

На правах рукописи

ХАТЮШИН
ВЛАДИСЛАВ ЕВГЕНЬЕВИЧ

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗА РЕЦИДИВОВ МЕНИНГИОМ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1.10. Нейрохирургия

3.3.2. Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону

2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, доцент
Балязин-Парфенов Игорь Викторович

доктор медицинских наук, доцент
Тодоров Сергей Сергеевич

Официальные оппоненты: Скоромец Тарас Александрович
доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения нейрохирургии ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр психиатрии и
неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Шелехова Ксения Владимировна
доктор медицинских наук, заведующая отделением
патологической анатомии ГБУЗ «Санкт-
Петербургский клинический научно-практический
центр специализированных видов медицинской помощи
(онкологический) им. Н.П. Напалкова»

Ведущая организация: ФГАУ «Национальный медицинский исследова-
тельный центр нейрохирургии имени академика Н. Н.
Бурденко» Минздрава России

Защита состоится «_____» _____ 2023г. в ____ час на заседании
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, г. Санкт-Петербург,
ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л.
Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Менингиомы (МГМ) — это преимущественно, доброкачественные внемозговые опухоли, растущие из клеток менинготелия образующего поверхности твердой и паутинной оболочек мозга, а также участков сосудистых сплетений желудочков. Частота их встречаемости среди первичных опухолей достигает 30 % (Galldiks N. et al., 2017). Около 80% менингиом являются доброкачественными, но общая частота рецидивов и продолженного роста менингиом составляет 14–33 % (Куканов К.К. и др., 2022), что ухудшает прогноз, приводя к развитию выраженного неврологического дефицита (Pereira V.J.A. et al., 2018; Wang N. et al., 2019; Maggio I. et al., 2021), а до 20% - атипичные и анапластические (Grade II и Grade III по классификации ВОЗ, 2019) (Mawrin C., 2019), с агрессивной биологией, повышенной частотой рецидивов и общим ухудшением прогноза, компрессией или прорастанием в жизненно важные анатомические образования головного мозга с развитием выраженного неврологического дефицита (Pereira V.J.A. et al., 2018; Wang N., Osswald M., 2018; Quddusi A. et al., 2019; Chukwueke U.N., Wen P.Y., 2020; Maggio I. et al., 2021). L. Giralди и соавторы (2018) установили, что заболеваемость менингиомами составляет 5/100000 человек в год при соотношении женщин и мужчин 2:1. Уже установлено, что развитию менингиом способствуют следующие факторы: нейрофиброматоз 2-го типа, ионизирующее излучение, пол, этнические группы, аллергические заболевания, семейный и личный анамнез, генетические поли-морфизмы, некоторые экзогенные факторы риска (например-свинец) (Meng Y. et al., 2020), электромагнитные поля, питание, пестициды, гормональные и репродуктивные факторы (Baldi I. et al., 2018).

Для повышения радикальности удаления менингиом внедрены усовершенствованные электрохирургические (ультразвуковая аспирация), микрохирургические (флуоресцентная микроскопия), эндоскопические технологии, совершенствование современных средств гемостаза, (Потапов А.А. и соавт., 2018;

Valdes P.A. et al., 2019; Kajimoto Y., Kuroiwa T., 2007), хирургия с мультимодальной нейронавигацией и управляемая изображениями (IGS-нейронавигация) (Silva D. et al., 2020). Однако признанными прогностическими критериями рецидива опухоли считаются не только объем хирургической резекции, но и результаты гистологического исследования (менинготелиоматозная, смешанная, фибробластическая, атипичная). Для прогнозирования рецидива менингиомы используют определение индекса пролиферации Ki67 (Pereira V.J.A. et al., 2019), что является общедоступным для большинства патоморфологических лабораторий.

Степень разработанности темы

Для дальнейшего поиска возможностей прогнозирования рецидива менингиом, позволяющего планировать и проводить мероприятия по предотвращению ее рецидива исследованы закономерности метилирования ДНК в менингиомах, выявлены прогностически значимые мутации промотора TERT, потеря функции гена DMD и инактивацию опухолевого супрессора VAP-1 (Cordova C. et al., 2020). V. Galani и соавторы (2017) считают, что аномальная экспрессия генов семейства IGF-сигналов и сигнального пути Wnt связана с прогрессированием менингиомы. R. Mitha, M.S. Shamim (2020) полагают, что углубленное изучение экспрессии микро-РНК не только может определить рецидив опухоли и прогноз, но и открывает новые возможности для лечения, но эти работы еще не имеют практического применения. Роль других факторов роста (эпидермального, трансформирующего, инсулиноподобного и др.) противоречива и мало изучена. До настоящего времени эта проблема остается нерешенной. Возможные пути ее решения заключаются в многоуровневой профилактике рецидивов менингиом, с разработкой алгоритма лечебно-профилактических мероприятий и методов вторичной и третичной профилактики их рецидива.

В публикациях последних лет в целях профилактики рецидивов менингиом применяются различные методы: тотальная резекция менингиомы, лучевая терапия, в том числе радиохirurgия на аппарате гамма-нож (Потапов А.А. и соавт., 2018; Valdes P.A. et al., 2019; Kajimoto Y., Kuroiwa T., 2007), использование при микрохирургическом удалении менингиомы неодимового лазера

(Ступак В.В. и соавт., 2003), хирургия с мультимодальной нейронавигацией и управляемая изображениями (IGS-нейронавигация) (Silva D. et al., 2020). В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных эпидемиологическим исследованиям менингиом, с определением территорий с высоким уровнем их заболеваемости и рецидивов, с разработкой персонифицированного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий, а также недостаточно исследований, посвященных возможностям хирургической профилактики рецидивов менингиом.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения менингиом головного мозга на основе изучения факторов риска, разработки способов прогнозирования и профилактики рецидивов менингиом с учетом данных эпидемиологии (на примере Ростовской области).

