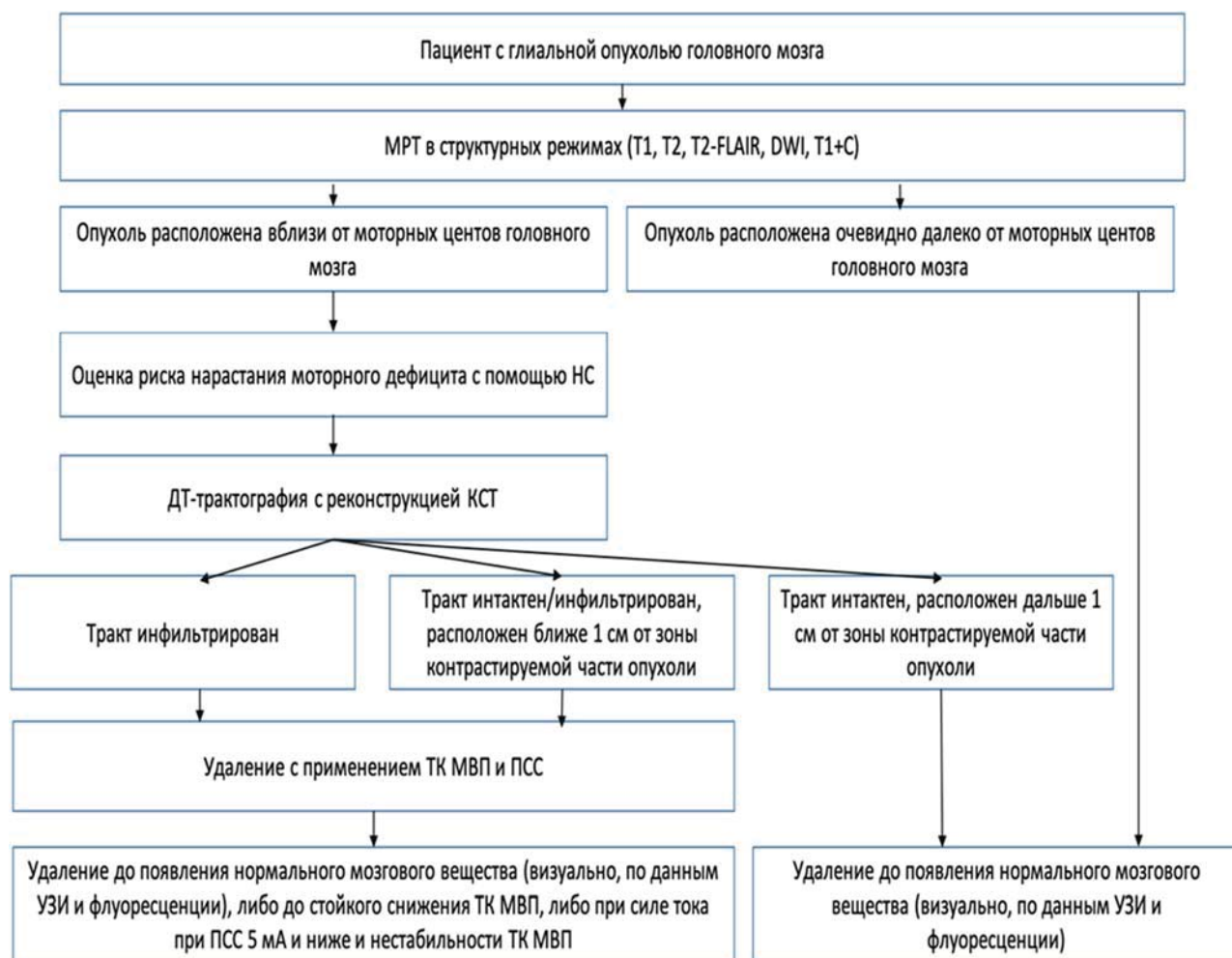


Рисунок 84 – Графически представлен алгоритм лечения пациентов с опухолями, расположенными вблизи моторных центров головного мозга

ВЫВОДЫ

1. Нарастание моторного дефицита в послеоперационном периоде у пациентов с глиомами, расположенными не далее 2-х см от моторной коры и кортикоспинального тракта, достоверно связано с такими данными ДТ-трактографии, как наличие инфильтрации кортикоспинального тракта в режиме T2-FLAIR, расстоянием между контрастируемой частью опухоли по данным дооперационной МРТ, краем полости резекции по данным послеоперационной МРТ и кортикоспинального тракта менее 5,5 мм. Послеоперационные парезы наблюдались достоверно чаще в группе пациентов с наличием моторного ответа при прямой субкортикальной стимуляции, снижением или полной редукцией транскраниальных моторных вызванных потенциалов в ходе операции.

2. У пациентов с наличием пареза до операции показатели фракционной анизотропии для тракта в целом, на уровне внутренней капсулы и на уровне моста были достоверно ниже, чем в группе пациентов без пареза и в интактном полушарии. Выделено пять типов взаимоотношения опухоли и кортикоспинального тракта по данным ДТ-трактографии: интактный, смещенный, инфильтрированный, смещенный и инфильтрированный, расщепленный; и восемь типов положения кортикоспинального тракта относительно опухоли: заднее, медиальное, переднее, передне-медиальное, задне-медиальное, латеральное, задне-латеральное, передне-латеральное.

3. Монополярная стимуляция достоверно не отличается от биполярной при стимуляции вблизи от кортикоспинального тракта по пороговой силе тока, частоте моторных ответов и количеству вовлекаемых в ответ групп мышц при проведении поточечной сравнительной стимуляции.

4. В группе пациентов с глиальными опухолями, расположенными не далее 2-х см от моторной коры и кортикоспинального тракта, после операции наблюдались следующие исходы: транзиторный моторный дефицит в 17%, стойкий - 5,6%. Средний объем удаления контрастируемой части опухоли составил 91,2%, контрастнегативной части - 53,8%. Радикальность удаления была достоверно

связана с наличием пареза до операции, мутации IDH1 (для контрастируемой части) и силой тока (для контрастнегативной части); медиана безрецидивной выживаемости для глиом grade III составила 26,4 месяца, grade IV - 13,9 месяца, медиана общей выживаемости в группе с grade IV - 15,6 месяцев.

5. Методы машинного обучения позволяют на дооперационном этапе, основываясь на данных МРТ головного мозга, с относительно высокой точностью прогнозировать нарастание пирамидной симптоматики у пациентов с супратенториальными глиомами головного мозга (точность 91%, чувствительность 93%, специфичность 89%, ROC AUC 91% и F1 91%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе планирования оперативного вмешательства пациентам с объемными образованиями, расположенными вблизи моторных центров головного мозга (согласно анатомическим ориентирам по данным МРТ в базовых режимах), рекомендовано выполнить ДТ-трактографию с реконструкцией КСТ.

2. По данным ДТ-трактографии необходимо определить тип взаимоотношения между опухолью и трактом, а также расстояние между контрастируемой / неконтрастируемой частями опухоли и КСТ. На основании полученной в ходе исследования информации необходимо выделить группу повышенного риска нарастания моторного дефицита, а именно при наличии инфильтрации волокон КСТ опухолью и расстоянии между КСТ и опухолью менее 5,5 мм. Кроме этого, на основании ДТ-трактографии необходимо определить возможность радикального удаления опухоли (во избежание нарастания моторного дефицита необходимо планировать границу резекции опухоли не ближе 6 мм к реконструированным волокнам КСТ).

3. При расстоянии между контрастируемой частью опухоли и КСТ менее 10 мм или при инфильтрации волокон тракта, использование прямой монополярной субкортикальной электрической стимуляции во время резекции обязательно. Также у всех пациентов необходимо использовать ТК МВП для

оценки целостности КСТ в ходе операции.

4. Предпочтительно использовать высокочастотную непрерывную монополярную стимуляцию с помощью кольцевидного электрода, фиксированного на корпусе вакуумного аспиратора. При пороговой силе тока в 5 мА возрастает риск развития моторного дефицита в послеоперационном периоде. Однако при стабильных ТК МВП пороговая сила тока может быть уменьшена до 3 мА (в группе пациентов, у которых тотальное или субтотальное удаление опухоли достижимо).

5. Минимальный порог тока, при котором хирург должен остановить резекцию, индивидуален и зависит от данных МРТ, ДТ-трактографии, тактики хирурга и пожелания пациента.

6. В случае повышенного риска нарастания моторного дефицита желательно использовать нейронную сеть для объективной оценки вероятности нарастания пареза и информирования пациента и его родственников.

Список литературы

1. Абсалямова О.В. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы / Абсалямова О.В., Аникеева О.Ю., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Кривошапкин А.Л., Лошаков В.А., Олюшин В.Е., Потапов А.А., Рыжова М.В., Танияшин С.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Шишкина Л.В. // RUSSCO – 2013.
2. Бывальцев В.А. Применение флуоресцентной навигации с 5-аминолевулиновой кислотой в хирургии глиобластомы: метаанализ / Бывальцев В.А., Степанов И.А. // Сибирский онкологический журнал – 2017. – Т. 16 – № 4 – 54-64с.
3. Васильев С.А. Использование ультразвукографии в хирургии объемных образований головного мозга / Васильев С.А., Зуев А.А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2008. – № 4 – 51-54с.
4. Гвоздев П.Б. Интраоперационное картирование в условиях наркоза и в сознании при удалении глиальных опухолей моторной коры / Гвоздев П.Б., Лаврова С.А., Яблонский Л.Н. // Современные проблемы науки и образования – 2021. – № 2 – 122с.
5. Горяйнов С.А. Длинные ассоциативные проводящие пути белого вещества головного мозга человека: анализ диссекций 18 полушарий и HARDI-CSD трактографии in vivo / Горяйнов С.А., Кондрашов А.В., Гольдберг М.Ф., Баталов А.И., Суфианов Р.А., Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Гольбин Д.А., Жуков В.Ю., Добровольский Г.Ф., Шелякин С.Ю., Воробьев В.Н., Дадыкин С.С., Потапов А.А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2017. – Т. 81 – № 1 – 13-25с.
6. Горяйнов С.А. Флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия как один из методов мультимодальной нейронавигации в нейрохирургии / Горяйнов С.А., Потапов А.А., Гольбин Д.А., Зеленков П.В., Кобяков Г.Л., Гаврилов А.Г., Охлопков В.А., Шурхай В.А., Шелеско Е.В., Жуков В.Ю., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Кузьмин С.Г. // Вопросы нейрохирургии

имени Н.Н.Бурденко – 2012. – Т. 76 – № 6 – 57-65с.

