

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2746903

Способ лечения злокачественных глиом головного мозга

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Кит Олег Иванович (RU), Попов Иван Александрович (RU), Шихлярова Алла Ивановна (RU), Росторгуев Эдуард Евгеньевич (RU), Атмачиди Дмитрий Панаетович (RU), Франциянц Елена Михайловна (RU), Иозефи Дмитрий Ярославич (RU), Арапова Юлия Юрьевна (RU), Протасова Татьяна Пантелеевна (RU), Жукова Галина Витальевна (RU)*

Заявка № 2020125287

Приоритет изобретения **21 июля 2020 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации **22 апреля 2021 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **21 июля 2040 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Изrael





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61N 2/00 (2021.01); A61N 5/00 (2021.01)

(21)(22) Заявка: 2020125287, 21.07.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.07.2020

Дата регистрации:
22.04.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.07.2020

(45) Опубликовано: 22.04.2021 Бюл. № 12

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63,
НМИЦ онкологии, Ишониной О.Г.

(72) Автор(ы):

Кит Олег Иванович (RU),
Попов Иван Александрович (RU),
Шихлярова Алла Ивановна (RU),
Росторгуев Эдуард Евгеньевич (RU),
Атмачиди Дмитрий Панаетович (RU),
Франциянц Елена Михайловна (RU),
Иозефи Дмитрий Ярославич (RU),
Арапова Юлия Юрьевна (RU),
Протасова Татьяна Пантелеевна (RU),
Жукова Галина Витальевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2402360 C1, 27.10.2010. KZ 21678
A4, 15.09.2009. KZ 19043 A, 15.01.2008. BY 19043
C1, 28.02.2015. US 9155889 B2, 13.10.2015.
СИДОРЕНКО Ю. С. и др. Результаты
комплексной терапии злокачественных глиом
головного мозга с применением переменных
магнитных полей сверхнизких частот и
постоянного магнитного поля. Сибирский
онкологический журнал. 2009, (см. прод.)

(54) Способ лечения злокачественных глиом головного мозга

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения злокачественных глиом головного мозга. Осуществляют циторедуктивное удаление опухоли и лучевую терапию. При этом дополнительно, начиная со 2-х суток после операции и далее ежедневно в течение 10 дней, проводят курс транскраниальной активационной магнитотерапии в программированном режиме двойного воздействия. Первое воздействие

осуществляется на область гипоталамуса сверхнизкочастотным магнитным полем в алгоритме частот 0,3 Гц 5 мин - 3,0 Гц 1 мин - 9,0 Гц 1 мин с экспоненциальным режимом интенсивности от 3 до 1 мТл в период с 8-9 часов утра. Через 2,5-3 часа осуществляют второе воздействие на ложе опухоли импульсным магнитным полем в той же последовательности частот и общей экспозиции 7 минут с индукцией 15 мТл. Следующий курс транскраниальной

магнитотерапии начинают одновременно с проведением лучевой терапии и продолжают в бинарном режиме на всем ее протяжении. Воздействие сверхнизкочастотным магнитным полем на область гипоталамуса осуществляется за 1-1,5 часа до сеанса конформной лучевой терапии. После ионизирующего облучения с РОД 2Гр спустя 1-1,5 часа проводится второе воздействие импульсным магнитным полем на

ложе опухоли и зону перифокального отека. Способ обеспечивает снижение объема опухоли мозга, оставшегося после циторедуктивной операции, и значительное уменьшение объема перифокального отека здоровой глиальной ткани после окончания лучевой терапии за счет сочетания воздействия сверхнизкочастотного и импульсного магнитных полей и лучевой терапии. 2 табл., 2 пр., 7 ил.

(56) (продолжение):
номер 1, стр. 5-9.

R U 2 7 4 6 9 0 3 C 1

R U 2 7 4 6 9 0 3 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)**2 746 903**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.

A61N 2/00 (2006.01)*A61N 5/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61N 2/00 (2021.01); A61N 5/00 (2021.01)(21)(22) Application: **2020125287, 21.07.2020**(24) Effective date for property rights:
21.07.2020Registration date:
22.04.2021

Priority:

(22) Date of filing: **21.07.2020**(45) Date of publication: **22.04.2021** Bull. № 12

Mail address:

**344037, g. Rostov-na-Donu, 14-ya liniya, 63,
NMITS onkologii, Ishoninoj O.G.**

(72) Inventor(s):

**Kit Oleg Ivanovich (RU),
Popov Ivan Aleksandrovich (RU),
Shikhlyarova Alla Ivanovna (RU),
Rostorguev Eduard Evgenevich (RU),
Atmachidi Dmitrij Panaetovich (RU),
Frantsiyants Elena Mikhajlovna (RU),
Iozefi Dmitrij Yaroslavich (RU),
Arapova Yuliya Yurevna (RU),
Protasova Tatyana Panteleevna (RU),
Zhukova Galina Vitalevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij
issledovatel'skij tsentr onkologii" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)****(54) METHOD OF TREATMENT OF MALIGNANT BRAIN GLIOMAS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; oncology.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to oncology, it can be used for the treatment of malignant brain gliomas. Cytoreductive removal of the tumor and radiation therapy are performed. In addition, starting from 2 days after the operation and then daily for 10 days, a course of transcranial activation magnetic therapy is performed in a programmed double-exposure mode. The first impact is carried out on the hypothalamus area by an ultra-low-frequency magnetic field in the frequency algorithm of 0.3 Hz 5 min - 3.0 Hz 1 min - 9.0 Hz 1 min with an exponential intensity mode from 3 to 1 MT in the period from 8-9 am. After 2.5-3 hours, a second impact on the tumor bed is performed with a pulsed magnetic field in the same frequency sequence and a total exposure of 7 minutes with an induction of 15 MT. The next course of transcranial magnetic therapy begins simultaneously

with radiation therapy and continues in binary mode throughout its duration. The effect of an ultra-low-frequency magnetic field on the hypothalamus area is carried out 1-1.5 hours before the session of conformal radiation therapy. After ionizing radiation with a percentage depth dose (PDD) of 2Gy, after 1-1.5 hours, a second impact with a pulsed magnetic field is performed on the tumor bed and the zone of perifocal edema.

EFFECT: method provides a reduction in the volume of the brain tumor remaining after cytoreductive surgery, and a significant reduction in the volume of perifocal edema of healthy glial tissue after the end of radiation therapy due to a combination of exposure of ultra-low-frequency and pulsed magnetic fields and radiation therapy.

1 cl, 2 tbl, 2 ex, 7 dwg

RU 2 746 903 C1

RU 2 746 903 C1

Способ относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использован в комплексном лечении глиом головного мозга высокой степени злокачественности.

Изобретение основано на развитии открытия СССР, диплом №158 от 23.05.1975 года [1], которые в зависимости от силы воздействия характеризуются различными изменениями на клеточном, органном и системном уровнях.

В последнее десятилетие во всем мире ежегодно увеличивается частота выявления злокачественных новообразований, занимая лидирующие позиции по темпам прироста [2, 3, 4, 5]. Первичные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) составляют всего около 2% в общей структуре злокачественных опухолей.

Злокачественные новообразования головного мозга относят к группе с высоким уровнем летальности, когда медиана выживаемости исчисляется месяцами [6, 7]. Среди первичных опухолей ЦНС, глиальные новообразования составляют 35,5% [8].

Глиобластомы составляют до 80% всех высокозлокачественных глиом головного мозга (HGG), характеризуясь максимальной степенью злокачественности - Grade IV [9] и являясь самой распространенной формой злокачественных новообразований головного мозга у взрослых [10, 11].