Задачи исследования

1. Изучить экологические факторы риска развития менингиом и их рецидивов (на модели Ростовской области).
2. Изучить прогностическую значимость гистологического исследования уровня экспрессии белка Циклина-D1 и индекса пролиферации Ki-67 в ткани опухоли на основании иммуногистохимического исследования в развитии рецидивов менингиом.
3. Уточнить частоту формирования рецидивов менингиом в перифокальной зоне с учетом степени радикальности удаления опухоли.
4. Оценить результаты хирургической профилактики рецидивов менингиом с учетом данных иммуногистохимических исследований.

Научная новизна

На основе проведенного многофакторного анализа разработан персонифицированный алгоритм раннего выявления менингиом и вторичной профилактики рецидивов.

Впервые проведены иммуногистохимические исследования экспрессии белка Циклина-D1 в сочетании с индексом пролиферации Ki-67 и уточнена роль

белка Циклина-D1 как маркера рецидивирования менингиом (патент №2689795, 2018 год).

Установлена прогностическая значимость гистологического исследования твердой мозговой оболочки в перифокальной зоне опухоли в зависимости от объема оперативного вмешательства с учетом выявления новых фокусов менингиом в зоне не более 2,5 см, по результатам которых предложен способ профилактики рецидивов менингиом (патент РФ №2756868, 2019 г.)

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты многофакторного анализа эпидемиологических, клиничко-анамнестических и социальных данных при изучении эпидемиологии менингиом (на модели Ростовской области) позволили уточнить факторы риска развития менингиом головного мозга позволяющих улучшить раннюю диагностику и повысить эффективность мероприятий по профилактике рецидивов.

Уточнена роль иммуногистохимических и гистологических методов для прогнозирования риска развития рецидивов менингиом. На основании иммуногистохимического исследования диффузной ядерной экспрессией белка Циклина-D1 установлен один из факторов прогнозирования рецидивов менингиом. Наличие диффузной ядерной экспрессии белка Циклин-D1 менее 3% позволяет прогнозировать безрецидивное течение менингиомы

Для профилактики рецидивов менингиом разработан способ повышенной радикальности удаления менингиомы, заключающийся в иссечении твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны ее роста, в результате чего в исследуемой группе на третьем году наблюдения выявлен только 1 рецидив атипичической менингиомы. В контрольной группе, с традиционным удалением менингиом, на втором году наблюдения выявлено 3 рецидива и на третьем - 5 рецидивов.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в двух группах: эпидемиологическое и клиническое исследования факторов риска развития менингиом и их рецидивов, всего 295 наблюдений. Эпидемиологическое исследование проведено на основе анализа

результатов (n=220), основная группа (n=100) - пациенты с верифицированной гистологически менингиомой головного мозга различной локализации, проживающие на территории Ростовской Области и города Ростова-на-Дону и контрольная группа -здоровые люди, не имевшие опухолевой патологии головного мозга (n=120). Изучение факторов риска развития менингиом подтвердило важную роль выявленных факторов в этиологии данной нейрохирургической онкопатологии.

Клиническую группу составили 106 наблюдений, среди которых – 31 наблюдение (ретроспективные), основная группа (n=34), с увеличением радикальности удаления опухоли за счет иссечения твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см. вокруг зоны роста конвекситальной менингитомы, контрольная группа (n=41) иссечение твердой мозговой оболочки не производилось.

Исследованы экспрессия белка Циклин-D1, как маркера прогнозирования рецидивов менингиом. Исследована эффективность предложенного способа повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом с иссечением твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли, которая направлялась на гистологическое исследование для поиска возможных очагов роста опухоли в неизмененной визуально ТМО.

Клинико-неврологический метод: исследование неврологического статуса с использованием шкалы Карновского, СКТ на мультисрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе «Brilliance 64 Slice» («Philips Medical Systems», Нидерланды), МРТ (с контрастированием «Ультравист-370», «Омнискан 0,5 ммоль/мл») по стандартным программам в T1, T2, DWI, 3DSPGR, SWAN и перфузии в ASL последовательностях выполнялась в дооперационном и послеоперационном периоде проводилась не только в Медуниверситете на аппаратах Engenia Philips 3Тл, Philips «SignaHDxt 1,5Т» («GEHealthcare», США) с индукцией постоянного магнитного поля 1,5 Тл, но и других центрах МРТ г. Ростова-на-Дону «Philips Achieva», мощностью 3,0 Тесла и «Philips Gyroscan Intera», мощностью 1,0 Тесла (ОКДЦ).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования интраоперационно полученных фрагментов ткани менингиомы, замораживали для получения микросрезов, окрашивали традиционно для морфологического описания. При иммуногистохимическом исследовании фрагменты ткани менингиомы окрашивали ИГХ реактивом с антителами к белку Циклин-D1 и к индексу пролиферативной активности Ki-67 (либо парафиновый блок из архива). Использовались: гибридный гистопроцессор Logos фирмы «Milestone» (Италия), микротоме фирмы Leica (Германия), световой микроскоп фирмы Leica DM1000 с фотокамерой (Германия).

Положения, выносимые на защиту

1. Изучение факторов риска развития менингиом и их рецидивов с учетом данных эпидемиологического исследования (на модели Ростовской области), позволяет разрабатывать лечебно-профилактические мероприятия для улучшения их ранней диагностики.