7. Ермолаев А.Ю. Способ прогнозирования риска повреждения функционального тракта головного мозга при удалении внутримозговых опухолей / Ермолаев А.Ю., Кравец Л.Я., Яшин К.С., Медяник И.А. // Патент на изобретение 2737652 С1, 01.12.2020. Заявка № 2020115301 от 30.04.2020.

8. Ерошенко М.Е. Совершенствование тактики лечения больных с опухолями головного мозга на основе картирования моторной зоны коры путем навигационной транскраниальной магнитной стимуляции. Диссертация кандидата медицинских наук / Ерошенко М. Е. – Санкт-Петербург, 2016.

9. Ефимцев А.Ю. Возможности диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии в оценке поражения проводящих путей при неопухолевых заболеваниях головного мозга. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ефимцев А.Ю. – Санкт-Петербург, 2011.

10. Жуков В.Ю. Диффузионно-тензорная трактография и интраоперационный нейрофизиологический мониторинг в хирургии внутримозговых опухолей / Жуков В.Ю., Горяйнов С.А., Огурцова А.А., Агеев И.С., Процкий С.В., Пронин И.Н., Тоноян А.С., Кобяков Г.Л., Ненашев Е.А., Смирнов А.С., Баталов А.И., Потапов А.А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2016. – Т. 80 – № 1 – 5-18с.

11. Жуков В.Ю. Планирование хирургического доступа при удалении внутримозговых опухолей больших полушарий с использованием функциональной МРТ, навигационных систем и электрофизиологического мониторинга. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Жуков В.Ю. – Москва, 2010.

12. Захарова Н.Е. Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при тяжелой черепно-мозговой травме (клинико-компьютерно-магнитно-резонансно-томографические исследования). Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Захарова Н.Е. – Москва, 2016.

13. Захарова Н.Е. Динамическое исследование структуры мозолистого тела и кортикоспинальных трактов с помощью диффузионно-тензорной магнитно-

резонансной томографии при диффузном аксональном повреждении / Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Зайцев О.С., Гаврилов А.Г., Фадеева Л.М., Ошоров А.В., Сычев А.А., Такуш С.В. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2010. – № 3 – 3-9с.

14. Захарова Н.Е. Оценка состояния проводящих путей головного мозга при диффузных аксональных повреждениях с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии / Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Гаврилов А.Г., Ошоров А.В., Горшков К.М., Такуш С.В. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2010. – № 2. – 3-7с.

15. Зуев А.А. Хирургия опухолей функционально значимых зон головного мозга / Зуев А.А., Педяш Н.В., Иванова Д.С. // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова – 2014. – Т. 9 – № 2 – 7-12с.

16. Зуев А.А. Хирургическое лечение опухолей функционально значимых зон головного мозга с применением метода нейрофизиологического картирования речевых, моторных зон и проводящих путей / Зуев А.А., Иванова Д.С., Педяш Н.В., Теплых Б.А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2017 – Т. 81 – № 1 – 39-50с.

17. Короткевич Е.А. Кумулятивная выживаемость взрослых пациентов после комбинированного лечения глиом головного мозга с применением современных периоперационных технологий / Короткевич Е.А., Ашууров Р.Г. Сидорович А.Р. // Евразийский онкологический журнал – 2016. – Т. 4 – № 1 – 17-27с.

18. Короткевич Е.А. Хирургия нейроэпителиальных опухолей головного мозга с применением методов нейровизуализации и картирования / Короткевич Е.А., Ашууров Р.Г., Талабаев М.В., Забродец Г.В., Пашковская И.Д., Антоненко А.И., Науменко Д.В., Змачинская О.Л. // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа – 2015. – Т. 27 – № 3 – 8-18с.

19. Лахина Ю.С. Хирургическое лечение глиальных опухолей функционально значимых зон больших полушарий головного мозга. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лахина Ю.С. – Санкт-

Петербург, 2020.

20. Лахина Ю.С. Тактика хирургического лечения глиобластом с различными МР-характеристиками / Лахина Ю.С., Гуляев Д.А., Красношлык П.В., Митрофанова Л.Б., Петров А.А., Белов И.Ю., Чиркин В.Ю. // Саратовский научно-медицинский журнал – 2020. – Т. 16 – № 4 – 912-916с.

21. Мартынов Б.В. Комбинированное хирургическое лечение глиальных новообразований головного мозга с использованием комплекса современных методов нейровизуализации в военных лечебных учреждениях. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мартынов Б.В. – Санкт-Петербург, 2012.

22. Мацко М.В. Влияние клинических характеристик и объема циторедукции у больных с первичной глиобластомой на общую выживаемость / Мацко М.В., Мацко Д.Е., Волков Н.М., Улитин А.Ю., Иевлева А.Г. // Вопросы онкологии – 2017. – № 6 – 907-914с.

23. Потапов А.А. Интраоперационная флюоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга / Потапов А.А., Гаврилов А.Г., Горайнов С.А., Гольбин Д.А., Зеленков П.В., Кобяков Г.Л., Охлопков В.А., Жуков В.Ю., Шишкина Л.В., Шурхай В.А., Лощенов В.Б., Савельева Т.А., Грачев П.В., Холодцова М.Н., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко – 2012. – Т. 76 – № 5 – 3-12с.

24. Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России". Клинические рекомендации. Первичные опухоли центральной нервной системы / Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России", Общероссийская общественная организация "Ассоциация нейрохирургов России", Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии" // 2020.

25. Ростовцев Д.М. Злокачественные астроцитарные супратенториальные опухоли: организация медицинской помощи, новые технологии и результаты лечения. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ростовцев Д.М. – Санкт-Петербург, 2016.

26. Ситников А.Р. Краниотомия в сознании без использования седации в лечении пациентов с симптоматической эпилепсией / Ситников А.Р., Григорян Ю.А., Маслова Н.Н., Мишнякова Л.П., Маневский А.А. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии – 2017. – Т. 16 – № 3 – 40-50с.

27. Тоидзе И.В. Хирургическое лечение больных с объемными образованиями в области центральной борозды с интраоперационной идентификацией чувствительных и двигательных зон. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тоидзе И.В. – Москва 2000.

28. Тоноян А.С. Новые возможности магнитно-резонансной трактографии в нейрорадиологии: модель HARDI-CSD / Тоноян А.С., Агеев И.С., Овчаренко Т.А., Захарова Н.Е., Александрова Е., Горяинов С.А., Быканов А.Е., Шурхай В.А., Шульц Е.И., Пронин И.Н. // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований – 2016. – Т. 90 – № 2 – 20-33с.

29. Ублинский М.В. ЯМР *in vivo* как метод исследования биохимических и биофизических процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на примере шизофрении) диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Ублинский М.В. – Москва, 2016 год.

30. Уразова К.А. Перспективы использования диффузионных данных магнитно-резонансной томографии в планировании лучевой терапии / Уразова К.А., Горлачев Г.Е., Черняев А.П., Голанов А.В. // Ученые записки физического факультета Московского университета – 2019. – № 2 – 1-9с.

31. Щербук А.Ю. Оптимизация хирургической тактики у пациентов с опухолями моторной зоны коры головного мозга на основе транскраниальной магнитной стимуляции и магнитно-резонансной трактографии / Щербук А.Ю., Ерошенко М.Е., Щербук Ю.А. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова – 2015. – Т. 174 – № 6 – 63-67с.

32. Abboud T. A novel threshold criterion in transcranial motor evoked potentials during surgery for gliomas close to the motor pathway / Abboud T., Schaper M., Dührsen L., Schwarz C., Schmidt N., Westphal M., Martens T. // J Neurosurg. – 2016 – Т. 125 – № 4 – 795-802с.