Особенно высокая летальность регистрируется у лиц моложе 30 лет и составляет 20% от опухолей всех локализаций соответственно, находясь на 2-м месте по этому показателю в данной возрастной группе [6]. В России каждый год появляется примерно 32 100 новых случаев первичных опухолей ЦНС, из них глиобластома составляет 15,6% случаев [8]. В современной нейроонкологии используют комплексный подход при лечении HGG с применением высокотехнологичного хирургического и химиолучевого лечения. Однако, имеющиеся стандарты лечения не обеспечивают желаемого прогноза и качества жизни больных, а 50% выживаемость пациентов не превышает 1 года.

Основная стратегия лечения HGG (Grade III-IV) заключается в максимальной редукции опухоли без повреждения функционально значимых структур мозга, а затем совместном применении химиолучевых методов лечения, как мощных ингибиторов продолженного роста и рецидивирования. При этом конкурируют между собой противоопухолевое и повреждающее влияние агрессивной лекарственной и лучевой терапии.

Неудовлетворенность непосредственными результатами лечения HGG, низкой продолжительностью и качеством жизни стимулировала продвижение высокотехнологичных подходов, основанных на сочетании лекарственных и физических факторов ионизирующей и неионизирующей (электрической, магнитной) природы.

Известен способ гипертермической электротерапии (онкотермии) при комбинированном и комплексном лечении HGG [12], при котором удается достичь снижения числа побочных эффектов, в плане наиболее возможного снижения их числа и степени выраженности, а также ослабить влияние на нейрокогнитивные функции и улучшить качество жизни пациентов. Проведение адьювантной дистанционной конформной фракционированной радиотерапии на фоне применения темозоломида в стандартной дозировке у нейроонкологических больных при первичных глиобластомах Grade III-IV предварялось дополнительной гипертермической электротерапией, воздействующую на злокачественные клетки модулированным высокочастотным, 13,56 МГц, электрическим полем низкой мощности, 1 раз в неделю до сеанса радиотерапии.

Рациональным зерном онкотермии являлось, во-первых, не монотонное воздействие, а ступенчатое наращивание мощности от 10 до 80 Вт и экспозиции от 10 минут до 1 часа, что постепенно увеличивало дозовую нагрузку на опухолевые клетки. Во-вторых, увеличивалась возможность реализации присущего для электротерапии феномена дефектности опухолевого кровотока, в результате чего при повышении температуры

свыше 43°C кровотоков в опухолевой ткани резко снижается на фоне температурно-зависимого повышения метаболизма. В результате гипоксии развивается ацидоз и энергодефицит, вследствие чего опухолевая клетка должна погибать.

Однако, даже такая электротермическая атака, осуществляемая 1 раз в неделю, не может исключить восстановления активности молекулярно-генетической репарации факторов роста сосудов опухоли, не говоря о скорости наработки энергии и пластического материала. Кроме того, не исключается высокая утомляемость пациентов в период окончания курса 60-минутных сеансов онкотермии на фоне лучевой терапии с применением темозоломида, что свидетельствует о чрезмерном удлинении сеанса и необходимости коррекции экспозиции.

Существует близкий по содержанию к вышеупомянутым разработкам «Способ термохимиолучевого лечения злокачественных глиом головного мозга» [13]. При том, что в стандартное химиолучевое лечение включают предварительную локальную гипертермию, проводимую за 15-20 минут до химиолучевого лечения, схема гипертермического воздействия более жесткая и осуществляется 3 раза в неделю по 60 минут, всего 10 сеансов. Безусловным достижением метода служит стабилизация процесса у всех пациентов. Однако, сами авторы указывают на развитие некоторых осложнений, на наш взгляд связанных с передозировкой воздействия.

Известен «Способ дистанционной мультиволновой электромагнитной радионейроинженерии головного мозга человека [14]. Решая проблемы нехирургической реконструкции нервной ткани мозга, авторы указывают, что им может быть только дистанционное комбинированное и алгоритмированное электромагнитное мультиволновое ионизирующее и неионизирующее излучение, то есть программное реконструктивное лучевое воздействие на поврежденную нервную ткань человека электромагнитных излучений разной длины волны. Это принципиально новый подход с изменением базовых принципов лечения патологии мозга, в том числе и злокачественных опухолей мозга. Технология включает деваскуляризацию зоны повреждения нервной ткани в мозге путем деструкции питающих сосудов с использованием абляционного электромагнитного воздействия фокусированного ультразвука (ФУЗ) высокой интенсивности на сосуды зоны повреждения нервной ткани под контролем МРТ и последующего электромагнитного воздействия путем стереотаксического ионизирующего излучения в режиме абляции, коагуляции и некротизации сосудов.

Высокий инновационный уровень обеспечивается многоуровневым характером и многостадийностью подготовки, что, безусловно создает значительные затруднения в соблюдении точности выполнения алгоритма. Однако, данный способ, выбранный в качестве аналога, выгодно отличается включением поличастотных воздействий неионизирующих электромагнитных излучений, имеющих в настоящее время приоритеты биотехнологических разработок.

Сегодня в мире активно ведутся разработки новых комплексных подходов лечения опухолей мозга, например, метод ТТФ-терапии. По данным 2017 года, опубликованным в журнале *Clinical Oncology*, метод ТТФ-терапии основан на биофизических и биологических эффектах электрических полей [15]. Однако метод электрического воздействия применяется длительно и контактно, что не всегда приемлемо в клинической практике.

В настоящее время предлагаются новые подходы бесконтактной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). По данным ФГБНУ «Научного центра неврологии», этот метод воздействия импульсными магнитными полями уже положительно

зарекомендовал себя как вспомогательный метод лечения при реабилитации больных интрамедуллярными опухолями в раннем послеоперационном периоде [16, 17]. Несмотря на положительные неврологические эффекты ТСМ, возможности его противоопухолевого, противоотечного и обезболивающего влияния остаются мало изученными [18, 19].

Бесконтактная электромагнитотерапия является одним из современных вспомогательных методов комплексного лечения. В ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ накоплен большой опыт по изучению механизмов центрального и локального влияния электромагнитных полей на рост опухолей и организм животных и человека. Приоритет разработок на гипоталамическую область мозга связан, во-первых, с ее высокой чувствительностью к МП и наличием триггерных механизмов формирования интегральных адаптационных реакций [19]. Во-вторых, с разработкой эффективных режимов биотропных параметров МП [20]. И, наконец, в-третьих, с трансляцией методов сопроводительной сверхнизкочастотной магнитотерапии (СНЧМП) в комплексном лечении рака различных локализаций: рака легких, молочной железы, мочевого пузыря [21, 22]. Особый интерес представляет позитивный опыт применения переменного сверхнизкочастотного и постоянного магнитных полей с целью улучшения комплексного лечения злокачественных глиальных опухолей головного мозга [23], который мы выбрали в качестве прототипа.

Данный способ отличается применением адъювантной лучевой терапии на ложе опухоли и системной химиотерапии кармустином и этопозидом с параллельным проведением с первого по двадцатый день курса магнитотерапии. Разработанная технология магнитотерапии включала двойное воздействие: 1 - сверхнизкочастотного магнитного поля (СНЧМП) в поличастотном алгоритме 0,03-3,0-9,0 Гц, индукцией от 5,0 до 0,8 мТл, изменяемой по экспоненте, на область гипоталамуса в течение 1-7 минут; 2 - постоянного магнитного поля (ПМП) индукцией 20 мТл на область операционного поля (проекция ложа опухоли) в течение 15 минут аппаратом «Градиент». Таким образом, адресное воздействие на разные зоны мозга разными по физическим характеристикам полями (постоянными и переменными), а следовательно, и разными локальными и системными механизмами реализации своего влияния, существенным образом расширяло возможности сопроводительной терапии. Воздействие на мозг начинали со второй недели после операции одновременно с химиолучевой терапией (ХЛТ). В результате у пациентов основной группы удалось заметно снизить выраженность общемозгового синдрома, что указывало на профилактику внутричерепной гипертензии за счет уменьшения перитуморозного отека головного мозга на фоне ХЛТ и было косвенным доказательством противоотечного действия ПМП на перифокальную глию. Восстановление двигательных расстройств, общемозговой симптоматики, чувствительности, речи также косвенно подтверждало нормализацию ритмогенеза функционально значимых зон коры головного мозга и могло быть следствием адаптогенного действия МП на мембрану нейронов и диэнцефальные структуры головного мозга.

