

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Балязин-Парфенов Игорь Викторович

доктор медицинских наук, доцент

Тодоров Сергей Сергеевич

Ростов-на-Дону

2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Современные представления об эпидемиологии, клинике, методах диагностики и рецидивах менингиом	15
1.2 О прогностических критериях рецидивов менингиом.....	27
1.3 О профилактике рецидивов менингиом.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Эпидемиологические методы исследования	48
2.2 Характеристика клинического материала	53
2.3 Электрофизиологические и нейровизуализационные методы обследования ..	65
2.4 Хирургическое лечение	65
2.5 Морфологический и иммуногистохимический методы исследования, метод световой микроскопии	66
2.6 Статистическая обработка полученных данных.....	67
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ И РЕЦИДИВОВ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА МОДЕЛИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ).....	68
3.1 Изучение влияния различных неблагоприятных факторов на частоту возникновения менингиом головного мозга в условиях Ростовской Области	68
3.2 Общая оценка связей медико-социальных признаков у пациентов, опытной и контрольной групп с помощью корреляционного анализа	81
3.3 Прогностические и клинические признаки в группе больных с менингиомами головного мозга	82
ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РЕЦИДИВОВ МЕНИНГИОМ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ УДАЛЕННОЙ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ.....	88

4.1 Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка Циклин-D1 и индекса пролиферативной активности Ki-67 в ткани менингиомы как фактор прогнозирования послеоперационных рецидивов менингиом	88
4.2 Морфологические изменения удаленной твердой мозговой оболочки при использовании метода повышенной радикальности удаления опухоли	100
ГЛАВА 5. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ МЕНИНГИОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ СПОСОБА ПОВЫШЕННОЙ РАДИКАЛЬНОСТИ ИХ УДАЛЕНИЯ	113
РЕЗЮМЕ	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	141
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144
ПРИЛОЖЕНИЕ	165

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

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

МРТ – Магнитно-резонансная томография

ОГМ – Опухоли головного мозга

ОКДЦ – Областной консультативно-диагностический центр Ростовской области

ПЭТ – Позитронно-эмисионная 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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Менингиомы (МГМ) — это преимущественно, доброкачественные вне мозговые 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, медленно растущими опухолями, а до 20% - атипичные и анапластические (Grade II и Grade III по классификации ВОЗ, 2019) (Mawrin С., 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 B.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).

Giraldi L. 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 полиморфизмы, 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; Kajimoto Y., Kuroiwa T., 2007; Valdes P.A. et al., 2019), хирургия с мультимо-

дальней нейронавигацией и управляемая изображениями (IGS-нейронавигация) (Silva D. et al., 2020).

В настоящее время 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 с соавт. (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 радиохирургия на аппарате гамма-нож (Потапов А.А. и

соавт., 2018; Kajimoto Y., Kuroiwa T., 2007; Valdes P.A. et al., 2019), 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 персонализированный алгоритм раннего выявления менингиом и вторичной профилактики рецидивов.

Впервые проведенны 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 г.).

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 №2756868 06.10.2021 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 атипической 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. Работа проведена на основе анализа результатов эпидемиологического исследования (n=220). Основную группу составили пациенты с верифицированной гистологически менингиомой головного мозга различной локализации, проживающие на территории Ростовской Области и города Ростова (n=100). Контрольную группу составили 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.

В клиническую часть работы включены 106 наблюдений, среди которых – 31 (ретроспективные наблюдения) - пациенты с менингиомами, оперированные в клинике нейрохирургии РостГМУ с 2010 по 2020 г.г. с различными сроками возникновения рецидивов менингиом (2 года и менее, и свыше 2 лет) с иммуногистохимическим исследованием экспрессии белка Циклина D1. Проспективные наблюдения - основная группа (n=34), с увеличением радикальности удаления опухоли за счет иссечения твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см. вокруг зоны роста конвексимальной менингитомы и контрольная группа (n=41), пациенты, оперированные традиционно, с радикальностью удаления – Simpson I.

Таким образом, исследование проведено на большом, хорошо верифицированном материале. Экспрессия белка Циклин-D1 свыше 3% прогнозирует реци-

дивное течение менингиомы. Расширение радикальности удаления опухоли с широким иссечением ТМО в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста конвекситальной менингиомы достоверно является одним из эффективных методов их профилактики.

С целью изучения роли этиопатогенетического воздействия экзо- и эндогенных факторов на инициацию развития менингиомы нами проведено изучение влияния различных неблагоприятных факторов на частоту возникновения этой опухоли головного мозга в условиях Ростовской Области, отличающейся возрастным составом, национальными традициями (жители города Ростова с многонациональной смешанной популяцией и население области) в последние три года. Ретроспективный анализ проведен с помощью специально разработанной анкеты, (Приложение А – Анкета по изучению факторов прогноза менингиом головного мозга, включающая 103 признака), после анализа которой была получена Анкета первичного скрининга – Приложение Б, включающая 55 признаков, которые отражают не только свою значимость в процессе развития менингиомы, но и характерны для условий и образа жизни населения области. Анализ данных, полученных при проведении анкетирования с целью выделения наиболее значимых факторов менингиом в Ростовской области проведен с использованием статистических методов исследования, в частности - метода «случай-контроль». Для решения вопроса о виде распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. На основе алгоритма лечебно-профилактических мероприятий, включающий диспансерное наблюдение за оперированными больными с использованием разработанной карты индивидуального прогнозирования за оперированными больными, необходимо особое внимание к тем пациентам, у которых при иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия белка cyclin D1 более 3%.

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 использовался парафиновый блок из архива). Использовались: гибридном гистопротессоре 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 гистопроектором 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, 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 материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, 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 220 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 рисунками, содержит 24 таблицы. Состоит из введения, 5 глав, выводов, заключения, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 47 отечественный и 144 иностранных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об эпидемиологии, клинике, методах диагностики и рецидивах менингиом

Термин «Менингиома» был введен Кушингом в 1922 году для описания самой распространенной опухоли в центральной нервной системе, является гормонозависимой (Omulecka A. et al., 2006) и наиболее распространенной первичной внутричерепной опухолью у взрослых. Около 80% менингиом являются доброкачественными, но общая частота рецидивов и продолженного роста менингиом составляет 14–33 % (Куканов К.К. и соавт., 2022), что ухудшает прогноз, приводя к развитию выраженного неврологического дефицита (Pereira V.J.A. et al., 2018; Wang N., Osswald M., 2018; Quddusi A. et al., 2019; Maggio I. et al., 2021), до 20% - атипичные и анапластические (Grade II и Grade III по классификации ВОЗ, 2019) (Mawrin C., 2019; Maggio I. et al., 2021; Millward CP. et al., 2022). Менингиомы растут из клеток менинготелия, как правило, растут супратенториально, конвекситально (59,5%) с локализацией в теменной области - 23,81% случаев (Чайковский В.В., Довнар А.И., 2021), парасагиттально, из серповидного отростка и на основании черепа (Islim AI. et al., 2019; Islim A. I. et al., 2022), в спинном мозге встречаются реже, чаще в грудном отделе позвоночника у молодых женщин (Hua L. et al., 2018), но описаны и не типичные их локализации: внутрижелудочковая, глазничная, внутрикостная и в подкожной клетчатке/дерме волосистой части головы. Менингиомы вне ЦНС встречаются редко, описаны случаи менингиом средостения, легкого и шеи (Sanei MH. et al., 2008; Deshmukh SD. et al., 2011; Lu C. et al., 2015; Xu KK, Tian F, Cui Y. 2018).

В среднем частота встречаемости среди первичных опухолей у менингиом достигает 30 % (Galldiks N. et al., 2017). Чаще встречаются у женщин с частотой 1,5:1 по отношению к мужскому населению, в возрастном интервале 56-64 лет (Чайковский В.В., Довнар А.И., 2021; Jackson H. N. et al., 2022). Издание 2016 года Классификации опухолей Центральной нервной системы ВОЗ Система делит

менингиомы на 3 степени, основанные исключительно на гистологических признаках, при этом около 80% опухолей относятся к I степени, от 18% до 20% ко II степени и от 1% до 2% к III степени (Lee NT. et al., 2017). У пациентов с менингиомами Grade I (до 20%) могут наблюдаться рецидивы в первые 3 года после их удаления (Preusser M. et al., 2018). Атипичные (Grade II по ВОЗ) и анапласти-ческие (Grade III по классификации ВОЗ) значительно более агрессивны, могут неожиданно рецидивировать, снижая качество жизни пациента, оказывая объемное воздействие на функционально-значимые зоны головного мозга (Апра С. и соавт., 2018). По мнению С.А.К. Сафаровой, З.П. Камарли, Э.К. Макимбетов (2021) средний возраст начала заболевания у пациентов с менингиомами составляет 62 года, с возрастом заболеваемость менингиомами увеличивается, а в возрастной группе 85 лет и старше отмечено ее снижение. Высокий риск неблагоприятного исхода при повторных операциях по поводу удаления рецидива менингиомы сохраняется (Champeaux-Deponda C. et al., 2022). Также ранее рассматривалась инвазия менингиомы в головной мозг как единый критерий атипичности при доброкачественных менингиомах в пересмотренном четвертом издании классификации опухолей головного мозга ВОЗ 2016 года, однако исследования (Banan R. et al., 2021) показали, что у пациентов с менингиомой I степени анаплазии по ВОЗ и II степени анаплазии по ВОЗ при наличии инвазии в головной мозг не отмечено достоверной разницы в длительности безрецидивного периода.

Интерес к менингиомам различной локализации на нашей кафедре считается традиционным уже свыше шестидесяти лет, на что указывают работы В.А. Никольского, в том числе его работы по исследованию особенностей васкуляри-зации внутричерепных новообразований, результаты которых были доложены на 2-й Международной конференции нейрохирургов в Вашингтоне 19 октября 1961 года. Продолжением были работы ученика В.А. Никольского, В.А. Балязина (Никольский В.А., 1954,1961,1964,1967,1975; Балязин В.А., 1973, 1980, 1994, 1998, 2000, 2016).

Клиническую картину течения менингиом, по мнению В.В. Чайковского, А.И. Довнар (2021) определяют локализация и размеры опухоли. Частота рецидивов менингиом в их подтипах в течение 5 лет может достигать 12 % при тотальном удалении и до 39 % - при субтотальном. По данным ВОЗ о классификации опухолей центральной нервной системы от 2016 года выделяется 3 гистологические подтипа менингиом головного мозга по инвазии в головной мозг, митотическому циклу, клеточной и ядерной атипичности (Dn Louis A. et al., 2016; Wen PY., Huse JT., 2017), выделено три степени злокачественности (Grade-1,2,3). Рецидивы часто встречаются при второй и третьей степени злокачественности. А по данным J. Voettoa, C. Birzub, M. Kalamarides b,c, M. Peyre b,c, M. Sansonb (2022) более 20% менингиом имеют атипичные или злокачественные признаки и представляют проблемы как для прогностической оценки, так и для терапевтической стратегии.

По классификации 2022 года (Gritsch S., Batchelor T.T., Gonzalez Castro L.N.,2022) критерии степени анаплазии могут применяться ко всем подтипам менингиомы, а для постановки диагноза атипичной менингиомы должны соответствовать критериям ЦНС ВОЗ 2-й степени, а для постановки диагноза анапластической (злокачественной) менингиомы должны соответствовать критериям ЦНС ВОЗ 3-й степени. Н. N. Jackson, С. С. Hadley, А. В. Khan (2022) указывают, что этническая принадлежность влияет на тяжесть клинической картины у пациентов с менингиомой, подвергающихся хирургической резекции. В Российском нейрохирургическом журнале им. профессора А.Л. Поленова в 2022 году (Мацко М.В. с соавт., 2022) опубликован комментарий к последней классификации опухолей центральной нервной системы. Классификация менингиом ВОЗ 2022 года включает 15 форм: менинготелиальная менингиома, фиброзная менингиома, переходная, микрокистозная менингиома, секреторная менингиома, лимфоплазматическая менингиома, метапластическая менингиома, хордоидная менингиома, светлоклеточная менингиома, рабдоидная менингиома, папиллярная менингиома, атипичная менингиома анапластическая (малигнизированная) менингиома.

Критерии отнесения менингиом к ЦНС ВОЗ к 2-й и 3-й степени анаплазии, могут применяться ко всем подтипам менингиом, но для постановки диагноза атипичной менингиомы должны соответствовать критериям ЦНС ВОЗ 2-й степени, а для постановки диагноза анапластической (злокачественной) менингиомы должны соответствовать критериям ЦНС ВОЗ 3-й степени. В нашей работе мы опираемся на данную классификацию.

Для диагностики, планирования и последующего наблюдения после оперативного лечения менингиом используется метод структурной визуализации, такой как МРТ или компьютерная томография. Однако эти методы структурной визуализации имеют ограничения, особенно с точки зрения определения границ опухоли. Методы молекулярной визуализации, такие как ПЭТ, могут характеризовать специфические метаболические и клеточные особенности, которые могут предоставить клинически значимую информацию, помимо информации, полученной только с помощью структурной МРТ или компьютерной томографии. В настоящее время применение ПЭТ у пациентов с менингиомой неуклонно расширяется, в частности для предоперационного измерения консистенции менингиомы с помощью магнитно-резонансной эластографии (Chartrain A. G. et al., 2019). Европейская ассоциация нейроонкологии (EANO) с 2019 года обновила свои рекомендации по диагностике и лечению менингиом R. Goldbrunner и соавт. (2021). Предварительный диагноз менингиомы обычно ставится с помощью нейровизуализации, в основном магнитно-резонансной томографии. Такие предварительные диагнозы могут быть поставлены случайно. Соответственно, значительную долю менингиом, особенно у пациентов с бессимптомным течением, пожилых людей можно лечить с помощью стратегии наблюдения и сканирования.

Лечение менингиомы по-прежнему представляет собой ряд нерешенных проблем. Доступны различные виды лечения, включая хирургическое вмешательство и различные подходы к лучевой терапии, в зависимости от степени и объема первичной резекции без определенного стандарта лечения (Maggio I. et al.,

2021). Расширяющиеся знания о генетических изменениях, переносимых этой опухолью, позволяют экспериментировать с новыми стратегиями лечения. Применение системной терапии не определено; некоторые препараты были исследованы, но с ограниченными результатами с точки зрения ответа. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний лучевой терапии и/или системной терапии для улучшения лечения этой опухоли, и рекомендуется включение в клинические испытания. Новые агенты, испытываемые при менингиомах, включают ингибиторы гистондеацетилазы. Остаются два спорных метода лечения: NCT01324635 (панобиностат в сочетании с RT) и NCT02282917 (AR-42). Ингибиторы иммунных контрольных точек также оцениваются при менингиоме. В частности, эффективность ниволумаба (NCT02648997), пембролизумаба (NCT03279692 и NCT03016091) и авелумаба в комбинации с протонной лучевой терапией (NCT03267836) находятся в стадии исследования. В других исследованиях также анализируется эффективность ингибитора MEK селюметиниба (NCT03095248) и ингибитора CDK-p16-Rb рибоциклиба (NCT02933736). Учитывая многообещающие доклинические результаты, двойной ингибитор mTORC1 и mTORC2 вистусертиб в настоящее время находится на стадии оценки в двух клинических испытаниях II фазы (NCT03071874: рекрутинг; NCT02831257: активный, не рекрутинг). Кроме того, в нескольких текущих исследованиях проводится тестирование использования радионуклидной терапии пептидных рецепторов при менингиомах (NCT03971461, NCT04082520, NCT03273712) (Maggio I. et al., 2021).

Хирургическое вмешательство требуется как с целью тотальной резекции менингиомы, так и для установки окончательного диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ. Определена роль молекулярных данных в диагностике менингиом, включая секвенирование геномной панели и профилирование геномного метилирования. Тотальная хирургическая резекция, включая пораженную твердую мозговую оболочку, часто является лечебной. Неоперабельные или рецидивирующие опухоли можно лечить с помощью радиохирургии, если это позволяет размер или близость функционально-значимых структур, или с

помощью фракционированной лучевой терапии. Все чаще используются сочетание хирургии с радиохирургией или фракционированной лучевой терапией, хотя остаются спорными вопросы относительно сроков, типа и дозирования различных подходов к лучевой терапии. Радионуклидная терапия, нацеленная на рецепторы соматостатина, является экспериментальным подходом, как и все подходы системной фармакотерапии. Наилучшие, хотя и скромные результаты фармакотерапии были получены при применении таргетной терапии бевацизумаба или ингибиторов мультикиназы (Goldbrunner R. et al., 2021).

В последние десятилетия в ряде стран наблюдаемый рост уровня заболеваемости первичными опухолями головного мозга в целом и менингиомами в частности. Так, эпидемиологические исследования в США показали, что первичные злокачественные или доброкачественные опухоли головного мозга (ОГМ) в США ежегодно диагностируются у 40 тыс. пациентов (Casjens S. et al., 2020). Несмотря на то, что они являются одними из распространенных опухолей центральной нервной системы, данные об их эпидемиологии, клинических характеристиках, а также их терапевтическом лечении (радиохирургия и химиотерапия) остаются скудными по сравнению с глиомами. Центральный регистр опухолей головного мозга Соединенных Штатов (CBTRUS) в сотрудничестве с Центрами по заболеваниям Контроля и профилактики (CDC) и Национального института рака (NCI), является крупнейшим популяционным онкологическим регистром, ориентированным исключительно на первичные опухоли головного мозга и другие опухоли центральной нервной системы (ЦНС) в Соединенных Штатах (США). Этот отчет содержит самые последние доступные популяционные данные о первичных опухолях головного мозга и заменяет все предыдущие отчеты с точки зрения полноты и точности, и является первым по данным Отчета CBTRUS о распределении молекулярных маркеров для выбранных гистологий опухолей головного мозга и ЦНС. Все показатели скорректированы по возрасту с использованием стандартного населения США 2000 года и представлены на 100 000 населения. Среднегодовой показатель заболеваемости с поправкой на возраст (AAAIR) всеми злокачественными и

незлокачественными опухолями головного мозга и другими опухолями ЦНС составил 24,25 (Злокачественный АААИР=7,06, незлокачественный АААИР=17,18). Наиболее распространенной доброкачественной опухолью была менингиома (39,0% всех опухолей и 54,5% доброкачественных опухолей) чаще встречалась у женщин. В период с 2014 по 2018 год было зарегистрировано 83 029 смертей, связанных со злокачественными опухолями головного мозга и другими опухолями ЦНС. Это означает, что среднегодовой уровень смертности составляет 4,43 на 100 000 человек, и в среднем 16 606 смертей в год. Пятилетняя относительная выживаемость после постановки диагноза для незлокачественных опухолей головного мозга и других опухолей ЦНС составила 91,8% (Ostrom Q.T. et al., 2022). Это в некоторой степени можно объяснить добро-качественным течением значительной доли менингиом, более 80% из них классифицированы Grade I в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) В ограниченном числе онкологических регистров по всему миру регистрируются только злокачественные опухоли головного мозга, однако их полнота и точность были поставлены под сомнение (Claus E. et al., 2005; Baldi I. et al., 2014; Ostrom Q. et al., 2015; Zouaoui S. et al., 2018). A. I. Islim, С.Р. Millward, R.J. Piper и соавт. (2022) провели ретроспективное многоцентровое исследование, в результате которого разработали статистическую модель риска прогрессирования, основанную на одноцентровых ретроспективных данных - Модель Случайной Менингиомы: Прогностический анализ с использованием сопутствующей патологии пациента и МРТ-тестов (ИМРАСТ), базовых клинических и визуализационных характеристик для отнесения пациента со случайной менингиомой к одной из трех групп риска: низкий, средний и высокий риск с предлагаемой стратегией активного мониторинга. Основной целью данного исследования является оценка внешней валидности этой модели. ИМРАСТ - это ретроспективное многоцентровое исследование, целью которого было исследование 1500 пациентов со случайной внутричерепной менингиомой, позволяющее выявить 10%-ный риск прогрессирования. Включены лица старше 16 лет с диагнозом случайной менингиомы в период с 1 января 2009 года по 31 декабря

2010 года. Клинические и рентгенологические данные будут собираться в последовательном порядке до тех пор, пока пациент не достигнет одной из конечных точек исследования: вмешательства (хирургия, стереотаксическая радиохирургия или фракционированная лучевая терапия), смертности или последняя дата наблюдения. Данные будут загружены в онлайн-исследование. Основной целью этого международного ретроспективного когортного исследования случайной менингиомы является внешняя проверка и калибровка прогностического воздействия модели, доступного с помощью <https://www.impact-meningioma.com>. Эти данные позволят получить представление о частоте, эпидемиологии, проявлениях, лечении и долгосрочных исходах случайной менингиомы, что послужит основой для разработки клинических рекомендаций и определения областей для будущих исследований. То есть, данные о частоте, эпидемиологии, проявлениях, лечении и долгосрочных исходах случайной менингиомы пока отсутствуют.

В большинстве географических регионов, включая Россию, уровни смертности аналогичны уровням заболеваемости. Ежегодные показатели заболеваемости менингиомой (стандартизованные по полу и возрасту) варьируют от 50,4 на 100 000 до 70,7 на 100 000 населения. А прирост стандартизованного показателя смертности в России (7%) в последнее десятилетие был не столь велик сравнительно с уровнем прироста заболеваемости (33,1%) за этот же период. Эпидемиологические исследования менингиом разрозненны. В отдельных субъектах Российской Федерации, например, в Республике Дагестан, уже проведена оценка заболеваемости первичными опухолями головного мозга (ПОГМ) подросткового и взрослого населения с учетом вышеуказанных аспектов. В структуре ПОГМ наиболее часто встречались менингиома (41%). А в Тюменской области распространенность и гистологическая структура первичных опухолей головного мозга в период 2006-2010 гг., составляет 10,6/100 000 населения в год и в структуре нейроонкологических заболеваний преобладают глиальные опухоли и менингиомы. Также имеются опубликованные работы по изучению эпидемиологической картины глиальных опухолей головного мозга в

Ростовской Области и на территории г. Ростова-на-Дону (2011), но эти исследования не содержат данных об эпидемиологии менингиом.

Заболеваемость первичными опухолями головного и спинного мозга (ОМ), по данным CBTRUS, 2018, составляет 23 случая на 100 000 населения в год. В 1995-1999 гг., по данным того же регистра, этот показатель составлял 14/100 000 населения в год. Различие обусловлено не ростом заболеваемости ОМ, а только повышением доступности нейровизуализационных исследований и, главное, улучшением учета. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает о заболеваемости ОМ в мире, равной 3,4/100 000 в год; различие показателей объясняется худшей организацией учета в рамках ВОЗ и худшей диагностикой в развивающихся странах. Полноценные онкологические регистры в странах СНГ находятся в стадии создания, поэтому сегодня целесообразно ориентироваться на данные CBTRUS как наиболее полные (Ostrom Q. et al., 2015). Всего выделяют более 100 видов первичных ОМ, большинство из них (69,1%) – доброкачественные. Самыми распространенными (36,7%) являются менингиомы, в 98,5% случаев доброкачественные; 14,7% первичных ОМ составляют глиобластомы и 10,2% - другие злокачественные глиомы, 16,4% - доброкачественные опухоли гипофиза и 8,5% - опухоли периферических нервов, также доброкачественные. Остальные ОМ встречаются реже. Гистологическая классификация опухолей ЦНС, принятая ВОЗ, включает 4 степени (Grade) злокачественности ОМ, но Международная классификация болезней в онкологии (ICD-O или МКБ-O) выделяет только 3 варианта: 0 – доброкачественные, 1 – неопределенного поведения и 3 – злокачественные ОМ (вариант 2 – cancer in situ – в нейроонкологии отсутствует).

В эпидемиологии существуют описательные и аналитические методы исследования. Описательные исследования характеризуют заболеваемость ОМ, показатели смертности и выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли и демографических характеристик пациентов (возраст, пол, географический регион). К аналитическим эпидемиологическим исследованиям относятся когортные исследования (сравнение риска развития опухолей мозга у людей с или без определенных характеристик) и исследования случай-контроль (сравнивают в

анамнезе у пациентов с опухолями головного мозга возможные факторы риска (питание, курение, алкоголь, профессия, воздействие ионизирующих или неионизирующих радиаций, инфекции, аллергии, травмы головы, семейный анамнез и унаследованные полиморфизмы в генах, связанных с метаболизмом углеводов, окислительным метаболизмом и восстановлением ДНК) для предоставления более широкой информации. Из-за относительной редкости опухолей головного мозга большинство аналитических исследований являются исследованиями по типу случай-контроль.

По мнению С.А.К. Сафаровой, З.П. Камарли, Э.К. Макимбетова (2022) можно выделить несколько групп факторов риска в генезе опухолей центральной нервной системы: генетические факторы, наследственную предрасположенность, хромосомные нарушения, полиморфизм генов, экологические воздействия (профессиональные вредности, химикаты), образ жизни, особенности диеты или питания. Отдельную группу представляют доказанные факторы риска: ионизирующая радиация, воздействие терапевтического рентгеновского облучения, использование химиотерапии при солидных опухолях и гемобластозах. В своем обзоре литературных данных авторы показали, что влияние высокочастотных волн или колебаний на риск развития опухолей головного мозга еще не выяснено до конца и необходимы дальнейшие исследования. До конца не доказано влияние высокочастотных волн или колебаний на риск развития опухолей головного мозга, а использование мобильных телефонов в детстве (Röösli M. et al., 2019), как наиболее важного источника воздействия радиочастотного электромагнитного поля может увеличить риск опухолей головного мозга (Сафарова С.А.К. с соавт., 2022; Moss D. et al., 1988).

По данным А.Х. Бекашева (2011), утолщенная часть твердой мозговой оболочки на границе с самой менингиомой в одних случаях гипертангуляризована, а в других случаях в ней могут быть обнаружены небольшие менингиотелиальные очаги, но определить их характер (нормальные, гиперпластические или неопластические) может быть очень сложно.

Учитывая серьезную или даже смертельную потенциальную опасность некоторых менингиом и очевидный рост их заболеваемости, все практикующие врачи, занимающиеся нейроонкологией сегодня, должны быть обеспокоены необходимостью более точной оценки их бремени для здоровья населения и изучения их эпидемиологических особенностей.

Значимая роль ионизирующего излучения в онкогенезе широко известна. Мутации, приводящие к опухолевому росту, возникают как за счет непосредственного воздействия радиации, так и за счет образования свободных радикалов (Pettorini V. et al., 2008). Лучевая терапия в анамнезе является фактором риска роста менингиом у детей (Moss D. et al., 1988). В литературе приводятся данные о 10-кратном повышении риска возникновения менингиомы после проведения лучевой терапии в детском возрасте (Gold D., 2003; Gao X. et al., 2009). Крупный обзор литературы, опубликованный Pettorini et al. в 2008, посвящен опухолям ЦНС у детей после лучевой терапии. Авторы описали вторичные опухоли ЦНС у детей, получивших лучевую терапию: 97 — по поводу первичных опухолей ЦНС (среди которых не было менингиом), 44 — по поводу гематоонко-логических заболеваний и 1 — артериовенозной мальформации. У 33 больных вторичные опухоли были представлены менингиомами 1-й степени и у 7 — атипичными менингиомами. Пациенты со вторичными менингиомами были облучены в среднем в возрасте 5,1–5,4 лет, латентный период составил 13,7 лет при доброкачественных менингиомах и 21,1 год — при атипических. Также было выявлено, что менингиомы, вызванные облучением, чаще имеют тенденцию к мультифокальности без специфической локализации. Кроме того, в литературе упоминается взаимосвязь менингиом у детей с другими редкими заболеваниями, такими как синдром Горлина — синдром невоидной базальноклеточной карциномы, болезнь Кастлемана редкое лимфопролиферативное заболевание, синдром Рубинштейна–Тейби. Sieb et al. сообщают о редких случаях семейных менингиом без доказанного синдромального характера. В случаях полной резекции менингиом I степени анаплазии по ВОЗ, текущий NCCN и Рекомендации EANO показано наблюдение и рассматривается возможность послеоперационного

облучения только для не полностью удаленных менингиом или при сохраняющихся симптомах опухоли. Ежегодный риск малигнизации менингиомы I степени ВОЗ составляет 0,12% в течение годового наблюдения пациента, однако, несмотря на значительное количество пациентов, включенных в исследование, и их расширенное наблюдение M.V. Corniola, J.-M. Lemée, T.R. Meling (2020) не смогли идентифицировать какой-либо фактор риска трансформации, с учетом пола, расположения в основании черепа, пожилого возраста, степени Симпсона после первой операции и первой послеоперационной радиотерапии.

Для радикально удаленных опухолей II степени анаплазии по ВОЗ может быть рассмотрена возможность проведения лучевой терапии. А в случаях не полностью резецированных опухолей II степени анаплазии по ВОЗ и всех опухолей III степени по ВОЗ анаплазии показано послеоперационное облучение с дозовыми рекомендациями достижения суммарной очаговой дозы для менингиом III степени анаплазии 59,4-60Gy в фракциях 1,8-2,0Гр. Отдельно рассмотрена лучевая терапия для менингиом малых размеров как первичное лечение (Fischer G.F. et al., 2022). S.E. Combs и соавторы (2021), F.Y. Moraes (2017) для улучшения результатов радиохирургического лечения опухолей основания черепа, в том числе, для менингиом рекомендуют определить единые для всех целевые дозовые показатели.

J. Fu, J. Zeng, M. Huang, Sh. Liang и соавторы (2022) рассматривают радиохирургию на установке Гамма-нож как альтернативное первичное лечение для пациентов пожилого возраста с доброкачественной менингиомой с бессимптомными или клинически малосимптомными менингиомами с неблагоприятными для хирургической резекции зонами исходного роста, с выраженной сопутствующей патологией.

Еще одним нечастым состоянием, которое можно отнести к факторам риска развития менингиом, является менингоангиоматоз (МА) — поражение ЦНС, зачастую связанное с НФ2, характеризующееся патологическим разрастанием кровеносных сосудов и клеток мозговых оболочек.

M. Schoemaker et al. (2006) изучили 475 случаев (среди которых не было детей) и выявили обратную связь между риском возникновения менингиомы и аллергическими заболеваниями в анамнезе. Опираясь на данные этого исследования, Gao et al. (2009) высказывают предположение, что высокий уровень сенсибилизации иммунитета может быть протективным фактором в отношении менингиом.

Учитывая высокую частоту распространенности менингиом, высокую частоту их рецидивов, особенно в отдельных районах Ростовской области для продолжения поиска путей решения проблемы необходимо проведение эпидемиологического исследования для разработки алгоритма лечебно-профилактических мероприятий, включающих вторичную и третичную профилактики менингиом на модели Ростовской области, направленных на их своевременное прогнозирование, выявление и предупреждение рецидивов после выбора адекватных методов хирургического лечения, что остается одной из актуальных задач.

1.2 О прогностических критериях рецидивов менингиом

Признанные в настоящий момент прогностические критерии (гистологическая стадия и объем хирургической резекции, гистопатология – менинготелиома-тозная, смешанная, фибробластическая, атипичная) не позволяют с высокой долей надежности прогнозировать развитие рецидивов опухоли (de Almeida A.N. et al., 2017). При одновременной оценке гистологической стадии опухоли и объема резекции, точность прогноза рецидивов в течение 5 лет при ее тотальном удалении составляет 5 %. Однако ядерная атипия является не очень надежным критерием оценки прогноза рецидивирования, так как, дегенеративная атипия встречается и в доброкачественных менингиомах, а митотически активные менингиомы иногда протекают безрецидивно, что определяет диссоциацию между потерей клеточной дифференцировки и аномалиями клеточного цикла (Куракина А.С., 2018).

Благоприятные исходы с отсутствием рецидивов наблюдались при радикальном удалении менингиомы по Simson 1 или 2, а в случаях анапластических менингиом снизить риск рецидива возможно сочетанием радикального удаления с лучевой терапией (Чайковский В.В., Довнар А.И., 2021).

Лечение менингиом 1-й степени анаплазии по ВОЗ должно быть стратифицировано по основным прогностическим факторам и клиническим проявлениям. Помимо ежегодной МРТ и обычного неврологического обследования, особое внимание следует уделять когнитивным нарушениям, поскольку их наличие свидетельствует в пользу хирургического вмешательства. Терапия показана при симптоматических или растущих менингиомах, при этом хирургическое вмешательство является первым вариантом по следующим причинам: пациента часто можно вылечить с помощью резекции Симпсона I степени, неврологические и когнитивные симптомы и признаки могут регрессировать, устанавливается гистологический окончательный диагноз и возможно молекулярно-патологическое тестирование. Радиохирurgia может быть альтернативой у пациентов с относительными или абсолютными противопоказаниями к операции и с небольшими опухолями без эффекта массы тела, хотя нельзя полностью исключать менингиому более высокой степени анаплазии или другую гистологию. Он обеспечивает долгосрочный локальный контроль в диапазоне 90% через 10 лет. Кроме того, радиохирurgia может быть использована в комбинированном подходе, состоящем из субтотальной резекции крупных менингиом основания черепа с высокой степенью хирургического риска и последующей радиохирургии на остаточную опухоль. Если опухоль не поддается лечению одной фракцией, можно применить фракционированную радиохирургию или стандартную фракционированную внешнюю лучевую терапию. Пациентам с не полностью удаленными менингиомами 1-й степени анаплазии по классификации ВОЗ может не потребоваться немедленная послеоперационная ЛТ, особенно при отсутствии неврологических симптомов. На сегодняшний день нет доказательств эффективного фармакологического лечения менингиом 1-й степени анаплазии по классификации ВОЗ. Для последующего наблюдения

рекомендуется повторная МРТ при подозрении на менингиому или после лечения в течение 5 лет. После этого интервалы наблюдения могут быть увеличены в зависимости от возраста и клинического состояния. ПЭТ, направленная на рецептор соматостатина II, помогает обнаруживать ткани менингиомы с высокой чувствительностью и специфичностью. Если рентгенологически предполагаемая менингиома демонстрирует быстрый рост во время наблюдения, следует заподозрить менингиому более высокой степени (или метастазирование в отдельных случаях). При менингиоме 2-й степени анаплазии по ВОЗ лучевая терапия (радиохирургия) обязательна. Чтобы получить ткани для верификации и устранить mass effect, первым этапом лечения выполняется хирургическое вмешательство. Должна быть выполнена резекция по Симпсону I степени. Из-за повышенного риска рецидива интервал наблюдения должен составлять 6 месяцев в течение 5 лет; после этого рекомендуется использовать интервалы в 1 год. Появляется все больше данных о фракционировании, вопрос о том, следует ли облучать менингиомы 2-й степени ВОЗ после резекции Симпсона I-III. При менингиоме 2 степени ВОЗ с резекцией Симпсона IV-V рекомендуется РТ. Устоявшейся фармакотерапии этих опухолей не существует. Менингиомы 3-й степени анаплазии по ВОЗ характеризуются быстрым ростом, ранним рецидивом, риском системного метастазирования и особыми молекулярными особенностями на генетическом и эпигенетическом уровнях. По возможности рекомендуется радикальное хирургическое вмешательство с последующей фракционированной РТ. Роль фармакотерапии не определена (Goldbrunner R. et al., 2021).

Уже изученная молекулярная основа менингиом и установленная связь зоны роста опухоли и растущее число вновь обнаруженных рецидивирующих мутаций с характерными гистопатологическими и молекулярными ее особенностями и клинико-патологическим фенотипом, указывает еще одно новое направление к перспективным вариантам лечения агрессивных менингиом (Preusser M. et al., 2018). Из-за особенностей нейроанатомического расположения или локализации в костном черепе эти гистологически доброкачественные новообразования могут вызывать значительный неврологический дефицит. Для

оптимального лечения этого неврологического дефицита необходима мультидисциплинарная команда, в состав которой включены неврологи, нейроонкологи, радиологи, нейрохирурги, радиационные онкологи, отоларингологи, патологи, нейропсихологи, физиотерапевты и другие (Strowd R.E., Blakeley J. O., 2017). Это исследование является первым, в котором рассматриваются атипичные гистологические особенности при наличии и отсутствии рецидива при менингиоме I степени. Как и в предыдущих отчетах, это исследование показало, что субтотальная резекция и высокий индекс MIB-1 были факторами риска рецидива доброкачественной менингиомы. Кроме того, расположение опухоли на основании черепа также было независимым фактором риска рецидива. При однофакторном анализе атипичных гистологических особенностей только наличие листовидного роста наиболее часто встречалось у пациентов с рецидивом менингиомы. Однако многомерный анализ не выявил существенной связи между каким-либо атипичными гистологическими особенностями и рецидивом. Поэтому следует рассмотреть возможность более частых последующих обследований пациентов с опухолями, которые демонстрируют листовидный рост в качестве гистопатологической находки. Поскольку число пациентов в этом исследовании было небольшим, а период наблюдения - коротким, требуются дальнейшие разработки.

Существует целый ряд способов прогнозирования рецидивов опухолевых заболеваний. Например, в работе А.В. Карташева (2017), при ДНК-цитометрии установлено, что, если количество анеуплоидных ядер в полученной суспензии меньше или равно 21%, прогнозируют благоприятное течение опухолевого процесса, выше 21% - неблагоприятное. Однако, анеуплоидия, которой предшествует каскад аномальных митотических делений, обнаруживается при всех онкологических заболеваниях (Олюшин В.Е. и соавт., 2012). В менингиомах количество анеуплоидных ядер встречается в различной степени, что не может быть специфическим фактором прогноза рецидивов менингиомы.

В работе А.С. Куракина с соавторами (2015), предлагается перед проведением хирургического лечения по удалению опухоли и после него на 5-е сутки определять уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF). При повышении уровня BDNF после оперативного лечения от 2260 пикограмм/мл (пг/мл) и выше по сравнению с исходным определяют субтотальное удаление опухоли и прогнозируют неблагоприятную патологическую направленность процесса, а при уровне BDNF ниже 2259 пг/мл определяют тотальное удаление новообразования и прогнозируют благоприятную направленность процесса. Однако нейротрофический фактор мозга - белок, относящийся к классу цитокинов, семейству факторов роста и подсемейству нейротрофинов, экспрессируется в глиальных клетках и преимущественно нейрональных, судить однозначно о его прогностическом значении нецелесообразно.

В работе Е.П. Москаленко и соавторов (2004) исследован уровень антител к антигенам опухоли легкого с использованием реакции пассивной гемагглютинации. При выявлении показателя $1/8$ и выше можно утверждать о наличии рецидива или метастаза, что является основанием для проведения химиотерапии, а при уровне антител $1/4$ противоопухолевую химиотерапию отменяют. Однако данный способ специфичен только в отношении рака легких.

В патенте Л.Х. Гаркави с соавторами (1994), в лимфоцитах и нейтрофилах определяют содержание гистамина, рассчитывают отношение первого показателя ко второму и при значении этого отношения более $0,9$ прогнозируют появление рецидивов и метастазов. Данным способом возможно прогнозировать рецидив опухоли уже через 4-45 суток после проведения анализа. Однако повышение уровня гистамина является неспецифической реакцией организма, которая наблюдается также при целом ряде заболеваний и приеме некоторых лекарственных препаратов, что не позволяет считать определяют содержание гистамина в лимфоцитах и

нейтрофилах пациента патогенетически обоснованным и применять его для прогноза рецидивов менингиом.

В патенте А.Н. Шутко и соавторов (2002), не реже 1 раза в месяц в крови исследовали процентное содержание общих Т-лимфоцитов и при превышении верхнего предела среднестатистического значения его нормы прогнозируют начало рецидива опухоли. Основными недостатками данного способа является его неспецифичность по отношению к новообразованиям как таковым, особенно - менингиомам.

В патенте Л.Я. Розенко и соавторов (2004). при сочетанной лучевой терапии определяют отношение абсолютного числа лимфоцитов к абсолютному числу моноцитов периферической крови, полученное соотношение делят на 4,05. При значениях полученного результата выше единицы можно утверждать об отсутствии рецидива заболевания в течение первого года наблюдения, а показатель ниже единицы указывает на продолженный рост опухоли или ее рецидив в первый год после лечения. Способ может быть использован для диагностики до клинической манифестации рецидивов и/или метастазов для шейки матки после сочетанной лучевой терапии. Технический результат - возможность выявления развития патологического процесса до клинического его появления. Основной недостаток данного способа - селективность в отношении рака шейки матки, в частности, после сочетанной лучевой терапии.

В патенте Ю.С. Сидоренко и соавторов (2011) в 1 сутки после удаления опухоли головного мозга спектрофотометрическим методом в ликворе определяют активность протеиназы широкой субстратной специфичности - плазмина, при повышении показателя до 0,200 КЕ\мл прогнозируют развитие рецидива опухоли в течение 4-5 месяцев после операции, а при активности плазмина выше 0,200 КЕ\мл прогнозируют безрецидивное течение послеоперационного периода в течение двух лет. Однако плазмин не является показателем, специфичным в отношении менингиом.

