

ГЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

© А.П. Трашков¹, А.Л. Спирин¹, Н.В. Цыган², М.Р. Артеменко¹, В.А. Печатникова¹,
Н.А. Верлов¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург

Резюме. Несмотря на значительные достижения онкологии и нейрохирургии, глиальные опухоли головного мозга продолжают оставаться актуальной проблемой современного здравоохранения. Удельный вес глиом в общей структуре глиальных новообразований составляет 40–45 %, преимущественно они выявляются в возрасте 30–60 лет, поражая наиболее трудоспособную часть населения. Глиальные новообразования, как правило, развиваются из клеток астроцитарной или олигодендроцитарной популяции и характеризуются быстрыми темпами роста первичного узла опухоли, инвазивностью, склонностью к раннему метастазированию, высокой частотой рецидивирования и неблагоприятным прогнозом. В статье приведена современная клиническая классификация глиом, основанная на принципах локализации, гистогенеза и активности опухолевого процесса. Характерная особенность глиальных опухолей головного мозга – инвазивный рост с отсутствием макроскопически четкой границы между опухолью и нормальной тканью мозга. Такой тип роста типичен для быстрорастущих высокозлокачественных глиом (анапластические астроцитомы, глиобластомы), он характеризуется неблагоприятным прогнозом. Как и для большинства злокачественных опухолей, для анапластических типов глиом характерно интенсивное развитие патологической сосудистой сети, что ускоряет темпы роста новообразования, скорость инвазии и метастазирования, а также увеличивает риск для пациентов из-за возможности кровоизлияния в опухоль. Узловой тип роста с четко очерченной границей и незначительной инфильтрацией встречается реже, при условно доброкачественных глиомах, имеющих более благоприятный прогноз лечения. В статье дан детальный обзор основных хирургических, радиологических и химиотерапевтических направлений лечения глиом. В конце делается заключение, что описанными методами не исчерпываются все предложения по увеличению эффективности лечения глиальных опухолей и разработка новых методов приблизит нейроонкологов к решению этой актуальной проблемы.

Ключевые слова: опухоли головного мозга; глиомы; нейроонкология; нейрохирургия; нейровизуализация; нейронавигация.

CEREBRAL GLIAL TUMORS: GENERAL PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

© A.P. Trashkov¹, A.L. Spirin¹, N.V. Tsygan², M.R. Artemenko¹, V.A. Pechatnikova¹,
N.A. Verlov¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Russian Medicomilitary Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Cerebral glial tumors continue to be a relevant issue of contemporary medicine in spite of considerable breakthroughs in oncology and neurosurgery. Cerebral gliomas constitute about 40–45 % of all glial tumors' general structure; these tumors are mostly diagnosed at the age of 30–60 thus affecting the most able-bodied segment of population. Glial tumors usually arise out of astrocytal or oligodendrocytal cell population and are characteristic of high growth rate, invasiveness, early metastatic ability, high rate of recurrence and unfavorable prognosis. The present paper focuses at the contemporary clinical classification of gliomas based upon their location, histogenesis and activity of growth. Invasive growth with absence of distinct macroscopic border between the tumor and normal brain tissue is a characteristic peculiarity of glial brain tumors. This type of growth is peculiar for fast-growing highly malignant gliomas (anaplastic astrocytomas, glioblastomas). It is characteristic of unfavorable outcome. Anaplastic gliomas like a majority of malignant tumors are characteristic of intensive development of pathologic vascular network which boosts the rate of tumor growth as well as the intensity of metastases-forming also increasing the risk of cerebral hemorrhage into the tumor. Nodal type of growth with distinct border and moderate infiltration is less typical and may be found in case of conditionally benign gliomas with more favorable prognosis. The paper gives a detailed review of basic surgical, radiological and chemotherapeutical approaches towards treatment of gliomas. Closing the review the authors conclude that methods described in the paper do not exhaust all suggested improvements of glial tumors treatment and that elaboration of novel methods will bring neurooncologists closer to solving this actual problem.

Key words: cerebral tumors; brain tumors; neurooncology; neurosurgery, neurovisualization; neuronavigation.

Глиомы (нейроэктодермальные, нейроэпителиальные опухоли) являются первичными опухолями центральной нервной системы, исходно возникающими из клеток глии, составляющих паренхиму мозга. Интерес к проблеме глиальных опухолей мозга в настоящее время обусловлен двумя основными факторами: неуклонным нарастанием удельного веса больных глиомами в общей структуре онкологической заболеваемости и отсутствием прорывных достижений в результатах лечения пациентов с этой патологией, несмотря на частные успехи фундаментальной и клинической онкологии, расширение арсенала противоопухолевой химиотерапии и повышение технической оснащенности диагностических и нейрохирургических отделений [38].

Среди всех новообразований центральной нервной системы глиомы занимают ведущее место, составляя, по различным оценкам, 40–45% всех интракраниальных опухолей [1, 18, 23, 37]. Около 70% первичных опухолей головного мозга представлены различными глиомами, из них более половины на момент постановки диагноза уже имеют высокую степень злокачественности (high grade gliomas; WHO grade III–IV степени по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) [29]. Условно доброкачественные глиомы (low grade gliomas; WHO grade I–II степени по классификации ВОЗ) наблюдаются сравнительно редко: в США ежегодно регистрируется не более 1500 пациентов [32].

