

На правах рукописи

Мурзаева Джамиля Адильхановна

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РИСКА РЕЦИДИВОВ
ОПУХОЛЕЙ ОБОЛОЧЕК НЕРВОВ**

3.3.2. Патологическая анатомия

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Забродская Юлия Михайловна – доктор медицинских наук

Суфианов Альберт Акрамович – доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Чирский Вадим Семенович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра патологической анатомии, заведующий кафедрой

Закондырин Дмитрий Евгеньевич – доктор медицинских наук, Министерство здравоохранения Вологодской области, заместитель министра

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе»

Защита диссертации состоится «06» октября 2026 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 и на официальном сайте организации www.almazovcentre.ru.

Автореферат разослан « ____ » июля 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.04
доктор медицинских наук, профессор

Лейдерман Илья Наумович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Заболеваемость опухолями центральной и периферической нервной системы ежегодно растёт. В частности, за последние 40 лет встречаемость шванном возросла более чем в 10 раз, а средний возраст пациентов увеличился с 49 до 60 лет, при этом около 10-15% новообразований развивается у пациентов младше 40 лет (Орлов А.Ю. и др., 2020; Reznitsky M. et al., 2019). Вместе с тем классификация Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы и, в частности, глава, посвященная новообразованиям нервов, динамически развивается и претерпевает значительные изменения (Кобяков Г.Л. и др., 2020; Шелехова К. В., 2023; World Health Organization, 2022). Так, в четвертом издании 2016 года в классификацию впервые были включены гибридные опухоли оболочек нервов, а в рамках действующей классификации пятого издания ранее доброкачественная меланотическая шваннома перенесена в рубрику злокачественных новообразований и названа злокачественной меланотической опухолью оболочек нервов (ЗМООН) (World Health Organization, 2022). Примечательно, что несмотря на неблагоприятный биологический потенциал, ЗМООН зачастую не имеет гистологических признаков злокачественности, что подчеркивает недостаточную разработанность морфологических критериев для определения степени гистологической анаплазии опухолей внутричерепных и периферических нервов (Torres-Mora J. et al., 2014).

Среди доброкачественных новообразований нервов чаще всего злокачественной трансформации подвергаются нейрофибромы, что находит отражение в наличии континуума с промежуточной формой в виде атипичной нейрофиброматозной опухоли с неопределенным биологическим потенциалом и исходом в злокачественную опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН) (Kresbach C. et al., 2023; Chaney K.E. et al., 2020). Шванномы еще со времен Cushing считаются однородной группой медленно растущих опухолей, подтипа с потенциально неблагоприятным клиническим течением и способностью к малигнизации не выделяют (Cushing H., 1917; Kocharyan A.H. et al., 2020). Современные лучевые методы исследования не позволяют четко разграничить доброкачественные образования от злокачественных опухолей внутричерепных и периферических нервов, что обуславливает необходимость гистологической верификации (Liu J. et al., 2024; Nishida Y. et al., 2021).

В настоящее время принято считать, что полное излечение шванном и нейрофибром достигается тотальной хирургической резекцией (Орлов А.Ю. и др., 2016; Шиманский В.Н. и др., 2018; Кобяков Г.Л. и др., 2020; Scheer M. et al., 2023). Однако, до 16% случаев риск рецидива сохраняется даже после тотального нейрохирургического удаления новообразования (Hong B. et al., 2014; Орлов А.Ю. и др., 2016; Scheer M. et al., 2023). В исследовании Huang риск рецидива опухоли сохраняется через 10 лет после лучевой терапии и достигает 10% (Huang M.J. et al., 2017). Прогноз послеоперационного течения опухолей оболочек нервов остается весьма переменчивым, в связи с чем актуально выявление факторов, влияющих на исходы нейрохирургического лечения (Ильялов С.Р. и др., 2023; Орлов А.Ю. и др., 2020; Mastronardi L., Campione A. et al., 2022).

На сегодняшний день ведутся активные поиски прогностических и предиктивных факторов рецидивов новообразований нервов (Орлов А.Ю. и др., 2020; Ильялов С.Р. и др., 2023; Кобяков Г.Л. и др., 2020; Hong B. et al., 2014; Scheer M. et al., 2023; Zhang Y. et al., 2021; Manji G.A., 2021). К прогностическим факторам относят гистотип опухоли, объем хирургической резекции, локализацию, наличие кистозного компонента, степень васкуляризации, скорость роста, размер, пролиферативную активность и микроокружение опухоли. Однако, исследования носят фрагментарный характер и не позволяют выделить группу пациентов с повышенным риском рецидивов опухолей оболочек внутричерепных и периферических нервов (Mastronardi L., Campione A. et al., 2022; Lund H. et al., 2024; Domingues A.M. et al., 2022; Zhang Y. et al., 2021; Vakharia K. et al., 2022; Perry A. et al., 2019).

Таким образом, опухоли оболочек нервов широко распространены и составляют значимую социально-экономическую проблему для лиц работоспособного возраста с различной частотой интраоперационных нейрохирургических осложнений и рецидивов. Обобщая результаты исследований отечественных и зарубежных авторов, следует отметить, что на настоящий момент недостаточно изучены прогностические клинические и морфологические детерминанты, обуславливающие повышенный риск рецидивов. Остаются малоизученными вопросы, касающиеся рецидивов доброкачественных опухолей нервов, периодов безрецидивной выживаемости и послеоперационного ведения пациентов. Отсутствуют пороговые значения морфологических параметров для выделения группы повышенного риска рецидива и оценки индивидуального прогноза пациента. В отечественной литературе отсутствуют данные о возможности использования цифровых систем машинного анализа в диагностике опухолей оболочек нервов. Неясно влияние микроокружения опухоли на риск рецидива, также актуальны вопросы, касающиеся определения потенциальных мишеней для разработки фармакологической терапии. Становится актуальным поиск дополнительных маркеров, которые могут использоваться в качестве потенциальных прогностических критериев риска рецидивов опухолей оболочек нервов.

Цель исследования

Разработка комплекса прогностических клиничко-морфологических факторов для выявления группы пациентов с повышенным риском рецидивов опухолей оболочек внутричерепных и периферических нервов.

Задачи исследования

1. Определить частоту рецидивов опухолей внутричерепных и периферических нервов разных гистологических типов в зависимости от локализации.
2. Провести анализ безрецидивной выживаемости у пациентов с опухолями оболочек нервов с учетом гистологического типа опухоли после тотальной хирургической резекции, определить скорость роста рецидивов при динамическом наблюдении.
3. Выявить клиничко-морфологические особенности рецидивных опухолей оболочек нервов, соотнести их с развитием нейрохирургических осложнений.
4. Определить прогностическое значение иммуногистохимических маркеров Ki-67, p53, p16, INI1 в развитии рецидивов опухолей оболочек нервов.
5. Исследовать микроокружение в рецидивных и нерецидивных опухолях оболочек нервов.
6. Разработать прогностическую модель для определения риска рецидива опухолей оболочек нервов.