К недостаткам метода относится отсроченное время начала магнитотерапии, что снижает возможности ранней реабилитации и сдерживания продолженного роста опухоли. Кроме того отсутствует регистрация объемов опухоли и перифокального отека, не установлены электрофизические корреляты восстановительной динамики неврологических, когнитивных функций мозга, что необходимо для контроля и подтверждения полученных эффектов магнитотерапии. Важное отличие представляет технология воздействия на ложе опухоли, при которой постоянные магнитные поля

оказывают, как правило, тормозное влияние на нервные структуры, и поэтому вопрос об ингибировании оставшихся при редукции опухоли участков опухоли остается открытым.

Таким образом, подводя итог вышесказанного, можно заключить о значительном
5 продвижении вспомогательных технологий в комплексное лечение опухолей мозга
высокой степени злокачественности. Арсенал средств сопроводительной терапии
условно можно разделить на «силовые» методы гипертермической электротерапии
модулированным высокочастотным электрическим полем, и информационные
10 воздействия слабыми СНЧМП и ПМП для достижения локального и системного ответа
на фоне ХЛТ. Однако, дальнейшее развитие высокотехнологичной помощи в
нейроонкологии указывает на необходимость «полиmodalной» магнитотерапии с
разными точками приложения, с новыми объективными критериями повышения
эффективности лечения, а именно - наиболее ранним срокам реабилитационного
15 периода, минимизации процедурного времени магнитотерапии не только без потери
эффективности ХЛТ, но и возможности улучшения непосредственных результатов при
сочетании ионизирующих и неионизирующих факторов. Высокоточное определение
томографических, электрофизиологических особенностей головного мозга под
контролем интегральных адаптационных реакций организма, поможет создать цифровую
20 базу вариации объемов опухоли и отека, добиться того, чтобы сделать локальный и
системный ответ управляемым, а повышение продолжительности и качества жизни
долговременным.

Техническим результатом предлагаемого нами способа является улучшение
непосредственного эффекта лечения НГГ в процессе хирургической и лучевой терапии
25 в сочетании с бинарным влиянием транскраниальной активационной магнитотерапии
в запрограммированных режимах, нацеленных на общее сигнальное действие СНЧМП
и локальное противоопухолевое и противоотечное действие импульсного магнитного
поля, сопровождающихся увеличением общей одногодичной выживаемости, коррекцией
нарушений неврологического и адаптационного статуса, когнитивных функций и
качества жизни при назначении воздействий в самый ранний период после
30 циторедуктивного удаления глиобластомы и на этапе последующей лучевой терапии.

Технический результат достигается тем, что дополнительно, начиная со 2-х суток
после операции и далее ежедневно в течение 10 дней проводят курс транскраниальной
активационной магнитотерапии в запрограммированном режиме двойного воздействия,
35 первое из которых осуществляется на область гипоталамуса сверхнизкочастотным
магнитным полем в алгоритме частот 0,3 Гц 5 мин - 3,0 Гц 1 мин - 9,0 Гц 1 мин с
экспоненциальным режимом интенсивности от 3 до 1 мТл в период с 8-9 часов утра, а
затем, через 2,5-3 часа, осуществляют второе воздействие на ложе опухоли импульсным
магнитным полем в той же последовательности частот и общей экспозиции 7 минут с
индукцией 15 мТл, а при сочетании с лучевой терапией воздействие сверхнизкочастотным
40 магнитным полем на область гипоталамуса осуществляется за 1-1,5 часа до сеанса
конформной лучевой терапии, а после ионизирующего облучения с РОД 2 Гр спустя
1-1,5 часа проводится второе воздействие импульсным магнитным полем на ложе
опухоли и зону перифокального отека.

Новизна изобретения заключается в разделении во времени различных по
45 интенсивности и форме подачи электромагнитных сигналов сначала для первоначальной
индукции неспецифического системного ответа организма в нервную фазу формирования
интегральной реакции, а затем, реализации последующего локального
противоопухолевого и противоотечного ответа на уровне остаточной опухоли и

здоровых тканей мозга в раннем послеоперационном периоде и на этапе лучевой терапии. Бинарный подход в проведении транскраниальной магнитотерапии впервые позволил отдельно применить различные по магнитным свойствам поля, включая стимулы в импульсном режиме на ложе опухоли. Новизна способа связана с

5 беспрецедентно коротким временем осуществления процедуры (по 7 минут) как СНЧМП, так и ТМС, что характеризует минимизацию функциональной нагрузки и не утомляет пациента, только перенесшего операцию или лучевое воздействие.

Способ промышленно применим, так как может использоваться не только в нейроонкологии, но в различных клиниках нейрохирургического, неврологического и

10 общего профиля, в отделениях реанимации и восстановительной терапии при наличии доступной отечественной магнитотерапевтической аппаратуры.

Для понимания сущности изобретения представим фигуры.

На Фиг. 1 изображен график общей выживаемости больных в основной и контрольной группах.

15 На Фиг. 2 изображены снимки МРТ головного мозга больного Д. от 22.07.2019 года, до операции.

На Фиг. 3 изображены снимки МРТ головного мозга больного Д. от 19.08.2019 года, до лучевой терапии

20 На Фиг. 4 изображены снимки МРТ головного мозга больного Д. от 03.10.2019 года, после лучевой терапии.

На Фиг. 5 изображены снимки МРТ головного мозга больного М. от 12.08.2019 года, до операции.

На Фиг. 6 изображены снимки МРТ головного мозга больного М. от 30.09.2019 года, до лучевой терапии

25 На Фиг. 7 изображены снимки МРТ головного мозга больного М. от 18.11.2019 года, после лучевой терапии

Осуществление способа заключается в том, что начиная со 2-х суток после циторедуктивного удаления опухоли и далее ежедневно в течении 10 дней проводят 1-й курс транскраниальной активационной магнитотерапии в программированном режиме

30 двойного воздействия, первое из которых осуществляется на область гипоталамуса сверхнизкочастотным магнитным полем - СНЧМП в алгоритме частот 0,3 Гц (5 мин) - 3,0 Гц (1 мин) - 9,0 Гц (1 мин) в экспоненциальном режиме интенсивности от 3 до 1 мТл в период с 8-9 часов утра, а затем, через 2,5-3 часа, осуществляют второе транскраниальное воздействие на проекцию ложа удаленной опухоли и зону остаточной

35 опухоли импульсным магнитным полем в той же последовательности частот и общей экспозиции 7 минут с индукцией 15 мТл. Следующий курс транскраниальной магнитотерапии начинают одновременно с проведением лучевой терапии и продолжают в бинарном режиме на всем протяжении лучевой терапии, причем воздействие на область гипоталамуса осуществляется за 1-1,5 часа до сеанса конформной лучевой терапии, а

40 после ионизирующего облучения с РОД 2 Гр спустя 1-1,5 часа проводится второе воздействие на ложе опухоли импульсным магнитным полем.

Оценку состояния головного мозга, объем оставшейся опухоли, а также объем перифокального отека головного мозга выполняли с помощью анализа данных МРТ в трех временных точках: до операции, до и после лучевой терапии. Полученные данные

45 статистически обрабатывали, используя пакет программ Statistica 12. Уровень статистической значимости различий в показателях основной и контрольной группы (р) определяли с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whit. U-test). Различия считали значимыми при $p < 0,05$ (см. табл. 1).