В целом заболеваемость различными типами глиом в мире составляет 10–13 случаев на 100 тысяч населения [8, 30, 31]. При этом только в Российской Федерации ежегодно регистрируется не менее 10 тысяч впервые выявленных случаев первичных нейроэпителиальных опухолей головного мозга, и этот показатель имеет устойчивую тенденцию к увеличению [16]. Основные причины этого роста принято условно разделять на две группы: абсолютные и относительные. К абсолютным относят все факторы, напрямую способствующие увеличению количества случаев возникновения новообразований, такие как стремительное старение населения экономически развитых стран, постепенное накопление в человеческой популяции опасных мутаций, увеличивающих потенциальный риск развития опухолей, ухудшение экологической обстановки и высокие темпы урбанизации, тесно связанные с ними изменения образа жизни и характера питания людей. Относительным обстоятельством является, как это ни парадоксально, широкое внедрение диспансеризации и развитие высокотехнологичных методов медицинской помощи, способствующих более частому и раннему выявлению опухолей.

Несмотря на то, что заболеваемость глиомами характерна для всех возрастных групп, как правило, эти опухоли встречаются у пациентов в возрасте 30–60 лет [11, 17, 33], т. е. поражается наиболее трудоспособная часть населения. По сравнению с женщинами у мужчин риск развития глиом равен 1,5 : 1, у пожилых по отношению к молодым — 3,2 : 1.

Предпосылками для изучения патогенеза глиальных новообразований мозга, разработки методов их диагностики и лечения явились достижения общей хирургии (внедрение эфирного наркоза, правил асептики и антисептики) и физиологии центральной нервной системы (разработка функционального картирования областей головного мозга), положивших начало развитию нейрохирургии, как самостоятельной дисциплины [10, 31]. Первые успешные операции по удалению интракраниальных опухолей были проведены британскими хирургами — Уильямом Макюином (William MacEwen) в 1879 году и Александром Беннеттом (Alexander Hughes Bennett) в 1884 году. Эти работы послужили отправной точкой для дальнейших исследований в этой области. Однако, несмотря на более чем столетнюю историю нейроонкологии и использование для лечения глиом современных достижений науки, за последние 30 лет средняя продолжительность жизни таких больных увеличилась всего лишь на несколько месяцев [17, 34].

Клиническая классификация глиальных новообразований, обеспечивающая единство тактики лечения и точность прогноза, построена на принципах локализации, гистогенеза и активности опухолевого процесса.

Локализационный принцип предполагает разделение опухолей на группы в зависимости от места их возникновения (по наименованию доли/долей мозга или отдельных мозговых структур) и распространения в мозговом веществе. По данным эпидемиологических исследований, частота поражения глиомами различных отделов головного мозга у взрослых пациентов ориентировочно составляет [14, 24]:

- полушария большого мозга — 70% (в том числе: лобная доля — до 19%, височная — до 13%, теменная — до 9%, затылочная — до 2%, сочетание поражения различных долей — около 28%);
- мозолистое тело — 5%;
- подкорковые ганглии — 6%;
- желудочки мозга — 7%;
- зрительные нервы и хиазма — 1–1,5%;
- ствол мозга — 6%;
- мозжечок — 4–4,5%.

В зависимости от исходного гистологического типа клетки-предшественницы опухолевого клона создана патоморфологическая классификация гли-

ом, которая предполагает выделение нескольких категорий [42]:

- 1) астроцитарные опухоли;
- 2) олигодендроглиальные опухоли;
- 3) олигоастроцитарные опухоли;
- 4) эпендимарные опухоли;
- 5) опухоли хориоидного сплетения;
- 6) другие нейроэпителиальные опухоли;
- 7) нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли;
- 8) опухоли шишковидной железы;
- 9) эмбриональные опухоли.

В отличие от классификации глиальных новообразований, основанной на их локализации и предназначеннной, в основном для оптимизации тактики оперативного лечения, патоморфологическая классификация имеет первостепенное значение для подбора химиотерапии, определения прогноза развития заболевания, а также для фундаментальных исследований в нейроонкологии. В подавляющем большинстве случаев глиомы представлены опухолями, развивающимися из клеток астроцитарного ряда, реже, из олигодендроцитов. Такие новообразования, как эпендимомы, хориоидпапилломы, нейробластомы, пинеаломы и другие, относясь по сути к нейроэктомальным новообразованиям, тем не менее в рамках глиом обычно не рассматриваются, так как существенно отличаются от последних по своим биологическим и клиническим особенностям [17].

Разработанная Всемирной организацией здравоохранения классификация глиальных опухолей по активности опухолевого процесса, т.е. по степени злокачественности, подразумевает выделение четырех степеней, где IV степень — это максимально активные, быстрорастущие, низкодифференцированные или недифференцированные, злокачественные опухоли (например, глиобластома, пинеобластома), а I степень — группа глиом, характеризующаяся медленным, малоинвазивным ростом и высокой степенью дифференцировки опухолевых клеток (например, плеоморфная ксанто-астроцитома, миксопапиллярная эпендимома) [42]. Решающую роль в определении степени активности (злокачественности) играют методы гистологического исследования препарата опухоли, полученного при ее удалении или стереотаксической биопсии. Критерии оценки базируются на наличии ядерного атипизма, количестве патологических митозов, пролиферативной активности эндотелия сосудов, выраженности некротических изменений и ряда других гистологических критериев. В некоторых случаях, особенно при анализе материала от практически недифференцированных опухолей, для уточнения диагноза рекомендуется иммуногистохимическое

исследование или генотипирование новообразования (изучение теломеразной активности, высокая экспрессия *GFAP*, *VEGF*, *IGF-1* и рецепторов к ним, эпителиального мембранных антигена, Ki-67 и других маркеров злокачественных опухолей центральной нервной системы) [10, 36].