Научная новизна

Предложены прогностические факторы рецидивов опухолей оболочек нервов для выделения когорты пациентов повышенного риска. Впервые обозначены сроки для проведения контрольного наблюдения: шванном – через 6-12 месяцев, нейрофибром – через 3-6 месяцев, ЗООПН – через 3 месяца, также по истечении 5 лет после операции. Показано, что по скорости роста рецидивные шванномы кластеризуются на две подгруппы (5,8 и 13,3 мм/год). Кистозные и гигантские шванномы, интимно прилегающие к окружающим тканям опухоли, с наличием кровоизлияний в ложе опухоли, нейрофибромы большого размера (5 vs 3,4 см) ассоциированы с повышением частоты рецидивов. Впервые исследованы особенности микроокружения и маркеры INI1, p16, p53 в рецидивных опухолях. Предложены новые подходы к анализу Ki-67 в опухолях нервов, в том числе впервые проведена валидизация с использованием систем

машинного анализа. Впервые получены пороговые границы для маркера Ki-67 для оценки риска рецидива шванном: пороговый % Ki-67 составляет 3,5%, в «горячих точках» – 5,5 %.

Предложен новый способ прогнозирования индивидуального риска рецидива опухоли (патент на изобретение «Способ прогнозирования рецидивов шванном» RU 2861959, 13.05.2026 г.; заявка № 2025120836 от 29.07.2025 г.) и новый калькулятор расчета риска рецидива (программа для ЭВМ «Определение риска рецидива шванном после тотальной хирургической резекции» RU 2025687500, 10.10.2025; заявка № 2025684188 от 15.09.2025).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный комплексный клинико-морфологический анализ пациентов, прошедших тотальную хирургическую резекцию опухолей оболочек нервов, позволил определить прогностические критерии риска рецидивов данных новообразований. Так, пациентам с опухолями гигантского размера, кистозными, интимно прилежащими к окружающим тканям, рекомендовано максимально возможное тотальное удаление опухоли в связи с повышенным риском рецидива. Тщательный интраоперационный гемостаз в связи с более частой встречаемостью гиперваскулярных вариантов опухоли у пациентов мужского пола может снизить число нейрохирургических осложнений, связанных с кровотечениями. Подсчет Ki-67 на 1 мм² может использоваться для повышения межисследовательской воспроизводимости. Предложенный калькулятор подсчета риска рецидива может быть использован в клинической практике. Своевременное послеоперационное динамическое наблюдение пациентов позволит выявить случаи рецидивов на ранних этапах. Полученные данные позволяют повысить точность диагностики исследуемых опухолей и выявить группу пациентов с повышенным риском рецидива, а также предоставляют теоретическую базу для разработки фармакотерапии.

Методология и методы исследования

В данном ретроспективном поперечном когортном исследовании был проведен комплексный анализ стандартных обследований пациентов после микрохирургической резекции опухолей оболочек нервов, включавших в себя клинико-анамнестические данные, неврологический статус, интраоперационные и послеоперационные сведения, данные инструментальных исследований. Было проведено морфологическое исследование материала с применением соответствующих морфометрических и иммуногистохимических методов, в том числе с использованием цифровых методов машинного анализа. Анализ полученных результатов проводился с помощью общенаучных (наблюдение, измерение, описание, сравнение) и современных статистических методов. Исследование было одобрено ЛЭК ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка № 2502-22 из протокола заседания № 02-22 от 21.02.22 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Рецидивы опухолей оболочек внутричерепных и периферических нервов наблюдаются при всех гистологических вариантах, независимо от объема хирургического вмешательства и локализации опухоли. Гистологический тип опухолей оболочек нервов является прогностическим фактором срока бессобытийной (безрецидивной) выживаемости.

2. Интраоперационные характеристики опухоли, такие как размер, наличие кистозного компонента, интимное прилегание к окружающим тканям, а также наличие послеоперационных кровоизлияний в ложе, позволяют выделить группу пациентов с более неблагоприятным клиническим прогнозом заболевания и риском развития рецидива новообразования.

3. Независимыми прогностическими факторами в развитии рецидивов опухолей оболочек нервов являются показатель пролиферативной активности по Ki-67, уровень экспрессии

суррогатных белков INI1 и p16. Дифференцированный подход к оценке Ki-67 объективизирует полученные значения индекса пролиферативной активности опухоли.

4. Шванномы имеют внутригрупповую неоднородность по биологическому потенциалу и развитию рецидивов, а также по микроокружению и стромальному компоненту в рецидивных и нерецидивных опухолях в отличие от нейрофибром и злокачественных опухолей оболочек периферических нервов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов работы основана на соответствии ее выполнения поставленным задачам и цели исследования. Достоверность результатов определяется репрезентативным объёмом выборки, применением современных научных методов, а также использованием современных методов статистического анализа, соответствующих исследуемой выборке. Достоверность выполненных исследований, включенных в диссертацию материалов, основных научных положений, выводов и рекомендаций подтверждена на основании проведенной проверки первичной документации (ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России, приказ № 782 от 04.06.2024 года). Полученные результаты исследования не противоречат данным мировой литературы по изучаемой проблеме и современным научным представлениям по теме работы.

Материалы диссертации были представлены в виде тезисов и более 20 докладов на всероссийских научно-практических конференциях, включая: «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021, 2023, 2024 гг.), «I школа по синдромам предрасположенности к опухолям у детей» (Москва, 2022 г.), «Вопросы морфологии XXI века: инновационные технологии в исследованиях, диагностике и преподавании» (Санкт-Петербург, 2022 г.), «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Санкт-Петербург, 2023 г.), «Алмазовский молодежный медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2023 г.), «Современные подходы в клинико-морфологической диагностике заболеваний человека» IX Научные чтения, посвящённые памяти О.К. Хмельницкого (Санкт-Петербург, 2023 г.), «Диагностическая весна 2024: молодежь в онкодиагностике» (Москва, 2024 г.), «Онкоморфология как искусство» РОО «МРООПиГ» (Москва, 2024 г.); также на международной конференции в виде устного доклада на «114th Annual Meeting of the Japanese Society of Pathology» (Япония, 2025 г.), 3-х постерных докладов на «36th European Congress of Pathology» (Италия, 2024 г.); опубликованы тезисы постерных докладов на Pathology Visions 2022 (DPA, США, 2022 г.) и United States & Canadian Academy of Pathology's (USCAP; США, 2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения №1 ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, патологоанатомического отделения университетской клиники ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, патологоанатомического отделения ФГБУ «Федерального центра нейрохирургии» Минздрава России (г. Тюмень), отделения онкоморфологии и ВТМИ ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город» (г. Тюмень). В учебный процесс кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, кафедры патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Также в научную работу НИЛ патоморфологии нервной системы Российского научно-исследовательского института им. проф. А. Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, научно-клинического центра патоморфологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 32 печатные работы, в том числе 8 статей (из них 3 индексируются в Scopus) в журналах, рекомендованных ВАК, 2 свидетельства о регистрации базы данных, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ, 1 патент на изобретение.