Известно также, что ранее показатель количества мозгового нейтрофильного фактора (BDNF) в сыворотке крови использовался для дифференциальной диагностики малых интрацеребральных гематом и малых глубинных инфарктов головного мозга, а также для прогнозирования нарушения моторного развития у детей первого года жизни с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга (Ведунова В. и соавт., 2015). BDNF контролирует квантовый рилизинг нейротрансмиттеров и участвует в модуляции процессов памяти и обучения. Поскольку BDNF высвобождается из пресинаптических спинальных нейронов под влиянием болевых импульсов, постулирована его роль как медиатора центральной сенситизации при хронической боли. Экспрессия BDNF в нейронах гиппокампа предотвращает провоцируемые электровоздействием эпилептогенные судороги у крыс. Нейротрофин-3 и BDNF оказывают протективное действие при повреждениях гиппокампальных нейронов, связанных с инсультом. Выявлена экспрессия мРНК этих факторов при компрессионной травме мозга в эксперименте. Выявлено увеличение уровня BDNF в цереброспинальной жидкости новорожденных детей, подвергшихся родовой асфиксии. Уровень NGF у таких младенцев оказался пониженным, поэтому учитывая неоднозначность мозгового фактора роста, использование его в качестве фактора прогнозирования рецидива менингиом некорректно.

В.Н. Шиманский (2009) исследовал делецию 9p21 в качестве прогностического фактора рецидивов менингиом. Гомозиготная делеция 9p21 выявляется только в анапластических менингиомах основания задней черепной ямки. Наличие в опухоли делеции 9p (гомозиготной и гетерозиготной) статистически достоверно ассоциируется с более высоким показателем рецидивирования в послеоперационном периоде. Однако данный метод достаточно дорогостоящий, и для поточного прогнозирования рецидивов менингиом высоко затратный.

Молекулярная характеристика опухолей, основанная на генетических мутациях, таких как NF2, SMO, TERT, TRAF7, и профиле метилирования, развивается, завершает гистологическую классификацию и дает новое

представление о прогнозе и вариантах лечения (Agra C. et al., 2018). Около 20% пациентов имеют агрессивное клиническое течение с рецидивом опухоли или прогрессирующим заболеванием, что приводит к значительной заболеваемости и увеличению смертности. Молекулярные подгруппы менингиомы с NF2, PI3K, HH, фактор 7, связанный с рецептором фактора некроза опухоли TRAF7 рецидивировали в среднем в 22 раза чаще, чем другие - KLF4, POLR2A, SMARCB1. PI3K-активированные опухоли рецидивировали раньше, чем в других подгруппах, а среди низкодифференцированных опухолей факторы HH и TRAF7 демонстрировали более частые рецидивы менингиом. Рецидив опухолей с фактором NF2 ассоциируется с мужским полом, высоким уровнем и повышенным Ki-67 (Ma J. et al., 2020). Многомерный анализ определил молекулярную подгруппу как независимый предиктор рецидива, наряду со степенью анаплазии и предшествующим рецидивом, что подчеркивает важность геномной характеристики для принятия решений о послеоперационном лечении менингиом (Youngblood M. W. et al., 2021), однако данный метод достаточно дорогостоящий, что не позволяет широко применять его в нейрохирургической практике.

G. Shivapathasundram, A.C. Wickremesekera, T.T. Swee, T. Itinteang (2018) выявили наличие опухолевых стволовых клеток в пределах менингиомы и маркеров стволовых клеток, используемых для характеристики этой предполагаемой примитивной популяции в пределах этой распространенной опухоли.

Генетические изменения в менингиомах I степени включают частые делеции хромосомного локуса 22q12 и мутации генов NF2 и необычные соматические мутации генов SMARCB1 и SMARCE1; В менингиомах II степени хромосомные потери происходят на 1p, 22q, 14q, 18q, 10 и 6q, и прирост на 20q, 12q, 15q, 1q, 9q и 17q; В менингиомах III степени потери были выявлены на 6q, 10 и 14q и изменения генов PTEN, CDKN2A и CDKN2B. Эпигенетические изменения в менингиомах включают гиперметиляцию генов-супрессоров опухолей p73 в менингиомах I степени и генов TIMP3, GSTP1, MEG3, HOXA6, HOXA9, PENK, WNK2 и UPK3A с возрастающей частотой в зависимости от степени. Аномальная экспрессия генов семейства IGF-сигналов и сигнального

пути Wnt связана с прогрессированием менингиомы (Galani V. et. al., 2017). G.M. Shankar, S. Santagata (2017) показали, что ген-супрессор опухоли, связанный с раком молочной железы (BRCA)1, связанный с белком-1 (VAP1), инактивирован в подмножестве клинически агрессивных менингиом, которые демонстрируют рабдоидную гистоморфологию. Иммуногистохимия белка VAP1 обеспечивает быстрый и недорогой метод скрининга подозрительных случаев. Примечательно, что некоторые пациенты с менингиомами с мутацией VAP1 имеют мутации VAP1 зародышевой линии и синдром предрасположенности к опухоли VAP1 (TPDS). Похоже, что почти у всех пациентов с мутациями VAP1 зародышевой линии к 55 годам развиваются злокачественные новообразования, чаще всего увеальная меланома, кожная меланома, плевральная или перитонеальная злокачественная мезотелиома или почечно-клеточная карцинома, хотя другие виды рака также были связаны с TPDS VAP1. Поэтому, сталкиваясь с пациентом с потенциально высокодифференцированной рабдоидной менингиомой, важно, чтобы невропатологи оценили статус опухоли VAP1 и тщательно выяснили семейный онкологический анамнез пациента (Shankar G.M., Santagata S., 2017).

Поскольку уже установлена повышенная экспрессия EGFR, NEK9, EPS812, SKAP4, SET и STAT2, во всех трех степенях менингиомы, сверхэкспрессия белков, такие как НК2, при менингиоме II и III степени и ее рецидивах, белковые маркеры, обнаруженные на внеклеточных пузырьках различных степеней менингиомы, могут также стать биомаркерами цели. Тест, проводимый на образце любой жидкости организма, такой как кровь, слеза, слюна, моча и т.д. для распознавания циркулирующих опухолевых клеток или ДНК и выделяющихся из них внеклеточных пузырьков, поэтому для ранней диагностики опухолей используется жидкостная биопсия, образцы которой могут быть легко собраны и исследованы. Экзосомы, следовательно, являются платформой для лучшей диагностики, прогноза и лечения любого типа опухолей, включая менингиому, поскольку тетраспаниновая сеть представляет собой молекулярную оболочку, которая соединяет различные белки для передачи сигнала. Rana R., Sharma S., Ganguly N. K. (2021) предлагают продолжить исследование экзосом для

использования этих белков в качестве биомаркеров и обсуждения роли экзосом в выборе доступных в настоящее время терапевтических подходов.

В.Е. Олюшин, Д.Е. Мацко, А.Ю. Улитин (2012) считают необходимым обязательно проводить иммуногистохимические исследования гистологического материала больных с определением индекса пролиферативной активности Ki-67, позволяющего выявить больных с высоким риском рецидивирования опухоли. В.А. Бывальцев и соавторы (2015) в патогенезе менингиом придают важнейшее значение активности WNT/ β -катенинового каскада. У данного внутриклеточного каскада обнаружены мутации гена APC (adenomatous polyposis coli) и E-кадгерина, а для доброкачественных форм менингиом, в отличие от злокачественных, характерна делеция APC. Однако, утрата гена белка E-кадгерина и накопление в ядре опухолевых клеток свойственны большинству злокачественных форм менингеальных опухолей. Ген APC в клетке регулирует активность WNT/ β -катенинового каскада и тем самым выполняет туморсупрессорную функцию, а E-кадгерин, значимо снижает опухолевую инвазию и рост. Однако, при определении белковых уровней VEGF A в сравнительно большом числе менингиом не удалось подтвердить связи со степенью васкуляризации, которая в отличие от глиом не коррелирует со степенью злокачественности. Тем не менее, уровни VEGF A были повышены в атипических менингиомах по сравнению с доброкачественными.

Генетические методы диагностики должны быть более широко использованы для того, чтобы улучшить оценку прогноза для пациента. С-С. Yang и соавторы (2018) после изучения 138 пациентов, перенесших хирургическую резекцию внутричерепных менингиом, считают появление клинических симптомов предиктором рецидива заболевания.

Существенно улучшить результаты хирургического лечения менингиом позволяет деваскуляризация опухолей с различными вариантами кровоснабжения (П'ятикоп В.О., 2016). D.C. Spille и соавторы (2019) обобщили достаточное количество современной литературы с целью поиска признаков рецидивов менингиом с помощью МРТ визуализации. Авторы рекомендуют для прогнозиро-

вания рецидива менингиомы II и III степени анаплазии выполнение диффузионно-взвешенной МРТ. В. Holleczeck и соавторы (2019) провели популяционное исследование пациентов, как оперированных, так и без хирургического лечения (получившие радиохимию на аппарате Кибер-нож), выявившее, что общая 10-летняя кумулятивная частота рецидивов менингиомы составила 9%. Н.А. Костеников, А.В. Поздняков, Ю.Р. Илющенко (2018), N. Galldiks, N.L. Albert, M. Sommerauer (2017) для мониторинга состояния доброкачественных опухолей при высоком риске их малигнизации, как вариант прогнозирования их течения, рекомендуют использование технологий ядерной медицины — однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). С появлением радиомики, основанной на текстурном анализе результатов МРТ, что позволяет выявлять радиомные маркеры менингиомы для использования в дифференциальной диагностики и функционального анализа менингиом, а также определения прогноза заболевания Т.А. Берген и соавт. (2021) попытались выявить радиомные маркеры для предоперационной оценки степени злокачественности внемозгового образования. По их мнению, перфузионные и диффузионные методы в сочетании с анатомическими последовательностями могут выступать радиомическими маркерами при диагностике и лечении внемозговых образований, однако радиомические функциональные маркеры в зоне перифокальных изменений еще не выявлены и требуют дальнейшей разработки.

В эволюции гистопатологического подхода к проблеме менингиом чаще всего выявляют изменения, происходящие на уровне целостной опухоли, без учета внутриопухолевой молекулярной гетерогенности. Ограниченность такого подхода является одной из причин недостаточно широкого использования этих методов в современной повседневной практике. Необходим более тонкий подход для идентификации молекулярных свойств опухоли с оценкой характеристик внутриопухолевой гетерогенности (Никитин П.В. и соавт., 2020). V. Kärjä и соавт. (2010) установили, что в атипичных менингиомах наличие III степени анаплазии, в сочетании с инвазией головного мозга и/или костей свода черепа, в

сочетании с высоким митотическим индексом достоверно указывают на повышенный риск рецидивирования. А. N. de Almeida и соавт. (2017) считают тотальную резекцию опухоли лучшим прогнозом безрецидивной выживаемости пациентов с менингио-мой второй и третьей степени анаплазии. В.Е. Вотева (2015) считает нецелесообразным исследование выраженности распределения опухолюассоциированных макрофагов (ОАМ) в ткани менингиом для прогнозирования их рецидивов. Достоверно прогнозировать высокий риск рецидивов атипичных менингиом после оперативного лечения позволяет установленная гистологически III степень анаплазии, инвазия опухолью ткани головного мозга и костей свода черепа, а также высокий митотический индекс.

J. Ma, Y. Zhang (год) прогнозируют рецидив опухоли и смертность при черепных менингиомах с низкой экспрессией PTEN и высокой экспрессии Ki-67. А.Н. Коноваловым и соавторами (2013) доказано, что индекс мечения Ki-67 свыше 4% свидетельствует о биологической злокачественности менингиомы, на основании чего Yunseon Choi и соавторы (2019) рекомендуют пациентам с экспрессией в менингиоме Ki-67 свыше 13% проведение послеоперационной лучевой терапии для увеличения длительности безрецидивного периода, а Kwon и соавторы (2020) предлагают использовать его в качестве предиктора ХГТ. Vesa Kärjä и соавторы (2010) с целью поиска предикторов рецидива менингиом исследовали 22 белка и степень радикальности удаления менингиомы. Оказалось, что экспрессия данных 22 белков не может быть диагностическим критерием оценки риска рецидива менингиомы, только радикальное хирургическое удаление является фактором прогноза ее рецидива. D. Kamamoto, I. Saga (2019) показали, что экспрессия CD133 и нестина отрицательно коррелировали с медианой выживаемости без прогресси-рования и могут быть маркерами рецидива менингиомы.

Известно также, что утрата гена белка E-кадгерина или его накопление в ядре опухолевых клеток свойственны большинству злокачественных форм менингеальных опухолей (Schwechheimer K. et. al., 1998). Ген APC в клетке регулирует активность WNT/ β -катенинового каскада и (тем самым) выполняет

туморсупрес-сорную функцию, а Е-кадгерин, значимо снижает опухолевую инвазию и рост. Однако, при определении белковых уровней VEGF А в сравнительно большом числе менингиом не удалось подтвердить связи со степенью васкуляризации. Роль других факторов роста (эпидермального, трансформирующего, инсулиноподобного и др.) противоречива и мало изучена, а необходимость разработки широко применимого в практической нейрохирургии и патоморфологии доступного в исполнении и сравнительно недорогого метода прогнозирования рецидивов менингиом подчеркивают актуальность данного вопроса, поэтому поиски одного из оптимальных способов прогнозирования рецидивов менингиом остается одной из актуальных задач в нейрохирургии, прежде всего для поиска новых подходов к их профилактике.

1.3 О профилактике рецидивов менингиом

Несмотря на современные технологии микрохирургического удаления менингиом, значительно снижающие процент послеоперационной летальности и повышающие качество жизни пациентов, проблема профилактики рецидивов менингиом остается актуальной и до конца не решенной задачей. Так, Stephanie Schirpman и соавторы (2018) показали, что остатки опухоли, оставленные при микрохирургическом удалении, должны учитываться как основа для рецидивов менингиом и, как следствие, повторных операций, которые могут оказаться хирургически более сложными (Bi W.L., Dunn I.F., 2017).

Возможность накопления 5-аминолевулиновой кислоты менингиомами установлена Y. Kajimoto (2007). В нашей стране в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России описаны результаты анализа применения интраоперационной флуоресценции при удалении менингиом у 101 пациента, что позволяет выявлять остаточные фрагменты опухоли. Яркая флуоресценция отмечалась у 60 (63,15%) пациентов, умеренная – у 23 (24,2%) и слабая – у 12 (12,63%) (Потапов А.А. и соавт., 2018). Флуоресцентная навигация также выявляет изменение флуоресценции менингиомы после коагуляции, что позволяет изменять

биологические свойства опухоли «in situ», а коагуляция остатков менингиомы позволяет снизить вероятность рецидивирования, особенно при отсутствии возможности по объективным причинам удалить ее радикально (Шиманский В.Н. и соавт., 2021). Возможность радикального удаления открывается также благодаря контралатеральному трансфальксному доступу, особенно как альтернативному варианту для лечения ряда пациентов с опухолями межполушарной щели, как малоинвазивному, малотравматичному и эффективному (Калиновский А.В. et. al., 2022).

О.С. Barrett и соавторы (2019) исследовали когорту пациентов с атипичными менингиомами. При тотальном удалении атипичных менингиом с последующим наблюдением местный рецидив возник в 30,3% случаев в течение 3 лет. G. Zhang и соавторы (2019) наряду с изучением факторов риска рецидивов менингиом и стратегии лечения, исследовали безрецидивную и общую выживаемость у пациентов с рецидивами менингиом после первой операции. Предложен перспективный альтернативный хирургии вариант - радиохирurgia на аппарате гамма-нож. К. Naito и соавторы (2020) считают удаление менингиомы по Симпсону даже 2-й степени радикальности достаточно хорошим способом для долгосрочного безрецидивного наблюдения доброкачественных менингиом спинного мозга 1-й степени анаплазии по классификации ВОЗ. Однако, необходимо более длительное наблюдение.

Х. Сао, S. Нао, Z. Wu и соавторы (2015) считают тотальную резекцию менингиом в относительно безопасных условиях наиболее подходящей стратегией лечения.

И.А. Васильев, В.В. Ступак, С.Б. Цветовский и соавторы (2019) провели анализ клинических результатов удаления менингиом задней поверхности пирамиды височной кости. Оказалось, что применение адекватного операционного доступа, микрохирургических приемов удаления опухолей с использованием микроскопа, интраоперационного нейрофизиологического мониторинга обеспечивает высокую, более безопасную радикальность резекции данного вида менингиом, отсутствие послеоперационной летальности, а также достойное

качество жизни оперированных пациентов и сопоставимое с данными литературы число неврологических осложнений. В.В. Ступак, А.В. Бузунов, С.Г. Струц (2015) считают необходимым обязательно наряду со стандартными методами резекции новообразований на различных этапах микрохирургического удаления опухоли использовать неодимовый лазер, изготовленный в Сибирском лазерном центре (Институт лазерной физики СО РАН), а также неодимовый лазер Medilas Fibertom 8110 производства фирмы Dornier MedTech (Германия), в том числе обработка поверхности гиперостоза сканирующим лучом Nd-YAG-лазера мощностью не более 20 Вт, диаметром не более 3 мм в течение 15-20 мин до полной абляции и обугливания гиперостоза на всей его площади. Это позволяет достоверно повысить радикальность оперативного вмешательства при всех локализациях парасагиттальных менингиом и степени их инвазии верхнего сагиттального синуса, что уменьшает частоту их рецидивирования в отдаленном периоде.

A.D. Rebchuk и соавторы (2022) изучили роль адьювантной лучевой терапии в лечении внутричерепных менингиом 2 степени с использованием большой ретроспективной когорты. Преимуществ при выживании или местном рецидиве при адьювантной лучевой терапией, независимо от того, была ли выполнена грубая тотальная резекция или субтотальная резекция во время первичной хирургической резекции обнаружено не было. Сделан вывод, что адьювантная лучевая терапия после первичной хирургической резекции имеет ограниченную полезность. Лучевую терапию лучше всего использовать в качестве восстановительного лечения в случаях рецидива, возможно, в сочетании с восстановительной хирургией. До тех пор, пока не станут доступны результаты хорошо спланированных проспективных рандомизированных контрольных исследований, мы рекомендуем индивидуальный подход к ведению этой сложной и неоднородной популяции пациентов (Rebchuk A.D. et. al., 2022).

A. Biczok, P. Karschnia, R. Vitalini и соавторы (2021) провели поиск в нашей базе данных пациентов с менингиомой I степени, которым была проведена полная резекция в период с 2002 по 2016 год. Были записаны демографические, клинические, патологические данные и данные о результатах. В статистическую

модель были включены следующие ковариаты: возраст, пол, клинический анамнез неродственного опухолевого заболевания и локализация (основание черепа против выпуклости). Конечной точкой исследования была дата рецидива опухоли при визуализации. Прогностические факторы были получены из многомерных моделей пропорциональных рисков. Результаты: из 976 пациентов с менингиомой, у которых была диагностирована менингиома I степени, 416 пациентов (305 женщин и 111 мужчин со средним возрастом 57 лет (диапазон: 21-89 лет) соответствовали критериям включения. У 46 пациентов диагностирована опухоль, отличная от менингиомы, и у этих пациентов не было обнаружено мутации TERT. Не было никаких различий между пациентами с выявленным онкологическим диагнозом и без него.

Известно, что менингиомы проявляют несколько иммунных контрольных точек, в частности PD-1 и PD-L1 (Nidamanuri P., Drappatz J., 2022). PD-L1-позитивные опухолевые клетки связываются с рецепторами PD-1 на Т-клетках и В-клетках, ингибируя активацию Т-клеток. Было обнаружено, что экспрессия этих белков, в частности PD-L1, пропорциональна степени злокачественности опухоли, что означает, что менингиомы более высокой степени злокачественности экспрессируют большее количество PD-L1. Кроме того, было показано, что PD-L1 является предиктором плохой общей выживаемости и связан с прогрессированием и рецидивом заболевания. Эти данные свидетельствуют о потенциальной роли терапии ингибиторами анти-PD-1/анти-PD-L1 в лечении рецидивирующих менингиом высокой степени злокачественности. Терапия анти-PD-1 была связана с управляемым профилем безопасности у пациентов с рецидивирующими менингиомами. У пациентов с опухолями III степени ВОЗ и положительной экспрессией PD-1/PD-L1 было отмечено увеличение PFS и OS, что указывает на потенциальную роль иммунотерапии в этой конкретной подгруппе пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы исследовать это на более широкой популяции пациентов.

Исследование, проведенное Юнгом и его коллегами, подтверждает концепцию о том, что модуляция популяций миелоидных клеток может быть

ключом к успеху в лечении опухолей, обогащенных миелоидными клетками, таких как менингиома и глиобластома. Интересно ознакомиться с результатами продолжающихся клинических испытаний CSF1/CSF1R-таргетной терапии. Исследование также напоминает нам, что иммунотерапия, нацеленная на PD-1/PD-L1, не является волшебной палочкой и что экспрессия PD-L1 в опухолевой ткани необходима, но недостаточна для эффективной таргетной терапии PD-1/PD-L1. Есть много других иммунных контрольных точек, и среди них может быть иерархия. Новая модель мыши, использованная в исследовании, также может предоставить возможность ответить на этот критический вопрос, что может дать новое представление о терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (Terabe M., Wu. J., 2021).

Становится все более очевидным, что многие вопросы остаются без ответа, когда дело доходит до оценки степени резекции при хирургии менингиомы, главным образом потому, что внутрочерепные менингиомы представляют собой нечто гораздо большее, чем арахноидальные бородавки, и что сложные гистологи-ческие и биомолекулярные механизмы играют определенную роль в их возникновении и повторении. В недавней статье, озаглавленной «Предложение о новой системе классификации для резекции менингиомы» «Копенгагенский Протокол», J. Haslund-Vinding и др. (2021) предложили объективную и простую систему оценки, основанную на микроскопическом анализе краев резекции менингиомы наряду с точечным ПЭТ –сканированием, но широко данный метод не применяется и работы по прогнозированию внутрочерепных менингиом продолжаются.

Конвекситальные менингиомы относительно просты для хирургического удаления и имеют низкий риск развития интраоперационных осложнений при грамотном применении всех современных инструментов микрохирургии.

В случаях, когда опухоль располагается на основании черепа, частота рецидивирования составляет около 45%, а опухоли, прилежащие к крупным синусам (сагитальный, сигмовидный), особенно локализующиеся в задней черепной ямке, влекут за собой более высокие хирургические риски и тем самым

требуют тщательной подготовки (Cordova C., Kurz S.C., 2020; Combs S.E. et. al., 2021). В большинстве случаев при хирургической доступности объемного образования необходимо стремиться к тотальному удалению опухоли. Субтотальная резекция является вариантом выбора в таких случаях как: прорастание опухоли просвета венозного синуса рост на основании черепа с вовлечением в опухолевую массу сосудов и нервов базальной части головного мозга. Большую проблему составляют интракраниальные менингиомы больших и гигантских размеров, как правило не проявляющие себя долгое время клинически и, как следствие, приводящие к более позднему обращению к специалистам. При локализации менингиом вблизи функционально-значимых зон, крупных сосудистых образований, когда тотальное удаление невозможно, остаточную опухоль предложено подвергать адьювантной радиохирургии (Choi Y. et. al., 2018).

Наиболее радикальный способ хирургического лечения (относящийся преимущественно к конвекситальным менингиомам) удаление опухолевого узла с резекцией твердой мозговой оболочки. Этот наиболее агрессивный метод хирургии направлен на снижение рисков рецидивирования опухоли. До настоящего времени для оценки степени радикальности удаления опухоли используют классификацию Simpson (1957):

I степень — макроскопически полное удаление опухоли с иссечением твердой мозговой оболочки и удаление зоны (гиперостоза);

II степень — полное удаление опухоли с коагуляцией матрикса;

III степень — полное удаление опухоли без резекции или коагуляции матрикса;

IV степень — частичное удаление опухоли;

V степень — биопсия или декомпрессивная краниотомия.

Согласно классификации Симпсона, установлено 5 степеней радикальности резекции, которые соотносятся с риском рецидивирования менингиом в течении первых 5 лет после оперативного лечения. Более чем 50 лет классификация Симпсона являлась инструментом для прогнозирования рецидивов менингиом (Hasselid B.F. et al., 2012; Schipmann S. et al., 2018; Naito K. et al., 2020). Текущее

лечение внутричерепных менингиом основано на данных, полученных Симпсоном в конце 1950-е годы. В то время Симпсон восстанавливал предполагаемый объем резекции менингиом на основе оперативных отчетов. С тех пор были достигнуты значительные успехи: внедрение хирургического микроскопа и появление точных и специализированных методов визуализации. Удивительно, но ни один из них не был достаточно мощным, чтобы позволить создать новые хирургические классификации и, как следствие, улучшить прогноз с точки зрения рецидива опухоли и гистологической трансформации (Corniola M.V., 2022). Проблема возникает, когда замаскированные пограничные опухоли ВОЗ I степени могут ускользнуть от нашей бдительности (Corniola M.V., 2020). В этих случаях биомаркеры, связанные с классификацией опухоли (Ki-67/MIB-1, SMARCE1, VAP1, KLF4/TRAF7), а также необходимо учитывать профилирование метилома (Шиманский В.Н. и соавт., 2009; Коновалов А.Н. и соавт., 2013; Ведунова М.В., 2015; Куракина А.С., 2019; Никитин П.В. и соавт., 2020; Choi Y. et al., 2018; Prat-Acín R. et al., 2021; Viczok A. et al., 2021), поскольку хирургия не может сама по себе решить проблему рецидива.

В недавней публикации «Степень Симпсона: откажитесь от шкалы, но сохраните сообщение» Т.Н. Schwartz, M.W. Mc Dermott (2020) обсуждают концепцию резекции 0 степени Симпсона, то есть существование сателлитных опухолевых кластеров твердой мозговой оболочки. Наличие скоплений, их идентификация с помощью новых методов визуализации и их учет при планировании операции показывают, что объем резекции при удалении менингиомы имеет большое значение в последующем для возникновения рецидивов. Достижение максимальной степени резекции остается частью арсенала лечения менингиомы (Hasselid B.F. et al., 2012; Meling T.R. et al., 2019). Задача всегда будет одной и той же: уменьшить массу опухоли, чтобы максимально безопасно снизить риск рецидива или злокачественной дегенерации (Lemee JM., 2019; Meling T.R., 2019), но это никогда не должно препятствовать внедрению новых методов визуализации или лечения. В коротком сообщении, комментирующем публикацию J. Haslund-Vinding (2021) наши коллеги заявляют, что «частота

рецидивов менингиомы не зависит от степени резекции опухоли». Это утверждение вызывает сомнения, особенно в свете новых инструментов классификации и классификации, рассмотренных выше, а хирургическое вмешательство является и останется единственным эффективным методом лечения.

В недавно опубликованных статьях стали появляться мнения, что классификация Симпсона в основном суммирует клинические данные, и недооценивает возможную частоту рецидивов (Чайковский В.В., Довнар А.И., 2021). Поиск способов выявления маркера рецидивов опухолей в послеоперационном периоде привел к использованию Ki67. Ki-67 – димерная молекула, имеющая тесную связь с 10-й хромосомой, конкретная роль этого протеина в процессе клеточного деления до сих пор точно не выяснена. Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всём его протяжении (G1-, S-, G2- и M-фазы) (Roser F. et al., 2004; Scholzen T. et al., 2000). Ki-67 отсутствует только в G0-периоде. Пролиферативная активность является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Индекс пролиферации Ki-67 может быть сопоставлен с патогистологическим типом опухоли по ВОЗ, его определение является общедоступным и рутинным для большинства патоморфологических лабораторий, является полезным механизмом для повышения точности диагностики рецидивов менингиом.

Опубликованные за последнее время исследования, говорят о полноценном и независимом использовании классификации Симпсон и индекса пролиферации Ki67 и могут быть использованы в качестве независимых предикторов рецидивов у пациентов с менингиомами головного мозга. Вероятность рецидива опухоли при совокупной оценке этих двух факторов, показывает, что вероятность продолженного роста опухоли прямо пропорционально полученным данным пролиферативной активности Ki-67/MIB-1 во всех степенях резекции по Симпсон. Использование Ki-67 позволяет судить об общей выживаемости среди пациентов с менингиомами, выявляется прямая взаимосвязь между высоким индексом Ki67 и выживаемостью без рецидивов, особенно для пациентов с Ki67>4%, индекс

Ki67 равный или более 3 ведет к более короткому безрецидивному послеоперационному периоду (Prat-Acín R. et al., 2021).

Отдаленные данные исследований показывают хорошую клиническую значимость у пациентов с субтотальным удалением с последующим проведением курса лучевой терапии практически сравнивается по продолжительности общей выживаемости у пациентов с тотальной резекцией, такие показатели стали возможными при внедрении стереотаксической радиохирургии, позволяющему полностью контролировать рецидивный рост в течении года у 75% пациентов и в 48 % через 2 года после оперативного лечения (Williams B.J., 2013; Aboukais R., 2015; Kondziolka D. et al., 2016; Kim D.W. et al., 2016; Choi Y. et al., 2018; Ruge M.I. et al., 2021; Fu J. et al., 2022; Rebchuk A.D. et al., 2022).

Таким образом, несмотря на имеющиеся достижения в хирургическом лечении менингиом, как одной из самых распространенных опухолей головного мозга, эффективных медицинских методов лечения их, по-прежнему, не найдено. Гистопатологическая степень опухоли по классификации Всемирной организации здравоохранения и степень резекции во время операции (степень по Симпсону) связаны с рецидивом заболевания, не отражают поведение всех менингиом, а уже имеющиеся способы прогнозирования рецидивов опухолей недостаточно эффективны. Актуальность эпидемиологических исследований для разработки алгоритма лечебно-профилактических мероприятий, включающих вторичную и третичную профилактики менингиом (поиска новых эффективных способов прогнозирования рецидивов менингиом, с относительно низкой стоимостью и доступностью применения в общей лечебной сети и новых способов профилактики рецидивов) сохраняется.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Эпидемиологические методы исследования

Учитывая важность этиопатогенетического воздействия экзо- и эндогенных факторов на инициацию развития менингиомы, нами проведено изучение влияния различных неблагоприятных факторов на частоту возникновения этой опухоли головного мозга в условиях Ростовской Области, отличающейся возрастным составом, национальными традициями (жители города Ростова-на-Дону с многонациональной смешанной популяцией и население области) в период с 2016 по 2021 год с помощью специально разработанной анкеты (Приложение А), после анализа которой была разработана Анкета первичного скрининга – Приложение Б, включающая 55 признаков, способствующих возникновению менингиом у жителей Ростовской Области. С помощью Анкеты первичного скрининга и был проведен ретроспективный анализ. Избранные признаки отражают не только свою значимость в процессе развития менингиомы, но и характерны для условий и образа жизни населения области.

Эпидемиологическое исследование проводилось опросом двух групп пациентов. Основную группу составили 100 пациентов с менингиомами головного мозга различной локализации, проживавших на территории Ростовской Области и города Ростова-на-Дону. Все пациенты этой группы проходили лечение в Центре неврологическом РостГМУ и отделении нейрохирургии РОКБ в период с 2016 по 2021 годы. У этих пациентов в 100 % случаев диагноз подтвержден гистологическим исследованием. В аналитическое эпидемиологическое исследование включены пациенты основной группы (n=100) – с конвекситальными менингиомами, средний возраст $65 \pm 1,23$ лет, мужчин – 38(38%), женщин – 62 (62%), оперированные в данных учреждениях в период с 2016 по 2021 годы.

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 возрастной структуры опрошенных лиц обеих групп показал, что наибольшее число анкетированных в обеих группах практически равнозначно в возрасте старше 40 лет (96,0% и 95,0% соответственно). Процентное соотношение: число больных обеих групп и отдельно показатели возрастной структуры также равнозначны ($p < 0,05$).

Анализ данных, полученных при проведении анкетирования с целью выделения наиболее значимых факторов менингиом в Ростовской области проведен с использованием статистических методов исследования, в частности - метода «случай-контроль». Для нивелирования влияния возраста на полученные результаты проведена оценка репрезентативности основной и контрольной групп по этому фактору, которое показало их соответствие. Описание количественных признаков проводилось в зависимости от вида их распределения. Для решения вопроса о виде распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Если распределение исследуемого признака было приближено к нормальному (Гауссову распределению), то для описания количественных данных использовалось среднее значение со средним квадратическим отклонением ($M \pm s$), а при сравнении групп по этому признаку пользовались параметрическими методами (t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ Пирсона). 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), программы MedCalc (USA) и программы медико-биологической статистики АСТА, разработанная в отделении медицинской

кибернетики ФГБУ НМЦ им. Блохина РАН. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

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 заболеваний менингиомы.

Избранные признаки отражают не только свою значимость в процессе развития менингиом, но и характерны для условий и образа жизни населения области. Проведен многофакторный анализ информативности клинико-anamnestических 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. Для каждого пациента, вошедшего в экзаменационную выборку, с помощью полученных признаков (коэффициент веса) определялась принадлежность к группам больных. Частота правильного определения группы (с учетом 95% доверительного интервала) служила оценкой качества решающего правила. Далее мы произвели установление прогностических клинических признаков в группе больных менингиомой. В ходе исследования нами был проведен дополнительный сравнительный анализ групп больных менингиомой и здоровых пациентов. 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 (Приложение Л).

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.

Использованный нами способ анализа корреляции состоит в сравнении двух распределений: фактического и ожидаемого в отсутствии связей. Достоверность связей определялась путем вычисления для всех изучаемых случаев критерия χ^2 Пирсона в сравнении со стандартным значением для 5% уровня значимости.

Для оценки точности диагностических тестов были использованы четырехпольные таблицы со специальными формулами для расчетов чувствительности, специфичности и прогностической ценности положительного и отрицательного результатов теста, а также точности теста.

Таблица 1 – Характеристики диагностического теста

Тест	Болезнь (ДЖ)	
	присутствует	отсутствует
Положительный	<i>a</i> (истинно положительный результат, или true positive – <i>TP</i>)	<i>b</i> (ложноположительный результат, или false positive – <i>FP</i>)
Отрицательный	<i>c</i> (ложноотрицательный результат, или false negative – <i>FN</i>)	<i>d</i> (истинно отрицательный результат, или true negative – <i>TN</i>)

Чувствительность (sensitivity – *Se*) – доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием (1):

$$Se = \frac{a}{a+c} \quad (1)$$

Специфичность (specificity – Sp) – доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемой болезни (2):

$$Sp = \frac{d}{b+d} \quad (2)$$

Прогностическая ценность положительного результата теста (positive predictive value или $+PV$) – вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате теста (3):

$$+PV = \frac{a}{a+b} \quad (3)$$

Прогностическая ценность отрицательного результата теста (negative predictive value или $-PV$) – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста (4):

$$-PV = \frac{d}{c+d} \quad (4)$$

Точность (E) теста – доля правильных результатов теста (TP и TN) в общем количестве полученных результатов (5):

$$E = \frac{a+d}{a+b+c+d} \quad (5)$$

При анализе чувствительности и специфичности диагностических тестов учитывали точки разделения, в которых показатель отвечает минимальным требованиям, предъявляемым к скрининговому тесту – чувствительность не менее 80 %, специфичность – не менее 50 %.

При проведении многофакторного анализа информативности клинико-анамнестических показателей (КД) и социологических данных в исследуемых 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 были выделены признаки, распределение которых в группах, отличалось достоверно. Для прогноза эффективности были определены коэффициенты достоверности и информативности наиболее значимых признаков КД (клинические данные) и СП (социальные признаки). Для оценки качества полученных «решающих правил» случайным образом производилась экзаменационная выборка. Данные анализа приведены в Таблицах 22 и 23 (Анализ социальных факторов (18 факторов) развития менингиом (СП), анализ клинических факторов развития менингиом (28 факторов), (Приложение В, Приложение Г). Для каждого пациента, вошедшего в экзаменационную выборку, с помощью полученных правил (коэффициентов веса) определялась принадлежность к группам больных. Частота правильного определения группы (с учетом 95% доверительного интервала) служила оценкой качества решающего правила. После статистической обработки часть признаков, не имеющих достоверной значимости, были исключены, что позволило получить окончательный вариант анкеты - Карту индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным (Приложение Д).

2.2 Характеристика клинического материала

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 депарафинизации и пробоподготовки тонкий срез помещался на специально подготовленные стекла с адгезивным покрытием. 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 таблице 1 представлен архив рецидивных менингиом с разной продолжительностью безрецидивного периода с исследованием экспрессии Циклина D1 и индекса пролиферации Ki-67 (Приложение Е, Таблица 24).

В группе ретроспективного и проспективного исследования экспрессии белка Циклина D1 распределение по гистологическому типу удаленной рецидивной менингиомы и длительности безрецидивного периода представлено в таблице 2.

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%, разница достоверная ($p < 0,05$).

Таблица 2 – 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 (Приложение Ж, Таблица 25), оперированные в РостГМУ и РОКБ, которым при удалении конвекситальной менингиомы применен метод повышенной радикальности ее удаления и 41 пациент - контрольной группы, оперированные по поводу конвекситальных менингиом традиционно (ретроспективная группа, Приложение 3, Таблица 26), 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 конвекситальных менингиом у пациентов основной группы представлена в таблице 3.

Изучение распределения больных в основной и контрольной группах, прооперированных по поводу конвекситальных 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 3 – Распределение больных по зонам роста в соответствующих областях конвекситальной 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 качества жизни пациента, обусловленной здоровьем. Качество жизни, по определению ВОЗ, - это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на его субъективном восприятии. В современной зарубежной медицинской литературе широко распространен термин "качество жизни, обусловленное здоровьем" (Health-related Quality of life). Качество жизни, обусловленное здоровьем, оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно

определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус. Всем пациентам проведено тщательное клинико-неврологическое обследование, которое включало в себя сбор анамнеза, начало заболевания и первые жалобы (на головные боли, появление эпилептических приступов, появление и постепенное нарастание слабости в конечностях), исследование функции движения на пораженной и здоровой сторонах (наличие геми- или монопареза), психоэмоциональные расстройства, снижение памяти и способности к концентрации внимания, психоэмоциональные расстройства (апатия, уплощение аффекта), постуральная неустойчивость. Мониторинг качества жизни на фоне проводимого лечения с участием самого больного в оценке своего состояния проведен с помощью индекса Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ. Когнитивные функции исследовались с помощью общепринятых шкал: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination).

Функциональное состояние пациентов основной и контрольной групп оценивалось по шкале Карновского и 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 ($p=0,932$).

Когнитивные функции пациентов основной и контрольной групп оценивалось по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) и краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination). 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.

Проведена оценка эффективности метода повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом с иссечением твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли. Изначально ТМО иссекали в радиусе 3,0 см, но поскольку при гистологическом исследовании образцов неизменной визуально ТМО на расстоянии от 2,5 до 3,0 см от зоны роста менингиомы участков очагового ангиоматоза и менинготелиоматозных эмболов в артериолах ТМО обнаружено не было, принято решение ограничиться радиусом иссечения 2,5 см. Интраоперационный материал направлялся на гистологическое исследование для поиска возможных очагов роста опухоли в неизменной визуально ТМО.

В контрольную группу отбирались пациенты, оперированные традиционно радикально по Simpson I, с иссечением зоны роста опухоли циркулярно, по ее границе с неизменной твердой мозговой оболочкой. Количество операций в основной группе ($n=34$) – 35: 34 первичных удаления менингиом и 1 повторная – удаление рецидива атипичической менингиомы, а в контрольной – 49 операций: 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 84 операции. 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 31 пациент– 31 вмешательство, основная группа 34 пациента (35 операций) и контрольная группа 41 пациент (49 операций), на всем материале настоящей работы выполнено суммарно $108+31+35+49=223$ оперативных вмешательства.

В послеоперационном периоде проведен анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения менингиом предлагаемым методом повы-

шенной радикальности и традиционным (по Simpson I) методом по длительности безрецидивного периода и качеству жизни по шкале Карновского.