Характерной особенностью глиальных опухолей головного мозга является инвазивный рост, при котором макроскопически отсутствует четкая граница между опухолью и нормальной тканью мозга, мозговая паренхима, как правило, инфильтрирована опухолевыми клетками на значительном удалении от первичного узла новообразования. Такой тип роста опухоли наиболее типичен для быстрорастущих высокозлокачественных глиом типа анапластических астроцитом, глиобластом и характеризуется неблагоприятным прогнозом. Как и для большинства злокачественных опухолей, для анапластических типов глиом характерно интенсивное развитие патологической сосудистой сети, что ускоряет темпы роста новообразования, скорость инвазии и метастазирования, а также увеличивает риск для пациентов из-за возможности кровоизлияния в опухоль и прилегающие ткани [22].

Узловой тип роста с более или менее четко очерченной границей и незначительной инфильтрацией встречается существенно реже, чаще всего при условно доброкачественных глиомах (I-II степень по классификации Всемирной организации здравоохранения), имеющих более благоприятный прогноз лечения.

Клинические проявления глиальных опухолей головного мозга представлены разнообразной обще-мозговой и очаговой органической симптоматикой различной степени тяжести в соответствии с локализацией и объемом новообразования, синдромами внутристернальной гипертензии, гидроцефалии (при окклюзии ликворных путей) и, в далеко зашедших случаях, дислокационным синдромом. Патогномоничные симптомы, как правило, отсутствуют. На ранних этапах развития опухоль может манифестирувать единичными признаками (головокружение, эпилептические припадки, нарушение чувствительности и др.), что часто не позволяет установить ни топический диагноз, ни определить гиперпластический характер патологического процесса. В ряде случаев диагноз опухоли мозга является случайной находкой на компьютерной или магнитно-резонансной томографии при обследовании пациента неврологом в связи с теми или иными жалобами. В настоящее время магнитно-резонансная томография головного мозга является «золотым стандартом» диагностики опухолей мозга. В ряде случаев необходимую дополнительную информацию может

предоставить магнитно-резонансная ангиография, магнитно-резонансная спектроскопия [40], функциональная магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография [20].

Сложность лечения злокачественных глиом требует комплексного подхода и участия целого ряда специалистов. Первый в этом ряду — нейрохирург. Основными задачами, которые решаются в ходе оперативного вмешательства, являются максимальное уменьшение объема новообразования и получение материала для гистологического исследования. При этом одним из условий хирургического вмешательства является сохранение функционально активных зон мозга для предотвращения клинически значимого неврологического дефицита и максимально возможного сохранения качества жизни пациента.

Инфильтративный характер роста опухоли, отсутствие отчетливых границ опухолевого узла и близость функционально значимых структур мозга резко ограничивают (практически исключают) возможности радикального хирургического удаления глиом. Тем не менее стремиться к этому необходимо: объем удаления опухоли положительно коррелирует с продолжительностью жизни, со временем возникновения продолженного роста новообразования и необходимостью повторного вмешательства [39, 41].

Высокая инвазивная активность и метастатический потенциал глиом наиболее ярко продемонстрированы в ряде клинических исследований [28, 34, 35], выявивших необычное увеличение частоты возникновения отдаленных очагов роста новообразования при улучшении результатов лечения области первичного опухолевого узла (максимально полная циторедукция, агрессивные лучевая и химиотерапия). На наш взгляд, данное предположение представляется не совсем корректным, так как проводит прямую причинно-следственную связь между этими двумя событиями. Вероятно, в тех случаях, когда через какой-то период времени после операции возникал рост опухолевого узла в отдалении от зоны вмешательства, имела место мультифокальная глиома с удаленным очагом (метастаз), не выявленным до операции. Адекватное лечение замедляло темпы продолженного роста в исходной зоне и на первый план выходил рост метастаза опухоли в отдаленной области мозга.

Значительное уменьшение объема злокачественной глиомы позволяет в ряде случаев предотвратить развитие синдрома внутричереп-

ной гипертензии и окклюзию ликворных путей, уменьшить выраженность неврологической симптоматики за счет устранения прямого сдавления опухолевым узлом близлежащих структур мозга и постепенного уменьшения перифокального отека, что в итоге улучшает качество жизни пациента. Следует заметить, что корреляция объема удаления опухоли и продолжительности жизни может быть не так явно выражена в случае ответа глиомы на проводимую в дальнейшем лучевую и химиотерапию [14].

Таким образом, одной из основных задач хирургии глиом является повышение радикальности удаления опухолей. Это решается путем разработки методов, позволяющих более точно верифицировать границы новообразования в ходе оперативного вмешательства, и способов улучшения интраоперационной деструкции остатков опухолевой ткани в зоне оперативного вмешательства.