Личный вклад автора

Автор принимал участие во всех этапах исследования, провел обзор литературных источников, лично разработал дизайн и логику исследования, проводил скрининг и набор пациентов, включенных в исследование; отбирал материал для проведения морфологического и иммуногистохимического исследования; провел морфометрическую обработку и анализ данных. Соискатель самостоятельно осуществил создание базы данных, статистическую обработку и анализ полученных результатов. Текст диссертации и ряд научных публикаций по теме диссертации также написаны автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 194 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы; включает 62 рисунка и 38 таблиц. Список литературы включает 187 источников (отечественных – 7, зарубежных – 180). Диссертация написана на русском языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Выполнено ретроспективное когортное исследование, включавшее 693 пациента, получивших хирургическое лечение опухолей оболочек нервов под интраоперационным электрофизиологическим контролем. Пациенты были разделены на две группы: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения; б) пациенты с рецидивной опухолью. Отбор пациентов проводился на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за период 01.2005-12.2021 г.; также гистологический материал пациентов с опухолями нервов был получен в ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г. Тюмень) в период 01.2012-03.2024 г.

Критерии включения: лица в возрасте от 18 лет и старше; диагнозы: шваннома, нейрофиброма, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов; хирургическое лечение в виде микрохирургического удаления опухоли; наличие одного и более рецидивов; подписанные добровольные информированные согласия; наличие гистологического архива и клинической информации. Критерии не включения: лица в возрасте до 18 лет и старше 90 лет; все иные диагнозы; отсутствие хирургического лечения; отсутствие рецидивов; отказ пациента; отсутствие гистологического архива и анамнеза.

Для проведения морфологического исследования было отобрано 94 случая после тотальной хирургической резекции опухоли (100% удаление опухоли согласно субъективному наблюдению хирурга и послеоперационным результатам магнитно-резонансной томографии): 61 морфологически верифицированный случай шванном от 28 женщин и 13 мужчин, медиана возраста – 50 лет [Q1-Q3: 40-60 лет], среди которых были выделены 3 группы пациентов: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения (n = 14); б) пациенты с опухолью от первичного хирургического вмешательства, которая в последующем дала рецидив (n = 20); в) пациенты с рецидивной опухолью (n = 27); 14 случаев нейрофибром от 9 женщин и 5 мужчин, медиана

возраста – 41,5 лет [Q1-Q3: 35-54 года], среди которых были выделены 2 группы пациентов: а) без рецидивов за последние 10 лет наблюдения ($n = 5$); б) пациенты с рецидивной опухолью ($n = 9$); 19 случаев ЗООПН от 12 женщин и 7 мужчин, медиана возраста – 42 года [Q1-Q3: 36-53,5 лет].

В соответствии с целью и задачами исследования у пациентов были проанализированы следующие показатели: клинико-анамнестические данные пациентов (возраст, пол, анамнез, диагноз, локализация опухоли, наличие рецидивов, неврологический статус, наличие болевого синдрома в баллах по визуальной аналоговой шкале ВАШ, исход лечения); интраоперационные нейрохирургические сведения (размер опухоли, наличие гипervasкулярности, объем интраоперационного кровотечения, длительность операции, опыт хирурга); исходы нейрохирургического лечения; результаты инструментальных исследований: электронейромиография (ЭНМГ), ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография; результаты морфологического и иммуногистохимического исследования.

Для гистологических исследований использовались фиксированные формалином и залитые в парафин фрагменты опухоли, изготовленные стандартным методом. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, H&E (BioVitrum, Россия) стандартным методом. Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием нижеперечисленных антител: SOX10 (1:100; EP268; кроличье; Cell Marque; США), S100 (1:150; 4C49; мышьиные; Cell Marque; США); H3K27 (1:100; RM192; кроличье; Cell Marque; США); CD45 (1:200; 145M-95; мышьиные; Cell Marque; США), CD3 (1:100 MRQ-39; кроличье; Cell Marque; США), CD8 (1:100; C8-144B; мышьиные; Cell Marque; США), CD20 (1:150; 120M-84; мышьиные; Cell Marque; США), CD68 (1:150; Kp-1; мышьиные; Cell Marque; США), CD163 (1:50; MRQ-26; мышьиные; Cell Marque; США); CD117 (1:50; EP-10; мышьиные; Leica Biosystems; США); MMP2 (1:100; 6E3F8; кроличье; Cell Marque; США) и MMP3 (1:100; EP1186Y; кроличье; Cell Marque; США); p53 (1:100; 453M-95; мышьиные; Cell Marque; США), INI1 (1:100; MRQ-27; мышьиные; Cell Marque; США), p16 (1:100; JC2; мышьиные; Cell Marque; США); Ki-67 (1:100; MIB1; мышьиные; Thermo Fisher Scientific; США). Гистологические изображения выполнены с помощью микроскопа Leica Aperio AT2 и программы Aperio Image Scope - Pathology Slide Viewing Software (12.4 ver.) с модулем Aperio Image Analysis Workstation (Leica Microsystems, Германия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с определением критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Уилкоксона, точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона, коэффициента ранговой корреляции Спирмена; с использованием ROC-анализа, многофакторного регрессионного анализа, многофакторного одномерного дисперсионного анализа; с построением кривых Каплана-Майера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Анализ данных выполнен с использованием IBM SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation, США).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Пациентов с диагнозом шваннома было 607 человек, среди них с рецидивом наблюдались 70 (11,53%) человек, без рецидива – 537 человек. Пациентов женского пола было 381 (62,77%) человек, мужского – 226 (37,23%) человек. Частота рецидивов среди пациентов женского пола составила 12,9%, среди мужского – 9,3% ($p = 0,183$). При тотальной хирургической резекции частота рецидивов составила 10,9%, при субтотальной – 33,3% (ОШ; 95% ДИ: 4,10; 1,49-11,30), $p = 0,011$. Частота развития рецидивов внутричерепных опухолей составляла 12,2%, параспинальных – 8,0%, периферических – 18,2%, $p = 0,094$. При отсутствии рецидива медиана возраста исследуемых составила 49 [36-60] лет, при наличии рецидива – 45,5 [34-55] лет ($p = 0,132$).

Медиана объема опухоли пациентов без рецидива составила 17,669 [6,732-38,625] см³, с рецидивом – 21,937 [14,561-55,676] см³, ($p = 0,038$); медиана диаметра опухоли без рецидива

была 26 [19-34] мм, с рецидивом – 30 [25-41] мм, ($p = 0,001$); медиана максимального размера опухоли без рецидива – 30 [23-40] мм, с рецидивом – 36,5 [29,5-50] мм, ($p = 0,001$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и объема опухоли, составила $0,60 \pm 0,46$ с 95% ДИ: 0,51-0,69 ($p=0,038$), cut-off – 20,99 см³; чувствительность – 55,0%, специфичность – 56,5%. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и диаметра опухоли, составила $0,639 \pm 0,041$ с 95% ДИ: 0,559-0,719 ($p = 0,001$), cut-off – 26,5 мм; чувствительность – 67,9%, специфичность – 52%. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива и максимального размера опухоли, составила $0,631 \pm 0,040$ с 95% ДИ: 0,552-0,710 ($p = 0,001$), cut-off – 32,5 мм; чувствительность – 60,7%, специфичность – 58% (Рисунок 1).