2. Информативность иммуногистохимического исследования уровня экспрессии белка Циклин-D1 в сочетании с исследованием индекса пролиферации Ki-67 позволяет прогнозировать рецидивы менингиом, а гистологическое исследование перифокальной зоны опухоли позволяет выявить участки рецидивов менингиом в твердой мозговой оболочке, в радиусе не более 2,5 см вокруг зоны роста первичной опухоли.

3. Повышение радикальности удаления опухоли путем иссечения твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста способствует профилактике рецидивов конвекситальных менингиом ($p < 0,05$).

4. Разработанный способ профилактики рецидивов менингиом позволяет значительно статистически достоверно ($p < 0,05$) снизить частоту рецидивов менингиом.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой постановкой цели и задач, использованием в

работе современных клинических и инструментальных методов исследования, применением актуальных методов статистического анализа.

При анализе данных по количественному признаку были использованы непараметрические U критерии Манна-Уитни (U-test M.-W.) для независимых групп, параметрические критерии (t- критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп). Для сравнения независимых групп по качественному признаку выбрали критерий χ^2 Пирсона (Pearson) или точный критерий Фишера (F). Полученные результаты исследования обрабатывались при помощи программы Statistica для Microsoft Windows, версии 10.1, StatSoft Inc (США), программа MedCalc (USA) и программы медико-биологической статистики АСТА, разработанная в отделении медицинской кибернетики ФГБУ НМЦ им. Блохина РАН. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Наличие материально-технической базы ФГБОУ ВО РостГМУ, нейрохирургического отделения ГБУ РО «РОКБ» и нейрохирургического отделения МБУЗ «ГБСМП г. Ростова-на-Дону»: операционная с микроскопом ФГБОУ ВО РостГМУ, патологоанатомическое отделение, оборудованная гибридным гисто-процессором Logos фирмы «Milestone» (Италия), микротом фирмы Leica (Германия), иммуностейнер Aitostainer Link48 фирмы Dako (Дания).

Материалы исследования представлены и обсуждены на российских и международных конференциях и конгрессах: XIX- XX Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» 2020, IX Всероссийском съезде нейрохирургов 2021, XXI Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения» 2021.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи работы, выводы и основные положения, выносимые на защиту. Отобраны больные, проведены сбор анамнеза, подробный клинико-неврологический осмотр, автор участвовал в качестве ассистента при выполнении хирургических вмешательств. Автором проанализированы основные отечественные и

зарубежные источники литературы. Личное участие автора подтверждено актами проверки первичной документации и актами внедрения.

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых изданиях из перечня ВАК, 1 статья в журнале, цитируемом в SCOPUS, получено 2 патента на изобретение.

Внедрение результатов работы в практику

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс и диагностическую работу кафедры нервных болезней и нейрохирургии РостГМУ и в работу центра неврологического РостГМУ

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками, содержит 30 таблиц. Состоит из введения, 5 глав, выводов, заключения, перспектив разработки темы, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 49 отечественных и 144 иностранных источников, приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Эпидемиологическое исследование проводилось опросом двух групп пациентов. Все пациенты основной группы (n=100) – с конвекситальными менингиомами, средний возраст $65 \pm 1,23$ лет, мужчин – 38(38%), женщин – 62 (62%), оперированы в Центре неврологическом РостГМУ и отделении нейрохирургии РОКБ в период с 2016 по 2021 годы. В 100 % случаев диагноз подтвержден гистологическим исследованием. Контрольную группу составили здоровые люди (n=120), не имевшие опухолевой патологии головного мозга как таковой, но направленные на консультацию невролога по поводу жалоб на головокружение, периодические головные боли для исключения нейроонкологической патологии, средний возраст $63 \pm 1,15$ лет, мужчин 49 (40,8%), женщин 71 (59,2%).

Анализ данных, полученных при анкетировании с целью выделения наиболее значимых факторов менингиом в Ростовской области проведен с использованием статистических методов исследования, в частности - метода «случай-контроль». В ходе исследования в анализируемых группах больных нами были определены чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность клинических данных (КД) и данных социального опроса населения контрольной и основной групп (120 и 100 пациентов соответственно) для прогноза выявления менингиомы.

Избранные признаки отражают не только свою значимость в процессе роста менингиом, но и характерны для условий и образа жизни населения области. Проведен многофакторный анализ информативности клинико-анамнестических показателей (КД) и социальных данных в основной и контрольной для эпидемиологического исследования группах больных; статистический анализ данных заключался в построении «решающих правил» по методу Байеса, использующих различные наборы признаков для решения вопроса вероятности выявления больных с менингиомами. В ходе исследований в синдромальных группах больных нами выделены признаки, распределение которых в группах отличалось достоверно. Для прогноза эффективности определены коэффициенты достоверности и информативности наиболее значимых признаков КД (клинические данные) и СП (социальные признаки). Для оценки качества полученных «решающих правил» случайным образом проводилась экзаменационная выборка. Экзаменационную выборку составили 49 пациентов. В ходе исследования было испытано 4 решающих правила с использованием различных наборов исследуемых признаков. Лучшим оказалось правило, основанное на 22 признаках и имеющее точность до 100% (95% доверительный интервал: 79,3%-99,0%). Таким образом, определялся вклад информативных неблагоприятных факторов в оценку риска возникновения менингиом. Для исключения вариабельности и субъективности оценки отдельных факторов риска возникновения менингиом обеих

респондентских групп анкетирование осуществлялось одним врачом по одной разработанной анкете в один период времени – 2016-2021 г.г.