К первым можно отнести использование различных нейронавигационных систем, позволяющих заранее спланировать оптимальный доступ и ход операции с учетом картирования функциональных зон мозга (функциональная магнитно-резонансная томография с идентификацией моторных и речевых зон, магнитно-резонансная трактография и др.), ориентироваться во время операции и видеть на мониторе положение хирургического инструмента по отношению к опухоли и окружающим мозговым структурам, сопоставляя предоперационные магнитно-резонансные изображения с картиной операционного поля. Определенные недостатки, свойственные нейронавигационным системам, например ошибки, обусловленные изменением топографии мозговых структур при их сдавлении объемом опухолевой ткани или механическим смещением в ходе операции, могут быть скомпенсированы применением интраоперационной магнитно-резонансной или компьютерно-томографической нейровизуализации.

При работе в области функционально активных зон головного мозга используются методики интраоперационного электрофизиологического контроля, включая интраоперационные вызванные потенциалы и ряд других методик, позволяющих предотвратить повреждение функционально активных зон и возникновение послеоперационного неврологического дефицита [7, 12].

Помимо средств лучевой диагностики для целей интраоперационной навигации, контроля качества удаления опухоли также возможно применение ультразвуковых сканеров, однако в этом случае следует учитывать сложность интерпретации получаемых данных, связанную с гетерогенностью самой ткани

опухоли и ее эхогенных характеристик, условий локации в операционном поле, характеристик датчиков и других факторов.

Применение операционных микроскопов в настоящее время является стандартом хирургических вмешательств на головном мозге. Для повышения точности распознавания остатков опухоли и мозговой ткани предлагается использование различных методик интраоперационной метаболической навигации, например, «прокрашивание» опухолевой ткани флуорофором (5-аминолевулиновая кислота) [5, 6]. Это требует дополнительной комплектации микроскопа флуоресцентным модулем, либо применения лазерного спектроанализатора. Однако различные глиомы не в одинаковой степени накапливают флуорофор, что существенно ограничивает возможности использования данного метода и увеличивает вероятность ошибок [5, 39].

Перспективным методом периоперационной элиминации остатков опухолевой ткани является интраоперационная лучевая терапия (intraoperative radiation therapy — IORT), позволяющая прицельно разрушить неудаленные фрагменты глиомы. Для этой задачи оптимальным является использование источника низкоэнергетического рентгеновского излучения, например, системы INTRABEAM PRS 500 (Carl Zeiss) или ее аналогов, которые уже широко применяются в нейроонкологии. Система мобильна и безопасна, облучение проводится в условиях обычной операционной, процедура занимает непродолжительное время, удовлетворительно переносится пациентами. Несмотря на то, что в опухолевой ткани и тканях ложа опухоли создается высокая плотность ионизации, лучевое воздействие на более глубоко расположенные структуры минимально, риск развития системных побочных эффектов практически отсутствует.

Из широкого спектра методов интраоперационной деструкции новообразований, применяемых во время «открытой» операции остается дискуссионным вопрос использования криодеструкции. Этот метод обладает целым рядом положительных свойств, таких как возможность с высокой степенью вероятности получить достаточную зону гибели всех клеточных элементов на определенном расстоянии от криозонда, минимальный риск развития осложнений, отсутствие кумуляции эффекта и существенных препятствий к дальнейшему применению лучевой и химиотерапии.

В ходе открытой операции криодеструктор применяется для обработки ложа опухоли, остановки кровотечения из поврежденных сосудов, а также используется в качестве удерживающего инструмента [3]. Полная криообработка ложа опухоли

подразумевает выполнение множественных деструкций ложа при сомнении в радикальности удаления новообразования. Однако при этом функция этих участков все равно необратимо нарушается, а зоны крионекроза превращаются в мозговой дегидрат, не говоря уже о том, что опухолевые клетки могут оказаться более устойчивыми к воздействию низких температур, чем дифференцированные клетки тканей мозга. Гемостатический эффект криодеструктора также нельзя считать надежным, так как он заключается в образовании в сосуде «ледяного тромба», и потому после «оттаивания» возможно возобновление кровотечения, особенно при развитии гемостазиологических нарушений, как правило, сопровождающих хирургические операции. При использовании криодеструктора для фрагментирования и удаления опухоли необходимо помнить, что величина зоны гипотермии ткани вокруг ледяной сферы относительно небольшая (несколько миллиметров) и выход за ее пределы приведет к обычному кровотечению из мелких сосудов. Следовательно, если данное условие не соблюдается, то гемостатический эффект криоэкстирпации глиом снижается. Кроме этого, криодеструктор представляет собой сложное устройство, требующее подготовки для работы, выделения дополнительного сотрудника для его обслуживания, а также имеет определенные неудобства при работе в глубине раны.

С развитием методов нейровизуализации все чаще выявляются пациенты с опухолями небольшого объема без существенного «масс-эффекта», глубинной локализации или расположенные вблизи функционально значимых зон, и в силу этого труднодоступные для удаления. Общепринятой тактикой в данном случае является стереотаксическая биопсия опухоли с последующим решением вопроса о проведении химиолучевой терапии в различных вариантах. Для выполнения этой процедуры широко применяются рамные и безрамные стереотаксические системы (например, система BRW (Brown-Roberts-Wells), система CRW (Cosman-Roberts-Wells), Leksell и др.), использующие современные алгоритмы стереотаксических расчетов [2, 15, 25]. Кроме того, стереотаксическая биопсия, как метод выбора, применяется у пациентов, имеющих различные противопоказания к проведению операции (хроническая сердечная недостаточность высокого функционального класса, декомпенсированный сахарный диабет и др.), в том числе, противопоказания к общей анестезии, и в случаях, когда различные способы нейровизуализации не дали исчерпывающего ответа об этиологии объемного образования головного мозга [27].