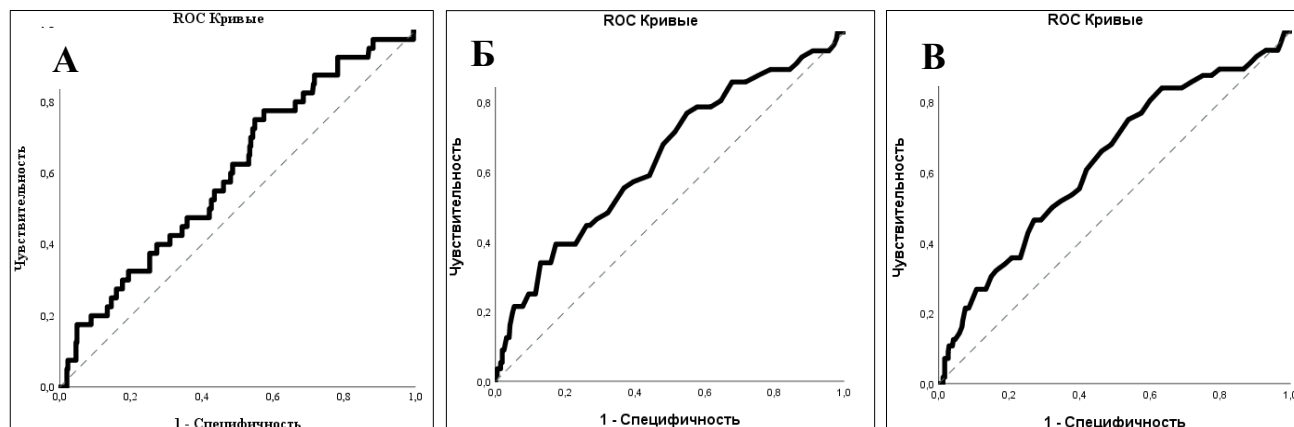


Рисунок 1 – ROC-кривые, отражающие объем опухоли (А), диаметр опухоли (Б), максимальный размера опухоли (В) у пациентов в зависимости от наличия рецидива

Частота рецидивов среди опухолей гигантских размеров составила 32,4%, остальных – 10,3% ($p = 0,001$). Шансы развития рецидива гигантских шванном увеличивались в 4,17 раз (95% ДИ: 1,93-8,99).

Частота рецидивов среди кистозных опухолей составила 25,6%, среди солидных – 7,9% ($p < 0,0001$). Шансы развития рецидива увеличивались при наличии кист в 4,01 раз (95% ДИ: 2,14-7,51).

Частота рецидивов среди опухолей, интимно прилегающих к окружающим тканям, составила 17,7%, среди хорошо ограниченных – 8,8% ($p = 0,038$). Шансы развития рецидива увеличивались в 2,25 раз (95% ДИ: 1,09-4,62).

Частота рецидивов среди опухолей с кровотечениями, потребовавшими повторного хирургического вмешательства, составила 28,6%, остальных – 9,8%, ($p = 0,045$). Шансы развития рецидива увеличивались при наличии кровотечения в 3,69 раз (95% ДИ: 1,12-12,16).

Гиперваскулярные шванномы статистически значимо чаще наблюдались у мужчин (12,6% vs 6,9%, ОШ; 95% ДИ: 1,943; 1,09-3,47), $p = 0,024$; характеризовались интимным прилеганием к окружающим тканям (26,2% vs 7% ОШ; 95% ДИ: 4,70; 2,42-9,16), $p < 0,0001$. Также при гиперваскулярных вариантах опухоли статистически значимо чаще наблюдались послеоперационные кровоизлияния в ложе опухоли, потребовавшие повторного хирургического вмешательства (42,9% vs 8,4% ОШ; 95% ДИ: 8,18; 2,72-24,62), $p = 0,001$.

Прогностическая модель для определения риска развития рецидивов шванном в зависимости от размера и пролиферативной активности опухоли: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, $z = -12,113 + 0,925 * X_{Ki-67} + 0,13 * X_{размер}$ (1), где p – вероятность наличия рецидива (%), X_{Ki-67} – значение Ki-67 в горячих точках, $X_{размер}$ – максимальный размер опухоли (мм), ($p < 0,0001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) определяет 79,5% дисперсии вероятности развития рецидива. Увеличение Ki-67 в горячих точках на 1% увеличивает шансы рецидива в 2,52 раза (95% ДИ: 1,02-6,27), увеличение максимального размера

опухоли на 1 мм – увеличивает шансы рецидива в 1,14 раза (95% ДИ: 1,01-1,29). Специфичность – 85,7%; чувствительность – 89,5% ($p < 0,0001$).

Ранние рецидивы шванном наблюдались в течение первого года наблюдения после хирургического лечения, у отдельных пациентов – в течение первых 6 месяцев наблюдения. Риск рецидива новообразования по прошествии 5 лет наблюдения составлял 9%, при наблюдении более 10 лет – 12% (Таблица 1).

В связи с чем может быть рекомендовано проведение послеоперационного МРТ через 6-12 месяцев. Риск рецидива сохраняется по прошествии 10 лет после хирургической резекции первичной опухоли, что обуславливает необходимость пожизненного динамического наблюдения пациентов.

Таблица 1 – Таблица дожития пациентов с рецидивами шванном

Срок наблюдения, мес	Число пациентов, оставшихся под наблюдением, чел.	Риск рецидива		Безрецидивная выживаемость, %
		Абс.	%	
<12	530	18	3%	97%
12-24 (1 год)	512	26	5%	95%
24-36 (2 года)	504	34	6%	94%
36-48 (3 года)	496	41	8%	92%
48-60 (4 года)	489	47	9%	91%
60-72 (5 лет)	483	49	9%	91%
72-84 (6 лет)	481	54	10%	90%
84-96 (7 лет)	476	57	11%	89%
96-108 (8 лет)	473	58	11%	89%
108 (9 лет)	472	61	12%	88%
120 (10 лет)	469	63	12%	88%
>121	469	70	12%	88%

В результате двухэтапного кластерного анализа в структуре исследуемой совокупности были выделены три кластера по 25,3%, 10,1%, 64,9%. Силуэтная мера связности и разделения составила 0,8, что соответствует хорошему качеству кластеров. При сравнении групп попарно было установлено, что скорость роста рецидивных опухолей опухоли существенно выше, чем нерецидивных опухолей ($p < 0,0001$) Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение кластеров скорости роста шванном

Признак	Первый кластер (n = 20)	Второй кластер (n = 8)	Третий кластер (n = 51)	p
Скорость роста по диаметру опухоли, мм/год, Me [IQR]	5,84 [4,12-10,10]	13,34 [11,76-20,75]	1,87 [0,55-3,86]	< 0,0001 $p_{1-2} = 0,220$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$