Всем пациентам проведено предоперационное МРТ с контрастированием не только в Медуниверситете на аппаратах «SignaHDxt 1,5T» («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, которые находятся в Областном консультативно-диагностическом центре (ОКДЦ). Показатели качества жизни, так же, как и характеристики картины заболевания, изменяются во времени в зависимости от состояния больного, что позволяет осуществить мониторинг проводимого лечения и, в случае необходимости, проводить, его коррекцию. Участие больного в оценке своего состояния также является ценным и надежным: показателем его общего состояния. Для получения сопоставимых данных и их дальнейшего применения в клинической практике пользуются стандартными инструментами оценки качества жизни, которым является шкала Карновского. Качество жизни по шкале Карновского определялось в основной группе перед оперативным лечением, в раннем послеоперационном периоде (на 10 сутки), затем через 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев. В контрольной группе как проспективно, так и ретроспективно, по результатам контрольных явок пациентов на осмотр в поликлинику РостГМУ, с выполнением МРТ головного мозга с контрастированием также не только в Медуниверситете на аппаратах «SignaHDxt 1,5T» («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, которые находятся в Областном консультативно-диагностическом центре (ОКДЦ).

Неврологический дефицит в обеих группах до операции складывался из общемозговой и очаговой симптоматики в зависимости от локализации менингиомы. Функциональное состояние пациентов основной и контрольной групп оценивалось по шкале Карновского и до операции составляло от 70 до 80 баллов ($74,6 \pm 1,38$), с утратой трудоспособности и сохранением способности к

самообслуживанию. 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. Все пациенты консультировались офтальмологом. Учитывая конвекситальное расположение менингиом, их сравнительно небольшие размеры признаков застойных дисков зрительного нерва ни в одном случае обнаружено не было. Оперативное лечение осуществлялось с применением навигационной станции Stryker, операционного микроскопа Karl Zeiss Pentero, с фиксацией головы скобой Mayfeld, микроинструментария, ультразвукового деструктора Cusa.

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.

Для изучения эффективности метода повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом в основной группе больных изучен предложенный нами метод 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 неизменной визуально ТМО.

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:

1. Отсутствие рецидива менингиомы в основной группе в течение времени наблюдения до 3 лет;
2. Регресс неврологических нарушений;
3. Улучшение качества жизни.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, зонах роста в соответствующих областях конвекситальной поверхности головного мозга, уровню оперативного вмешательства, степени выраженности неврологических нарушений (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных основной и контрольной групп по возрасту

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	-

Примечание: SE –станд. ошибка (p=0,896)

Средний возраст пациентов основной группы составил 60,08±9,62 лет, в контрольной группе - 60,15±9,5 лет. В результате проведенного исследования выявлено, что группы сопоставимы по половому и возрастному составу, однако имелось существенное преобладание женщин в обеих группах (Таблица 5). В ходе исследования выявлено, что в обеих группах среди больных, оперированных по поводу конвекситальной менингиомы, также преобладают женщины — 25 человек в основной группе и 28 – в контрольной группе. Мужчины составили 9 человек в основной группе и 13 человек – в контрольной (Таблица 5). Группы больных имеют подобные распределения по возрасту и полу, поэтому возможно их сопоставление.

Таблица 5 – Распределение больных основной и контрольной групп по полу

Пол	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=41)	
	Число больных	(%±SE)	Число больных	(%±SE)
мужчины	9	26,5±7,8	13	31,7±8,8%
женщины	25	73,5±9,8%	28	68,3±9,9%

Примечание: SE –станд. ошибка (p=0,778)

Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что половозрастная структура двух групп не представляет значимых различий, и они могут быть сопоставимы в дальнейшем при оценке эффективности разработанного способа интраоперационной профилактики рецидива конвекситальных менингиом.

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 характеристика двух исследуемых групп по виду оперативного доступа не содержит значимых различий, и они сопоставимы в дальнейшем при оценке эффективности метода лечения. 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): менинготелиальная менингиома, фиброзная менингиома, переходная менингиома, псаммоматозная менингиома, ангиоматозная менингиома, микрокистозная менингиома, секреторная менингиома, лимфоплазматитарная менингиома, метапластическая менингиома, хордоидная менингиома, светлоклеточная менингиома, рабдоидная менингиома, папиллярная менингиома, атипическая менингиома, анапластическая (малигнизированная) менингиома. Распределение наблюдений пациентов с менингиомами дано в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов по гистологическому типу менингиом
($p < 0,05$)

Гистологический тип опухоли	основная группа (n=34)		контрольная группа (n=41)	
	Число больных	(%±SE)	Число больных	(%±SE)
Менинготелиоматозная менингиома	22	64,7±1,08%	20	48,8±1,23%
Смешанная (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная) менингиома	3	8,8±1,09%	9	22,0±1,23%
Псаммоматозная менингиома	3	8,8±1,09%	2	4,88±1,28%
Светлоклеточная менингиома	0	0	1	2,44±1,37%
Фиброзная менингиома	1	2,94±1,56%	2	4,88±1,28%
Ангиоматозная менингиома	1	2,94±1,56%	2	4,88±1,28%
Анапластическая менингиома	2	5,88	2	4,88±1,28%
Атипическая менингиома	1	2,94±1,56%	3	7,32±1,24%
Рабдоидная менингиома	1	2,94±1,56%	0	0

Из таблицы видно, что преобладали менинготелиоматозные менингиомы как в основной, так и в контрольной группах, а рабдоидная менингиома была только в основной группе. Материалы морфологических изменений, выявленных гистологическим исследованием резецированной вокруг зоны роста опухоли твердой мозговой оболочки представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Морфологические изменения в резецированной вокруг зоны роста опухоли твердой мозговой оболочки ($p < 0,05$)

Морфологические изменения в ТМО	Гистологический тип менингиомы	Количество случаев	Экспрессия белка Циклин-D1
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскуляр-ные кровоизлияния, отек стромы	Менинготелиоматозная менингиома	17	<3%
	Смешанная менингиома (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная)	2	
	Фиброзная менингиома	1	
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскуляр-ные кровоизлияния, отек стромы. В просветах единичных кровеносных сосудов – опухолевые тромбы, представленные скоплениями опухолевых клеток	Смешанная менингиома (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная)	1	>3%
	Менинготелиоматозная менингиома	7	
	Анапластическая менингиома	2	
	Рабдоидная менингиома	1	
	Ангиоматозная менингиома	1	
	Атипическая менингиома	1	
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскуляр-ные кровоизлияния, отек стромы	Псаммоматозная менингиома	1	<3%

2.3 Электрофизиологические и нейровизуализационные методы обследования

Пациентам с менингиомами регистрировалась электроэнцефалограмма на аппарате электроэнцефалограф анализатор ЭЭГА-21/26 «Энцефалан -131-03» производства НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог.

Для визуализации опухоли применялись СКТ и МРТ головного мозга. СКТ выполняли на мультисрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе «Brilliance 64 Slice» («Philips Medical Systems», Нидерланды). МРТ (с контрастированием парамагнетиками «Ультравист-370», «Омнискан 0,5 ммоль/мл») 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, которые находятся в Областном консультативно-диагностическом центре (ОКДЦ). МРТ головного мозга выполнялась по стандартным программам в T1, T2, DWI, 3DSPGR, SWAN и перфузии в ASL последовательностях. Большое значение МРТ с контрастным усилением имеет для выявления в послеоперационном периоде признаков рецидива менингиомы. Каждому пациенту все МРТ выполнялись на одном и том же аппарате.

2.4 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение проводилось 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.

2.5 Морфологический и иммуногистохимический методы исследования, метод световой микроскопии

Морфологический и иммуногистохимический этап исследования выполнялись на базе кафедры патологической анатомии и патоморфологического отделения РостГМУ. Гистологическое исследование было традиционным. Иммуногистохимическое исследование выполнено в иммуностейнере Aitostainer Link48 фирмы Dako (Дания). В основной группе выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием антитела к циклину D1. В результате хирургического лечения, 34 пациентам с конвексительными менингиомами основной группы, оперированных в клинике нейрохирургии РостГМУ и РОКБ г. Ростова-на-Дону с 2016 по 2021 годы, интраоперационно получен фрагмент ткани менингиомы, фрагменты замораживали для получения микросрезов, окрашивали их ИГХ реактивом с антителами к белку Циклин-D1 и к индексу пролиферативной активности Ki-67 (либо использовался парафиновый блок из архива). После удаления опухоли и фиксации ее в забуференном растворе формалина в течение 24 часов, изопропиловой автоматизированной проводки в гибридном гистопроцессоре Logos фирмы «Milestone» (Италия), изготавливались гистологические срезы толщиной не более 2,5 мкм на микротоме фирмы Leica (Германия), с последующим окрашиванием гистологических препаратов гематоксилином-эозином.

При выполнении исследования экспрессии белка Циклин-D1, как возможного маркера прогнозирования рецидивов менингиом) использованы парафиновые блоки оперированных с 2010 по 2016 гг. пациентов с конвексительными менингиомами, как при наличии рецидива опухоли, так и в безрецидивных случаях. Из парафиновых блоков изготавливались гистологические срезы толщиной не более 2,5 мкм на микротоме фирмы Leica (Германия), с последующим окрашиванием гистологических препаратов гематоксилином-эозином. После депарафинизации и пробоподготовки тонкий срез помещался на специально подготовленные стекла с адгезивным покрытием. 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 $\times 400$. 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. Световая микроскопия проводилась на микроскопе «Leica 1000 DM», Германия, с фотокамерой разрешением 8 мегапикселей. Учитывая достоверную разницу в экспрессии белка Циклин-D1 для быстрорецидивирующих менингиом и протекающих длительно безрецидивно (свыше 2 лет) нами получен Патент на изобретение (Приложение М).

2.6 Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерных программ «Excel 2007» и «Статистика 7.0». При этом рассчитывали относительные величины, средние величины, стандартную ошибку (SE); достоверность различия сравниваемых показателей считали при $p < 0,05$; устанавливали уровень статистической значимости различий (p-level). Использовали параметрические (Стьюдент) и непараметрические критерии (критерий Манна Уитни, Вилкоксона).

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ И РЕЦИДИВОВ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА МОДЕЛИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

3.1 Изучение влияния различных неблагоприятных факторов на частоту возникновения менингиом головного мозга в условиях Ростовской Области

Заболеваемость первичными опухолями головного и спинного мозга (ОМ) по данным CBTRUS, 2018, составляет 23 случая на 100000 населения в год, а диагноз первичных злокачественных или доброкачественных опухолей головного мозга (ОГМ) в США ежегодно диагностируются у 40 тыс. пациентов (Casjens S. et al., 2020). Средний возраст начала заболевания у пациентов с менингиомами составляет 62 года, с возрастом заболеваемость менингиомами увеличивается, а в возрастной группе 85 лет и старше идет на спад (Сафарова С.А.К. и соавт., 2021). Пятилетняя относительная выживаемость после постановки диагноза для незлокачественных опухолей головного мозга и других опухолей ЦНС составила 91,8%. (Ostrom Q.T. et al., 2022). Однако полноценные онкологические регистры в странах СНГ находятся в стадии создания, поэтому сегодня целесообразно ориентироваться на данные CBTRUS как наиболее полные.

Учитывая, что с успехами нейрохирургии и доброкачественным характером течения большинства ОМ, величина показателя смертности от них существенно ниже заболеваемости – 0,7 – 1,0/100000 населения в возрасте до 40 лет и 9/100000 – в возрасте 40 лет и старше (Балязин-Парфенов И.В. и соавт., 2016; Абдулмуталипов А.М., Абдулвагабов М.А., 2017). Таким образом, статистика однозначно свидетельствует, что диагноз ОМ сегодня является не приговором, а основанием для проведения своевременного полноценного комплекса диагностических и лечебных мероприятий.

Менингиомы головного мозга возникают из клеток паутинной оболочки, встроенных в паутинные ворсинки, в любом месте, чаще всего в своде и

основании черепа, но они также могут располагаться в спинном мозге. Несмотря на то, что они являются одними из распространенных опухолей центральной нервной системы, данные об их эпидемиологии, клинических характеристиках, а также их терапевтическом лечении остаются скудными по сравнению с глиомами. Это в некоторой степени можно объяснить доброкачественным и часто мало-симптом-ным течением. По данным ВОЗ о классификации опухолей центральной нервной системы выделяется 3 гистологические подтипа менингиом головного мозга по инвазии в головной мозг, митотическому циклу, клеточной и ядерной атипии. По классификации 2022 года (Gritsch S. et al., 2022) критерии степени анаплазии могут применяться ко всем подтипам менингиомы, а для постановки диагноза атипичной менингиомы должны соответствовать критериям ЦНС ВОЗ 2-й степени, а для постановки диагноза анапластической (злокачественной) менингиомы должны соответствовать критериям ЦНС ВОЗ 3-й степени. Рецидивы часто встречаются при второй и третьей степени злокачественности. А по данным J. Boettoa, C. Birzub, M. Kalamarides b,c, M. Peyre b,c, M. Sansonb (2022) свыше 20% менингиом имеют атипичные или злокачественные признаки. В соответствии с классификацией ВОЗ неопределенное поведение значительной доли менингиом (более 80%) классифицированы как Grade I.

Доступные ежегодные показатели заболеваемости менингиомами (стандартизованные по полу и возрасту) в зависимости от неопределенности этих параметров варьируются от 50,4 на 100 000 до 70,7 на 100 000 населения. В последние десятилетия в ряде стран наблюдается рост уровня заболеваемости первичными опухолями головного мозга в целом и менингиомами в частности. Например, в США диагноз первичных злокачественных или доброкачественных опухолей головного мозга (ОГМ) ежегодно диагностируются у 40 тыс. пациентов (Casjens S. et al., 2020). Помимо эндогенных факторов риска (пол, этнические группы, аллергические состояния, семейный и личный анамнез, генетические полиморфизмы), предполагается, что некоторые экзогенные факторы риска (ионизирующая радиация, воздействие терапевтического рентгеновского облучения, использование химиотерапии при солидных опухолях и гемобластозах и т.д.)

также играют роль в этиологии возникновения менингиомы, что со временем, вероятно, повлияет на тенденции уровня заболеваемости этой формой опухоли (Бервицкий А.В. и соавт., 2017; Сафарова С.А.К. и соавт., 2022; Gold D. et al., 2003; Baldi I. et al., 2014).

Как известно, причинно-следственная связь была установлена только для ионизирующих излучений, но была выдвинута гипотеза о роли многих других факторов: электромагнитных полей, питания, эпидемий, гормональных и репродуктивных факторов. Учитывая серьезную или даже смертельную потенциальную опасность некоторых менингиом и очевидный рост их заболеваемости, все практикующие врачи, занимающиеся нейроонкологией, сегодня нуждаются в более точной оценке их бремени для здоровья населения и изучения не только их эпидемиологических особенностей.

Учитывая важность этиопатогенетического воздействия экзо- и эндогенных факторов на инициацию развития менингиом нами проведено изучение влияния различных неблагоприятных факторов на частоту возникновения этой опухоли головного мозга в условиях г. Ростова-на-Дону и Ростовской Области, отличающихся возрастным составом и национальными традициями (многонациональной смешанной популяции и населения области) в последние пять лет. Однако статистики по заболеваемости менингиомами и т.д. пока нет.

Из 2056 случаев гистологически верифицированных первичных ОГМ, 1500 (73%) ОГМ были выявлены среди жителей крупных промышленных городов, а 556 (27%) опухолей – среди жителей сельских районов. На территории г. Ростова-на-Дону было зарегистрировано 693 случая первичных ОГМ. В г. Ростове-на-Дону 51,90% всех случаев первичных ОГМ составляют глиальные опухоли с преобладанием глиобластом – 23,54% и астроцитом – 19,74% (Сидоренко Ю.С. и соавт., 2011).

Исходя из вышеизложенного, нами был изучен среднегодовой показатель распространенности менингиом в Ростовской области за изучаемый 5-летний период, с 2016 по 2020 г.г., который составил 3,65 случая на 100 тыс. населения области (среди городских жителей – 4,14 случая на 100 тыс. городского

населения и 3,42 случая на 100 тыс. сельского населения – среди сельских жителей области), в г. Ростове-на-Дону – 7,37 случаев на 100 тыс. населения города. Как видно из таблицы 6, среднегодовой уровень распространенности менингиом в городах области колеблется от 1,17 в Белой Калитве до 7,86 случаев на 100 тыс. населения в г. Новочеркаске. Наиболее высокий (в среднем 7,75% на 100000 населения) он в индустриально развитых городах, составляющих территориально-промышленный комплекс Ростовской области: Ростове-на-Дону, Новочеркаске, Таганроге, Азове и в городе Волгодонске (Таблица 8). Данная территория была признана эпицентром экологического кризиса области с 1996 года (Фролов А.В., Резник Л.А., 1996). В городах, удаленных от промышленного центра области, распространенность менингиом значительно ниже (2,35 на 100000 населения). С целью систематизации полученных данных городов Ростовской области были условно разделены на три группы, по преимущественной дислокации предприятий (угледобывающей, машиностроительной и легкой промышленности), видам транспорта (автомобильный, железнодорожный, водный), по их историческому развитию, чем определяются санитарно-гигиенические характеристики в каждом из них. Градация произведена в соответствии с официальными данными Ростовского областного комитета государственной статистики за исследуемый интервал времени (Таблица 9).

Таблица 8 – Распределение менингиом по городам Ростовской области и среднегодовой уровень их интенсивных показателей заболеваемости за период 2016-2020 гг. (на 100 тыс. населения) ($p < 0,05$)

Города области	Абсолютное число ОГМ	Интенсивный показатель заболеваемости ОГМ
1	2	3
Азов	61	7,50
Батайск	57	5,85
Белая Калитва	11	1,17
Волгодонск	74	3,90
Гуково	25	3,29

Продолжение таблицы 8

1	2	3
Донецк	8	1,46
Зверево	8	2,47
Каменск-Шахтинский	41	4,24
Красный Сулин	15	3,18
Миллерово	5	1,25
Новочеркасск	158	7,86
Новошахтинск	31	2,57
Ростов-на-Дону	684	7,31
Сальск	27	4,19
Таганрог	162	5,60
Шахты	105	4,10
Все города	1472	4,14

Таблица 9 – Среднегодовой интенсивный показатель распространенности менингиом среди городского населения Ростовской области в условных группах городов за период 2016-2020 гг. (на 100 тыс. населения) ($p < 0,05$)

Группы городов	Заболеваемость ОГМ на 100000 населения
Города с многоотраслевой промышленностью (Новочеркасск, Волгодонск, Азов, Ростов-на-Дону, Таганрог)	7,75
Города с угольной промышленностью (Шахты, Красный Сулин, Зверево, Гуково, Донецк, Новошахтинск, Белая Калитва)	2,31
Города с отраслями легкой промышленности (Сальск, Миллерово, Каменск-Шахтинский, Батайск)	2,35

Как видно, распространенность менингиом (на 100 тыс. населения) среди населения 6-ти крупных промышленных городов юго-запада Ростовской области (с неблагоприятной экологической обстановкой на период исследования) и развитой многоотраслевой промышленностью достоверно выше ($p < 0,05$), чем в городах с угольной промышленностью.

При изучении распространенности менингиом на территории самого крупного промышленного города Ростовской области – Ростова-на-Дону, также выявлена ее неоднородность. Распространенность менингиом среди ростовчан колеблется от 3,49 до 11,51 случая на 100 тыс. населения (Таблица 10).

Кировский район города, с высокоэтажной системной застройкой и транспортными магистралями характеризуется прогрессирующим ростом нейро-онкологической патологии, а периферические районы города, в частности, Октябрьский район с более частной застройкой домов с озелененными улицами – стабильностью заболеваемости менингиомами (Таблица 10).

В сельских районах области частота заболеваемости менингиомами колеблется в достаточно широких пределах (от 1,12 до 7,75 случаев на 100 тыс. населения). В районах, находящихся в пределах или около территориально-промышленного комплекса Ростовской области, показатель распространенности менингиом среди сельского населения области значительно выше, чем в районах отдаленных от промышленного комплекса области ($p < 0,05$). Наиболее высокая распространенность менингиом на всей территории области наблюдается в сельских районах, расположенных по руслам рек и берегам открытых водоемов, особенно характеризующихся высоким уровнем их загрязнения. Учитывая использование населением воды из этих водоемов для пищевых и питьевых целей практически без химической очистки (Кушнарев Ф.А. и соавт., 1996) такое совпадение вряд ли можно считать случайным (Таблица 11).

Таблица 10 – Абсолютное число менингиом и среднегодовой интенсивный показатель распространенности менингиом среди жителей административных районов г. Ростова-на-Дону за период 2016-2020 гг. (на 100 тыс. населения) ($p < 0,05$)

Районы города Ростова-на-Дону	Абсолютное число ОГМ	Интенсивный показатель заболеваемости ОГМ
Советский	114	7,47
Железнодорожный	79	8,81
Кировский	75	11,51
Ленинский	69	9,12
Пролетарский	74	5,85
Первомайский	79	5,00
Ворошиловский	144	7,24
Октябрьский	50	3,49
Всего по городу	684	7,31

Согласно данным таблицы 11 в сельских районах Ростовской области в последние годы также наблюдается рост уровня заболеваемости менингиомами (Таблица 11).

Таблица 11 – Среднегодовой показатель распространенности менингиом среди сельского населения Ростовской области в условных группах районов области за период 2016-2020 гг. (на 100 тыс. населения) ($p < 0,05$)

Группы сельских районов	Частота распространения ОГМ (на 100000 населения)
1	2
Зерно-животноводческие районы севера области (Верхнедонской, Шолоховский, Чертковский, Боковский, Кашарский, Тарасовский, Миллютинский, Обливский, Советский, Морозовский)	2,8

Продолжение таблицы 11

1	2
Овцеводческо-зерновые районы востока области (Дубовский, Заветинский, Зимовниковский, Орловский, Пролетарский, Ремонтненский, Волгодонской, Мартыновский)	2,6
Животноводческо-зерновые районы запада области (Куйбышевский, Веселовский, Зерноградский, Егорлыкский, Целинский, Сальский, Песчанокопский)	3,5
Промышленно-сельскохозяйственные районы юго-запада области (Миллеровский, Каменский, Красносулинский, Белокалитвенский, Октябрьский, Тацинский, Цимлянский, Усть-Донецкий, Константиновский, Родионово-Несветайский, Семикаракорский, Багаевский, Кагальницкий, Азовский, Неклиновский, Матвеевокурганский, Аксайский, Мяснековский)	4,6

Однако в 22 районах в период 2016-2020 гг. наблюдается снижение уровня выявляемости менингиом, который объясняется теми же экономическими процессами, происходящими применительно к сельской местности (Приложение И).

В связи с этим мы провели сравнение сельских районов 4-х условных зон Ростовской области, отличающихся друг от друга географическим положением (отношение к территориально-промышленному комплексу) и преимущественным развитием отдельных отраслей сельского хозяйства (Таблица 11). Получилась весьма закономерная картина: распространенность менингиом выше среди жителей сельских районов, находящихся в пределах промышленного комплекса Ростовской области или в непосредственной близости от него. В группах районов, находящихся на значительном расстоянии от территориально-промышленного комплекса области, основой экономики которых являются только отрасли сельского хозяйства (скотоводство, растениеводство и овощеводство), распространенность менингиом заметно снизилась.

Высокий уровень распространенности менингиом отмечается в зонах природных аномалий (в частности по радону) и промышленных аварий (территория, прилегающая к г. Волгодонску).

Как известно, по своему экономическому развитию Ростовская область является индустриально-аграрной территорией. Антропогенные ландшафты области представлены так: сельскохозяйственные – 85%, промышленные – 4%, водные – 4%, лесные – 3%, селитебные – 2%. Наиболее развитые отрасли промышленности – энергетическая, топливная, машиностроительная и пищевая, зерноводство и овощеводство. Определяющая отрасль экономики – машиностроение. На предприятиях выпускается 100% производимых в стране магистральных электровозов и паровых котлов, 76% зерноуборочных комбайнов, 50% производимых в стране культиваторов, 27% парогенераторов, 20% кузнечно-прессового оборудования, 16,5% черных металлов, 13% стальных труб. Область занимает ведущее место в России по тяжелому вертолетостроению и производству навигационных систем для судов (Рисунок 1). Экологическая оценка уровня загрязнения почв произведена в соответствии с «Методическими указаниями по оценке степени опасности загрязнения почв химическими веществами» По степени опасности загрязнения выделены почвы с допустимым, умеренно опасным, опасным и чрезвычайно опасным уровнем загрязнения. В почвах этих населенных пунктов повышено содержание свинца, хрома, цинка, меди, ванадия. Сельскохозяйственные земли с такой степенью загрязнения находятся вокруг г. Ростова-на-Дону, восточнее Новочеркасска, в районе ГРЭС и южнее Красного Сулина. Здесь отмечается содержание выше транслокационного показателя вредности свинца, ванадия, цинка, меди. В этих зонах концентрация свинца в почвах достигает 300-600 мг/кг, цинка – 900-1000, меди – 200-500 мг/кг. Почвенные и земельные ресурсы южных районов Ростовской области испытывают негативное воздействие применения в сельском хозяйстве пестицидов, удобрений, химических и биологических средств.

В связи с вышеизложенным большой научный и клинический интерес представляет не только изучение динамики эпидемиологической картины

менингиом в ЮФО и Ростовской области, но и пути улучшения ранней диагностики менингиом, особенно в регионах экологического бедствия.

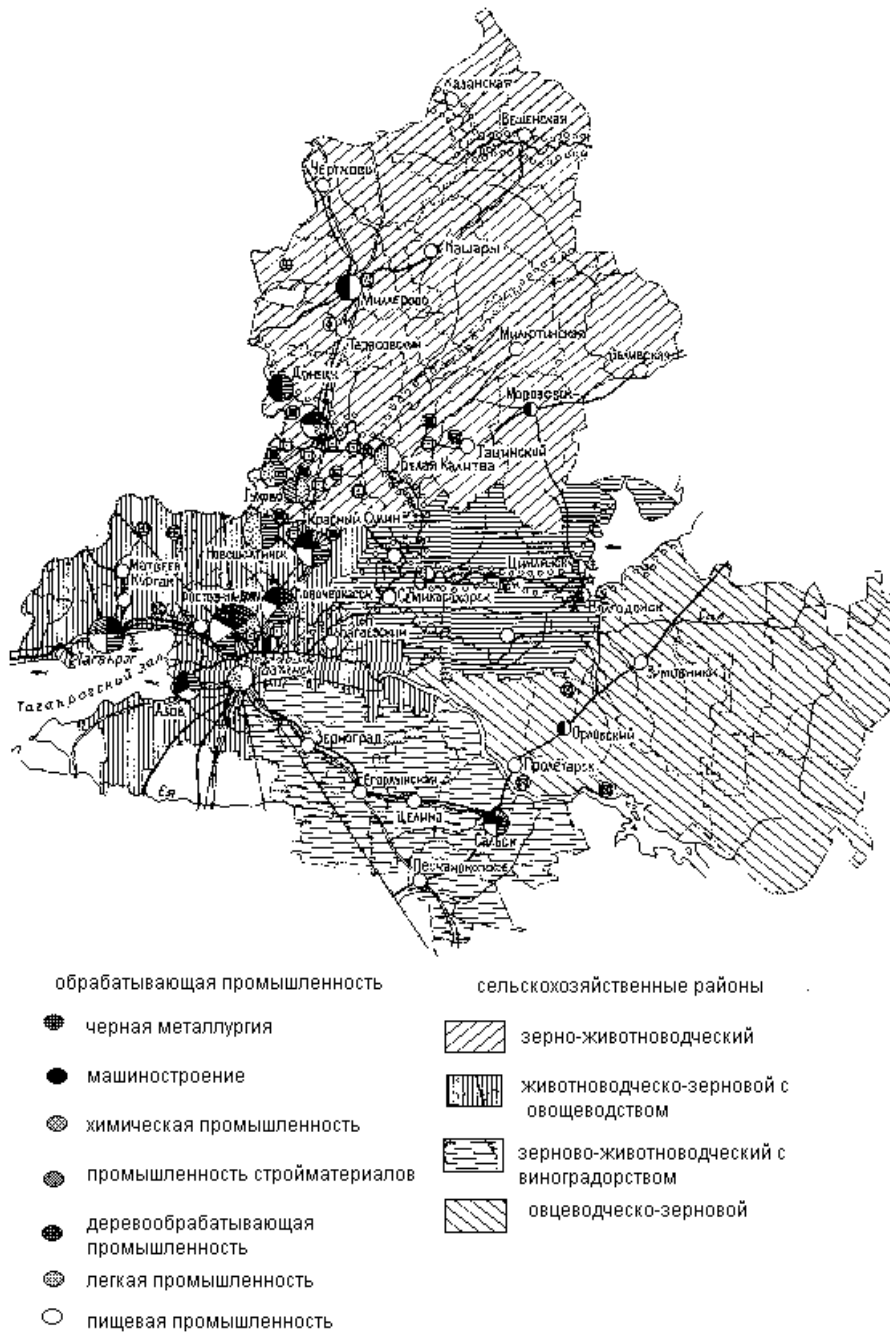


Рисунок 1 – Антропогенные ландшафты области

Учитывая эпидемиологическую картину распространности менингиом в Ростовской области следует предполагать, что она обусловлена экологической

неоднородностью среды обитания, так как она в 3-5 раз выше в городах и сельских районах юго-запада Ростовской области, выше в 3-6 раз в районах, приближенных к водным объектам из-за загрязненности водоемов, а также в ее территориально-промышленном комплексе, чем на остальной территории.

Нами проведен анализ абсолютного числа рецидивов менингиом в основной группе пациентов (n=100) аналитического эпидемиологического исследования в сельских районах Ростовской области (Приложение К).

Полученные абсолютные значения количества рецидивов менингиом в районах Ростовской области показывают, что в районах юго-запада Ростовской области (Матвеево-Курганский от 3 до 4, Родионово-Несветайский от 1 до 3, Неклиновский от 2 до 3, Мясниковский от 3 до 5) и районах с развитой промышленностью (Морозовский от 3 до 5, Миллеровский от 2 до 4, Зерноградский от 2 до 4) в районах, приближенных к Ростовской атомной станции (Цимлянский от 3 до 6, Волгодонской от 4 до 9, Дубовский от 3 до 4), а также в районах, приближенных к водным объектам из-за загрязненности водоемов (Константиновский, Семикаракорский, Кагальницкий, Веселовский, Усть-донецкий) они сохраняются высокими, в отличие от групп районов, находящихся на значительном расстоянии от территориально-промышленного комплекса области, основой экономики которых являются только отрасли сельского хозяйства (скотоводство, растениеводство и овощеводство).

Существующие в настоящее время методы повышения качества оказания помощи больным с менингиомами путем улучшения ранней диагностики новообразований с учетом их патогенетических факторов позволяют выявлять больных с менингиомами на основе появившихся клинических симптомов опухоли, когда размеры самой опухоли уже достаточно большие. Тем не менее, в целях улучшения ранней диагностики ОГМ в каждом конкретном субъекте Российской Федерации необходимо учитывать факторы риска, характерные для конкретной территории.

Анализ данных поступления больных с менингиомами в клинику РостГМУ за период с 2019 по 2020 годы дали возможность косвенно судить о

распространении менингиом на территории Южного Федерального Округа (ЮФО). Большинство случаев заболевания менингиомами приходится на долю Ростовской области (РО) (68,8%) и Краснодарского края (14,7%). Менингиомы диагностировались чаще среди жителей РО (69.6%), на втором месте - граждане Дагестана (11,3%), затем остальные субъекты ЮФО - Адыгея, Калмыкия (по 2 человека - 2.4%).

Полученные данные наводят на мысль о существовании закономерности между загрязнением среды обитания и ростом нейроонкологической патологии.

Именно поэтому эпидемиологическая обстановка в территориях Ростовской области неоднородная и является одним из существенных факторов увеличения заболеваемости менингиомами. В частности, это касается радиационного фона, о чем свидетельствует увеличение количества больных в районах, прилегающих территориально к Ростовской атомной станции. С разрушением Агрехимического комплекса отсутствует надлежащий контроль за неиспользованными химикатами и удобрениями, которые загрязняют почву и попадают в водоемы. Являясь жирорастворимыми, они накапливаются в жирных сортах рыб, что и определяет увеличение заболеваемости менингиомами в районах, расположенных вблизи рек, где население традиционно употребляет в пищу большое количество рыбы.

В данных районах особенно необходимы как раннее выявление больных с менингиомами, так и активная профилактика улучшением экологии среды обитания. Сохраняющаяся неоднородность среды обитания в территориях Ростовской области определяет достаточно высокую заболеваемость менингиомами головного мозга.

На основании проведенного эпидемиологического исследования, возможно, предположить, что климато-географические, демографические, экологические и медико-социальные характеристики изучаемых регионов могут способствовать росту заболеваемости менингиомами головного мозга. С целью углубленного изучения роли вышеописанных факторов в возникновении менингиом среди жителей Ростовской Области нами проведен ретроспективный анализ с помощью специально разработанной анкеты (Приложение А). Избранные признаки отра-

жают не только свою значимость в процессе развития менингиомы, но и характерны для условий и образа жизни населения области. Изучение проводилось опросом двух групп пациентов. Первую (основную) группу составили 100 пациентов с менингиомами головного мозга различной локализации, проживающие на территории Ростовской Области и города Ростова. Все пациенты этой группы проходили лечение в Центре неврологическом РостГМУ и отделении нейрохирургии РОКБ в период с 2017 по 2021 годы. У этих пациентов в 100 % случаев диагноз подтвержден гистологическим исследованием.

Вторую (контрольную) группу составили 120 жителей Ростовской области и города Ростова-на-Дону, 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.

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 – 2018-2021 гг.

Учитывая тот факт, что возраст в онкологии является одним из важнейших и доказательных факторов риска онкозаболеваемости, мы провели оценку репрезентативности основной и контрольной групп, для нивелирования влияния этого фактора на полученные результаты (Таблица 12). При этом мы учитывали, что с возрастом у человека повышается гипоталамическая активность, которая обуславливает риск ожирения, гипертонической болезни, атеросклероза, а также и рост частоты заболеваемости онкопатологией. По мнению ряда исследователей, многие лица не доживают до своего рака.

Таблица 12 – Репрезентативность опытной и контрольной групп по возрасту
($p < 0,05$)

Возраст, в годах	Группа больных менингиомами		Контрольная группа	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
До 40 лет	4	4,0	6	5,0
40-49 лет	26	26,0	39	32,5
50-59 лет	38	38,0	45	37,5
60 и старше	32	32,0	30	25,0
Всего	100	100	120	100

Анализ возрастной структуры (Таблица 12) опрошенных лиц обеих групп показал, что наибольшее число анкетированных в обеих группах практически равнозначно в возрасте старше 40 лет (96,0% и 95,0% соответственно). Процентное соотношение: число больных обеих групп и отдельно показатели возрастной структуры также равнозначны ($p < 0,05$).

3.2 Общая оценка связей медико-социальных признаков у пациентов, опытной и контрольной групп с помощью корреляционного анализа

Анализ полученных данных начат с оценки вклада каждого признака в диагностику менингиом, далее провели сравнительный анализ с достоверностью различия по каждой градации признака. Основной нашей задачей является отбор наиболее значимых признаков и по возможности объединение или сокращение градации в признаках в рамках их совокупного значения. С этой целью мы провели корреляционный анализ парных связей для всего комплекса учтенных медико-социальных показателей (Приложение О).

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 исследуемой и контрольной групп (100 и 120 пациентов соответственно) для прогноза выявления заболеваний менингиомами.

3.3 Прогностические и клинические признаки в группе больных с менингиомами головного мозга

В ходе сравнительного анализа групп больных с менингиомами головного мозга выборку составили 49 пациентов. В результате исследования было испытано 4 решающих правила с использованием различных наборов исследуемых признаков. Лучшим оказалось правило, основанное на 22 признаках и имеющее точность 100,0% (95% доверительный интервал: 79,3%-99,0%), значения которых статистически достоверно и информативно отличались клиничко-anamнестические признаки в группах больных, представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Достоверность и информативность клиничко-anamнестических показателей (49 больных из наиболее репрезентативной выборки)

№	Исследуемые признаки	Достоверность признака	Коэффициент информативности
1	2	3	4
3	37 Родственные отношения	$P < ,001$ х	0,1788
5	39 Болеете ОРЗ	$P < ,001$ х*	0,1254
6	40 Способы лечения	$P < ,001$ х	0,1876
9	43 Перенесенные заболевания	$P = ,018$ х	0,0301
10	44 Жалобы	$P < ,001$ f*	0,6070
11	45 Головные боли чаще и интенсивнее	$P < ,001$ f*	0,6085
12	46 Ежегодные профосмотры	$P < ,001$ х*	0,1154
20	54 Сопутствующая патология	$P < ,001$ х*	0,1054
22	57 Очаговый синдром	$P < ,001$ f	0,7347
23	58 Общемозговой синдром	$P < ,001$ f	0,8994
24	59 Судорожный синдром	$P < ,001$ f	0,0752

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
---	---	---	---

25	60 В анамнезе онкопатология	P < ,001 f	0,0897
26	61 Лечение	P < ,001 f*	0,6257
28	64 Жалобы на сегодня	P < ,001 f*	0,0457
	65 ГРУППА	P < ,001 f	0,8994

Примечание: x – критерий хи-квадрат, f – точный критерий Фишера, * – перед вычислением значения критерия выполнено объединение

Так, согласно таблице 13, клинико-анамнестическими признаками, обладающими наибольшей достоверностью и информативностью для прогноза диагностики заболевания стали: общемозговой синдром, очаговый синдром, головные боли, судорожный синдром. Однако менингиомы малых размеров протекают бессимптомно, а вышеперечисленные симптомы появляются после разрастания опухоли до значительных размеров. Особенности симптоматики менингиомы зависят от ее локализации, что связано с анатомической областью головного мозга, которую она сдавливает: область больших полушарий, пирамида височной кости, верхний сагиттальный синус. При раздражении коры больших полушарий головного мозга развивается судорожный синдром. Но поскольку все вышеперечисленные синдромы появляются при значительных размерах менингиомы, а при малых ее размерах, как правило, не встречаются, решено исключить их из перечня признаков в анкете ранней диагностики.

В ходе многофакторного анализа нами были определены точность, чувствительность, специфичность, а также коэффициенты веса признаков, вошедших в «решающее правило» при диагностике заболевания. Так, показатели чувствительности, специфичности и точности в группе больных составила 100% (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели многофакторного анализа прогноза эффективности

Показатели	Исследуемые критерии		
	Результаты клинической картины заболеваний	Социальные факторы	Комплекс признаков
Чувствительность (Sn), %	100,0	88,0	88,0
Специфичность (Se), %	100,0	54,2	100,0
Положительная прогностическая ценность (PPV), %	100,0	98,9	88,0
Отрицательная прогностическая ценность (NPV), %	100,0	54,8	99,8
Точность (ACC), %	100,0	71,4	93,9

Примечание: КАД – клиничко-анамнестические данные; ИМПД – инструментальные методы предоперационной диагностики

В ходе исследования нами были определены пороговые значения коэффициентов веса «решающих правил», которое равно 0 при клинических факторах (Таблица 23). Результаты проведенного многофакторного анализа легли в основу «Карты индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным» (Приложение Д).

Из таблицы 23 можно сделать выводы о факторах риска развития менингиом, которые вероятнее всего могут быть манифестантами заболевания.

Факторы риска развития менингиом – наличие судорожного синдрома, жалобы на головные боли, наличие общемозгового синдрома, наличие очагового синдрома и другие (Таблица 23).

Для индивидуального прогноза своевременного выявления менингиом среди населения необходимо провести тестирование по данной анкете и сложить весовые коэффициенты с учетом положительного или отрицательного «знака» всех перечисленных признаков.

При сумме коэффициентов больше 0 вероятность выявления менингиом составит 100,0%, при сумме коэффициентов ниже 0 вероятность не заболеть составляет также 100,0%.

Для иллюстрации результатов тестирования выявления риска заболевания менингиомами представлены 2 клинических примера, один из которых - пациент основной группы, а другой - пациент, обратившийся на амбулаторный консультативный прием, где диагноз «менингиома» исключен (Приложение П).

Клинический случай №1: Пациентка А - А-ва Т.М., 47 лет. (23.09.1973 г.р.) (И /б№230984/77), жительница Ростовской Области, Семикаракорского района, г. Семикаракорск, поступила 08.04.2021, с предполагаемым диагнозом менингиома левой теменной области. При тестировании по «Анкетe индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным» получено +1084 балла (т.е. выше порога 0), пациентку направили на дообследование в Центр неврологический, в котором на МРТ был подтвержден предполагаемый диагноз – менингиома левой теменной области. В результате она оперирована по поводу менингиомы 09.04.2021г. - костно-пластическая трепанация черепа в левой теменной области, микрохирургическое удаление опухоли с одномоментным пластическим закрытием хирургического дефекта при помощи сложносоставных ауто-или аллотрансплантатов, г/а №5.677-680 – менинготелиоматозная менингиома.