При относительно небольших размерах глиом может оказаться перспективной методика, сочетающая биопсию со стереотаксической криодеструкцией. После взятия фрагмента опухоли на исследование производится замораживание всего объема глиомы путем последовательного введения криозонда в запланированные координатные точки. При этом зоны криодеструкции должны перекрывать друг друга, захватывать весь объем опухоли и перифокальную зону, что возможно при применении компьютеризированной системы планирования на предоперационном этапе [13, 26].

В настоящее время возросло число пациентов у которых новообразование головного мозга впервые диагностируется на такой стадии, когда объем опухоли значительно превышает размеры возможной зоны замораживания. В этом случае стереотаксическая криодеструкция рядом авторов предлагается в виде паллиативного вмешательства, как один из этапов с целью улучшить состояние пациента перед радикальной операцией или для замедления роста опухоли, что увеличивает продолжительность жизни больного [13, 25].

Вместе с тем, объем такой операции должен быть достаточно большим, т. к. единичные криодеструкции в толще опухоли не уменьшают ее объема и не приносят существенной пользы, вследствие незначительного уменьшения общего количества клеток с высокой пролиферативной активностью, что не приводит к заметному выигрышу в снижении темпов роста опухоли в целом. И, напротив, избыточные крионекрозы опухолевой ткани, с возможным вовлечением перитуморальной области, могут способствовать нарастанию перифокального отека, привести к срыву компенсаторных механизмов и развитию дислокационного синдрома [9].

Использование методов брахитерапии путем стереотаксической имплантации радиоактивных источников, например, иридий-192 (¹⁹²Ir), йод-125 (¹²⁵I), палладий-103 (¹⁰³Pd), пока не получило широкого распространения, прежде всего, из-за сложности работы с активностью и высокой частотой осложнений, однако исследования в этой перспективной области продолжаются.

В настоящее время основным элементом в комплексе лечения большинства пациентов с глиомами остается конвенциональная лучевая терапия. По действующему стандарту предполагается через 2–4 недели после операции проведение облучения ложа удаленной опухоли и двух сантиметров перифокальной зоны с суммарной очаговой дозой 55–60 Гр, обычно по 2 Гр за фракцию (25–30 фракций на курс), с нескольких полей в стационарном режиме или в ротации, в течение 5–6 недель. Кри-

тическими элементами для повышения эффективности лучевой терапии являются характер распределения дозы, высокая вероятность лучевого поражения кожи и функционально значимых зон мозга, и системное воздействие ионизирующего излучения на организм пациента (иммуносупрессия, анемический, гиперкоагуляционный синдромы и др.), что значительно ограничивает возможность проведения повторных курсов лучевой терапии. Существенной проблемой также является формирование лучевых некрозов в отдаленном периоде лечения (до 15% случаев), требующих проведения дифференциальной диагностики с рецидивирующей опухолью. Постоянное совершенствование аппаратной части и систем планирования лучевой терапии позволяет надеяться на улучшение результатов этого метода лечения уже в ближайшей перспективе [19].

Другим высокоэффективным инновационным методом дистанционной лучевой терапии является радиохирургия или стереотаксическая радиохирургия, позволяющая за одну процедуру прецизованно подводить полную дозу облучения к опухолевому очагу с минимальным воздействием на окружающие ткани. В теории это позволяет достичь полного разрушения узла опухоли, но при условии, что его размеры не превышают 3 сантиметра в диаметре. Данная методика реализована на установке с использованием фиксированных источников излучения ⁶⁰Co (GammaKnife) и установках с подвижными линейными ускорителями (CyberKnife). При размерах опухоли больше 3 сантиметров на CyberKnife возможно проведение и крупнофракционированной дистанционной лучевой терапии с формированием поля облучения сложной формы — стереотаксическая радиотерапия.

В рамках развития лучевой терапии представляются перспективными исследования по применению в лечении глиальных опухолей протонной терапии и бор-нейтронзахватывающей терапии, однако эти методы лечения находятся еще на стадии разработки и клинических исследований.

Возможности противоопухолевой химиотерапии на современном этапе ограничены и заключаются в увеличении продолжительности безрецидивного периода, продлении жизни пациентов и улучшении ее качества. Препараты применяются в соответствии с утвержденными стандартами лечения в зависимости от гистологической структуры опухоли как в режиме монотерапии, так и в определенной комбинации.

Проведение химиотерапии всегда сопряжено с высоким с риском возникновения побочных эффектов, например, гематотоксичности, развития сердечной, печеночной и/или почечной недостаточ-

ности, которые в значительной мере ограничивают возможности выбора эффективных режимов воздействия на опухоль и требуют назначения соответствующей сопроводительной терапии [21, 22].

Основными направлениями исследований с целью повышения эффективности химиотерапии являются создание новых лекарственных средств, оптимизация схем назначения уже применяемых препаратов, применение таргетных методик, включая индивидуальный подбор режимов химиотерапии на основе чувствительности клеток опухоли к основным группам цитостатиков и др. [4].