Продолжение Таблицы 2

Скорость роста по объему, см ³ /год, Me [IQR]	5,68 [1,83-18,53]	25,65 [11,48 - 39,02]	1,37 [0,08-4,55]	<0,0001 p ₁₋₂ = 0,188 p₁₋₃ = 0,005 p₂₋₃ < 0,0001
Наличие рецидива, абс. (%)	20 (100%)	8 (100%)	0 (0%)	< 0,0001

Всего был включен 61 пациент с диагнозом нейрофиброма, из них у 34,43% (n = 21) наблюдался рецидив новообразования. Пациентов женского пола было 39 (63,93%) с медианой возраста 51 [35,0-58,5] лет, мужского – 22 (36,07%) с медианой возраста 41,5 [29,0-51,0] год. Частота рецидивов среди пациентов женского пола составила 28,2%, среди мужского – 45,5% (p = 0,262). Размеры рецидивных нейрофибром были выше нерецидивных аналогов, медианы составляли 34 [30,0-40,0] мм и 50 [30,0-60,0] мм (p = 0,011).

При сравнении болевого синдрома по ВАШ до операции у пациентов с рецидивами нейрофибром балл составлял 7 [6-8] баллов, при отсутствии рецидивов – 5 [4-6] баллов (p = 0,003). После операции у рецидивных пациентов балл по ВАШ составлял 5 [4-5], при отсутствии рецидива – 5 [3-5] баллов (p = 0,287).

При анализе сроков развития повторного роста опухоли было выявлено, что ранние рецидивы нейрофибром наблюдаются в течение первых 6 месяцев наблюдения после хирургического лечения, у части пациентов – в течение первых 3 месяцев наблюдения (Таблица 3). В связи с чем может быть рекомендовано проведение послеоперационного МРТ через 3–6 месяцев.

Таблица 3 – Таблица дожития пациентов с рецидивами нейрофибром

Срок наблюдения, мес	Число пациентов, оставшихся под наблюдением, чел.	Риск рецидива		Безрецидивная выживаемость, %
		Абс.	%	
<3	20	1	5%	95%
3-6	15	6	29%	71%
6-9	13	8	38%	62%
9-12	11	10	48%	52%
12-18	10	10	48%	52%
18-24	9	12	57%	43%
24-36	7	12	57%	43%
36-48	3	15	71%	29%
48-54	2	18	86%	14%
54-78	1	19	90%	10%
78-288	1	21	95%	5%

Всего пациентов с ЗООПН было 25, из них 10 (40%) с нейрофиброматозом 1-го типа. Два (8%) пациента имели в анамнезе лучевую терапию (за 3 и 13 лет до развития ЗООПН). ЗООПН

high grade составляли 76% (n = 19), low grade – 24% (n = 6). Пациентов мужского пола было 36% (n = 9), женского – 64% (n = 16); скорость роста опухоли составила 54 [30-80] мм/год.

При анализе сроков развития повторного роста опухоли было выявлено, что ранние рецидивы ЗООПН наблюдаются в течение первых 3-6 месяцев наблюдения (Таблица 4). Риск рецидива новообразования по прошествии 1 года наблюдения составляет 90%, при наблюдении более 3 лет – 95%. В связи с чем может быть рекомендовано проведение послеоперационного МРТ через 3-6 месяцев после хирургического лечения. Риск рецидива сохраняется по прошествии 3 лет после хирургической резекции первичной опухоли, что обуславливает необходимость пожизненного динамического наблюдения пациентов.

Таблица 4 – Таблица дожития пациентов с ЗООПН

Срок наблюдения, мес	Число пациентов, оставшихся под наблюдением, чел.	Риск рецидива		Безрецидивная выживаемость, %
		Абс.	%	
<3	18	2	10%	90%
3-6	12	8	40%	60%
6-9	7	13	65%	35%
9-12	4	16	80%	20%
12-36	2	18	90%	10%
36-42	1	19	95%	5%

Патоморфологическая характеристика опухолей у исследованных групп пациентов

При микроскопическом исследовании высокие значения Ki-67 наблюдались, как в областях Антони А, так и в областях Антони В (Таблица 5).

Таблица 5 – Значение Ki-67 в опухолях с рецидивами и без рецидивов

Показатель	Наличие рецидива				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Ki67, % в «горячих точках» в Антони А	4	3,0-8,0	8	5,5-15,0	0,004
Ki67, % в «горячих точках» в Антони В	3	2-5	9	6,5-10	<0,001
Ki67, % в «горячих точках» на весь препарат	4,5	3-8	10	8-15,5	0,001
Ki67, % среднее на 1 мм ² округленное до целых значений	2,5	2-4	5	4-7	0,001
Ki67, % среднее на 2 мм ²	2,19	1,38-3,75	5,06	3,88-6,94	<0,001
Ki67, % среднее на 1 мм ²	2,25	1,5-3,75	5,13	4-7,25	<0,001