После статистической обработки часть признаков, не имеющих достоверной значимости, была исключена, что позволило получить окончательный вариант анкеты - Карту индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным.

В клиническую часть работы включены 106 наблюдений, среди которых – 31 наблюдение (ретроспективные и проспективные) с иммуногистохимическим исследованием экспрессии белка Циклина D1. Это пациенты с менингиомами, оперированные в клинике нейрохирургии РостГМУ с 2010 по 2020 г.г. с различными сроками возникновения рецидивов менингиом: 2 и менее, и свыше 2 лет. В настоящей группе из образцов взятой из парафиновых блоков ткани менингиомы получали микросрезы для окрашивания их ИГХ реактивом с антителами к белку Циклин-D1 и к индексу пролиферативной активности Ki-67 (ретроспективно использовался парафиновый блок из архива, проспективно – удаленная опухолевая ткань). Иммуногистохимическое исследование выполнялось в иммуностейнере Aitostainer Link48 фирмы Dako (Дания), с использованием антитела к циклину D1. После завершения иммуногистохимического этапа исследования с помощью светового микроскопа фирмы Leica DM1000 с фотокамерой (Германия) проводился количественный подсчет количества ядер клеток в опухоли на 100 клеток при увеличении x400. Среди опухолевой ткани выбирались наиболее «активные» участки, экспрессирующие ядерный белок циклин D1. Реакция считалась позитивной, если ядерное окрашивание было ярким, контрастным, занимало всю площадь ядра.

В группе ретроспективного и проспективного исследования экспрессии белка Циклина D1 распределение по гистологическому типу удаленной рецидивной менингиомы и длительности безрецидивного периода представлено в Таблице 1.

Из 31 наблюдения с исследованием экспрессии белка Циклина D1 в 12 случаях безрецидивный период составил 2 и менее лет, а в 19 случаях – свыше 2 лет

(максимальный безрецидивный период 13 лет). Полученный уровень экспрессии белка Циклина D1 в случаях длительного безрецидивного периода составил 3% и менее, а индекс пролиферации Ki-67 - менее 4%; в случаях с безрецидивным периодом менингиом 2 и менее лет уровень экспрессии белка Циклина D1 - свыше 3% и индекс пролиферации Ki-67 более 4% (Рисунок 1), разница достоверная ($p < 0,05$). Учитывая достоверную разницу в экспрессии белка Циклин-D1 для быстрорецидивирующих менингиом и протекающих длительно безрецидивно (свыше 2 лет) нами получен Патент на изобретение.

Таблица 1 – Распределение по возрасту, полу, гистологическому типу удаленной рецидивной менингиомы с проспективным и ретроспективным исследованием экспрессии белка Циклина D1 (n=31), $p < 0,05$

Гистологический тип менингиомы	Мужчины	Женщины	Длительность безрецидивного периода	
			2 года и менее	свыше 2 лет
Менинготелиоматозная	5	15	6	14
Фиброзная		3	2	1
Переходная		1		1
Псаммоматозная		2		2
Светлоклеточная		1		1
Атипическая	1	3	4	
Экспрессия белка Циклина D1			Более 3%	Менее 3%
Ki-67			Более 4%	Менее 4%

Оставшиеся 75 наблюдений, оперированные с 2016 по 2021 годы: 34 пациента основной группы (проспективная группа), оперированные в РостГМУ и РОКБ, которым при удалении конвексительной менингиомы применен метод повышенной радикальности ее удаления и 41 пациент- контрольной группы, оперированные по поводу конвексительных менингиом традиционно (ретроспективная группа), степень радикальности – Simpson I.

Среди 34 больных основной группы мужчин было 9 человек – $26,5 \pm 7,8\%$, женщин 25 – $73,5 \pm 9,8\%$, в возрасте от 25 до 71 года. Локализация конвексимальных менингиом у пациентов основной группы представлена в таблице 2.

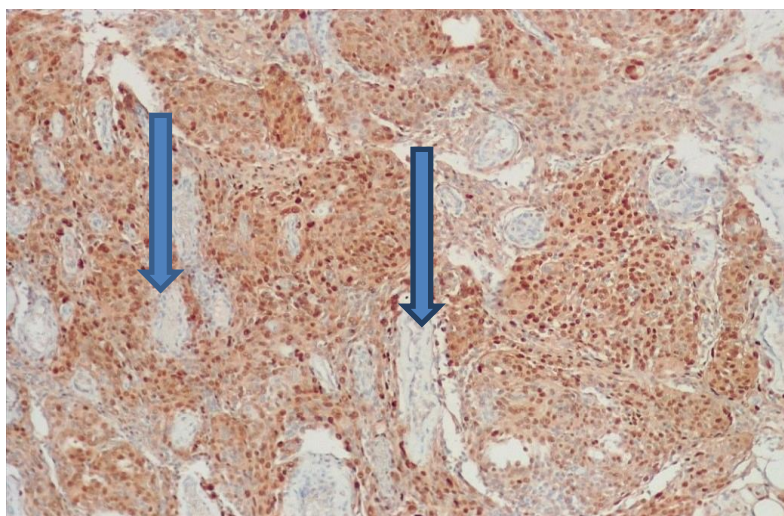


Рисунок 1 – Гистологический микропрепарат. Б-ная С-ва, 49 лет, Ж (И/б С № 153611-2017). Менинготелиоматозная менингиома: выраженная ядерная экспрессия белка циклина D1 в опухолевых клетках (указано стрелкой). ИГХ с антителами к циклину D1. x100

Изучение распределения больных в основной и контрольной группах, прооперированных по поводу конвексимальных менингиом показало, что преобладали менингиомы лобной области — 14 случаев ($41,2 \pm 1,45\%$) в основной и 16 ($39,0 \pm 1,23\%$) – в контрольной группах. Менингиомы теменной области встречались реже — в основной группе - 11 ($32,3 \pm 1,09\%$), в контрольной - 13 ($31,7 \pm 1,31\%$) случаев.