33. Aliotta E. Molecular subtype classification in lower-grade glioma with accelerated DTI / Aliotta E., H. Nourzadeh, P. Batchala, D. Schiff, M. Lopes, J. Druzgal, S. Mukherjee, S. Patel // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2019. – T. 40 – № 9 – 1458-1463c.
34. Amin J. Brain tumor detection using statistical and machine learning method / Amin J., M. Sharif, M. Raza, T. Saba, M. A. Anjum. // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2019. – № 177 – 69-79c.
35. Bacchi S. Deep learning in the detection of high-grade glioma recurrence using multiple MRI sequences: A pilot study / Bacchi S., T. Zerner, J. Dongas, A. T. Asahina, A. Abou-Hamden, S. Otto, L. Oakden-Rayner, S. Patel. // *J Clin Neurosci.* – 2019. – № 70 – 11-13c.
36. Bartholow R. Experimental observation into functions of the human brain / Bartholow R. // *Am J Med Sci* – 1874. – № 13 – 305c.
37. Basser P.J. Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging / Basser P.J., Mattiello J., LeBihan D. // *Biophys J.* – 1994. – T. 66 – №1 – 259-267c.
38. Bello L. Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations / Bello L., Castellano A., Fava E., Casaceli G., Riva M., Scotti G., Gaini S.M., Falini A. // *Neurosurg Focus.* – 2010. – T. 28 – № 2 – 1-14c.
39. Bello L. Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas / Bello L., Gambini A., Castellano A., Carrabba G., Acerbi F., Fava E., Giussani C., Cadioli M., Blasi V., Casarotti A., Papagno C., Gupta A.K., Gaini S., Scotti G., Falini A. // *Neuroimage* – 2008. – T. 39 – № 1 – 369-382c.
40. Bello L. Tailoring neurophysiological strategies with clinical context enhances resection and safety and expands indications in gliomas involving motor pathways / Bello L., Riva M., Fava E., Blasi V., Castellano A., Raneri F., Pessina F., Bizzi A., Falini A., Cerri G. // *Neuro Oncol.* – 2014. – T. 16 – № 8 – 1110-1128c.
41. Bennett A.H. Hospital for epilepsy and paralysis, Regent's Park: excision of a tumor from the brain / Bennett A.H., Godlee R.J. // *Lancet* – 1884. – T. 124 – № 2 – 1090-1091c.

42. Berger M.S. Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors / Berger M.S., Kincaid J., Ojemann G.A., Lettich E. // *Neurosurgery* – 1989. – T. 25 – № 5 – 786-792c.
43. Berman J.I. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging / Berman J.I., Berger M.S., Chung S.W., Nagarajan S.S., Henry R.G. // *Neurosurg.* – 2007. – T. 107 – № 3 – 488-494c.
44. Carrabba G. Cortical and subcortical motor mapping in rolandic and perirolandic glioma surgery: impact on postoperative morbidity and extent of resection / Carrabba G., Fava E., Giussani C., Acerbi F., Portaluri F., Songa V., Stocchetti N., Branca V., Gaini S.M., Bello L. // *J Neurosurg Sci.* – 2007. – T. 51 – № 2 – 45-51c.
45. Cao H. A quantitative model based on clinically relevant MRI features differentiates lower grade gliomas and glioblastoma / Cao H., E.Z. Erson-Omay, X. Li, M. Gunel, J. Moliterno, R.K. Fulbright. // *Eur Radiol.* – 2020. – T. 30 – № 6 – 3073–3082c.
46. Catani M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections / Catani M., Thiebaut de Schotten M. // *Cortex.* – 2008. – T. 44 – № 8 – 1105-1132c.
47. Chang Y. An investigation of machine learning methods in delta-radiomics 20 feature analysis / Chang Y., K. Lafata, W. Sun, C. Wang, Z. Chang, J. P. Kirkpatrick, F.- F. Yin // *PLoS One.* – 2019. – T. 14 – № 12 – 1-14c.
48. Chen S.C.-C. RNA editing-based classification of diffuse gliomas: predicting isocitrate dehydrogenase mutation and chromosome 1p/19q codeletion / Chen S.C.-C., Lo C.-M., Wang S.-H., Su E.C.-Y. // *BMC Bioinformatics.* – 2019. – T. 20 – Suppl 19 – 659c.
49. Cheng L.-G. Intraoperative Contrast Enhanced Ultrasound Evaluates the Grade of Glioma / Cheng L.-G., He W., Zhang H.-X., Song Q., Ning B., Li H.-Z., He Y., Lin S. // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2018. – T. 175 - 84-90c.
50. Chenot Q. A population-based atlas of the human pyramidal tract in 410 healthy participants / Chenot Q., Tzourio-Mazoyer N., Rheault F., Descoteaux M.,

Crivello F., Zago L., Mellet E., Jobard G., Joliot M., Mazoyer B., Petit L. // *Brain Struct Funct.* – 2019. – T. 224 – № 2 – 599-612c.

51. Choi Y.S. Machine learning and radiomic phenotyping of lower grade gliomas: improving survival prediction / Choi Y.S., S.S. Ahn, J.H. Chang, S.-G. Kang, E.H. Kim, S.H. Kim, R. Jain, S.-K. Lee // *Eur Radiol.* – 2020. – T. 30 – № 7 – 3834-3842c.

52. Coenen V.A. Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note / Coenen V.A., Krings T., Mayfrank L., Polin R.S., Reinges M.H., Thron A., Gilsbach J.M. // *Neurosurgery.* – 2001. – T. 49 – № 1 – 86-92c.

53. Davidoff R.A. The pyramidal tract / Davidoff R.A. // *Neurology.* – 1990. – T. 40 – № 2 – 332-339c.

54. De Witt Hamer P.C. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis / De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H., Duffau H., Berger M.S. // *J Clin Oncol.* – 2012. – T. 30 – № 20 – 2559-2565c.

55. Della Puppa A. Subcortical mapping of calculation processing in the right parietal lobe / Della Puppa A., De Pellegrin S., Rossetto M., Rustemi O., Saladini M., Munari M., Scienza R. // *J Neurosurg.* – 2015. – T. 122 – № 5 – 1038-1041c.

56. Duffau H. Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults / Duffau H. // Springer-Verlag London – 2013.

57. Duffau H. Diffuse low-grade glioma, oncological outcome and quality of life: a surgical perspective / Duffau H. // *Curr Opin Oncol.* – 2018. – T. 30 – № 6 – 383-389c.

58. Duffau H. The role of dominant premotor cortex in language: a study using intraoperative functional mapping in awake patients / Duffau H., Capelle L., Denvil D., Gatignol P., Sichez N., Lopes M., Sichez J.P., Van Effenterre R. // *Neuroimage.* – 2003. – T. 20 – № 4 – 1903-1914c.

59. Duffau H. Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional

results in a consecutive series of 103 patients / Duffau H., Capelle L., D Denvil D., Sichez N., Gatignol P., Taillandier L., Lopes M., Mitchell M.-C., Roche S., Muller J.-C., Bitar A., Sichez J.-P., Effenterre R. // *Neurosurg.* – 2003. – T. 98 – № 4 – 764-778c.

60. Duffau H. Intraoperative unmasking of brain redundant motor sites during resection of a precentral angioma: evidence using direct cortical stimulation / Duffau H., Sichez J.P., Lehericy S. // *Ann Neurol.* – 2000. – T. 47 – № 1 – 132-135c.

61. Ebeling U. Subcortical topography and proportions of the pyramidal tract / Ebeling U., Reulen H.J. // *Acta Neurochir (Wien).* – 1992. – T. 118 – № 3-4 – 164-171c.

62. Elshafeey N. Multicenter study demonstrates radiomic features derived from magnetic resonance perfusion images identify pseudoprogression in glioblastoma / Elshafeey N., A. Kotrotsou, A. Hassan, N. Elshafei, I. Hassan, S. Ahmed, S. Abrol, A. Agarwal, K.E. Salek, S. Bergamaschi, J. Acharya, F. E. Moron, M. Law, G.N. Fuller, J.T. Huse, P.O. Zinn, R.R. Colen // *Nat Commun.* – 2019. – T. 10 – № 1 – 3170c.

63. Friedlein K. A new functional classification system (FGA/B) with prognostic value for glioma patients / Friedlein K., Bozhkov Y., Hore N., Merkel A., Sommer B., Brandner S., Buchfelder M., Savaskan N.E. // *Sci Rep* – 2015. – T. 21 – № 5 – 12373c.

64. Gates E. Imaging-based algorithm for the local grading of glioma / Gates E., J. Lin, J. Weinberg, S. Prabhu, J. Hamilton, J. Hazle, G. Fuller, V. Baladandayuthapani, D. Fuentes, D. Schellingerhout // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. – T. 41 – № 3 – 400-407c.

65. Gogos A.J. Triple motor mapping: transcranial, bipolar, and monopolar mapping for supratentorial glioma resection adjacent to motor pathways / Gogos A.J., Young J.S., Morshed R.A., Avalos L.N., Noss R.S., Villanueva-Meyer J.E., Hervey-Jumper S.L., Berger M.S. // *J Neurosurg.* – 2020. – T. 5 – 1-10c.

66. Gomez-Tames J. Intraoperative direct subcortical stimulation: comparison of monopolar and bipolar stimulation / Gomez-Tames J., Kutsuna T., Tamura M., Muragaki Y., Hirata A. // *Phys Med Biol.* – 2018. – T. 63 – № 22 – 225013c.

67. González-Darder J.M. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of

tractography / González-Darder J.M., González-López P., Talamantes F., Quilis V., Cortés V., García-March G., Roldán P. // *Neurosurg Focus.* – 2010. – T. 28 – № 2 – 1-10c.

68. Han S.J. Subcortical stimulation mapping of descending motor pathways for perirolandic gliomas: assessment of morbidity and functional outcome in 702 cases / Han S.J., Morshed R.A., Troncon I., Jordan K.M., Henry R.G., Shawn L., Hervey-Jumper S.L., Berger M.S. // *Neurosurg.* – 2018. – T. 131 – № 1 – 201-208c.

69. Hanaway J. Localization of the pyramidal tract in the internal capsule of man / Hanaway J., Young R.R. // *J Neurol Sci.* – 1977. – T. 34 – № 1 – 63-70c.

70. Hoefnagels F.W. Differentiation of edema and glioma infiltration: proposal of a DTI-based probability map / Hoefnagels F.W., De Witt Hamer P., Sanz-Arigitia E., Idema S., Kuijer J.P., Pouwels P.J., Barkhof F., Vandertop W.P. // *J Neurooncol.* – 2014. – T. 120 – № 1 – 187-198c.