Показатели объема опухолевой ткани на этапах лечения больных

Показатели объема опухоли	Средний объем в см ³ (mean± SE)		P
	Основная группа	Контрольная группа	
V1	58,7±5,1 n=25	56,6±9,2 n=25	0,7661
V2	18,8±4,6 n=25	38,6±10,7 n=25	0,1348
V3	13,5±3,8 n=25	23,0±10,7 n=25	0,4825
(V2-V1)	-37,5±5,4 n=25	-10,2±4,0 n=25	0,0016*
(V3-V2)	-0,21±0,97 n=25	-6,1±11,6 n=25	0,4047
(V3-V1)	-39,1±7,0 n=25	-18,5±10,1 n=25	0,1393
V1/V2	6,7±2,4 n=25	2,3±0,7 n=25	0,0215*
V2/V3	1,45±0,37 n=25	1,1±0,23 n=25	0,4510
V1/V3	9,1±3,8 n=25	4,3±2,5 n=25	0,2674

Примечание: средний объем новообразования: V1 - до операции; V2 - до лучевого лечения; V3 - после курса лучевой терапии; N - выборка; SE - стандартная ошибка; P - уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами; * - статистически достоверные различия между группами (p<0,05).

Анализ результатов нейровизуализации показал, что объем опухоли через месяц после хирургического лечения в основной группе уменьшился в среднем в 6,7 раза (V1/V2), а в контрольной группе уменьшился в среднем в 2,3 раза, при этом данные показатели статистически достоверно отличаются друг от друга (P=0,0215*). Возможно, это связано с противоопухолевым действием ТМТ, первый курс которой дополнительно был проведен больным основной группы в ранний послеоперационный период. Вместе с этим, на последующих этапах исследования было отмечено, что соотношение объема новообразования до операции к объему оставшейся опухолевой ткани после хирургического и лучевого лечения (V1/V3), как и соотношение объемов остаточной опухоли до и после (V2/V3) лучевой терапии в обеих группах пациентов достоверно не отличаются друг от друга. Данный факт указывает на высокую противоопухолевую эффективность ионизирующего излучения, а также на индифферентный характер

взаимодействия влияния на выживаемость клеток опухоли при сочетании лучевой терапии и ТМТ.

Анализ объемов отека головного мозга показал, что у больных основной группы после первого курса ТМТ в раннем послеоперационном периоде средний объем перифокального отека ложа удаленной опухоли уменьшился в 2,7 раза (V1/V2), в то время как у пациентов в контрольной группе - уменьшился в 1,43 раза. При сравнении данных до и после курса лучевой терапии мы выяснили, что у пациентов основной группы, которым дополнительно проводился второй курс ТМТ, средний объем перифокального отека уменьшился в 1,25 раза (V2/V3), а у больных контрольной группы, не получавших ТМТ, средний объем перифокального отека уменьшился в 0,8 раза (V2/V3). При сравнении соотношения средних объемов отека до операции и после лучевой терапии (V1/V3) выяснилось, что в основной группе объем перифокального отека в среднем уменьшился в 3,75 раза, у пациентов в контрольные группы отек стал меньше в 1,04 раза (см. табл. 2).

Таблица 2

Показатели объема перифокального отека ложа опухоли на этапах лечения больных

Показатели объема отека	Средний объем в см ³ (mean± SE)		P
	Основная группа	Контрольная группа	
V1	112,2±13,4 n=25	79,1±14,30 n=25	0,0682
V2	55,0±8,0 n=25	71,8±13,4 n=25	0,3677
V3	48,0±9,8 n=25	115,6±24,4 n=25	0,0079*
(V2-V1)	-56,9±13,8 n=25	-7,3±8,6 n=25	0,0138*
(V3-V2)	-9,9±3,5 n=25	31,1±16,2 n=22	0,0104*
(V3-V1)	-76,6±16,4 n=25	10,1±28,5 n=25	0,0301*
V1/V2	2,7±0,5 n=25	1,43±0,34 n=25	0,0392*
V2/V3	1,25±0,08 n=25	0,8±0,17 n=25	0,0058*
V1/V3	3,75±0,84 n=25	1,04±0,24 n=25	0,0180*

Примечание: средний объем перифокального отека мозга: V1 - до операции; V2 - до лучевого лечения; V3 - после курса лучевой терапии; N - выборка; SE - стандартная

ошибка; P - уровень статистической значимости различий между основной и контрольной группами; * - статистически достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

5 Достоверное отличие полученных данных указывает на наличие противоотечного эффекта ТМТ, который реализовывался за счет активации K-Na насоса клеток, стимуляции перехода жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло, и активации связывания молекул «свободной» воды, что уменьшало фильтрацию жидкости из сосудистого русла и обеспечивало уменьшение интерстициального отека и напряжения тканей.

10 Данная защитная функция ТМТ повлияла и на непосредственные ближайшие результаты продолжительности и качества жизни пациентов. На всех этапах повторной нейровизуализации (МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, выполненное в режиме bravo 3d) проводилось тестирование по принятым международным шкалам NIHSS, MoCA, Бартела, Карновского и ECOG. Судя по результатам, на фоне циторедуктивного удаления опухоли с последующим применением 15 ТМТ наблюдалось улучшение по таким критериям, как уровень сознания пациентов, ориентировка во времени и пространстве, внимательность больных; частично или полностью купировались глазодвигательные нарушения, нарушения полей зрения; чувствительные и двигательные нарушения мимической мускулатуры, верхних и нижних конечностей. Эти восстановленные функционально значимые процессы, отражающие 20 инволюцию неврологической симптоматики, сохранялись у 92% пациентов основной группы после окончания лучевой терапии и достоверно превосходили данные контрольной группы.

Оценка когнитивных функций, включающая по критериям MoCA внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную 25 деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность во времени и пространстве, коррелировала с результатами шкалы NIHSS. Уже на 7-е сутки после операции и 5 сеансов ТМТ количество пациентов с отсутствием когнитивных нарушений в основной группе увеличилось на 20%, а в контроле - на 8%, а к моменту окончания курса ТМТ эта разница увеличилась втрое ($p = 0,0099$). Тестирование пациентов по шкале 30 MoCA перед лучевой терапией позволило нам оценить отсроченный, кумулятивный эффект ТМТ, когда уже воздействие не проводилось, а количество пациентов с отсутствием когнитивных нарушений продолжало расти относительно контроля ($p = 0,0001$). После завершения лучевой терапии позитивный эффект в основной группе составлял 80%, а в контроле - 22,7%, что может быть, связано как с меньшим объемом 35 отека перифокальной зоны ложа удаленной опухоли, так и со стабилизирующим влиянием ТМТ на межнейронные связи ассоциативных полей коры больших полушария головного мозга.

Оценка качества жизни по шкале Бартела, применяемой для понимания степени самостоятельности (независимости) выполнения многих функций после инсульта: 40 вставать с постели, одеваться, выполнять персональный туалет (умывание лица, чистка зубов, бритье), осуществлять прием пищи, принимать ванну, способность передвигаться (до 500 метров), подниматься по лестнице, подтверждала большую выраженность и двигательную активность в самообслуживании у пациентов основной группы. Если в основной группе на момент выписки после операции и проведения курса ТМТ смогли 45 восстановить свою активность 48% пациентов, то в контроле - 24%. К моменту начала лучевой терапии с продолжением ТМТ количество пациентов увеличилось до 76% по сравнению с повышением до 54,5% в контроле. Дальнейшая динамика в контроле была отрицательной, т.к. после проведения лучевой терапии число независимых в

повседневной жизни пациентов уменьшилось до 45%.

Применение ТМТ на этапе лучевой терапии позволило сохранить важные функциональные способности самообслуживания и нормального передвижения и увеличить число таких пациентов основной группы до 88%, что указывает на активизацию двигательной зоны коры мозга и восстановление нейрональной цепи передачи импульсов к органам-исполнителям.