В заключении необходимо отметить, что вышеперечисленными методами не исчерпываются все предложения по увеличению эффективности лечения глиальных опухолей и, возможно, в будущем разработки новых методов приблизят, наконец, нейроонкологов к решению этой актуальной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

- Бельский К.К. Заболеваемость злокачественными глиомами головного мозга в Волгоградской области. Российский онкологический журнал. 2010; 4: 39–42.
- Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. Профилактическая и клиническая медицина. 2009; 4: 183–6.
- Волов М.Б. Применение криохирургического метода при открытых оперативных вмешательствах у больных опухолями головного мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2007.
- Гайдаенко К.П. Выбор оптимальной тактики химиотерапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2011.
- Гайтан А.С. Резекция глиобластом с применением комбинированной флуоресцентной навигации. Автореф. дис... канд. мед. наук М.; 2013.
- Горяйнов С.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиом головного мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2013.
- Жуков В.Ю. Планирование хирургического доступа при удалении внутримозговых опухолей больших полушарий с использованием функциональной МРТ, нейронавигационных систем и электрофизиологического мониторинга. Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2010.
- Зозуля Ю.А. Эпидемиологические исследования в нейроонкологии: современное состояние в Украине и за рубежом. Вопросы нейрохирургии. 1998; 2: 50–4.
- Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия. М.: Медицина; 1981.
- Колотов К.А. Иммуногистохимические особенности глиальных опухолей головного мозга. Медицинский альманах. 2012; 23 (4): 66–9.
- Лихтерман Б.Л. Рождение нейрохирургической клиники (20-е–30-е годы XX века). В кн. Мат. III съезд нейрохирургов России. М.; 2002: 704–5.
- Лошаков В.А. Хирургическое лечение метастазов злокачественных опухолей головного мозга. В кн. Мат. III Съезда онкологов и радиологов СНГ (Минск, 25–28 мая 2004 г.). Минск: 2002; 260.
- Мартынов Б.В. Метод стереотаксической криодеструкции в лечении больных с глиомами головного мозга. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2011; 75 (4): 17–24.
- Марченко С.В. Комплексное лечение злокачественных глиом полушарий большого мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1997.
- Низковолос В.Б. Роль стереотаксических методик с применением МРТ и ПЭТ при лечении глиальных опухолей мозга. В кн. Мат. Всерос. научн.-практ. конф. «Поленовские чтения» 22–24 апреля 2009 г. СПб.; 2009: 280.
- Олюшин А.Ю. Современный классификационный подход к опухолям центральной нервной системы. Вопр. нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. 2008; 4: 45–7.
- Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных. Нейрохирургия. 2005; 4: 41–7.
- Писарев В.Б. Распространенность различных гистологических вариантов опухолей головного мозга в Волгоградской области по данным операционных биопсий за период 2001–2006 гг. Архив патологии. 2008; 4: 17–20.
- Розуменко В.Д. Лучевая терапия супратенториальных глиом головного мозга. Украинский нейрохирургический журнал. 2003; 1: 3–8.
- Скворцова Т.Ю. ПЭТ диагностика астроцитарных опухолей головного мозга. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2004.
- Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 4: 30–3.
- Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1: 148–53.
- Улитин А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей в Санкт-Петербурге. Вопр. нейрохир. 2005; 1: 6–12.

24. Улитин А.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга среди населения крупного города и пути совершенствования организации медицинской помощи больным с данной патологией (на модели Санкт-Петербурга). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1997.
25. Холявин А.И. Предоперационное планирование стереотаксической криодеструкции опухолей мозга. Нейрохирургия. 2009; 1: 49–54.
26. Холявин А.И. Принципы расчетной предоперационной подготовки многоцелевого стереотаксического наведения у пациентов с глиомами головного мозга. Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб.; 2012.
27. Шашкин Ч.С. Стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2013; 33 (4): 23–5.
28. Bernstein M., Berger M.S. Neurooncology. The Essentials. N Y; 2000.
29. Bondy M.L. et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer. 2008; 113 (7): 1953–68.
30. Boyle P. et al. Is the increased incidence of primary malignant brain tumors in the elderly real? Journal of National Cancer Institute. 1990; 82: 252–9.
31. Davis F.G. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumors. Expert Rev. of Anti-cancer Therapy. 2001; 1 (3): 395–401.
32. Davis F.G. et al. Primary brain tumor incideis rates in four United States regions, 1985–1989: a pilot study. Neuroepidemiology. 1996; 15: 103–12.
33. Del Maestro R.A. History of Neuro-Oncology. Montreal: DW Medical Consulting Inc.; 2006.
34. Enam S.A. et al. Malignant glioma. Neurooncology. 2000; 31: 309–18.
35. Harsh G.K. et al. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Neurosurgery. 1987; 21: 615–21.
36. Gammeltoft S. Insulin-like growth factors in the nervous system: evolution, fetal development, maintenance and tumor formation In: The insulin-like growth factors and their regulatory proteins. LeRoith D. ed. N Y: Elsevier Science; 1994: 295–305.
37. Ohgaki H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2005; 64: 479–89.
38. Stupp R. et al. Concomitant and adjuvant temozolamide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 987–96.
39. Tonn J.C. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. Clin. Neurosurg. 2008; 55: 20–6.
40. Vigneron D.V. et al. Magnetic resonance spectroscopy. Neurooncology. 2000; 9: 99–113.
41. Vuorinen V. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. Acta Neurochir (Wien). 2003; 145 (1): 5–10.
42. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (2007) Eds. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wistler, W. Cavenee. Geneva: WHO Press; 2007.