71. Holodny A.I. Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports / Holodny A.I., Gor D.M., Watts R., Gutin P.H., Ulug A.M. // *Radiology.* – 2005. – T. 234 – № 3 – 649-653c.

72. Hu L.S. Imaging of intratumoral heterogeneity in high-grade glioma / L.S. Hu, A. Hawkins-Daarud, L. Wang, J. Li, K.R. Swanson // *Cancer Lett.* – 2020. – T. 477 – 97-106c.

73. Huang R.Y. Non-invasive diagnosis of h3 k27m mutant midline glioma / Huang R.Y., J.P. Guenette // *Neuro Oncol.* – 2020. – T. 22 – № 3 – 309-310c.

74. Ino T. Somatotopy of corticospinal tract in the internal capsule shown by functional MRI and diffusion tensor images / Ino T., Nakai R., Azuma T., Yamamoto T., Tsutsumi S., Fukuyama H. // *Neuroreport.* – 2007. – T. 18 – № 7 – 665-668c.

75. Jang K. Radiomics in gliomas: clinical implications of computational modeling and fractal-based analysis / Jang K., C. Russo, A. Di Ieva // *Neuroradiology.* – 2020. – T. 62 – № 7 – 771-790c.

76. Kamada K. Visualization of the eloquent motor system by integration of MEG, functional, and anisotropic diffusion-weighted MRI in functional neuronavigation

/ Kamada K., Houkin K., Takeuchi F., Ishii N., Ikeda J., Sawamura Y., Kuriki S., Kawaguchi H., Iwasaki Y. // *Surg Neurol.* – 2003. – T. 59 – № 5 – 352-361c.

77. Kaplan K. Brain tumor classification using modified local binary patterns (LBP) feature extraction methods / K. Kaplan, Y. Kaya, M. Kuncan, H. M. Ertunc // *Med Hypotheses.* – 2020. – T. 139 – 1-12c.

78. Keles G.E. Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients / Keles G.E., Lundin D.A., Lamborn K.R., Chang E.F., Ojemann G., Berger M.S. // *J Neurosurg.* – 2004. – T. 100 – № 3 – 369-375c.

79. Krivov E. Tumor delineation for brain radiosurgery by a ConvNet and non-uniform patch generation / Krivov E., V. Kostjuchenko, A. Dalechina, B. Shirokikh, G. Makarchuk, A. Denisenko, A. Golanov, M. Belyaev // *Patch-MI 2018: Patch-Based Techniques in Medical Imaging* – 2018. – 122-129c.

80. Kocak B. Radiogenomics of lower-grade gliomas: machine learning-based MRI texture analysis for predicting 1p/19q codeletion status / Kocak B., E.S. Durmaz, E. Ates, I. Sel, S. Turgut Gunes, O.K. Kaya, A. Zeynalova, O. Kilickesmez // *Eur Radiol.* – 2020. – T. 30 – № 2 – 877-886c.

81. Larjavaara S. Incidence of gliomas by anatomic location / Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J, Auvinen A. // *Neuro Oncol.* – 2007. – T. 9 – № 3 – 319-325c.

82. Lee J.S. Fiber tracking by diffusion tensor imaging in corticospinal tract stroke: Topographical correlation with clinical symptoms / Lee J.S., Han M.-K., Kim S.H., Kwon O.-K., Kim J.H. // *Neuroimage.* – 2005. – T. 26 – № 3 – 771-776c.

83. Leclerc P. Machine learning-based prediction of glioma margin from 5-ALA induced PpIX fluorescence spectroscopy / P. Leclerc, C. Ray, L. Mahieu-Williams, L. Alston, C. Frindel, P.-F. Brevet, D. Meyronet, J. Guyotat, B. Montcel, D. Rousseau // *Sci Rep.* – 2020. – T. 10 – № 1 – 1462c.

84. LeRoux P.D. Resection of intrinsic tumors from nondominant face motor cortex using stimulation mapping: report of two cases / LeRoux P.D., Berger M.S.,

Haglund M.M., Pilcher W.H., Ojemann G.A. // *Surg Neurol.* – 1991. – T. 36 – № 1 – 44-48c.

85. Leroy H.-A. High-field intraoperative MRI in glioma surgery: A prospective study with volumetric analysis of extent of resection and functional outcome / Leroy H.-A., Delmaire C., Le Rhun E., Drumez E., Lejeune J.-P., Reyns N. // *Neurochirurgie.* – 2018. – T. 64 – № 3 – 155-160c.

86. Li Y.M. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? / Li Y.M., Suki D., Hess K., Sawaya R. // *Neurosurg.* – 2016. – T. 124 – № 4 – 977-988c.

87. Lu M. T2 Fluid-Attenuated Inversion Recovery Resection for Glioblastoma Involving Eloquent Brain Areas Facilitated Through Awake Craniotomy and Clinical Outcome / Lu M., Zheng-Hao F., Xiao-Jun He, Jian-Kan Lu, Xin-Qing Deng, De-Liu Lin, You-Ming Gu, Yan-Feng Fan, Ming-Yao Lai, Juan Li, Ming-Ming Yang, Zhong-Ping Chen // *World Neurosurg.* – 2020. – T. 135 – 738-747c.

88. Lüders H. Localization of cortical function: new information from extraoperative monitoring of patients with epilepsy / Lüders H., R.P. Lesser, D.S. Dinner, H.H. Morris, E. Wyllie, J. Godoy // *Epilepsia.* – 1988. – T. 29 – Suppl 2 – 56-65c.

89. Magill S.T. Resection of primary motor cortex tumors: feasibility and surgical outcomes / Magill S.T., Han S.J., Li J., Berger M.S. // *J Neurosurg.* – 2018. – T. 129 – № 4 – 961-972c.

90. Mato D. Predicting the Extent of Resection in Low-Grade Glioma by Using Intratumoral Tractography to Detect Eloquent Fascicles Within the Tumor / Mato D., Velasquez C., Gómez E., Marco de Lucas E., Martino J. // *Neurosurgery.* – 2020. – № 11 – 463c.

91. Majchrzak K. Surgical treatment of adult patients with thalamic tumors with the aid of tractography, fMRI, transcranial electrical stimulation and direct electrical stimulation of the subcortical white matter / Majchrzak K., Bobek-Billewicz B., Hebda A., Adamczyk P., Majchrzak H. // *Neurol Neurochir Pol.* – 2018. – T. 52 – № 6 – 720-730c.

92. Matsui Y. Prediction of lower-grade glioma molecular subtypes using deep

learning / Matsui Y., T. Maruyama, M. Nitta, T. Saito, S. Tsuzuki, M. Tamura, K. Kusuda, Y. Fukuya, H. Asano, T. Kawamata, K. Masamune, Y. Muragaki // *Neurooncol.* – 2020. – T. 146 – № 2 – 321-327c.

93. Mizutani T. Optimization of treatment strategy by using a machine learning model to predict survival time of patients with malignant glioma after radiotherapy / Mizutani T., T. Magome, H. Igaki, A. Haga, K. Nawa, N. Sekiya, K. Nakagawa // *J Radiat Res.* – 2019. – T. 60 – № 6 – 818-824c.

94. Moiyadi A. Combined Motor Evoked Potential Monitoring and Subcortical Dynamic Mapping in Motor Eloquent Tumors Allows Safer and Extended Resections / Moiyadi A., Velayutham P., Shetty P., Seidel K., Janu A., Madhugiri V., Singh V.K., Patil A., John R. // *World Neurosurg.* – 2018. – T. 120 – 259-268c.

95. Molinaro A.M. Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma / Molinaro A.M., Hervey-Jumper S., Morshed R.A., Young J., Han S.J., Chunduru P., Zhang Y., Phillips J.J., Shai A., Lafontaine M., Crane J., Chandra A., Flanigan P., Jahangiri A., Cioffi G., Ostrom Q., Anderson J.E., Badve C., Barnholtz-Sloan J., Sloan A.E., Erickson B.J., Decker P.A., Kosel M.L., LaChance D., Eckel-Passow J., Jenkins R., Villanueva-Meyer J., Rice T., Wrensch M., Wiencke J.K., Oberheim Bush N.A., Taylor J., Butowski N., Prados M., Clarke J., Chang S., Chang E., Aghi M., Theodosopoulos P., McDermott M., Berger M.S. // *JAMA Oncol.* – 2020. – T. 6 – № 4 – 495-503c.

96. Nakajima R. Intraoperative Motor Symptoms during Brain Tumor Resection in the Supplementary Motor Area (SMA) without Positive Mapping during Awake Surgery / Nakajima R., Nakada M., Miyashita K., Kinoshita M., Okita H., Yahata T., Hayashi Y. // *Neurol Med Chir (Tokyo).* – 2015. – T. 55 – № 5 – 442-450c.

97. Nakamoto T. Prediction of malignant glioma grades using contrast-enhanced t1-weighted and t2-weighted magnetic resonance images based on a radiomic analysis / Nakamoto T., W. Takahashi, A. Haga, S. Takahashi, S. Kiryu, K. Nawa, T. Ohta, S. Ozaki, Y. Nozawa, S. Tanaka, A. Mukasa, K. Nakagawa // *Sci Rep.* – 2019. – T. 9 – № 1 – 19411c.