Таблица 2 – Распределение больных по зонам роста в соответствующих областях конвексимальной поверхности головного мозга, SE –станд. ошибка

Уровень поражения	основная группа (n=34)		контрольная группа (n=41)	
	Число больных	(%±SE)	Число больных	(%±SE)
Лобная область	14	$41,2 \pm 1,45\%$	16	$39,0 \pm 1,23\%$
Теменная область	11	$32,3 \pm 1,09\%$	13	$31,7 \pm 1,31\%$
Височная область	4	$11,8 \pm 1,94\%$	6	$14,6 \pm 1,38\%$
Затылочная область	5	$14,7 \pm 1,36\%$	4	$9,76 \pm 1,22\%$

Другие уровни поражения (височная и затылочная области) составляют незначительное число: в основной менингиомы височной области – 4 ($11,8 \pm 1,94\%$) и в контрольной - 6 ($14,6 \pm 1,38\%$) случаев, а менингиомы затылочной области в исследуемой группе – 5 ($14,7 \pm 1,36\%$) случаев, в контрольной – 4 ($9,76 \pm 1,22\%$) случая.

Неврологический дефицит в обеих группах до операции складывался из общемозговой и очаговой симптоматики в зависимости от локализации менингиом.

На современном этапе большое внимание уделяется проблеме "качество жизни, обусловленное здоровьем" (Health-related Quality of life). Всем пациентам проведено тщательное клинико-неврологическое обследование, мониторинг исходного качества жизни на фоне проводимого лечения с участием самого больного в оценке своего состояния проведен с помощью индекса Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ, исследование когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination). Функциональное состояние пациентов основной и контрольной групп по шкале Карновского (ШК) до операции составляло от 70 до 80 баллов ($74,6 \pm 1,38$ и $77,2 \pm 1,42$), с утратой трудоспособности и сохранением способности к самообслуживанию ($p=0,928$). В раннем послеоперационном периоде (на 10 сутки послеоперационного периода) качество жизни по шкале Карновского было в диапазоне от 60 до 100 баллов, среднее значение 73 балла в основной группе, в контрольной группе также в диапазоне от 60 до 100 баллов, среднее значение $72 \pm 1,43$ балла ($p=0,932$). Далее оценка по ШК производилась через 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев.

До операции когнитивные функции пациентов основной и контрольной групп были в диапазоне от 23 до 27 баллов и составляли $24,6 \pm 1,25$ и $24,2 \pm 1,41$ соответственно ($p=0,872$). В раннем послеоперационном периоде (на 10 сутки послеоперационного периода) когнитивные функции пациентов основной и контрольной групп были в диапазоне от 25 до 29 баллов ($26,9 \pm 1,35$ и $26,4 \pm 1,43$)

($p=0,884$). То есть, функциональное состояние и когнитивные дисфункции пациентов основной и контрольной групп достоверно не отличались.

В контрольную группу отбирались пациенты, оперированные традиционно радикально по Simpson I. Количество операций в основной группе ($n=34$) - 34 первичных удаления менингиом и 1 повторная – удаление рецидива атипичической менингиомы, а в контрольной – 41 первичное удаление менингиом, 3 повторные операции на втором году наблюдения и 5 повторных операций на 3 году наблюдения. Всего в обеих группах основной и контрольной выполнено 85 операций. Суммируя количество операций в группе пациентов эпидемиологического исследования составило 108 (100 первичных и 8 по поводу рецидивов менингиом), на всем материале настоящей работы (ретроспективно-проспективная группа ($n=31$) – 31 вмешательство, основная группа ($n=34$) - 35 вмешательств и контрольная группа ($n=41$) – 49 вмешательств выполнено суммарно $108+31+35+49=223$ оперативных вмешательства.

Оперативное лечение осуществлялось с использованием интраоперационной навигации Stryker Intellect Cranial Navigation (Программа iNtellect Cranial, Point Registration & Surface Matching, Version 1.0, REF 6000-650-100), операционного микроскопа Karl Zeiss Pentero, ультразвукового деструктора-аспиратора CUSA EXcel®+ с наконечником C4616S - 36 кГц SaberTip™, микроинструментария, ультразвукового деструктора Cusa. В основной группе больных пошагово соблюдался единый протокол операции микрохирургического удаления опухоли методом повышенной радикальности с применением интраоперационной навигации.

На первые сутки послеоперационного периода всем пациентам выполнялось СКТ головного мозга на аппарате фирмы «BRILLINCECT 64 SLICE» (Philips Medical systems) для контроля ложа удаленной опухоли. Поскольку все менингиомы имели конвекситальную локализацию и удалялись радикально, необходимости в послеоперационной МРТ для определения объема остаточной опухоли не было.

В послеоперационном периоде проведен анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения менингиом предлагаемым методом повышенной радикальности и традиционным (по Simpson I) методом по длительности безрецидивного периода и качеству жизни по шкале Карновского. В качестве основных критериев оценки эффективности оперативного лечения нами были приняты следующие показатели: отсутствие рецидива менингиомы в основной группе в течение времени наблюдения до 3 лет; регресс неврологических нарушений; улучшение качества жизни.