Клинический случай №2: Пациентка Б - Б-ва Е.В. Возраст: 60 лет, (19.08.1960г.р.), место жительства: г. Ростов-на-Дону, амбулаторная карта №76471973, обратилась на консультацию в поликлинику РостГМУ 14.07.2021г. При тестировании по «Анкетe индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным» было получено (-448) баллов со знаком «минус», то есть, ниже порога 0 (см. Приложение П, Таблицу 30- Результат тестирования пациентов основной и контрольной групп для выявления риска заболевания менингиомами). Проведено дополнительное обследование в Центре неврологическом РостГМУ и (МРТ), патологии не выявлено.

Анализируя данные анкетирования можно сделать выводы о благоприятных и неблагоприятных факторах, которые вероятнее всего могут быть манифестантами заболевания.

Неблагоприятные факторы – наличие судорожного синдрома, жалобы на головные боли, наличие общемозгового синдрома, наличие очагового синдрома и другие.

Благоприятные факторы – отсутствие головных болей, отсутствие судорожного и общемозгового синдромов, отсутствие онкологической патологии, отсутствие заболевания почек и другие.

Для индивидуального прогноза выявления менингиом среди населения необходимо провести тестирование по данной анкете и сложить весовые коэффициенты с учетом знака всех перечисленных признаков.

При сумме коэффициентов больше 0 вероятность выявления Менингиомы составит 100,0%, при сумме коэффициентов ниже 0 вероятность не заболеть составляет также 100,0%.

Таким образом, изучение факторов риска развития менингиом подтвердило важную роль выявленных факторов в этиологии данной нейрохирургической онкопатологии. В результате исследования была получена «Анкета индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным» (Приложение Л) на основе таблицы 23, Приложение Г) удобная для практического применения в скрининговых исследованиях с целью раннего и своевременного выявления одной из сложнейших патологий в нейрохирургической онкологии в рамках ее возможной вторичной профилактики. А в первую очередь, на основании полученных абсолютных значениях количества рецидивов менингиом в районах Ростовской области скрининговые исследования необходимо проводить в районах с развитой промышленностью, в районах Юго-Запада Ростовской области (Матвеево-Курганский, Родионово-Несветайский, Неклиновский, Мясниковский) (Морозовский, Миллеровский, Зерноградский), в районах, приближенных к Ростовской атомной станции (Цимлянский, Волгодонской, Дубовский), а также в районах, приближенных к водным объектам из-за загрязненности водоемов (Константиновский, Семикаракорский, Кагальницкий, Веселовский, Усть-Донецкий). Пациентам с менингиомами, проживающим в вышеназванных районах, в первую очередь требуется

проведение послеоперационного прогнозирования рецидивов менингиом и их интраоперационная профилактика разработанными способами.

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РЕЦИДИВОВ МЕНИНГИОМ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ УДАЛЕННОЙ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ

4.1 Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка Циклин-D1 и индекса пролиферативной активности Ki-67 в ткани менингиомы как фактор прогнозирования послеоперационных рецидивов менингиом

Проблема рецидивирования менингиом остается актуальной и до конца не решенной, несмотря на современные технологии микрохирургического удаления менингиом, значительно снижающие процент послеоперационной летальности и повышающие качество жизни пациентов. В настоящее время необходима разработка способа прогнозирования развития рецидива опухоли.

Учитывая, что в группе ретроспективного и проспективного исследования экспрессии белка Циклина D1 (n=31), безрецидивный период в 12 случаях составил 2 и менее лет, и получена экспрессия белка Циклина D1 - свыше 3% и индекса пролиферации Ki-67 более 4%. В 19 случаях длительность безрецидивного периода больше 2 лет получена экспрессия белка Циклина D1 3% и менее, а индекс пролиферации Ki-67 - менее 4%, продолжены исследования экспрессии белка Циклина D1 3% и индекса пролиферации Ki-67 в основной и контрольной группах.

Распределение наблюдений пациентов с менингиомами по гистологическому типу дано в таблице 15.

Из таблицы видно, что преобладали менинготелиоматозные менингиомы как в основной, так и в контрольной группах, а рабдоидная менингиома была только в основной группе.

Таблица 15 – Распределение пациентов по гистологическому типу менингиом
($p < 0,05$)

Гистологический тип опухоли	основная группа (n=34)		контрольная группа (n=41)	
	Число больных	(%±SE)	Число больных	(%±SE)
Менинготелиоматозная менингиома	22	64,7±1,08%	20	48,8±1,23%
Смешанная (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная) менингиома	3	8,8±1,09%	9	22,0±1,23%
Псаммоматозная менингиома	3	8,8±1,09%	2	4,88±1,28%
Светлоклеточная менингиома	0	0	1	2,44±1,37%
Фиброзная менингиома	1	2,94±1,56%	2	4,88±1,28%
Ангиоматозная менингиома	1	2,94±1,56%	2	4,88±1,28%
Анапластическая менингиома	2	5,88	2	4,88±1,28%
Атипическая менингиома	1	2,94±1,56%	3	7,32±1,24%
Рабдоидная менингиома	1	2,94±1,56%	0	0

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.

На первые сутки послеоперационного периода всем пациентам выполнялось СКТ головного мозга для контроля ложа удаленной опухоли.

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:

1. Отсутствие рецидива менингиомы в основной группе в течение времени наблюдения до 3 лет;
2. Регресс неврологических нарушений;
3. Улучшение качества жизни.

Для изучения эффективности предложенного нами метода повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом в основной группе больных изучены результаты 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 неизменной визуально ТМО.

Материалы морфологических изменений, выявленных гистологическим исследованием резецированной вокруг зоны роста опухоли твердой мозговой оболочки, представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Морфологические изменения в резецированной вокруг зоны роста опухоли твердой мозговой оболочки. ($p < 0,05$)

Морфологические изменения в ТМО	Гистологический тип менингиомы	Количество случаев	Экспрессия белка Циклин-D1
1	2	3	4
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы	Менинготелиоматозная менингиома	17	<3%
	Смешанная менингиома (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная)	2	
	Фиброзная менингиома	1	

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы. В просветах единичных кровеносных сосудов – опухолевые тромбы, представленные скоплениями опухолевых клеток	Смешанная менингиома (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная)	1	>3%
	Менинготелиоматозная менингиома	7	
	Анапластическая менингиома	2	
	Рабдоидная менингиома	1	
	Ангиоматозная менингиома	1	
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы	Атипическая менингиома	1	<3%
	Псаммоматозная менингиома	1	

Проведено иммуногистохимическое исследование препаратов парафиновых блоков интраоперационного материала у основной группы (n=34). Интраоперационно полученный фрагмент ткани менингиомы замораживали для получения микросрезов, окрашивали их ИГХ реактивом с антителами к белку Циклин-D1 и исследовали пролиферативную активность (Ki-67) (либо использовался парафиновый блок из архива). После удаления опухоли и фиксации ее в забуференном растворе формалина в течение 24 часов, изопропиловой автоматизированной проводки в гибридном гистопроцессоре Logos фирмы «Milestone» (Италия), изготавливались гистологические срезы толщиной не более 2,5 мкм на микротоме фирмы Leica (Германия), с последующим окрашиванием гистологических препаратов гематоксилином-эозином. Иммуногистохимический этап исследования выполнялся в иммуностейнере Aitostainer Link48 фирмы Dako

(Дания). Выполнялось иммуногистохимическое исследование с использованием антитела к циклину D1 (n=34). После депарафинизации и пробоподготовки тонкий срез помещался на специально подготовленные стекла с адгезивным покрытием. После завершения иммуногистохимического этапа исследования с помощью светового микроскопа фирмы Leica DM1000 с фотокамерой (Германия) проводился количественный подсчет числа 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.

При иммуногистохимических исследованиях в основной группе пациентов с менингиомами (n=34) была выявлена диффузная ядерная экспрессия белка Циклин-D1 в 50% опухолевых клеток в структурах менинготелиоматозной менингиомы (ИГХ с использованием антител к Циклину-D1, (x100).

В контрольной группе пациентов (n=41) с длительностью безрецидивного периода 3 и более лет диффузная ядерная экспрессия белка Циклин-D1 не превышала 3%. В то же время выявлена незначительная ядерная экспрессия индекса пролиферативной активности Ki-67 в пределах 3% ядер клеток (ИГХ реакция с антителами к Ki-67).

Выявленные при гистологическом исследовании резецированной вокруг зоны роста опухоли твердой мозговой оболочки морфологические изменения представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Результаты анализа взаимосвязи между морфологическими изменениями в резецированной вокруг зоны роста опухоли твердой мозговой оболочке и экспрессия белка Циклин-D1 ($p < 0,01$)

Морфологические изменения в ТМО	Гистологический тип менингиомы	Число случаев	Экспрессия белка Циклин-D1
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы	Менинготелиоматозная менингиома	17	<3%
	Смешанная менингиома (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная)	2	
	Фиброзная менингиома	1	
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы. В просветах единичных кровеносных сосудов – опухолевые тромбы, представленные скоплениями опухолевых клеток	Смешанная менингиома (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная)	1	>3%
	Менинготелиоматозная менингиома	7	
	Анапластическая менингиома	2	
	Рабдоидная менингиома	1	
	Ангиоматозная менингиома	1	
	Атипическая менингиома	1	
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы	Псаммоматозная менингиома	1	<3%

Приводим клинические примеры и иллюстрации.

Клинический пример 1, взятый из архива рецидивных менингиом (Приложение Е) Больная С-ва, 49 лет, Ж (И/б С № 153611, от 15.09.2017 г.) за период с 2013 по 2017 четырежды оперирована (29.10.2013 г., 04.07.2015 г., 15.08.16 г., 15.09.17 г.) по поводу менинготелиоматозной менингиомы левой лобной области. Впервые в 2013 году обратилась к неврологу с жалобами на подергивание левой руки и ноги, сильную шаткость при ходьбе. Из анамнеза заболевания: с марта 2013 года начала отмечать сильную шаткость при ходьбе, при МРТ головного мозга с контрастным усилением 01.07.13 г.: выявлена МР-картина менингиомы правой лобно-теменной области 3,0x3,5x2,5 см. В сентябре 2013 года начала отмечать непроизвольные подергивания левой верхней и нижней конечностей. Консультирована нейрохирургом РостГМУ, госпитализирована для хирургического лечения. Анамнез жизни: Первичный гипотиреоз, принимает L-тироксин 75 мкг. 1 раз в день, утром. Оперирована 29.10.2013 г – костно-пластическая трепанация черепа в правой лобно-теменной области, микрохирургическое радикальное удаление опухоли, гистологическое заключение Г/а № 95299-315- от 29.10.2013 г. – менинготелиоматозная менингиома (Рисунок 2).

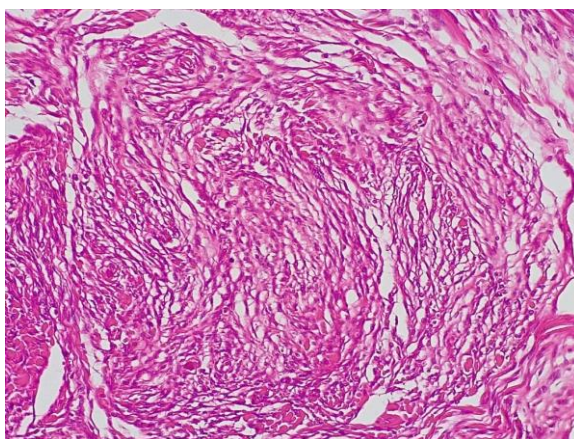


Рисунок 2 – Больная С-ва, 49 лет, И/б С № 153611 от 15.09.2017 г., Гистологический микропрепарат из архива (после первого удаления менингиомы) от 29.10.2013 № 95299-315. (Менинготелиоматозная менингиома. Окраска гематоксилином-эозином. x100

Ежегодно до 2014 года выполнялась контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением, исключая рецидив менингиомы. С конца апреля 2015 года пациентка стала страдать головными болями. Обратилась в РостГМУ, выполнила МРТ головного мозга 01.07.2015 г. МР картина внемозгового объемного образования правой лобно-теменной области. 02.07.2015 г. госпитализирована в РостГМУ и 06.07.2015г. – по поводу рецидива менингиомы – повторная костно-пластическая трепанация черепа в правой лобно-теменной области, удаление опухоли, гистологическое заключение Г/а № -78634-40/15 от 06.07.2015 г. менинготелиоматозная менингиома. Выписана 20.07.2015г. на 14 сутки послеоперационного периода, швы сняты, заживление первичное. При выписке – регресс общемозгового и эписиндрома. Назначена амбулаторно противосудорожная монотерапия. С начала июля 2016 года пациентку стали опять беспокоить головные боли, а 21.07.2016г. на фоне продолжающейся противосудорожной монотерапии был зарегистрирован эпизод потери сознания, длительностью до 40 секунд. Выполнила МРТ головного мозга с контрастированием 22.07.2016г. - МР картина внемозгового объемного образования правой лобно-теменной области размерами 2,5x3,0x2,5 см, обратилась в РостГМУ, госпитализирована 11.08.2016 г. и 15.08.16 г.- костно-пластическая трепанация черепа в правой лобно-теменной области, радикальное удаление опухоли, гистологическое заключение № Г/а № 88829-34/16 от 15.08.16 менинготелиоматозная менингиома. Выписана на 11 сутки послеоперационного периода 26.08.2016 г., швы сняты, заживление первичное. При выписке также имели место регресс общемозгового и эписиндрома. До 07.09.2017г. жалоб не предъявляла, продолжала прием противосудорожной монотерапии. С 07.09.2017г. внезапно развился эпизод потери сознания, длительностью до 1 минуты. 08.09.2017г. выполнена МРТ головного мозга - МР картина внемозгового объемного образования правой лобно-теменной области размерами 2,2x2,0x1,8 см с инвазией в кость. Обратилась в РостГМУ, госпитализирована в Центр неврологический, где 15.09.17г. – резекционная краниотомия в правой лобно-теменной области, радикальное удаление опухоли. Гистологическое заключение № Г/а № 87837-

42/17- от 15.09.17 менинготелиоматозная менингиома с участками повышенной клеточности. Из образцов парафиновых блоков получены микропрепараты, окрашенные антителами к белку Циклин-D1, на которых выявлена экспрессия свыше 7% (Рисунок 2, 3, 4, 5). Таким образом, данный клинический пример подтверждает значимость ИГХ исследования экспрессии белка Циклин-D1 как фактора прогноза рецидива опухоли.

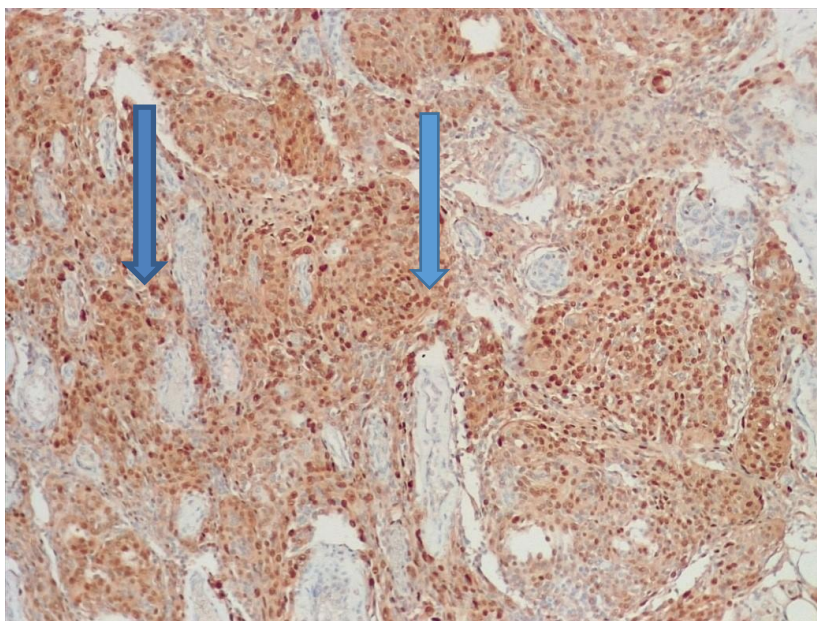


Рисунок 3 – Гистологический микропрепарат. Больная С-ва, 49 лет, Ж (И/б С № 153611 от 15.09.2017 г. Менинготелиоматозная менингиома: выраженная ядерная экспрессия белка циклина D1 в опухолевых клетках (указано стрелкой). ИГХ с антителами к циклину D1. x100

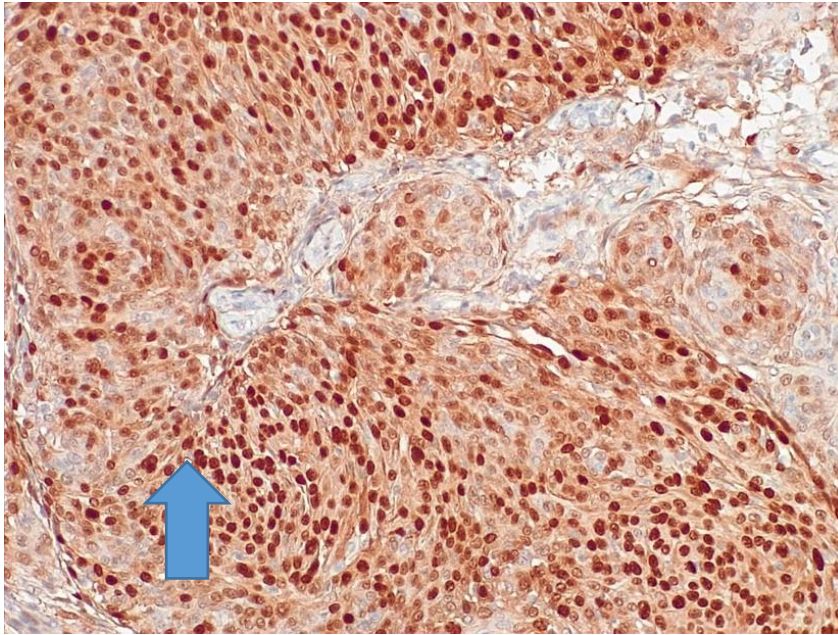


Рисунок 4 – Гистологический микропрепарат. Больная С-ва, 49 лет, Ж (И/б С № 153611 от 15.09.2017г. Менинготелиоматозная менингиома: при иммуногистохимическом исследовании выявлена выраженная ядерная экспрессия Циклина D1 в опухолевых клетках (указано стрелкой). ИГХ с антителами к Циклину-D1. x200.

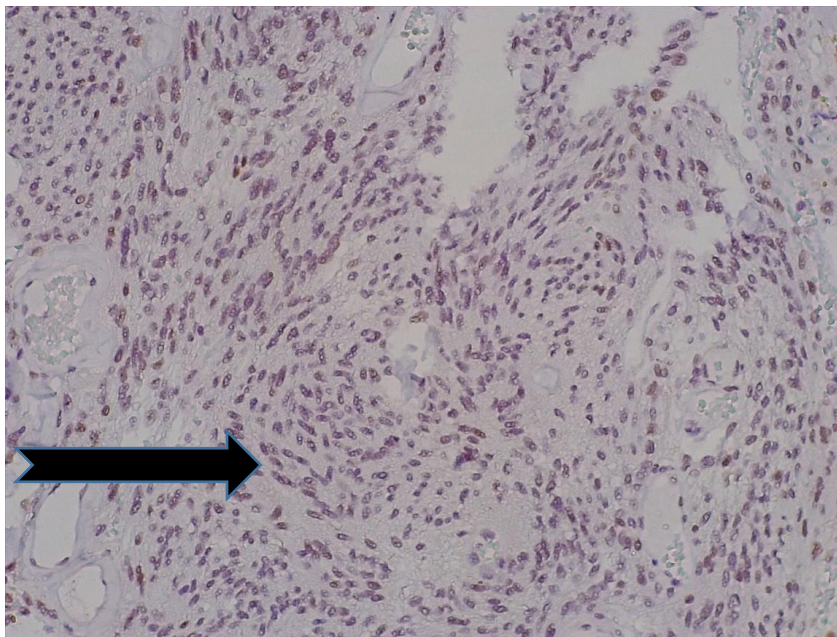


Рисунок 5 – Больная С-ва, 49 лет, Ж (И/б С № 153611 от 15.09.2017 г. Менинготелиоматозная менингиома: яркая ядерная экспрессия белка Ki-67 в единичных клетках опухоли (указано стрелкой). ИГХ реакция с Ki-67.x100.

Клинический пример 2. Больная Б-ла, 72 года, 28.05.1948 г.р., И/б№212118 (Приложение Е). Впервые поступила 08.10.2007 года в клинику нейрохирургии РостГМУ с жалобами на головные боли распирающего характера, тошноту, снижение зрения на левый глаз, слабость в правой половине тела. Считает себя больной с июня 2007 года, когда впервые появились головные боли и снижение зрения на левый глаз, позже стала нарастать слабость в правых конечностях. Объективно: острота зрения OD - 1,0, OS - 0,2. Поля зрения и глазное дно без изменений. Легкий правосторонний гемипарез, отмечается эйфория. 09.10.2007 Выполнена МРТ головного мозга с контрастированием – МР картина внемозгового объемного образования большого крыла клиновидной кости слева 5,3x4,5x4,0 см с четкими границами, распространяющийся медиально до внутренней сонной артерии. Срединные структуры смещены вправо на 10 мм. 10.10.2007 г. впервые оперирована – из лобно-птерионально-височного доступа произведено радикальное удаление опухоли с резекцией крыльев клиновидной кости с наклоненным отростком. В послеоперационном периоде пирамидная симптоматика регрессировала на 7 сутки. Пациентка выписана на 12 сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии, швы сняты, заживление первичное. Гистологическое исследование №3846-49 менингиома, преимущественно фибропластическая, местами менинготелиоматозная. Ежегодно выполнялась МРТ головного мозга с контрастированием, исключавшая наличие рецидива опухоли. До 2019 года жалоб не предъявляла, в 2019 году появились упорные головные боли, на МРТ от 07.05.19г. - выявлена менингиома 3,2x2,1x3,7 см (13 лет безрецидивный период). Жалобы нарастали, на МРТ с контрастированием от 25.06.20 г. обнаружена менингиома рецидив 4.4x3.3x4.4. см, госпитализирована в РостГМУ для оперативного лечения. Дата поступления: 13.07.20г. с диагнозом: рецидив менингиомы крыла основной кости слева. Оперирована (дата последней операции 13.07.2020 г.) Костно-пластическая трепанация черепа в левой лобно-височно-птериональной области, микрохирургическое удаление менингиомы большого и малого крыльев основной кости. При гистологическом исследовании от 13.07.20г. № 6322– 6331: менинготелиоматозная менингиома.

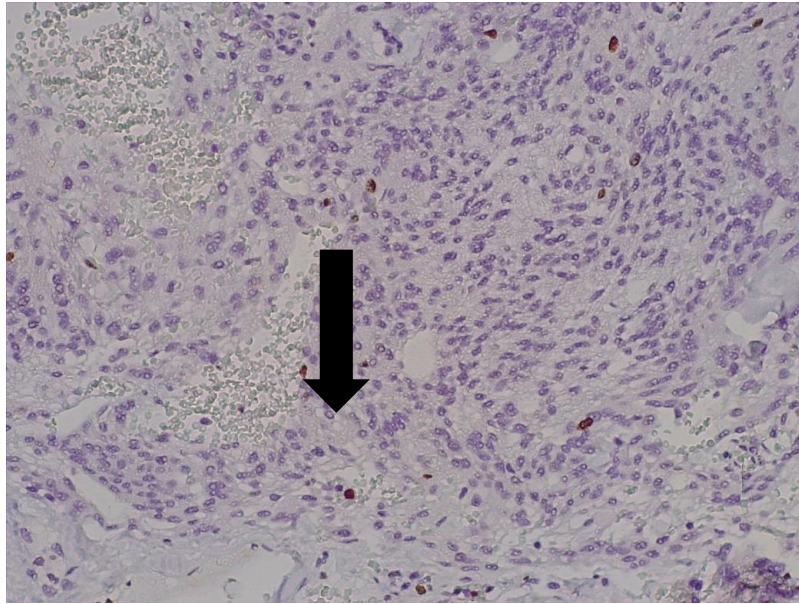


Рисунок 6 – Больная Б-ла, 72 года, 28.05.1948г.р., 2020 г. (И/б№212118), гистологическое заключение от 13.07.20г. № 6322– 6331: менинготелиоматозная менингиома. При иммуногистохимическом исследовании выявлена незначительная ядерная экспрессия белков Циклин-D1 и Ki-67 (указано стрелкой)

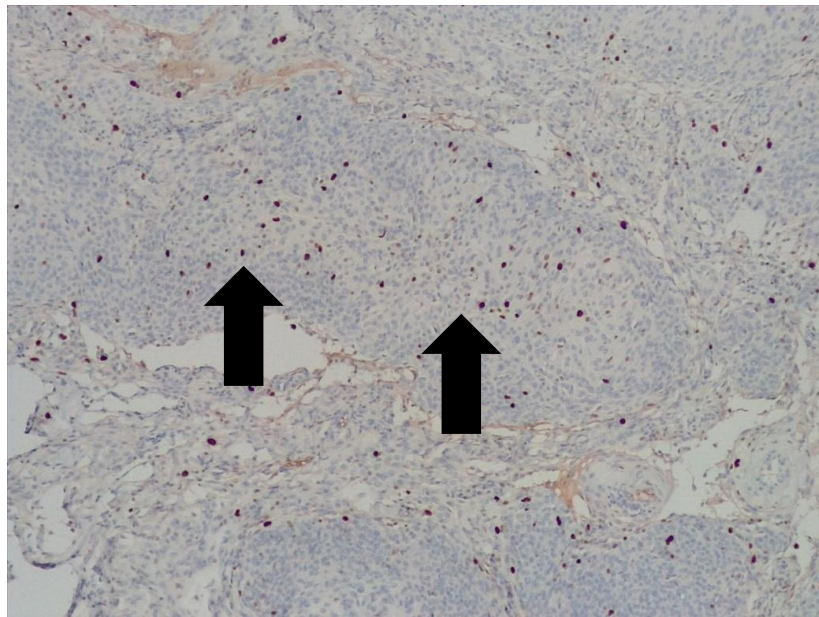


Рисунок 7 – Б-ная Б-ла, 72 года, 28.05.1948 г.р.,2020 г., И/б№212118, гистологическое заключение от 13.07.20 г. № 6322– 6331: менинготелиоматозная менингиома. При иммуногистохимическом исследовании ядерная экспрессия белка Ki-67 менее 4% в отдельных клетках опухоли (указано стрелкой). ИГХ реакция с Ki-67.x100

Полученные результаты свидетельствуют о выявлении еще одного фактора прогнозирования рецидивов менингиом - диффузной ядерной экспрессии белка Циклин-D1 ($p < 0,05$). При наличии диффузной ядерной экспрессии белка Циклин-D1 менее 3% можно прогнозировать безрецидивное течение менингиомы. При экспрессии белка Циклин-D1 свыше 3% прогнозируется рецидивное течение менингиомы. При сочетании высокой экспрессии белка Циклин-D1 (свыше 3%) и экспрессии индекса пролиферации Ki-67 менее 4% были рецидивы менингиомы спустя 2,5-3 года после ее удаления, а в случаях, когда экспрессия белка Циклин-D1 свыше 3% и экспрессия индекса пролиферации Ki-67 свыше 4% - рецидивы наблюдались от 8 месяцев до 3 лет с момента удаления опухоли.

Получен патент на изобретение № 2689795 2018 г. «Способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период». Способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период, заключающийся в том, что во время операции по удалению менингиомы получают фрагмент ткани опухоли, замораживают ткани опухоли, получают микросрезы, окрашивают их иммуногистохимическим реактивом с антителами к белку Циклин-D1, микроскопируют и проводят иммуногистохимическое исследование для определения экспрессии белка Циклин-D1, выраженного в процентах. При экспрессии белка Циклин-D1 более 3% ядер клеток в менингиоме прогнозируют высокую вероятность ее рецидива, а при наличии диффузной ядерной экспрессии белка Циклин-D1 не более 3% прогнозируют безрецидивное течение менингиомы (Приложение М).

4.2 Морфологические изменения удаленной твердой мозговой оболочки при использовании метода повышенной радикальности удаления опухоли

Для изучения эффективности метода повышенной радикальности удаления 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, 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 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 (Рисунки 12, 13). Количество полей, в которых встречаются фрагменты очагового ангиоматоза и участки 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 обнаруженное 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. В таблице 18 представлены результаты выявления количества полей очагового ангиоматоза и участков менингиомы на разном расстоянии от зоны роста опухоли в основной группе.

Таблица 18 – Результаты выявления числа полей очагового ангиоматоза и участков фокусов менингиом на разном расстоянии от зоны роста опухоли (n=34),
($p < 0,01$)

Показатель	Расстояние от зоны роста менингиомы			
	До 1,0 см	1,0-2,0 см	2,0-2,5 см	2,5-3,0 см
Число полей с участками очагового ангиоматоза и фокусами менингиомы	50-80	30-35	6-10	0

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 ($p < 0,01$)

В качестве иллюстраций рассмотрим микропрепараты фрагментов визуально неизменной твердой мозговой оболочки, взятых на разном расстоянии от зоны роста менингиомы (Клинический пример 3).

Клинический пример 3. Пациентка С-ко Л.И., 65 лет (И/б№7676/541) (Приложение Ж). При радиусе иссечения ТМО до 1 см в визуально неизменной ТМО при увеличении 100х выявлены участки менингиотелиоматозной менингиомы G1, вокруг которых видны фрагменты ангиоматоза (Рисунок 8), а также участки микроинвазии менингиомы в ТМО (Рисунок 9).

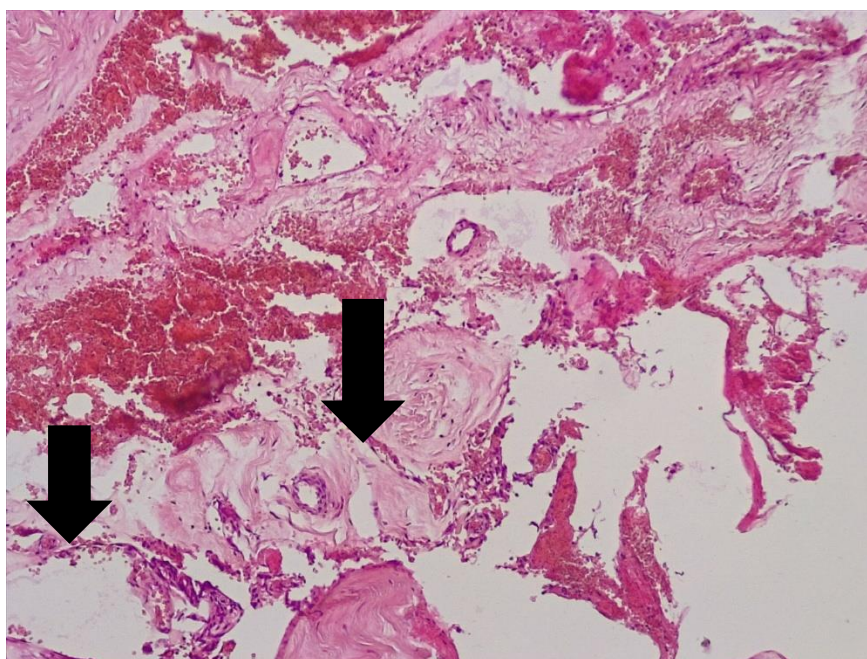


Рисунок 8 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018 г. (И/б№7676/541). Менингиома левой теменной области. Участки менинготелиоматозной менингиомы G1 среди фрагментов ангиоматоза вокруг опухоли (не более 1 см от края опухоли) указано стрелкой. Гематоксилин-эозин. x100.

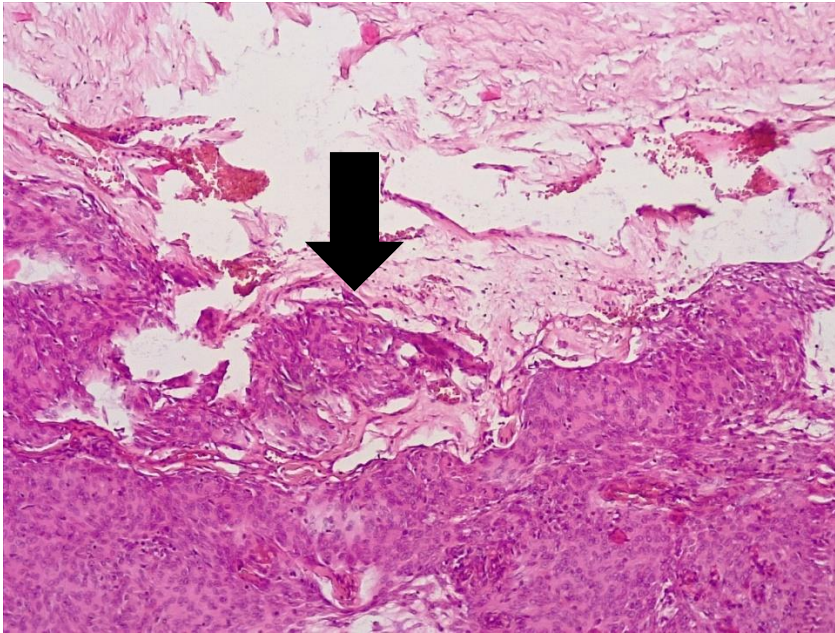


Рисунок 9 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018г. (И/б№7676/541). Менингиома левой теменной области. Микроинвазия менинготелиоматозной менингиомы G2 в твердую мозговую оболочку (не более 1 см от края опухоли) (указано стрелкой). Гематоксилин-эозин. x100.

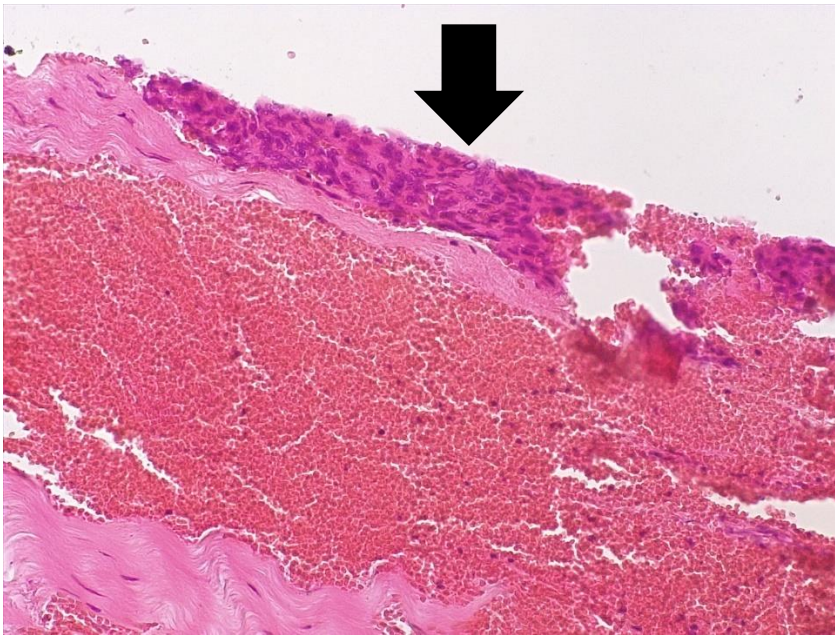


Рисунок 10 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018г. (И/б№7676/541). Менингиома левой теменной области. Участки менинготелиоматозной менингиомы G2 на расстоянии от 1,0 до 2,0 см от края опухоли с кровоизлиянием (указано стрелкой). Гематоксилин-эозин. x200

На расстоянии от 1,0 до 2,0 см от зоны роста менингиомы при микроскопии выявлены участки менинготелиоматозной менингиомы G2 с кровоизлиянием. Гематоксилин-эозин.х 200 (Рисунок 15,16).

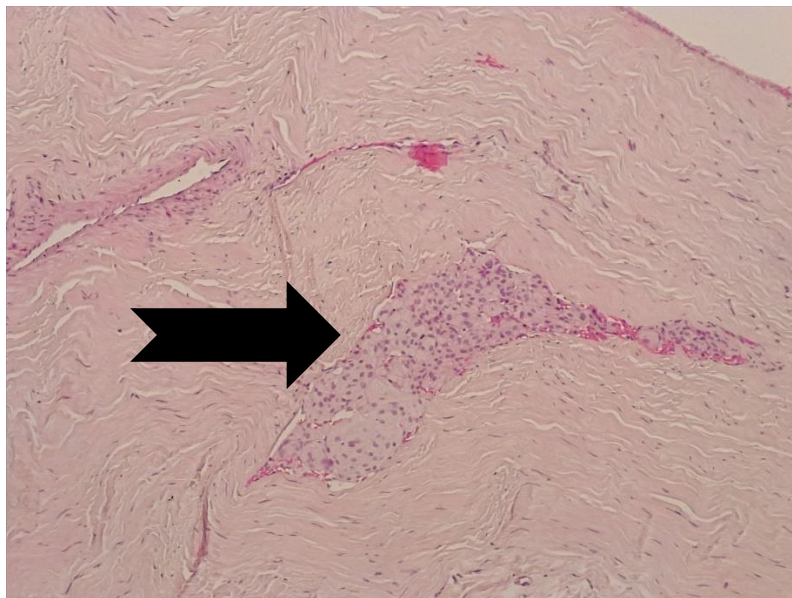


Рисунок 11 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018г. (И/б№7676/541). Менингиома левой теменной области. Участки менинготелиоматозной менингиомы G1 в строме твердой мозговой оболочки на расстоянии 2 см от зоны роста менингиомы (указано стрелкой). Гематоксилин-эозин.х100

На расстоянии 2,5 см и от 2,5 до 3,0 см от края зоны роста менингиомы в твердой мозговой оболочке участки менинготелиоматозной менингиомы и фрагменты очагового ангиоматоза не выявлены (Рисунки 17,18). Число полей, в которых встречаются фрагменты очагового ангиоматоза и фокусы менингиомы на расстоянии до 1,0 см от зоны роста менингиомы, достигает 80-100, на расстоянии от 1,0 до 2,0 см от зоны роста менингиомы обнаруженное 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 фокусы менингиомы не наблюдались. Все изложенное легло в основу Патента РФ №2756868 «Способ профилактики рецидивов менингиом» 2019 г. (Приложение Н)

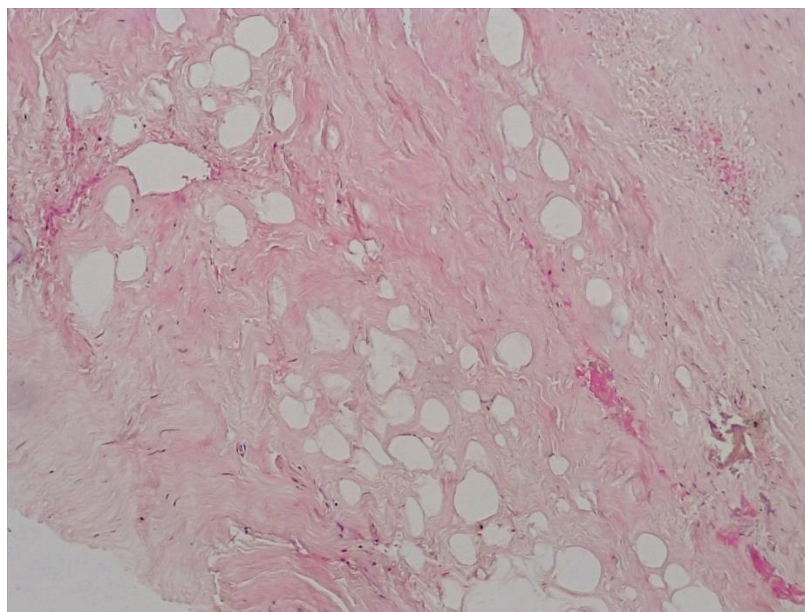


Рисунок 12 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018 г. (И/б№7676/541). Менингиома левой теменной области. Твердая мозговая оболочка на расстоянии 2,5 см от локализации менингиомы. фокусы менинготелиоматозной менингиомы и участки очагового ангиоматоза не выявлены. Гематоксилин-эозин. x100

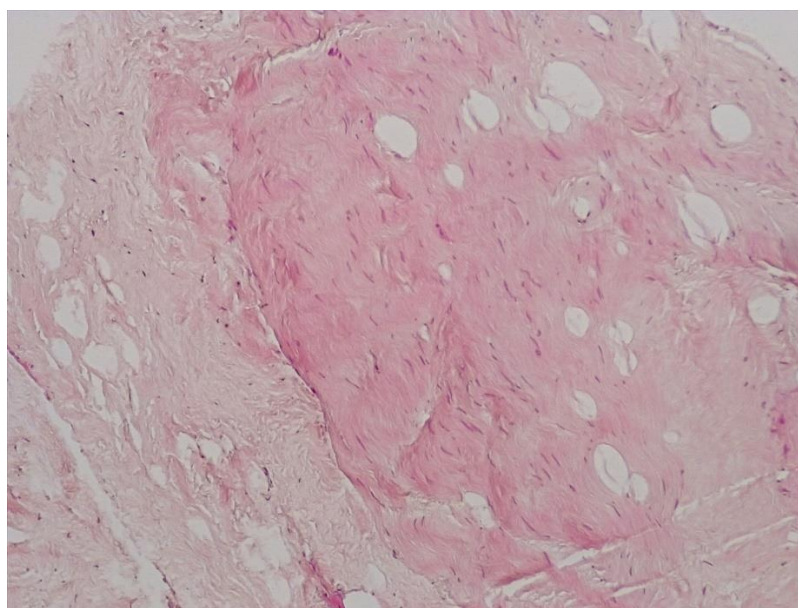


Рисунок 13 - Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018 г. (И/б№7676/541). Менингиома левой теменной области. Неизменная твердая мозговая оболочка, иссеченная вокруг зоны роста менингиомы на расстоянии 2,5-3,0 см. фокусы менинготелиоматозной менингиомы и участки очагового ангиоматоза не выявлены, окраска Гематоксилин-эозин.x100

Результаты гистологического исследования резецированной вокруг зоны роста опухоли твердой мозговой оболочки представлены в таблице 19.