98. Neuloh G. Motor evoked potential monitoring with supratentorial surgery / Neuloh G., Pechstein U., Cedzich C., Schramm J. // *Neurosurgery*. – 2007. – T. 61 – № 1 – Suppl – 337-346c.
99. Neves B. J. Efficient identification of novel anti-glioma lead compounds by machine learning models / Neves B.J., J.P. Agnes, M.N. Gomes, M.R. Henriques Donza, R.M. Goncalves, M. Delgobo, L. Ribeiro de Souza Neto, M.R. Senger, F.P. Silva-Junior, S.B. Ferreira, A. Zanotto-Filho, C.H. Andrade // *Eur J Med Chem*. – 2020. – T. 189 – 111981c.
100. Nimsky C. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery / Nimsky C., Ganslandt O., Hastreiter P., Wang R., Benner T., Sorensen A.G., Fahlbusch R. // *Neurosurgery*. – 2007. – T. 61 – Suppl 1 – 178-185c.
101. Nossek E. Intraoperative mapping and monitoring of the corticospinal tracts with neurophysiological assessment and 3-dimensional ultrasonography-based navigation / Nossek E., Korn A., Shahar T., Kanner A.A., Yaffe H., Marcovici D., Ben-Harosh C., Ami H.B., Weinstein M., Shapira-Lichter I., Constantini S., Hendler T., Ram Z. // *Nurosurg*. – 2011. – T. 114 – № 3 – 738-746c.
102. Ohue S. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging-based tractography for surgery of gliomas near the pyramidal tract: a significant correlation between subcortical electrical stimulation and postoperative tractography / Ohue S., Kohno S., Inoue A., Yamashita D., Harada H., Kumon Y., Kikuchi K., Miki H., Ohnishi T. // *Neurosurgery*. – 2012. – T. 70 – № 2 – 283-293c.
103. Ostrý S. Is intraoperative diffusion tensor imaging at 3.0T comparable to subcortical corticospinal tract mapping? / Ostrý S., Belšan T., Otáhal J., Beneš V., Netuka D. // *Neurosurgery*. – 2013. – T. 73 – № 5 – 797-807c.
104. Pallud J. Direct electrical bipolar electrostimulation for functional cortical and subcortical cerebral mapping in awake craniotomy. Practical considerations / Pallud J., Rigaux-Viode O., Corns R., Muto J., Lopez C.L., Mellerio C., Sauvageon X., Dezamis E. // *Neurochirurgie*. – 2017. – T. 63 – № 3 – 164-174c.
105. Park Y.W. Radiomics MRI phenotyping with machine learning to predict

the grade of lower-grade gliomas: A study focused on nonenhancing tumors / Park Y.W., Y.S. Choi, S.S. Ahn, J.H. Chang, S.H. Kim, S.-K. Lee // *Korean J Radiol.* – 2019. – T. 20 – № 9 – 1381-1389c.

106. Penfield W. SOME MECHANISMS OF CONSCIOUSNESS DISCOVERED DURING ELECTRICAL STIMULATION OF THE BRAIN / Penfield W. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1958. – T. 44 – № 2 – 51-66c.

107. Pierpaoli C. Diffusion tensor MR imaging of the human brain / Pierpaoli C., Jezzard P., Basser P.J., Barnett A., Di Chiro G. // *Radiology.* – 1996. – T. 201 – № 3 – 637–648c.

108. Plans G. Evaluation of the High-Frequency Monopolar Stimulation Technique for Mapping and Monitoring the Corticospinal Tract in Patients With Supratentorial Gliomas. A Proposal for Intraoperative Management Based on Neurophysiological Data Analysis in a Series of 92 Patients / Plans G., Fernández-Conejero I., Rifà-Ros X., Fernández-Coello A., Rosselló A., Gabarrós A. // *Neurosurgery.* – 2017. – T. 81 – № 4 – 585-594c.

109. Prabhu S.S. Intraoperative magnetic resonance imaging-guided tractography with integrated monopolar subcortical functional mapping for resection of brain tumors / Prabhu S.S., Gasco J., Tummala S., Weinberg J.S., Rao G. // *J Neurosurg.* – 2011. – T. 114 – № 3 – 719-726c.

110. Qin J. Histogram analysis of absolute cerebral blood volume map can distinguish glioblastoma from solitary brain metastasis / Qin J., Y. Li, D. Liang, Y. Zhang, W. Yao Qin J., Y. Li, D. Liang, Y. Zhang, W. Yao // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – T. 98 – № 42 – 17515c.

111. Raco A. Motor Outcomes After Surgical Resection of Lesions Involving the Motor Pathway: A Prognostic Evaluation Scale / Raco A., Pesce A., Frascchetti F., Frati A., D'Andrea G., Cimatti M., Acqui M. // *World Neurosurg.* – 2017. – T. 103 – 748-756c.

112. Raco A. Risk of Postoperative Performance Status Worsening after Resection of Lesions Involving the Motor Pathway: A Multinomial Logistic Regression Model / Raco A., Pesce A., Frascchetti F., D'Andrea G., Polli F.M., Acqui M., Frati A. //

J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. – 2018. – T. 79 – № 6 – 453-463c.

113. Rathore S. Glioma grading via analysis of digital pathology images using machine learning / Rathore S., T. Niazi, M. A. Iftikhar, A. Chaddad // *Cancers (Basel)*. – 2020. – T. 12 – № 3 – 578c.

114. Rech F. Disruption of bimanual movement by unilateral subcortical electrostimulation / Rech F., Herbet G., Moritz-Gasser S., Duffau H. // *Hum Brain Mapp.* – 2014. – T. 35 – № 7 – 3439-3445c.

115. Ren X.H. The application of cortical and subcortical stimulation threshold in identifying the motor pathway and guiding the resection of gliomas in the functional areas / Ren X.H., Yang X.C., Huang W., Yang K.Y., Liu L., Qiao H., Guo L.J., Cui Y., Lin S. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2018. – T. 98 – № 9 – 653-657c.

116. Robles S.G. Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas / Robles S.G., Gatignol P., Lehericy S., Duffau H. // *J Neurosurg.* – 2008. – T. 109 – № 4 – 615-624c.

117. Rolland A. Awake Surgery for Gliomas within the Right Inferior Parietal Lobule: New Insights into the Functional Connectivity Gained from Stimulation Mapping and Surgical Implications / Rolland A., Herbet G., Duffau H. // *World Neurosurg.* – 2018. – T. 112 – 393-406c.

118. Rossetto M. Surgery on motor area metastasis / Rossetto M., Ciccarino P., Lombardi G., Rolma G., Cecchin D., Della Puppa A. // *Neurosurg Rev.* – 2016. – T. 39 – № 1 – 71-77c.

119. Rossi M. Resection of tumors within the primary motor cortex using high-frequency stimulation: oncological and functional efficiency of this versatile approach based on clinical conditions / Rossi M., Conti Nibali M., Viganò L., Puglisi G., Howells H., Gay L., Sciortino T., Leonetti A., Riva M., Forna L., Cerri G., Bello L. // *J Neurosurg.* – 2019. – T. 9 – 1-13c.

120. Roth J. Subcortical Mapping Using an Electrified Cavitron UltraSonic Aspirator in Pediatric Supratentorial Surgery / Roth J., Korn A., Bitan-Talmor Y., Kaufman R., Ekstein M., Constantini S. // *World Neurosurg.* – 2017. – T. 101 – 357-364c.

121. Rahman M. The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma / Rahman M., Abbatematteo J., De Leo E.K., Kubilis P.S., Vaziri S., Bova F., Sayour E., Mitchell D., Quinones-Hinojosa A. // *J Neurosurg.* – 2017. – T. 127 – № 1 – 123-131c.

122. Sanai N. Surgical oncology for gliomas: the state of the art / Sanai N., Berger M.S. // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2018. – T. 15 – № 2 – 112-125c.

123. Sanai N. GLIOMA EXTENT OF RESECTION AND ITS IMPACT ON PATIENT OUTCOME / Sanai N., Berger M.S. // *Neurosurgery.* – 2008. – T. 62 – № 4 – 753-764c.

124. Schucht P. Subcortical electrostimulation to identify network subserving motor control / Schucht P., Moritz-Gasser S., Herbet G., Raabe A., Duffau H. // *Hum Brain Mapp.* – 2013. – T. 34 – №11 – 3023-3030c.

125. Schucht P. A review of monopolar motor mapping and a comprehensive guide to continuous dynamic motor mapping for resection of motor eloquent brain tumors / Schucht P., Seidel K., Jilch A., Beck J., Raabe A. // *Neurochirurgie.* – 2017. – T. 63 – № 3 – 175-180c.

126. Shibani E. Intraoperative subcortical motor evoked potential stimulation: how close is the corticospinal tract? / Shibani E., Krieg S.M., Haller B., Buchmann N., Obermueller T., Boeckh-Behrens T., Wostrack M., Meyer B., Ringel F. // *J Neurosurg.* – 2015. – T. 123 – № 3 – 711-720c.

127. Shibani E. Continuous subcortical motor evoked potential stimulation using the tip of an ultrasonic aspirator for the resection of motor eloquent lesions / Shibani E., Krieg S.M., Obermueller T., Wostrack M., Meyer B., Ringel F. // *J Neurosurg.* – 2015. – T. 123 – № 2 – 301-306c.

128. Seidel K. Low-threshold monopolar motor mapping for resection of primary motor cortex tumors / Seidel K., Beck J., Stieglitz L., Schucht P., Raabe A. // *Neurosurgery.* – 2012. – T. 71 – Suppl Operative 1 – 104-114c.

129. Seidel K. The warning-sign hierarchy between quantitative subcortical motor mapping and continuous motor evoked potential monitoring during resection of supratentorial brain tumors / Seidel K., Beck J., Stieglitz L., Schucht P., Raabe A. //

Neurosurg. – 2013. – T. 118 – № 2 – 287-296c.