Таблица 3 – Распределение больных основной и контрольной групп по возрасту, SE –станд. ошибка. (p=0,896)

Возраст (годы)	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=41)	
	Число больных	(%±SE)	Число больных	(%±SE)
30-39	1	2,9±2,8%	1	2,4±2,3%
40-49	4	11,8±5,5%	3	7,3±4,1%
50-59	8	23,5±7,3%	13	31,7±7,3%
60-69	16	47,1±8,5%	18	43,9±7,8%
70-79	4	11,8±5,5%	6	14,6±5,5%
80	1	2,9±2,8%	0	-

Учитывая, что все пациенты оперированы с использованием костно-пластической трепанации черепа, изучение распределения основной и контрольной групп по виду оперативного доступа не проводилось. Можно сделать вывод, что при оценке эффективности метода лечения характеристика двух исследуемых групп по виду оперативного доступа не содержит значимых различий. По гистологическому типу распределение пациентов осуществлялось согласно Классификации ВОЗ 2021 года (по гистологическому типу распределение пациентов осуществлялось согласно Классификации ВОЗ 2021 года (Gritsch S. et al., 2022)).

Для оценки эффективности метода повышенной радикальности удаления конвекситальных в основной группе менингиом расширением резекции вокруг зоны ее роста твердой мозговой оболочки изначально твердая мозговая оболочка

была иссечена вокруг зоны роста менингиомы в радиусе до 3,0 см у всех 34 пациентов. Фрагменты ТМО разрезали на ее участки так, чтобы получить ее кусочки, находящиеся на расстоянии от зоны роста менингиомы до 1 см (рисунок 2), от 1 до 2 см, 2,5 см и от 2,5 до 3,0 см, окрашивали гематоксилин-эозином, с последующей их микроскопией. Микроскопия препаратов показала, что на расстоянии 2,5 см (Рисунок 3) и от 2,5 до 3,0 см от края зоны роста менингиомы в твердой мозговой оболочке фокусы менинготелиоматозной менингиомы и участки очагового ангиоматоза не выявлены. Количество полей с фрагментами очагового ангиоматоза и участками менингиомы на расстоянии до 1,0 см от зоны роста менингиомы достигает 50-80, на расстоянии от 1,0 до 2,0 см от зоны роста менингиомы - их количество не более 30-35. На расстоянии от 2,0 до 2,5 см – до 10 полей и свыше 2,5 см от зоны роста менингиомы фрагменты очагового ангиоматоза и участки фокусов менингиомы не наблюдались. Полученные результаты подсчета полей с фрагментами очагового ангиоматоза и фокусов менингиом показали достоверное их уменьшение при удалении от зоны роста опухоли и их отсутствие на расстоянии 2,5 см и более от зоны роста ($p < 0,01$). При отсутствии рецидива менингиомы через 1 год экспрессия белка Циклин Д1 и индекс пролиферации Ki-67 достоверно подтверждают прогноз отсутствия рецидива, а в случае, когда экспрессия белка Циклин Д1 $> 3\%$ и индекс пролиферации Ki-67 $> 15\%$, рецидив неминуем ($p < 0,01$).

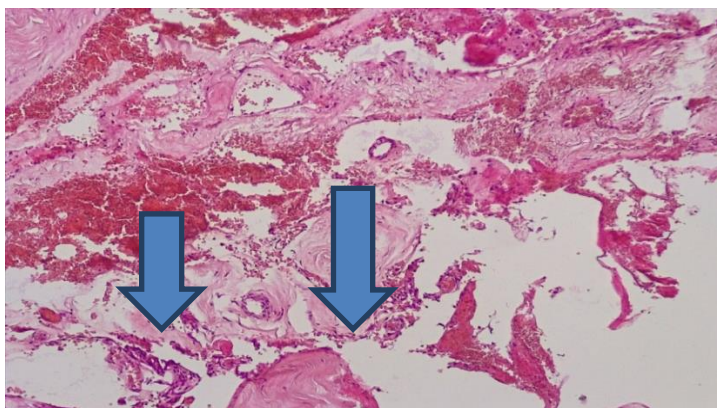


Рисунок 2 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018 г. (И/б №7676/541). Менингиома левой теменной области. Участки менинготелиоматозной менингиомы G1 среди фрагментов ангиоматоза вокруг опухоли (не более 1 см от края опухоли) указано стрелкой. Гематоксилин-эозин. x100

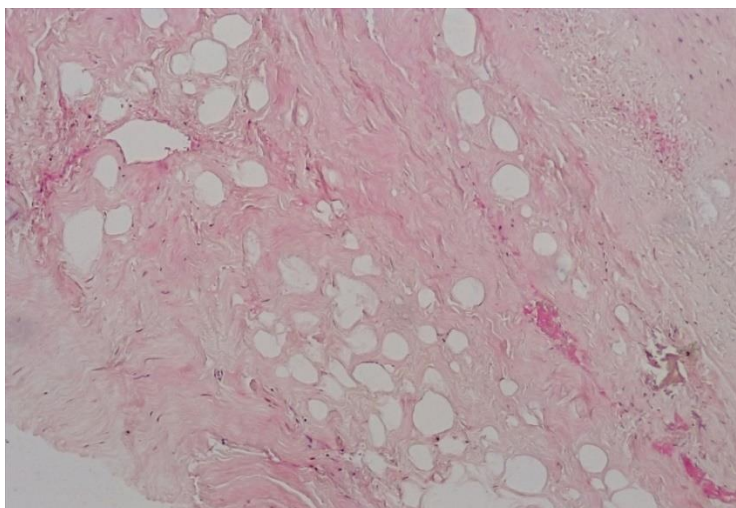


Рисунок 3 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018 г. (И/б№7676/541), Менингиома левой теменной области. Твердая мозговая оболочка на расстоянии 2,5 см от локализации менингиомы. фокусы менинготелиоматозной менингиомы и участки очагового ангиоматоза не выявлены. Гематоксилин-эозин. x100.