REFERENCES

1. Bel'skiy K.K. Zabolevaemost' zlokachestvennymi gliomami golovnogo mozga v Volgogradskoy oblasti [Malignant cerebral gliomas morbidity in Volgograd province]. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. 2010; 4: 39–42. (in Russian).
2. Vasil'ev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musaev S.A. Chreskohnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiasa [Transcutaneous nephrolitotripsy in treatment of coral-like nephrolithiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2009; 4: 183–6. (in Russian).
3. Volov M.B. Primenenie kriokhirurgicheskogo metoda pri otkrytykh operativnykh vmeshatel'stvakh u bol'nykh opukholyami golovnogo mozga [The use of cryosurgical method in case of open surgery in patients with brain tumors]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 2007. (in Russian).
4. Gaydaenko K.P. Vybor optimal'noy taktiki khimioterapii bol'nykh zlokachestvennymi gliomami polushariy bol'shogo mozga [Selecting optimal chemical therapy tactics in patients with malignant brain hemispheres gliomas]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 2011. (in Russian).
5. Gaytan A.S. Rezektsiya glioblastom s primeneniem kombinirovannoy fluorescentsentnoy navigatsii [Resection of glioblastomas using combined fluorescent navigation]. Avtoref. dis... kand. med. nauk M.; 2013. (in Russian).
6. Goryaynov S.A. Intraoperatsionnaya fluorescentsentnaya diagnostika i lazernaya spektroskopiya v khirurgii gliom golovnogo mozga [Intraoperation fluorescent diagnostics and spectroscopy in brain gliomas surgery]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. M.; 2013. (in Russian).
7. Zhukov V. Yu. Planirovanie khirurgicheskogo dostupa pri udalenii vnutrimozgovykh opukholey bol'shikh polushariy s ispol'zovaniem funktsional'noy MRT, neuronavigatsionnykh sistem i elektrofiziologicheskogo monitoringa [Planning surgical access while resecting intracerebral large brain hemispheres tumors using functional MRI, neuronavigational systems and electrophysiological monitoring]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. M.; 2010. (in Russian).
8. Zozulya Yu.A. Epidemiologicheskie issledovaniya v neyroonkologii: sovremenoe sostoyanie v Ukraine i za rubezhom [Epidemiologic studies in neurooncology: contemporary state in the Ukraine and abroad]. Voprosy neyrokhirurgii. 1998; 2: 50–4. (in Russian).

9. Kandel' E.I. Funktsional'naya i stereotaksicheskaya neyrokhirurgiya [Functional and stereotactic neurosurgery]. M.: Meditsina; 1981. (in Russian).
10. Kolotov K.A. Immunogistokhimicheskie osobennosti glial'nykh opukholey golovnogo mozga [Immunohistochemical features of cerebral glial tumors]. Meditsinskiy al'manakh. 2012; 23 (4): 66–9. (in Russian).
11. Likhterman B.L. Rozhdenie neyrokhirurgicheskoy kliniki (20-e–30-e gody XX veka) [Birth of neurosurgical clinic (20th-30th of the XX century)]. V kn. Mat. III s'ezd neyrokhirurgov Rossii. M.; 2002: 704–5. (in Russian).
12. Loshakov V.A. Khirurgicheskoe lechenie metastazov zлокачественных опухолей головного мозга [Surgical treatment of metastases of malignant brain tumors]. V kn. Mat. III S'ezda onkologov i radiologov SNG (Minsk, 25–28 maya 2004 g.). Minsk: 2002; 260. (in Russian).
13. Martynov B.V. Metod stereotaksicheskoy kriodestruktsii v lechenii bol'nykh s gliomami golovnogo mozga [Stereotactic cryoablation method in treatment of patients with cerebral gliomas]. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko. 2011; 75 (4): 17–24. (in Russian).
14. Marchenko S.V. Kompleksnoe lechenie zлокачественных глиом полушарий больших полушарий головного мозга [Complex treatment of large brain hemispheres malignant gliomas]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 1997. (in Russian).
15. Nizkovolos V.B. Rol' stereotaksicheskikh metodik s primeneniem MRT i PET pri lechenii glial'nykh opukholey mozga [The role of stereotaxic methods using MRI and PET in the treatment of cerebral glial tumors]. V kn. Mat. Vseros. nauchn.-prakt. konf. «Polenovskie chteniya» 22–24 aprelya 2009 g. SPb.; 2009: 280. (in Russian).
16. Olyushin A.Yu. Sovremenny klassifikatsionnyy podkhod k opukholym tsentral'noy nervnoy sistemy [Contemporary classification-wise approach towards the tumors of the central nervous system]. Vopr. neyrokhirurgii im. akad. N.N. Burdenko. 2008; 4: 45–7. (in Russian).
17. Olyushin V.E. Glial'nye opukholi golovnogo mozga: kratkiy obzor literatury i protokol lecheniya bol'nykh [Glial cerebral tumors: a brief survey and protocol of treatment]. Neyrokhirurgiya. 2005; 4: 41–7. (in Russian).
18. Pisarev V.B. Rasprostranennost' razlichnykh histologicheskikh variantov opukholey golovnogo mozga v Volgogradskoy oblasti po dannym operatsionnykh biopsiy za period 2001–2006 g.g. [Prevalence of various brain tumors histologic variants in Volgograd province according to results of intrasurgery biopsies during 2001–06]. Arkhiv patologii. 2008; 4: 17–20. (in Russian).
19. Rozumenko V.D. Luchevaya terapiya supratentorial'nykh gliom golovnogo mozga [Radiotherapy of supratentorial cerebral gliomas]. Ukrainskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal. 2003; 1: 3–8. (in Russian).
20. Skvortsova T.Yu. PET diagnostika astrotsitarnykh opukholey golovnogo mozga [PET diagnostics of astrocytal brain tumors]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 2004. (in Russian).
21. Tagirov N.S., Nazarov T.Kh., Vasil'ev A.G., Likhtshagof A.Z., Lazarenko I.B., Madzhidov S.A., Akhmedov M.A. Opyt primeneniya chreskozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni [Using transcutaneous nephrolithiasis and contact ureterolithiasis in complex treatment of nephrolithiasis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2012; 4: 30–3. (in Russian).
22. Trashkov A.P., Vasil'ev A.G., Dement'eva E.A. i dr. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krys pri razvitiyu eksperimental'nykh opukholey razlichnogo histologicheskogo tipa [Comparative description of hemostasis plasma component in rats developing various histologic type experimental tumors]. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii. 2011; 1: 148–153. (in Russian).
23. Ulitin A.Yu. Epidemiologiya pervichnykh opukholey v Sankt-Peterburge [Epidemiology of primary tumors in St. Petersburg]. Vopr. neyrokhir. 2005; 1: 6–12. (in Russian).
24. Ulitin A.Yu. Epidemiologiya pervichnykh opukholey golovnogo mozga sredi naseleniya krupnogo goroda i puti sovershenstvovaniya organizatsii meditsinskoy pomoshchi bol'nym s dannoy patologiey (na modeli Sankt-Peterburga) [Epidemiology of primary tumors among the population of a large city and methods for improvement of organization of medical aid organization for patients with this pathology]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. SPb.; 1997. (in Russian).
25. Kholyavin A.I. Predoperatsionnoe planirovanie stereotaksicheskoy kriodestruktsii opukholey mozga [Preoperation planning of brain tumors' stereotaxic cryoablation]. Neyrokhirurgiya. 2009; 1: 49–54. (in Russian).
26. Kholyavin A.I. Printsipy raschetnoy predoperatsionnoy podgotovki mnogotselevogo stereotaksicheskogo navedeniya u patsientov s gliomami golovnogo mozga [Calculated preoperation preparation principles for multipurpose stereotaxic placing in patients with cerebral gliomas]. Avtoref. dis... d-ra med. nauk. SPb.; 2012. (in Russian).
27. Shashkin Ch.S. Stereotaksicheskaya biopsiya opukholey golovnogo mozga [Stereotaxic biopsy of brain tumors]. Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana. 2013; 33 (4): 23–5. (in Russian).
28. Bernstein M., Berger M.S. Neurooncology. The Essentials. N Y; 2000.
29. Bondy M.L. et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. Cancer. 2008; 113 (7): 1953–68.