130. Shusharina N. Automated delineation of the clinical target volume using anatomically constrained 3d expansion of the gross tumor volume / Shusharina N., J. Soderberg, D. Edmunds, F. Lofman, H. Shih, T. Bortfeld // *Radiother Oncol.* – 2020. – T. 146 – 37-43c.

131. Sollmann N. Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation characteristics in patients with motor-eloquent brain lesions: a combined navigated transcranial magnetic stimulation-diffusion tensor imaging fiber tracking approach / Sollmann N., Wildschuetz N., Kelm A., Conway N., Moser T., Bulubas L., Kirschke J.S., Meyer B., Krieg S.M. // *J Neurosurg.* – 2018. – T. 128 – № 3 – 800-810c.

132. Suarez-Meade P. Awake vs. asleep motor mapping for glioma resection: a systematic review and meta-analysis / Suarez-Meade P., Marenco-Hillebrand L., Prevatt C., Murguia-Fuentes R., Mohamed A., Alsaeed T., Lehrer E.J., Brigham T., Ruiz-Garcia H., Sabsevitz D., Middlebrooks E., Bechtle P.S., Quinones-Hinojosa A., Chaichana K.L. // *Acta Neurochir (Wien).* – 2020. – T. 162 – № 7 – 1709-1720c.

133. Suess O. A new cortical electrode for neuronavigation-guided intraoperative neurophysiological monitoring: technical note. / Suess O., Kombos T., Hoell T., Baur S., Pietilae T., Brock M. // *Acta Neurochir (Wien).* – 2000. – T. 142 – № 3 – 329-332c.

134. Sun Z. Radiogenomic analysis of vascular endothelial growth factor in patients with diffuse gliomas / Sun Z., Y. Li, Y. Wang, X. Fan, K. Xu, K. Wang, S. Li, Z. Zhang, T. Jiang, X. Liu // *Cancer Imaging.* – 2019. – T. 19 – № 1 – 68c.

135. Szelényi A. Intra-operative subcortical electrical stimulation: a comparison of two methods / Szelényi A., Senft C., Jordan M., Forster M.T., Franz K., Seifert V., Vatter H. // *Clin Neurophysiol.* – 2011. – T. 122 – № 7 – 1470-1475c.

136. Szmuda T. Tractography-guided surgery of brain tumors: What is the best method to outline the corticospinal tract? / Szmuda T., Kierońska S., Ali S., Słoniewski P., Pacholski M., Dzierżanowski J., Sabisz A., Szurowska E. // *Folia Morphol (Warsz).* – 2021. – T. 80 – № 1 – 40-46c.

137. Takahashi S. Radiomics analysis for glioma malignancy evaluation using

diffusion kurtosis and tensor imaging / Takahashi S., W. Takahashi, S. Tanaka, A. Haga, T. Nakamoto, Y. Suzuki, A. Mukasa, S. Takayanagi, Y. Kitagawa, T. Hana, T. Nejo, M. Nomura, K. Nakagawa, N. Saito // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2019. – T. 105 – № 4 – 784-791c.

138. Taniguchi M. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: technical description / Taniguchi M., Cedzich C., Schramm J. // *Neurosurgery.* – 1993. – T. 32 – № 2 – 219-226c.

139. Uematsu S. Resection of the epileptogenic area in critical cortex with the aid of a subdural electrode grid / Uematsu S, R Lesser, R Fisher, G Krauss, J Hart, E P Vining, J Freeman, B Gordon // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 1990. – T. 54-55 – 34-45c.

140. Vassal F. Intraoperative use of diffusion tensor imaging-based tractography for resection of gliomas located near the pyramidal tract: comparison with subcortical stimulation mapping and contribution to surgical outcomes / Vassal F., Schneider F., Nuti C. // *British Journal of Neurosurgery* – 2013. – T. 27 – № 5 – 668–675c.

141. Wang K. A combined diffusion tensor imaging and Ki-67 labeling index study for evaluating the extent of tumor infiltration using the F98 rat glioma model / Wang K., Ha T., Chen X., Li S., Ai L., Ma J., Dai J. // *J Neurooncol.* – 2018. – T. 137 – № 2 – 259-268c.

142. Wang X. ChestX-ray8: Hospital-scale Chest X-ray Database and Benchmarks on Weakly-Supervised Classification and Localization of Common Thorax Diseases / Wang Xiaosong, Yifan Peng, Le Lu, Zhiyong Lu, Mohammadhadi Bagheri, Ronald M. Summers // *IEEE CVPR* – 2017. – 2097-2106c.

143. Whitaker H.A. Graded localisation of naming from electrical stimulation mapping of left cerebral cortex / Whitaker H.A., Ojemann G.A. // *Nature.* – 1977. – T. 270 – 50-51c.

144. Wu S. Anti-tumour immune response in GL261 glioblastoma generated by temozolomide immune-enhancing metronomic schedule monitored with MRSI-based nosological images / Wu S., P. Calero-Pérez, L. Villamanán, N. Arias-Ramos, M. Pumarola, S. Ortega-Martorell, M. Julià-Sapó, C. Arús, A. P. Candiota // *NMR Biomed.* – 2020. – T.33 – № 4 – 4229c.

145. Wu Y. Automatic glioma segmentation based on adaptive superpixel / Wu Y., Z. Zhao, W. Wu, Y. Lin, M. Wang // *BMC Med Imaging*. – 2019. – T. 19 – № 1 – 73c.
146. Wu J.-S. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts / Wu J.-S., Zhou L.-F., Tang W.-J., Mao Y., Hu J., Song Y.-Y., Hong X.-N., Du G.-H. // *Neurosurgery*. – 2007. – T. 61 – № 5 – 935-948c.
147. Jenkinson M.D. Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma / Jenkinson M.D., Barone D.G., Bryant A., Vale L., Bulbeck H., Lawrie T.A., Hart M.G., Watts C. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – T. 22 – № 1 – 1-50c.
148. Yan J.-I. Extent of resection of peritumoral diffusion tensor imaging–detected abnormality as a predictor of survival in adult glioblastoma patients / Yan J.-I., Hoorn A., Larkin T.J., Boonzaier N.R., Matys T., Price S.J. // *Neurosurg*. – 2017. – T. 126 – № 1 – 234-241c.
149. Zakharova N. Neuroimaging of traumatic brain injury / Zakharova N, Kornienko V, Potapov A, Pronin I. // Cham Heidelberg New York Dordrecht London: Springer – 2014.
150. Zhang Z. Deep convolutional radiomic features on diffusion tensor images for classification of glioma grades / Zhang Z., J. Xiao, S. Wu, F. Lv, J. Gong, L. Jiang, R. Yu, T. Luo // *J Digit Imaging*. – 2020. – T. 33 – № 4 – 826-837c.
151. Zhao J. Diagnostic accuracy and potential covariates for machine learning to identify IDH mutations in glioma patients: evidence from a meta-analysis / Zhao J., Huang Y., Song Y., Xie D., Hu M., Qiu H., Chu J. // *Eur Radiol*. – 2020. – T. 30 – № 8 – 4664-4674c.
152. Zheng L. Nomograms for predicting progression-free survival and overall survival after surgery and concurrent chemoradiotherapy for glioblastoma: a retrospective cohort study / Lin Zheng, Zhi-Rui Zhou, Minghan Shi, Haiyan Chen, Qian-Qian Yu, Yang Yang, Lihong Liu, Lili Zhang, Yinglu Guo, Xiaofeng Zhou, Chao Li, Qichun Wei

// *Ann Transl Med.* – 2021. – T. 9 – № 7 – 571c.

153. Zhou H.H. Transcranial electrical motor evoked potential monitoring for brain tumor resection / Zhou H.H., Kelly P.J. // *Neurosurgery.* – 2001. – T. 48 – № 5 – 1075-1080c.

154. Zhu F.-P. Clinical application of motor pathway mapping using diffusion tensor imaging tractography and intraoperative direct subcortical stimulation in cerebral glioma surgery: a prospective cohort study / Zhu F.-P., Wu J.-S., Song Y.-Y., Yao C.-J., Zhuang D.-X., Xu G., Tang W.-J., Qin Z.-Y., Mao Y., Zhou L.-F. // *Neurosurgery.* – 2012. – T. 71 – № 6 – 1170-1183c.

155. Zhuge Y. Automated glioma grading on conventional MRI images using deep convolutional neural networks / Zhuge Y., H. Ning, P. Mathen, J. Y. Cheng, A. V. Krauze, K. Camphausen, R. W. Miller // *Med Phys.* – 2020. – T. 47 – № 7 – 3044-3053c.

156. Zhong L. Efficacy of moderately hypofractionated simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy combined with temozolomide for the postoperative treatment of glioblastoma multiforme: a single-institution experience / Zhong L, Lu C., Shengqing L., Q. Li, G. Chen, W. Luo, P. Zhou, G. Li // *Radiat Oncol.* – 2019. – T. 14 – № 1 – 104c.

157. Zolal A. Anatomy of the supraventricular portion of the pyramidal tract / Zolal A., Vachata P., Hejčl A., Bartoš R., Malucelli A., Nováková M., Derner M., Sameš M. // *Acta Neurochir (Wien).* – 2012. – T. 154 – № 6 – 1097-1104c.

Приложения

ПРИЛОЖЕНИЕ А – Результаты хирургии глиальных опухолей, расположенных вблизи КСТ и моторной коры.