Проведенное иммуногистохимическое исследование экспрессии белка Циклина D1 и гистологическое исследование 106 наблюдений, среди которых ретроспективные (72) и проспективные (34), позволяют сделать вывод о возможности прогнозирования рецидивов менингиом на основании исследования экспрессии белка Циклина D1.

На первом году наблюдения в основной и контрольной группах рецидивов не наблюдалось (по данным МРТ с контрастированием признаков накопления парамагнетика не выявлено). При анализе результатов гистологического и иммуногистохимического исследований иссеченной твердой мозговой оболочки в менингиомах основной группы (n=34) в визуально неизменной резецированной твердой мозговой оболочке обнаружены очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы. Экспрессия белка Циклин-D1 для наблюдений с выявленным очаговым ангиоматозом, очаговыми периваскулярными кровоизлияниями, отеком стромы - менее 3%, а для наблюдений с выявленными на его фоне в просветах единичных кровеносных сосудов твердой мозговой оболочки – опухолевыми тромбами в виде скопления опухолевых клеток во всех случаях была выше 3%, а в одном наблюдении менинготелиоматозной менингиомы – менее 3%.

На втором году наблюдения в основной группе рецидивов не выявлено. В контрольной группе в течение второго года наблюдения при МРТ исследовании у 3 пациенток выявлены рецидивы менингиом (1 менинготелиоматозная, 1 атипичическая и 1 анапластическая). Поскольку в контрольной группе была возможность выполнения только лишь иммуногистохимических исследований экспрессии белка Циклин-Д из микросрезов парафиновых блоков, во всех случаях рецидивов менингиом выявлена экспрессия белка Циклин-Д1 свыше 3%, Индекс Ki-67 –свыше 15%. Гистологические типы рецидивирующих опухолей в контрольной группе следующие: менинготелиоматозная – 1, атипичическая – 1, анапластическая – 1.

На третьем году наблюдения в послеоперационном периоде после удаления менингиомы методом повышенной радикальности, с широким иссечением ТМО в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы в исследуемой группе рецидив наблюдался у больной с атипичической менингиомой, где экспрессия белка Циклин-Д1 была свыше 3%, Индекс Ki-67 – свыше 15%. В контрольной группе, с традиционным удалением менингиомы по Simpson I, еще у 5 пациентов выявлен рецидив менингиомы (1 менинготелиоматозная, 2 атипичические и 2 анапластические), также потребовавший реоперации. Из микросрезов парафиновых блоков данных 5 рецидивов менингиом получена экспрессия белка Циклин-Д1 свыше 3%, индекс Ki-67 –свыше 15%.

Таким образом, на основании проведенного эпидемиологического исследования выявлены эпидемиологические факторы риска рецидивов менингиом. Изучение факторов риска развития менингиом подтвердило важную роль выявленных факторов в этиологии данной нейрохирургической онкопатологии. В результате исследования получена «Анкета индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным». С применением полученной анкеты скрининговые исследования необходимо проводить у пациентов, проживающих на неблагоприятных территориях Ростовской области, а также целесообразно проведение послеоперационного прогнозирования рецидивов менингиом и их интраоперационной профилактики разработанными способами.

Полученные результаты исследования разработанного способа профилактики рецидивов менингиом в послеоперационном периоде, заключающиеся в повышении радикальности удаления менингиомы иссечением твердой мозговой оболочки (ТМО) вокруг зоны роста опухоли в радиусе 2,5 см показали его эффективность, так как в основной группе больных, где производилось иссечение твердой мозговой оболочки, в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы вместе с радикальным удалением первичной опухоли количество рецидивов достоверно меньше ($p < 0,01$), так как был только 1 рецидив через 2 года после первой операции, что от всего количества пациентов основной группы ($n=34$) составило 2,94%. В контрольной группе ($n=41$) число рецидивов достигало 8, что составило 19,5% (3 - через 2 года после первой операции, и 5 – через 3 года после первой операции). Количество рецидивов статистически достоверно коррелировали с уровнем экспрессии белка Циклин-Д1 и уровнем экспрессии Ki-67 ($p < 0,05$). При отсутствии рецидива менингиомы через 1 год экспрессия белка Циклин Д1 и индекса пролиферации Ki-67 достоверно подтверждают прогноз отсутствия рецидива, а в случае, когда экспрессия белка Циклин Д1 $> 3\%$ и индекса пролиферации Ki-67 $> 15\%$, рецидив неминуем ($p < 0,01$). На разработанные способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период и способ профилактики рецидивов менингиом получены патенты РФ.

ВЫВОДЫ

1. Проведение эпидемиологического исследования заболеваемости менингиомами головного мозга и частоты их рецидивов для улучшения ранней диагностики и вторичной профилактики позволило выявить факторы риска развития опухоли: проживание в районах с неблагоприятной экологической обстановкой (повышенный уровень радиации вблизи АЭС, повышенное содержание солей тяжелых металлов в питьевой воде и почве, районы с развитой агрохимией с повышенным содержанием ядохимиктов в воде и растениях); онкопатология в анамнезе у больного и родственников, патология почек).