30. Boyle P. et al. Is the increased incidence of primary malignant brain tumors in the elderly real? *Journal of National Cancer Institute.* 1990; 82: 252–9.
31. Davis F.G. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumors. *Expert Rev. of Anti-cancer Therapy.* 2001; 1 (3): 395–401.
32. Davis, F.G. et al. Primary brain tumor incidence rates in four United States regions, 1985–1989: a pilot study. *Neuroepidemiology.* 1996; 15: 103–12.
33. Del Maestro R.A. History of Neuro-Oncology. Montreal: DW Medical Consulting Inc.; 2006.
34. Enam S.A. et al. Malignant glioma. *Neurooncology.* 2000; 31: 309–18.
35. Harsh G.K. et al. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery.* 1987; 21: 615–21.
36. Gammeltoft S. Insulin-like growth factors in the nervous system: evolution, fetal development, maintenance and tumor formation In: The insulin-like growth factors and their regulatory proteins. LeRoith D. ed. N Y: Elsevier Science; 1994: 295–305.
37. Ohgaki H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005; 64: 479–89.
38. Stupp R. et al. Concomitant and adjuvant temozolamide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 987–96.
39. Tonn J.C. Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clin. Neurosurg.* 2008; 55: 20–6.
40. Vanner D.V. et al. Magnetic resonance spectroscopy. *Neurooncology.* 2000; 9: 99–113.
41. Vuorinen V. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. *Acta Neurochir (Wien).* 2003; 145 (1): 5–10.
42. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (2007) Eds. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wistler, W. Cavenee. Geneva: WHO Press; 2007.

◆ Информация об авторах

Трашков Александр Петрович – канд. мед. наук, доцент. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Спирин Андрей Леонтьевич – соискатель. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: anry-s@yandex.ru.

Цыган Николай Васильевич – д-р мед. наук, доцент. Кафедра нервных болезней. ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: 77th77@gmail.com.

Артеменко Маргарита Радиевна – студентка 6 курса. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: shadow_ii@list.ru.

Печатникова Валерия Антоновна – студентка 6 курса. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Верлов Николай Александрович – канд. биол. наук, доцент. Кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: virlov@gmail.com.

Trashkov Alexander Petrovich – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Spirin Andrei Leont'evich – Postgraduate Student, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: anry-s@yandex.ru.

Tsygan Nikolai Vasilievich – MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor. Department Neurology. Russian Medicomilitary Academy. 6, Academika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: 77th77@gmail.com.

Artyomenko Margarita Radievna – 6th year graduate Student, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: shadow_ii@list.ru.

Pechatnikova Valeriya Antonovna – 6th year graduate Student, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: floluttrell@gmail.com.

Verlov Nikolai Alexandrovich – PhD, Associate Professor, Department of Pathologic physiology course immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: virlov@gmail.com.