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.

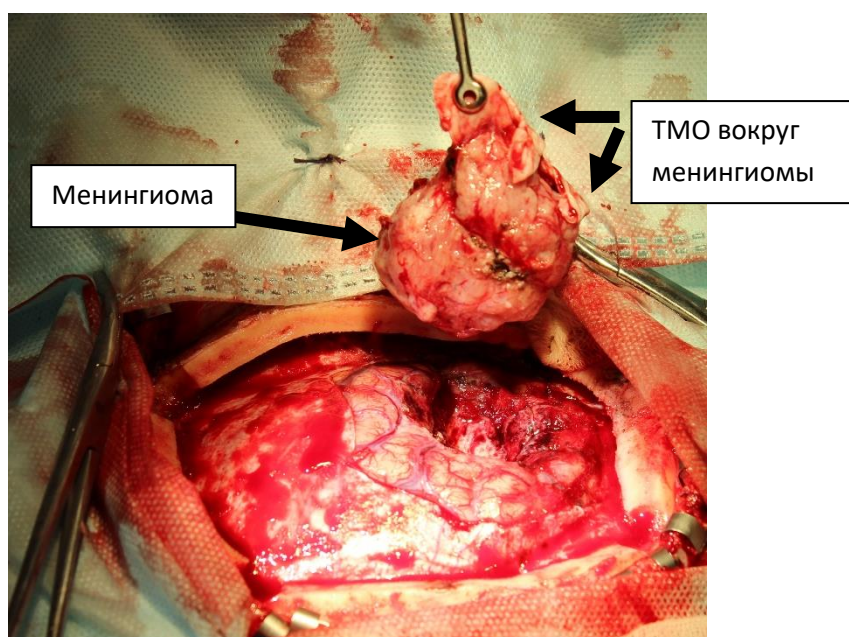


Рисунок 14 – Пациентка С-ко Л.И., 62 года (И/б№7676/541 2018). Иссечение ТМО вокруг зоны роста менингиомы в радиусе 2,5 см.

Таблица 19 – Анализ результатов гистологического исследования иссеченной твердой мозговой оболочки, экспрессии белка Циклин-D1, индекса пролиферации Ki-67 в менингиомах основной группы (n=34)

Морфологические изменения в ТМО	Гистологический тип менингиомы	Число случаев	Экспрессия белка Циклин-D1	Ki-67	Рецидив через 1 год	Рецидив через 2 года	Рецидив через 3 года
1	2	3	4	5	6	7	8
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы	Менинготелиоматозная менингиома	17	<3%	<10%	Нет	Нет	Нет
	Смешанная менингиома (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная)	2	>3%	<15%	Нет	Нет	Нет
	Фиброзная менингиома	1	<3%	<10%	Нет	Нет	Нет
	Псаммоматозная менингиома	1	<3%	<10%	Нет	Нет	Нет

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6	7	8
Очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы. В просветах единичных кровеносных сосудов – опухолевые тромбы, представленные скоплениями опухолевых клеток	Смешанная менингиома (менинготелиоматозная, ангиоматозная, светлоклеточная)	1	>3%	<15%	Нет	Нет	Нет
	Менинготелиоматозная менингиома	1	<3%	<10%	Нет	Нет	Нет
	Анапластическая менингиома	6	>3%	<15%	Нет	Нет	Нет
	Рабдоидная менингиома	2	>3%	<15%	Нет	Нет	Нет
	Ангиоматозная менингиома	1	>3%	<15%	Нет	Нет	Да
	Атипическая менингиома	1	>3%	>15%	Нет	Нет	Да

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 ($p < 0,01$).

Гистологическое исследование твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли показало, что в твердой мозговой оболочке вокруг опухоли выявлен очаговый ангиоматоз, отек стромы (рисунок 20, окраска гематоксилин-эозин. X100) и обтурирующие опухолевые тромбы менинготелиоматозной менингиомы (Рисунок 16), но на удалении от зоны роста опухоли также выявлен очаговый ангиоматоз (Рисунок 17), в просветах сосудов твердой мозговой оболочки (Рисунок 18) - обтурирующие опухолевые тромбы менинготелиоматозной менингиомы (Рисунок 17, 18), окраска гематоксилин-эозин, x100), либо ангиоматоз в сочетании с единичными обтурирующими опухолевыми тромбами менинготелиоматозной менингиомы в просветах сосудов (Рисунок 18, окраска гематоксилин-эозин, x100), что может стать субстратом для рецидива менингиомы.

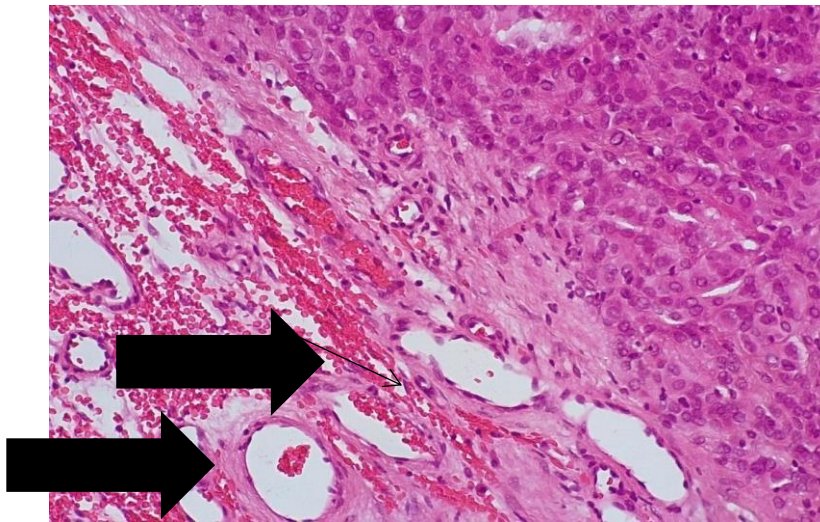


Рисунок 15 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018 г. (И/б№7676/541), Менингиома левой теменной области. Удаление первичной опухоли с фрагментом твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы. Гистологическое заключение № 18726-737 менинготелиоматозная менингиома. В твердой мозговой оболочке вокруг опухоли выявлен очаговый ангиоматоз (указано стрелкой), отек стромы, окраска гематоксилином-эозином, x100

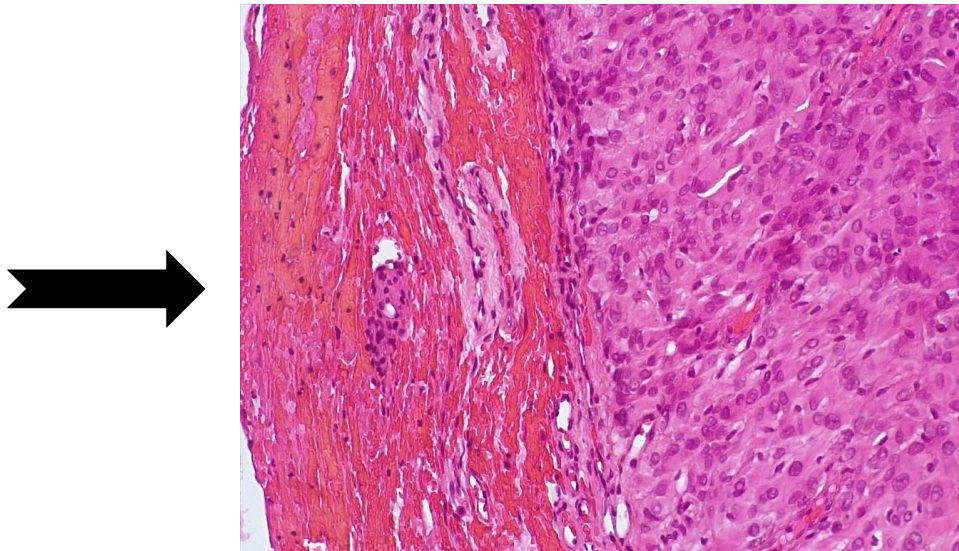


Рисунок 16 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018 г. (И/б№7676/541), Менингиома левой теменной области. Гистологическое заключение № 18726-737 менинготелиоматозная менингиома. Удаление первичной опухоли с фрагментом твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы. В исследуемой твердой мозговой оболочке видны обтурирующие опухолевые тромбы менинготелиоматозной менингиомы (указано стрелкой), окраска гематоксилином-эозином, x100

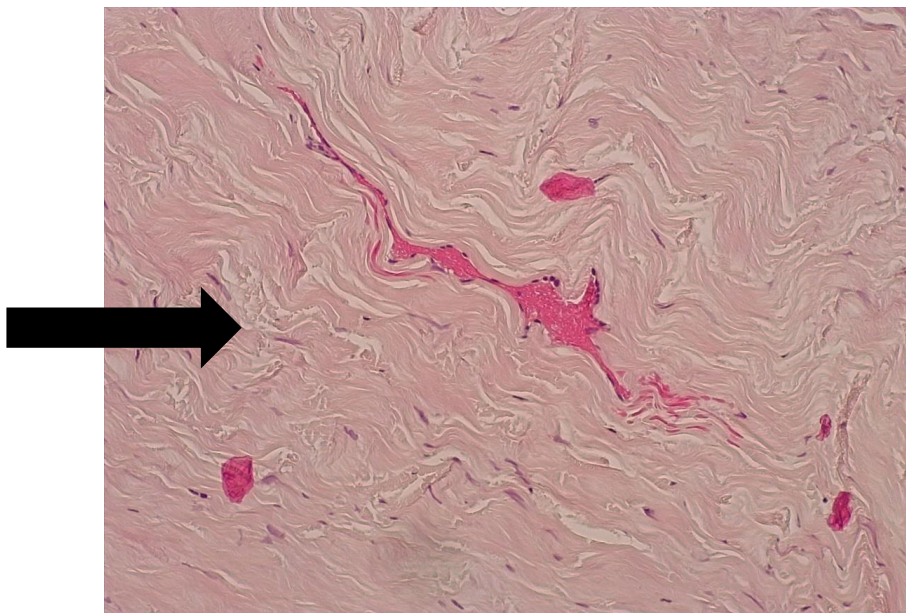


Рисунок 17 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018г. (И/б№7676/541), Менингиома левой теменной области. Гистологическое заключение № 18726-737 менинготелиоматозная менингиома. Удаление первичной опухоли с фрагментом твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы. На удалении от зоны роста опухоли на 1,0 см также выявлен очаговый ангиоматоз (указано стрелкой), окраска гематоксилином-эозином, x100

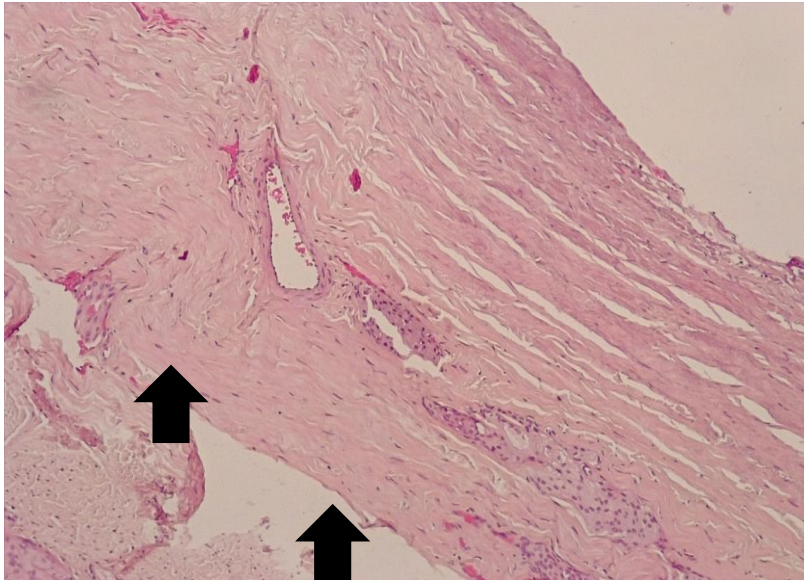


Рисунок 18 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018г. (И/б№7676/541), Менингиома левой теменной области. Гистологическое заключение № 18726-737 менинготелиоматозная менингиома. Удаление первичной опухоли с фрагментом твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы. В просветах сосудов твердой мозговой оболочки - обтурирующие опухолевые тромбы менинготелиоматозной менингиомы (указано стрелкой), окраска гематоксилином-эозином, x100

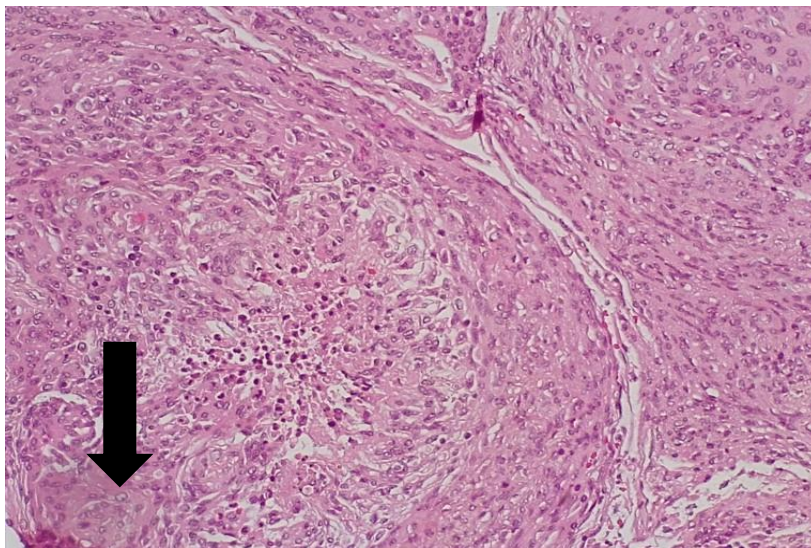


Рисунок 19 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018г. (И/б№7676/541), Менингиома левой теменной области. Гистологическое заключение № 18726-737 менинготелиоматозная менингиома. Удаление первичной опухоли с фрагментом твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы. В твердой мозговой оболочке - ангиоматоз в сочетании с единичными обтурирующими опухолевыми тромбами менинготелиоматозной менингиомы в просветах сосудов (указано стрелкой), окраска гематоксилин-эозин, x100

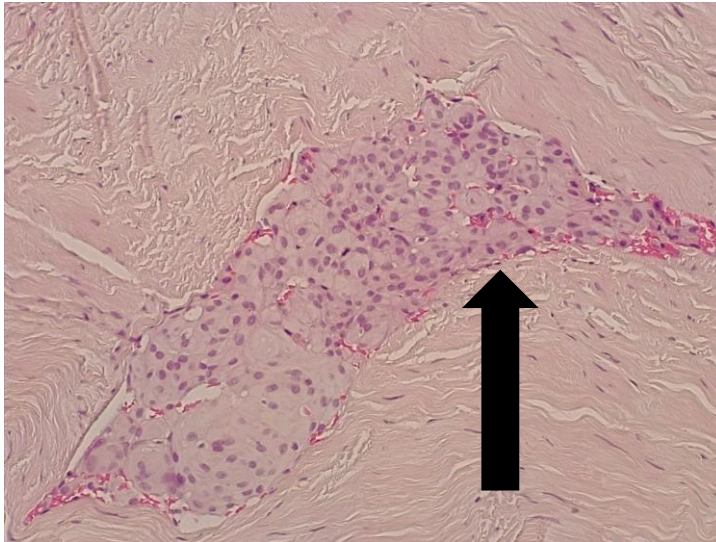


Рисунок 20 – Пациентка С-ко Л.И., 65 лет, 2018г. (И/б№7676/541), Менингиома левой теменной области. Гистологическое заключение № 18726-737 менинготелиоматозная менингиома. Удаление первичной опухоли с фрагментом твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы. В просветах сосудов твердой мозговой оболочки -обтурирующие опухолевые тромбы менинготелиоматозной менингиомы (указано стрелкой), x400

Полученные результаты изучения эффективности метода повышенной радикальности удаления конвексимальных менингиом в основной группе с применением разработанного нами метода повышенной радикальности удаления конвексимальных менингиом с иссечением твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли и 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.

ГЛАВА 5. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ МЕНИНГИОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ СПОСОБА ПОВЫШЕННОЙ РАДИКАЛЬНОСТИ ИХ УДАЛЕНИЯ

Для профилактики рецидивов конвекситальных менингиом при их удалении с целью повышения радикальности предложено иссечение твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли и проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с конвекситальными менингиомами: 34 пациента с конвекситальными менингиомами, оперированных в клинике нейрохирургии РостГМУ предлагаемым методом повышенной радикальности, с иссечением твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см. вокруг зоны роста опухоли - (основная группа), и 41 пациент (контрольная группа), оперированные традиционным способом, с радикальностью удаления Simpson I.

Учитывая, что все пациенты оперированы с использованием костно-пластической трепанации черепа, характеристика двух исследуемых групп по виду оперативного доступа не содержит значимых различий, и они сопоставимы в дальнейшем при оценке эффективности метода лечения. Изучение распределения больных в основной и контрольной группах, оперированных по поводу конвекситальных 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. Другие уровни поражения (височная и затылочная области) составляют незначительное число: в основной группе менингиомы височной области – 4 ($11,8 \pm 1,94\%$) и в контрольной - 6 ($14,6 \pm 1,38\%$) наблюдений, а менингиомы затылочной области в основной группе – 5 случаев ($14,7 \pm 1,36\%$), в контрольной – 4 ($9,76 \pm 1,22\%$) случая. (Таблица 20).

Таблица 20 – Распределение наблюдений по зонам роста в соответствующих областях конвекситальной области головного мозга в основной и контрольной группах

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

Примечание: SE –станд. ошибка

По гистологическому типу распределение пациентов с менингиомами дано в таблице 17 Главы 4. Данное распределение выполнено согласно современной классификации менингиом, взятой из опубликованной новой классификации ВОЗ опухолей центральной нервной системы (Gritsch S. et al., 2022).

Качество жизни по шкале Карновского составляло от 70 до 80 баллов, с утратой трудоспособности и сохранением способности к самообслуживанию. 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 балла.

В основной группе больных нами проведено изучение эффективности метода повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом, с иссечением твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли с анализом ближайших и отдаленных результатов. Больные контрольной группы оперированы традиционно радикально по Simpson I, с иссечением зоны роста опухоли.

Несмотря на современные технологии микрохирургического удаления менингиом, значительно снижающие процент послеоперационной летальности и повышающие качество жизни пациентов, проблема рецидивирования менингиом остается актуальной и до конца не решенной. Тотальная резекция может привести к очень низкой частоте рецидивов (Chen R., Aghi M. K., 2020), а при тотальном удалении атипичных менингиом, с последующим наблюдением местный рецидив возникает в 30,3% случаев в течение 3 лет. G. Zhang, Y. Zhang, G. Zhang и соавторы (2019), то есть степень резекции является наибольшим предиктором долгосрочной выживаемости (Glenn C.A. et al., 2020). Клинический исход во многом зависит от локализации, гистологической структуры и метода лечения, при этом степень хирургической резекции является основным определяющим фактором (Toland A. et al., 2021), поэтому остатки опухоли, не удаленные даже с использованием микрохирургической техники, могут стать основой рецидивов менингиом и, как следствие, повторных операций.

В публикациях последних лет по анализу результатов хирургического лечения менингиом прослеживается неудовлетворенность отдаленными результатами. Так, Stephanie Schipmann и соавторы (2018) показали, что остатки опухоли, оставленные при микрохирургическом удалении, должны учитываться как основа для рецидивов менингиом и, как следствие, для повторных операций, которые, как известно, могут оказаться технически более сложными. А Х. Сао, S. Нао, Z. Wu и соавторы (2015) считают тотальную резекцию менингиом в относительно безопасных условиях наиболее подходящей стратегией лечения.

В основной группе единый протокол операции микрохирургического удаления опухоли с применением интраоперационной навигации соблюдался пошагово: Под ЭТН, в положении пациента, соответствующего локализации опухоли, с обязательной фиксацией головы скобой Mayfield в трех точках из подковообразного разреза в соответствующей области после разметки при помощи навигационной станции Stryker, для определения локализации опухоли и планирования трепанационного окна с расположением опухоли в его центральной части с возможностью иссечения твердой мозговой оболочки (ТМО) вокруг

зоны роста опухоли в радиусе 2,5 см, производилась костно-пластическая трепанация черепа. После поднятия костного лоскута обнаруженная зона роста опухоли всегда находилась в центре трепанационного окна. Во всех случаях с целью предупреждения эпидуральной гематомы в послеоперационном периоде ТМО подшивалась по периметру трепанационного окна с прокладыванием эпидурально полосок Surgicel. После коагуляции оболочечных артерий, входящих в зону роста опухоли ТМО и обескровливания менингиомы циркулярно производилось вскрытие вокруг зоны роста опухоли на расстоянии 2,5 см, после чего на лигатурах (Викрил 3.0) ТМО приподнимали, обнажая край опухоли. С помощью операционного микроскопа Karl Zeiss Pentero, микродиссектора вскрывалась паутинная оболочка на границе роста менингиомы, а ирригатором гидропрепаровкой отделяли от коры головного мозга капсулу менингиомы. Встречающиеся мелкие артерии коагулировали и пересекали, пока не достигали мобилизации опухоли и ее отделения от коры головного мозга. Удаленную менингиому направляли как на срочное, так и рутинное гистологические исследования. После тщательного гемостаза в ране на место образовавшегося дефекта ТМО в зоне ее резекции вокруг зоны роста в радиусе 2,5 см всегда укладывали искусственную ТМО «Реперен» (производства Нижний Новгород, Айкон Лаб ГМБХ), которую подшивали Викрилом 4.0 и герметизировали клеем Glue Brain. Костный лоскут укладывали на место и фиксировали костными швами, швы на апоневроз. на кожу – внутрикожный косметический шов, асептическая повязка, кровопотеря минимальная. Иссеченная во время операции по удалению менингиомы в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли твердая мозговая оболочка направлялась на гистологическое исследование для поиска возможных очагов роста опухоли в неизменной визуально ТМО.

Клинический пример 3. Пациентка С-ко Л.И., 62 года, 2018г., (И/б№7676/541) (Приложение Ж), обратилась в РостГМУ с жалобами на слабость в правых конечностях, больше в руке, снижение чувствительности в них, появление тремора при выполнении мелкой моторики, шаткость при ходьбе с заваливанием на правую сторону, ухудшение состояния пациентки, поскольку за

время с 9.00 до 13.00 05.02.2018 г. зарегистрировано 7 Джексоновских (моторных) судорожных припадков в правых конечностях, длительностью до 5 минут. Из анамнеза считает себя больной в течение 2 лет, с 2016 года, когда появились слабость в правых конечностях, больше в руке, снижение чувствительности в них, к врачу не обращалась, самостоятельно принимала Циннаризин, Цитофлавин, витамины группы «В». В сентябре 2017 года присоединилось появление тремора при выполнении мелкой моторики, шаткость при ходьбе с заваливанием на правую сторону. С 01.02.2018 года присоединились жалобы на двигательные судорожные припадки в правых конечностях, длительностью до 1-2 минут, обратилась к неврологу, направили на МРТ головного мозга, где 02.02.2018 г. выявлена МР-картина внемозгового объемного образования, интенсивно накапливающего парамагнетик (конвекситальная менингиома) левой теменной области, размерами 3,1x4,7x4,9 см, с масс-эффектом и дислокационным синдромом, обратилась в РостГМУ, госпитализирована 06.02.2018г. Операция 08.02.2018 г. - Костно-пластическая трепанация черепа в левой теменной области, микрохирургическое удаление опухоли с применением интраоперационной навигации: Под ЭТН, в положении пациентки на правом боку с поворотом головы вправо на 15° вниз по отношению к горизонтальной плоскости и фиксацией головы скобой Mayfeeld в трех точках из подковообразного разреза в левой теменной области после разметки при помощи навигационной станции Stryker, определения локализации опухоли для планирования трепанационного окна с расположением опухоли в его центральной части с возможностью иссечения твердой мозговой оболочки (ТМО) вокруг зоны роста опухоли в радиусе 2,5 см, произведена костно-пластическая трепанация черепа в левой теменной области. После поднятия костного лоскута обнаружена зона роста опухоли, прорастающая ТМО в центре трепанационного окна с размерами зоны роста на ТМО 2,5x2,5 см. С целью предупреждения эпидуральной гематомы в послеоперационном периоде ТМО подшита по периметру трепанационного окна с прокладыванием эпидурально полосок Surgicel. После коагуляции оболочечных артерий, входящих в зону роста опухоли, ТМО вскрыта циркулярно, на расстоянии 2,5 см вокруг зоны роста

опухоли и приподнята на лигатурах (Викрил 3.0). С помощью операционного микроскопа Karl Zeiss Pentero, микроинструментария и ирригатора начата гидропрепаровка поверхности капсулы менингиомы от коры головного мозга. Достигнута мобилизация опухоли, которая гидропрепаровкой отделена от левой теменной доли головного мозга. Опухоль (по виду менингиома) удалена полностью, направлена на гистологическое исследование, и получен ответ срочного гистологического исследования – менингиома. Левая теменная доля расправилась, пульсация полушария удовлетворительная. Тщательный гемостаз в ране. ТМО с целью профилактики рецидива менингиомы резецирована вокруг зоны роста в радиусе 2,5 см. На место образовавшегося дефекта ТМО в зоне ее резекции вокруг зоны роста в радиусе 2,5 см уложена искусственная ТМО «Реперен», которая подшита викрилом 4.0 и герметизирована клеем Glue Brain. Костный лоскут уложен на место и фиксирован костными швами, швы на апоневроз, на кожу – внутрикожный косметический шов, асептическая повязка, кровопотеря минимальная. Послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 12 сутки, выписана. Джексоновских эпилептических приступов не наблюдалось. На рисунке 14 двумя стрелками указаны фрагмент твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы с находящейся на ней менингиомой) Удаление менингиомы с иссечением ТМО в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли.

На первом году наблюдения в основной и контрольной группах рецидивов не наблюдалось (по данным МРТ с контрастированием признаков накопления парамагнетика не выявлено). При этом в морфологически и визуально неизменной твердой мозговой оболочке обнаружены очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы. В просветах единичных кровеносных сосудов – опухолевые тромбы, представленные скоплениями опухолевых клеток. Экспрессия белка Циклин-D1 для наблюдений с выявленным очаговым ангиоматозом, очаговыми периваскулярными кровоизлияниями, отеком стромы была менее 3%. Экспрессия белка Циклин-D1 для наблюдений с выявленными на его фоне в просветах единичных кровеносных сосудов твердой мозговой

оболочки– опухолевыми тромбами, представленными скоплениями опухолевых клеток для всех случаев была свыше 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 исследование ТМО не проводилось, была возможность выполнения только лишь иммуногистохимических исследований экспрессии белка Циклин-Д из микросрезов парафиновых блоков, окрашенных ИГХ реактивом с антителами к белку Циклин-D1 и к индексу пролиферативной активности Ki-67, то во всех случаях рецидивов менингиом выявлена экспрессия белка Циклин-D1свыше 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-D1 была свыше 3%, Индекс Ki-67 – свыше 15%. В контрольной группе, с традиционным удалением менингиомы, с удалением только зоны роста по Simpson I, еще у 5 пациентов контрольной группы выявлен рецидив менингиомы (1 менинготелиоматозная, 2 атипичические и 2 анапластические), также потребовавший реоперации. Из микросрезов парафиновых блоков данных 5 рецидивов менингиом контрольной группы, окрашенных ИГХ реактивом с антителами к белку Циклин-D1и к индексу пролиферативной активности Ki-67 получено: экспрессия белка Циклин-D1свыше 3%, индекс Ki-67–свыше 15%. Для упрощения составили таблицу со случаями рецидивов менингиом в основной и контрольной группах.

Таблица 21 – Анализ результатов гистологического исследования иссеченной твердой мозговой оболочки в менингиомах основной группы, экспрессии белка Циклин-D1, индекса пролиферации Ki-67 в менингиомах основной и контрольной групп ($p=0,0307$)

Группы	Способ удаления	Экспрессия Ki-67	Экспрессия Циклин-D1	Рецидив через 1 год	Рецидив через 2 года	Рецидив через 3 года	Морфологические изменения в ТМО
Основная (n=34)	Повышенной радикальности	>15%	>3%	0	0	1	В удаленной ТМО в просветах единичных кровеносных сосудов – опухолевые тромбы, представленные скоплениями опухолевых клеток
Контрольная (n=41)	Традиционный	>15%	>3%	0	3	5	Не исследовались, т.к. ТМО широко не иссекалась

Примечание: основная группа, n=34, рецидивы через 3 года в сумме – 1 (2,9%); контрольная группа, n=41, рецидивы через 2 и 3 года в сумме – 8 (19,5%)

То есть расширение радикальности удаления опухоли с широким иссечением ТМО в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы достоверно лучше предупреждало рецидивы менингиом в исследуемой группе и является одним из эффективных методов их профилактики. Получен патент РФ №2756868 06.10.2021г. (Приложение Н) на способ профилактики рецидивов конвексимальных менингиом, заключающийся в том, что во время операции по удалению опухоли производят иссечение твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли.

Клинический пример 4: К-ев П.Ф. М, 67 лет, 10.08.1951 г.р. (И/б№2681/104), 25.09.2018г. поступил в клинику РостГМУ с жалобами на головную боль, снижение памяти, внимания, эпизоды тошноты и рвоты, головокружение. Из анамнеза: считает себя больным в течение года, когда на фоне полного благополучия был эпизод головокружения, шаткости, позднее присоединились эпизодическая рвота и тошнота, не приносящая облегчение. МРТ головного мозга от 22.03.20г.: МР-картина немозгового объемного образования левой лобной области 2,5x2,3x2,5 см, больше данных за менингиому, госпитализирован в клинику РостГМУ. При осмотре - общемозговой синдром в виде частых головных болей, общего недомогания, гипертензионный синдром, элементы лобной атаксии в виде периодического головокружения, шаткости. Объем движений в правых конечностях несколько снижен. Мышечная сила в верхних и нижних конечностях достаточная - до 5 баллов. Тонус и трофика не нарушены. Сухожильные рефлексы D>S, без расширения рефлексогенных зон. Ахиллов рефлекс— средней степени живости с 2х сторон. Патологических стопных знаков нет. Патологических стопных знаков нет. ПНП выполняет удовлетворительно, с интенцией с двух сторон, ПКП мимопопадание справа. В позе Ромберга шаткость в правую сторону. Менингеальных знаков нет. Тазовые функции сохранены. Операция 27.09.2018 г. - Костно-пластическая трепанация черепа в левой лобной области, микрохирургическое удаление опухоли с применением интраоперационной навигации: Под ЭТН, в положении пациента на спине с поворотом головы вправо на 15° и фиксацией головы скобой Mayfield в трех точках из подково-

образного разреза в левой теменной области после разметки при помощи навигационной станции Stryker, определения локализации опухоли для планирования трепанационного окна с расположением опухоли в его центральной части с возможностью иссечения твердой мозговой оболочки (ТМО) вокруг зоны роста опухоли в радиусе 2,5 см, произведена костно-пластическая трепанация черепа в левой лобной области. После поднятия костного лоскута обнаружена зона роста опухоли, прорастающая ТМО в центре трепанационного окна с размерами зоны роста на ТМО 2,0x2,0 см. С целью предупреждения эпидуральной гематомы в послеоперационном периоде ТМО подшита по периметру трепанационного окна с прокладыванием эпидурально полосок Surgicel. После коагуляции оболочечных артерий, входящих в зону роста опухоли, ТМО вскрыта циркулярно на расстоянии 2,5 см вокруг зоны роста опухоли и приподнята на лигатурах (Викрил 3.0). С помощью операционного микроскопа Karl Zeiss Pentero, микроинструментария и ирригатора начата гидропрепаровка поверхности капсулы менингиомы от коры головного мозга. Достигнута мобилизация опухоли, которая гидропрепаровкой отделена от левой лобной доли головного мозга. Опухоль (по виду менингиома) удалена полностью, направлена на гистологическое исследование. Ответ срочного гистологического исследования – менингиома. Левая лобная доля расправилась, пульсация полушария удовлетворительная. Тщательный гемостаз в ране. ТМО с целью профилактики рецидива. На место образовавшегося дефекта ТМО в зоне ее резекции вокруг зоны роста в радиусе 2,5 см уложена искусственная ТМО «Реперен», которая подшита викрилом 4.0 и герметизирована клеем Glue Brain. Костный лоскут уложен на место и фиксирован костными швами. Швы на апоневроз. На кожу – внутрикожный косметический шов. Асептическая повязка. Кровопотеря минимальная. Гистологическое заключение после парафиновой проводки №14963 менинготелиоматозная менингиома. Послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 12 сутки, первичное заживление. На рисунке 21 представлен фрагмент твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы.

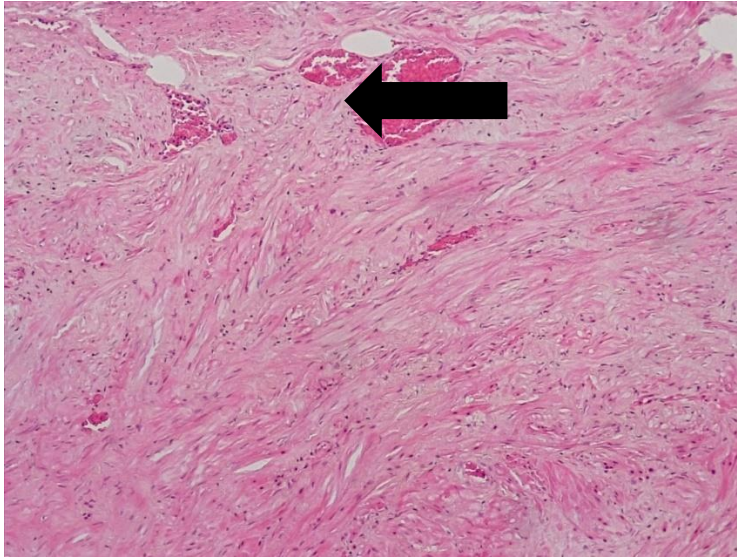


Рисунок 21 – Пациент К-ев П.Ф. 67 лет, М, (И/б№2681/104), 25.09.2018г. удаление менингиомы опухоли с фрагментом твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы. Гистологическое заключение №14963 менинготелиоматозная менингиома. В твердой мозговой оболочке отмечается очаговый ангиоматоз (указано стрелкой) с резким полнокровием сосудов на границе с менингиомой. Окраска гематоксилином-эозином. x100

Клинический пример 5. Пациентка С-на Г.П., 62 года, Ж, (И/б 155402/635), 2018 г. Поступила с жалобами на головную боль, онемение правой верхней конечности, периодические судороги в правой верхней конечности по типу «Джексоновских» приступов. Считает себя больной в течение 7 месяцев, когда 28.09.2017г. почувствовала онемение в правой верхней конечности, периодические головные боли. Пациентка решила, что «отлежала» руку и до 20.04.2018 г. к врачу не обращалась. 20.04.2018 года находясь в ясном сознании обнаружила судорожные подергивания в правой руке, больше в кисти и ее пальцах, длительностью до 40-50 секунд. Через 2 дня эпизод подергивания в правой руке повторился, обратилась к неврологу в частный медицинский центр, где назначили выполнить МРТ головного мозга и при МР-томографии 24.04.2018 г. обнаружили конвекситальное внемозговое образование размерами 2,0x2,3x1,8 см, обратилась в РостГМУ. Больная оперирована 29.05.18г., выполнена костно-пластическая трепанация черепа в левой теменной области, микрохирургическое удаление

менингиомы, с иссечением твердой мозговой оболочки вокруг зоны роста опухоли в радиусе 2,5 см. Получен гистологический анализ №8531-32/18 менинготелиоматозная менингиома (Ki67- дискретная ядерная реакция клеток опухоли не более 5-6% ядер. Контрольная МРТ головного мозга от 29.09.18г. – состояние после КПТЧ по поводу удаления объемного образования (менинготелиоматозная менингиома) левой теменной области. На рисунке 22 представлена микрофотография фрагмента твердой мозговой оболочки, иссеченной на расстоянии 2,5 см от зоны роста менингиомы.

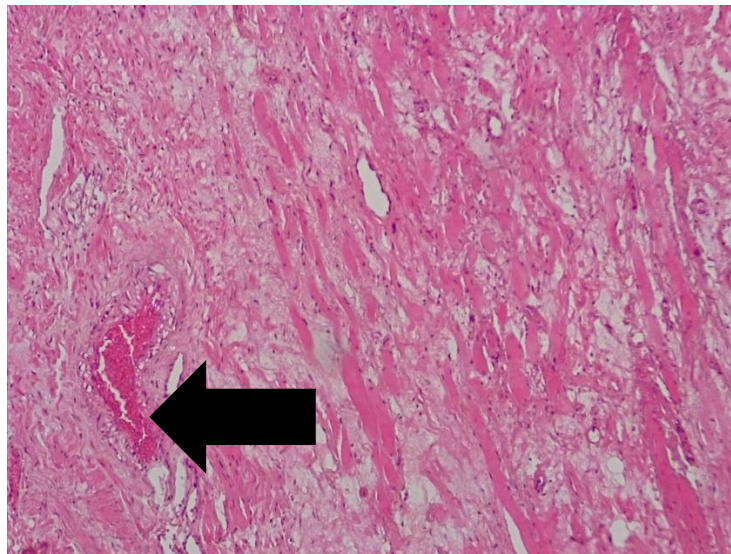


Рисунок 22 – Пациентка С-на Г.П., 62 года, Ж, (И/б 155402/635), 2018 г., удаление первичной опухоли с фрагментом твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста менингиомы. Среди фиброзной ткани твердой мозговой оболочки отмечаются новообразованные тонкостенные сосуды капиллярного типа (указано стрелкой) с резким полнокровием. Окраска гематоксилином-эозином. x100

Таким образом, результаты проведенных исследований дали возможность найти один из способов прогнозирования и один из способов хирургической профилактики менингиом, относящиеся ко вторичной и третичной профилактике менингиом. Данные методы основаны на полученных в результате настоящей работы результатах эпидемиологических исследований, имеющих практическое значение для выработки мер научно-обоснованного планирования и дальнейшего совершенствования нейрохирургической помощи населению. Они позволяют

сделать вывод о том, что повышенная радикальность удаления опухоли с иссечением твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста, является одним из эффективных методов профилактики их рецидивов, что особенно актуально у больных, в микропрепаратах, удаленных менингиом которых была выявлена экспрессия белка Циклин-D1 свыше 3%.

РЕЗЮМЕ

На основании проведенного эпидемиологического исследования выявлены эпидемиологические факторы риска рецидивов менингиом и на основании полученных абсолютных значений количества рецидивов менингиом в районах Ростовской области. 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 в районах с развитой промышленностью, в районах Юго-Запада Ростовской области (Матвеево-Курганский, Родионово-Несветайский, Неклиновский, Мясниковский) (Морозовский, Миллеровский, Зерноградский), в районах, приближенных к Ростовской атомной станции (Цимлянский, Волгодонской, Дубовский), а также в районах, приближенных к водным объектам из-за загрязненности водоемов (Константиновский, Семикаракорский, Кагальницкий, Веселовский, Усть-Донецкий). Пациентам с менингиомами, проживающим в вышеназванных районах, в первую очередь требуется проведение послеоперационного прогнозирования рецидивов менингиом и их интраоперационная профилактика разработанными способами.

У пациентов из районов повышенного риска развития менингиом в послеоперационном периоде в первую очередь необходимо использование разработанного «Способа прогнозирования рецидивов менингиом», заключающийся в том, что во время операции по удалению менингиомы получают фрагмент ткани опухоли, замораживают ткани опухоли, получают микросрезы, окрашивают их иммуногистохимическим реактивом с антителами к белку Циклин-D1, микроскопируют и проводят иммуногистохимическое исследование для определения экспрессии белка Циклин-D1, выраженного в процентах, при экспрессии белка Циклин D1 более 3% ядер клеток в менингиоме прогнозируют высокую

вероятность ее рецидива, а при наличии диффузной ядерной экспрессии белка Циклин-D1 не более 3% прогнозируют безрецидивное течение менингиомы.

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-D1 и уровнем экспрессии Ki-67 ($p < 0,05$). На разработанные способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период и способ профилактики рецидивов менингиом получены патенты РФ. Поэтому разработанный способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период особенно необходимо использовать у пациентов, проживающих на неблагоприятных территориях Ростовской области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менингиомы (МГМ) — это преимущественно, доброкачественные вне-мозговые 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, медленно растущими опухолями, которые могут быть часто рецидивирующими, что ухудшает прогноз, приводя к развитию выраженного неврологического дефицита (Pereira B.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).

Заболеваемость менингиомами составляет 5/100 000 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 полиморфизмы, некоторые экзогенные факторы риска (например-свинец) (Meng Y. et al., 2020), электромагнитные поля, питание, пестициды, гормональные и репродуктивные факторы (Baldi I. et al., 2018).

К прогностическим критериям рецидива менингиом относятся: объем хирургической резекции, результаты гистологического исследования (менингиолиоматозная, смешанная, фибробластическая, атипичная), определение индекса пролиферации Ki67 (Pereira B.J.A. et al., 2019), что является общедоступным для большинства патоморфологических лабораторий. На уменьшение числа рецидивов влияет также радикальность удаления менингиом, для повышения которой внедрены электрохирургические (ультразвуковая аспирация), микрохирургические (флуоресцентная микроскопия), эндоскопические технологии, совершенствование современных средств гемостаза (Потапов А.А. и соавт., 2018; Kajimoto Y., Kuroiwa T., 2007; Valdes P.A. et al., 2019), хирургия с мультимодальной нейронавигацией и управляемая изображениями (IGS-нейронавигация) (Silva D. et al., 2020), тотальная резекция менингиомы, лучевая терапия, в том

числе радиохирургия на аппарате гамма-нож (Потапов А.А. и соавт., 2018; Kajimoto Y., Kuroiwa T., 2007; Valdes P.A. et al., 2019), использование неодимового лазера (Ступак В.В. и соавт., 2003). 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 менингитом, в связи с чем сохраняется необходимость продолжения поиска путей решения проблемы.

Целью работы являлось 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).

Для достижения цели решались следующие задачи: изучение экологических факторов риска развития менингиом и их рецидивов (на модели Ростовской области); изучение прогностической значимости гистологического исследования уровня экспрессии белка Циклина-D1 и индекса пролиферации Ki-67 в ткани опухоли на основании иммуногистохимического исследования в развитии рецидивов менингиом; уточнение частоты формирования рецидивов менингиом в перифокальной зоне с учетом степени радикальности удаления опухоли с дальнейшей оценкой результатов хирургической профилактики рецидивов менингиом с учетом данных иммуногистохимических исследований.

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

Впервые были проведены иммуногистохимические исследования экспрессии белка Циклина-D1 в сочетании с индексом пролиферации Ki-67 и уточнена роль белка Циклина-D1 как маркера рецидивирования менингиом. Получен патент на изобретение №2689795, 2018г.

Была 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 (Патента РФ №2756868, 2019г.).

С целью изучения роли экзо- и эндогенных факторов на инициацию развития менингиомы среди жителей Ростовской Области нами проведен ретроспективный анализ с помощью специально разработанной анкеты первичного скрининга, включающей 52 признака. Избранные признаки отражают не только свою значимость в процессе развития менингиомы, но и характерны для условий и образа жизни населения области.

Эпидемиологическое исследование проводилось опросом двух групп пациентов. Основную группу составили 100 пациентов с менингиомами головного мозга различной локализации, проживавших на территории Ростовской Области и города Ростова-на-Дону. Все пациенты этой группы проходили лечение в Центре неврологическом РостГМУ и отделении нейрохирургии РОКБ в период с 2016 по 2021 годы. У этих пациентов в 100 % случаев диагноз подтвержден гистологическим исследованием. В аналитическое эпидемиологическое исследование включены пациенты основной группы (n=100) – с конвекситальными менингиомами, средний возраст $65 \pm 1,23$ лет, мужчин – 38(38%), женщин – 62 (62%), оперированные в данных учреждениях в период с 2016 по 2021 годы.

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 проведении анкетирования с целью выделения наиболее значимых факторов менингиом в Ростовской области проведен с использованием статистических методов исследования, в частности - метода

«случай-контроль». Полученные результаты исследования обрабатывались при помощи программы Statistica для Microsoft Windows, версии 10.1, StatSoft Inc (США), программы MedCalc (USA) и программы медико-биологической статистики АСТА, разработанная в отделении медицинской кибернетики ФГБУ НМЦ им. Блохина РАН. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

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 заболеваний менингиомы.

Избранные признаки отражают не только свою значимость в процессе развития менингиомы, но и характерны для условий и образа жизни населения области. Проведен многофакторный анализ информативности клинико-анамнестических показателей (КД) и социальных данных (СД) в основной и контрольной для эпидемиологического исследования группах больных. В ходе исследования нами был проведен дополнительный сравнительный анализ групп больных менингиомой и здоровых пациентов. Экзаменационную выборку составили 49 пациентов. Было испытано 4 решающих правила с использованием различных наборов исследуемых признаков.

При проведении многофакторного анализа информативности клинико-анамнестических показателей (КД) и социологических данных в исследуемых 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.

После статистической обработки часть признаков, не имеющих достоверной значимости, были исключены, 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 34 - проспективные), с иммуногистохимическим исследованием экспрессии белка Циклина D1. Все 31 пациент ретроспективного наблюдения - 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 $\times 400$.

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%, разница достоверная ($p < 0,05$).

Среди 34 пациентов основной группы (проспективные наблюдения) мужчин было 9 человек – $26,5 \pm 7,8\%$, женщин 25 – $73,5 \pm 9,8\%$, в возрасте от 25 до 71 года. Изучение распределения больных в основной и контрольной группах, прооперированных по поводу конвекситальных 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. 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 качества жизни пациента, обусловленной здоровьем. Качество жизни, по определению ВОЗ, - это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на его субъективном восприятии. В современной зарубежной медицинской литературе широко распространен термин "качество жизни, обусловленное здоровьем" (Health-related Quality of life). Качество жизни, обусловленное здоровьем, оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус. Всем пациентам проведено тщательное клиничко-неврологическое обследование, которое включало в себя сбор анамнеза, начало заболевания и первые жалобы (на головные боли, появление эпилептических приступов, появление и постепенное нарастание слабости в конечностях), исследование функции движения на пораженной и здоровой сторонах (наличие геми- или монопареза), психоэмоциональные расстройства, снижение памяти и способности к концентрации внимания, психоэмоциональные расстройства (апатия, уплощение аффекта), постуральная неустойчивость. Мониторинг функционального состояния и качества жизни на фоне проводимого лечения с участием самого больного в оценке своего состояния

проведен с помощью индекса Карновского/Шкала ECOG-ВОЗ. Когнитивные функции исследовались с помощью общепринятых шкал: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination).

Функциональное состояние пациентов основной и контрольной групп оценивалось по шкале Карновского и 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 ($p=0,932$).

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.

Проведена оценка эффективности метода повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом с иссечением твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли. Интраоперационный материал направлялся на гистологическое исследование для поиска возможных очагов роста опухоли в неизменной визуально ТМО.

В контрольную группу отбирались пациенты, оперированные традиционно радикально по Simpson I, с иссечением зоны роста опухоли циркулярно, по ее границе с неизменной твердой мозговой оболочкой. 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 31 случай, основная группа 34 случая и контрольная группа 41 случай выполнено суммарно 261 оперативное вмешательство.

Всем пациентам проведено предоперационное МРТ с контрастированием на аппаратах с индукцией постоянного магнитного поля 1,5 Тл, и 3,0 Тесла.

Для изучения эффективности метода повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом в основной группе больных изучен предложенный нами метод 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 неизменной визуально ТМО.

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:

1. Отсутствие рецидива менингиомы в основной группе в течение времени наблюдения до 3 лет;
2. Регресс неврологических нарушений;
3. Улучшение качества жизни.

В ходе исследования выявлено, что в обеих группах среди больных, оперированных по поводу конвекситальной менингиомы, также преобладают женщины — 25 человек в основной группе и 28 – в контрольной группе. Мужчины составили 9 человек в основной группе и 13 человек – в контрольной. Группы больных имеют подобные распределения по возрасту и полу, поэтому

возможно их сопоставление. Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что половозрастная структура двух групп не представляет значимых различий, и они могут быть сопоставимы в дальнейшем при оценке эффективности разработанного способа интраоперационной профилактики рецидива конвекситальных менингиом.

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 характеристика двух исследуемых групп по виду оперативного доступа не содержит значимых различий, и они сопоставимы в дальнейшем при оценке эффективности метода лечения. По гистологическому типу распределение пациентов осуществлялось согласно Классификации ВОЗ 2021 года.

Для визуализации опухоли применялись СКТ и МРТ головного мозга. Каждому пациенту все МРТ выполнялись на одном и том же аппарате.

Для изучения эффективности метода повышенной радикальности удаления 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, 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 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 ($p < 0,01$).

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.

При отсутствии рецидива менингиомы через 1 год экспрессия белка Циклин D1 и индекса пролиферации Ki-67 достоверно подтверждают прогноз отсутствия рецидива, а в случае, когда экспрессия белка Циклин D1 > 3% и индекса пролиферации Ki-67 > 15%, рецидив неминуем ($p < 0,01$).

Гистологическое исследование твердой мозговой оболочки, иссеченной в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли показало, что в твердой мозговой оболочке вокруг опухоли выявлен очаговый ангиоматоз, отек стромы и обтурирующие опухолевые тромбы менинготелиоматозной менингиомы, но на удалении от зоны роста опухоли также выявлен очаговый ангиоматоз, в просветах сосудов твердой мозговой оболочки - обтурирующие опухолевые тромбы менинготелиоматозной менингиомы, либо ангиоматоз в сочетании с единичными обтурирующими опухолевыми тромбами менинготелиоматозной менингиомы в просветах сосудов, что может стать субстратом для рецидива менингиомы. Полученные результаты изучения эффективности метода повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом в основной группе с применением разработанного нами метода повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом с иссечением твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли и 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.

В основной группе больных нами проведено изучение эффективности метода повышенной радикальности удаления конвекситальных менингиом, с иссечением твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста опухоли с анализом ближайших и отдаленных результатов. Больные контрольной группы оперированы традиционно радикально по Simpson I, с иссечением зоны роста опухоли.

В основной группе единый протокол операции микрохирургического удаления опухоли с применением интраоперационной навигации соблюдался пошагово.

На первом году наблюдения в основной и контрольной группах рецидивов не наблюдалось (по данным МРТ с контрастированием признаков накопления парамагнетика не выявлено). При этом в морфологически и визуально неизменной твердой мозговой оболочке обнаружены очаговый ангиоматоз, очаговые периваскулярные кровоизлияния, отек стромы. В просветах единичных кровеносных сосудов – опухолевые тромбы, представленные скоплениями опухолевых клеток. Экспрессия белка Циклин-D1 для наблюдений с выявленным очаговым ангиоматозом, очаговыми периваскулярными кровоизлияниями, отеком стромы была менее 3%. Экспрессия белка Циклин-D1 для наблюдений с выявленными на его фоне в просветах единичных кровеносных сосудов твердой мозговой оболочки – опухолевыми тромбами, представленными скоплениями опухолевых клеток для всех случаев была свыше 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 исследование ТМО не проводилось, была возможность выполнения только лишь иммуногистохимических исследований экспрессии белка Циклин-D из микро-срезов парафиновых блоков, окрашенных ИГХ реактивом с антителами к белку Циклин-D1 и к индексу пролиферативной активности Ki-67, то во всех случаях рецидивов менингиом выявлена экспрессия белка Циклин-D1 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 атипической менингиомой, где экспрессия белка Циклин-D1 была свыше 3%, Индекс Ki-67 – свыше 15%. В контрольной группе, с традиционным удалением менингиомы, с удалением только зоны роста по Simpson I, еще у 5 пациентов контрольной группы выявлен рецидив менингиомы (1 менинготелиоматозная, 2 атипические и 2 анапластические), также потребовавший реоперации. Из микросрезов парафиновых блоков данных 5 рецидивов менингиом контрольной группы, окрашенных ИГХ реактивом с антителами к белку Циклин-D1 и к индексу пролиферативной активности Ki-67 получено: экспрессия белка Циклин-D1 свыше 3%, индекс Ki-67 – свыше 15%.

На основании проведенного эпидемиологического исследования выявлены эпидемиологические факторы риска рецидивов менингиом и на основании полученных абсолютных значений количества рецидивов менингиом в районах Ростовской области. Изучение факторов риска развития менингиом подтвердило важную роль выявленных факторов в этиологии менингиом в Ростовской области. В результате исследования разработана «Анкета индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным». С применением полученной анкеты скрининговые исследования необходимо проводить в районах с развитой промышленностью, в районах Юго-Запада Ростовской области (Матвеево-Курганский, Родионово-Несветайский, Неклиновский, Мясниковский) (Морозовский, Миллеровский, Зерноградский), в районах, приближенных к Ростовской атомной станции (Цимлянский, Волгодонской, Дубовский), а также в районах, приближенных к водным объектам из-за загрязненности водоемов (Константиновский, Семикаракорский, Кагальницкий, Веселовский, Усть-Донецкий). Пациентам с менингиомами, проживающим в вышеназванных районах, в первую очередь требуется проведение послеоперационного прогнозирования рецидивов менингиом и их интраоперационная профилактика разработанными способами. А также у пациентов из районов повышенного риска развития менингиом в послеоперационном периоде целесообразно использование

разработанного «Способа прогнозирования рецидивов менингиом» исследованием уровня экспрессии белка Циклин-Д1.

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 ($p < 0,05$). На разработанный способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период и способ профилактики рецидивов менингиом получены патенты РФ. Поэтому разработанный способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период особенно необходимо использовать у пациентов, проживающих на неблагоприятных территориях Ростовской области.

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%).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая накопленные литературные данные, посвященные изучению диагностической и прогностической значимости как клинических, так и морфологических и иммуногистохимических характеристик менингиом, сравнительно небольшое количество работ, посвященных выявлению прогностических факторов риска рецидивов менингиом, а также отсутствие полноты информации со стороны гистологического и иммуногистохимического методов исследования, пока не позволяющие достоверно прогнозировать риск рецидива или продолженного роста менингиом, дальнейшие перспективы изучения прогноза заболевания могут быть связаны с сопоставлением этих данных с генетическими мутациями. Исследованиями последних лет методами секвенирования уже выявили в менингиомах повторяющиеся мутации в генах AKT1, TRAF7, KLF4, SMO, TERT, PIK3CA, однако, молекулярные характеристики менингиом либо трактуются вне связи с морфологическими, клиническими или топическими особенностями, либо - тесно связаны с вышеперечисленными факторами, либо выявлены в определенных группах менингиом. В некоторых подтипы менингиом определены мутации p.K409Q в гене KLF4 и мутации в 3' конце гена TRAF7, что характерно для секреторного подтипа менингиом, а повреждения TRAF7 встречаются и в других типах менингиомах. Установлено также, что мутации в промоторе TERT свидетельствуют о высоком риске рецидива менингиом и низкой выживаемости. Поэтому для дальнейшей разработки стратегии лечения менингиом необходимы новые фундаментальные данные, основанные на обобщении и анализе гистобиологических, клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований для подведения полученных данных к общему знаменателю, что и стане последующими нашими исследованиями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Жителям Ростовской области, проживающим в районах с развитой промышленностью, в районах Юго-Запада Ростовской области (Матвеево-Курганский, Родионово-Несветайский, Неклиновский, Мясниковский) (Морозовский, Миллеровский, Зерноградский), в районах, приближенных к Ростовской атомной станции (Цимлянский, Волгодонской, Дубовский), а также в районах, приближенных к водным объектам из-за загрязненности водоемов (Константиновский, Семикаракорский, Кагальницкий, Веселовский, Усть-Донецкий) необходимо проведение скрининговых исследований с помощью «Анкета индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным» для выявления групп риска возникновения менингиом.

2. Пациентам с менингиомами, проживающим в вышеназванных районах необходимо проведение послеоперационного прогнозирования рецидивов менингиом разработанным «Способом прогнозирования рецидивов менингиом» с исследованием уровня экспрессии белка Циклин-D1.

3. Пациентам, особенно проживающим в вышеназванных районах и поступивших для оперативного лечения по поводу менингиом, необходимо проводить интраоперационную профилактику рецидивов менингиом с использованием использованием разработанного способа повышения радикальности удаления менингиомы иссечением твердой мозговой оболочки (ТМО) вокруг зоны роста опухоли в радиусе 2,5 см.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулмуталипов, А.М. эпидемиология первичных опухолей головного мозга на территории Республики Дагестан / А.М. Абдулмуталипов, М.А. Абдулвагабов // Материалы I Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 85-летию ДГМУ «Интенсивная терапия критических состояний». – Махачкала, 2017. – С. 13-16.
2. Балязин, В.А. Диагностика и хирургия менингиом крыльев клиновидной кости / В.А. Балязин, В.В. Столяров. - Ростов-на-Дону: РГМУ, 2000. - 144 с.
3. Балязин, В.А. Диагностика менингиом крыльев клиновидной кости на этапе предварительного диагноза / В.А. Балязин // Неврологический журнал. – 1998. – Т. 3, № 3. – С.25-28.
4. Балязин, В.А. К диагностике менингиом боковых желудочков головного мозга /В.А. Балязин // Журнал экспериментальной медицины. – 1973. - №1. - С.56-61.
5. Балязин, В.А. Способ удаления внутрикостных менингиом крыльев основной кости / В.А. Балязин // Авторское свидетельство № 776607 от 14 июля 1980 г.
6. Балязин-Парфенов, И.В. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Ростовской области за 2010–2015 годы / И.В. Балязин-Парфенов, В.А. Балязин, Т.В. Шелякина, О.В. Тарнопольская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №3(158). – С.15-20.
7. Бекашев, А.Х. Патогенез менингиом / А.Х. Бекашев // Опухоли головы и шеи. – 2011. – №4. – С.26-40.
8. Бервицкий, А.В. Менингиомы в детском возрасте (обзор литературы) ч. 1. эпидемиология, этиология и факторы риска, клиническая картина, локализация, диагностика, морфология, лечение и прогноз / А.В. Бервицкий, В.Е. Данилин, Д.А. Рзаев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2017. - №3 (53). – С. 80-86

9. Берген, Т.А. Показатели магнитно-резонансной томографии как радиомные маркеры в дооперационном определении степени злокачественности внемозговых образований / Т.А. Берген, И.А. Сойнов, М.Г. Пустоветова // *Digital Diagnostics*. - 2021. - Т. 2, № 4. - С. 431–440.

10. Бывальцев, В.А. Биология менингеальных опухолей головного мозга / В.А. Бывальцев, И.А. Степанов, Е.Г. Белых // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2015. – № 4. – С.15-19.

11. Вотева, В.Е. Особенности распределения опухоль-ассоциированных макрофагов в менигиомах головного мозга / В.Е. Вотева // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2015. - 4(1). – С. 234-238.

12. Геркул, Ю.А. Некоторые аспекты эпидемиологии первичных опухолей головного мозга в Тюменской области / Ю.А. Геркул, А.Ю. Улитин // *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 5-8.

13. Гигантская гиперостотическая парасагиттальная менигиома у ребенка с нейрофиброматозом 2-го типа (случай из практики и обзор литературы) / А.Н. Саватеев, А.Н. Коновалов, С.К. Горельшев [и др.] // *Вопросы нейрохирургии*. – 2016. – № 6. – С. 66–73.

46. Гистобиологическая характеристика менигиом задней черепной ямки и ее влияние на отдаленные результаты лечения / В.Н. Шиманский, А.Г. Коршунов, Л.В. Шишкина [и др.] // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. – 2009. - № 4. – Р. 3-7.

14. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС / М.В. Ведунова, К.А. Терентьева, Н.А. Щелчкова [и др.] // *СТМ*. - 2015. - Т.7, № 2. - С. 25-31.

15. Динамика эпидемиологической картины опухолей головного мозга в ростовской области / Ю.С. Сидоренко, И.В. Балязин-Парфенов, Е.М. Франциянц [и др.] // *Креативная хирургия и онкология*. – 2011. – № 2. - С. 81-85.

16. Интраоперационная флуоресцентная диагностика в хирургии интракраниальных менингиом: анализ 101 наблюдения / А.А. Потапов, С.А. Горяйнов, Г.В. Данилов [и др.] // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2018. – Т.82, №2. – С.17-29

17. Ким, А.В. Новообразование головного мозга и беременность (клиническое наблюдение и обзор литературы) / А.В. Ким, И.А. Саввина, Ю.М. Забродская, В.А. Хачатрян // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — 2012. — № 2–3 (32–33). – С. 135–143

18. Клиническое наблюдение менинготелиоматозной менингиомы у ребенка дошкольного возраста / Г.В. Летягин, В.Е. Данилин, Д.А. Рзаев [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. – № 3. – С. 44–49.

19. Козлов, А.В. Нейрофиброматоз 2 (НФ2) / А.В. Козлов // Хирургия опухолей основания черепа / Под ред. А.Н. Коновалова. - М.: Можайский полиграф. комбинат, 2004. — С. 169–170.

20. Куракина, А.С. Особенности содержания нейроспецифических белков в крови пациентов с менингиомами / А.С. Куракина, Д.С. Швачкина, В.Н. Григорьева // Материалы V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием "VolgaMedScience". – Нижний Новгород, 2019 – С. 400-401.

21. Куракина, А.С. Предикторы нейрохирургического удаления менингиом внутрочерепной локализации / А.С.Куракина, В.Н. Григорьева // Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные патологии человека». – Иваново, 2017 – С. 233-234.

22. Куракина, А.С. Содержание нейронспецифической енолазы в плазме крови у пациентов с менингиомами / А.С. Куракина, Н.А. Щелчкова, И.В. Мухина, В.Н. Григорьева // Медицинский альманах. – 2018. - Т. 56, № 5. – С. 64–68.

23. Куракина, А.С., Предикторы высокой вероятности тотального удаления менингиом / А.С. Куракина, В.Н. Григорьева // Научно-практический

электронный журнал НижГМА «Клинический случай». – 2018. - № 2. – С. 121-122.

24. Мацко, М.В. Новая классификация ВОЗ опухолей центральной нервной системы (2021), текст классификации, краткий анализ / М.В. Мацко, Е.Д. Мацко, А.Ю. Улитин // Рос. нейрохир. журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2022. – Т. XIV, № 1-1. – С. 67-76.

25. Никольский, В.А. Клиника, диагностика и лечение внутричерепных базальных менингиом / В.А. Никольский // Актуальные вопросы нейрохирургии и неврологии. – Ростов-на-Дону, 1975. – С.25-30.

26. Никольский, В.А. Клиника, диагностика и хирургия менингиом бугорка турецкого седла / В.А. Никольский // Актуальные вопросы нейрохирургии и неврологии. – Ростов-на-Дону, 1975. – С.30-33.

27. Никольский, В.А. Клиника, диагностика и хирургия менингиом задней черепной ямки / В.А. Никольский // Актуальные вопросы нейрохирургии и неврологии. – Ростов-на-Дону, 1975. – С. 33-39.

28. Никольский, В.А. Некоторые вопросы клиники и хирургии менингиом основания черепа / В.А. Никольский // Докл. 1-й Объединенной науч. конф. мед. и научн. исслед. ин-тов.- Ростов-на-Дону, 1964. – С. 469-470.

29. Никольский, В.А. Некоторые вопросы хирургии доброкачественных черепно-мозговых опухолей / В.А. Никольский // Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. нейрохирургов. – Л., 1954. – С.277-282.

30. Никольский, В.А. О хирургии внутричерепных менингиом (Итоги 20-летних наблюдений) / В.А. Никольский // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 1967. - № 6. - С. 29-34.

31. Никольский, В.А. Типы васкуляризации внутричерепных новообразований / В.А. Никольский // Материалы 2-й Международной конференции нейрохирургов в Вашингтоне. – 1961.

32. Никольский, В.А. Хирургия менинго-сосудистых опухолей головного мозга / В.А. Никольский // Многотомное руководство по хирургии. - М, 1974. – Гл. 3.

33. П'ятикоп, В.О. Досвід застосування комбінацій емболізувальних засобів для доопераційної деваскуляризації гіперваскуляризованих менингіом / В.О. П'ятикоп, Ю.Г. Сергієнко, І.О. Кутовий, Ю.О. Котляревський // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. – 2016. - № 1. – С. 23-31.

34. Применение интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирургии менингиом задней черепной ямки (описание клинических наблюдений и обзор литературы) / В.Н. Шиманский, В.В. Карнаухов, С.В. Таняшин [и др.] // Голова и шея российский журнал. – 2021. – Т. 9, № 3. – С.79-88.

35. Проблема менингиом: анализ 80-летнего материала Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и перспективы / А.Н. Коновалов, А.В. Козлов, В.А. Черкаев [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2013. - 77(1). – С. 12-23.

36. Распределение клеточных кластеров в различных гистологических подтипах менингиом / П.В. Никитин, С.А. Галстян, Г.Р. Мусина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. - № 2. – С. 51-51.

37. Результаты комбинированного лечения атипических и злокачественных церебральных менингиом / В.Е. Олюшин, Д.Е. Мацко, А.Ю. Улитин [и др.] // Нейрохирургия. – 2012. - № 2. – С. 87-88.

38. Результаты хирургического лечения менингиом задней поверхности пирамиды височной кости (анализ моноцентровой когорты) / И.А. Васильев, В.В. Ступак, С.Б. Цветовский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. - № 6. – С. 35-35.

39. Сафарова, С.А.К. Факторы риска, влияющие на возникновение опухолей головного мозга / С.А.К. Сафарова, З.П. Камарли, Э.К. Макимбетов // Научное обозрение. – 2022. – № 2. – С. 42-48.

40. Современные технологии ядерной медицины в диагностике опухолей головного мозга / Н.А. Костеников, А.В. Поздняков, А.А. Станжевский [и др.] // Трансляционная медицина. – 2018. – 5(5). – С. 37-45.

41. Ступак, В.В. Отдаленные результаты хирургического лечения парасагиттальных менингиом головного мозга / В.В. Ступак, А.В. Бузунов, С.Г.

Струц, Е.С. Рабинович // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22190>

42. Ступак, В.В. Способ предотвращения рецидива гиперостозной менингиомы головного мозга. Патент РФ №2211057 / В.В. Ступак, Д.В. Ковалев // Заявка: 2001110748/14, 18.04.2001. Дата публикации заявки: 27.02.2003 Бюл. № 6 Опубликовано: 27.08.2003 Бюл. № 24

43. Таяшин, С.В. Методики и результаты хирургического лечения менингиом области большого затылочного отверстия / С. В. Таяшин, С. В. Кондрахов, В. Н. Шиманский // Рос. нейрохир. журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2016. – Т. 8, № 1. - С. 26–34.

47. Чайковский, В.В. Клинико-статистический анализ пациентов с менингиомами головного мозга и результаты хирургического лечения / В.В. Чайковский, А.И. Довнар // Материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2021. – Т. 2. – С.115-120.

48. Balyazin, V.A.Surgery of intraosseous meningiomas of the oss sphenoidale / V.A.Balyazin // International skull base symposium. – St.Peterburg-Kizi, 1994. - P.27.

49. Balyazin, V.A.Surgery of meningiomas of tuberculum Sale / V.A.Balyazin // International skull base symposium, July 3-8. – St.Peterburg-Kizi, 1994.-P.27.

50. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas / P. K. Brastianos, E. Galanis, N. Butowski [et al.] // Neuro Oncol. – 2019. - 21(Suppl 1). – P. 18-31.

51. Aggressive Phenotypic and Genotypic Features in Pediatric and NF2-Associated Meningiomas: A Clinicopathologic Study of 53 Cases / A. Perry, C. Giannini, R. Raghavan [et al.] // Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. - 2001. - N 60 (10). - P. 994–1003.

52. Allelic losses at 1p, 9q, 10q, 14q, and 22q in the progression of aggressive meningiomas and undifferentiated meningeal sarcomas / K. Lamszus, L. Kluwe, J. Matschke [et al.] // Cancer Genet Cytogenet. – 1999. – 110. – P. 103–110.

53. Amirjamshidi, A. Meningiomas of the central nervous system occurring below the age of 17: report of 24 cases not associated with neurofibromatosis and review of literature / A. Amirjamshidi, M. Mehrazin, K. Abbassioun // *Child's Nervous System*. - 2000. - N 16 (7). - P. 406–415.
54. An Overview of Managements in Meningiomas [Электронный ресурс] / L. Zhao, W. Zhao, Y. Hou [et al.] // *J Immunol Res*. – 2022. - 8326591. – Режим доступа: 10.1155/2022/8326591.
55. Apra, C. Current treatment options for meningioma / C. Apra, M. Peyre, M. Kalamarides // *Expert Rev Neurother*. – 2018. – 18 (3). – P. 241-249.
56. Association Between CD133, CD44, and Nestin Expression and Prognostic Factors in High-Grade Meningioma / D. Kamamoto, I. Saga, K. Ohara [et al.] // *World Neurosurg*. – 2019. – 124. – P. 188-196.
57. Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence / M. W. Youngblood, D. F. Miyagishima, L. Jin [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2021. - 23(5). – P. 783–794.
58. Atypical Histological Features as Risk Factors for Recurrence in Newly Diagnosed WHO Grade I Meningioma / K. Chiba, T. Sugawara, D. Kobayashi [et al.] // *Neurologia medico-chirurgica Advance Publication Date*. - 2021. – Режим доступа: doi: 10.2176/nmc.oa.2021-0153
59. Baumgartner, J. E. Meningioma in pediatric population / J. E. Baumgartner, J. M. Sorenson // *J. Neurooncol*. - 1996. - N 29 (3). - P. 223–228.
60. Bi, W.L. Current and emerging principles in surgery for meningioma / W.L. Bi, I.F. Dunn // *Chin Clin Oncol*. – 2017. - 6(Suppl.1). – S. 7.
61. Birzu, C. Molecular alterations in meningioma: prognostic and therapeutic perspectives / C. Birzu, M. Peyre, F. Sahm // *Curr Opin Oncol*. – 2020. - 32(6). – P. 613-622.
62. Brain and Salivary Gland Tumors and Mobile Phone Use: Evaluating the Evidence from Various Epidemiological Study Designs / M. Rössli, S. Lagorio, M.J. Schoemaker [et al.] // *Annual Review Public Health*. - 2019. - Vol. 1, N. 40. – P. 221–238.

63. Brokinkel, B. Brain invasion in meningiomas-clinical considerations and impact of neuropathological evaluation: a systematic review / B. Brokinkel, K. Hess, C. Mawrin // *Neuro Oncol.* – 2017. - 19 (10). – P. 1298-1307.
64. Can MRI predict meningioma consistency?: a correlation with tumor pathology and systematic review / A. Yao, M. Pain, P. Balchandani [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2018. - 41(3). – P. 745-753.
65. Caroli, E. Intracranial Meningiomas in Children: Report of 27 New Cases and Critical Analysis of 440 Cases Reported in the Literature / E. Caroli, M. Russillo, L. Ferrante // *Journal of Child Neurology.* - 2006. - N 21 (1). - P. 31–36.
66. Casjens, S. Cancer risks of firefighters: a systematic review and meta-analysis of secular trends and region-specific differences / S. Casjens, T. Brüning, D. Taeger // *International Archive Occupational Environment Health.* - 2020. - Vol. 93. - P. 839–852.
67. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012 / Q. Ostrom, H. Gittleman, J. Fulop [et al.] // *Neuro-Oncology.* - 2015. – N. 17 (suppl. 4). - P. 1–62.
68. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018 / Q. Ostrom, G. Cioffi, K. Waite [et al.] // *Neuro-Oncology.* – 2022. - 23(S3). – P.1–105.
69. Central nervous system meningiomas in the first two decades of life: a clinicopathological analysis of 87 patients / E. Rushing, C. Olsen, H. Mena [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* - 2005. – N. 103 (6). - P. 489–495.
70. Childhood and adolescent meningiomas:a report of 38 cases and review of literature / G. Menon, S. Nair, J. Sudhir [et al.] // *Acta Neurochirurgica.* - 2009. – N. 151 (3). - P. 239–244.
71. Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG): guidelines for the management of intracranial meningioma in children and young people / H. Traunecker, C. Mallucci, R. Grundy [et al.] // *British Journal of Neurosurgery.* - 2008. – N. 22 (1). - P. 13–25.

72. Chukwueke, U.N. Medical management of meningiomas / U.N. Chukwueke, P.Y. Wen // *Handb Clin Neurol.* – 2020. – 170. – P. 291-302.
73. Clinical and prognostic features of spinal meningioma: a thorough analysis from a single neurosurgical center / L. Hua, H. Zhu, J. Deng [et al.] // *J Neurooncol.* - 2018. - 140(3). – P. 639-647.
74. Clinical Outcome, Tumor Recurrence, and Causes of Death: A Long-Term Follow-Up of Surgically Treated Meningiomas / AN. de Almeida, BJA. Pereira, PH. Pires Aguiar [et al.] // *World Neurosurg.* – 2017. – 102. – P. 139-143.
75. Cognitive and emotional problems in patients after cerebral meningioma surgery / S. Van der Vossen, VPM. Schepers, JW. Berkelbach van der Sprenkel [et al.] // *J Rehabil Med.* – 2014. – 46. – P. 430-437.
76. Cordova, C. Advances in Molecular Classification and Therapeutic Opportunities in Meningiomas / C. Cordova, S.C. Kurz // *Curr Oncol Rep.* – 2020. -22 (8). - 84. – Режим доступа: [10.1007/s11912-020-00937-4](https://doi.org/10.1007/s11912-020-00937-4)
77. Corniola, M.V. Histological transformation in recurrent WHO grade I meningiomas [Электронный доступ] / Corniola M.V, Lemée J.M., Meling TR // *Sci Rep.* – 2020. – 10. - 11220. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68177-x>
78. Corniola, M.V. Why we need new classification models in meningioma management / M.V. Corniola // *Acta Neurochir.* – 2022. – 164. – P. 1381–1383.
79. Dasanu, C.A. Bevacizumab in refractory higher-grade and atypical meningioma: the current state of affairs / C.A. Dasanu, J. Alvarez-Argote, F.M. Limonadi, I. Codreanu // *Expert Opin Biol Ther.* – 2019. – 19 (2). – P. 99-104.
80. Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006-2010 / S. Zouaoui, A. Darlix, V. Rigau [et al.] // *Neurochirurgie.* – 2018. - 64(1). – P. 15-21.
81. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas / R. Goldbrunner, P. Stavrinou, M.D. Jenkinson [et al.] // *Neuro-Oncology.* - 2021. - 23(11). – P. 1821–1834.

82. Endoscopic endonasal skull base approach for parasellar lesions: initial experiences, results, efficacy, and complications / S. Yano, T. Hide, N. Shinojima [et al.] // *Surg Neurol Int.* – 2014. – 5. – Режим доступа: 10.4103/2152-7806.130901
83. Epidemiology of Intracranial Meningioma / E. Claus, M. Bondy, J. Schildkraut [et al.] // *Neurosurgery.* - 2005. - N 57 (6). - P. 1088–1095.
84. Epidemiology of meningiomas / I. Baldi, J. Engelhardt, C. Bonnet [et al.] // *Neurochirurgie.* – 2018. - 64(1). – P. 5-14.
85. ESTRO ACROP guideline for target volume delineation of skull base tumors / S.E. Combs, B.G. Baumert, M. Bendszus [et al.] // *Radiotherapy and Oncology.* – 2021. – № 156. – P. 80–94.
86. Evans, D. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis / D. Evans, J. Birch, R. Ramsden // *Archives of Disease in Childhood.* - 1999. - N 81 (6). - P. 496–499.
87. Extent of resection in meningioma: predictive factors and clinical implications / J.M. Lemee, M.V. Corniola, M. Da Broi [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – 9. – P. 5944.
88. Factors Associated with Recurrence of Intracranial Meningiomas After Surgical Resection: A Retrospective Single-Center Study / C-C. Yang, C-C. Tsai, S-J. Chen [et al.] // *Int J Gerontol.* – 2018. - 12(1). – P. 57-61.
89. Fatty Acid-binding Protein 4 Expression in Tumor Cells as a Potential Marker for Anaplastic Meningiomas [Электронный ресурс] / V. Lee, T.W. Smith, M.Ç. Arikan [et al.] // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* – 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1097/pai.00000000000008481>
90. Gao, X. Childhood and juvenile meningiomas / X. Gao, R. Zhang, Y. Mao, Y. Wang // *Child's Nervous System.* - 2009. - N 25 (12). - P. 1571–1580.
91. Genetic and epigenetic alterations in meningiomas / V. Galani, E. Lampri, A. Varouksi [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2017. – 158. – P. 119-125.
92. Giraldi, L. The impact of hormonal factors in meningioma development / L. Giraldi, K. Fugleholm, T.N. Munch // *Ugeskr Laeger.* – 2018. -180(33). - V02180153.

93. Gold, D. Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors / D. Gold, J. Neglia, K. Dusenbery // *Cancer*. - 2003. - N 97 (10). - P. 2588–2596.
94. Goutagny, S. Meningiomas and neurofibromatosis / S. Goutagny, M. Kalamarides // *Journal of Neuro-Oncology*. - 2010. - N 99 (3). - P. 341–347.
95. Grade 2 meningioma and radiosurgery / R. Aboukais, F. Zairi, J.-P. Lejeune [et al.] // *Journal of Neurosurgery JNS*. — 2015. — Vol. 122, № 5. – P. 1157–1162.
96. Gritsch, S. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system / S. Gritsch, T.T. Batchelor, LN. Gonzalez Castro // *Cancer*. – 2022. - 128(1). – P. 47-58.
97. Gump, W. Meningiomas of the Pediatric Skull Base: A Review / W. Gump // *Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base*. - 2014. - N 76 (01). - P. 66–73.
98. Histopathologic Prognostic Factors of Recurrence Following Surgery and Radiation Therapy for Atypical and Malignant Meningiomas. International [Электронный ресурс] / D.W. Kim, A. Niemierko, W. Hwang [et al.] // *J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2016. - 96(2). - E80. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.06.792>
99. History of Allergic Disease and Risk of Meningioma / M. Schoemaker, A. Swerdlow, S. Hepworth [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. - 2006. – N. 165 (5). - P. 477–485.
100. Immunohistochemical expression of progesterone and estrogen receptors in meningiomas / A. Omulecka, W. Papierz, A. Nawrocka-Kunecka [et al.] // *Folia Neuropathol*. - 2006. - N 44 (2). - P. 111–115.
101. Incidence, mortality and outcome of meningiomas: A population-based study from Germany [Электронный ресурс] / B. Holleczeck, D. Zampella, S. Urbschat [et al.] // *Cancer Epidemiol*. – 2019. – 62. - 101562. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.07.001>

102. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes / AI. Islim, M. Mohan, RDC. Moon [et al.] // *J Neurooncol.* – 2019. - 142(2). – P. 211-221.

103. Intracranial Meningiomas Children / J. Drake, B. Hendrick, L. Becker [et al.] // *Pediatric Neurosurgery.* - 1985. - N 12 (3). - P. 134–139.

104. Intracranial Meningiomas: A Systematic Analysis of Prognostic Factors for Recurrence in a Large Single Institution Surgical Series / F. Pessina, P. Navarra, E. Clerici // *World neurosurgery.* – 2019. – 123. – P. 273-279.

105. Intraventricular meningiomas: a report of 25 cases / M. Liu, Y. Wei, Y. Liu // *Neurosurgical Review.* - 2005. - N 29 (1). - P. 36–40.

106. Is the Simpson Grading System Applicable to Estimate the Risk of Tumor Progression After Microsurgery for Recurrent Intracranial Meningioma? / S. Schipmann, M. Schwake, PB. Sporns // *World Neurosurg.* – 2018. – 119. – P. 589-597.

107. Jenkinson, on behalf of the IMPACT Study Investigators, International Consortium on Meningioma (ICOM) and British Neurosurgical Trainee Research Collaborative (BNTRC) External validation and recalibration of an incidental meningioma prognostic model – IMPACT: protocol for an international multicentre retrospective cohort study [Электронный ресурс] / A. I. Islim, C.P. Millward, R.J. Piper [et al.] // Published Online. – 2022. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1136/CROSSMARKPOLICY>

108. Joung, H.L. Meningiomas Diagnosis, Treatment, and Outcome [Электронный ресурс] / H. L. Joung. - Berlin: Springer, 2008. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/978-1-84628-784-8>

109. Kärjä, V. Does protein expression predict recurrence of benign World Health Organization grade I meningioma? / V. Kärjä, P.J. Sandell, T. Kauppinen, I. Alafuzoff // *Hum Pathol.* – 2010. – 41 (2). – P. 199-207.

110. Karnofsky, DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer / DA. Karnofsky, JH. Burchenal // In: *Evaluation of chemotherapeutic agents.* edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press, 1949. – P. 191–205.

111. Keating, R.F. Second Tumors of the Central Nervous System [Электронный ресурс] / R.F. Keating, J.T. Goodrich, R.J. Parker // Tumors of the Pediatric Central Nervous System. - New York, 2013. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1055/b-0034-79136>

112. Kepes, J. “Chordoid” meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasmacellular infiltrates causing systemic manifestations of the castleman syndrome. A report of seven cases / J. Kepes, W. Chen, M. Connors, F. Vogel // Cancer. - 1988. - N 62 (2). - P. 391–406.

113. Krayenbühl, N. De novo versus transformed atypical and anaplastic meningiomas: comparisons of clinical course, cytogenetics, and outcomes / N. Krayenbühl, S. Pravdenkova, O. Al-Mefty // Neurosurgery. – 2007. - 61(3). – P. 495-504.

114. Labuschagne, J.J. Glioblastoma multiforme as a secondary malignancy following stereotactic radiosurgery of a meningioma: case report [Электронный ресурс] / J.J. Labuschagne, D. Chetty // Neurosurg Focus. – 2019. - 46(6). - E11. – Режим доступа: 10.3171/2019.3.FOCUS1948

115. Long-term Outcomes After Gamma Knife Radiosurgery for Meningiomas / D. Kondziolka, A.D. Patel, H. Kano [et al.] // Am J Clin Oncol. – 2016. - 39(5). – P. 453-457.

116. Long-term results of gamma knife radiosurgery for foramen magnum meningiomas / G. Akyoldaş, Y. Samancı, M. Yılmaz [et al.] // Neurosurgical Review. - 2021. – 44. – P. 2667–2673.

117. Low Expression of Phosphatase and Tensin Homolog and High Expression of Ki-67 as Risk Factors of Prognosis in Cranial Meningiomas / J. Ma, Y. Zhang, L. Chen [et al.] // World Neurosurg. – 2020. – 136. – P. 196-203.

118. McFaline-Figueroa, J.R. Brain Tumors / J.R. McFaline-Figueroa, E.Q. Lee // Am J Med. – 2018. - 131(8). – P. 874-882.

119. Meningioma recurrence / T. Hortobagyi, J. Bencze, G. Varkoly [et al.] // Open Med (Wars). – 2016. – 11. – P. 168–173.

120. Meningioma surgery—are we making progress? / TR. Meling, M. Da Broi, D. Scheie [et al.] // *World Neurosurg.* – 2019. – 125. – P. 205–213.
121. Meningioma: not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas / I. Maggio, E. Franceschi, A. Tosoni [et al.] // *CNS Oncol.* – 2021. - CNS72.
122. Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data / R. Kotecha, E. Pascoe, E. Rushing [et al.]// *The Lancet Oncology.* - 2011. - N 12 (13). - P. 1229–1239.
123. Metastatic Atypical and Anaplastic Meningioma: A Case Series and Review of the Literature / R.A. Kessler, T. Garzon-Muvdi, W. Yang [et al.] // *World Neurosurg.* – 2017. – 101. – P. 47-56.
124. Miller, R. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome / R.Miller, J. Rubinstein // *American Journal of Medical Genetics.* - 1995. - N 56 (1). - P. 112–115.
125. Mitha, R. Significance of micro-RNA expression in patients with meningioma / R. Mitha, M.S. Shamim // *J Pak Med Assoc.* – 2020. - 70(7). – P. 1287-1288.
126. Mitotic Index and Progression-Free Survival in Atypical Meningiomas / R.A. Domingo, S. Tripathi, T. Vivas-Buitrago [et al.] // *World Neurosurg.* – 2020. -142. – P. 191-196.
127. Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab / HT. Lee, JY. Lee, H. Lim [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. - 7(1). – P. 5532
128. Moraes, F.Y Radiation for skull base meningiomas: review of the literature on the approach to radiotherapy / F.Y. Moraes, C. Chung // *Chinese clinical oncology.* – 2017. – Vol. 6, Suppl 1. – S. 3.
129. MR imaging of symptomatic neurocutaneous melanosis in children / S. Byrd, C. Darling, T. Tomita [et al.] // *Pediatric Radiology.* - 1997. - N 27 (1). - P. 39–44.

130. Naito, K. Low recurrence after Simpson grade II resection of spinal benign meningiomas in a single-institute 10-year retrospective study / K. Naito, T. Yamagata, H. Arima, T. Takami // *J Clin Neurosci.* – 2020. – 77. – P. 168-174.

131. Nidamanuri, P. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Recurrent Meningiomas: A Retrospective Chart Review [Электронный доступ] / P. Nidamanuri, J. Drappatz // *Journal of Neuro-Oncology.* - 2022. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03979-9>

132. Outcome and prognostic factors for atypical meningiomas after first recurrence / G. Zhang, Y. Zhang, G. Zhang [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2019. – 63. – P. 100-105.

133. Paediatric Intracranial Meningiomas / L. Ferrante, M. Acqui, M. Artico [et al.] // *British Journal of Neurosurgery.* - 1989. - N 3 (2). - P. 189–196.

134. Palma, L. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases / L. Palma, P. Celli, C. Franco // *J Neurosurg.* – 1997. – 86 (5). – P. 793-800.

135. Past medical history of tumors other than meningioma is a negative prognostic factor for tumor recurrence in meningiomas WHO grade I / A. Biczok, P. Karschnia, R. Vitalini [et al.] // *Acta Neurochirurgica.* – 2021. – 163. – P. 2853–2859.

136. Pathologic Predictors of Local Recurrence in Atypical Meningiomas Following Gross Total Resection / OC. Barrett, JR. Hackney, AM. McDonald [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2019. - 103(2). – P. 453-459.

a. Pediatric Intracranial Meningiomas — Do They Differ from Their Counterparts in Adults? / A. Arivazhagan, B. Devi, S. Kolluri [et al.] // *Pediatric Neurosurgery.* - 2007. - N 44 (1). - P. 43–48.

137. Pediatric meningioma: current approaches and future direction / R. Kotecha, R. Junckerstorff, S. Lee [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology.* - 2011. - N 104 (1). - P. 1–10.

138. Pediatric versus adult meningioma: comparison of epidemiology, treatments, and outcomes using the surveillance, epidemiology, and end results database

/ R.W.R. Dudley, M.R. Torok, S. Randall [et al.] // J Neurooncol. – 2018. - 137(3). – P. 621-629.

139. Pereira, B.J.A. Molecular alterations in meningiomas: Literature review / B.J.A. Pereira, S.M. Oba-Shinjo, A.N. de Almeida, S.K.N. Marie // Clin Neurol Neurosurg. – 2019. – 176. – P. 89-96.

140. Perry, A. Molecular pathogenesis of meningiomas / A. Perry, D. Gutmann, G. Reifenberger // Journal of Neuro-Oncology. - 2004. – N. 70 (2). - P. 183–202.

141. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group / N. Galldiks, N.L. Albert, M. Sommerauer [et al.] // Neuro Oncol. – 2017. -19 (12). – P. 1576-1587.

142. Posterior mediastinal ectopic meningioma: a case report / C. Lu, X. Hu, M. Xu [et al.] // World J Surg Onc. – 2015. - 13(1). – P.156.

143. Postoperative radiotherapy for meningiomas – a decision-making analysis / G.F. Fischer, D. Brügge, N. Andratschke [et al.] // BMC Cancer. – 2022. – 22. – P. 492. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09607-z>

144. Prediction of High-Grade Histology and Recurrence in Meningiomas Using Routine Preoperative Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review / D.C. Spille, P.B. Sporns, K. Heß // World Neurosurg. – 2019. – 128. – P. 174-181.

145. Predictive factors for high-grade transformation in benign meningiomas [Электронный ресурс] / S.M. Kwon, J.H. Kim, H.J. Yoo [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2020. – 195. - 105897. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105897>

146. Preusser, M. Advances in meningioma genetics: novel therapeutic opportunities / M. Preusser, P.K. Brastianos, C. Mawrin // Nat Rev Neurol. – 2018. - 14(2). – P. 106-115.

147. Primary extra-cranial meningioma in the right submandibular region of an 18-year-old woman: a case report / SD. Deshmukh, VV. Rokade, GS. Pathak [et al.] // J Med Case Reports. – 2011. – 5 (1). – P. 271.

148. Primary versus postoperative gamma knife radiosurgery for intracranial benign meningiomas: a matched cohort retrospective study / J. Fu, J. Zeng, M. Huang

[et al.] // BMC Cancer. – 2022. – 22. – P. 206. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09321-w>

149. Prognosis of meningiomas in the early 1970s and today / S. Linsler, C. Keller, S. Urbschat [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2016. – 149. – P. 98-103.

150. Prognostic factors and long-term outcomes of primary intracranial rhabdoid meningioma: A systematic review [Электронный ресурс] / YY. Zhang, L. Zhang, YZ. Liu [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2020. – 196. – 105971. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105971>

151. Prognostic Value of Ki-67 Labeling Index and Postoperative Radiotherapy in WHO Grade II Meningioma / Y. Choi, D.H. Lim, J.I. Yu [et al.] // Am J Clin Oncol. – 2018. - 41(1). – P. 18-23.

152. Proposal of a new grading system for meningioma resection: the Copenhagen Protocol / J. Haslund-Vinding, J. Skjoth-Rasmussen, L. Poulsgaard [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 2021. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s00701-021-05025-5>

153. Racial and Socioeconomic Disparities in Patients With Meningioma: A Retrospective Cohort Study / H. N. Jackson, C. C. Hadley, A. B. Khan // Congress of Neurological Surgeons. - 2022. – Vol.3, № 1. – P. 114-123.

154. Radiation-induced brain tumours after central nervous system irradiation in childhood: a review / B. Pettorini, Y. Park, M. Caldarelli [et al.] // Child's Nervous System. - 2008. – N. 24 (7). - P. 793–805.

155. Radiation-induced Meningiomas in Pediatric Patients / D. Moss, G. Rockswold, S. Chou [et al.] // Neurosurgery. - 1988. - N 22 (4). - P. 758–761.

156. Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome / V. Kimonis, S. Mehta, J. Digiovanna [et al.] // Genetics in Medicine. - 2004. - N 6 (6). - P. 495–502.

157. Rana, R. Comprehensive overview of extracellular vesicle proteomics in meningioma: future strategy / R. Rana, S. Sharma, N.K. Ganguly // Molecular Biology Reports. – 2021. – 48. – P. 8061–8074.

158. Response to treatment and prognosis after relapse of atypical meningioma / X. Cao, S. Hao, Z. Wu [et al.] // *World Neurosurg.* – 2015. - 84(4). – P. 1014-1019.
159. Review of Current Evidence Regarding Surgery in Elderly Patients with Meningioma / F. Ikawa, Y. Kinoshita, M. Takeda [et al.] // *Neurol Med Chir (Tokyo).* – 2017. - 57(10). – P. 521-533.
160. Rochat, P. Long-term follow up of children with meningiomas in Denmark: 1935 to 1984 / P. Rochat, H. Johannesen, F. Gjerris // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* - 2004. – N. 100 (2). - P. 179–182.
161. Samadi, N. Meningioma: a clinicopathological evaluation / N. Samadi, S.A. Ahmadi // *Malays J. Med Sci.* – 2007. – 14. – P. 46.
162. Sanei, MH. A case of neck ectopic meningioma / MH. Sanei, N. Berjis, P. Mahzouni, A. Naimi // *Neuropathology.* – 2008. - 28(2). – P. 157-159.
163. Saraf, S. Update on meningiomas / S. Saraf, B.J. McCarthy, J.L. Villano // *Oncologist.* – 2011. – 16. – P. 1604–1613.
164. Scholzen, T. The Ki-67 protein: from the known and the unknown / T. Scholzen, J. Gerdes // *J. Cell Physiol.* – 2000. – 182. – P. 311–322.
165. Schwartz, TH. The Simpson grade: abandon the scale but preserve the message [Электронный ресурс] / TH. Schwartz, MW. McDermott // *J Neurosurg.* - 2020. – P. 1–8. – Режим доступа: [https:// doi.org/10.3171/2020.6.JNS201904](https://doi.org/10.3171/2020.6.JNS201904)
166. Schwechheimer, K. E-cadherin in human brain tumours: loss of immunoreactivity in malignant meningiomas / K. Schwechheimer, L. Zhou, W. Birchmeier // *Virchows Arch.* – 1998. – 432. – P. 163–167
167. Shankar, G.M. BAP1 mutations in high-grade meningioma: implications for patient care / G.M. Shankar, S. Santagata // *Neuro Oncol.* – 2017. – 19 (11). – P. 1447-1456.
168. Sheikh, B. Meningioma in children: A report of nine cases and review of the literature / B. Sheikh, E. Siqueira, F. Dayel // *Surgical Neurology.* - 1996. – N. 45 (4). - P. 328–335.

169. Shivapathasundram, G. Tinte Itinteang Tumour stem cells in meningioma: A review / G. Shivapathasundram, A.C. Wickremesekera, S.T. Tan // *J Clin Neurosci.* – 2018. – 47. – P. 66-71.
170. Sieb, J. Familial CNS tumors / J. Sieb, S. Putst, A. Buch // *Journal of Neurology.* - 1992. – N. 239 (6). - P. 343–344.
171. Stereotactic radiosurgery for treating meningiomas eligible for complete resection / M.I. Ruge, J. Tutunji, D. Rueß [et al.] // *Radiat Oncol.* – 2021. -16(1). – P. 22.
172. Stereotactic radiosurgery for WHO II and III meningiomas: analysis of long-term clinical and radiographic outcomes / B. J. Williams, D. J. Salvetti, R. M. Starke [et al.] // *Journal of radiosurgery and SBRT.* - 2013. - Vol. 2. № 3. – P. 183–191.
173. Stratification of predictive factors to assess resectability and surgical outcome in clinoidal meningioma / A. Nanda, S. Konar, T.K. Maiti [et al.] // *Cancer Epidemiology.* – 2019. – 62. - 101562.
174. Stratification of predictive factors to assess resectability and surgical outcome in clinoidal meningioma / A. Nanda, SK. Konar, TK. Maiti [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2016. – 142. – P. 31-37.
175. Strowd, R.E. Common Histologically Benign Tumors of the Brain / R.E. Strowd, J.O. Blakeley // *Continuum (Minneap Minn).* – 2017. - 23(6, Neuro-oncology). – P. 1680-1708.
176. Surgery for convexity meningioma: Simpson Grade I resection as the goal: clinical article / BF. Hasseleid, TR. Meling, P. Ronning [et al.] // *J Neurosurg.* – 2012. – 117. – P. 999–1006.
177. Surgical resection of pediatric skull base meningiomas / J. Burkhardt, M. Neidert, M. Grotzer [et al.] // *Child's Nervous System.* - 2012. - N 29 (1). - P. 83–87.
178. Survival and Recurrence Outcomes Following Adjuvant Radiotherapy for Grade 2 Intracranial Meningiomas: 13-Year Experience in a Tertiary-Care Center [Электронный ресурс] / A.D. Rebchuk, A. Alam, C.D. Hounjet [et al.] // *World neurosurgery.* – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.02.088.P.748-756>.

179. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary / A. Dn Louis, G. Perry, A. Reifenberger [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2016. – 131. – P. 803–820.

180. The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases / F. Roser, M. Samii, H. Ostertag [et al.] // *Acta Neurochir.* – 2004. – 146. – P. 37–44.

181. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in meningioma: a systematic review with meta-analysis / N. Liu, SY. Song, JB. Jiang [et al.] // *Medicine.* – 2020. - 99.

182. The prognostic significance of clinicopathological features in meningiomas: Microscopic brain invasion can predict patient outcome in otherwise benign meningiomas / R. Banan, M. Abbetmeier-Basse, B. Hong [et al.] // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2021. – 47. – P. 724-735.

183. Toland, A. Meningioma: a pathology perspective / A. Toland, K. Huntoon, S. M. Dahiya // *Neurosurgery.* – 2021. - Vol. 89, № 1. - P.11-21.

184. Uduma, U.F. Intracranial meningiomas in the present era of modern neuroimaging: diagnostic and management options, with radiological illustrations / U.F. Uduma, J.C. Emejulu // *Orient J. Med.* – 2013. – 25. – P. 67-74.

185. Unusual skull tumors with psammomatoid bodies: a diagnostic challenge / T.E. Richardson, M.M. Georgescu, P.Kapur [et al.] // *Clin Neuropathol.* – 2017. – 36 (3). – P. 114-120.

186. Use of 5-aminolevulinic acid in fluorescence-guided resection of meningioma with high risk of recurrence / Y. Kajimoto, T. Kuroiwa, S. Miyatake [et al.] // *J. Neurosurgery.* – 2007. – 106 (6). – P. 1070-1074.

187. Utility of preoperative meningioma consistency measurement with magnetic resonance elastography (MRE): a review / A.G. Chartrain, M. Kurt, A. Yao [et al.] // *Neurosurg Rev.* – 2019. - 42(1). – P. 1-7.

188. Value of KI-67/MIB-1 labeling index and simpson grading system to predict the recurrence of who grade I intracranial meningiomas compared to who grade II / R. Prat-Acín, M.J. Guarín-Corredor, I. Galeano-Senabre [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2021. – 86. – P. 32–37.

189. Visceral and bone metastases of a WHO grade 2 meningioma: A case report and review of the literature / A. Paix, W. Waissi, D. Antoni [et al.] // *Cancer Radiother.* – 2017. – 1. – P. 55-59.

190. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review / D.M. Fountain, W.Ch. Soon, T. Matys [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2017. - 159(3). – P. 435-445.

191. Wen, P.Y. World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors / P.Y. Wen, J.T. Huse // *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* – 2017. - 23(6). – P. 1531–1547.

192. Xanthochromic cysts associated with meningioma / H. Nauta, W. Tucker, W. Horsey [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* - 1979. – N. 42 (6). - P. 529–535.

193. Xu, KK. Primary pulmonary meningioma presenting as a micro solid nodule: a rare case report / KK. Xu, F. Tian, Y. Cui // *Thorac Cancer.* – 2018. - 9(7). – P. 874-876.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Ростовский Государственный медицинский университет.

АНКЕТА

по изучению факторов прогноза менингиом головного мозга

1. Фамилия, имя, отчество
2. Республика, край, область
3. Город/село..... район
4. Сколько лет Вы проживаете в данной местности: 10 лет; 10-19; 20 лет и более
[подчеркнуть]
5. Возраст
6. Национальность
7. Образование: высшее, среднее, среднее техническое, 7 классов [подчеркнуть]
8. С какого возраста начали трудовую деятельность
9. Профессиональный маршрут (указать основные места работы, профессию, стаж):

№	Профессия	Место работы	Стаж
1.			
2.			
3.			

10. Группа крови: I (0); II A; III B; IV AB [подчеркнуть]
11. С какого возраста на пенсии.....
12. По какой причине (по возрасту, по профзаболеванию, вследствие инвалидности) [подчеркнуть].
13. Подвергался ли воздействию вредных факторов:
 - a) загазованность;
 - b) химические вещества
 - c) запыленность;
 - d) канцерогенные вещества (фенолы, уайт-спирит, сажа, 3-4 бенз-а-пирен, и т.п.);
 - e) другие: (указать)
14. Продолжительность воздействия вредных факторов:
 - a) до 5 лет;
 - b) 5-10 лет;
 - c) более 10 лет.
15. Обрабатываете ли квартиру от насекомых химическими веществами: Да, Нет;
какими преимущественно: аэрозолями, порошкообразными, подкормками, пользуетесь фумигаторами [подчеркнуть].

16. В течение какого времени применяете химические вещества (обрабатываете сами или действие опосредованно): до 5 лет, 5-10 лет, более 10 лет [подчеркнуть].
17. Как часто обрабатываете химическими веществами квартиру: 1 раз в неделю, 1 раз в месяц, 1 раз в полгода, реже [подчеркнуть].
18. Какие химические средства применяете при стирке белья: порошкообразные, гели, пасты [подчеркнуть].
19. Способ стирки белья: ручная; машинная, не автоматическая; машинная, автоматическая [подчеркнуть].
20. Обрабатываете ли химическими веществами приусадебный участок: Да, Нет.
21. Обрабатываете сами или действие опосредованно [подчеркнуть].
22. Каким методом производите обработку: опрыскиванием, опылением [подчеркнуть]
23. Давно ли применяете обработку: 5 лет, 5-10 лет, более 10 лет [подчеркнуть].
24. Какое отопление в квартире: паровое, АГВ, печное (дровами, углем), электронагревательными приборами [подчеркнуть].
25. Пользуетесь ли вы сотовым телефоном: Да, Нет.
26. Как часто и долго Вы пользуетесь услугами сотовой связи: Часто (постоянно, ежедневно), Не часто (по необходимости), Долго (до 5 лет, до 10 лет, более 10 лет), Не долго (6 месяцев, год, до 3 лет).
27. Как Вы носите сотовый телефон: в кармане (пиджака, брюк, рубашки), на тесемке, в портфеле [подчеркнуть].
28. Курите ли в настоящее время: Да, Нет.
29. Курили ли раньше: Да, Нет.
30. Если бросили курить, то по какой причине
31. В течение скольких лет курите (курили): менее 5 лет; 6-9 лет; 10-14 лет; 15-19 лет, 20 лет и более [подчеркнуть].
32. Преимущественно курите (курили): папиросы, сигареты, табак, махорку, с мундштуком, без мундштука, трубку [подчеркнуть].
33. Количество сигарет, выкуриваемых за сутки: до 10 шт.; до 20 шт.; более 20 шт.; до 2-х пачек [подчеркнуть].
34. Были ли пищевые токсикоинфекции (пищевые отравления): Да, Нет. Когда были: 5 лет назад; 10 лет; раньше [подчеркнуть]
35. Сколько раз в день питаетесь: 2, 3, 4, больше [подчеркнуть].
36. Кушаете ли всегда в одно и то же время: Да, Нет.
37. Имеется ли привычка употреблять пережаренные продукты: Да, Нет.
38. Имеется ли привычка употреблять жирную пищу: Да, Нет.
39. Любите ли покушать плотно, до полного насыщения: Да, Нет.
40. Употребляете фрукты: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, раз в неделю, реже [подчеркнуть]
41. Употребляете ли овощи: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, 1 раз в неделю, реже

[подчеркнуть].

42. Используете ли для питания фрукты и овощи, местные, привозные [подчеркнуть].

43. В каком виде заготавливаете на зиму фрукты и овощи: свежие, консервированные, сушеные, соленые, замороженные, не заготавливаете [подчеркнуть].

44. Употребляете ли свежие: салаты, черемшу, лук, чеснок, петрушку, укроп [подчеркнуть], как часто: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, 1 раз в неделю, реже [подчеркнуть].

45. Употребляете ли картофель: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, 1 раз в неделю, реже [подчеркнуть].

46. Какой преимущественно употребляете хлеб: ржаной, пшеничный (заводской, коммерческий) [подчеркнуть].

47. Как часто употребляете специи, острые приправы: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, 1 раз в неделю, реже [подчеркнуть].

48. Какие из специй употребляете преимущественно: горчицу, хрен, уксус, перец черный, перец красный, аджику [подчеркнуть].

49. Употребляете ли пищевые добавки: сухие дрожжи, консерванты, бульонные кубики, продукты быстрого приготовления [подчеркнуть].

50. Употребляете ли молоко: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, 1 раз в неделю, реже [подчеркнуть].

51. Какие виды молочных продуктов преимущественно употребляете: молоко свежее, молоко кислое, йогурты, кумыс, творог, брынза, сыры [подчеркнуть].

52. Употребляете мясо: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, 1 раз в неделю, реже [подчеркнуть].

53. Как долго храните мясо в холодильнике: до 1 недели, больше 1 недели [подчеркнуть].

54. Наиболее частый способ приготовления мяса: вареное, тушеное, жареное на масле, жареное на вертеле, копченое, консервированное [подчеркнуть].

55. Употребляете рыбу: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, 1 раз в неделю, реже [подчеркнуть].

56. В каком виде преимущественно употребляете рыбу: вареную, жареную, свежую, замороженную, вяленую, копченую, соленую [подчеркнуть].

57. Способ приготовления и разогревания: на электрической, газовой плите, микроволновой печи [подчеркнуть].

58. Привычка употреблять пищу свежеприготовленную, приготовленную впрок [подчеркнуть].

59. Какие жиры употребляете преимущественно: маргарин, масло животное, масло растительное, сало свиное, свиной жир (смалец) и др. [подчеркнуть].

60. Какие блюда предпочитаете: первые, вторые, третьи [подчеркнуть].

61. Как Вы принимаете пищу: медленно, хорошо пережевывая; поспешно [подчеркнуть].

62. Предпочитаете ли Вы: горячую пищу, холодную пищу, теплую пищу [подчеркнуть].

63. Как Вы оцениваете свой аппетит: хороший, плохой [подчеркнуть].
64. Ощущаете ли Вы сонливость после обеда: Да, Нет.
65. Бываете ли Вы очень голодны: Да, Нет.
66. Можете ли Вы забыть о необходимости позавтракать: Да, Нет.
67. Снижается ли Ваш аппетит при психическом напряжении, физическом переутомлении: Да, Нет.
68. Как часто употребляете алкогольные напитки: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, 1 раз в неделю, реже [подчеркнуть].
69. Какие виды алкогольных напитков чаще употребляете: вино сухое, вино крепленое, домашнее вино, водку, наливки, пиво, коньяк, спирт, [подчеркнуть].
70. Количество алкогольных напитков, употребляемых одноразово: до 100 г., до 200-250 г., до 500 г., более 500 г. [подчеркнуть].
71. Напитки предпочитаемые: газированные, негазированные [подчеркнуть].
72. Употребляете ли безалкогольные напитки: фанту, пепси-колу, кока-колу, «Байкал», «Меринду», лимонад, «Буратино», «Спрайт» и др [подчеркнуть].
73. Употребляете преимущественно: чай (черный, зеленый), кофе, др.)
74. Употребляете питье: горячее, теплое, холодное [подчеркнуть].
75. Источник воды, используемый для питья, и приготовления пищи: колодезь обыкновенный, колодезь артезианский, водопровод, река, пруд, озеро, родник, вола в пластмассовых бутылках [подчеркнуть].
76. Имеются ли в Вашей семье больные злокачественными новообразованиями: Да, Нет.
77. Родственные отношения больных ЗНО: мать, отец, брат, сестра, дедушка, бабушка, родственники по материнской линии, родственники по отцовской линии [подчеркнуть].
78. Совпадает ли локализация опухоли у опрашиваемого и больного родственника: Да, Нет.
79. Отмечали ли Вы похудение за последний год: до 5 кг, 5-10 кг, свыше 10 кг [подчеркнуть].
80. Как часто болеете ОРЗ, хроническими пневмониями: 1 раз в месяц, в 3 месяца, в полгода, 1 раз в год, чаще [подчеркнуть].
81. Способы лечения: самостоятельно, у врача [подчеркнуть].
82. Какие при этом употребляли (перечислить, подчеркнуть):
 - а)антибиотики: с нистатином; без нистатина.
 - б)сульфаниламиды: сульфадиметоксин, норсульфазол, сульфадимезин;
 - в)аспирин.
83. Перенесенные заболевания: заболевание со стороны ЖКТ, дыхательной и мочевыделительной систем, образования на коже и слизистых. (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка или 12- перстной кишки, холецистит, хронический колит, хронический неспецифический колит, панкреатит, гепатит, пневмония).
84. Наличие желудочного анамнеза: до 3 мес, 4-12 мес, 1-3 года, 4-10 лет, более 10 лет [подчеркнуть].
85. Временной промежуток между обострениями: до 1 мес, до 1 года,

свыше 3 лет [подчеркнуть].

86. Эффект от проведенного лечения: улучшение, ухудшение, отсутствие результата [подчеркнуть].

87. Жалобы на боли на головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, слабость, связана ли головная боль с тошнотой или рвотой [подчеркнуть].

88. Головные боли чаще и интенсивнее: утром, днем, вечером, постоянно.

89. Иррадиация болей в спину, поясницу, между лопатками, в верхние или нижние конечности справа или слева.

90. Ощущаете тошноту: постоянно, периодически [подчеркнуть].

91. Иррадиация болей: нет, в спину, в др. области [подчеркнуть]

92. Ощущаете тошноту: постоянно, периодически [подчеркнуть].

93. Прием пищи сопровождается рвотой: на высоте болей, облегчающая состояние; непосредственно после приема пищи; через 12-24 часа после приема пищи; пищей, съеденной накануне; с примесью крови [подчеркнуть].

94. Проходили Вы ежегодные профилактические обследования: ФЛЮ, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы, консультация маммолога, уролога, торакального врача (пульмонолога), РКТ или МРТ обследование [подчеркнуть].

95. Отмечалось ранее появление родинок на коже, травматизация их или оперативное вмешательство [подчеркнуть].

96. Имеются ли в настоящее время родинки, полипы, беспокоят ли они Вас или изменение внешнего вида [подчеркнуть].

97. Имелись в анамнезе: мастопатии, нарушение менструального цикла. Эндокринные патологии [подчеркнуть].

98. Имеются ли заболевания почек, как долго (с детства, до 10 лет, до 20 лет, более 30 лет).

99. Как часто страдает их обострениями (ежегодно).

100. Объективные данные:

- а) нарушение сознания, б) общая слабость, в) увеличение периферических лимфоузлов, г) болезненность при пальпации молочных желез, почек, д) болезненность при перкуссии легких,
- е) наличие пальпируемой опухоли, ж) очаговый синдром, з) общемозговой синдром, и) менингеальный синдром, к) гипертензионно-дислокационный синдром, л) окклюзионная гидроцефалия, м) судорожный синдром, н) нарушения функции органов малого таза, о) корковые и психические расстройства.

101. В анамнезе онкологическая патология:

— оперативное лечение: радикальное, паллиативное,

— консервативное лечение: неoadъювантная химио или лучевая терапия, адъювантная химио или лучевая терапия, самостоятельная химио или лучевая терапия или консервативное,

— какая патология,

— когда лечился,

— наличие осложнений,

— как часто обследовался в специализированных учреждениях.

102. Объективные данные:

– бледность кожных покровов, – увеличение периферических лимфоузлов, – болезненность при пальпации в эпигастральной области, – напряжение передней брюшной стенки, – наличие пальпируемой опухоли, – асцит, – увеличение печени, – видимая перистальтика желудка.

103. Связана ли Ваша жизнь со стрессовыми ситуациями, нервным напряжением [подчеркнуть]:

регулярное (хроническое) воздействие нервного фактора: в семье; на работе; лично в отношении Вас; остро возникшая стрессовая ситуация (нервное расстройство): в семье (смерть близкого, болезни близкого, автокатастрофы и т.д.); на работе; лично в отношении Вас.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Ростовский Государственный медицинский университет.

АНКЕТА

первичного скрининга

1. Фамилия, имя, отчество
2. Республика, край, область
3. Город/село..... район
4. Район проживания рядом с заводами, в промзоне или природными ископаемыми.
5. Сколько лет Вы проживаете в данной местности:
 - 1 до 10 лет;
 - 2 10-19;
 - 3 20 лет и более
 Возраст
6. Национальность
 - 1 русский
 - 2 ?
7. Образование:
 - 1 высшее, (инстит)
 - 2 среднее-техническое, (техник)
 - 3 не полное среднее (школа)
8. С какого возраста начали трудовую деятельность
9. Профессиональный маршрут (указать основные места работы, профессию, стаж):

№	Профессия	Место работы	Стаж
1			
2.			
3.			

10. Работа связана с вредными условиями

1 да

- 2 нет
- 11 Тип вредных условий (вещества)
- 1 нет
- 2 хим вещества
- 3 газы
- 4 канцерогенные вещества (фенолы, уайт-спирит, сажа, 3-4 бенз-а-пирен
- 5 хлорсодержащие
- 12 Продолжительность воздействия вредных факторов:
- 1 до 5 лет;
- 2 5-10 лет;
- 3 более 10 лет.
- 4 нет
13. Группа крови: I (0); II А; III В; IV АВ [подчеркнуть]
14. Используете ли в дом условиях вредные вещества
- 1 Да,
- 2 Нет;
15. Какими преимущественно:
- 1 аэрозолями,
- 2 порошкообразными,
- 3 подкормками,
- 4 пользуетесь фумигаторами
- 5 нет.
16. В течении какого времени применяете химические вещества
- 1 : до 5 лет,
- 2 5-10 лет,
- 3 более 10 лет
- 4 нет.
17. Как часто при обработке квартиры используете хлорсодержащие вещества: 1 раз в неделю, 1 раз в месяц, 1 раз в полгода, реже [подчеркнуть].

18. Какие химические средства применяете при стирке белья:
порошкообразные, гели,
пасты [подчеркнуть].
19. Способ стирки белья: ручная; машинная, не автоматическая;
машинная,
автоматическая [подчеркнуть].
20. Обрабатываете ли химическими веществами приусадебный участок (если имеется): Да, Нет.
21. Обрабатываете сами или действие опосредованно [подчеркнуть].
22. Каким методом производите обработку: опрыскиванием, опылением
[подчеркнуть]
23. Давно ли применяете обработку: 5 лет, 5-10 лет, более 10 лет
[подчеркнуть].
24. Какое отопление в квартире (доме): паровое, АГВ, печное (дровами, углем),
электронагревательными приборами [подчеркнуть]. (В территориях
Роствской Области еще во многих местах печное отопление, в частных
домах – котлы, АГВ).
25. Пользуетесь ли вы сотовым телефоном:
1 Да,
2 Нет.
23. Время использования гаджетов в день
1 1 ЧАС
2 1-3 часа
3 БОЛЕЕ 3 ЧАСОВ
4 не используете
26. Как часто и долго Вы пользуетесь услугами сотовой связи: Часто (постоянно,
ежедневно), Не часто (по необходимости), Долго (до 5 лет, до 10 лет, более 10 лет),
Не долго (6 месяцев, год, до 3 лет).
27. Как Вы носите сотовый телефон: в кармане (пиджака, брюк, рубашки),
на тесемке, в портфеле [подчеркнуть].

28. Курите ли в настоящее время: Да, Нет.
29. Курили ли раньше: Да, Нет.
30. Если бросили курить, то по какой причине
31. В течение скольких лет курите (курили): менее 5 лет; 6-9 лет; 10-14 лет; 15-19 лет, 20 лет и более [подчеркнуть].
32. Преимущественно курите (курили): папиросы, сигареты, табак, махорку, с мундштуком, без мундштука, трубку [подчеркнуть].
33. Количество сигарет, выкуриваемых за сутки: до 10 шт.; до 20 шт.; более 20 шт.; до 2-х пачек [подчеркнуть].
34. Как часто употребляете алкогольные напитки: ежедневно, 1 раз в 2-3 дня, 1 раз в неделю, реже [подчеркнуть].
35. Какие виды алкогольных напитков чаще употребляете: вино сухое, вино крепленое, домашнее вино, водку, наливки, пиво, коньяк, спирт, [подчеркнуть].
36. Количество алкогольных напитков, употребляемых однократно: до 100 г., до 200-250 г., до 500 г., более 500 г. [подчеркнуть].
37. Источник воды, используемый для питья, и приготовления пищи: колодец обыкновенный, колодец артезианский (скважина), водопровод, река, пруд, озеро, родник, вода в пластмассовых бутылках [подчеркнуть].
38. Имеются ли в Вашей семье больные менингиомами или злокачественными новообразованиями: Да, Нет.
39. Родственные отношения больных ЗНО: мать, отец, брат, сестра, бабушка, дедушка, бабушка, родственники по материнской линии, родственники по отцовской линии [подчеркнуть].
- 1 родственники 1 степени родства
- 2 2 степень родства
- 3 нет
- 4 не знаю
40. Совпадает ли локализация опухоли у опрашиваемого и больного родственника: Да, Нет.

41. Отмечали ли Вы похудение за последний год: до 5 кг, 5-10 кг, свыше 10 кг [подчеркнуть].
42. Как часто болеете ОРЗ, хроническими пневмониями: 1 раз в месяц, в 3 месяца, в полгода, 1 раз в год, чаще [подчеркнуть].
43. Способы лечения: самостоятельно, у врача [подчеркнуть].
44. Какие при этом употребляли (перечислить, подчеркнуть):
- а) антибиотики: с нистатином; без нистатина.
 - б) сульфаниламиды: сульфадиметоксин, норсульфазол, сульфадимезин;
 - в) аспирин.
45. Перенесенные заболевания: заболевание со стороны ЖКТ, дыхательной и мочевыделительной систем, образования на коже и слизистых. (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка или 12- перстной кишки, холецистит, хронический колит, хронический неспецифический колит, панкреатит, гепатит, пневмония).
46. Жалобы на боли на головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, слабость, связана ли головная боль с тошнотой или рвотой [подчеркнуть].
47. Головные боли чаще и интенсивнее: утром, днем, вечером, постоянно.
48. Иррадиация болей в спину, поясницу, между лопатками, в верхние или нижние конечности справа или слева.
49. Проходили Вы ежегодные профилактические обследования: ФЛЮ, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы, консультация маммолога, уролога, торакального врача (пульмонолога), РКТ или МРТ обследование [подчеркнуть].
50. Отмечалось ранее появление родинок на коже, травматизация их или оперативное вмешательство [подчеркнуть].
51. Имеются ли в настоящее время родинки, полипы, беспокоят ли они Вас или изменение внешнего вида [подчеркнуть].
52. Имелись в анамнезе: мастопатии, нарушение менструального цикла. Эндокринные патологии [подчеркнуть].
53. Имеются ли заболевания почек, как долго (с детства, до 10 лет, до 20 лет,

более 30 лет).

54. Сопутствующая патология

1 ССБ

2 ЖКТ

3 аллергия

4 Заболевания легких

5 Диабет

6 другие

7 психосоматики

55. Длительность заболевания

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица 22 – Анализ социальных факторов развития менингиом.

Наименование признака	Градация	1 группа Частота (100)		2 группа Частота (120)		Коэф. Стьюдента	Коэф.
		Абс.	Относит.	Абс.	Относит.		
1. Место жительства	1 город	65	65	88	73,3	1,32	-0,11
	2 село	35	35	32	26,7	1,32	0,26
2. Образование	1 Высш	49	49	51	42,5	0,96	0,13
	2 сред техн	35	35	56	46,7	1,76	-0,28
	3 неполн средн	16	16,0	13	10,8	1,1	0,37
3. Работа связана с вредными условиями	да	4	4,0	28	23,3	4,44	-1,57
	нет	96	96,0	92	76,7	4,44	0,22
4. Тип вредных условий (вещества)	1 нет	94	94,0	92	76,7	3,8	0,19
	2 хим вещества	3	3,0	25	20,8	4,35	-1,69
	3 канцерогенные вещества	3	3,0	3	2,5	0,22	0,17
5. Продолжительность воздействия вредных факторов	1 - 5-10 лет	3	3,0	19	15,8	3,41	-1,43
	2 - более 10 лет	3	3,0	9	7,5	1,51	-0,73
		94	94,0	92	76,7	3,8	0,19
6. Группа крови	1 0(I)	28	28,0	40	33,3	0,85	-0,17
	2 A(II)	43	43,0	65	54,2	1,65	-0,22
	3 B(III)	19	19,0	10	8,3	2,27	0,77
	4 AB(IV)	10	10,0	5	4,2	1,65	0,78
7. Какие химические	1 порошко-	93	93,0	84	70,0	4,67	0,27

вещества используете при стирке белья	образные						
	2 гели	7	7,0	36	30,0	4,67	-1,35
8. Способ стирки белья	1 ручная	9	9,0	2	1,7	2,36	1,38
	2 автоматическая	91	91,0	118	98,3	2,36	-0,07
9. Обрабатываете ли химическими веществами приусадебный участок	1 да	56	56,0	67	55,8	0,02	0
	2 нет	44	44,0	53	44,2	0,02	0
10. Каким методом производите обработку	1 опрыскиванием	60	60,0	67	55,8	0,62	0,07
	2 нет	40	40,0	53	44,2	0,62	-0,09
11. Давно ли применяете обработку	1 5-10 лет	5	5,0	26	21,7	3,81	-1,32
	2 более 10 лет	68	68,0	41	34,2	5,29	0,67
	3 нет	27	27,0	53	44,2	2,69	-0,47
12. Какое отопление в квартире (доме)	1 централизованное	56	56,0	80	76,6		
	2 АГВ	41	41,0	40	33,3	1,16	0,19
	3 Печное	3	3,0	0	0,0	1,74	1,56
13. Время использования гаджетов в день	1 1 час	23	23,0	52	43,3	3,27	-0,61
	2 1-3 часа	70	70,0	46	38,3	4,94	0,58

	3 более 3 часов	7	7,0	22	18,3	2,58	-0,87
14. Курите ли в настоящее время	1 да	16	16,0	25	20,8	0,92	-0,24
	2 нет	84	84,0	95	79,2	0,92	0,05
15. Преимущественно курите (курили)	1 папиросы	8	8,0	2	1,7	2,13	1,27
	2 сигареты	16	16,0	47	39,2	3,99	-0,86
	3 нет	76	76,0	71	59,2	2,7	0,24
16. Количество сигарет, выкуриваемых за сутки	1 до 10 шт.	6	6,0	43	35,8	5,96	-1,66
	1 до 20 шт	12	12,0	4	3,3	2,36	1,13
	3 более 20 шт	6	6,0	2	1,7	1,62	1,02
	4 нет						
17.Количество алкогольных напитков, употребляемых одноразово	1 до 100 мл	12	12,0	46	38,3	4,76	-1,1
	2 200-250 мл	36	36,0	43	35,8	0,02	0
	3 до 500 мл	23	23,0	5	4,2	,23	1,56
	4 не пью	29	29,0	26	21,7	1	0,28
18. Источник воды, используемый для питья, и приготовления пищи	1 колодец артезианский	16	16,0	16	13,3	0,55	0,17
	2 водопровод	77	77,0	90	75,0	0,34	0,02
	3 пластмассовые бутылки	7	7,0	14	11,7	1,19	-0,45

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Таблица 23 – Анализ клинических факторов развития менингиом.

Наименование признака	Градация	1 группа Частота (100)		2 группа Частота (120)		Коэф. Стьюдента	Коэф. ф.
1. Имеются ли в Вашей семье больные менингиомами	1 да	5	5,0	8	6,7	0,52	-0,22
	2 нет	95	95,0	112	93,3	0,52	0,01
2.Имеются ли в Вашей семье больные ЗНО	1 да	1	1,0	8	6,7	2,27	-1,32
	2 нет	99	99,0	112	93,3	2,27	0,05
3.Родственные отношения больных ЗНО	1 родств. 1 степени	1	1,0	6	5,0	1,79	-1,07
	2 нет	55	55,0	112	93,3	6,97	-0,52
	3 не знаю	44	44,0	2	1,7	8,26	2,88
4.Совпадает ли локализация опухоли у опрашиваемого и больного родственника	1 нет	86	86,0	112	93,3	1,75	-0,08
	2 нет родственников больных	14	14,0	8	6,7	1,75	0,68
5.Как часто болеете ОРЗ, хроническими пневмониями	1 1 раз в мес	2	2,0	0	0,0	1,42	1,27
	2 1 раз в 3 мес	1	1,0	10	8,3	2,69	-1,53
	3 1 раз в полгода	37	37,0	28	23,3	2,2	0,44
	4 раз в год	16	16,0	53	44,2	4,8	-0,98
6.Способы лечения	1 самостоятельно	45	45,0	16	13,3	5,37	1,17
	2 врач	25	25,0	11	9,2	3,1	0,94
	3 1+2	14	14,0	41	34,2	3,61	-0,85
	4 не лечусь	16	16,0	52	43,3	4,67	-0,96

7.Какие при этом употребляли Антибиотики	1 с нистатином	4	4,0	12	10,0	1,77	-0,77
	2 без нистатина	37	37,0	39	32,5	0,69	0,12
	3 не употребляю	59	59,0	69	57,5	0,22	0,02
8.Принимали Аспирин	1 да	64	64,0	61	50,8	1,97	0,22
	2 нет	36	36,0	59	49,2	1,97	-0,3
9. Перенесенные заболевания	1 ЖКТ	41	41,0	56	46,7	0,84	-0,13
	2 Дыхательная система	9	9,0	5	4,2	1,41	0,68
	3 Мочевыводящая система	5	5,0	21	17,5	3,03	-1,12
	4 образования на коже	3	3,0	6	5,0	0,75	-0,38
	5 нет	42	42,0	32	26,7	2,39	0,43
10. Жалобы	1 на головную боль	54	54,0	0	0,0	10,7	4,18
	2 головокружение	14	14,0	0	0,0	4,01	2,88
	3 слабость	19	19,0	0	0,0	4,81	3,17
	4 нет	13	13,0	120	100,0	25,7	-1,98
11. Головные боли чаще и интенсивнее	1 временно	32	32,0	0	0,0	6,82	3,67
	2 постоянно	54	54,0	0	0,0	10,7	4,18
	3 нет	14	14,0	120	100,0	24,6	-1,91
12. Проходили Вы ежегодные профилактические обследования	1 ФЛО	21	21,0	3	2,5	4,26	1,88
	2 УЗИ	2	2,0	0	0,0	1,42	1,27
	3 1+2	56	56,0	54	45,0	1,62	0,21

	4 нет	21	21,0	63	52,5	5,12	-0,89
13. Отмечалось ранее появление родинок на коже	1 да	97	97,0	120	100,0	1,74	-0,03
	2 нет	3	3,0	0	0,0	1,74	1,56
14. Травматизация родинок	1 да	4	4,0	20	16,7	3,21	-1,25
	2 нет	96	96,0	100	83,3	3,21	0,13
15. Оперативное вмешательство по поводу родинок на коже	1 да	2	2,0	0	0,0	1,42	1,27
	2 нет	98	98,0	120	100,0	1,42	-0,02
16. Имеются ли в настоящее время родинки	1 да	97	97,0	120	100,0	1,74	-0,03
	2 нет	3	3,0	0	0,0	1,74	1,56
17. Имелись ли в анамнезе	1 мастопатия	14	14,0	8	6,7	1,75	0,68
	2 эндокринные патологии	47	47,0	44	36,7	1,54	0,24
	3 нет	39	39,0	68	56,7	2,64	-0,36
18. Имеются ли заболевания почек	1 да	15	15,0	4	3,3	2,95	1,34
	2 нет	85	85,0	116	96,7	2,95	-0,12
19. Срок заболевания патологией почек	1 с детства	4	4,0	2	1,7	1,01	0,68
	2 до 10 лет	7	7,0	1	0,8	2,28	1,56
	3 до 20 лет	4	4,0	2	1,7	1,01	0,68
	4 более 30 лет	85	85,0	115	95,8	2,68	-0,12
20. Сопутствующая патология	1 ССБ	48	48,0	22	18,3	4,82	0,92
	2 ЖКТ	5	5,0	5	4,2	0,9	0,16
	3 аллергия	3	3,0	10	8,3	1,74	-0,84

	4 Заболевания легких	5	5,0	7	5,8	0,27	-0,11
	5 Диабет	11	11,0	21	17,5	1,38	-0,43
	6 другие	19	19,0	22	18,3	0,12	0,03
	7 психосоматики	0	0,0	0	0,0	???	0,16
	8 нет	9	9,0	33	27,5	3,69	-1,05
21. Общая слабость	1 да	30	30,0	0	0,0	6,51	3,61
	2 нет	70	70,0	120	100,0	6,51	-0,35
22. Очаговый синдром	1 да	90	90,0	0	0,0	29,8	4,68
	2 нет	10	10,0	120	100,0	29,8	-2,21
23. Общемозговой синдром	1 да	100	100,0	0	0,0	???	4,79
	2 нет	0	0,0	120	100,0	???	-4,61
24. Судорожный синдром	1 да	19	19,0	0	0,0	4,81	3,17
	2 нет	81	81,0	120	100,0	4,81	-0,21
25. В анамнезе онкологическая патология	1 да	16	16,0	0	0,0	4,34	3,01
	1 да	84	84,0	120	100,0	4,34	-0,17
26. Лечение Онкологической патологии	1 Операция	83	83,0	0	0,0	21,9	4,6
	2 Комбинированное	1	1,0	0	0,0	1	0,87
	3 нет	16	16,0	120	100,0	22,7	-1,78
27. Патология	1 Гинекология	1	1,0	0	0,0	1	0,86
	2 Урология	7	7,0	0	0,0	2,72	2,25
	3 ЖКТ	10	10,0	0	0,0	3,31	2,57
	4 нет	1	1,0	0	0,0	1	0,86
	5 неврология	1	1,0	0	0,0	1	0,86

	б Пульмонология	80	80,0	120	100, 0	4,97	-0,22
28. Жалобы на сегодняшний день	1 головные боли	10	10,0	0	0,0	3,31	2,57
	2 приступы потери памяти	2	2,0	0	0,0	1,42	1,27
	3 нет жалоб	88	88,0	120	100, 0	3,67	-0,12

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Карта индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным

Ф.И.О. _____

Возраст: ____ . ____ . ____ , ____ лет.

Место жительства _____

№	Признаки	Характеристики	Коэффициент
1	Родственные отношения больных ЗНО	да	-86
		нет	-48
		не знаю	260
2	Совпадает ли локализация опухоли у опрашиваемого и больного родственника	да	-8
		нет	65
3	Как часто болеете ОРЗ, хроническими пневмониями	1 раз в мес	133
		1 раз в 3 мес	-127
		1 раз в полгода	61
		раз в год	61
		реже	-122
4	Способы лечения	Самостоятельно	139
		Врач	83
		Сам+врач	-75
		Не лечусь	-120
5	Какие при этом употребляли антибиотики	1 с нистатином	-86
		2 без нистатина	5
		3 не употребляю	6
6	Принимали Аспирин	1 да	30
		2 нет	-39
7	Перенесенные заболевания	ЖКТ	-3
		Дыхательная система	23
		Мочевыводящая система	-92
		образования на коже	-46
		нет	40
8	Жалобы	на головную боль	395
		головокружение	272
		слабость	294
		нет	-194
9	Головные боли чаще и интенсивнее	временно	350

		постоянно	393
		нет	-185
10	Проходили ли Вы ежегодные профилактические обследования	ФЛО	238
		УЗИ	93
		1+2	17
		нет	-79
11	Отмечалось ранее появление родинок на коже	да	-4
		нет	163
12	Оперативное вмешательство по поводу родинок на коже	да	134
		нет	-2
13	Имелись ли в анамнезе	мастопатия	85
		эндокринные патологии	18
		нет	-38
15	Имеются ли заболевания почек	да	93
		нет	-8
15	Срок заболевания патологией почек	с детства	52
		до 10 лет	134
		до 20 лет	-17
		более 30 лет	-8
16	Сопутствующая патология	ССБ	99
		ЖКТ	22
		аллергия	-76
		Заболевания легких	-24
		Диабет	-58
		другие	-8
		психосоматики	23
		нет	-120
17	В анамнезе онкологическая патология	да	301
		нет	-22
18	Лечение Онкологической патологии	Операция	440
		Комбинированное	93
		нет	-185
19.	Жалобы на сегодняшний день	головные боли	244
		приступы потери памяти	93
		нет жалоб	-13
	ПОРОГ:		0

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Таблица 24. Архив рецидивных менингиом с разной продолжительностью безрецидивного периода с исследованием экспрессии белка Циклина D1 и индекса пролиферации Ki-67.

№	Пациент	№ и/б	Диагноз	Дата последней операции	Результат гистологического исследования	Циклин-D1	Ki-67-	Безрецидивный период
1	Б-ко, 51 год Ж	0237 40	Рецидив менингиомы правых отделов ЗЧЯ с супратенториальным ростом и признаками компрессии ствола головного мозга, окклюзионная гидроцефалия с блоком на уровне Сильвиева водопровода. Состояние после удаления 22.10.02 г.	12.10 2011	18651-652 – псаммоматозная менингиома	1,5%	3%	9 лет
2	И-нус, 47 лет Ж	0361 17	Рецидив парасагиттальной менингиомы с двусторонним ростом на границе передней и средней трети фалькса с	29.08.2012 г.	154388-92 – менинготелиоматозная менингиома	2%	3%	3 года

			прорастанием в верхний сагиттальный синус, состояние после операции 23.08.2006 и 13.10.2009 г.г.					
3	П-ая, 70 лет Ж	0521 44	Рецидив менингиомы СЧЯ, состояние после удаления в 12.2005 и 25.02.2009 г.г.	17.10.2013	19877-78 – менинготелиоматозная менингиома	2%	3%	4 года
4	М-ян, 59 лет Ж	0539 10	Рецидив двусторонней парасагиттальной менингиомы на границе средней и задней трети серповидного отростка, состояние после удаления в 2010 и 2012 г.г.	14.11.2013	22372-279 – менинготелиоматозная менингиома, богатая клетками, с отеком стромы	30%	10%	1 год
5	Х-ва, 56 лет Ж	0003 64	Рецидив менингиомы бугорка турецкого седла, состояние после тотального удаления в 2003 г.	18.01.2010	559-562 - менинготелиоматозная менингиома	2%	3%	7 лет
6	М-дов, 61	0022	Рецидив	01.03.2010	4287-94-	1,5%	8%	2 года

	год, М	49	менингиомы фалькс-тенториального угла справа, состояние после удаления в 2008 г.		атипическая менингиома			
7	П-на, 57 лет Ж	0045 89	Рецидив парасагиттальной менингиомы на уровне передней трети фалькса справа, состояние после удаления в 2008 г.	21.04.2010	9202-04 - менинготелиоматозная менингиома	10%	10%	2 года
8	П-ва, 34 года, Ж	0100 51	Рецидив гигантской менингиомы в лобно-височно-теменной области, состояние после удаления в 02.2009 г.	21.09.2010	19147-160 – атипическая менингиома	23%	15%	1 год
9	Ч-ол, 51 год, Ж	0493 86	Рецидив парасагиттальной менингиомы средней трети верхнего сагиттального синуса справа,	07.08.2013	15044-65- фиброзная менингиома, местами богатая клетками	2%	3%	5 лет

			состояние после удаления в 2008 г.					
10	С-ова, 51 год, Ж	050508	Рецидив парасагиттальной менингиомы передней и средней трети верхнего сагиттального синуса справа, состояние после удаления в 2010 г.	11.09.2013	16833-39 менинготелиоматозная менингиома	2%	3%	3 года
11	Г-ва, 31 год Ж	184843	Рецидив атипичической менингиомы левой теменно-затылочной области, состоянии после удаления 19.01.18 г.	29.05.2019 г.	597-608/18: атипичическая менингиома на фоне переходной менингиомы с участками ангиоматоза, гемосидероза, кистообразованием, склерозом стромы	35%	15%	1 год
12	С-ва, 49 лет, Ж	153611	Рецидив менингиомы левой лобной области, состоянии после оперативного лечения		Г/а № 95299-315-от 29.10.2013 г. – менинготелиоматозная менингиома. Г/а № -78634-40/15	50%	15%	1 год

			29.10.2013 г., 04.07.2015 г., 15.08.16 г., 15.09.17 г.		от 04.07.2015 г менинготелиомат озная менингиома, Г/а № 88829-34/16 от 15.08.16 менинготелиомат озная менингиома. Г/а № 87837-42/17- от 15.09.17 менинготелиомат озная менингиома с участками повышенной клеточности.			
13	К-ва, 46 лет Ж	0417 11	Рецидив менингиомы правой лобной области, состояние после удаления в 2010 г.	25.01.2013	г/а № 3220-39 менинготелиомат озная менингиома, местами псаммоматозная	2%	3%	3 года
14	Д-ая, 57 лет, Ж	0538 67	Рецидив менингиомы передней трети фалькса, состояние после удаления в 2009 г.	13.11.2013	г/а № 220051-52 – переходная менингиома	2,5%	10%	4 года

15	П-ко, 60 лет, М	0552 20	Рецидив менингиомы крыльев основной кости справа, состояние после удаления в 2010 г.	02.12.2013	г/а№233051 менинготелиоматозная менингиома	2%	5%	3 года
16	С-ко, 61 год, Ж	0222 63	Рецидив менингиомы крыльев основной кости справа, состояние после удаления в 2010 г.	30.08.2011	г/а№15856-8 менинготелиоматозная менингиома	30%	15%	1 год
17	Л-ва, 72 года, Ж	0236 46	Рецидив менингиомы на уровне передней и средней трети фалькса слева, состояние после удаления в 2008 г.	10.10.2011	г/а№18533-44-фиброзная менингиома	2%	3%	3 года
18	Се-ко, 50 лет, М	0243 46	Рецидив менингиомы ПЧЯ с ростом в передние отделы кавернозного синуса, состояние после удаления в 2008 г.	27.10.2011	г/а№19701-18 менинготелиоматозная менингиома	2%	5%	3 года
19	В-ва, 63	0242	Рецидив	25.10.2011	г/а19689-98	10%	10%	2 года

	года,Ж	50	парасагиттальной менингиомы на границе средней и задней трети фалькса слева, состояние после удаления в 2009 г.		менингиома клеточного строения с псаммоматозом.			
20	В-ина ,49 лет, Ж	0249 95	Рецидив менингиомы крыльев основной кости слева, состояние после удаления в 2009 г.	14.11.2011	г/а№ 21051-56-менинготелиоматозная менингиома с множеством псаммомных телец	10%	12%	2 года
21	Р-ов, 73 года, М	0287 80	Рецидив менингиомы намета мозжечка справа с супратенториальным ростом, состояние после удаления в 2007 г.	22.02.2012	г/а№3304-21 менинготелиоматозная менингиома с псаммомными тельцами	1,5%	3%	5 лет
22	К-ва, 51 год, Ж	0288 94	Рецидив менингиомы намета мозжечка слева , состояние после удаления в 2010 г.	27.02.2012	г/а №3469-70 смешанная менингиома с большим количеством псаммомных телец	8%	10%	2 года
23	Кр-ва, 48	0289	Рецидив	28.02.2012	г/а №3083-85 -	2%	3%	4 года

	лет, Ж	28	менингиомы намета мозжечка справа, состояние полсле удаления в 2008 г.		менинготелиоматозная менингиома.			
24	М-ская, 51 год, Ж	0293 45	Рецидив менингиомы передней и средней трети фалькса с двусторонним ростом, состояние после удаления в 2010 г.	06.03.2012	г/а №4158-атипическая менингиома	20%	15%	2 года
24	З-ая, 72 года, Ж	0295 21	Рецидив менингиомы височной области справа, удаление в 2009 г.	14.03.2012 г.	г/а №4697-4700 - менинготелиоматозная менингиома	2%	5%	3 года
25	Ч-нов, 62 года, М	0296 77	Рецидив менингиомы левой теменно-затылочной области, состояние после удаления в 2008 г.	15.03.2012	г/а № 4773 - менинготелиоматозная менингиома	2%	3%	4 года
26	С-на, 62 года, Ж	1554 02	Рецидив парасагиттальной менингиомы слева, состояние после удаления в 2016 г.	29.05.2018 г.	г/а №8531-32/18 менинготелиоматозная менингиома с обилием псаммомных	20%	12%	2 года

					телец (Ki67- дискретная ядерная реакция клеток опухоли не более 5-6% ядер. Очаги атипической менингиомы G2 с неравномерной пролиферацией клеток опухоли на фоне менинготелиоматозной менингиомы G1 с псаммомными тельцами.			
27	Е-ш, 67 лет, М	1645 71	Рецидив менингиомы левого ММУ (латерального края намета мозжечка с переходом на мосто-мозжечковый угол), состояние после удаления в 2011 году	25.09.2018 г.	г/а №14963 менинготелиоматозная менингиома	1%	3%	7 лет
28	В-ва, 46	1805	Рецидив	05.04.2019 г.	г/а3479-82/19 –	2%	3%	4 года

	лет, Ж	66	менингиомы поперечного синуса с переходом на синусный сток, состояние после удаления в 2015 г.		менинготелиоматозная менингиома с единичными псаммомными тельцами, фиброзом стромы, без разрушения твердой мозговой оболочки.			
29	Б-ла, 72 года, Ж	2121 88	Рецидив менингиомы крыльев основной кости слева, состояние после удаления в 2007	13.07.2020г.	г/а от 2007 г. - №3846-49 менингиома, преимущественно фиброзная, местами менинготелиоматозная. г/а от 13.07.20г. № 6322– 6331: менингиома смешанного строения: светлоклеточная местами менинготелиоматозная с	2%	3%	13 лет

					псаммомными тельцами.			
30	Я-ок, 71 год, Ж	1535 76	Менингиома левой лобной области, удаление 16.06.2014 г.	08.05.2018 г.	г/а№7230-31 менинготелиомат озная менингиома с очаговой пролиферацией клеток. №7232- 35/18 – В твердой мозговой оболочке очаговый ангиоматоз, мелки е периваскулярные кровоизлияния, в просветах единичных опухолевых сосудов образованы мелкие опухолевые тромбы. Ki-67- не менее 3%, P53 – не менее 3%	2%	2%	4 года
31	Ф-ва, 80	1991	Рецидив	27.11.2019	г/а№12927-932 от	2%	3%	4 года

	лет,Ж	84	менингиомы правой теменной и затылочной областей Оперирована первый раз 24.04.2015 г.		08.12.2019 г.- менинготелиоматозная менингиома с пролиферацией клеток, ангиоматозом стромы. Ki-67- около 3% P53 – 3%			
--	-------	----	--	--	--	--	--	--

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Таблица 25. Список больных 1-й, исследуемой группы
34 человека

1	Ш-ва Н.П.	209782/31	2020
2	Л-дт О.П.	224046/1270	2020
3	Я-ок Н.В.	153567/536	2018
4	М-ва Г.М-К	141996/766	2017
5	К-ев А.Н.	24576/573	2018
6	М-ев Н.К.	15603/86	2018
7	К-ин В.А.	15056/449	2018
8	М-ев А.К.	208511/28	2020
9	К-ев П.Ф.	2681/104	2018
10	Д-ян Е.С.	9175/722	2018
11	С-ва Г.М.	8274/679	2018
12	С-ко Л.И.	7676/541	2018
13	И-ва Н.П.	4417/234	2018
14	З-ин А.Н.	2964/126	2018
15	Б-ко Н.Г.	216534/46	2019
16	А-ва Т.М.	230984/77	2021
17	Д-ка М.В.	9533/134	2019
18	Г-ов Ю.В.	15585/81	2018
19	С-ва Е.М.	13329/423	2018
20	П-ин В.С.	24473/566	2018
21	К-ва Л.М.	21115/491	2018
22	Н-ов В.И..	21112/489	2018
23	С-да В.П.	8221/112	2018

24	А-ва Т.М.	230984/77	2021
25	Р-ва И.Н.		2020
26	С-на Г.П.	155402/635	2018
27	Г-ва У.У.	153421/526	2018
28	М-ко Е.Н.	141252/121	2017
29	Ж-як Л.Н.	2514/98	2018
30	Г-ва Е.А.	9796/132	2019
31	Б-ко А.П.	131156/349	2020
32	К-ва Г.Г.	131188/453	2020
33	Ф-ва И.Б.	199184/1377	2019
34	Б-ва Л.М.	10095/ 355	2019

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Таблица 26 Список больных контрольной группы 41 человека

1	К-ва Н.К.	21/01/2019 опер 872	2019	20	К-ан А.А.	22/11/2019 опер. 25427	2019
2	Ко-р Л.П.	04/02/2019 Опер 2302	2019	21	Л-ко Н.Л.	21/11/2019 опер. 25313	2019
3	Р-ик О.В.	14/02/2019 Опер 3251	2019	22	А-ко П.П.	30/10/2019 опер. 23535	2019
4	К-ик С.В.	12.03.2019 опер 5215	2019	23	М-ко М.В.	15/10/2019 опер. 22290	2019
5	Ш-ва Т.В.	09/04/2019 Опер 7610	2019	24	Л-на З.Г.	14/10/2019 опер 22232	2019
6	Д-ьш В.В.	10/04/2019 Опер 7810	2019	25	К-ов И.В.	04/09/2019 опер 19073	2019
7	М-ва Н.Г.	18/04/2019 Опер 8568	2019	26	Р-ко Н.И.	20/09/2019 опер 20424	2019
8	Р-ва И.Н.	08/05/2019 опер 9910	2019	27	М-на Г.И.	04/09/2019 Опер 19205	2019
9	Л-на Н.И.	15/05/2019 Опер 10279	2019	28	С-ва Н.А.	08/02/2018 опер 2701	2018
10	Л-ко А.Н.	21/05/2019 опер 10818	2019	29	С-ва Г.М.	19/04/2018 опер. 8274	2018
11	М-на Е.Н.	18/06/2019 Опер 13054	2019	30	К-ва И.К.	22/05/2018 опер. 10500	2018
12	К-ин А.В.	15/02/2019 г. Опер 3277	2019	31	Е-ва Р.Г.	18/07/2018 опер 14619	2018
13	М-ко В.В.	12/08/2019 г. Опер 17385	2019	32	Б-на Н.А.	26.03.2020 опер 6419	2020
14	Г-ко В.А.	03/09/2019 опер 19090	2019	33	В-ва Т. В.	01.10.2020 опер 19747	2020
15	Б-ко С.И.	17/10/2019 опер 22507	2019	34	Г-ва Ю. Н.	05.08.2020 опер 14427	2020
16	К-ин А.И.	27/11/2019 опер 25820	2019	35	К-ов М. М.	16.12.2020 опер 25677	2020
17	К-ва И.Н.	17/12/2019 опер. 27288	2019	36	Р-ан В.Н.	14.07.2020 опер 12185	2020
18	Г-ва Е.Е.	27/11/2019 опер. 25717	2019	37	С-ал Н.И.	20.07.2020 опер 12907	2020
19	Д-ва Л.А.	25/11/2019 опер 25557	2019	38	С-ий А.И.	19.08.2020 опер 15777	2020

39	Х-ва С.А.	24.09.2020 опер 19354	2020
40	Ш-на Е.Ю.	02.06.2020 опер 9864	2020
41	Ш-ая Л.А.	13.04.2020 опер 7717	2020

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Таблица 27 Динамика уровня заболеваемости менингиомами сельских жителей Ростовской области за период 2016-2020 гг. (на 100 тыс. населения)

Районы области	2016	2017	2018	2019	2020
Азовский	2.8	4.5	3.9	5.6	3.
Аксайский	2.6	4.5	6.5	5.8	1.
Багаевский	5.8	7.3	7.3	2.9	1.
Белокалитвенский	7.1	17.	10.	5.3	3.
Боковский	0.0	0.0	5.2	0.0	8.
Верхнедонской	1.9	0.0	0.0	3.9	0.
Веселовский	5.6	3.7	0.0	3.7	0.
Волголонской	0.0	6.9	3.4	0.0	1.
Лубовский	3.7	3.7	7.5	3.7	5.
Егорлыкский	2.7	1.3	2.7	4.1	12
Заветинский	5.1	0.0	0.0	7.7	0.
Зерноградский	5.1	2.9	1.4	0.7	2.
Зимовниковский	2.5	1.2	1.2	1.2	5.
Кагальницкий	5.0	3.3	3.3	1.6	10
Каменский	0.9	0.0	1.8	3.7	0.
Кашарский	5.0	0.0	0.0	0.0	8.
Константиновский	5.3	3.9	1.3	0.0	5.
Красносулинский	5.7	4.3	2.8	1.4	4.
Куйбышевский	0.0	3.2	0.0	6.5	0.
Мартыновский	1.3	2.6	4.8	0.0	2.
Матвеевокурганск	4.4	3.3	4.4	5.9	1.
Миллеровский	2.6	1.3	1.3	1.3	6.
Милютинский	2.5	5.0	10.	10.	5.
Морозовский	5.2	2.0	5.2	3.1	2.
Мясниковский	2.7	2.7	2.7	0.0	12
Неклиновский	4.3	3.7	6.7	5.6	4.
Обливский	2.3	0.0	0.0	0.0	0.
Октябрьский	0.7	0.7	0.7	2.8	6.
Орловский	1.2	1.2	3.7	1.2	3.
Песчанокопский	1.4	2.8	5.7	1.4	2.
Пролетарский	2.6	4.0	6.7	2.6	5.
Ремонтненский	2.1	0.0	4.2	2.1	2.
Родионово-	6.5	4.3	6.5	2.2	0.
Сальский	4.8	3.8	3.8	0.9	0.
Семикаракорский	3.5	2.6	2.6	4.4	8.
Советский	0.0	0.0	0.0	0.0	5.
Тарасовский	0.0	12.	10.	2.8	2.
Тапинский	2.2	2.2	1.1	5.6	6.
Усть-донецкий	4.8	3.2	1.6	3.2	1.
Целинский	5.2	1.3	0.0	2.6	6.
Цимлянский	8.2	8.2	4.1	0.0	0.
Чертковский	1.2	1.2	0.0	1.2	4.
Шолоховский	1.6	5.0	8.4	3.3	0.
Средняя	3.2	3.3	3.5	2.9	3.

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Таблица 28 Абсолютное число рецидивов менингиом в районах Ростовской области с 2016 по 2020 г.г.

Районы области	Абсолютное число рецидивов				
	2016	2017	2018	2019	2020
Азовский	2	3	2	1	2
Аксайский	2	4	3	3	2
Багаевский	3	5	4	2	2
Белокалитвенский	5	6	7	8	6
Боковский	0	0	0	0	0
Верхнелонской	1	0	0	0	0
Веселовский	5	4	1	3	2
Волголонской	5	6	9	4	4
Лубовский	4	3	4	3	3
Егорлыкский	2	1	1	0	1
Заветинский	0	0	0	7	0
Зерноградский	4	3	3	2	2
Зимовниковский	0	1	0	0	0
Кагальницкий	4	3	3	2	1
Каменский	2	1	2	2	1
Кашарский	1	1	0	0	1
Константиновский	5	4	2	3	5
Красносулинский	3	3	2	2	1
Куйбышевский	0	0	0	0	0
Мартыновский	1	1	0	0	0
Матвеево-Курганский	4	3	4	3	3
Миллеровский	3	2	3	3	4
Милютинский	1	1	0	1	0
Морозовский	5	3	4	4	3
Мясниковский	3	4	4	3	5
Неклиновский	2	3	2	3	3
Обливский	0	0	0	1	0
Октябрьский	0	1	0	1	0
Орловский	2	2	3	2	2
Песчанокопский	0	1	1	0	1
Пролетарский	1	0	2	2	1
Ремонтненский	0	0	1	0	1
Родионово-	3	3	2	1	2
Сальский	2	1	1	1	1
Семикаракорский	3	3	2	3	2
Советский	0	0	0	0	0
Тарасовский	0	0	1	0	1
Ташинский	3	3	3	2	2
Усть-лонекский	3	3	2	2	2
Целинский	1	2	1	0	1
Цимлянский	6	5	5	3	5
Чертковский	0	0	0	0	0
Шолоховский	0	0	0	0	0

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Анкета индивидуальной системы прогноза выявления менингиом по клиническим данным

Ф.И.О. _____

Возраст: ____ . ____ . ____ , ____ лет.

Место жительства _____

№	Признаки	Характеристики	Коэффициент
1	Родственные отношения больных ЗНО	да	-86
		нет	-48
		не знаю	260
2	Совпадает ли локализация опухоли у опрашиваемого и больного родственника	да	-8
		нет	65
3	Как часто болеете ОРЗ, хроническими пневмониями	1 раз в мес	133
		1 раз в 3 мес	-127
		1 раз в полгода	61
		раз в год	61
		реже	-122
4	Способы лечения	Самостоятельно	139
		Врач	83
		Сам+врач	-75
		Не лечусь	-120
5	Какие при этом употребляли антибиотики	1 с нистатином	-86
		2 без нистатина	5
		3 не употребляю	6
6	Принимали Аспирин	1 да	30
		2 нет	-39
7	Перенесенные заболевания	ЖКТ	-3
		Дыхательная система	23
		Мочевыводящая система	-92
		образования на коже	-46
		нет	40
8	Жалобы	на головную боль	395
		головокружение	272
		слабость	294
		нет	-194
9	Головные боли чаще и интенсивнее	временно	350

		постоянно	393
		нет	-185
10	Проходили ли Вы ежегодные профилактические обследования	ФЛЮ	238
		УЗИ	93
		1+2	17
		нет	-79
11	Отмечалось ранее появление родинок на коже	да	-4
		нет	163
12	Оперативное вмешательство по поводу родинок на коже	да	134
		нет	-2
13	Имелись ли в анамнезе	мастопатия	85
		эндокринные патологии	18
		нет	-38
15	Имеются ли заболевания почек	да	93
		нет	-8
15	Срок заболевания патологией почек	с детства	52
		до 10 лет	134
		до 20 лет	-17
		более 30 лет	-8
16	Сопутствующая патология	ССБ	99
		ЖКТ	22
		аллергия	-76
		Заболевания легких	-24
		Диабет	-58
		другие	-8
		психосоматики	23
		нет	-120
17	Очаговый синдром	да	449
		нет	-238
18	Общемозговой синдром	да	457
		нет	-433
19	Судорожный синдром	да	288
		нет	-19
20	В анамнезе онкологическая патология	да	301
		нет	-22
21	Лечение Онкологической патологии	Операция	440
		Комбинированное	93

		нет	-185
22	Жалобы на сегодняшний день	головные боли	244
		приступы потери памяти	93
		нет жалоб	-13
	ПОРОГ:		0

ПРИЛОЖЕНИЕ М

Патент на изобретение 2689795 «Способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период».

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2689795

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ
МЕНИНГИОМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД**

Патентообладатели: *Балязин-Парфенов Игорь Викторович (RU),
Тодоров Сергей Сергеевич (RU)*


Авторы: *Балязин-Парфенов Игорь Викторович (RU), Тодоров
Сергей Сергеевич (RU), Балязин Виктор Александрович (RU),
Хатюшин Владислав Евгеньевич (RU), Зоннова Александра
Александровна (RU), Тодоров Сергей Сергеевич (RU)*

Заявка № 2018136469

Приоритет изобретения 15 октября 2018 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 29 мая 2019 г.Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 15 октября 2038 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Иалиев

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

Патент на изобретение №2756868 «Способ профилактики рецидивов менингиом»,
заявка №2021103346 от 10.02.2021 г



ПРИЛОЖЕНИЕ О

Таблица 29 Вклад медико-социальных показателей в оценку риска заболевания менингиомами.

№	Признаки	Характеристики	Коэффициент «веса» решающих правил	Коэффициент веса решающих правил карты пациента А	Коэффициент веса решающих правил карты пациента В
1	37 Родственные отношения больных ЗНО	да	-86		-86
		нет	-48	-48	
		не заню	+260		+260
2	Совпадает ли локализация опухоли у опрашиваемого и больного родственника	да	-8	-8	
		нет	+65		
3	3.Как часто болеете ОРЗ, хроническими пневмониями	1 раз в мес	133		133
		1 раз в 3 мес	-127	-127	
		1 раз в полгода	61		61
		раз в год	61		61
		реже	-122		-122
4	40 Способы лечения	Самостоятельно	139		139
		Врач	83		83
		Сам+врач	-75	-75	-75
		Не лечусь	-120	-120	-120
5	5.Какие при этом употребляли антибиотики	1 с нистатином	-86		-86
		2 без нистатина	5		
		3 не употребляю	6		6
6	6.Принимали Аспирин	1 да	30		30
		2 нет	-39	-39	-39
7	7. Перенесенные	ЖКТ	-3		-3

	заболевания				
		Дыхательная система	23		23
		Мочевыводящая система	-92		-92
		образования на коже	-46		-46
		нет	40	40	40
8	8. Жалобы	на головную боль	395	395	395
		головокружение	272	272	272
		слабость	294		294
		нет	-194	-194	-194
9	9. Головные боли чаще и интенсивнее	временно	350		
		постоянно	393		
		нет	-185		-185
10	10. Проходили ли Вы ежегодные профилактические обследования	ФЛЮ	238	238	
		УЗИ	93		93
		1+2	17	17	17
		нет	-79		-79
11	11. Отмечалось ранее появление родинок на коже	да	-4		-4
		нет	163	163	
12	12. Оперативное вмешательство по поводу родинок на коже	да	134	134	134
		нет	-2		-2

13	13. Имелись ли в анамнезе	мастопатия	85		85
		эндокринные патологии	18		18
		нет	-38	-38	
15	14. Имеются ли заболевания почек	да	93		93
		нет	-8	-8	
15	15. Срок заболевания патологией почек	с детства	52		52
		до 10 лет	134	134	134
		до 20 лет	-17		-17
		более 30 лет	-8		-8
16	16. Сопутствующая патология	ССБ	99		99
		ЖКТ	22		22
		аллергия	-76		-76
		Заболевания легких	-24		-24
		Диабет	-58		-58
		другие	-8		-8
		психосоматики	23		23
		нет	-120		-120
17	17. Очаговый синдром	да	449		301
		нет	-238		-22
18	18. Общемозговой синдром	да	457	440	440
		нет	-433		93
	19. Судорожный синдром	да	288		-185

19.		нет	-19		
	20. В анамнезе онкологическая патология	да	301		
		нет	-22		
	ПОРОГ:			+1084 балла	- 448 баллов

ПРИЛОЖЕНИЕ П

Таблица 30 Результат тестирования пациентов основной и контрольной групп для выявления риска заболевания менингиомами

№	Признаки	Характеристики	Коэффициент «веса» решающих правил	Коэффициент веса решающих правил карты пациента А	Коэффициент веса решающих правил карты пациента В
1	37 Родственные отношения больных ЗНО	да	-86		-86
		нет	-48	-48	
		не знаю	+260		+260
2	Совпадает ли локализация опухоли у опрашиваемого и больного родственника	да	-8	-8	
		нет	+65		
3	3.Как часто болеете ОРЗ, хроническими пневмониями	1 раз в мес	133		133
		1 раз в 3 мес	-127	-127	
		1 раз в полгода	61		61
		раз в год	61		61
		реже	-122		-122
4	40 Способы лечения	Самостоятельно	139		139
		Врач	83		83
		Сам+врач	-75	-75	-75
		Не лечусь	-120	-120	-120
5	5.Какие при этом употребляли антибиотики	1 с нистатином	-86		-86
		2 без нистатина	5		
		3 не употребляю	6		6
6	6.Принимали Аспирин	1 да	30		30

		2 нет	-39	-39	-39
7	7. Перенесенные заболевания	ЖКТ	-3		-3
		Дыхательная система	23		23
		Мочевыводящая система	-92		-92
		образования на коже	-46		-46
		нет	40	40	40
8	8. Жалобы	на головную боль	395	395	395
		головокружение	272	272	272
		слабость	294		294
		нет	-194	-194	-194
9	9. Головные боли чаще и интенсивнее	временно	350		
		постоянно	393		
		нет	-185		-185
10	10. Проходили ли Вы ежегодные профилактические обследования	ФЛО	238	238	
		УЗИ	93		93
		1+2	17	17	17
		нет	-79		-79
11	11. Отмечалось ранее появление родинок на коже	да	-4		-4
		нет	163	163	

12	12. Оперативное вмешательство по поводу родинок на коже	да	134	134	134
		нет	-2		-2
13	13. Имелись ли в анамнезе	мастопатия	85		85
		эндокринные патологии	18		18
		нет	-38	-38	
15	14. Имеются ли заболевания почек	да	93		93
		нет	-8	-8	
15	15. Срок заболевания патологией почек	с детства	52		52
		до 10 лет	134	134	134
		до 20 лет	-17		-17
		более 30 лет	-8		-8
16	16. Сопутствующая патология	ССБ	99		99
		ЖКТ	22		22
		аллергия	-76		-76
		Заболевания легких	-24		-24
		Диабет	-58		-58
		другие	-8		-8
		психосоматики	23		23
		нет	-120		-120
17	17. Очаговый синдром	да	449		301
		нет	-238		-22

18	18. Общемозговой синдром	да	457	440	440
		нет	-433		93
	19. Судорожный синдром	да	288		-185
19.		нет	-19		
	20. В анамнезе онкологическая патология	да	301		
		нет	-22		
	ПОРОГ:			+1084 балла	- 448 баллов