2. При иммуногистохимическом исследовании установлено, что наличие диффузной ядерной экспрессии белка Циклин-D1 позволяет прогнозировать рецидивы менингиом: при экспрессии менее 3% характерно безрецидивное течение менингиомы, при экспрессии свыше 3% характерна рецидивное течение менингиом. При сочетании высокой экспрессии белка Циклин-D1 (свыше 3%) и экспрессии индекса пролиферации Ki-67 менее 4% рецидивы менингиомы наступают спустя 2,5-3 года после ее удаления, и экспрессии индекса пролиферации Ki-67 свыше 4% - рецидивы наблюдались от 8 месяцев до 3 лет с момента удаления опухоли.

3. Исследование фрагментов ТМО, удаленных на расстояниях от 1,0 см. до 3,0 см. в перифокальной зоне роста первичной опухоли показало, что участки очагового ангиоматоза (менингоангиоматоза) и скопления менинготелиоматозных клеток в просветах единичных кровеносных сосудов в виде мелких тромбов обнаружены на расстоянии до 2,5 см от зоны роста.

4. Применение разработанного способа хирургической профилактики рецидивов менингиом с иссечением твердой мозговой оболочки до 2,5 см. в перифокальной зоне опухоли позволили статистически достоверно ($p < 0,05$) уменьшить число рецидивов в основной группе до 2,9% по сравнению с контрольной группой (19,5%).

ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо проведение генетических исследований для уточнения факторов риска развития менингиом и их рецидивов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо проведение скрининговых исследований с помощью «Анкеты индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным» в районах - с неблагоприятной экологической обстановкой для выявления групп риска возникновения менингиом и их рецидивов.

2. Пациентам, оперированным по поводу менингиом головного мозга, целесообразно проведение исследованием уровня экспрессии белка Циклин-D1 для прогнозирования риска рецидивов.

3. Необходимо проведение интраоперационной профилактики рецидивов с использованием разработанного способа повышенной радикальности удаления менингиом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Khatyushin, V. E. Clinical and epidemiological features of the prevalence of convexital meningiomas in the prediction and prevention of their recurrent development / I. V. Balyazin-Parfenov, V. E. Khatyushin, N. A. Shapran et al. // **Medical News of North Caucasus. - 2022. - Vol.17, №2. - P.167-170.**

2. Хатюшин, В.Е. О возможности профилактики рецидивов внутрочерепных менингиом / И. В. Балязин-Парфенов, В. А. Балязин, В. Е. Хатюшин и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2021. – Т. XIII, № 4. - С. 8-15.**

3. Хатюшин, В.Е. О прогнозировании послеоперационных рецидивов менингиом / И. В. Балязин-Парфенов, В. А. Балязин, В. Е. Хатюшин и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2021. – Т. XIII, № 2. - С. 18-23.**

4. Хатюшин, В.Е. Предоперационная эндоваскулярная эмболизация менингиом крыльев основной кости как один из способов профилактики их рецидивов / И. В. Балязин-Парфенов, В. А. Балязин, В. Е. Хатюшин и соавт. // **Материалы XIX-XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2021. - С. 73.**

5. Хатюшин, В. Е. Повышенная радикальность удаления конвекситальных менингиом как способ профилактики их рецидивов / И. В. Балязин-Парфенов, В. А. Балязин, В. Е. Хатюшин и соавт. // **Материалы XIX-XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». – 2021. - С.73.**

6. Хатюшин, В.Е. Предоперационная эндоваскулярная эмболизация менингиом крыльев основной кости как один из способов профилактики их рецидивов / И. В. Балязин-Парфенов, В. А. Балязин, В. Е. Хатюшин и соавт. // Материалы IX Всероссийского съезда нейрохирургов. - 2021. - С. 53.

7. Хатюшин, В.Е. Способ профилактики рецидивов конвекситальных менингиом расширением радикальности их удаления / И. В. Балязин-Парфенов, В.А. Балязин, В.Е. Хатюшин и соавт. // Материалы IX Всероссийского съезда нейрохирургов. - 2021. - С. 53.

8. Хатюшин, В.Е. Способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период: Пат. 2689795/ И. В. Балязин-Парфенов, В.А. Балязин, В.Е. Хатюшин и соавт.; опубл. **29.05.2019**; **Бюл. Изобретения. Полезные модели. – 2019. - № 16. – 12 с.**

9. Хатюшин, В.Е. Способ профилактики рецидивов менингиом: Пат. 2756868 / И. В. Балязин-Парфенов, В.А. Балязин, С. С. Тодоров, В.Е. Хатюшин; опубл. **06.10.2021**; **Бюл. Изобретения. Полезные модели. – 2021. - № 28. – 9 с.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИГХ – Иммуногистохимия (иммуногистохимический)

КД – Клиническая данные

МБУЗ «ГБСМП г. Ростова-на-Дону» – Муниципальная больница управления здравоохранения Городская больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону

МГМ – Менингиомы головного мозга

МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

МРТ – Магнитно-резонансная томография

ОГМ – Опухоли головного мозга

ОКДЦ – Областной консультативно-диагностический центр Ростовской области

ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография

РОКБ – Ростовская областная клиническая больница

РОПАБ – Ростовское областное патологоанатомическое бюро

СД – Социальные данные

СКТ – Спиральная компьютерная томография

ТМО – Твердая мозговая оболочка

ШК – Шкала Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ

CBTRUS – Central Brain Tumor Registry of the United States

Mini – Mental State Examination - краткая шкала оценки психического статуса