Широко распространенная оценочная шкала качества жизни по Карновскому практически повторила динамику шкалы Бартела. Во-первых, было подтверждено более раннее и более частое проявление индекса Карновского в 90 баллов у пациентов основной группы на этапах после операции с включением в схему лечения курса ТМТ и до начала проведения лучевой терапии. Во-вторых, после лучевой терапии в основной группе с применением ТМТ была продолжена восходящая восстановительная динамика по критерию 90 баллов с частотой выявления от 44% до 60% пациентов. В контроле после лучевой терапии отмечалось ухудшение самочувствия и число пациентов с критерием Карновского в 90 баллов снизилось с 31,8 до 27,3% случаев. Различия между основной и контрольной группой были статистически значимы ($p=0,0245$).

Критически важным критерием оценки эффективности нового действующего лечебного фактора - ТМТ, дополняющего традиционный комплексный подход на этапах хирургического и лучевого лечения глиобластом головного мозга, стала оценка общей выживаемости. Учитывая, что минимальный период наблюдения после операции пациентов в основной группе на настоящий момент составил 6-10 месяцев и более, мы дали оценку полугодовой общей выживаемости больных. После статистической обработки полученных результатов с помощью метода Каплана-Майера, различия выживаемости между пациентами основной и контрольной групп оказались достоверными, $p=0,00013$ (Log-Rank test). Показатели общей выживаемости больных в основной и контрольной группах изображены на фиг. 1.

Судя по полученным данным, полугодовая общая выживаемость пациентов, получавших в раннем послеоперационном периоде и одновременно с лучевой терапией транскраниальную магнитотерапию в двойном программированном частотном алгоритме и экспоненциальном режиме интенсивности, составила $84,2\pm 10,8\%$, в то время, как в контрольной группе эти показатели были на уровне $40,3\pm 10,5\%$ ($p\leq 0,05$).

В контрольной группе была представлена возможность рассчитать медиану общей выживаемости больных, которая охарактеризовала период, равный $4,5\pm 0,9$ мес. ($\pm SE$). Двухлетняя общая выживаемость в этой группе составила $4,5\pm 4,4\%$; ($\% \pm SE$). Иными словами, включение данного способа сопроводительной терапии в схему комплексного лечения более чем в 2 раза повысило полугодовую общую выживаемость, что свидетельствует о высокой эффективности разработанных программированных режимов транскраниальной магнитотерапии.

Приводим клинические примеры применения способа.

Клинический пример №1

Больной Д., 1971 г.р.

Диагноз: Глиобластома левых лобной, височной долей с распространением в сильвиев пакет головного мозга. Состояние после комбинированного лечения: костнопластической краниотомии в левой височной области, циторедуктивного удаления глиальной опухоли (25.07.2019, ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ); лучевой терапии на ложе и зону роста новообразования до СОД=60 Gy.

Анамнез заболевания: за 10 дней до обращения появились головная боль и нарушения речи.

При МРТ исследовании до операции (см. Фиг. 2) объем опухоли составлял 37 см³, отека - 231 см³, дислокация срединных структур вправо на 12 мм.

В неврологическом статусе до хирургического лечения выявлены грубая сенсомоторная афазия; правосторонняя пирамидальная недостаточность в виде повышения сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон; шаткость в позе Ромберга с открытыми глазами. Данные тестирования по шкалам до операции: NIHSS - 5 баллов; MoCA - 5 баллов; Бартелла - 80 баллов; индекс Карновского - 60 баллов.

25.07.2019 г. выполнена костнопластическая краниотомия в левой височной области, циторедуктивное удаление глиальной опухоли с применением интраоперационной навигации Medtronic «StealthStation S7», интраоперационной флюоресцентной микроскопии и нейрофизиологического мониторинга, пластикой твердой мозговой оболочки Тахокомбом.

Результат гистоанализа: глиобластома с очагами некроза. Результат иммуногистохимического исследования: морфологическая картина и иммунофенотип характерны для глиобластомы, NOS, WHO grade IV.

Больному в раннем послеоперационном периоде в составе комплексного лечения дополнительно проведен первый курс ТМТ (10 сеансов). Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 9е сутки, рана зажила первичным натяжением без осложнений. В процессе лечения отмечен регресс головных болей, уменьшение выраженности сенсо-моторной афазии, шаткости в позе Ромберга. На момент выписки после хирургического лечения индекс по шкале Карновского составил 70 баллов. 30.08.2019 г. с рекомендациями больной выписан на амбулаторное лечение.

Перед курсом лучевой терапии 19.08.2019 г. больному выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме BRAVO 3D (см. Фиг. 3), по данным которой объем остаточной опухоли составил 7 см³, объем перифокального отека ложа опухоли уменьшился до 85 см³, т.е. в 2,7 раза относительно данных до операции. Дислокация срединных структур вправо на 6 мм. Ликворо-геморрагическое содержимое под костно-апоневротическим лоскутом 2×27×28 мм.

19.08.2019 г. больной был госпитализирован в отделение нейроонкологии для проведения курса лучевой терапии.

Неврологический статус при поступлении: Сознание ясное, ориентирован, контактен, адекватен. Элементы сенсо-моторной афазии. Черепно-мозговые нервы - без выявленной патологии. Острота зрения удовлетворительная. Слух удовлетворительный. Поля зрения не изменены. Лицо симметричное. Зрачки правильной округлой формы. Фотореакция живая, симметричная. Нистагма нет. Птоза нет. Глотание и фонация сохранены. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Патологических стопных знаков нет. Гипотрофии, фасцикуляций не выявлено. Симптом Барре (верхний, нижний) отрицательный. Объем пассивных и активных движений в руках и ногах полный. Чувствительных нарушений нет. В позе Ромберга с открытыми глазами - шаткость. Походка - легкая шаткость без сторонности. Менингеальные знаки отрицательные. Судорожных приступов не отмечено.

Данные тестирования по шкалам до лучевой терапии: NIHSS - 1 баллов; MoCA - 26 баллов; Бартелла - 100 баллов; индекс Карновского - 80 баллов.

С 21.08.2019 г. по 01.10.2019 г. на ложе удаленной и зону остаточной опухоли проводился курс дистанционной конформной лучевой терапии с РОД 2Гр до СОД 60Гр за №30 фракций. Дополнительно во время курса лучевой терапии больному был проведен второй курс ТМТ (15 сеансов). Радиотерапию больной перенес

удовлетворительно.

03.10.2019 г. было выполнено контрольное МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме BRAVO 3D (см. Фиг. 4): относительно МРТ головного мозга до
5 лучевой терапии, объем остаточной опухоли уменьшился до 1,5 см³, объема отека
уменьшился до 42,68 см³, срединные структуры смещены вправо на 3 мм.

Неврологический статус при выписке: Лобного психо-патологического синдрома
нет. Элементы сенсо-моторной афазии. Черепно-мозговые нервы - без выявленной
10 патологии. Острота зрения удовлетворительная. Слух удовлетворительный. Поля
зрения не изменены. Лицо симметричное. Зрачки правильной округлой формы.
Фотореакция живая, симметричная. Нистагма нет. Птоза нет. Глотание и фонация
сохранены. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Патологических
15 стопных знаков нет. Гипотрофии, фасцикуляций не выявлено. Симптом Барре (верхний,
нижний) отрицательный. Объем пассивных и активных движений в руках и ногах
полный. Чувствительных нарушений нет. В позе Ромберга с открытыми глазами -
шаткость. Походка - легкая шаткость без сторонности. Менингеальные знаки
отрицательные. Судорожных приступов не отмечено.

Данные тестирования по шкалам после лучевой терапии: NIHSS - 1 баллов; MoCA
- 29 баллов; Бартелла - 100 баллов; индекс Карновского - 90 баллов.

20 04.10.2019 г. больной выписан на амбулаторное лечение с дальнейшими лечебными
и трудовыми рекомендациями (наблюдение и продолжение лечения первичной опухоли
у онколога по месту жительства (химиотерапия под контролем анализов крови, мочи
еженедельно)).