Год	Автор	Кол-во пациентов	Вид субкорткальной стимуляции	Сила тока	Удалены totally и субтотально	Транзиторный моторный дефицит	Стойкий моторный дефицит
2015	Della Puppa A [55]	2	биполярная	2-2,5	100%	0	0
2016	Rossetto M [116]	47	биполярная	нет данных	100%	36.17 %	10.64 %
2014	Rech F [112]	8	биполярная	1-4	нет данных	37,5%	0
2010	González-Darder JM [67]	17	биполярная	2-10	нет данных	76,5%	47%
2007	Berman JI [43]	9	биполярная	8-12	нет данных	нет данных	нет данных
2012	Ohue S [100]	32	биполярная	1-20	72%	нет данных	0
2012	Zhu FP [149]	58	биполярная	10-16	93,2%	29,3%	10,3%
2004	Keles GE [78]	294	биполярная	2-16	нет данных	20,4%	4,8%
2018	Han SJ [68]	702	биполярная	2-16	нет данных	30%	7%
2017	Magill ST [87]	49	биполярная	1-16	80%	60%	38%
1989	Berger MS [42]	16	биполярная	2-16	100%	44%	0
2018	Rolland A [115]	14	биполярная	1,7-3	100%	21%	0
2019	Rossi M [117]	102	монополярная	2-25	90,4%	96,1%	1%
2015	Shiban E [125]	14	монополярная	3-18	99%	36%	7%

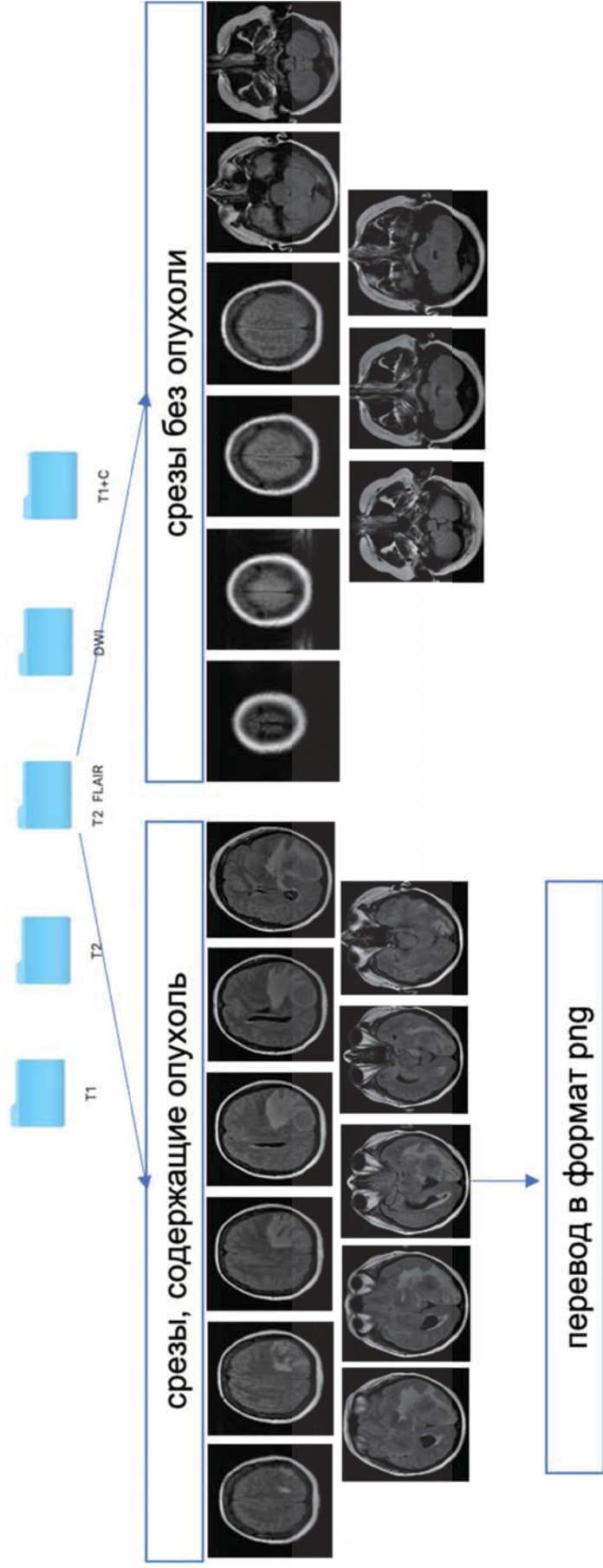
2013	Ostrý S [101]	25	монополярная	1-30	92%	32%	4%
2011	Prabhu SS [107]	12	монополярная	2-20	100%	58%	17%
2011	Nossek E [99]	55	монополярная	0,5-25	нет данных	29%	12,7%
2018	Gomez-Tames J [66]	нет данных	монополярная	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
2015	Shiban E [124]	37	монополярная	3-30	100%	14%	0
2018	Moiyadi A [92]	40	монополярная	3-15	нет данных	25%	0
2018	Ren XH [113]	57	монополярная	n/a	95%	33%	12%
2017	Schucht P [123]	69	монополярная	1-3	73%	30%	4%
2017	Plans G [106]	92	монополярная	2-20	нет данных	нет данных	16,5%
2013	Seidel K [126]	100	монополярная	1-20	71	30%	5%

ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Нерешенные вопросы применения основных диагностических методик в хирургии глиом, расположенных вблизи КСТ.

	МР-трактография	Прямая субкортикальная электрическая стимуляция	ТК МВП
<p>Нерешенные вопросы/недостатки методики</p>	<p>1. Операторозависимый метод.</p> <p>2. Технические особенности метода:</p> <ul style="list-style-type: none"> - грубая методика - трудности построения трактов в местах пересечения волокон, в условиях отека - результат зависит от выбранного алгоритма и параметров построения. - возможно постоеие как ложноположительных, так и ложноотрицательных волокон. 	<p>1. Операторозависимый метод.</p> <p>2. Технические особенности метода:</p> <ul style="list-style-type: none"> - исключительно интраоперационная методика, не может быть использована для планирования операции. - не определена глубина проникновения электрического тока в вещество головного мозга. <p>3. Применение в клинической практике:</p>	<p>1. Обеспечивает косвенную оценку целостности КСТ во время операции.</p> <p>2. Зависит от системных и местных факторов (температура, оксигенация, артериальное давление, положение стимулирующих электродов, западение мозгового вещества и т.д.)</p> <p>3. Нет точных данных о характере динамики, при которой необходимо остановить удаление опухоли.</p>

	<p>3. Применение в клинической практике:</p> <ul style="list-style-type: none"> - не определено безопасное расстояние, на котором необходимо остановить резекцию. - скудные данные о прогностической возможности методики в отношении нарастания пареза и объема резекции. 	<ul style="list-style-type: none"> - не определена пороговая сила тока, при которой необходимо остановить резекцию для предотвращения нарастания пареза. - не определена предпочтительная методика стимуляции (моно- или биполярная). - не определен вид стимуляции (высоко или низкочастотная) - технические характеристики стимуляции. 	
--	--	--	--

ПРИЛОЖЕНИЕ В –Графическая иллюстрация процесса подготовки МР-данных для обучения НС, предсказывающей риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде у пациентов с супратенториальными глиомами.



ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Сводная таблица, отражающая основные результаты исследования в первой группе пациентов. Таблица содержит основные результаты МРТ в структурных режимах и ДТ-трактографии, характеристики интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и динамику моторного статуса в послеоперационном периоде.

Общее количество пациентов, включенных в исследование	108
Парез до операции	42 (39%)
Средний объем опухоли до операции по данным МРТ	
V ср. в режиме T1+C см ³ (max; min см ³) –	37,14 (166,2; 4,4)
V ср. в режиме T2-FLAIR см ³ (max; min см ³) –	119,24 (257,6; 9,0)
Тип взаимоотношения между опухолью и КСТ по данным ДТ-трактографии до операции:	
интактный –	21
смещенный –	43
инфильтрированный –	8
инфильтрированный и смещенный –	34
расщепленный –	1
Расстояние между опухолью и КСТ:	
среднее расстояние до контрастируемой части опухоли в мм (max; min мм) –	13,8 (40,3; 0)
среднее расстояние до зоны отека/инфильтрации в мм (max; min мм)	5,9 (32,7; 0)

<p>Среднее количество условных волокон КСТ по данным предоперационной DTI</p> <p>сторона поражения – «здоровая сторона» –</p>	<p>62,4 88,4</p>
<p>Средние показатели ФА на уровне внутренней капсулы, ножки мозга, моста и всего тракта</p> <p>сторона поражения – «здоровая сторона» –</p>	<p>0,690, 0,717, 0,637, 0,523 0,715, 0,74, 0,653, 0,544</p>
<p>Динамика ТК МВП:</p> <p>мониторинг не проводился – ответы не получены – без динамики – транзиторное снижение, с последующим восстановлением – стойкое снижение – полная редукция – положительная динамика –</p>	<p>20 4 54 10 15 3 2</p>
<p>Кортикальная и</p>	<p>23</p>

субкортикальная прямая электрическая стимуляция	52
Средняя сила тока (мА)	
для кортикальной стимуляции –	24
для субкортикальной стимуляции –	12
Количество моторных ответов	
для кортикальной стимуляции –	13
для субкортикальной стимуляции –	27
Динамика моторного статуса в послеоперационном периоде	
без динамики –	79
положительная динамика –	10
транзиторный неврологический дефицит –	19
стойкий –	6

ПРИЛОЖЕНИЕ Д – В таблице приведены показатели ФА и ИКД на разных уровнях до и после операции. Отдельно приведены показатели интактного и пораженного опухолью полушарий. Для пораженного опухолью полушария отдельно даны показатели для пациентов с парезом до операции и с отсутствием моторного дефицита.