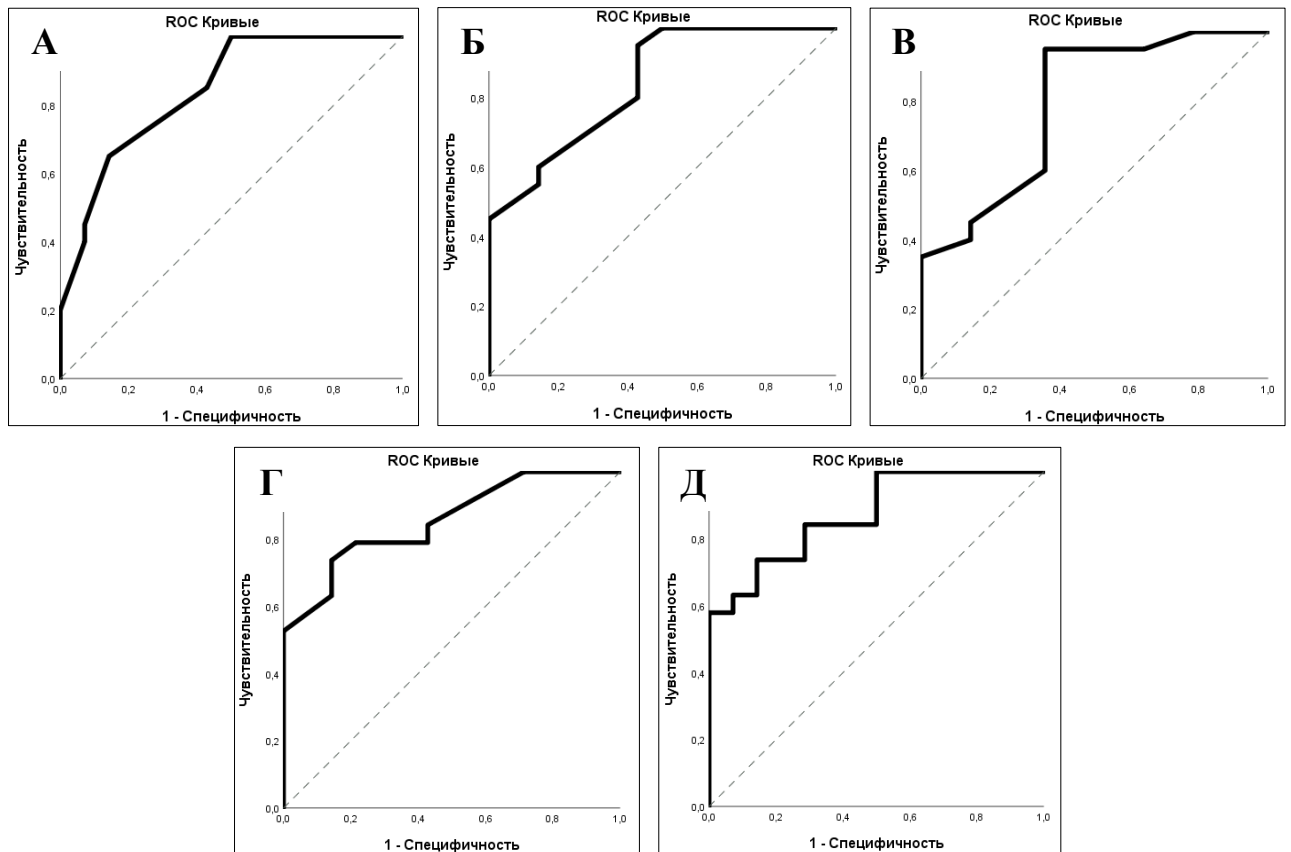


Рисунок 2 – Взаимосвязь прогноза рецидива и среднего Ki-67 на 1мм² (А), Ki-67 в «горячих точках» на весь препарат (Б), Ki-67 в областях Антони А (В), Ki-67 в областях Антони В (Г); взаимосвязь прогноза рецидива и значения логистической регрессионной функции (Д)

Первичная опухоль была аналогична своему рецидиву по значениям пролиферативной активности (Таблица 6).

Таблица 6 – Значение Ki-67 в первичных опухолях по сравнению с их рецидивом

Показатель	Наличие рецидива				p
	Первичная опухоль		Рецидивная опухоль		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Ki67, % в «горячих точках» в Антони А	8	5,25-15,5	8	6-10	0,600
Ki67, % в «горячих точках» в Антони В	9	6-10	8	4-10	0,740
Ki67, % в «горячих точках» на весь препарат	10	8-15,75	10	8-12	0,522
Ki67, % среднее на 1 мм ² округленное до целых	5	4-7	5	4-6,75	0,479
Ki67, % среднее на 2 мм ²	5,06	3,81-6,97	4,63	3,53-6,53	0,663
Ki67, % среднее на 1 мм ²	5,13	3,88-7,25	4,88	3,75-6,44	0,554

Корреляционная связь среднего Ki-67 у Исследователя 1 и стандартизированного среднего имела высокую тесноту ($\rho=0,758$), как и у Исследователя 2 ($\rho=0,821$) по шкале Чеддока ($p < 0,001$). Между двумя патологами также отмечалась высокая теснота связи ($\rho=0,841$; $p < 0,001$) при оценке Ki-67 в «горячих точках». Корреляционная связь среднего Ki-67 между двумя исследователями имела заметную ($\rho=0,676$) тесноту ($p < 0,001$). При сравнении среднего Ki-67 на 2 мм² с Ki-67 на 1 мм² отмечалась весьма высокая теснота связи по шкале Чеддока ($\rho=0,995$; $p < 0,001$), что отражает хорошую воспроизводимость подсчета Ki-67 на 1 мм² без необходимости лишних манипуляций.

В шванномах с рецидивами наблюдались статически значимо более низкие значения CD8 и CD3, INI1 и p16, а также более высокие значения CD20, CD68, CD163, MMP3 при сравнении с контрольной группой (Таблица 7).

Таблица 7 – Оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров в шванномах в зависимости от наличия рецидива

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD45 среднее, %	10,0	5-22,5	7,0	5-15	0,405
CD45 в Антони В, %	30,0	15-90	30,0	15-70	0,693
CD45 в Антони А, %	4,0	1,5-9	7,0	5-10	0,152
CD20, %	0,0	0-1	1,0	1-1	0,044
CD8 среднее, %	3,0	2-5	1,0	1-2	0,005
CD8 в Антони В, %	6,0	3-7	5,0	3,5-10	0,611
CD3 среднее, %	7,5	5-10	2,0	1-2	0,001
CD3 в Антони В, %	10,0	8-17,5	6,0	3-10	0,059
CD68 среднее, %	35,0	25-55	50,0	40-65	0,044
CD68 в Антони В, %	62,5	40-70	90,0	70-90	0,011
CD68 в Антони А, %	5,0	5-5	15,0	10-25	<0,0001
CD163 среднее, %	22,5	10-50	40,0	25-60	0,385
CD163 Антони В, %	50,0	27,5-70	72,5	60-82,5	0,012
CD163 Антони А, %	4,0	3-5	7,5	5-17,5	0,046
MMP2, %	32,5	22,5-40	50	30-70	0,082
MMP3, %	27,5	17,5-47,5	50	35-60	0,044
p53, %	15	5-22,5	8	2-22	0,412
INI1, %	99,5	95-100	90	80-90	0,001
p16, %	95	75-95	70	40-80	0,017

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркеров опухолевого микроокружения, матричных металлопротеиназ, а также p53, INI1 и p16 не было обнаружено статистически значимых различий между первичной опухолью и рецидивом (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение ИГХ-маркеров в рецидивных шванномах по сравнению с первичной опухолью

Показатель	Группы исследуемых				p
	Первичная опухоль		Рецидивная опухоль		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD45 среднее, %	10	7-60	7	1-50	0,180
CD45 в Антони В, %	25	15-90	60	30-80	0,593
CD45 в Антони А, %	10	10-10	5	3-15	0,414
CD20, %	1	1-3	1	0-1	0,180
CD8 среднее, %	1	1-1	1	1-1	1,0
CD8 в Антони В, %	3	2-5	5	5-6	0,157
CD3 среднее, %	1	1-2	1	1-3	0,655
CD3 в Антони В, %	3	3-7	5	1-5	0,564
CD68 среднее, %	65	25-70	40	30-55	0,285
CD68 в Антони В, %	90	25-95	50	30-90	0,414
CD68 в Антони А, %	20	10-70	10	3-25	0,655
CD163 среднее, %	25	5-40	30	30-40	0,593
CD163 в Антони В, %	90	30-90	50	30-80	0,180
CD163 в Антони А, %	10	5-20	10	5-25	0,317
MMP2, %	70	20-75	70	65-70	1,0
MMP3, %	40	15-80	30	15-40	0,593
p53, %	10	1-30	55	2-70	0,109
INI1, %	90	55-90	75	70-100	0,785
p16, %	80	15-85	10	10-40	0,285