Клинический пример №2

25 Больной М., 1959 г.р.

Диагноз: Глиобластома левой височной доли головного мозга. Состояние после
циторедуктивного удаления глиальной опухоли (04.09.2019, ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ).

30 Анамнез заболевания: 26 июля 2019 появилось нарушение речи с повышением
артериального давления до 210/100 мм рт. ст. В больницу не обращался. Самостоятельно
выполнил МРТ головного мозга, где выявлена опухоль левой височной доли головного
мозга. 08.08.2019 обратился в КДО «РНИОИ».

12.08.2019 г. выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме
BRAVO 3D (см. Фиг. 5): объем опухоли составил 42,5 см³, объем перифокального отека
- 97 см³. Срединные структуры смещены на 4 мм.

35 Неврологический статус до операции: Сознание ясное, ориентирован, контактен.
Речевых нарушений на момент осмотра не выявлено. Черепно-мозговые нервы - без
выявленной патологии. Острота зрения удовлетворительная. Поля зрения не изменены.
Лицо симметричное. Язык по средней линии. Зрачки правильной округлой формы.
Фотореакция живая, симметричная. Нистагма нет. Птоза нет. Поперхиваний нет.
40 Глотание и фонация сохранены. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые,
симметричные. Гипотрофии, фасцикуляций не выявлено. Симптом Барре (верхний,
нижний) отрицательный. Чувствительные нарушения на момент осмотра не выявлено.
В позе Ромберга с открытыми глазами устойчив, с закрытыми глазами легкая шаткость
без сторонности. Менингеальные знаки отрицательные.

45 Данные тестирования по шкалам до операции: NIHSS - 1 баллов; MoCA - 27 баллов;
Бартелла - 100 баллов; индекс Карновского - 80 баллов.

04.09.2019 больному проведено хирургическое лечение в объеме: костнопластическая
краниотомия в левой затылочной области, циторедуктивное удаление глиальной опухоли

с применением интраоперационной навигации Medtronic «StealthStation S7», интраоперационной флюоресцентной микроскопии и нейрофизиологического мониторинга, пластикой твердой мозговой оболочки Тахокомбом.

Гистоанализ: глиобластома с очагами некроза.

5 Иммуногистохимическое исследование от 07.10.2019 г: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют глиобластоме.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Швы сняты на 10-е сутки, рана зажила первичным натяжением. В раннем послеоперационном периоде дополнительно в составе комплексной терапии больному на головной мозг был проведен
10 первый курс ТМТ (10 сеансов). Неврологический статус при выписке: Сознание ясное, ориентирован, контактен. Редкие фотопсии. Речевых нарушений на момент осмотра не выявлено. Черепно-мозговые нервы - без выявленной патологии. Острота зрения удовлетворительная. Поля зрения не изменены. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Зрачки правильной округлой формы. Фотореакция живая, симметричная.
15 Нистагма нет. Птоза нет. Поперхиваний нет. Глотание и фонация сохранены. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Гипотрофии, фасцикуляций не выявлено. Симптом Барре (верхний, нижний) отрицательный. В позе Ромберга с открытыми и закрытыми глазами устойчив. Чувствительные нарушения на момент Менингеальные знаки отрицательные. Индекс по шкале Карновского - 90 баллов.

20 19.09.2019 г. с рекомендациями больной выписан на амбулаторное лечение.

30.09.2019 года, было выполнено МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме BRAVO 3D (см. Фиг. 6): состояние после удаления глиобластомы височной доли слева, определяется остаточная опухолевая ткань, объемом $1,07 \text{ см}^3$, объем отека
25 перифокальной зоны уменьшился до $11,57 \text{ см}^3$.

04.10.2019 года больной госпитализирован для проведения курса лучевой терапии.

Неврологический статус перед курсом лучевой терапии: Сознание ясное. Ходит самостоятельно. Сам себя обслуживает. Глазодвижения в полном объеме, диплопии нет, нистагма нет. Ограничения полей зрения нет. Дисфагии нет. Дисфонии нет. Лицо
30 симметрично. Чувствительных нарушений на лице и теле нет. Парезов в конечностях нет. Экстрапирамидных нарушений нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга - устойчив. Сух. рефлексы оживлены: с рук D=S, с ног D=S. Бабинский отр. с обеих сторон. Менингеальных знаков нет. Функцию тазовых органов контролирует.

35 Данные тестирования по шкалам до операции: NIHSS - 1 баллов; MoCA - 28 баллов; Бартелла - 100 баллов; индекс Карновского - 90 баллов.

На ложе удаленной и зону остаточной опухоли проведен курс дистанционной конформной лучевой терапии с РОД 2Гр до СОД 60 Гр за №30 фракций. Дополнительно во время курса лучевой терапии больному был проведен второй курс ТМТ (15 сеансов).
40 Дополнительно в составе комплексной терапии больному на головной мозг был проведен второй курс ТМТ (15 сеансов). Радиотерапию больной перенес удовлетворительно.

После курса лучевой терапии 18.11.19 года выполнена контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением в режиме BRAVO 3D (см. Фиг. 7): состояние после
45 циторедуктивного удаления опухоли височной доли слева. Остаточной опухолевой ткани не определяется. В режиме ASL-перфузии без повышения CBF (гиперперфузируемых очагов не выявлено). Объем отека перифокальной зоны ложа удаленной опухоли уменьшился до $9,25 \text{ см}^3$. Смещения срединных структур нет.

Неврологический статус после курса лучевой терапии: Лобного психопатологического синдрома нет. Сенсо-моторной афазии нет. Черепно-мозговые нервы - без выявленной патологии. Острота зрения удовлетворительная. Слух удовлетворительный. Поля зрения не изменены. Лицо симметричное. Зрачки правильной округлой формы.
 5 Фотореакция живая, симметричная. Нистагма нет. Птоза нет. Глотание и фонация сохранены. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Патологических стопных знаков нет. Гипотрофии, фасцикуляций не выявлено. Симптом Барре (верхний, нижний) отрицательный. Объем пассивных и активных движений в руках и ногах
 10 полный. Чувствительных нарушений нет. В позе Ромберга с закрытыми глазами - легкая шаткость без сторонности. Менингеальные знаки отрицательные. Судорожных приступов не отмечено.

Данные тестирования по шкалам после лучевой терапии: NIHSS - 1 баллов; MoCA - 29 баллов; Бартелла - 100 баллов; индекс Карновского - 90 баллов.

20.11.2019 г. больной выписан на амбулаторное лечение с дальнейшими лечебными
 15 и трудовыми рекомендациями (наблюдение и продолжение лечения первичной опухоли у онколога по месту жительства (многокурсовая химиотерапия под контролем анализов крови, мочи еженедельно).

Технико-экономическая эффективность данного способа заключается в том, что его
 20 применение позволяет достичь снижения объема опухоли мозга, оставшегося после циторедуктивной операции и значительно уменьшить объем перифокального отека здоровой глиальной ткани после окончания лучевой терапии, что предупреждает
 связанное с ионизирующим излучением наращивание неврологического дефицита и снижение когнитивных функций и обеспечивает повышение продолжительности и
 качества жизни, начиная с раннего послеоперационного периода.