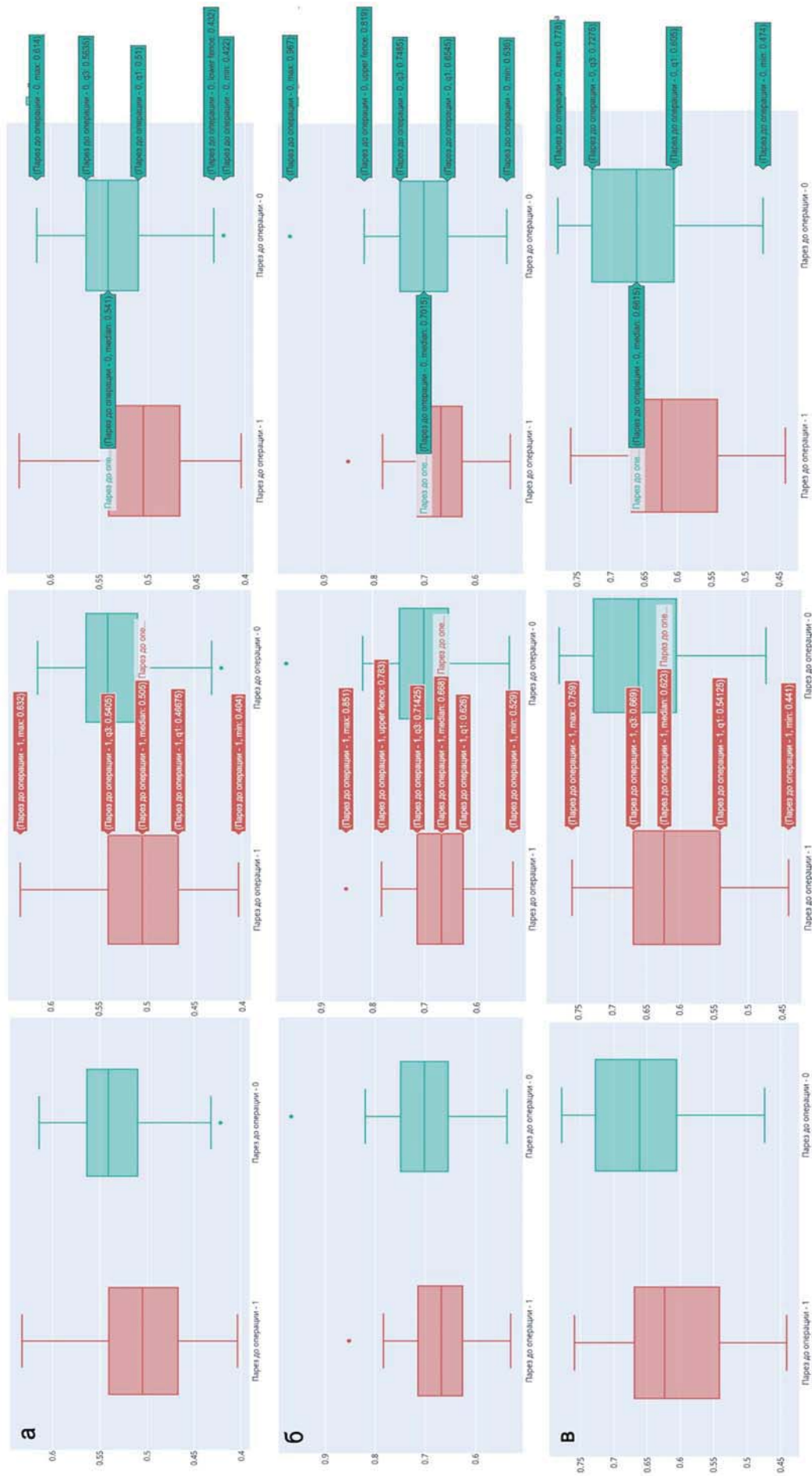
	Дооперационное исследование										Послеоперационное исследование			
	ФА	ИКД (мм ² /сек)									ФА			
	СП* (вся группа)	ИС** (вся группа)	СП (парез)	СП (нет пареза)	СП (вся группа)	ИС (вся группа)	СП (парез)	СП (нет пареза)	СП (вся группа)	ИС (вся группа)	СП (вся группа)	ИС (вся группа)	СП (вся группа)	ИС (вся группа)
Общее для всего КСТ	0,522 (0,404– 0,632)	0,544(0,529– 0,967)	0,506	0,533							0,509	0,538		
Внутренняя капсула	0,689(0,537– 0,835)	0,714 (0,441– 0,778)	0,672	0,701	7,94 (6,43– 10,4)	7,63 (6,72– 9,85)	7,9	8,0			0,683	0,709	7,66	7,58
Ножка мозга	0,717 (0,437– 0,627)	0,740 0,593– 0,922)	0,712	0,720	8,26 (5,78– 9,74)	8,4 (6,41– 8,66)	8,3	8,2			0,707	0,746	8,3	8,5

Мост	0,637(0,598– 0,849)	0,653 (0,451– 0,795)	0,610	0,655	7,27,4 (6,34– 11,4)	7,22 (5,29– 9,5)	7,2	7,3	0,634	0,654	7,3	7,2
------	------------------------	-------------------------	-------	-------	---------------------------	------------------------	-----	-----	-------	-------	-----	-----

* СП – сторона поражения;

** ИС – интактная сторона.

ПРИЛОЖЕНИЕ E – Показатели ФА (ось ординат) на разных уровнях (а – общая для всего тракта, б – уровень внутренней капсулы, г – уровень моста), рассчитанные для стороны поражения (локализация опухоли) у пациентов с парезом до операции (красный цвет) и без (зеленый цвет).



ПРИЛОЖЕНИЕ И – Сравнительная характеристика основных показателей ДТ-трактографии и нейрофизиологического мониторинга в трех группах пациентов с разной динамикой моторного статуса в послеоперационном периоде.

	Нарастание пареза	Без динамики неврологического статуса	Уменьшение пареза	p
Количество пациентов (% от всей группы в 108 пациентов)	19 (17,6)	79 (73,1)	10 (9,3)	
Наличие пареза до операции (% от каждой подгруппы)	9 (47,4)	23 (29,1)	10 (100)	
Среднее расстояние между КСТ и зоной отека/инфильтрации до операции	2,3 мм	5,0 мм	0 мм	0,1
Наличие инфильтрации до операции (%)	13 (68)	20 (25)	9 (90)	0,008
Среднее расстояние между КСТ и зоной накопления контраста до операции (мм)	5,3	19,8	9,6	0,0002
Наличие инфильтрации контрастируемой частью опухоли	1	1	1	
Количество условных волокон после операции	55,6	68,1	76,8	0,2
ФА общая (послеоперационная МРТ)	0,5	0,516	0,444	0,4

ФА на уровне моста (постоперационная МРТ)	0,616	0,631	0,675	0,4
ФА ножка мозга (постоперационная МРТ)	0,712	0,707	0,701	0,4
ФА на уровне внутренней капсулы (постоперационная МРТ)	0,676	0,688	0,654	0,3
Врезекции в T2-FLAIR (%)	37,8	57,7	48,7	0,3
Врезекции в T1+C (%)	95,5	91,2	92,6	0,3
Расстояние между КСТ и краем полости резекции (постоперационная МРТ) (мм)	9,8	17,6	12,64	0,003
Средняя сила тока при субкортикальной стимуляции (мА)	13,4 (1,5-27)	13,5 (2-25)	14,6 (10-23)	0,3
Динамика ТК МВП:				<0,000...
без динамики (%) -	7 (36,8)	43 (54,4)	4 (40)	
транзиторное снижение (%) -	3 (15,8)	6 (7,6)	1 (10)	
стойкое снижение (%) -	5 (26)	9 (11,4)	1 (10)	
полная редукция (%) -	3 (15,8)	0 (0)	0 (0)	
положительная динамика (%) -	0 (0)	0 (0)	2 (20)	

ПРИЛОЖЕНИЕ К – Сводная таблица, отражающая основные результаты исследования во второй группе пациентов. Таблица содержит основные результаты МРТ в структурных режимах и ДТ-трактографии, основные характеристики интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и динамику моторного статуса в послеоперационном периоде.

Общее количество пациентов	30
Общее количество полученных точек стимуляции при первом появлении моторного ответа; количество точек стимуляции мин/максимум на 1 пациента	56; 1-3
Общее количество полученных точек стимуляции в ложе удаленной опухоли; количество точек стимуляции мин/максимум на 1 пациента	150; 2-8
МРТ до операции (оценка объема опухоли):	
Средний объем опухолей в режиме T1+C (максимальный и минимальный) в см ³	24 (14,4- 33,19)
Средний объем опухолей в режиме T2-FLAIR (максимальный и минимальный) в см ³	68 (19,48 -112)
МР-трактография (тип взаимоотношения между опухолью и трактом):	
инфильтрированы –	4
смещены и инфильтрированы –	10
смещены –	16
интактны –	0
МР-трактография (расстояние от реконструированного пирамидного тракта до зоны накопления контраста) в мм	0
МРТ после операции для 10 пациентов (оценка объема резекции контрастируемой части опухоли):	

Тотальная (100%)	5 (83,3%)
Субтотальная (более 90%)	1 (16,7%)
МРТ после операции для 10 пациентов (оценка объема резекции в режиме T2-FLAIR):	
Тотальная (100%)	1 (10%)
Субтотальная (более 90%)	1 (10%)
Парциальная (менее 90%)	8 (80%)
Неврологический статус в послеоперационном периоде:	
Без динамики	20 (66,7%)
Нарастание пареза	10 (33,3%)