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркеров опухолевого микроокружения, пролиферативной активности по Ki-67, а также маркеров p53, INI1 и p16 в нейрофибромах с рецидивами и без не было обнаружено статистически значимых различий (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение ИГХ-маркеров в рецидивных нейрофибромах по сравнению с нерецидивными аналогами

Показатель	Группы исследуемых				p
	Отсутствие рецидива		Наличие рецидива		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
CD45, %	5	5-7	7	4-10	0,724
CD8, %	1	1-2	2	1-2	0,797
CD3, %	2	1-3	2	1-3	1,0
CD68, %	10	7-15	8,5	5-15	0,792
CD163, %	5	4-10	10	5-15	0,364
p53, %	6	5-12	15	6-20,5	0,412
INI1, %	99	96,5-100	95	90-98	0,164
p16, %	89	60-99	90	80-95	0,927
Ki67, %	2	1-4	4	2-5	0,240

При сравнении иммуногистохимической экспрессии маркеров опухолевого микроокружения, а также p53, INI1 в нейрофибромах с рецидивами с ЗООПН не было обнаружено статистически значимых различий (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение ИГХ-маркеров в рецидивных нейрофибромах по сравнению с ЗООПН

Показатель	Группы исследуемых				p
	Рецидивные нейрофибромы		ЗООПН		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
CD45, %	7	4-10	5	3-5	0,222
CD8, %	2	1-2	1	1-1	0,297
CD3, %	2	1-3	1	1-2	0,489
CD68, %	8,5	5-15	10	7,5-20	0,731
CD163, %	10	5-15	5	4-6	0,181
p53, %	15	6-20,5	17	11-44	0,456
INI1, %	95	90-98	92,5	90-98	0,887
p16, %	90	80-95	30	2-40	0,048
Ki-67, %	4	2-5	24,5	22-36	< 0,001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования продемонстрирована клиничко-

морфологическая характеристика и данные нейрохирургического лечения пациентов с рецидивами внутричерепных и периферических шванном, нейрофибром и злокачественных опухолей оболочек периферических нервов. Получены данные о частоте, структуре, нейрохирургических осложнениях, сроках безрецидивной выживаемости данных пациентов, также освещены особенности морфологических и иммуногистохимических характеристик опухолей оболочек нервов, обсуждены особенности микроокружения опухолей и вопросы воспроизводимости результатов анализа экспрессии Ki-67. Таким образом, предложены прогностические патоморфологические критерии риска рецидива новообразований, которые могут быть полезны для выделения группы пациентов повышенного риска. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов развития рецидивов опухолей нервов.

ВЫВОДЫ

1. Рецидивы опухолей оболочек внутричерепных и периферических нервов наблюдаются при всех гистологических вариантах, независимо от объема хирургического вмешательства. Частота рецидивов не зависит от локализации новообразования ($p = 0,094$), возраста ($p = 0,132$), пола ($p = 0,183$) пациента и составляет 11,5% у пациентов со шванномами, 34,4% у пациентов с нейрофибромами, 100% при злокачественных опухолях оболочек периферических нервов. Среди внутричерепных шванном рецидивы наблюдаются в 12,2% случаев, периферических – в 10,4% случаев.

2. Минимальный срок развития ранних рецидивов при диагнозе шваннома составляет 6-12 месяцев, при нейрофибромах – 3-6 месяцев, злокачественных опухолях оболочек периферических нервов – 3 месяца. В течение пяти лет после хирургического лечения шванномы рецидивируют в 9% случаев; в трехлетний период нейрофибромы рецидивируют в 57% случаев, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов – в 95% случаев. По скорости роста рецидивные шванномы кластеризуются на две подгруппы (со скоростью роста 5,8 мм / год и 13,3 мм / год), отличаясь от нерезидивных опухолей ($p < 0,0001$). Скорость роста злокачественных опухолей оболочек периферических нервов составляет 54 [30-80] мм / год.

3. Кистозные (4,01; 2,14-7,51; $p < 0,0001$) и гигантские шванномы (4,17; 1,93-8,99; $p = 0,001$), опухоли, интимно прилегающие к окружающим тканям (2,25; 1,09-4,62; $p = 0,038$), а также нейрофибромы большого размера (50 мм vs 34 мм, $p = 0,011$) рецидивируют чаще. Кровоизлияние в ложе опухоли, потребовавшее повторного хирургического вмешательства, повышает риск рецидива в 3 раза (3,69; 1,12-12,16; $p = 0,045$). Повышение частоты кровоизлияний в ложе шванном коррелирует с гиперваскуляризацией опухоли (2,71; 0,72-10,16) и чаще наблюдается у пациентов мужского пола ($p = 0,024$).

4. Показатель пролиферативной активности по Ki-67, уровень экспрессии суррогатных белков INI1 и p16 имеют прогностическое значение риска рецидива опухолей оболочек нервов. Рецидивирующие шванномы имеют изначально более высокий индекс пролиферативной активности по сравнению с безрецидивными аналогами (5% vs 2,5%, $p = 0,001$) и сопоставимы со значениями в первичных новообразованиях. В рецидивных нейрофибромах нет зависимости клинического прогноза от Ki-67. Потеря экспрессии суррогатных маркеров INI1 (90% vs 99,5%, $p = 0,001$), p16 (70 vs 95%, $p = 0,017$) в шванномах ассоциированы с риском развития рецидива. В рецидивных нейрофибромах потеря экспрессии p16 выше, чем в шванномах и ниже, чем в злокачественных опухолях оболочек периферических нервов ($p = 0,048$). Экспрессия p53 в опухолях оболочек нервов не имеет статистически значимых отличий.

5. Рецидивные шванномы ассоциированы с изменением внутриопухолевого микроокружения, проявляющимся в повышении макрофагов (CD68+ (50% vs 35%, $p = 0,044$) и CD163+ (72,5% vs 50% в Антони В, $p = 0,012$), В-лимфоцитов (CD20+ (1% vs 0%, $p = 0,044$) и снижении Т-лимфоцитов (CD3+ (2% vs 7,5%, $p = 0,001$) и CD8 (1% vs 3%, $p = 0,005$), а также более высокими значениями металлопротеиназ, продуцируемых макрофагами, (MMP-3: 50% vs 27,5%, $p = 0,044$) при сравнении с нерезидивными аналогами.

6. Учет значений максимального размера опухоли и индекса пролиферативной активности Ki-67 позволяет оценить риск рецидива шванном после тотальной хирургической резекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам мужского пола рекомендован тщательный интраоперационный гемостаз в связи с более частой встречаемостью гипervasкулярных вариантов опухоли. Пациентам с опухолями гигантского размера, кистозных, интимно прилегающих к окружающим тканям, рекомендовано максимально возможное тотальное удаление опухоли в связи с повышенным риском рецидива.

2. Пациентам с повышенным риском рецидива может быть рекомендовано более частое послеоперационное наблюдение с выполнением магнитно-резонансной томографии: при диагнозе шваннома – через 6-12 месяцев, при диагнозе нейрофиброма – через 3-6 месяцев, при злокачественной опухоли оболочек периферических нервов – через 3 месяца после операции, в том числе проведение повторных исследований по истечении 5 лет после операции в связи с сохраняющимся риском развития рецидива новообразования.