25 Заявка на изобретение подготовлена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90082У9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б. «Закономерность развития качественно
 30 отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма». Режим доступа: <http://ross-nauka.narod.ru/03/03-158.html>:

2. Антоненкова Н.Н., Якимович Г.В., Пашкевич А.М., Рубцов С.И. Злокачественные глиальные опухоли головного мозга в Республике Беларусь: заболеваемость и
 выживаемость, 2000-2014 гг // Онкологический журнал, 2016, том 10, №4. С. 58-68;

3. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Онкологическая
 35 заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 5-11. - doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11;

4. Гафур-Ахунов М.А., Саидов Т.Н., Муродов Ю.Д., Султанова Н.Ш., Палванов А.М., Турдибеков Ш.М. Динамика показатели заболеваемости и смертности опухолей
 40 головного мозга в Республике Узбекистан / Тезисы XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии // Евразийский онко-логический журнал. 2020, том 8, №2 Приложение. С. 763;

5. Davis FG, Smith TR, Gittleman HR, Ostrom QT, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Glioblastoma incidence rate trends in Canada and the United States compared with England, 1995-
 2015. Neuro-Oncology, Vol. 22, Iss. 2, Febr. 2020, Pp. 301-302. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz203> Режим доступа: ссылка активна на 30.06.2020 г.;

6. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 704 с.;

7. Мерабишвили В.М. Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения

России от злокачественных новообразований. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 5-12. - doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-5-12;

8. Первичные опухоли центральной нервной системы. Клинические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации 2020. Режим доступа: <http://sr.rusminzdrav.ru/#!/recomend/831> Ссылка активна на 29.06.2020 года;
9. Jiang H., Cui Y, Wang J, Lin S. Impact of epidemiological characteristics of supratentorial gliomas in adults brought about by the 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system. *Oncotarget*. 2017; 8(12):20354-61. doi: 10.18632/oncotarget.13555;
10. Dolma S., Selvadurai H.J., Lan X. et al. Inhibition of dopamine receptor D4 impedes autophagic flux, proliferation, and survival of glioblastoma stem cells. *Cancer Cell* 2016; 29(6):859-73. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.05.002;
11. Tamimi A.F., Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. *Glioblastoma*. Codon Publications, Brisbane, Australia. 2017; 143-153. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8;
12. Патент RU №2692985 C2, опубл. 28.06.2019 г., Бюлл. №19;
13. Патент RU 2567836 C1., опубл. 10.11.2015 г., Бюлл. №31;
14. Патент RU 2621547 C2, опубл. 06.06.2017 г., Бюлл. №16;
15. Zhu P, Zhu JJ. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism, efficacy, safety and future perspectives. *Chin Clin Oncol*. 2017; 6(4):41. doi:10.21037/cco.2017.06.29;
16. Улащик В.С. Магнитотерапия: современные представления о механизмах действия магнитных полей на организм // *Здравоохранение*. 2015. №11. С. 21-29;
17. Гурко Т.С. Применение магнитотерапии в реабилитации больных с рассеянным склерозом // *Вестник российских университетов. Математика*. 2015. №3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-magnitoterapii-v-reabilitatsii-bolnyh-s-rasseyannym-sklerozom> Ссылка активна на 29.06.2020 года;
18. Куташов В.А., Шульга А.С. Транскраниальная магнитотерапия в неврологической практике // *Медицина*. Т. 1, №2, 2016. - С. 9-11.;
19. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма [Текст] / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. - Ростов н/Д: Ростовский ун-т, 1990. - 224 с.;
20. Шихлярова А.И. Роль биотропных параметров электромагнитных полей в повышении неспецифической противоопухолевой резистентности. Автореф. дис. доктора биол. наук. Ростов н/Д 2001. 50 с.;
21. Чилингарянец С.Г. Усовершенствование некоторых методов послеоперационной терапии рака легкого. Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006, с. 52.;
22. Филатова Е.В. Комплексная оценка эффективности и переносимости внутрипузырной химиотерапии, модифицированной сканирующим электромагнитным полем, при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. Автореф. дис. ... кандидат. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2015. С. 26.;
23. Атмачиди Д.П. Адьювантная химиолучевая терапия с применением магнитного поля в комплексном лечении злокачественных глиальных опухолей головного мозга. Автореф. дис. ... кандидат. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009.

(57) Формула изобретения

- Способ лечения злокачественных глиом головного мозга, включающий циторедуктивное удаление опухоли и лучевую терапию, отличающийся тем, что дополнительно, начиная со 2-х суток после операции и далее ежедневно в течение 10 дней, проводят курс транскраниальной активационной магнитотерапии в

программированном режиме двойного воздействия, первое из которых осуществляется на область гипоталамуса сверхнизкочастотным магнитным полем в алгоритме частот 0,3 Гц 5 мин - 3,0 Гц 1 мин - 9,0 Гц 1 мин с экспоненциальным режимом интенсивности от 3 до 1 мТл в период с 8-9 часов утра, а затем, через 2,5-3 часа, осуществляют второе
5 воздействие на ложе опухоли импульсным магнитным полем в той же последовательности частот и общей экспозиции 7 минут с индукцией 15 мТл, следующий курс транскраниальной магнитотерапии начинают одновременно с проведением лучевой терапии и продолжают в бинарном режиме на всем ее протяжении, воздействие сверхнизкочастотным магнитным полем на область гипоталамуса осуществляется за
10 1-1,5 часа до сеанса конформной лучевой терапии, а после ионизирующего облучения с РОД 2Гр спустя 1-1,5 часа проводится второе воздействие импульсным магнитным полем на ложе опухоли и зону перифокального отека.

15

20

25

30

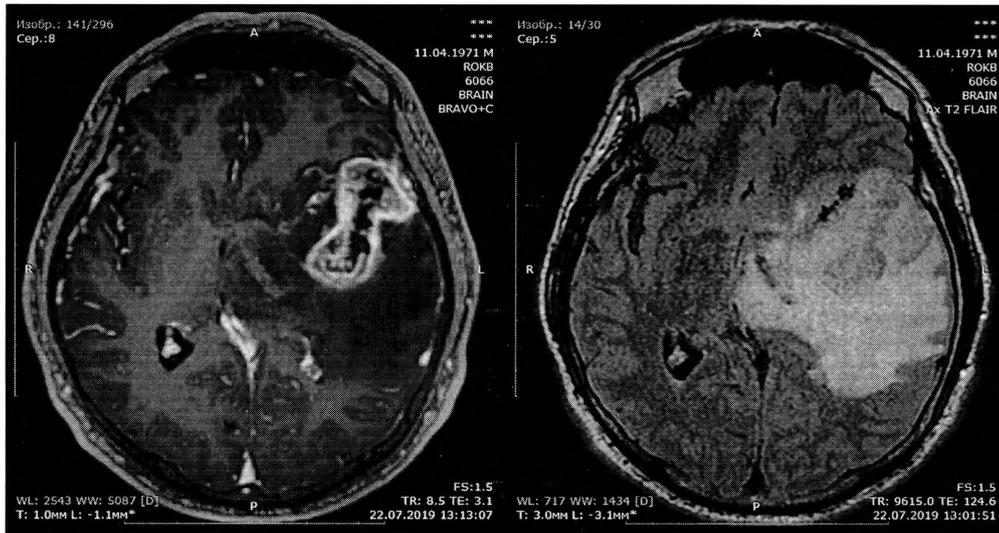
35

40

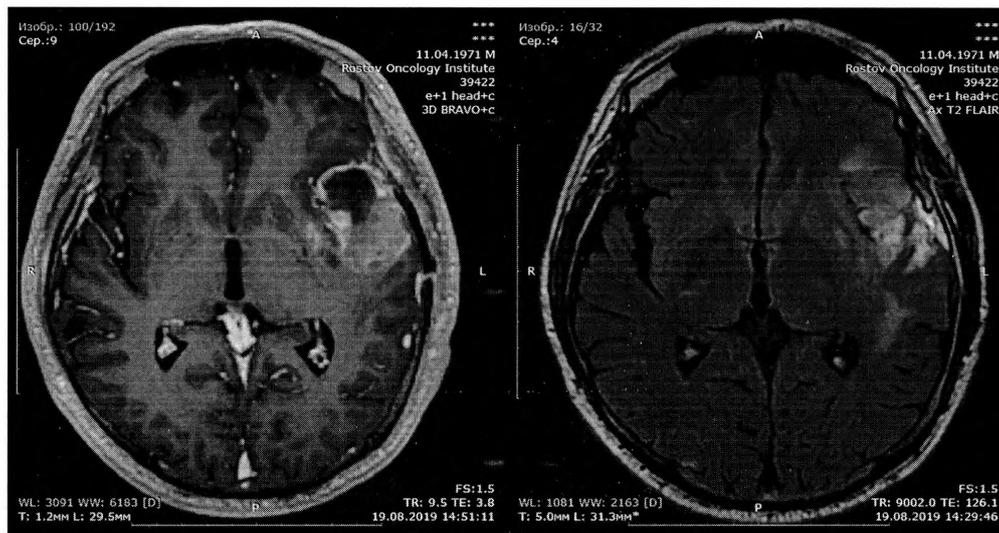
45



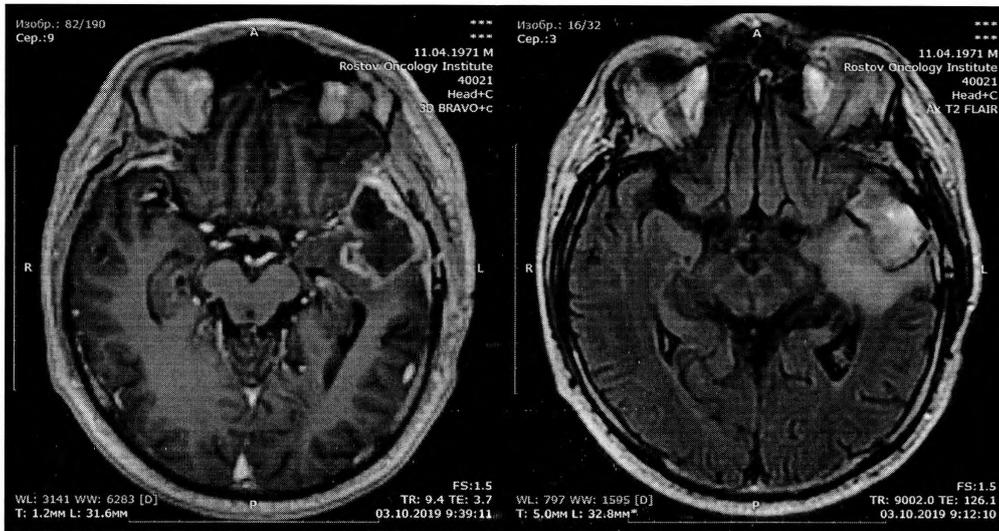
ФИГ. 1



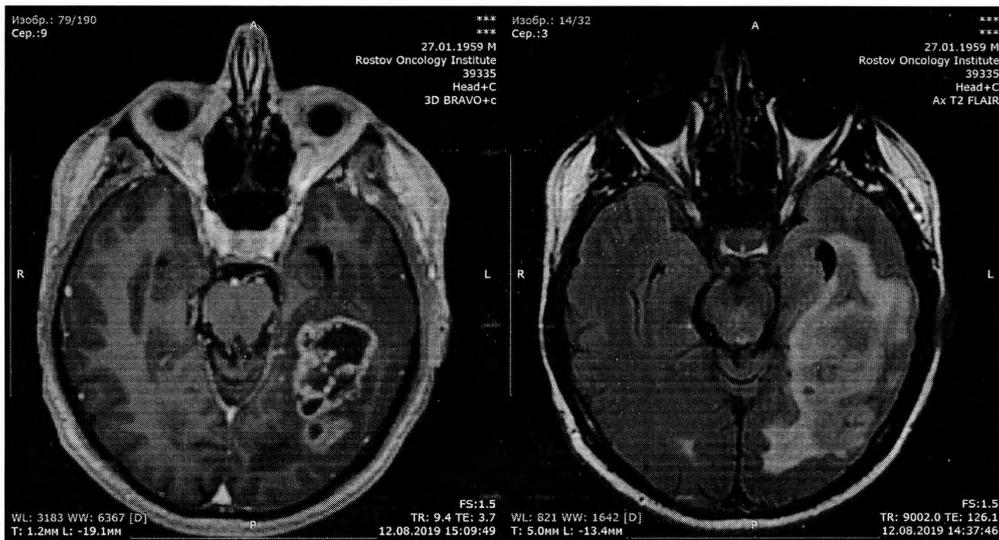
ФИГ. 2



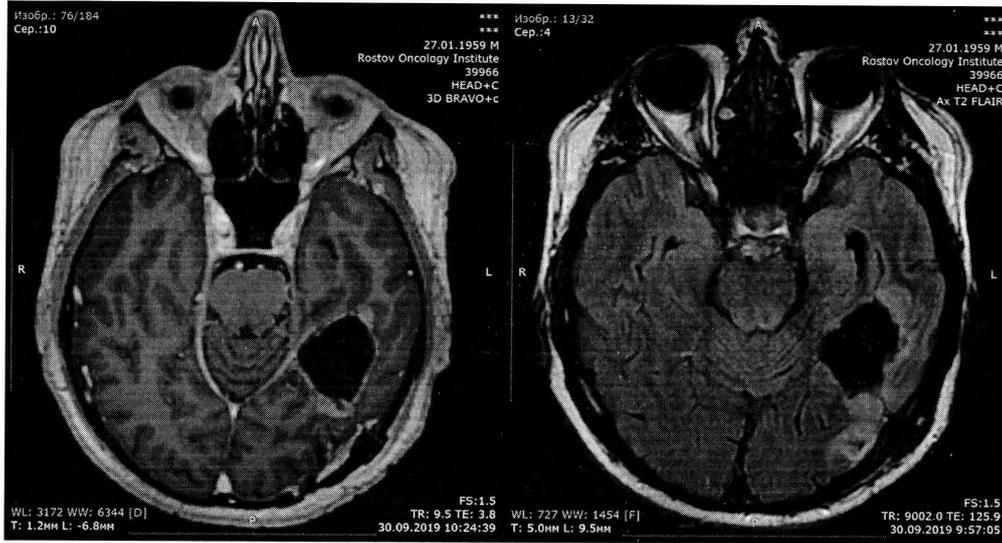
ФИГ. 3



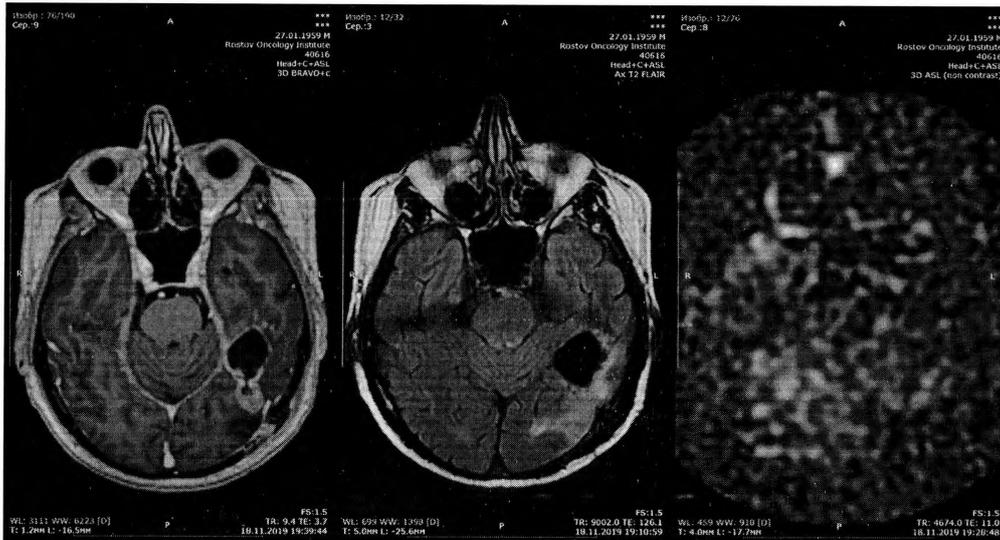
ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7