3. Для повышения межисследовательской воспроизводимости результатов количественного подсчета иммуногистохимической экспрессии маркера Ki-67 рекомендован подсчет клеток опухоли на площади 1 мм². Использование автоматизированных систем цифрового анализа позволяет выполнить количественную оценку иммуногистохимического маркера Ki-67 и объективизировать полученные данные.

4. Применение иммуногистохимического исследования индекса пролиферативной активности Ki-67, количественная оценка потери иммуногистохимической экспрессии суррогатных маркеров INI1, p16 позволяют выделить когорту потенциально рецидивных пациентов. Учет сведений о клинико-морфологических характеристиках опухоли, внутригрупповой неоднородности по пролиферативному потенциалу, размеру опухоли, наличию кистозного компонента позволяет оценить наличие возможного риска развития рецидива новообразования.

5. Исследование лимфомакрофагальной инфильтрации и металлопротеиназ в опухоли посредством проведения иммуногистохимических реакций с маркерами CD68, CD163, CD20, CD3, CD8, MMP-3 позволяют оценить наличие характерного для рецидивных шванном стромального компонента и иммунного опухолевого микроокружения.

6. Для оценки риска рецидива шванном в зависимости от размера опухоли и значений Ki-67 может быть использован предложенный нами калькулятор подсчета риска рецидива.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Идентификация патогенетических механизмов прогрессирования опухолей оболочек нервов, дальнейшее изучение особенностей клинико-рентгенологической картины, морфологических характеристик, в том числе микроокружения опухолей и молекулярно-генетических альтераций, лежащих в основе развития рецидивов и злокачественной трансформации данных опухолей, могут дать фундаментальную базу для разработки фармакотерапии и значительно повысить качество жизни пациентов.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дифференцированный подход в определении пролиферативной активности в шванномах с рецидивами / Д.А. Мурзаева, А.С. Перымская, А.А. Долгушин [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2024. – Т. 25., № 2. – С. 505-525. [BAK]

2. Прогностическая ценность определения экспрессии Ki67/MIB1 в шванномах после тотальной хирургической резекции / Д.А. Мурзаева, А.С. Перымская, А.А. Долгушин

[и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2024. – Т. 25., № 2. – С. 461-484. [BAK]

3. Ретроспективное когортное исследование патоморфологических особенностей рецидивных шванном и нейрофибром / Д.А. Мурзаева, Ю.М. Забродская, А.А. Долгушин [и др.] // Сеченовский вестник. – 2021. – Т. 12., № 4. – С. 29-38. – DOI:10.47093/2218-7332.2021.12.4.29-38 [BAK, Scopus]

4. Опухоли оболочек периферических нервов, ассоциированные с нейрофиброматозом 1-го типа / Д.А. Мурзаева, А.А. Сушкевич, П.П. Гришин [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2025. – Т. 14., № 4. – С. 72-78. DOI: 10.31088/CEM2025.14.4.72-78 [BAK, Scopus]

5. Критерии прогнозирования развития рецидивов опухолей оболочек периферических нервов / А.Ю. Орлов, А.С. Назаров, А.А. Долгушин, Д.А. Мурзаева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – Т. 23, №3 – С.32-43. – 2024. – DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-32-43 [BAK, Scopus]

6. Анализ встречаемости опухолей нервов по данным федерального центра нейрохирургии / Д.А. Мурзаева, Ю.М. Забродская, А.В. Симонов [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14., № 1-1. – С. 76-79. [BAK]

7. Спорадическая злокачественная меланотическая опухоль оболочек периферических нервов: редкое клиническое наблюдение / Д.А. Мурзаева, Н.А. Машкина, Е.Н. Самойлова [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2023. – Т. 15., № 3. – С. 71-76. [BAK]

8. Хирургическое лечение рецидивов опухолей оболочек периферических нервов / А.А. Долгушин, Д.А. Мурзаева, А.Ю. Орлов [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т. 14., № 1-2. – С. 53-58. [BAK]

9. Peripheral Nerve Sheaths Tumors: Morphological Factors Associated with Increased Recurrence Risk / **D. Murzaeva**, D. Matveeva, Yu. Zabrodskaya, A. Sufianov // Laboratory Investigation. – Volume 105, Issue 3, 103769. – USCAP. 2025.

10. Tumor immune microenvironment in recurrent schwannomas / **D. Murzaeva**, A. Perymskaya, N. Matiashina [et al.] // 36th European Congress of Pathology – Abstracts. Virchows Archiv – 2024. – 485 (Suppl 1), 1-546.

11. Using Aperio image analysis workstation for Ki-67/MIB1 score validation in nerve tumors with and without recurrences / **D. Murzaeva**, Yu. Zabrodskaya, A. Dolgushin [et al.] // Pathology Visions 2022 Overview. Journal of Pathology Informatics. – 2023. – Volume 14. 100310, ISSN 2153-3539.

12. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024622459 от 05.06.2024 г. Регистр пациентов с опухолями периферической нервной системы. Заявка № 2024621660 от 02.05.2024 г. / Орлов А.Ю., Долгушин А.А., **Мурзаева Д.А.**, Забродская Ю.М., Кудзиев А.В.

13. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024622999 от 09.07.2024 г. Клинико-анамнестические данные и результаты обследования и нейрохирургического лечения пациентов со шванномами с рецидивами и без в период с 2012 по 2023 годы. Заявка № 2024622780 от 02.07.2024 г. / **Мурзаева Д. А.**, Забродская Ю.М.

14. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2025687500 от 10.10.2025 г. Определение риска рецидива шванном после тотальной хирургической резекции. Заявка № 2025684188 от 15.09.2025 г. / **Мурзаева Д. А.**, Забродская Ю.М., Долгушин А.А., Орлов А.Ю., Стешенцев Д.А.

15. Патент на изобретение RU 2861959 от 13.05.2026 г. Способ прогнозирования рецидивов шванном. Заявка № 2025120836 от 29.07.2025 г. / **Мурзаева Д. А.**, Забродская Ю.М., Долгушин А.А., Орлов А.Ю.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНОНБП	атипичная нейрофиброматозная опухоль с неопределенным биологическим потенциалом
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения (WHO – World Health Organization)
ДИ	доверительный интервал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗООПН	злокачественная опухоль оболочек периферических нервов
ЗМООН	злокачественная меланотическая опухоль оболочек нервов
КТ	компьютерная томография
ММР	матриксная металлопротеиназа
МРТ	магнитно-резонансная томография
ООН	опухоли оболочек нервов
ОШ	отношение шансов
РАН	Российская академия наук
ЦНС	центральная нервная система (CNS – Central Nervous System)
ЭНМГ	электронейромиография
CD	cluster of differentiation
H&E	гематоксилин и эозин
HPF	High-Power Field (большое увеличение микроскопа, x400)
MDSCs	myeloid-derived suppressor cells (супрессорные клетки миелоидного происхождения)
НК-клетки	natural killer cells
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов