

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Диссертационный совет Д 14.24.696**

на правах рукописи  
УДК 617 – 089; 616.8 – 089

**ДУЙШОБАЕВ АБДЫРАКМАН РАМАНКУЛОВИЧ**

**СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ  
МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.17 – хирургия; 14.01.18 - нейрохирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

Научные консультанты:  
доктор медицинских наук,  
профессор Уметалиев Ю.К.,  
член-корр. РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор Кривошапкин А.Л.

**Ош - 2025**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ СЛОВ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5-12
<b>ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ МЕНИНГИОМ И НАПРАВЛЕНИЯ НА БУДУЩЕЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b>	<b>13-39</b>
1.1. Обзор интракраниальных менингиом .....	13
1.2. Происхождение клеток менингиомы .....	13-14
1.3. Оценка Всемирной организации здравоохранения .....	14-15
1.4. Эпидемиология .....	15-19
1.5. Молекулярные характеристики .....	19-27
1.6. Клинические особенности .....	27-34
1.7. Исходы и естественное течение менингиомы .....	34-35
1.8. Перспективные направления исследований .....	35-37
РЕЗЮМЕ .....	38-39
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>40-47</b>
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений .....	40-46
2.2. Статистическая обработка данных .....	46-47
<b>ГЛАВА 3. ДИАГНОСТИКА ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ МЕНИНГИОМ .....</b>	<b>48-100</b>
3.1. Клинико-неврологическая и инструментальная диагностика..	48-70

3.2 Размеры опухоли и перитуморальный отек головного мозга у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами	70-87
3.3. Новое программное обеспечение для предоперационной диагностики менингеальные опухоли гистологических типов	88-99
РЕЗЮМЕ	100
<b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИЧЕРЕПНЫМИ МЕНИНГИОМАМИ</b>	<b>101-138</b>
4.1. Предоперационная эмболизация внутричерепных менингиом препаратом фибринового клея	101-115
4.2. Результаты лечения больных с внутричерепными менингиомами	115-126
4.3. Предоперационное и послеоперационное прогнозирование	126-130
4.4. Иерархическая кластеризация признаков менингиомы и корреляция с клиническими исходами	130-135
РЕЗЮМЕ	136-137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138-139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	140-141
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	142-167

## СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ СЛОВ

1. Компьютерная томография	КТ
2. Магнитно-резонансная томография	МРТ
3. Перитуморальный отек головного мозга	ПТОГМ
4. Центральная нервная система	ЦНС
5. Всемирная организация здравоохранения	ВОЗ
6. Индекс массы тела	ИМТ
7. Инсулиноподобный фактор роста	ИФР
8. Нейрофиброматоз 2 типа	НФ-2
9. Дезоксирибонуклеиновая кислота	ДНК
10. Аденозинтрифосфат	АТФ
11. Позитронно-эмиссионная томография	ПЭТ
12. Европейская ассоциация нейроонкологов	ЕАНО
13. Лучевая терапия	ЛТ
14. Стереотаксическая радиохирurgia	СРХ
15. Рабочая характеристика приемника	РЧП
16. Менингеальная гемангиоперицитома	МГП
17. Первичная интракраниальная фибросаркома	ПФС
18. Фракционная анизотропия	ФА
19. Магнитно-резонансная эластография	МРЭ
20. Поливиниловый спирт	ПВС
21. Доверительный интервал	ДИ

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы диссертации.** Менингиомы являются наиболее распространенными первичными опухолями центральной нервной системы. Обычно это доброкачественные, медленно растущие новообразования, которые, как полагают, возникают из менинготелиальных (арахноидальных) клеток. Несмотря на репутацию доброкачественного заболевания, эти опухоли на основе твердой мозговой оболочки могут привести к заболеваемости, проявляясь множеством неспецифических симптомов, зависящих от локализации [В. Е. Олюшин, 2013; Л. Б. Лихтерман, 2017; К. Lamszus, 2017; I. Baldi et al., 2020].

Клинические наблюдения внутрочерепных менингиом имеют многовековую историю, при этом их гистологическая классификация постоянно пересматривается до настоящего времени [Г. С. Тиглиев с соавт., 2001; Г.А. Габибов, 2002; А. В. Козлов, 2007;]. Выделение атипических и злокачественных менингиом связано с тем, что, несмотря на тенденцию к относительно медленному росту, лечение таких больных требует особого отношения из-за высокой распространенности этих опухолей и смертности пациентов [М. М. Мамытов с соавт., 2019; С. Mawrin et al., 2020; P. Y. Wen et al., 2020].

Анализируя имеющиеся данные, необходимо отметить, что основополагающим в комплексном лечении злокачественных менингиом является использование хирургического лечения в сочетании с лучевой терапией и/или радиохирургией [Ш. Т. Тайлаков с соавт., 2019; К. Б. Ырысов с соавт., 2021]. В большинстве случаев соблюдение основных принципов (максимально радикальное хирургическое вмешательство, иссечение матрикса опухоли, очагов деструкции и гиперостоза кости, применение лучевой терапии) в лечении доброкачественных и части атипических менингиом позволяет добиться высокой выживаемости больных и длительного безрецидивного

периода [Г. М. Камалова, 2017; I. R. Whittle et al., 2017; P. D. Delgado-Lopez et al., 2020].

Решение вопроса правильной и своевременной диагностики интракраниальных менингиом требует от врача проведения комплексного обследования больного уже при появлении начальных симптомов заболевания. Применение современных методов исследования (КТ и МРТ) позволяет снизить количество ошибочных диагнозов, по крайней мере, в условиях специализированного учреждения. Однако при недостаточном или несвоевременном их использовании или неправильной интерпретации полученных данных ошибки в диагностике заболевания избежать не удастся, что приводит к запоздалому хирургическому лечению больных [А. Н. Коновалов с соавт., 2009; С. Marosi et al., 2018; А. М. Мурзалиев, 2021].

Внедрение современных технологий - новые режимы КТ и МРТ позволяют визуализировать не только зону структурного повреждения мозга, но и особенности его кровоснабжения и функционального состояния, степень кровенаполнения опухоли, структуру и разветвленность сосудистой сети менингиом, а также степень ее озлокачествления [В. Н. Корниенко с соавт., 2010; S. T. Magill et al., 2018;].

Проблема диагностики и лечения больных с атипичными и злокачественными менингиомами еще далека до своего окончательного решения; что не может не влиять на отдаленные результаты и уровень летальности и смертности; необходимо совершенствование методов диагностики и оценки их степени атипичности и анаплазии, дальнейшая разработка принципов до- и послеоперационного консервативного лечения, уточнение особенностей хирургического вмешательства, степени удаления объема опухоли и применения последующей адьювантной терапии [В. Е. Олюшин, 2013; R. Goldbrunner et al., 2016; R. A. Buerki et al., 2018; T. R. Meling et al., 2019]. Некоторые аспекты диагностики и лечения данной патологии до настоящего времени остаются неясными или противоречивыми и нуждаются в

дополнительном анализе и конкретизации. Все это в совокупности с вышеизложенным определило актуальность проблемы и выбор темы настоящего исследования.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, научными работами, проводимыми общеобразовательными и научными учреждениями. Работа инициативная.

**Цель исследования.** Улучшение результатов лечения больных с внутричерепными менингиомами путем усовершенствования диагностики и определения оптимальной техники хирургического удаления внутричерепных менингиом, обоснования дифференцированных показаний к их применению и изучения послеоперационной динамики.

**Задачи исследования:**

1. Определить особенности визуализации с целью предсказать конкретную гистопатологическую природу и степень тяжести менингиомы. Представить спектр изображений менингиом, обзор необычных изображений и их гистопатологического и прогностического значения.

2. Оценить связь между размером менингиомы и перитуморального отека головного мозга с измерением объема менингиомы с помощью 3D-слайсера у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами.

3. Предложить и внедрить усовершенствованный математический алгоритм анализа данных МРТ и выделения гистологических типов опухолей менингеального ряда перед операцией.

4. Изучить ценность предоперационной эмболизации менингиом в качестве стандартной процедуры с целью уменьшения кровопотери во время операции.

5. Обобщить данные о результатах лечения пациентов, перенесших внутричерепную резекцию менингиомы, с учетом смертности, рецидивов, частоту осложнений и продолжительность пребывания в стационаре. Выявить четкие факторы течения менингиом и их особенности, влияющие на исходы

лечения с разработкой лечебно-диагностических алгоритмов или прогностических моделей.

### **Научная новизна полученных результатов:**

1. Впервые с позиций доказательной медицины создан клинически обоснованный алгоритм диагностики и комплексного лечения больных с внутричерепными менингиомами. Усовершенствованный алгоритм доказал высокую специфичность и чувствительность.

2. Впервые у пациентов с менингиомами проведено сопоставление клиники и размеров менингиом головного мозга, определено значение комплексного обследования, а также, на основании результатов комплексного обследования, выработана тактика ведения и лечения. наше исследование предполагает предельное значение диаметра менингиомы 3 см для прогнозирования перитуморального отека головного мозга у пациентов с конвекситальными и парасагитальными менингиомами. Мы считаем, что менингиома диаметром 3 см имеет клиническое значение.

3. Доказано, что эффективность предоперационной эмболизации зависит от достижения суперселективной катетеризации поддерживающих сосудов и наиболее дистальной загрузки сосудистого русла эмболическим материалом. Метод эмболизации был усовершенствован за счет использования частиц меньшего размера (50-150 мкм), что привело к более дистальной эмболизации капилляров. Эмболизация особенно полезна в случаях, когда кровоснабжение будет достигнуто только в конце операции (Рационализаторское предложение «Способ диагностики и лечения больных с внутричерепными менингиомами» №15/2022 от 22.03. 2022 г.).

4. Выявлены четкие факторы течения менингиом и их особенности, влияющие на исходы лечения с разработкой лечебно-диагностических алгоритмов или прогностических моделей (Патент на изобретение «Способ предоперационного определения степени злокачественности и



гистологического подтипа опухолей оболочек мозга» RU 2589652 C1 от 10.07.2016 г. Бюл. №19).

5. Обобщены данные о результатах лечения пациентов, перенесших внутричерепную резекцию менингиомы, с учетом смертности, рецидивов, частоту осложнений и продолжительность пребывания в больнице.

#### **Практическая значимость полученных результатов:**

1. Комплексное обследование пациентов с менингиомами позволяет получить ценную в диагностическом и прогностическом плане информацию, что определяет тактику дальнейшего ведения и лечения пациентов.

2. Научно-практическая значимость заключается в разработке малотравматичного и эффективного метода хирургического лечения больных с внутричерепными менингиомами.

3. Полученные данные позволят оптимизировать тактику обследования и комплексного лечения больных с внутричерепными менингиомами.

4. Установлено, что регресс таких нарушений, как нарушение сознания, отек мозга, деформация ствола и смещение срединных структур мозга, а также функциональных двигательных нарушений идет в более высоком темпе у больных, оперированных предложенными нами методами, несмотря на более выраженные исходные нарушения.

**Экономическая значимость полученных результатов.** Предлагаемые методы позволяют улучшить результаты хирургического лечения больных с внутричерепными менингиомами, что прямо пропорционально сказывается на проценте восстановления неврологических выпадений, сокращается срок пребывания в стационаре и реабилитационной терапии в послеоперационном периоде. Достигается укорочение срока временной нетрудоспособности, что сказывается на социально-экономическом положении страны в целом.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Обширный обзор нескольких возможных вариантов визуализации менингиом, включая дифференциальные признаки распространенных и

необычных вариантов, облегчил бы информативное рентгенологическое описание менигиом. Ожидается, что это улучшит предоперационное планирование до хирургической биопсии, и тем самым улучшит прогноз заболевания и результаты лечения пациентов.

2. Перитуморальный отек головного мозга (ПТОГМ) является распространенным осложнением менигиомы. Нарушение опухолево-мозгового барьера при менигиоме имеет решающее значение для формирования ПТОГМ.

3. Риск хирургического лечения зависит от локализации, размера и консистенции опухоли. Последовательности магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут быть использованы для выявления особенностей опухолей, но эти характеристики МРТ недостаточно хорошо изучены.

4. Суперселективная инъекция фибринового клея в сосудистое русло менигиомы является безопасным и эффективным методом уменьшения кровоснабжения опухоли, предоперационная эмболизация может стать стандартным компонентом в определенных ситуациях.

5. Анализ факторов риска подчеркнул важность учета предоперационного статуса и сопутствующих заболеваний при отборе пациентов. В будущих исследованиях следует рассмотреть причины и профилактику осложнений, а также сравнить результаты у более молодых и пожилых пациентов с использованием детальной стратификации характеристик опухоли. Решение должно приниматься на индивидуальной основе с учетом предоперационного состояния, сопутствующих заболеваний и локализации опухоли. Применение данных, полученных в результате исследования, позволит улучшить результаты нейрохирургического лечения больных с внутричерепными менигиомами.

6. Анализ моделей прогнозирования исходов менигиомы с переменной важностью подтверждает клинический и эмпирический опыт лечения менигиомы, что еще больше подтверждает пригодность многофакторного

исследования в качестве ценного дополнения к принятию клинических решений, комплексный анализ с использованием множества алгоритмов (обычно используемых статистических методов и современных алгоритмов), каждый из которых имеет свои соответствующие преимущества, для прогнозирования исходов менингиомы при локальной недостаточности и общей выживаемости на основе демографических, клинических, рентгенологических и патологических данных.

7. Метод хирургического удаления внутричерепных менингиом состоит из предоперационных расчетов и непосредственно операции. При этом удаление внутричерепных менингиом производится наименее травматично.

**Личный вклад соискателя.** Личное участие соискателя охватывает разработку и внедрение способов диагностики и лечения внутричерепных менингиом.

Набор и обработка клинического материала осуществлены лично автором, диссертант принимал непосредственное участие в обследовании и лечении больных с внутричерепными менингиомами. Сбор, анализ полученных результатов, их обсуждение и интерпретация, выводы полностью принадлежат автору.

**Апробации результатов диссертации.** Основные положения проведенного исследования, доложены на: V научно-практической конференции с международным участием «Кайшибаевские чтения», посвященной 80-летию профессора С. К. Кайшибаева (Алматы, 2015); Сибирском международном нейрохирургическом форуме (Новосибирск, 2018); Республиканском конгрессе анестезиологов и реаниматологов Кыргызской Республики с международным участием (Чолпон-Ата, 2018); 3-съезде нейрохирургов Республики Узбекистан с международным участием (Ташкент, 2018); международной научно-практической конференции неврологов и нейрохирургов Кыргызстана совместно с Сибирской ассоциацией нейрохирургов (Бишкек, 2019); научно-практической конференции студентов и

молодых ученых Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева “Дни науки – 2020” (Бишкек, 2020); XXIII-й научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии, нейрофизиологии (Алматы, 2022).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, 1 монография, получен 1 патент на изобретение и 1 удостоверение на рационализаторское предложение (Патент на изобретение «Способ предоперационного определения степени злокачественности и гистологического подтипа опухолей оболочек мозга» RU 2589652 C1 от 10.07.2016 г. Бюл. №19; рационализаторское предложение «Способ диагностики и лечения больных с внутримозговыми менингиомами» №15/2022, выданное Патентным отделом Национального центра охраны материнства и детства при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики от 22.03. 2022 г.).

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа изложена на 167 страницах компьютерного набора шрифтом Times New Roman, кириллица (размер 14, интервал 1,5). Работа состоит из введения, обзора литературы, из четырех глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и списка 230 использованных источников, из них 100 источников авторами дальнего зарубежья, иллюстрирована 16 таблицами и 30 рисунками.

## ГЛАВА 1

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ МЕНИНГИОМ И НАПРАВЛЕНИЯ НА БУДУЩЕЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Обзор интракраниальных менингиом

Менингиомы являются наиболее распространенными первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Обычно это доброкачественные, медленно растущие новообразования, которые, как полагают, возникают из менинготелиальных (арахноидальных) клеток (МАК) [1-3]. Несмотря на репутацию доброкачественного заболевания, эти опухоли на основе твердой мозговой оболочки могут привести к заболеваемости, проявляясь множеством неспецифических симптомов, зависящих от местоположения. В этом обзоре обсуждаются последние обновления классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2016 год, эпидемиология и этиологические факторы/факторы риска менингиом. Этот обзор также охватывает молекулярные характеристики и потенциальные области применения для классификации клинических особенностей, диагностики, стандартных схем лечения и текущих испытаний потенциальных методов лечения.

### 1.2 Происхождение клеток менингиомы

Менинготелиальные (арахноидальные) клетки являются клеточным компонентом мягкой мозговой оболочки, паутинной оболочки, а также трабекул и перегородок субарахноидального пространства [4-6]. Они составляют монослойное покрытие мозговых оболочек и соединены плотными соединениями, щелевыми соединениями и десмосомами, обеспечивая интерфейс между нейрональной тканью и спинномозговой жидкостью (ликвором) [5]. Помимо обеспечения физического барьера для центральной

нервной системы и защиты ее от механических повреждений, также играют важную роль в иммунологических процессах и поддержании гомеостаза и защиты хозяина в ликворе [6-8]. Благодаря секреции про- и противовоспалительных хемокинов и цитокинов менинготелиальных (арахноидальных) клеток способны инициировать и подавлять иммунные реакции [7]. Менинготелиальные (арахноидальные) клетки также защищают от инфекции и нейродегенерации посредством фагоцитоза бактерий и апоптотических телец, а также макропиноцитоза нейротоксических пептидов и белков соответственно [8-10]. Менинготелиальные (арахноидальные) клетки имеют различное эмбриологическое происхождение в зависимости от их анатомического расположения. Менинготелиальные (арахноидальные) клетки, обнаруженные у основания черепа и мозговой выпуклости, имеют мезодерму и происхождение нервного гребня, соответственно [11-13]. Это различие влияет на преобладающие гистологические подтипы менингиом, которые возникают из этих клеток, и распределение повторяющихся соматических мутаций [9]. Клетки арахноидального колпачка составляют наружный слой арахноидальной оболочки и арахноидальных ворсинок и, имея цитологическое сходство с клетками менингиом, вероятно, являются их клетками происхождения [10]. Менингиомы - это опухоли мозговых оболочек, но они также редко встречаются как первичные опухоли в желудочках центральной нервной системы и экстракраниальных органах, таких как легкие [11], предположительно из-за aberrantных менинготелиальных (арахноидальных) клеток.

### **1.3 Оценка Всемирной организации здравоохранения**

Система классификации опухолей Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) является стандартом классификации менингиом [14-16]. Самые последние руководящие принципы (ВОЗ, 2016) классифицировали менингиомы на 15 подтипов по 3 классам на основе гистологических

критериев. Эта система оценки коррелирует с риском рецидива и общей выживаемостью и, следовательно, оказывает существенное влияние на стратегию лечения. I степень ВОЗ составляет 80,5% всех менингиом и имеет доброкачественную гистологию и ленивое поведение [1-3]. II и III степени ВОЗ составляют 17,7% и 1,7% менингиом и, соответственно, имеют атипичную для злокачественной гистологию, которая демонстрирует более агрессивное клиническое течение [17-19,12]. Менингиомы любого подтипа с высоким индексом пролиферации имеют большую вероятность рецидива и агрессивного поведения и ассоциируются с менингиомами II и III степеней ВОЗ. Индекс пролиферации Ki-67 >4% и >20% имеют повышенный риск рецидива и смертности соответственно [3]. В отличие от глиомных новообразований головного мозга, действующая система классификации ВОЗ не включает никаких геномных или молекулярных признаков.

#### **1.4. Эпидемиология**

По данным гистологии, менингиомы составляют 37,6% всех первичных опухолей центральной нервной системы и 53,3% всех доброкачественных опухолей центральной нервной системы. Частота менингиом увеличивается с возрастом, при этом средний возраст на момент постановки диагноза составляет 66 лет [1]. Показатель заболеваемости у пациентов в возрасте 40+ лет составляет 18,69% на 100 000, а в возрасте 0-19 лет - 0,16% на 100 000. У пациентов в возрасте 40+ лет, возраст 15-39 лет и возраст 0-14 лет, менингиомы составляют 43,6%, 15,3%, и 1,7% от всех опухолей центральной нервной системы соответственно [13]. Доброкачественные и злокачественные менингиомы чаще встречаются у женщин, с коэффициентами заболеваемости 2,33 и 1,12 соответственно [14]. У женщин и мужчин в возрасте 0-19 лет частота менингиом была одинаковой. У детей чаще всего наблюдается менингиома более высокой степени тяжести с более высоким риском рецидива и снижением общей смертности [20-22]. Доброкачественные и злокачественные

менингиомы также чаще встречались у людей с черной расой, чем у белых, с коэффициентами заболеваемости 1,18 и 1,52 соответственно [15]. При вскрытии случайные менингиомы обычно обнаруживались у 2-3% пациентов [15,16].

#### **1.4.1. Этиология и факторы риска**

В настоящее время воздействие ионизирующего излучения является единственным фактором риска окружающей среды, который я определил для менингиомы, при этом сообщалось о риске увеличения заболеваемости в 6-10 раз [17]. Менингиомы являются наиболее распространенным новообразованием головного мозга, вызываемые воздействием ионизирующего излучения [18]. Образование менингиомы наблюдается при низкой плотности ионизирующего излучения [19]. Доза порядка 1-2 Гр в голову, вводимая в детстве, может привести к увеличению заболеваемости менингитом в 9,5 раз, тогда как дозы > 2,6 Гр; связаны с относительным риском, что свидетельствует о положительной ассоциации с увеличением дозы [23-25]. Пациенты, получавшие низкую дозу (<0 Гр.), умеренную дозу (10-20 Гр) и высокую дозу (>20 Гр) облучения, имели в период покоя 35,2 года, 26,1 года и 19,5 года соответственно, что демонстрирует обратную зависимость между величиной дозы и латентным периодом [19]. У выживших после атомной бомбы в Хиросиме и Нагасаки увеличивается частота менингиом 1 типа, и риск развития менингиом снижается у пациентов, которые находились дальше от гипоциттера [22, 23]. Взрослые, получавшие лечение, как и дети с облучением имели значительно более высокий риск развития менингиомы [24]. Пациенты с радиационно-индуцированными менингиомами часто имеют множественные опухоли и имеют более высокую долю атипичных или анапластических менингиом, а также более высокую частоту рецидивов [26-28].



### **1.4.2. Ожирение**

Положительные ассоциации с риском развития менингиомы были выявлены в индексе массы тела (ИМТ) и процентном содержании жира в организме [25]. Суммарный относительный риск менингиом по отношению к ИМТ составлял 1,48 (95% ДИ 1,30-1,69) для ожирения и 1,18 (95% ДИ 1,07-1,31) для лиц с избыточным весом. В анализе "доза-реакция" на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> прироста ИМТ суммарный относительный риск составил 1,19 (95% ДИ 1,14-1,25) для менингиом [26]. Предлагаемые механизмы ассоциации ожирения с повышенным риском развития менингиомы включают хроническое воспаление и повышенную передачу сигналов, опосредованных адипокинами, а также передачу сигналов инсулина и передачу сигналов инсулиноподобного фактора роста (ИФР). Известно, что ИФР-1 подавляет апоптоз и стимулирует рост опухоли. Более высокие уровни ИФР-1 наблюдаются как при ожирении, так и при менингиомах, что указывает на определенную роль в развитии этих опухолей [29-31]. К сожалению, не существует четких молекулярных путей, специфичных для менингиомы, связанных с ожирением.

### **1.4.3. Профессиональные и другие факторы (пестициды, гербициды, диета, аллергии)**

Повышенный риск менингиомы не наблюдался постоянно для профессий в химической, металлургической, сельскохозяйственной, строительной, электротехнической/электронной и транспортной отраслях [27]. Хотя было обнаружено статистически значимое увеличение риска различных опухолей головного мозга у фермеров на 30%, французское исследование не выявило связи с воздействием пестицидов и риском развития менингиомы, даже когда анализ был ограничен наиболее подверженными воздействию субъектами [28, 29]. Женщины, применявшие гербициды на производстве, имели значительно повышенный риск развития менингиом (отношение шансов (ОШ) = 2,4, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,4-4,3), со значительными тенденциями

увеличения риска, с увеличением лет воздействия гербицидов и увеличением кумулятивного воздействия [30]. Не было обнаружено никакой связи между диетой и менингиомами [32-34]. Аллергические состояния (астма и экзема) защищают от развития менингиом [32]. Предполагается, что иммуноглобулин E (IgE), биомаркер атопической аллергии, действующий превосходно по сравнению с любыми иммуноглобулинами при нацеливании на экспрессируемые опухолевые антигены, играет положительную роль в естественном иммунном надзоре [32]. Пациенты с менингиомами имеют более низкие уровни IgE в сыворотке крови, чем контрольные пациенты [33]. Более того, было показано, что гиперреактивная иммунная система более способна распознавать и уничтожать раковые клетки. Таким образом, макрофаги, эозинофилы и тучные клетки, вооруженные IgE, могут быть более мощными эффекторами противоопухолевого иммунитета [35-37].

#### **1.4.4. Гормоны**

С увеличением частоты встречаемости у женщин и 100% менингиом, имеющих рецептор соматостатина 2, ~88% рецепторов прогестерона, ~40% рецепторов эстрогена и ~40% рецепторов андрогенов, считалось, что гормоны играют незначительную роль в росте опухоли [17, 38-40]. Хотя предыдущие данные, оценивающие взаимосвязь между риском менингиомы и оральными контрацептивами, заместительной гормональной терапией и репродуктивными факторами были непоследовательными и неубедительными, два мета-анализа и многочисленные исследования, случай-контроль и когортные исследования показали повышенный риск, связанный с заместительной гормональной терапией [41-43]. Метаанализом было показано, что существуют ассоциации между состоянием в постменопаузе и паритетом с развитием менингиомы, но не наблюдалось значимых ассоциаций для использования оральных контрацептивов, возраста при менархе, возраста при менопаузе или возраста

при первых родах [44-46]. Гормональная терапия, ингибирующая рецепторы эстрогена и прогестерона, не принесла клинической пользы [47-49].

## **1.5. Молекулярные характеристики**

Достижения в области молекулярных методов за последнее десятилетие, которые включают геномные и эпигеномные данные, связанные с менингиомами, были использованы для выявления генетических биомаркеров, которые могут предсказывать поведение опухоли и прогноз [50].

### **1.5.1. Цитогенетика**

Неоднократно было показано, что хромосомная нестабильность является одним из наиболее частых молекулярных изменений для рецидива опухоли и прогноза [12,47,48,51-53]. Накопление цитогенетических aberrаций коррелирует с увеличением степени злокачественности и агрессивности опухоли, при этом менингиомы более высокой степени (атипичные и анапластические) демонстрируют все более сложный цитогенетический профиль по сравнению с доброкачественными менингиомами (6,9 случая для высокой степени против 1,7 случая для низкой степени) [47,54-56]. Спорадические менингиомы более высокой степени тяжести и более низкие менингиомы средней степени, которые рецидивируют и прогрессируют до менингиом более высокой степени, изначально демонстрируют большее число цитогенетических aberrаций [57-59]. Количество цитогенетических aberrаций также тесно связано с риском рецидива [60-62]. Изменения числа копий чаще встречаются при менингиоме, обработанной радиацией [46]. Были отмечены увеличения хромосом 1q, 9q, 12q, 15q, 17q и 20q, а также потери 1p, 4p, 6q, 9p, 10,14q, 18q и 22q [12,48,54]. Потеря хромосомы 22q, где расположен ген нейрофиброматоза 2 типа (НФ-2), является наиболее распространенной хромосомной аномалией и встречается до 80% менингиом [50,58]. Частота этой аномалии увеличивается с увеличением степени опухоли и встречается в 50% и

75-85% при доброкачественных и атипичных или анапластических менингиомах соответственно [63-65].

Помимо потери 22q, менингиомы I степени не проявляют последовательных изменений и обычно стабильны на цитогенетическом уровне [52]. Ангиоматозные менингиомы демонстрируют отчетливый цитогенетический профиль полисомий по крайней мере одной хромосомы, но часто и большего количества, особенно в хромосомах 5,13 и 20 [59,60]. Потеря 1p является второй наиболее распространенной аномалией и связана с прогрессированием опухоли и более высокой частотой рецидивов, наблюдаемых при опухолях более высокой степени [66-68]. Это происходит в 13-26% случаях I степени, в 40-76% случаях II степени и от 70% до 100% случаях III степени [49]. Потеря 14q является третьей наиболее распространенной аномалией и является предиктором рецидива опухоли, прогрессирования опухоли и наблюдается при опухолях более высокой степени [49,52]. Это происходит в 31% случаев от 1,40% до 57% II степени и от 55% до 100% III степени [49]. Гены, которые инактивируются на 14q, являются экспрессируемым по материнской линии геном. Это, однако, связано с плохим прогнозом [69-71].

Показано, что комбинация потери 1p и 14q является независимым прогностическим фактором для степени ВОЗ и связана с ранним рецидивом и прогрессированием опухоли [63]. Потеря хромосомы 9p часто встречается при анапластических менингиомах и редко наблюдается при доброкачественных или атипичных формах, что предсказывает короткую выживаемость и худший прогноз [49]. Гены, обнаруженные на 9p, являются генами-супрессорами опухолей, ингибитором циклин-зависимой киназы 2A и ингибитором циклин-зависимой киназы 2B [49]. Амплификация 17q также чаще встречается при анапластической менингиоме с частотой 61% против 21% и 14% при II и I степени соответственно [49]. Частые потери 1p, 14q и 22q чаще наблюдались при рецидивирующих и прогрессирующих опухолях, чем при опухолях de novo

более высокой степени злокачественности [72-74]. В целом, потеря 1p, 6q, 14q и 18q и увеличение 1q были значительно связаны с рецидивом менингиомы [64]. Очевидно, что увеличение злокачественной биологии коррелирует с увеличением хромосомных и геномных аномалий, в основном из-за случайных событий. Дополнительная работа над некоторыми из этих специфических мутаций может помочь прояснить ключевые онкогенные события.

### **1.5.2. Семейные синдромы**

В то время как большинство менингиом возникает спорадически, существует множество редких семейных синдромов, которые повышают риск развития этих опухолей [75]. Хотя точные молекулярные механизмы еще предстоит выяснить, эти семейные синдромы могут дать представление о спорадическом онкогенезе менингиомы и последствиях для лечения [76].

#### **Нейрофиброматоз 2-го типа**

Нейрофиброматоз 2 типа является наиболее распространенным и хорошо известным семейным синдромом, связанным с риском развития менингиомы [2,65]. Нейрофиброматоз 2 типа вызывается мутацией зародышевой линии гена нейрофиброматоза 2 типа на хромосоме 22q12 и наследуется по аутосомно-доминантному типу [77]. Более чем у 50% пациентов с нейрофиброматозом 2 типа в течение жизни может развиться по крайней мере одна внутричерепная менингиома [78-80]. Менингиомы нейрофиброматоза 2 типа возникают в более раннем и среднем возрасте (30 лет) и с большей вероятностью имеют множественные поражения. Кроме того, они более агрессивны, чем спорадические опухоли [12,66]. Связанный с этим риск менингиом при нейрофиброматозе 2 типа соответствует и расположению мутаций в гене, причем больший риск связан с усеченными мутациями, чем с неусеченными, и с мутациями, происходящими в направлении 5'-конца гена, чем 3'-конец гена [68]. Большая нагрузка на опухоль и более раннее начало также были связаны с

усекающей мутацией путем сдвига рамки или бессмысленности, а не с неусекающей мутацией из-за миссенса или сайта сращивания [80-82].

### **Синдром Горлина**

Синдром Горлина, также известный как синдром базально-клеточного невуса или синдром невоидной базально-клеточной карциномы, является аутосомно-доминантным синдромом, связанным с повышенным риском развития менингиом, при этом у 5% пациентов развиваются опухоли [83-85]. Аберрантная передача сигналов в пути sonic hedgehog, вызванная мутациями в генах. Гены, расположенные в 9q22.32, 1p34.1 и 10q24.32 соответственно, причем они являются наиболее распространенными, повышают риск развития менингиомы [65]. Активация этого пути отвечает за нормальное развитие нервной системы и опухолей [69]. Инактивация одних генов и активация других были вовлечены в онкогенез и поддержание [70]. Пациенты с мутациями генов более склонны к развитию менингиом по сравнению с мутациями, которые были обнаружены в семьях с наследственными множественными менингиомами [86-88].

### **Синдром Коудена**

Синдром Коудена является аутосомно-доминантным синдромом, который является частью синдрома опухоли гамартомы [89]. Это вызвано мутациями зародышевой линии в гомологе фосфатазы и тензина на хромосоме 10q. Частота менингиом у пациентов с синдромом Коудена составила 8,25% [72]. Синдром Протея, еще один синдром, связанный с синдромом опухоли гамартомы, также, как было показано, увеличивает риск развития менингиом [65]. Белок при синдроме опухоли гамартомы, благодаря своей активности липидфосфатазы, подавляет путь мишени рапамицина у млекопитающих. Дисфункциональный белок при синдроме опухоли гамартомы вызывает повышенную выживаемость клеток, пролиферацию и энергетический

метаболизм [73]. Предполагается, что мутации при синдроме опухоли гамартомы вряд ли будут связаны с инициацией и образованием менингиом низкой степени злокачественности, но могут способствовать прогрессированию опухолей более высокой степени злокачественности [90-92].

### **Синдром Вернера**

Синдром Вернера является аутосомно-рецессивным синдромом, и у пациентов с этим заболеванием вероятность развития менингиомы в ~36,2 раза превышает стандартизированный коэффициент заболеваемости (95% ДИ 17,3, 66,5), и вероятность их развития в более молодом возрасте выше [74]. Синдром Вернера вызывается дисфункциональным геном WRN, который расположен на хромосоме 8p12 и кодирует белок с активностью ДНК-геликазы [93-95].

### **Синдром предрасположенности к опухоли**

Белок ассоциированный с раком молочной железы и синдром предрасположенности к опухоли представляет собой мутацию зародышевой линии гена-супрессора опухоли, расположенного на хромосоме 3p21.1 [96]. Синдром предрасположенности к опухоли кодирует белок ассоциированный с раком молочной железы, который участвует в транскрипции, модификации хроматина и реакции на повреждение ДНК [65]. Кроме того, у 1,7% пациентов с синдромом предрасположенности к опухоли развиваются менингиомы [97]. Мутантные менингиомы зародышевой линии синдрома предрасположенности к опухоли возникают чаще, чем при соматических мутациях [75]. Инактивация белка ассоциированного с раком молочной железы была замечена в подгруппе высокоагрессивных рабдоидных менингиом и связана с очень плохими клиническими исходами, множественными рецидивами и значительным сокращением общей выживаемости [76]. Поскольку синдром предрасположенности к опухоли ассоциирован с другими опухолями, пациенты с потенциально высокодифференцированной рабдоидной менингиомой должны

быть обследованы на предмет наличия в семейном анамнезе рака и статуса синдрома предрасположенности к опухоли [76]. Мутации при синдроме предрасположенности к опухоли, встречающиеся одновременно с мутациями других генов, имеют худшие клинические результаты, чем те, у которых отсутствуют мутации в этих дополнительных генах [98-100].

### **1.5.3. Соматические мутации нейрофиброматоза 2 типа**

В 1990-х годах было обнаружено, что ген нейрофиброматоза 2 типа является основной движущей силой развития менингиомы [81]. Нейрофиброматоз 2 типа - это ген-супрессор опухоли, расположенный на хромосоме 22q12, который кодирует белок Мерлина (также известный как шванномин) [82]. Мерлин - это каркасный белок, относящийся к семейству генов [111-114]. Наряду со связыванием рецепторов плазматической мембраны с кортикальным актиновым цитоскелетом, он косвенно связывает трансмембранные рецепторы и внутриклеточные эффекторы для модуляции множества сигнальных путей, контролирующих пролиферацию, выживание, ремоделирование цитоскелета, межклеточную адгезию и миграцию клеток [58,82,83]. Потеря белка нейрофиброматоза 2 типа может активировать онкогенные пути, включая Ras/митоген-активируемую протеинкиназу, фосфоинозитид-3-киназу и мишень рапамицина у млекопитающих [58]. Делеция нейрофиброматоза 2 типа может быть выявлена в 50-60% менингиом [58]. Изменения нейрофиброматоза 2 типа наблюдаются в 75% случаях атипичной менингиомы [11]. Потеря нейрофиброматоза 2 типа способствует формированию мезенхимоподобных клеточных фенотипов по сравнению с эпителиоидоподобными [37]. Сниженная экспрессия нейрофиброматоза 2 типа обнаруживается в 80% фиброзных и переходных менингиом и менее, чем в 30% менинготелиальных менингиом [37]. Мутации нейрофиброматоза 2 типа в опухолях низкой степени злокачественности присутствуют в боковом и заднем основании черепа, в то время как опухоли высокой степени злокачественности



остаются присутствующими в парасагиттальных, соколиных, торкулярных и внутрижелудочковых областях [115-117].

### **Мутации, отличные от нейрофиброматоза 2 типа**

Около 40% спорадических менингиом не имеют мутаций нейрофиброматоза 2 типа и обусловлены другими генетическими aberrациями [12]. Недавние геномные исследования менингиом выявили богатый набор повторяющихся мутаций, не связанных с нейрофиброматозом 2 типа, как правило, в факторе, связанном с рецептором фактора, подобного Круппелю, гомологе вирусного онкогена тимомы мыши, субъединице РНК-полимеразы II, обратной транскриптазе теломеразы, рецепторе класса сглаженных / завитых и Фосфадидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-каталитическая субъединица альфа-киназы [12,50,84, 85]. Мутации, отличные от нейрофиброматоза 2 типа, часто выявляются в опухолях I степени и являются геномно стабильными, с отсутствием крупномасштабных хромосомных амплификаций или делеций [46,84]. Большинство из этих мутаций не сосуществуют с мутациями нейрофиброматоза 2 типа или моносомией 22 [118-120].

Мутации нейрофиброматоза 2 типа наблюдаются до ~25% менингиом и во всех секреторных подтипах [86]. Они почти всегда доброкачественны и расположены в медиальном основании черепа [50]. Они также исключают мутации нейрофиброматоза 2 типа и часто сочетаются с другими мутациями [120-122].

Мутации Круппеля присутствуют в ~50% опухолей без мутации нейрофиброматоза 2 типа и в 9-12% всех менингиом [11,50,77]. Мутации Круппеля более распространены в опухолях I степени и часто встречаются с мутациями TRAF7, причем почти все секреторные подтипы (97%) представлены обеими мутациями [123-125]. Мутации Круппеля исключают мутации нейрофиброматоза 2 типа [50].

Мутации преимущественно проявляются в менинготелиальной гистологии и в основном наблюдаются в менигиомах I степени, встречающихся в 7-12% опухолей I степени [50]. Секвенирование менигиом основания черепа показало мутации у ~30% пациентов [11]. Мутации редки во II и III степенях, но имеют меньшее время рецидива [12]. Более половины мутаций совпадают с мутациями Круппеля, но исключают нейрофиброматоз 2 типа. Мутация также обнаруживается при синдроме Протея [126-128].

Мутации преимущественно проявляются в менинготелиальной гистологии и почти исключительно обнаруживаются в менигиомах I степени, встречающихся в 6% опухолей I степени [84]. Они отличаются от других мутаций и имеют низкий риск рецидива, при этом мутации не присутствуют в менигиомах высокой степени злокачественности [11,84].

Мутации промотора обнаруживаются в 6,4% всех менигиом и связаны с опухолями более высокой степени: 1,7%, 5,7% и 20% опухолей составляют I, II и III степени соответственно [11,12]. Мутации промотора связаны с увеличением времени до прогрессирования, при этом медиана времени до прогрессирования составляет 10,1 месяца у пациентов с мутациями промотора и 179 месяцев у пациентов без мутации промотора [88]. Эти мутации связаны с менигиомами, которые развились из опухолей I степени, а не с атипичными менигиомами *de novo*, что предполагает высокую частоту рецидивов и злокачественную трансформацию, если они выявлены в опухолях I степени [129-131].

Мутации наблюдаются в 3-5% всех менигиом и демонстрируют менинготелиальную гистологию [77]. Мутации наблюдаются в опухолях I степени и редко сочетаются с другими мутациями [12]. Они также связаны с большим объемом опухоли и более высоким риском рецидива [132-134].

Мутации встречаются в 4-7% менигиом и часто сочетаются с мутациями Круппеля, но исключают мутации нейрофиброматоза 2 типа [12]. Мутации

обычно наблюдаются в опухолях I степени и часто проявляются в менинготелиальной или переходной гистологии [135-137].

Мутации Круппеля имеют общие анатомические местоположения с мутациями в клиновидном крыле и средней линии основания черепа, а также передней средней линии основания черепа, соответственно [58]. Мутации также показывают локализацию в позвоночнике и большом отверстии [47,89]. Мутации преимущественно локализуются у переднего основания черепа в бугорках седла [84]. Мутация промотора не была обнаружена связанной с определенным местоположением и вместо этого равномерно представлена опухолями в основании черепа и выпуклостях [88]. Мутации локализуются в медиальной передней части основания черепа, вблизи средней линии [50]. Мутации возникли в области переднего бугорка, клиновидного крыла и клиновидных областей [138-140].

#### **1.5.4. Эпигенетические модификации**

Несмотря на растущее число исследований, разъясняющих полезность генетических профилей, усовершенствованная молекулярная диагностика еще не была интегрирована в изучение или классификацию менингиом, как это было в случае с глиомами [150-152].

### **1.6. Клинические особенности**

#### **1.6.1 Локализация менингиом**

Менингиомы чаще всего встречаются в следующих областях: выпуклость (боковое полушарие) (20-37%); парасагиттальная (медиальная область полушарий) (13-22%) (включает менингиомы фалькса (5%)); спинной мозг (7-12%); основание черепа (43-51%); лобно-базальная (10-20%); клиновидная и средняя черепная ямка (9-36%); задняя черепная ямка (6-15%); тенториум мозжечка (2-4%); мозжечковая выпуклость (5%); мозжечковый угол (2-11%);

большое отверстие (3%); и петрокливаемый (<1-9%); внутрижелудочковый (1-5%); орбитальный (<1-2%); и внематочные локализации (<1%) [153-155].

Менингиомы I степени чаще обнаруживаются у основания черепа, тогда как менингиомы более высокой степени чаще обнаруживаются в выпуклой, парасагиттальной, соколиной, торкулярной и внутрижелудочковой областях [156-158]. Множественные менингиомы с изменениями NF2 и без них встречаются у 1% и 4% пациентов соответственно [77]. Из-за этих характерных локализаций менингиом визуализации часто бывает достаточно для постановки диагноза.

### **1.6.2. Признаки и симптомы**

Проявление менингиом часто неспецифично, но локализация и сдавление прилегающих структур головного мозга и сосудов могут привести к очаговым неврологическим нарушениям (включая дефицит черепно-мозговых нервов) [96]. Симптомы, которые обычно наблюдаются, следующие: головная боль (33,3-36,7%), очаговый дефицит черепно-мозговых нервов (28,8-31,3%), судороги (16,9-24,6%), когнитивные изменения (14,4%), слабость (11,1%), головокружение /головокружение (9,8%), атаксия/изменение походки (6,3%), боль / изменение чувствительности (5,6%), проптоз (2,1%), обморок (1,0%) и бессимптомный (9,4%) [159-161].

Менингиомы основания черепа чаще сопровождаются неврологическими нарушениями, а менингиомы, не относящиеся к основанию черепа, чаще сопровождаются судорогами [99,100]. Менингиомы передней черепной ямки (передняя соколиная, обонятельная борозда или орбитофронтальная) часто бывают большими при предъявлении и сопровождаются нарушением зрения (54%), головной болью (48%), аносмией (40%), припадок (20%), психомоторные симптомы и поведенческие нарушения с дезинтеграцией личности [162-164]. Наряду с постепенными изменениями личности с апатией и деменцией, менингиомы передней фаланги часто сопровождаются длительной

головной болью и атрофией зрительного нерва [102]. Парасагиттальные менингиомы могут вырасти до значительных размеров, прежде чем проявятся симптомы. В основном они проявляются джексоновскими судорогами нижних конечностей или головной болью и прогрессирующими передними парасагиттальными менингиомами, которые характерно проявляются папилломатозом и одноименной гемианопсией. Менингиомы tuberculum sellae обычно сопровождаются скрытой односторонней потерей зрения, за которой следуют скотоматозные дефекты в другом глазу [165-167].

Супраселлярные менингиомы могут сопровождаться лишь незначительными гормональными нарушениями [103]. Боковые менингиомы клиновидного крыла часто сопровождаются безболезненным односторонним экзофтальмом, за которым следует односторонняя потеря зрения [102]. Несмотря на растущее число исследований, разъясняющих полезность генетических профилей, усовершенствованная молекулярная диагностика еще не была интегрирована в изучение или классификацию менингиом, как это было в случае с глиомами [168-170].

Менингиомы височной доли часто сопровождаются судорогами [102]. Петрокливалльные менингиомы могут сопровождаться атаксией и невралгией черепно-мозговых нервов, такие как поражение тройничного нерва [171-173]. Клиноидные менингиомы часто сопровождаются широким спектром нарушений зрения, параличами черепно-мозговых нервов и экзофтальмом [102].

При менингиомах задней черепной ямки может развиваться обструктивная гидроцефалия, сопровождающаяся отеком сосочков и утренней головной болью [101]. Симптомы перитораккулярных менингиом обычно вызваны сдавливанием затылочной доли или мозжечка и проявляются головной болью с локализованной болью в затылке, отеком сосочка и дефицитом одноименного поля, а также атаксией, диаметрией, гипотонией и тахикардией [102]. Менингиомы позвоночника, которые чаще всего встречаются в грудном отделе

позвоночника, проявляются медленно прогрессирующим спастическим парезом с радикулопатией или без него, или ночной болью [174-176]. Шейный отдел позвоночника и краниоцервикальный переход являются вторыми по распространенности участками менингиом спинного мозга и сопровождаются спастическим квадрипарезом с признаками бульбарного поражения Лью или без них [101]. Менингиомы, расположенные близко к кости, могут вызывать очаговый гиперостоз и почти всегда являются признаком инвазии кости клетками менингиомы и могут вызывать выпячивание костей и локализованную боль [177-179].

Спонтанные кровотечения возникают редко и чаще наблюдаются у пациентов в возрасте до 30 лет и старше 70 лет [102]. Частота спонтанного кровотечения составляет 21%, а у пациентов со спонтанным кровотечением, которые не могут прийти в сознание до хирургического вмешательства, общая смертность составляет 75% [104]. Пожилые люди старше 70 лет чаще страдают сенсомоторным дефицитом (38,3%) и когнитивными нарушениями (28,8%) [180-182].

### **1.6.3. Диагностика**

Первоначальный предварительный диагноз менингиом может быть поставлен с помощью магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии с контрастным усилением у пациентов с противопоказанием к МРТ (например, кардиостимулятор) [105]. С высокой экспрессией рецептора соматостатина 2 (SSTR2) на клетках менингиомы в качестве диагностического инструмента и для помощи в отделении здоровой ткани от менингиом использовалась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием лигандов [183-185].

Менингиомы на МРТ обычно гипо- или изоинтенсивны относительно коры головного мозга на T1-взвешенных последовательностях и изоинтенсивны на T2-взвешенных последовательностях, демонстрируя сильное

однородное усиление после введения гадолиниевого контраста [107]. Несмотря на то, что он не специфичен и продемонстрирован при других опухолях твердой мозговой оболочки, хвост твердой мозговой оболочки можно увидеть в 72% менингиом при постконтрастной визуализации и может помочь дифференцировать менингиомы от других экстрааксиальных опухолей, таких как шванномы и аденомы гипофиза [186-188]. Гетерогенный внешний вид может быть вызван наличием внутриопухолевых кист, кровоизлияний или некрозов и может быть связан с более агрессивным поведением опухоли [107]. Менингиомы на компьютерной томографии обычно кажутся изоплотными относительно коры головного мозга, но иногда могут быть гиперплотными или слегка гипоплотными [105]. Менингиомы обычно представляют собой резко очерченную дольчатую массу с широким дуральным прикреплением и демонстрируют однородное усиление после введения йодного контраста [107]. КТ более чувствительна, чем МРТ, при выявлении гиперостоза, внутриопухолевых кальцификаций и межкостного роста опухоли [189-191].

Гистологическая верификация помогает исключить другой диагноз, такой как метастазирование [106]. Часто незаметные или отсутствующие менингиомы могут иметь гистологические признаки, такие как патогномоничные завитки, а также внутриядерные цитоплазматические псевдовключения и тела псаммомы [79]. Многие другие образования твердой мозговой оболочки, включая первичные опухолевые процессы, метастазы, гранулематозные заболевания и инфекции могут имитировать менингиомы [108]. Имитация менингиомы представлена выпуклостью (40%), парафальцином (24%) и основанием черепа (24%). Наиболее распространенными имитаторами менингиомы были гемангиоперицитомы/солитарная фиброзная опухоль, за которой следовали метастатические поражения и шванномы [192-194].

#### **1.6.4. Лечение**

Лечение менингиом в высшей степени индивидуализировано и включает комбинацию наблюдения, хирургической резекции, лучевой терапии и редко

химиотерапии [106]. Потенциальные последствия различных методов лечения могут сильно различаться [195-197]. Благодаря недавним достижениям в области нейрохирургии, нейровизуализации и нейроанестезии у пациентов улучшаются долгосрочные результаты, выживаемость без повторного лечения и общая выживаемость [110].

Подход наблюдения "выжди и смотри" является распространенной стратегией, используемой для пациентов со случайно диагностированными небольшими менингиомами (диаметр опухоли <3 см) и бессимптомными [111,112]. За этими пациентами наблюдают и проводят МРТ-сканирование до тех пор, пока у них не появятся симптомы или пока их опухоли не будут признаны достаточно большими для лечения [198-200], чтобы предотвратить будущие симптомы. Некоторые опухоли не будут прогрессировать. По данным Европейской ассоциации нейроонкологии, после первоначального диагноза они предлагают провести МРТ с контрастным усилением через 6 месяцев для оценки изменений опухоли [106]. Если пациент остается бессимптомным, его можно наблюдать ежегодно в течение 5 лет, а затем каждые 2 года после этого [106]. Пациенты с четким рентгенологическим диагнозом доброкачественной менингиомы с более короткой продолжительностью жизни из-за преклонного возраста или тяжелых осложнений не нуждаются в наблюдении [201-203].

Хирургическая резекция является основным выбором при симптоматических менингиомах с недостаточным наблюдением или больших опухолях, которые, как ожидается, вскоре вызовут симптомы. Хирургическая резекция может вылечить большинство (70-80%) пациентов [11,102,112]. Целью хирургии является тотальное удаление менингиом (Симпсон I, тотальное удаление); однако способность достичь этого может быть ограничена различными факторами, включая локализацию опухоли, вовлечение венозных синусов и сосудисто-нервных тканей, а также другими факторами пациента, влияющими на безопасность операции в целом [79]. Эти факторы влияют на решение о проведении операции, хирургический подход и объем резекции [79].



Степень резекции, определяемая степенью Симпсона, сильно влияет на частоту рецидивов хирургически обработанной менингиомы всех степеней ВОЗ [106]. Степень Симпсона определяется послеоперационной визуализацией и оценкой нейрохирурга [204-206].

Лучевая терапия (ЛТ) стала методом первой линии лечения неоперабельных менингиом, таких как некоторые менингиомы основания черепа, которые заключены в сосудисто-нервные структуры [112]. В связи с отсутствием данных рандомизированных контролируемых клинических исследований, сравнивающих различные методы лучевой терапии при менингиомах, большинство данных лучевой терапии основано на ретроспективных исследованиях [79]. В I степени ВОЗ при менингиомах после субтотальной резекции (Симпсон IV, субтотальное удаление) или при рецидиве ранее резецированных менингиом может быть предложена стереотаксическая радиохирургия или фракционированная лучевая терапия [106]. Стереотаксическая радиохирургия (разовая фракция 12-16 Гр) используется при небольших опухолях (< 3 см в диаметре или 10 см<sup>3</sup> в объеме), а фракционированная лучевая терапия (50-55 Гр, учитывая 1,8-2,0 Гр на фракцию) используется, когда объем опухоли не может быть обработан одной фракцией [106]. Даже после резекции Симпсона I менингиомы II и III степеней ВОЗ имеют высокий риск рецидива (30-40% и 50-80% через 5 лет соответственно) [112]. Следовательно, адьювантная лучевая терапия часто не входит в начальное лечение после операции при менингиомах II и III степеней ВОЗ, при этом фракционированная лучевая терапия предпочтительнее, чем стереотаксическая радиохирургия [207-209]. Данные для лучевой терапии при менингиомах II степени ВОЗ после тотального удаления остаются неясными, но рекомендуется, чтобы Симпсон II степени ВОЗ получал адьювантную фракционированную лучевую терапию (54-60 Гр в дозе 1,8-2,0 Гр на фракцию), а ВОЗ III степени получал адьювантную фракционированную лучевую терапию

(по крайней мере 54 Гр в дозе 1,8-2,0 Гр на фракцию), независимо от тотального удаления или субтотальной резекции [106,112].

Пациенты, у которых развиваются рецидивирующие или прогрессирующие менингиомы, которые больше не поддаются хирургическому вмешательству или лучевой терапии, лечатся спасительной системной терапией [112]. Европейская ассоциация нейроонкологии рассматривает использование системной терапии как экспериментальное с доказательствами только уровня С, поэтому никаких конкретных рекомендаций не дается [106]. Национальная комплексная сеть по борьбе с раком рекомендует использовать  $\alpha$ -IFN, агонисты рецепторов соматостатина и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов для лечения менингиомы [113], однако эффективность сильно ограничена.

### **1.7. Исходы и естественное течение менингиомы**

Менингиомы, как правило, медленно растут, с линейной скоростью роста 2-4 мм/год для бессимптомных менингиом [79]. Однако треть всех менингиом не растет, а из тех менингиом, которые растут, 25% испытывают экспоненциальный рост [2]. Наиболее надежными прогностическими факторами менингиом являются гистологическая степень (степень ВОЗ) и степень резекции опухоли (степень Симпсона) [12]. Общая 10-летняя выживаемость при опухолях I, II и III степеней ВОЗ составляет 83,7%, 53% и 0% соответственно, несмотря на усилия по агрессивной терапии [1,79]. Доброкачественные и злокачественные менингиомы позвоночника имели более высокую 10-летнюю выживаемость 95,6% и 73,4% соответственно, чем доброкачественные и злокачественные менингиомы головного мозга 83,2% и 55,7% соответственно [210-212].

5-летняя частота рецидивов опухолей I, II и III степеней ВОЗ после тотального удаления I степени Симпсона составляет 7-23%, 50-55% и 72-78% соответственно [2]. Через 15 лет почти у всех пациентов с субтотальной

резекцией наступает рецидив, 60% из которых умерли, и большинство произошло в течение 10 лет [112].

Метастазирование является чрезвычайно редким осложнением, которое, по оценкам, встречается в ~ 0,1% менингиом и большинство из которых относятся к III степени ВОЗ [3]. Наиболее распространенными местами метастазирования являются легкие (60%) и плевра, за которыми следуют кости, печень, лимфатические узлы и почки [51,114]. В редких случаях менингиомы I степени ВОЗ могут метастазировать в легкие, хотя прогноз на удивление хороший [51]. Из пациентов, перенесших операцию, у 12,3% развились новые послеоперационные судороги, а у 40% развились когнитивные или эмоциональные проблемы (например, тревожные или депрессивные симптомы) [100,115, 213].

### **1.8. Текущие направления исследований**

Лучевая терапия остается наиболее широко используемой и изученной адъювантной терапией менингиом, однако остается много вопросов. Большинство согласны с тем, что лучевая терапия не играет никакой роли при опухолях I степени ВОЗ, за исключением случаев неоперабельных начальных или рецидивирующих опухолей с симптомами. Хотя роль лучевой терапии в лечении опухолей II степени ВОЗ до конца не выяснена, многочисленные исследования II фазы и рандомизированные контролируемые исследования пытаются пролить свет на этот вопрос [116, 206]. Исследование II фазы продемонстрировало, что в их группе промежуточного риска (недавно диагностированная менингиома II степени ВОЗ (69,2%) и рецидивирующая менингиома I степени ВОЗ с любой степенью резекции (30,8%) при лечении методом лучевой терапии (стандартная доза 54 Гр) выживаемость без прогрессирования составила 98,3% 3 года и 96% 3-летняя общая выживаемость [117, 209]. Другое исследование II фазы продемонстрировало, что менингиомы II степени тотального удаления по ВОЗ, обработанные адъювантной лучевой

терапии с использованием высокой дозы 60 Гр, имели 88,7% 3-летнего выживания и 98,2% 3-летнего общего выживания [118]. В настоящее время в рандомизированных контролируемых исследованиях рассматриваются 3-, 5- и 10-летние выживания при менингиомах тотального удаления II степени, которые получают адъювантную лучевую терапию, и в другом исследовании сравниваются по крайней мере 5-летние выживания [119, 202].

Устоявшихся методов химиотерапии менингиомы не существует, однако проводятся активные исследовательские работы. В настоящее время проводятся клинические испытания химиотерапевтических препаратов, нацеленных на молекулярные мутации, такие как висмодегиб. Существуют и другие клинические испытания, в которых исследуются методы лечения, направленные на путь, такие как селуметиниб, рибоциклиб, эверолимус и вистусертиб. В другом клиническом исследовании исследуется совместное применение специфического ингибитора фосфоинозитид-3-киназы аल्पелизиба и траметиниба. Исследование II фазы продемонстрировало, что совместное применение эверолимуса и октреотида имело 6-месячный эффект 55%, а 6- и 12-месячный период выживаемости 90% и 75% соответственно [120, 210]. Другое исследование показало снижение скорости роста более чем на 50% через 3 месяца в 78% опухолей, а средняя скорость роста опухоли за 3 месяца снизилась с 16,6% лечения до 0,02% через 3 месяца и 0,48% через 6 месяцев после лечения [120, 207]. Результаты другого исследования продемонстрировали, что у пациентов, получавших AZD2014, 6-месячный период общего выживания составил 88,9%, а у 5,6% (1/18) пациентов наблюдалось уменьшение объема опухоли по крайней мере на 20% по сравнению с исходным уровнем [210-215].

Также проводятся клинические испытания средств иммунотерапии, таких как ингибиторы контрольных точек, ниволуинаб в сочетании с ипилимумабом, другой антагонист пембролизумаб в сочетании со стереотаксической

радиохирургией и антагонист авелумаб в сочетании с протонной лучевой терапией [216-219].

## РЕЗЮМЕ

Менингиомы в основном являются доброкачественными опухолями, происходящими из МАК, которые составляют 37,6% всех первичных опухолей ЦНС. Менингиомы чаще встречаются у женщин, и уровень заболеваемости увеличивается с возрастом. Ионизирующее излучение и специфические молекулярные изменения были связаны с развитием менингиомы.

Менингиомы подразделяются на 15 подтипов по 3 классам, при этом выживаемость и частота рецидивов ухудшаются по мере увеличения их степени. Первоначальный диагноз ставится на основе МРТ или компьютерной томографии с контрастным усилением. При небольших и бессимптомных опухолях применяется выжидательный подход, в то время как полное хирургическое удаление является оптимальным методом лечения симптоматических менингиом.

Лучевая терапия часто применяется при симптоматической первичной или рецидивирующей менингиоме I степени. Мы настоятельно рекомендуем послеоперационную лучевую терапию при GTR/STR II степени и анапластической/злокачественной GTR/STR III степени. Хотя системная терапия все еще находится в стадии изучения, она предназначена для менингиом, которые являются рецидивирующими или прогрессирующими и которые больше не поддаются хирургическому вмешательству и лучевой терапии.

С учетом того, что современные методы визуализации и гистопатологической классификации страдают субъективностью и вариабельностью диагностических и прогностических возможностей, включение геномных и молекулярных признаков может обеспечить лучшую систему классификации. Интегрированный диагностический протокол может повысить точность прогнозирования рецидива и исхода, а также может помочь разработать конкретные планы лечения для отдельных пациентов. Несмотря на то, что ключевые мутации и сигнальные пути выявляются, по-прежнему

отсутствует целенаправленная системная терапия, хотя в настоящее время проводится множество клинических испытаний.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Общая характеристика собственных наблюдений

Мы ретроспективно исследовали всех последовательных пациентов, у которых была диагностирована внутрочерепная менингиома в отделении нейрохирургии железнодорожной клинической больницы и в Ошской межобластной объединенной клинической больнице с 1 января 2014 года по 31 декабря 2024 года. Первоначально мы выявили 217 пациентов с менингиомой в обеих больницах. Все менингиомы были диагностированы только по радиологическим данным или патологическому подтверждению после хирургической резекции. Чтобы уменьшить возможный эффект неоднородности локализации, мы включили в это исследование только конвекситальные и парасагиттальные менингиомы. Затем мы исключили пациентов с другими заболеваниями головного мозга, которые включали опухоль головного мозга, отличную от менингиомы, деменцию, инсульт (ишемический, геморрагический), черепно-мозговую травму и инфекции головного мозга. Пациенты, у которых хотя бы один раз не было МРТ с контрастным усилением, показывающим менингиому, также были исключены, поскольку МРТ головного мозга с контрастным усилением необходима для более точного измерения объема менингиомы с помощью 3D-слайсера и для оценки рентгенологических прогностических факторов для перитуморального отека головного мозга (ПТОГМ), у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Если проводилось несколько МРТ, то для анализа использовалась последняя последующая МРТ. Когда пациентам делали операцию или лучевую терапию по поводу менингиомы, мы включали последующие МРТ-снимки, которые были сделаны непосредственно перед операцией или лучевой терапией.



Последовательности магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут быть использованы для выявления особенностей опухолей, но эти характеристики МРТ недостаточно хорошо изучены. В настоящем исследовании описан усовершенствованный математический алгоритм анализа данных МРТ и выделения гистологических типов опухолей менингеального отдела перед операцией.

База данных для этого раздела нашего исследования состоит из 140 пациентов с менингеальными опухолями. Сорок семь пациентов находились на лечении в нейрохирургических отделениях. Один пациент (№4) перенес удаление менингиомы в другой больнице и был направлен в наше амбулаторное отделение. Во всех случаях проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухолевых тканей.

Была использована классификация опухолей центральной нервной системы Всемирной организацией здравоохранения 2007 года. Всем пациентам была проведена МРТ с 1,5-Т сканером. Суждение было двояким. Один рентгенолог (специалист 1) и 2 нейрохирурга (специалисты 2 и 3) оценивали МРТ 48 пациентов с помощью нового компьютерного алгоритма самостоятельно, без доступа к патологическим отчетам.

В нашей серии пациентов с менингеальными опухолями мы выбрали всех пациентов с PIFs, НРС и атипичными/анапластическими менингиомами. Затем мы случайным образом добавили случаи с доброкачественными менингиомами, чтобы получить достаточное количество пациентов в каждой группе для статистического анализа. Критерии включения включали тонкую осевую толщину среза T1-взвешенных изображений с контрастом в протокол МРТ-исследования.

Этот раздел нашего исследования включает в себя результаты анализа данных комплекса клинических, диагностических обследований и лечения 140 больных с внутричерепными менингиомами (мужчин 82, женщин 58).

Таблица 2.1.1 - Распределение больных по полу и возрасту (p<0,05)

Возраст в годах	всего		мужчины		женщины		соотнош. муж/жен
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
20-39	15	10,7	9	11,0	6	10,3	1,5
40-59	29	20,7	18	22,0	11	19,0	1,6
60-79	37	26,4	20	24,4	17	29,3	1,2
80 и старше	59	42,1	35	42,6	24	41,4	1,5
Всего	140	100	82	58,6	58	41,4	1,4

В числе всех наблюдений возрастную группу 20-39 лет составили 10,7% больных, от 40 до 59 лет - 20,7%, от 60 до 79 лет – 26,4%, от 80 лет и старше - 42,1%. В 75 (53,6%) наблюдениях заболевание началось с очаговых симптомов, в 35 (25,0%) - с утраты сознания и в 28 (20,0%) - их сочетания.

Таблица 2.1.2 - Методы исследования при внутрочерепных менингиомах

Методы исследования	Абс.	(%)
Неврологический осмотр	140	100
Электрокардиография	140	100
Люмбальная пункция	12	8,6
Биохимический анализ крови	140	100
Коагулограмма	140	100
Компьютерная томография	22	15,7
Магнитно-резонансная томография	53	37,9

Обследование больных производилось по стандартной клинической методике: анализировались жалобы, собирался анамнез, проводился неврологический осмотр, рентгенологическое дообследование.

Результаты патоморфологических исследований получены при изучении протоколов вскрытия. При анализе патоморфологических данных основное внимание уделялось причине летальных исходов: соматические осложнения (тромбоэмболия легочной артерии, острая сердечно-сосудистая, легочная или почечная недостаточности и др.).

Магнитно-резонансную томографию проводили на магнитно-резонансном томографе «Philips Intera» (Philips Medical Systems) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла 2007 года производства (Нидерланды).

Система «Philips Intera 1,5 Тесла» спроектирована с учетом удовлетворения все возрастающих потребностей в вычислительной мощности современных развивающихся центров визуализации: новые уровни программной автоматизации вместе с новым оборудованием рабочего места позволяют повысить эффективность и усовершенствовать рабочий процесс. Новейшие компоненты вычислительной системы и аппаратного обеспечения гарантируют высочайшую скорость МРТ сканирования, разрешение и отношение сигнал/шум.

Преимуществами магнитно-резонансной томографии являются отсутствие ионизирующего облучения; нет ограничений при исследовании детей, беременных (2-3 триместр), возможность проводить исследования многих областей за одно посещение диагностического центра, возможность проходить многократно повторные исследования; получение срезов толщиной до 1мм в любой плоскости; высокоинформативное исследование головного и спинного мозга; возможность определения не только наличия новообразования, но и его внутренней структуры (кровоизлияния, некроз, кисты).

Стандартный объем МР-томографии головного мозга включал получение сагиттальных, аксиальных, коронарных срезов в T2/tse последовательности, аксиальных срезов в T2/tse последовательности, в некоторых случаях, сагиттальных и коронарных срезов в T2/tse последовательности.

С целью предоперационной эмболизации менингиом, которая в настоящее время стала стандартной процедурой для уменьшения кровопотери во время операции нами изучены результаты у 80 пациентов с менингиомой головного мозга. Эффективность эмболизации зависит от достижения суперселективной катетеризации поддерживающих сосудов и наиболее дистальной загрузки сосудистого русла эмболическим материалом.

Для достижения максимальной дистальной нагрузки сосудистого русла без недостатков, связанных с использованием частиц поливинилспирта, мы использовали приготовление фибринового клея (Tissucol Duo S, Immuno, Гейдельберг). Этот тип клея широко используется в различных хирургических специальностях для герметизации тканей и обеспечения гемостаза. Риск передачи инфекции остается низким, так как доноры регулярно проходят тестирование на аланинаминотрансферазу и на маркеры вирусной инфекции. Аллергические реакции редки, но могут возникать. Недавно была выявлена подгруппа пациентов, у которых после местного применения апротинина развились специфические к апротинину антитела. Мы сообщаем о рентгенологических, клинических и гистопатологических результатах серии из 80 пациентов, у которых для предоперационной эмболизации внутричерепных менингиом использовался препарат фибринового клея.

Дооперационная эмболизация с эбринозом была выполнена у 80 пациентов с менингиомой, пятьдесят четыре пациента были мужчины, 26 пациентов были женщины; средний возраст пациентов с менингиомой был 53 года (колебание от 16 до 83 лет).

Всем 80 больным была проведена диагностическая ангиография с помощью стандартного трансфеморального метода Сельдингера, в частности, с помощью 6F проводника-катетера и цифровой субтракционной ангиографии. Катетер непрерывно промывали раствором 5000 МЕ гепарина/500 мл хлорида натрия. Затем была произведена предварительная эмболизация с помощью системы микрокатетера Trecker 18. Данный катетер устанавливался в основной питающей артерии, которая, в большинстве случаев, исходила из наружной сонной артерии.

Во всех случаях фибриновый клей использовался как единственный компонент, даже для опухолей больших размеров нам потребовалось не более 6 мл. Хирургические вмешательства выполнялись во всех случаях в течение 6 дней, за исключением одного пациента.

Все больные подвергались КТ исследованию немедленно после эмболизации, чтобы увидеть расширенные эмболизированные сосуды внутри опухоли. У девяти пациентов произведено МРТ исследование.

Анализ факторов риска подчеркнул важность учета предоперационного статуса и сопутствующих заболеваний при отборе пациентов.

Хирургия имеет преимущества, заключающиеся в возможности гистологического подтверждения, немедленного уменьшения эффекта массы и эффективного контроля опухоли.

Информация о результатах хирургической резекции внутричерепных опухолей важна для планирования лечения, отбора пациентов и консультирования.

Этот систематический анализ был направлен на обобщение этого массива текущих фактических данных. Мы собрали исходные данные о смертности, рецидивах, частоте осложнений и продолжительности пребывания в больнице. Также были рассмотрены системы оценки результатов для прогнозирования результатов и предикторы результатов.

Мы собрали характеристики пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания до операции, степень опухоли Всемирной организации здравоохранения, локализация опухоли и предшествующая менингиома) и характеристики лечения (степень Симпсона и послеоперационная лучевая терапия). Методологическое качество включенных исследований оценивалось с использованием уровней доказательности Оксфордского Центра доказательной медицины (ОСЕВМ). Были извлечены данные о клинических исходах, включая совокупный уровень смертности, частоту и подробную информацию о послеоперационных осложнениях, частоте рецидивов опухоли и койко-днях. Также были собраны данные о системах оценки и предикторах результатов, проверенных с помощью многомерного анализа. Ассоциации при многомерном анализе со значением  $P < 0,05$  считались статистически значимыми.

В этом исследовании приняли участие в общей сложности 107 пациентов. По имеющимся данным, 62,4% пациентов были женщины, средний возраст составлял 73,6 года (диапазон 65-92 лет).

Пациенты, представленные широким спектром нейроионных расстройств, с очаговым неврологическим дефицитом, судорогами, являются наиболее распространенными. Пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) и/или МРТ, после чего предполагался диагноз менингиомы.

## **2.2 Статистическая обработка данных**

Весь цифровой материал был подвергнут статистической обработке на персональном компьютере с определением средней арифметической величины ( $m$ ), средней квадратичной ( $M$ ). Для сравнения частоты количественных и качественных показателей применялся критерий Стьюдента, полученные данные обработаны методом вариационной статистики (по Стьуденту). Сравнение относительных чисел частоты и распределения между собою и оценки значимости различий между ними выполнено по критерию согласия Хи-квадрат. Нами были вычислены и использованы следующие статистические показатели: экстенсивные, интенсивные, ошибки репрезентативности ( $m$ ), коэффициент достоверности показателей и средних величин ( $P$ ), коэффициент корреляции ( $P$ ) и коэффициент детерминации ( $R$ ).

Данные о пациентах выражаются в виде среднего  $\pm$  стандартного отклонения или медианы с межквартильным диапазоном для непрерывных переменных, а также в виде количества и процента для дискретных переменных. Для оценки различий между двумя группами были проведены тест хи-квадрат и t-критерий Стьюдента. Молодые пациенты были определены как в возрасте  $<65$  лет, а пожилые пациенты были определены как в возрасте  $> 65$  лет.

Данные исследования проводились в начале комплексного целенаправленного лечения, в процессе проведения лечебных мероприятий и обычно перед выпиской больных.

При обработке полученных данных, в силу клинической уникальности каждого случая, мы пользовались, в основном, определением процента наблюдаемых параметров (клинические проявления, локализация внутричерепных менингиом, эффективность и исходы лечения и т.д.) в исследуемых группах.

Однако для установления истинной частоты или значимости изучаемого показателя в группах исследуемых, мы в ряде случаев использовали пропорциональные коэффициенты, позволяющие определить сравнительную долю встречаемости параметра в выборках с разным числом наблюдаемых случаев.

Статистический анализ проводили с использованием компьютерного статистического пакета SPSS v.21 для Windows. Вариации  $p < 0,05$  были рассмотрены как статистически значимые.

При статистической обработке материала мы консультировались с заведующей кафедрой физики, математики, информатики и компьютерных технологий Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева кандидатом педагогических наук Н. Т. Карашевой.

## ГЛАВА 3

### ДИАГНОСТИКА ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ МЕНИНГИОМ

#### 3.1 Клинико-неврологическая и инструментальная диагностика

Менингиомы являются наиболее распространенными первичными неглиальными внутричерепными новообразованиями. Простая радиологическая диагностика основана на типичном внешнем виде и локализации менингиом в большинстве случаев. В то же время картина изображения усложняется из-за наличия множества нехарактерных проявлений менингиом. Дополнительно, конкретная гистопатологическая природа и степень дифференциации менингиом может основываться на определенных особенностях визуализации [Krishnan V. et al., 2019; Ogasawara C. et al., 2021].

В этом разделе работы нами представляется серия магнитно-резонансных снимков менингиом с обзором необычных характеристик, даются гистопатологические особенности, имеющие прогностическое значение.

К так называемым «типичным» менингиомам относятся менинготелиальные, фиброзные и переходные варианты, которым характерны визуализационные особенности менингиом. К «атипичным» вариантам менингиом относятся те опухоли, которым требуется ранняя диагностика, для них свойствен менее благоприятный прогноз. Также менингиомы могут иметь различные необычные интракраниальные и даже экстракраниальные локализации, что требует при визуализации дифференциальной диагностики с более распространенными видами данных опухолей. Выявление сопутствующих изменений, такие как перифокальные отеки или геморрагические изменения, диктует необходимость тщательной диагностики, так как они могут иметь важное прогностическое значение.

По наличию кистозных изменений менингиомы делятся на пять подтипов, точная оценка их характеристик важна для прогнозирования течения и исхода.



Обширный обзор нескольких возможных вариантов визуализации менингиом, включая дифференциальные признаки распространенных и необычных вариантов, облегчил бы информативное рентгенологическое описание менингиом. Ожидается, что это улучшит предоперационное планирование до хирургической биопсии и тем самым улучшит прогноз заболевания и результаты лечения пациентов.

Менингиомы являются наиболее распространенными первичными неглиальными внутричерепными новообразованиями, составляющими около трети всех опухолей центральной нервной системы и от 16 до 20% всех внутричерепных новообразований. Менингиомы легко обнаруживаются при визуализационных исследованиях, таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Они обычно имеют характерный внешний вид и расположение на изображении, что позволяет проводить простую рентгенологическую диагностику. Однако множество необычных проявлений потенциально усложняют картину визуализации и создают диагностическую дилемму [Krishnan V. et al., 2019; Ogasawara C. et al., 2021]. Кроме того, тонкие особенности визуализации дают ключ к прогнозированию конкретной гистопатологической природы и степени менингиомы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Ожидается, что эта радиологическая информация поможет хирургам улучшить планирование операции до биопсии и тем самым улучшить ведение пациентов.

### **Классификация менингиом по ВОЗ**

Система классификации ВОЗ от 2016 года основана на патологической оценке тканей менингиомы. Она делит менингиомы на 15 подтипов, которые далее подразделяются на три категории, которые предсказывают прогноз опухоли [8]. Частота рецидивов и смертность постепенно увеличиваются, в то время как успешная общая частота резекции опухоли и выживаемость постепенно снижаются с опухолей I степени ВОЗ до опухолей III степени.

Незначительные различия в характеристиках визуализации могут предсказывать конкретные гистопатологические подтипы, тем самым позволяя дооперационно прогнозировать патологический подтип менингиомы.

### **Визуализация вариантов менингиом**

Более 80% менингиом относятся к менинготелиальному, фиброному или переходному подтипам, при этом менинготелиальный подтип составляет около 58% случаев [Ogasawara S. et al., 2021]. Это так называемые "типичные" менингиомы. Остальные подтипы являются необычными "атипичными" подтипами.

#### **Менинготелиальный вариант I степени ВОЗ**

Это наиболее распространенный вариант менингиомы, гистологически состоящий из менинготелиальных клеток и демонстрирующий классические результаты визуализации, описанные для менингиомы (рисунок 3.1.1).

Он выглядит сверхплотным на неусиленной КТ, от изоинтенсивного до гипоинтенсивного на T1WI, от изоинтенсивного до гиперинтенсивного на T2WI и демонстрирует интенсивное однородное постконтрастное усиление как на КТ с контрастным усилением, так и на последовательности МРТ с контрастным усилением T1WI. Обычно это не указывает на ограничение диффузии. Гиперостоз подлежащей кости, расщелина ликвора вокруг опухоли и увеличивающийся дуральный хвост являются другими классическими признаками. Также наблюдается внутреннее изгибание серого вещества коры головного мозга, указывающее на его экстрааксиальную природу. Могут присутствовать внутриопухолевые кальцификации. При МР-спектроскопии видны пик аланина и пик глутамина/глутамата. Пик аланина относительно специфичен для менингиом.

Внешний вид опухоли на T2WI важен для различения трех подтипов "типичных" менингиом.

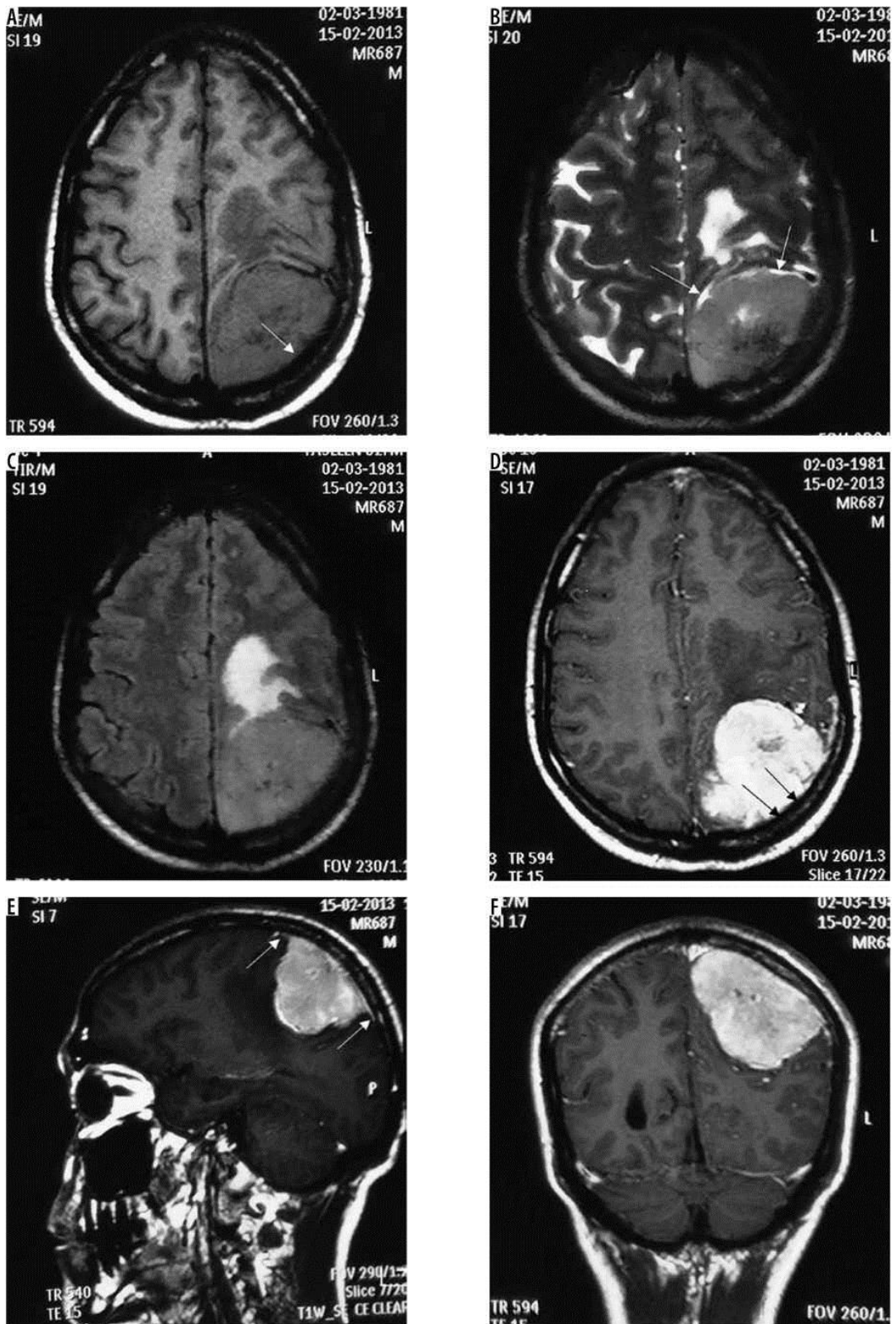


Рисунок 3.1.1 - Типичная менинготелиальная менингиома теменной выпуклости, лежащая в основе паренхима головного мозга демонстрирует умеренный отек.

### **Волокнистый вариант**

Волокнистый вариант относится к «типичным» менингиомам, представляет собой второй подтип опухоли. Несмотря на аналогичный менинготелиальной менингиоме внешний вид, для нее характерна заметная гипоинтенсивность в режиме T2WI, что придает ей волокнистый компонент [Krishnan V. et al., 2019]. Дополнительно к этому, в сравнении с менинготелиальным подтипом ее картина после усиления однородная и интенсивность менее выражена (рисунок 3.1.2).

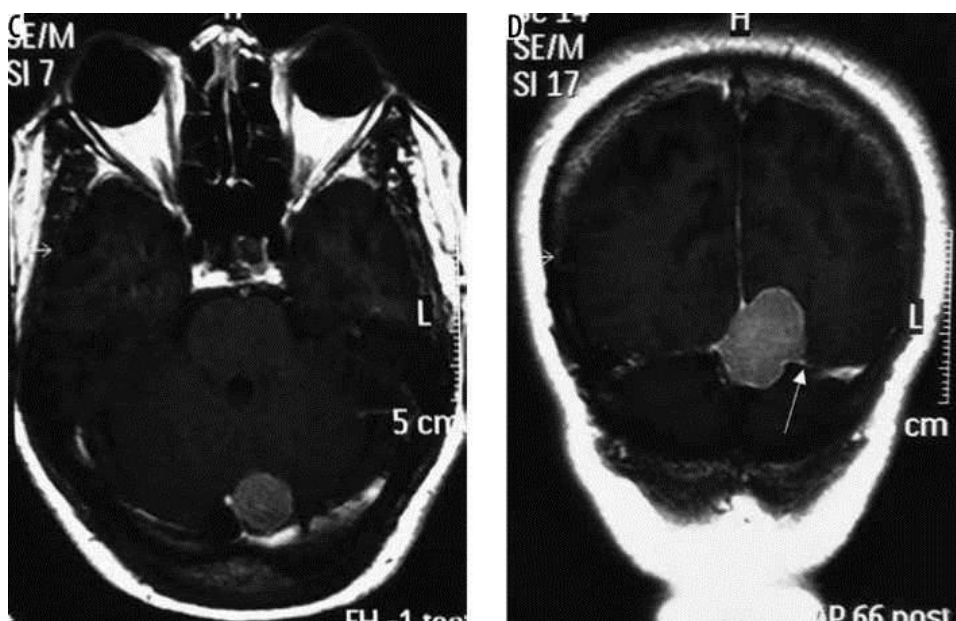


Рисунок 3.1.2 - Фиброзный вариант менингиомы в тенториуме.

### **Переходный вариант**

Переходный вариант менингиом является последним подтипом среди «типичных» менингиом. Для переходного варианта характерна неоднородность внешнего вида в режиме T2WI, также контрастное усиление неоднородное, что является результатом содержания менинготелиальных и фиброзных компонентов опухоли [Krishnan V. et al., 2019] (рисунок 3.1.3).

### Псаммоматозный вариант

Для псаммоматозного варианта характерно наличие тел псаммома при гистологическом исследовании. Характерным для этого варианта является обнаружение заметных плотных кальцинатов, которые могут быть диффузными или располагаться по периферии опухоли.

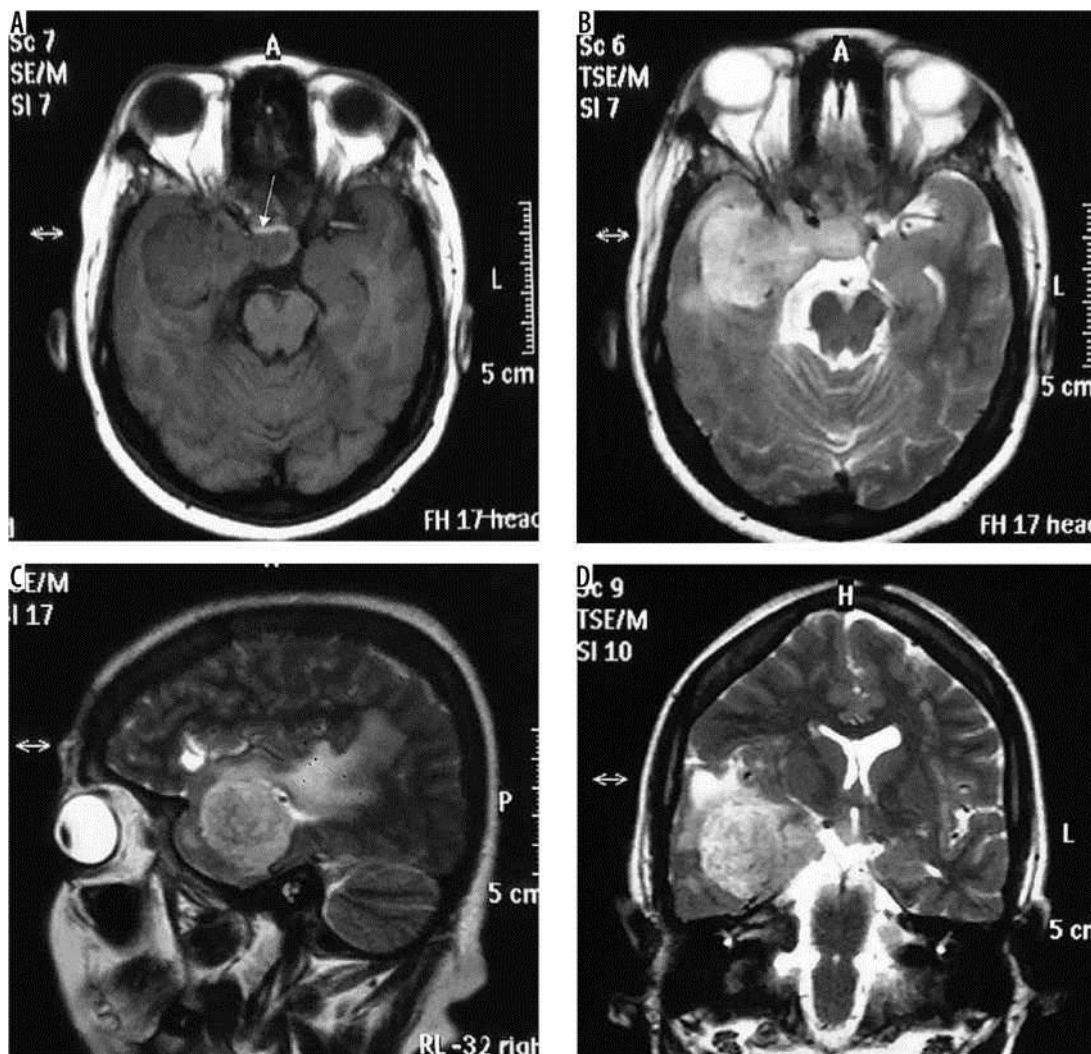


Рисунок 3.1.3 - Переходный вариант менингиомы в sellарной и параселлярной локализации (стрелка в А). Поражение слегка гипоинтенсивно на T1W (А) с неоднородным внешним видом на T2W (В, С и D) из-за присутствия как менинготелиальных, так и фиброзных компонентов.

Менингиомы позвоночника, особенно в грудном отделе позвоночника, проявляют склонность к псаммоматозной гистологии. Кальцификация легко визуализируется в виде заметных гиперплотных областей на НЕСТ и в виде заметных областей потери сигнала (цветения) на последовательностях

градиентного эха (GRE) или взвешенных по чувствительности (SWI) последовательностей (рисунок 3.1.4). Сильное постконтрастное усиление наблюдается в некальцинированных частях опухоли [Krishnan V. et al., 2019; Ogasawara C. et al., 2021].

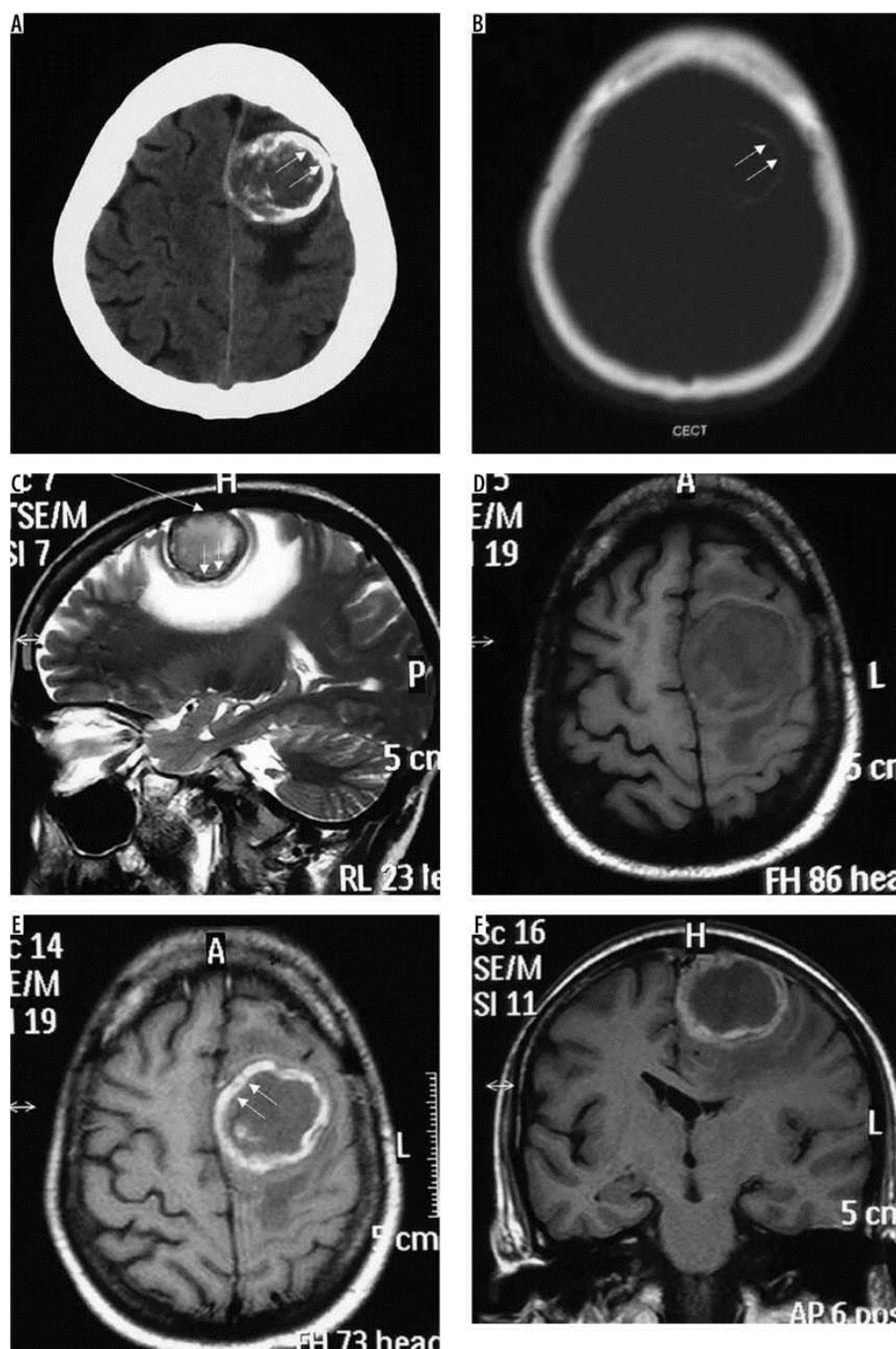


Рисунок 3.1.4 - Псаммоматозный вариант менингиомы в области лобно-теменной выпуклости.

### **Ангиоматозный вариант**

Это редкий подтип менингиомы с преобладанием мужского пола, характеризующийся преобладанием крупных кровеносных сосудов при гистологии. На МРТ видны заметные внутренние и перитуморальные пустоты кровотока. При постконтрастном сканировании заметно экстрааксиальное объемное поражение с крупными и выступающими питающими сосудами. Компьютерная ангиография и МР-ангиография могут отображать обширную сеть увеличенных внутриопухолевых и перитональных питающих сосудов опухоли (рисунок 3.1.5). Яркое постконтрастное усиление и непропорционально большой перитуморальный отек являются другими характерными чертами этого подтипа. Несмотря на агрессивный внешний вид этого варианта, прогноз относительно хороший.

### **Микрокистозный вариант**

Это самый редкий гистологический подтип менингиомы, который характеризуется внутриопухолевыми микрокистозными пространствами на гистологии. Он имеет характерную гиподензу или изодензу внешнего вида на КТ, в отличие от гиперплотного внешнего вида других менингиом. На МРТ отличительная выраженная гипоинтенсивность на T1W была идентифицирована как единственный значимый предиктор микрокистозного подтипа. Постконтрастное ретикулярное усиление также характерно для этого подтипа (рисунок 3.1.6), хотя оно наблюдается только в 30% случаев.

### **Секреторный вариант**

Секреторный вариант характеризуется наличием псевдопсаммомных тел (внутриклеточные эозинофильные включения) при гистологическом исследовании. В связи с этим секреторный вариант склонен к локализации на основании черепа. Для секреторного подтипа характерна интенсивная гиперинтенсивность в режиме T2W, что выявляется до 96% исследований

[Krishnan V. et al., 2019]. В большинстве случаев интенсивность опухоли в режиме T2W аналогичная с интенсивностью ликвора при визуализации (рисунок 3.1.7).

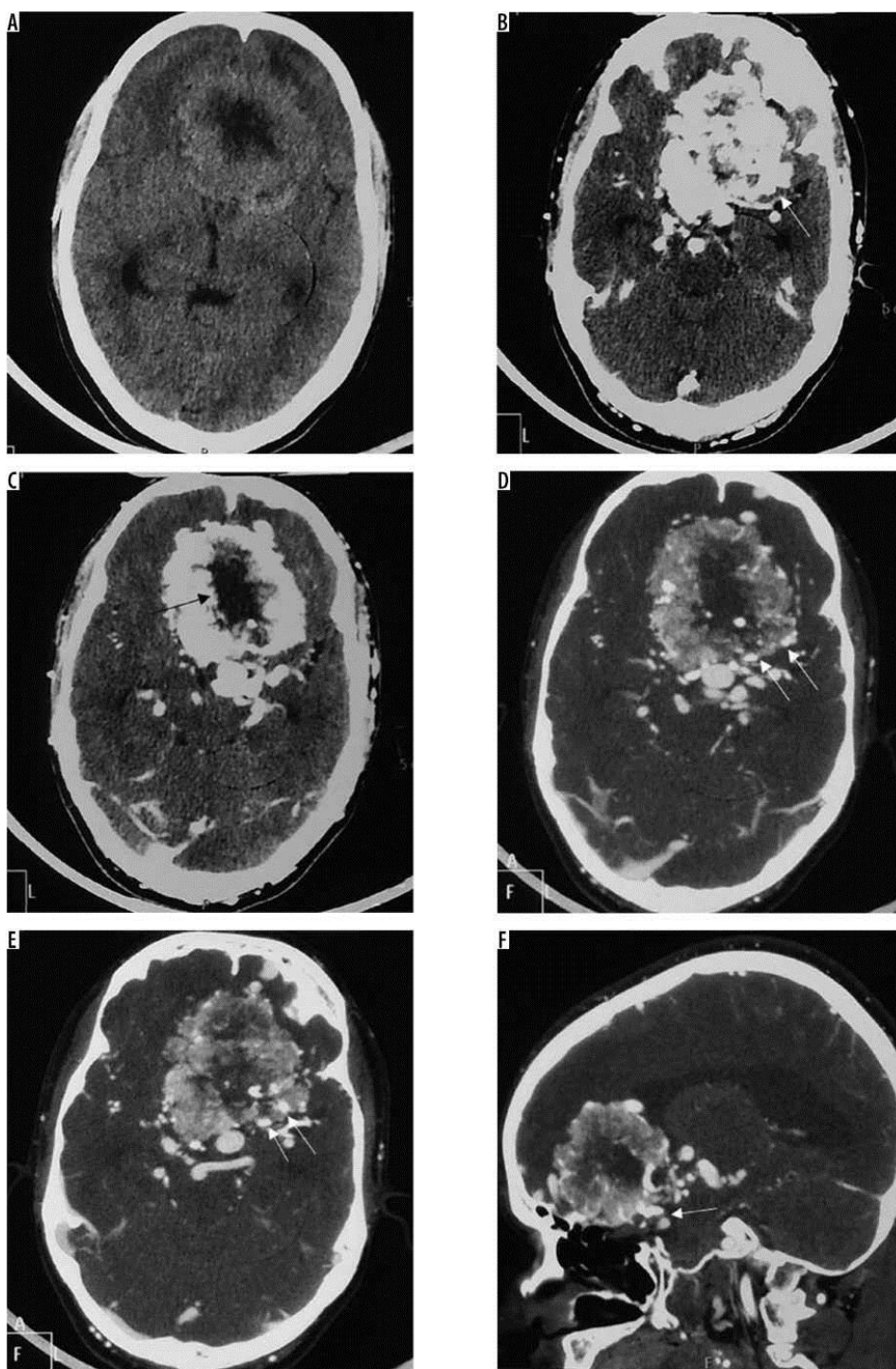


Рисунок 3.1.5 - Ангиоматозный вариант менингиомы в передней части основания черепа.



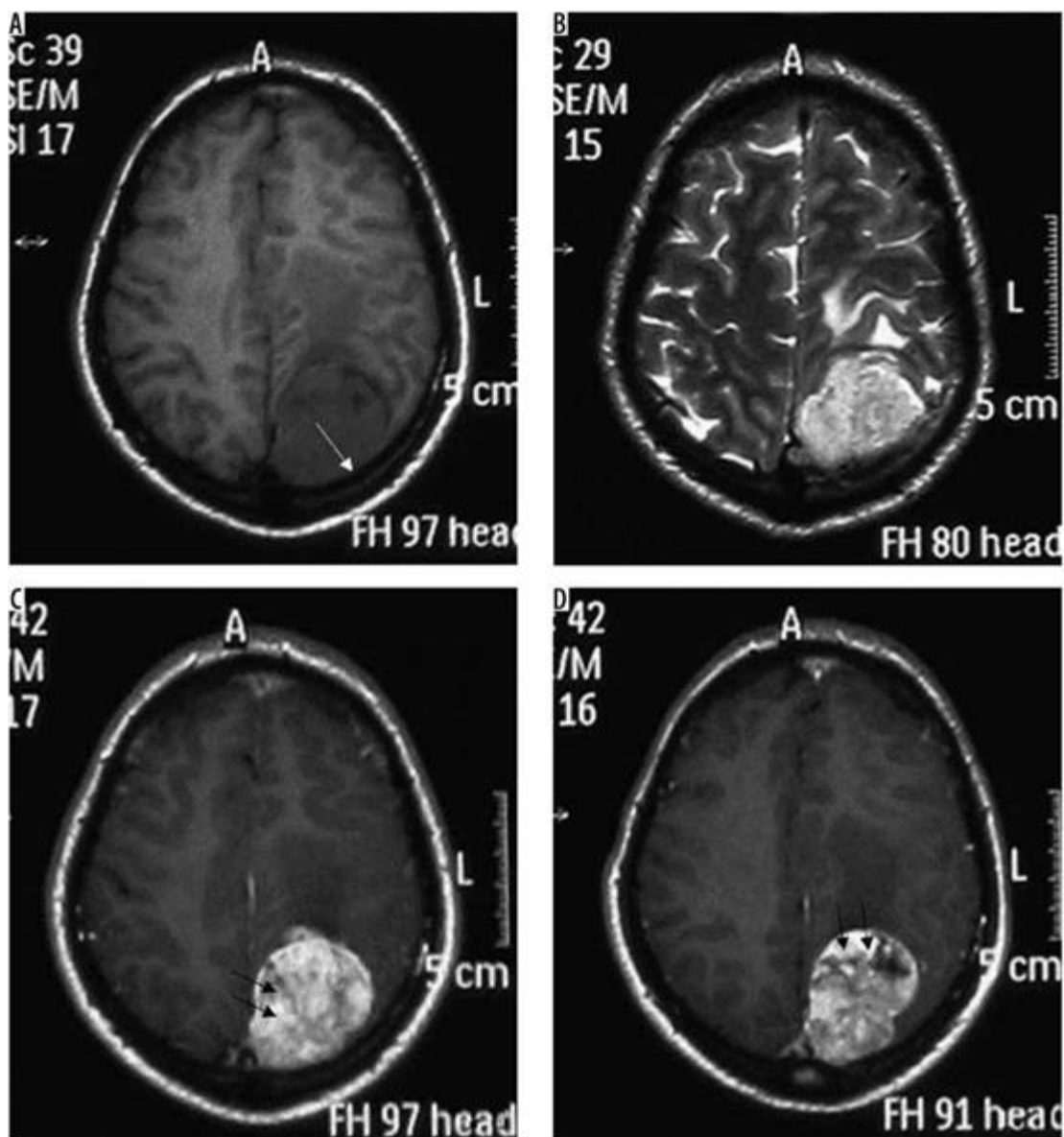


Рисунок 3.1.6 - Микрокистозный вариант менингиомы в задней теменной области.

### **Вариант, богатый лимфоплазмитами**

Это редкий подтип, встречающийся у относительно молодых пациентов со вторичной гипергаммаглобулинемией и анемией. Хронические воспалительные инфильтраты характеризуют гистологическую картину. При визуализации он образует характерный рисунок зубной бляшки с неровными краями, простирающимся вдоль твердой мозговой оболочки, который выглядит изоплотным до гиперплотного на КТ и изоинтенсивным до гипоинтенсивного на T1WI. Он имеет переменную интенсивность сигнала на T2WI.

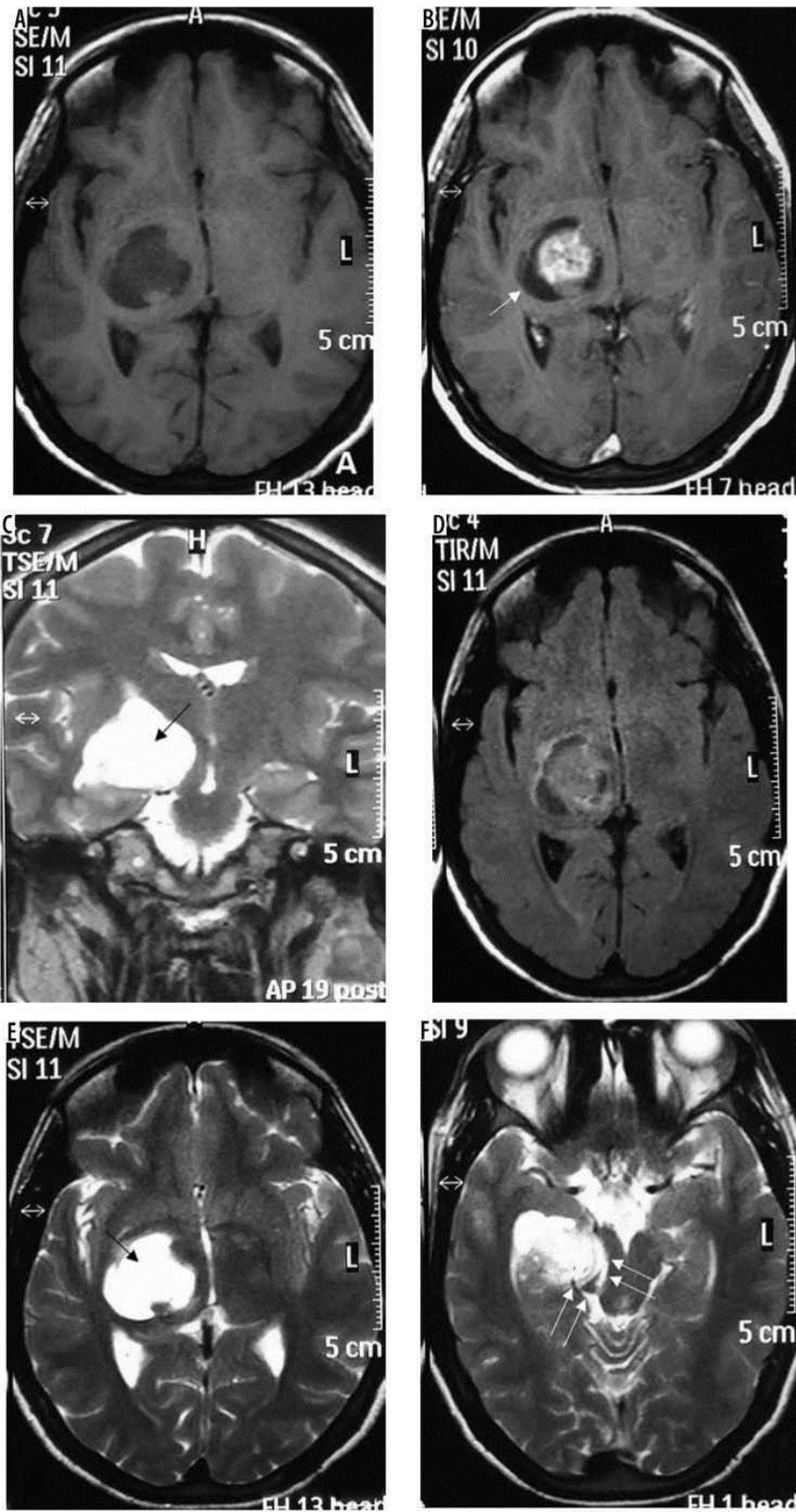


Рисунок 3.1.7 - Секреторный вариант менингиомы в базальной цистерне.

Постконтрастное сканирование показывает интенсивное однородное усиление (рисунок 3.1.8). Еще одной характерной особенностью является наличие диффузионного ограничения, в отличие от других менингиом I степени ВОЗ.

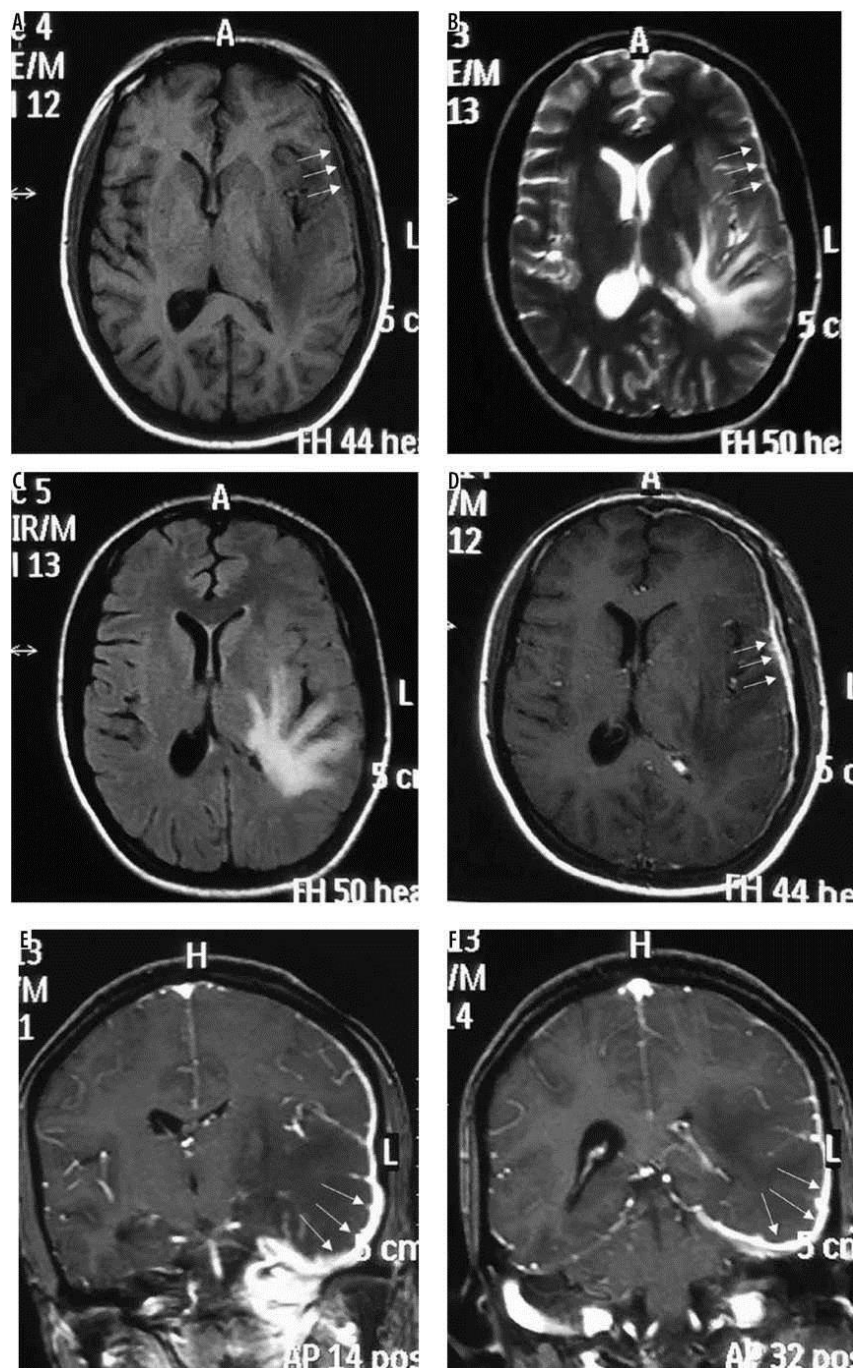


Рисунок 3.1.8 - Богатый лимфоплазмocyтaми вариант менингиомы (тип ep-бляшки).

Лежащая в основе паренхима головного мозга обычно имеет отек и кистозные изменения. Несмотря на аналогичный внешний вид с другими типами опухоли, выявление зубной бляшки различается в широком спектре [Krishnan V. et al., 2019]. При визуализации данный вид менингиомы необходимо дифференцировать с туберкулезным пахименингитом, гипертрофическим пахименингитом, заболеваниями соединительной ткани, гистиоцитарными расстройствами, нейросаркоидозом и лимфомой.

### **Метапластические варианты**

Гистологически этот вариант характеризуется наличием очаговых или диффузных мезенхимальных компонентов, которые могут быть костными, хондроидными, миксоидными, липоматозными или ксантоматозными по своей природе. Особенности визуализации изменчивы и зависят от присутствующего мезенхимального компонента. Обычно специфические особенности мезенхимальных компонентов накладываются на фоне опухолевой ткани с типичными характеристиками визуализации менингиомы [Krishnan V. et al., 2019]. Например, ксантоматозная менингиома показывает диффузную гиперплотность на КТ с очаговыми областями ослабления жира и небольшими жировыми компонентами на МРТ (рисунок 3.1.9). Липоматозный вариант, близкая разница при визуализации показывает большие участки внутриопухолевого жира.

### **Хордоидный вариант ВОЗ II степени**

Этот вариант демонстрирует гистологическое сходство с хордомами с наличием слизистого матрикса, который придает опухоли специфические диффузионные характеристики. Это связано с болезнью Каслмана в детстве, хотя это встречается редко. Его характерной особенностью визуализации является наличие высокой диффузии с облегченной диффузией, проявляющейся гиперинтенсивностью на картах кажущегося коэффициента

диффузии и гипоинтенсивностью на диффузионно-взвешенной последовательности (DWI) [Krishnan V. et al., 2019] (рисунок 3.1.10).

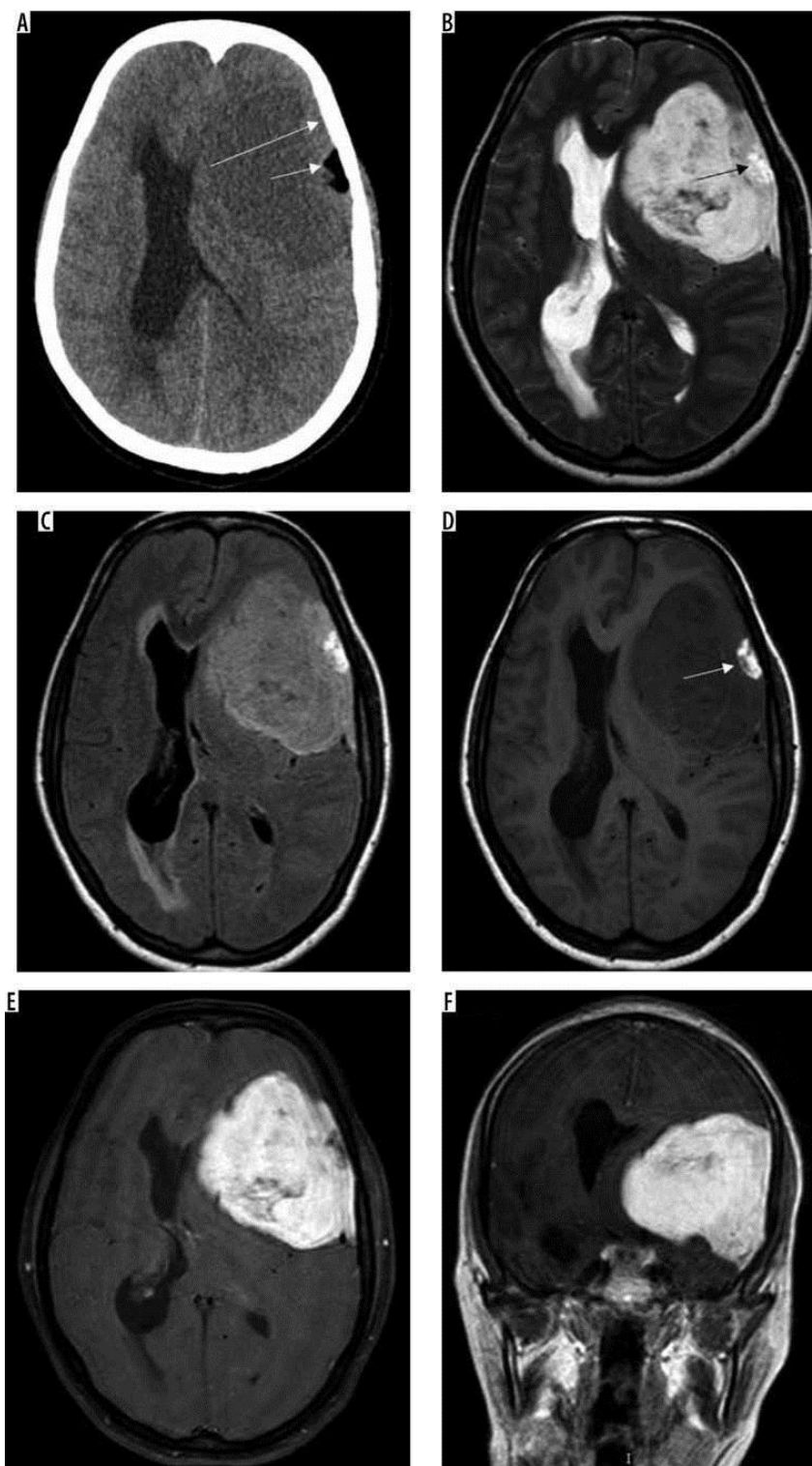


Рисунок 3.1.9 - Метапластическая (ксантоматозный вариант) менингиома вдоль левой лобно-теменной выпуклости.

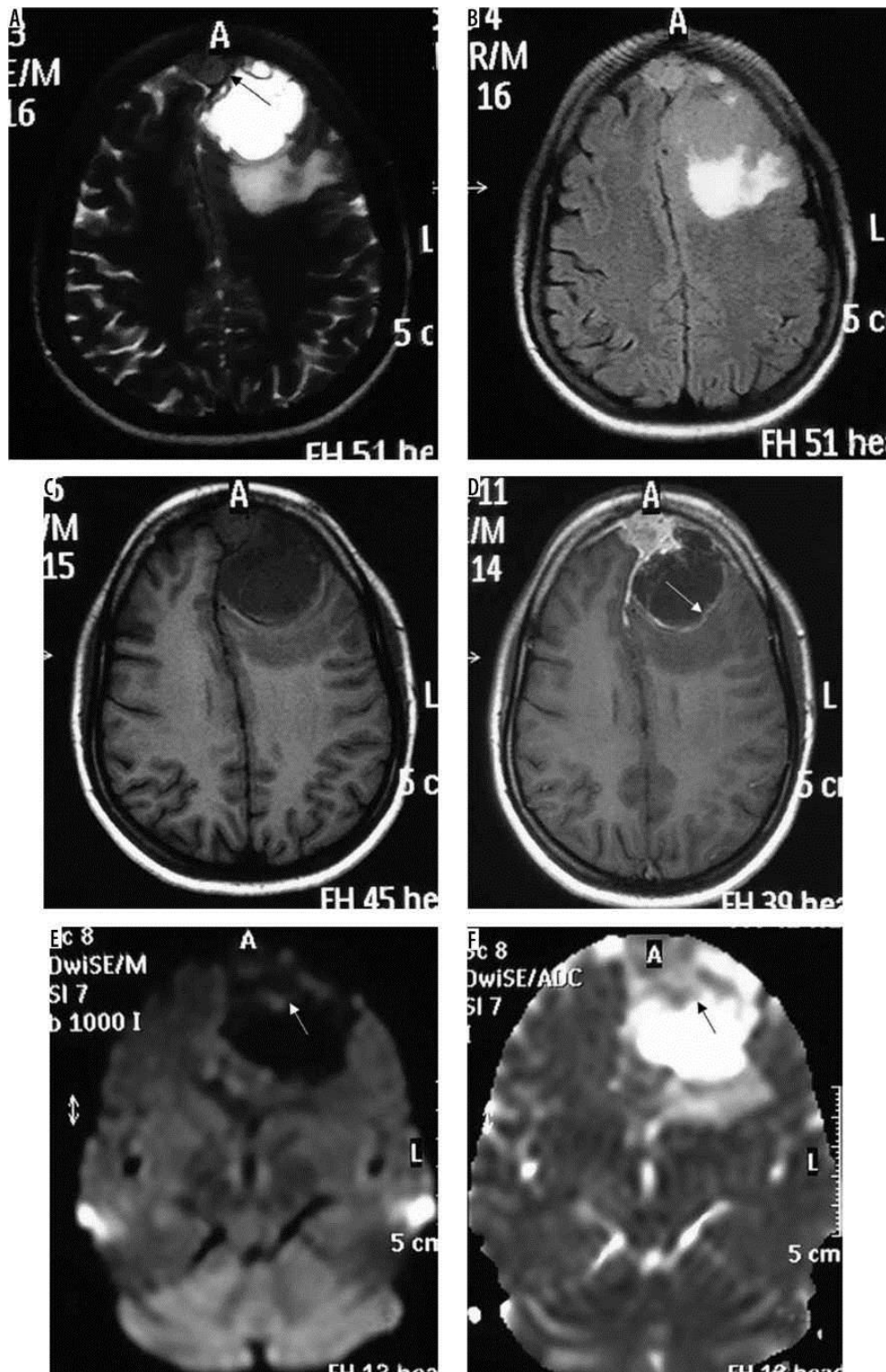


Рисунок 3.1.10 - Хордоидная менингиома лобной доли.

Он имеет самое высокое среднее значение коэффициента диффузии среди всех менингиом ( $1,62 \pm 0,33 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ), значения которого почти вдвое превышают значения менингиомы I степени ( $0,88 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) и нехордоидной менингиомы II степени ( $0,84 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ); менингиомы

III степени демонстрируют ограничение диффузии с низкими средними значениями коэффициента диффузии ( $0,57 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ) [Krishnan V. et al., 2019; Ogasawara C. et al., 2021].

### **Вариант с прозрачной ячейкой**

Этот подтип гистологически состоит из многоугольных клеток с прозрачной цитоплазмой. Это показывает склонность к более молодым пациентам и расположение мосто-мозжечкового угла (рисунок 3.1.11).

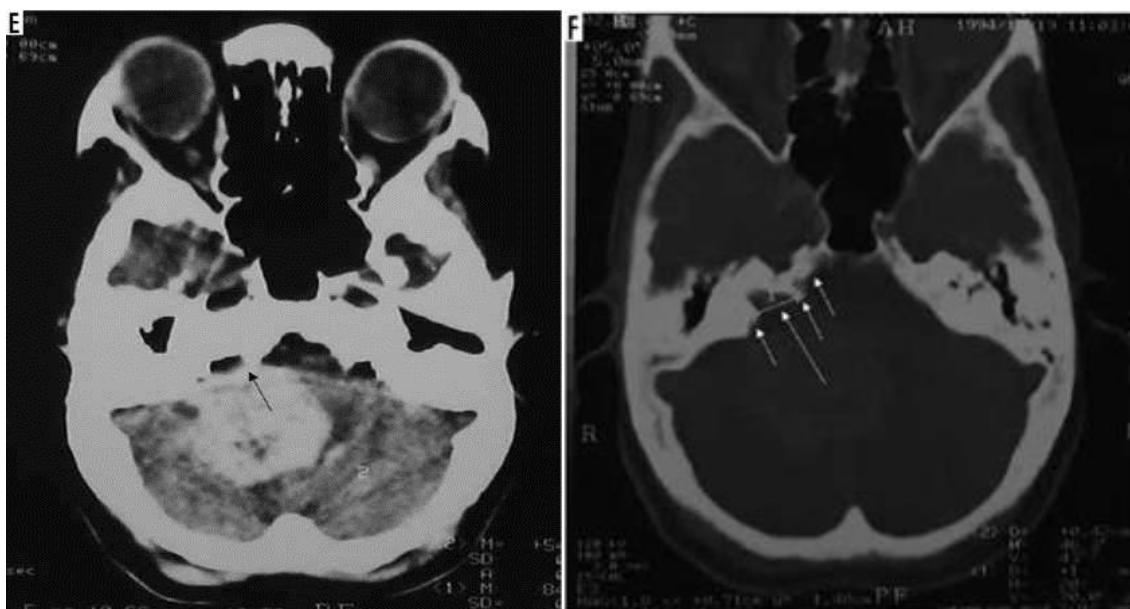


Рисунок 3.1.11 - Четкоклеточный вариант менингиомы в правом мозжечковом углу.

Обычно эти опухоли демонстрируют гетерогенный характер усиления. Часто встречается перитуморальный отек и образование кисты в подлежащей паренхиме головного мозга. Будучи опухолью II степени ВОЗ, остеолит нижележащих костей встречается чаще, чем гиперостоз, и, следовательно, эта особенность не может быть использована для дифференциации менингиомы мосто-мозжечкового угла с прозрачными клетками от более распространенной опухоли мосто-мозжечкового угла, акустической шванномы [Krishnan V. et al., 2019]. Однако существуют определенные признаки визуализации, которые можно использовать для их дифференциации (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Отличия менингиом и шванном мосто-мозжечкового угла

Менингиома	Акустическая шваннома
Сидячая, широко базируется на пирамидке	Глобулярная
Обычно не вызывает расширения мосто-мозжечкового угла	Обычно вызывает расширение мосто-мозжечкового угла
Внутриопухолевая кальцификация характерна	Внутриопухолевая кальцификация не характерна
Имеется дуральный хвостик	Нет дурального хвостика
Обычно показывает интенсивное усиление	Обычно показывает умеренное усиление

### **Атипичный вариант и менингиомы III степени по классификации ВОЗ**

При визуализации атипичный подтип II степени и все три подтипа менингиом III степени невозможно окончательно дифференцировать друг от друга, их дифференцировка может быть достигнута лишь на основе гистопатологического исследования. Основываясь на результатах визуализации радиолог может предположить прогноз атипичного варианта менингиомы. Такие опухоли чаще всего обнаруживаются у лиц относительно пожилого возраста с преобладанием у мужчин. Признаки визуализации, предсказывающие менингиому высокой степени, включают экстрааксиальную массу, демонстрирующую нерегулярные края опухоли с нечеткими границами раздела опухоль-мозг, отсутствие четко очерченных границ усиления [Krishnan V. et al., 2019]. Кроме этого, дополнительными признаками являются неоднородная интенсивность сигнала и характер усиления, выраженный перифокальный отек, внутриопухолевый некроз эксцентрического характера, врастание в паренхиму головного мозга с разрушением костей черепа (рисунок 3.1.12).



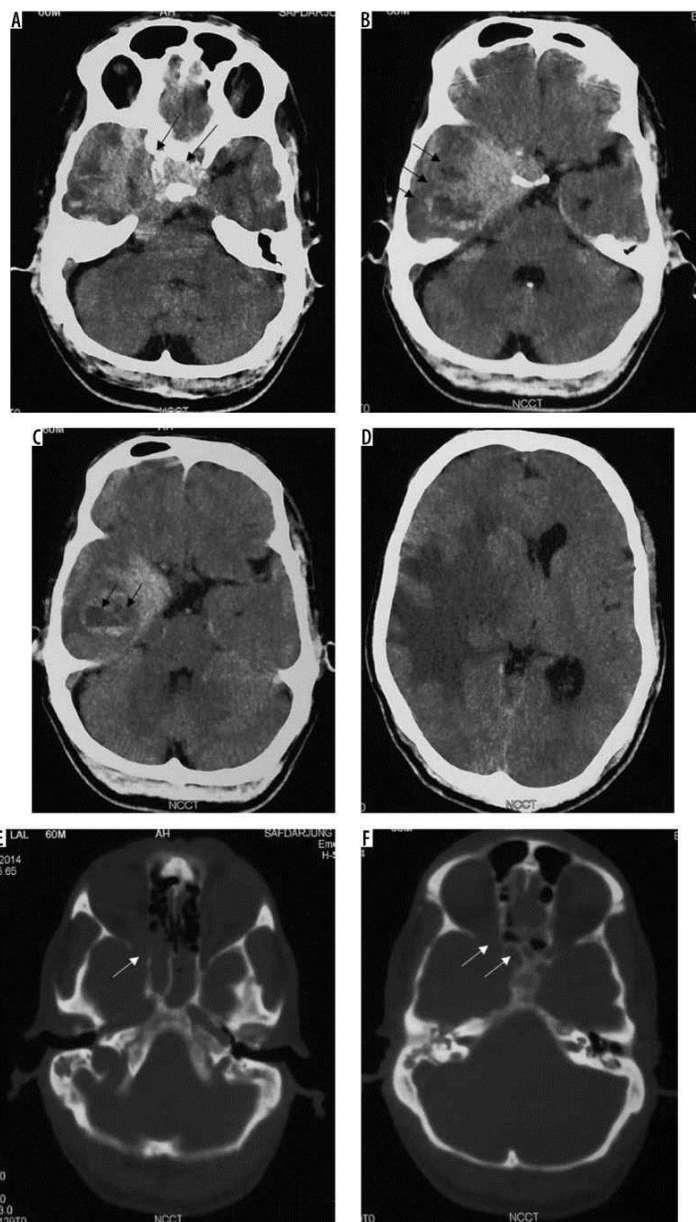


Рисунок 3.1.12 - Типичная/высокодифференцированная (III степень) менингиома в селлярной и параселлярной области, распространяющаяся на клиновидное крыло.

В отличие от менингиом I степени и других менингиом II степени, они демонстрируют ограничение диффузии. На МРТ с динамическим контрастированием константа объемного переноса  $K_{trans}$  показывает более высокие значения в сравнении с другими вариантами опухоли. В случаях, когда результаты визуализации недостаточно информативны для диагностики менингиомы, и при этом отмечается пик аланина (специфический) и пик глутамин/глутамата в опухолевой ткани для подтверждения диагноза может

потребуется магнитно-резонансная спектроскопия. Менингиомы высокой дифференциации необходимо дифференцировать с гемангиоперицитомой (отличающуюся от менингиомы наличием пика миоинозитола на магнитно-резонансной спектроскопии) и метастазы (обычно отличающиеся от менингиомы наличием множественных поражений) [Krishnan V. et al., 2019; Ogasawara C. et al., 2021]. Основные отличительные особенности визуализации различных гистопатологических подтипов менингиом показаны в таблице 3.1.2.

Таблица 2 – Различия субтипов менингиом

Гистологический субтип	Отличительные признаки
Менинготелиальные	Классическая картина менингиомы
Фиброзные	Гипоинтенсивность на T2W
Переходные	Гетерогенность на T2W
Псаммоматозные	Плотная кальцификация
Ангиоматозные	Большие, заметные внутриопухолевые и перитуморальные питающие сосуды
Микроцистные	Гипоинтенсивность на T1W
Секреторные	Базальная локализация, гипоинтенсивность на T2W
Метапластические	Мезенхимальные компоненты вокруг опухоли
Хордоидные	Высокие значения АДС
Атипические и ВОЗ III градации	Четкие края, ограничение диффузии, высокий k-trans

### Необычные локализации менингиом

Распространенные локализации менингиом включают парасагиттальную область (рисунок 3.1.13), выпуклость головного мозга (рис. 3.1.13) и крыло основной кости, на которые приходится около 70% менингиом.

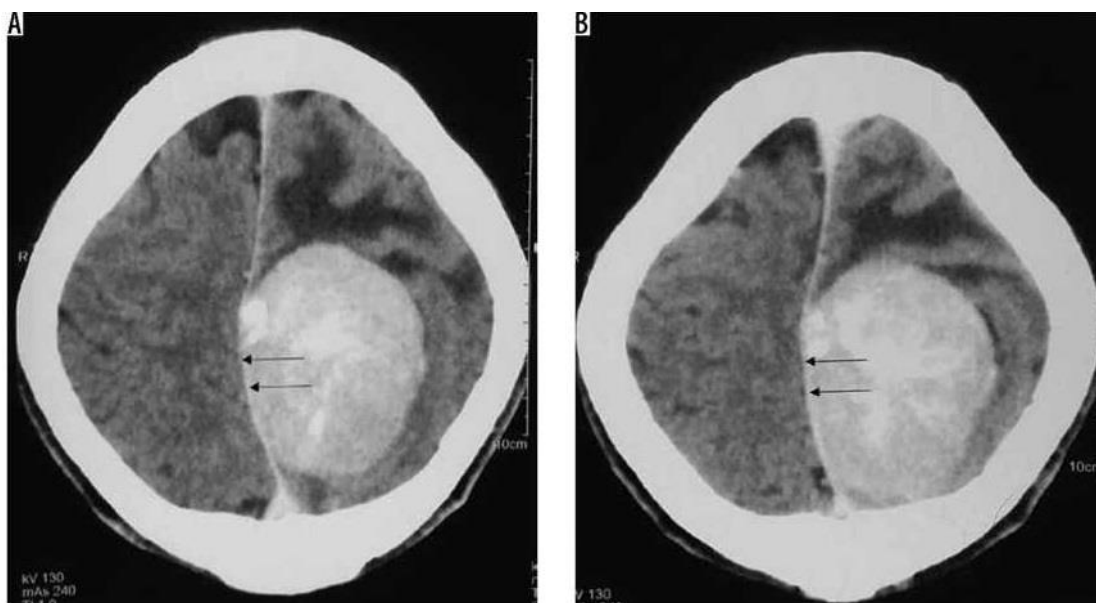


Рисунок 3.1.13 - Парасагиттальная менингиома, возникающая из фалькса.

Менингиомы также могут возникать в нескольких необычных внутричерепных и экстракраниальных локализациях, и их необходимо отличать от более распространенных опухолей этих областей при визуализации:

1) основание черепа: обычно секреторный вариант (рисунок 3.1.7), различия включают другие поражения основания черепа в зависимости от локализации, такие как хондросаркома, хордома, множественная миелома, гистиоцитарные нарушения или метастазы.;

2) мосто-мозжечковый угол: обычно вариант с прозрачными клетками (рисунок 3.1.11); различия включают другие образования мосто-мозжечкового угла, особенно акустическую шванному;

3) селлярные/супраселлярные/параселлярные менингиомы (рисунок 3.1.14): различия включают краниофарингиому или опухоли гипофиза;

4) менингиомы задней черепной ямки: различия включают другие экстрааксиальные образования задней ямки, такие как параганглиомы (особенно гиперостотический вариант) и шванномы;

5) тенториальные/тенториальные верхушечные менингиомы;

6) менингиомы внутрижелудочкового/сосудистого сплетения: различия включают более распространенные внутрижелудочковые поражения, такие как

папиллома сосудистого сплетения (дифференцируется по ее дольчатому виду и наличию гидроцефалии), субэпендимома (дифференцируется по ее слабому постконтрастному усилению);

7) менингиома оболочки зрительного нерва: дифференцировка включает глиому зрительного нерва, обычно различаемую визуализацией зрительного нерва, проходящего через менингиому ("знак трамвайного пути").;

8) менингиома стенки орбиты: различия включают другие внекональные поражения орбиты;

9) менингиома: менингиома грудного позвоночного канала обычно имеет псаммоматозный вариант - различия включают другие экстрамедуллярные поражения позвоночного канала;

10) нематочные менингиомы: они встречаются крайне редко и могут поражать голову и шею, средостение, забрюшинное пространство, таз или конечности.

Вероятно, они возникают из-за остатков менинготелиальных клеток в этих областях. Различия обширны, и диагноз обычно ставится только на основании гистопатологии [Krishnan V. et al., 2019; Ogasawara C. et al., 2021].

### **Отечные изменения головного мозга при менингиоме**

Сообщалось, что отек связан с менингиомами в 60% случаях и обычно носит вазогенный характер. Отек чаще всего ассоциируется с микроцистозными, ангиоматозными и богатыми лимфоплазмозитами вариантами. Это наименее распространено при расположении менингиом в задней ямке [Krishnan V. et al., 2019]. Есть некоторые результаты визуализации, которые предсказывают возникновение отека:

- 1) пиальные кровеносные сосуды, питающие опухоль;
- 2) отсутствие расщелины ликвора между опухолью и головным мозгом;
- 3) нерегулярные края опухоли;
- 4) гиперинтенсивность T2W (более высокое содержание воды).

### Геморрагические изменения при менингиоме

Кровотечение при менингиоме встречается редко. Это чаще встречается при фиброзном варианте менингиомы. Внутрижелудочковое и выпуклое расположение менингиом свидетельствует о более высокой склонности к кровотечениям [Krishnan V. et al., 2019]. Это не имеет никакой связи с ангиоматозным подтипом или степенью менингиомы. Диагностика обычно проста по последовательностям КТ или GRE/SWI на МРТ (рисунок 3.1.14).

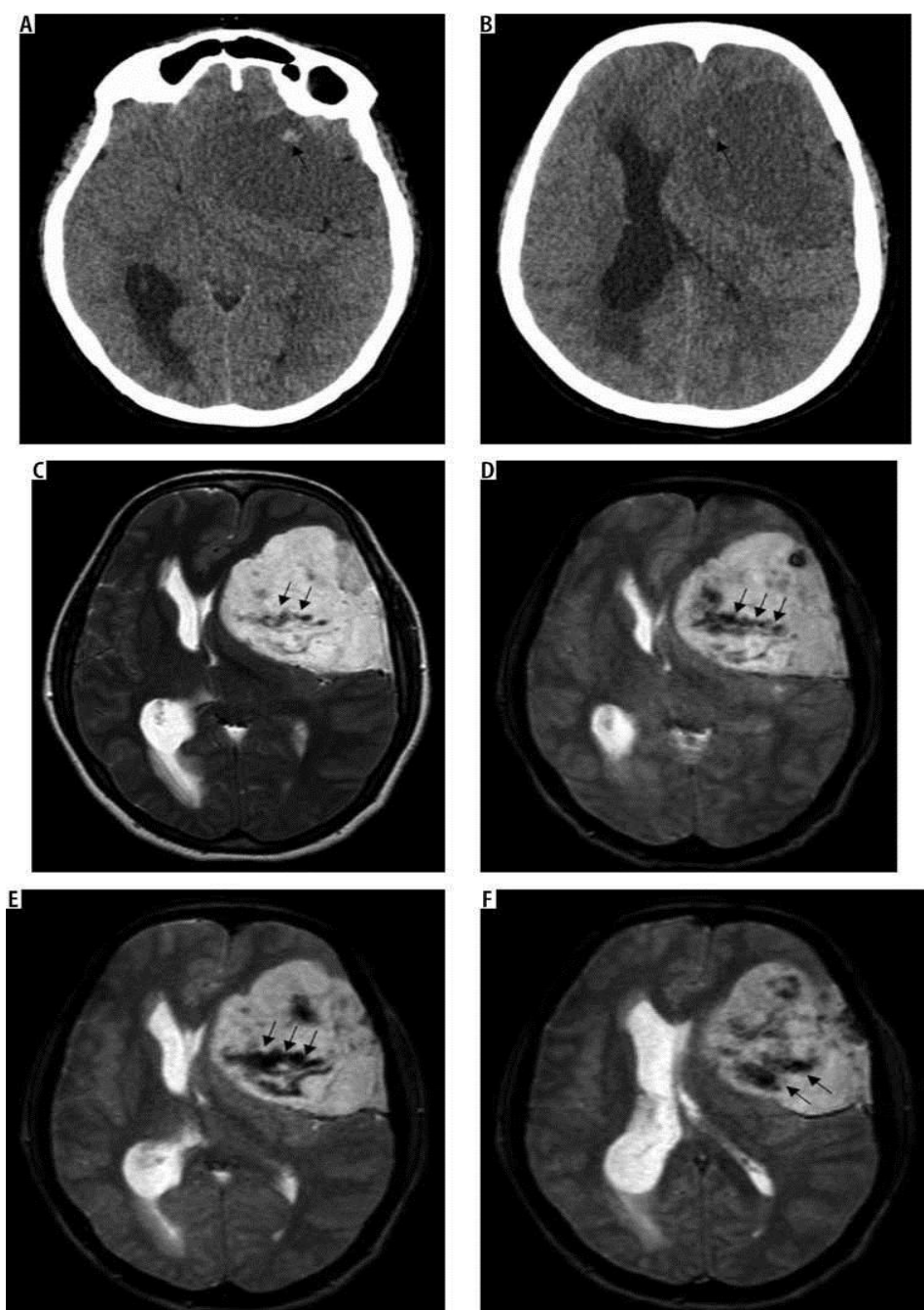


Рисунок 3.1.14 - Пациент с ксантоматозной менингиомой.

Кистозные изменения II и V типов обычно наблюдаются при менингиомах высокой степени злокачественности [Krishnan V. et al., 2019; Ogasawara C. et al., 2021].

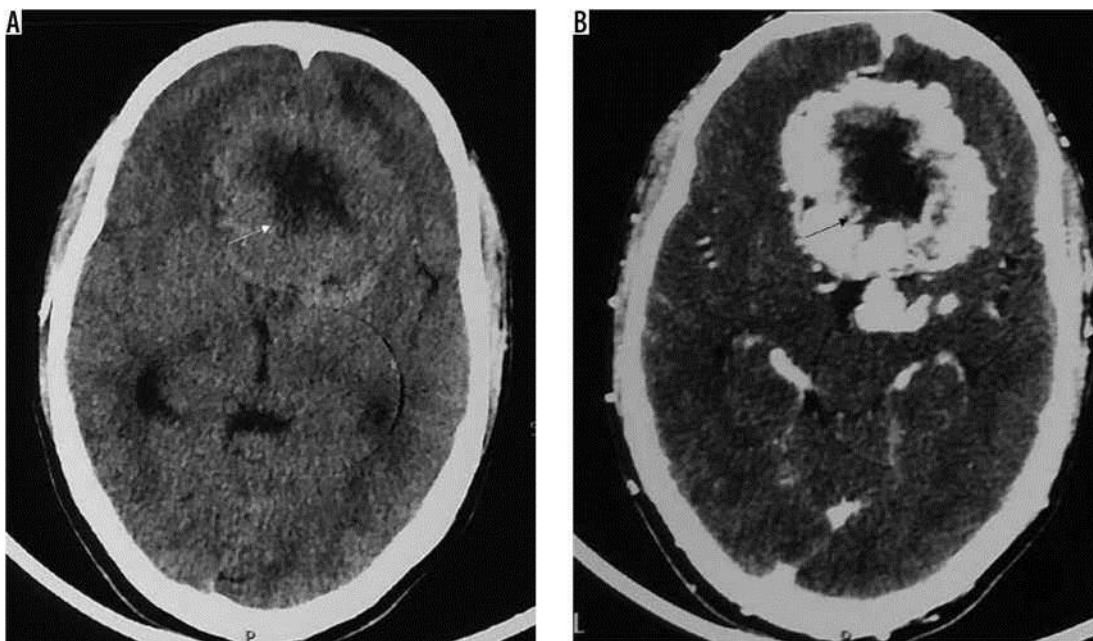


Рисунок 3.1.15 - Кистозная менингиома. Внутриопухолевое кистозное изменение в центре менингиомы (стрелки в А и В).

Таким образом, обширный обзор возможных различий в изображении внешнего вида менингиом, включая дифференциальные особенности распространенных и необычных вариантов, позволит рентгенологам не только поставить точный диагноз, но и предсказать их гистопатологическую природу и степень ВОЗ. Ожидается, что это улучшит предоперационное планирование до хирургической биопсии и тем самым будет достигнуто улучшение прогноза и результатов лечения больных с менингиомами.

### **3.2 Перитуморальный отек головного мозга и причины его развития**

Перитуморальный отек головного мозга (ПТОГМ) можно считать одним из грозных осложнений у больных с внутричерепной менингиомой, являющейся причиной значительной смертности. Различные факторы риска, приводящие к развитию ПТОГМ среди больных с менингиомой, были изучены в ряде исследований. К ним относили размер опухоли, расположение, форму

менингиомы, наличие гиперинтенсивности T2WI, опухолево-мозговой барьер, экспрессию фактора роста эндотелия сосудов. Но, относительно локализации опухоли и возможности развития ПТОГМ, ряд исследований столкнулись с неоднозначными результатами, так как менингиомам характерен широкий спектр локализаций. В некоторых работах авторы утверждали о влиянии локализации менингиомы на степень и развитие ПТОГМ. В связи с этим, с целью уменьшения возможного влияния на связь локализации менингиом и ПТОГМ, авторы данной работы включили в исследование аналогичные расположения менингиом [Shin C. et al., 2021].

Нарушению опухолево-мозгового барьера у больных с менингиомой придают важное значение в развитии ПТОГМ. Но, размер менингиомы является основным фактором, который определяет целостность опухолево-мозгового барьера головного мозга в случаях хирургического лечения или лучевой терапии. Оценка чистой связи между развитием ПТОГМ и размером менингиом без хирургического лечения или облучения при менингиомах аналогичной локализации. В связи с этим, авторами изучена обоснованность размера опухоли, влияющего на развитие ПТОГМ у больных с менингиомой, как стандарта необходимого для оценки порогового значения размера опухоли. Для проверки этой гипотезы, авторами осуществлено измерение объема опухоли посредством МРТ исследования головного мозга с контрастированием и применением инструмента 3D slicer при менингиомах конвекситальной и парасагиттальной локализаций, у больных не подвергнутых хирургическому лечению и облучению. Авторами проведена оценка прогностических факторов развития ПТОГМ у данной категории больных [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Для определения оптимальных значений объема отсечной менингиомы для прогнозирования возникновения ПТОГМ использовался анализ кривой рабочих характеристик приемника. Логистические регрессии были использованы для оценки коэффициентов вероятности возникновения ПТОГМ у пациентов с

конвекситальными и парасагиттальными менингиомами в соответствии с несколькими прогностическими факторами.

В этот анализ были включены 205 пациентов с конвекситальной или парасагиттальной менингиомой без каких-либо других заболеваний головного мозга, которые прошли одну или несколько МРТ головного мозга с контрастным усилением. Оптимальное значение объема отсеченной менингиомы для прогнозирования ПТОГМ у всех исследуемых пациентов составило 13,953 куб.см (чувствительность = 76,1%; специфичность = 92,5%). Если предположить, что менингиома представляет собой полную сферу, 13,953 куб. см составляет около 2,987 см в диаметре.

Итак, наше исследование предполагает предельное значение диаметра менингиомы 3 см для прогнозирования ПТОГМ у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Мы считаем, что менингиома диаметром 3 см имеет клиническое значение [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Ранее сообщалось о различных факторах риска, связанных с образованием ПТОГМ у пациентов с менингиомой, которые включают размер менингиомы, наличие опухолево-мозгового барьера, локализацию, форму края опухоли, гиперинтенсивность T2WI и экспрессию фактора роста эндотелия сосудов. Менингиома является второй по распространенности внутричерепной опухолью у взрослых, а перитуморальный отек головного мозга (ПТОГМ) является распространенным осложнением у пациентов с менингиомой, которое вызывает значительную смертность. Однако, поскольку менингиома представляет собой опухоль с широким спектром локализаций, большинство предыдущих исследований, в которых изучалась связь между менингиомой и ПТОГМ, имели существенную неоднородность локализации опухоли. Сообщалось, что расположение менингиомы влияет на возникновение и степень ПТОГМ. Поэтому мы сочли необходимым включить в это исследование менингиомы с аналогичной локализацией, чтобы уменьшить



влияние неоднородности локализации на связь между менингиомой и ПТОГМ [Shin C. et al., 2021].

При менингиоме для формирования ПТОГМ нарушение опухолево-мозгового барьера имеет решающее значение. Недавно мы сообщили о возможной связи между ПТОГМ и интерфейсом мозг-менингиома и объемом менингиомы после лучевой терапии. В этом исследовании, поскольку излучение может усугубить поврежденный контактный интерфейс опухоль-мозг, мы предположили, что большее повреждение интерфейса опухоль-мозг из-за большого объема опухоли будет связано с более высокой вероятностью нарушения барьера опухоль-мозг, приводящего к ПТОГМ после лучевой терапии. Однако, если менингиому не лечить хирургическим путем или облучением, размер опухоли может быть основным фактором, влияющим на целостность опухолевого барьера головного мозга. Поэтому мы хотели оценить чистую связь между размером менингиомы и возникновением ПТОГМ без хирургического вмешательства или лучевой терапии у пациентов с менингиомами в аналогичных местах. Кроме того, основываясь на клиническом опыте или неявном согласии, большинство врачей решали, следует ли проводить хирургическое вмешательство или начинать лучевую терапию, основываясь на диаметре менингиомы 3 см, без каких-либо научных ссылок. Поэтому, чтобы проверить обоснованность этого размера в качестве клинически значимого стандарта для лечения, нам необходимо было оценить пороговое значение размера менингиомы, которое предсказывает развитие ПТОГМ у пациентов с менингиомами.

С целью проверки данной гипотезы, мы анализировали объемы менингиомы с помощью МРТ головного мозга с контрастным усилением с помощью инструмента 3D slicer у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами, которые не подвергались хирургическому вмешательству или лучевой терапии. Мы оценили прогностические факторы для ПТОГМ у этих пациентов [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Нами проведено ретроспективное исследование среди больных с внутричерепной менингиомой в клинике нейрохирургии с 2013 по 2023 годы. Диагностика менингиом осуществлялась по компьютерно-томографическим (КТ) и магнитно-резонансно-томографическим (МРТ) данным или интраоперационно при хирургическом удалении опухоли. С тем, чтобы неоднородность локализации опухоли не оказала возможный эффект на полученные результаты, в это исследование авторы включили только менингиомы конвекситального и парасагиттального расположения. Критериям исключения соответствовали другие заболевания головного мозга такие, как опухоли головного мозга, кроме менингиомы, черепно-мозговая травма, ишемический и геморрагический инсульты, инфекционно-воспалительные заболевания головного мозга. Пациенты, у которых хотя бы один раз не было МРТ с контрастным усилением, показывающего менингиому, также были исключены, поскольку МРТ головного мозга с контрастным усилением необходима для более точного измерения объема менингиомы с помощью 3D-слайсера и для оценки рентгенологических прогностических факторов для развития ПТОГМ у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Если проводилось несколько МРТ, то для анализа использовалась последняя последующая МРТ. Когда пациентам делали операцию или лучевую терапию по поводу менингиомы, мы включали последующие МРТ-снимки, которые были сделаны непосредственно перед операцией или лучевой терапией [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Все менингиомы и ПТОГМ были подтверждены на МРТ головного мозга радиологами. Степень ПТОГМ была классифицирована как 1-я степень (площадь отека была меньше объема опухоли), 2-я степень (площадь отека и объемы опухоли были равны) и 3-я степень (площадь отека была больше объема опухоли). Неправильный или неровный край опухоли определялся, когда на границе раздела мозг-опухоль была видна доля формы опухоли. Перитуморальный край был определен как наличие слоя ликвора, что

определялось на границе мозга с опухолью интенсивностью гипосигнала на T1WI и интенсивностью гиперсигнала на T2WI.

Для определения оптимальных значений объема менингиомы, которые предсказывают возникновение ПТОГМ, использовался анализ кривой рабочих характеристик приемника (ROC). Объемы менингиомы использовались в качестве тестовой переменной, а наличие ПТОГМ - в качестве переменной состояния (зависимой переменной) при анализе кривой ROC. Мы устанавливаем группу, не относящуюся к ПТОГМ, как код 0, а класс ПТОГМ 1, 2 и 3 как код 1 и вводили переменную состояния [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Прямоугольные графики использовались для визуализации различий в объеме менингиомы между группами без ПТОГМ и ПТОГМ, а также между младшими и старшими возрастными группами в соответствии с оценками ПТОГМ и ПТОГМ или без них.

Для графического представления связи между степенями ПТОГМ и объемами менингиомы в зависимости от пола и возрастных групп, была выполнена диаграмма рассеяния с линией, определенной локально взвешенным сглаживанием диаграммы рассеяния. Обоснование и подробные методы, лежащие в основе использования диаграммы рассеяния, были представлены ранее [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

### **3.2.1 Объемная оценка данных, полученных МРТ головного мозга**

Для получения изображений у всех пациентов использовались МРТ-сканеры nia iInge Achievia (Philips, Эйндховен, Нидерланды; Philips, Боблинген, Германия) 1,5 Тесла (2009-2010) и 3,0 Тесла (2011-2018). Был выполнен обычный протокол МРТ головного мозга с контрастным усилением, включающий осевые изображения T1WI, T2WI, FLAIR и T1-взвешенные изображения, улучшенные гадолинием, с толщиной среза 1,0-5,0 мм.

Мы измерили объем менингиомы с помощью программного обеспечения 3D slicer, используя версию 4.6.2 ([http:// www.slicer.org](http://www.slicer.org) ), а надежность 3D-слайсера была описана в другом месте. Ранее мы сообщали о нескольких исследованиях с использованием 3D-слайсера. Все процедуры были проведены опытным пользователем 3D-слайсера. МР-изображения с контрастным усилением, взвешенные по T1, использовались для объемного анализа у всех пациентов. Пошаговые методы объемной оценки менингиомы с использованием 3D-слайсера были следующими: (1) файлы DICOM MPT головного мозга исследуемых пациентов из системы архивирования изображений и связи (PACS) были загружены в программное обеспечение 3D-слайсера; (2) для сегментации выпуклости или парасагиттальной менингиомы были использованы методы, основанные на пороге; (3) затем результаты были уточнены вручную для завершения тонкой сегментации; (4) функция создания модели использовалась для создания 3D-реконструкции менингиомы; и (5) функция статистики меток, наконец, использовалась для оценки объема менингиомы [Shin C. et al., 2021; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

### **3.2.2 Данные радиологического исследования**

Все менингиомы и ПТОГМ были при визуализации подтверждены на МРТ головного мозга радиологами. Согласно предыдущему исследованию, степень ПТОГМ была классифицирована как 1-я степень (площадь отека была меньше объема опухоли), 2-я степень (площадь отека и объемы опухоли были равны) и 3-я степень (площадь отека была больше объема опухоли). Интенсивность сигнала менингиомы на T2WIs была разделена на низкую интенсивность сигнала / iso или высокую интенсивность сигнала относительно интенсивности сигнала серого вещества коры головного мозга на МРТ-изображениях T2W. Неправильный край опухоли определялся, когда на границе раздела мозг-опухоль была видна доля формы опухоли. Перитуморальный край был определен как наличие слоя ликвора, показывающего интенсивность

гипосигнала на T1WI и интенсивность гиперсигнала на T2WI на границе раздела мозг-опухоль. Все МРТ-снимки были просмотрены опытным исследователем, который не обращал внимания на детали пациента [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Данные о пациентах выражались в виде среднего  $\pm$  стандартного отклонения или медианы с межквартильным диапазоном для непрерывных переменных, а также в виде количества и процента для дискретных переменных. Для оценки различий между двумя группами были проведены тесты хи-квадрат и t-критерий Стьюдента. Молодые пациенты были определены как в возрасте <65 лет, а пожилые пациенты были определены как в возрасте > 65 лет.

Анализ кривой рабочих характеристик приемника (ROC) использовался для определения оптимальных значений объема менингиомы, которые предсказывают возникновение ПТОГМ. Объемы менингиомы использовались в качестве тестовой переменной, а наличие ПТОГМ - в качестве переменной состояния (зависимой переменной) при анализе кривой ROC. Мы устанавливаем группу, не относящуюся к ПТОГМ, как код 0, а класс ПТОГМ 1, 2 и 3 как код 1 и вводили переменную состояния [Shin C. et al., 2021; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Для визуализации различий в объеме менингиомы между группами без ПТОГМ и ПТОГМ, а также между младшими и старшими возрастными группами в соответствии с оценками ПТОГМ и ПТОГМ или без них, использовались прямоугольные графики.

Диаграмма рассеяния с линией, определенной локально взвешенным сглаживанием диаграммы рассеяния, была выполнена для графического представления связи между степенями ПТОГМ и объемами менингиомы в зависимости от пола и возрастных групп. Обоснование и подробные методы, лежащие в основе использования диаграммы рассеяния, были представлены ранее.

Одно- и многомерные логистические регрессии использовались для оценки коэффициентов шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) для возникновения ПТОГМ у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами в соответствии с несколькими прогностическими факторами (пол, возраст, объем менингиомы, степень патологии менингиомы, интенсивность сигнала опухоли на T2WI, край опухоли и перитонеальный край). Недостающие значения среди переменной патологической степени менингиомы были закодированы “99” и включены в статистический анализ.

В общей сложности 205 пациентов с конвекситальной или парасагиттальной менингиомой (> 18 лет) без других заболеваний головного мозга, которым была проведена одна или несколько МРТ головного мозга с контрастным усилением, были включены в это исследование в двух университетских больницах. В общей сложности у 71 (34,6%) пациента с менингиомой был выявлен ПТОГМ. Средний возраст пациентов составлял 65,8 года и 21,5% пациентов были мужчинами. Были значительные различия в возрасте, объеме менингиомы, интенсивности сигнала опухоли на T2WI, краю опухоли и перитуморальном крае между группами без ПТОГМ и ПТОГМ.

### **Прогнозирование путем определения оптимального объема менингиомы**

При разделении больных на возрастные группы существенной разницы в размере менингиом среди возрастных категорий ПТОГМ ( $p = 0,209$ ) не отмечалось. Предельным объемом менингиомы для прогнозирования ПТОГМ у всех исследуемых пациентов оптимальным значением оказалось 13,953 куб. см (AUC [площадь под кривой] = 0,916; чувствительность = 76,1%; специфичность = 92,5%;  $p < 0,001$ ). Если предположить, что менингиома представляет собой полную сферу - 13,953 куб. см составляет около 2,987 см в диаметре. Когда мы классифицировали пациентов по возрастным группам, оптимальные значения отсечения объема менингиомы для прогнозирования

ПТОГМ составляли 14,082 куб. см (AUC = 0,923; чувствительность = 80,0%; специфичность = 93,9%;  $p < 0,001$ ) у более молодых пациентов и 9,174 куб. см (AUC = 0,911; чувствительность = 82,6%; специфичность = 86,8%;  $p < 0,001$ ) у пожилых пациентов. Опять же, предполагая, что менингиома представляет собой полную сферу, 14,082 куб. см составляет около 2,996 см в диаметре, а 9,174 куб. см - около 2,597 см в диаметре [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

### **3.2.3 Объем менингиомы и степень развития ПТОГМ**

Кривые диаграммы рассеяния показали сходные объемы менингиомы между степенями ПТОГМ. Сходные закономерности ассоциации между ПТОГМ и размерами менингиомы показали пациенты, классифицированные по полу [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024]. Но, несмотря на небольшую выборку ( $n = 16$ ), отмечались различия в размерах опухоли среди возрастных групп для 2 степени ПТОГМ ( $p = 0,044$ ). Это свидетельствует об уязвимости пожилых пациентов к ПТОГМ более высокой степени, при том же или меньшем объеме менингиомы по сравнению с более молодыми пациентами.

### **3.2.4 Факторы возникновения ПТОГМ при конвекситальных и парасагиттальных менингиомах и их прогностическое значение**

В однофакторном анализе значимыми предикторами ПТОГМ оказались возраст, размер опухоли, перитуморальный край, интенсивность сигнала опухоли на T2WI. По результатам многомерного логистического анализа установлено, что только объем менингиомы был независимым прогностическим фактором ПТОГМ у пациентов с конвекситальной и парасагиттальной менингиомой (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,05-1,35;  $p = 0,006$ ; увеличение объема менингиомы на 1 куб. см).

Наше исследование показало примерно 1,2-кратное увеличение риска ПТОГМ на 1 куб. см увеличения объема менингиомы у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Общий порог объема

менингиомы для прогнозирования возникновения ПТОГМ с высокой специфичностью и чувствительностью составлял приблизительно 14 куб. см. Когда предполагается, что менингиома представляет собой полную сферу, пациенты были более уязвимы как к возникновению, так и к более высокой степени ПТОГМ при том же или меньшем объеме менингиомы по сравнению с более молодыми пациентами [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024]. Подробная информация по исследуемым пациентам представлена в таблицах 3.2.5.1, 3.2.5.2, 3.2.5.3, .

Таблица 3.2.4.1 – Характеристика пациентов с менингиомой и с перитуморальным отеком

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Количество (%)	134 (65,4)	71 (34,6)	205	
Пол, мужчины, n (%)	27 (20,1)	17 (23,9)	44 (21,5)	0,529
Возраст, средний $\pm$ СО, лет	64,3 $\pm$ 13,3	68,5 $\pm$ 11,4	65,8 $\pm$ 12,8	0,026
Промежуток времени от диагностики до МРТ в отдаленном периоде, среднее $\pm$ СО, дней	399,8 $\pm$ 907,8	209,3 $\pm$ 604,7	333,8 $\pm$ 819,1	

Результаты исследования показали примерно 1,2-кратное увеличение риска ПТОГМ на 1 куб. см увеличения объема менингиомы у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Общий порог объема менингиомы для прогнозирования возникновения ПТОГМ с высокой специфичностью и чувствительностью составлял приблизительно 14 куб. см. Когда предполагается, что менингиома представляет собой полную сферу, пациенты были более уязвимы как к возникновению, так и к более высокой степени ПТОГМ при том же или меньшем объеме менингиомы по сравнению с



более молодыми пациентами [Shin C. et al., 2021; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором предлагается оптимальное значение предельного объема менингиомы, которое прогнозирует ПТОГМ у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами.

Таблица 3.2.4.2 – Распределение больных по градации перитуморального отека

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Градация перитуморального отека, n (%)				0,103
Градация 1	0	34 (47,9)	34 (16,6)	
Градация 2	0	16 (22,5)	16 (7,8)	
Градация 3	0	21 (29,6)	21 (10,2)	

Клинически значимым стандартом для лечения конвекситальных и парасагиттальных менингиом может быть установлена опухоль диаметром 3 см.

Таблица 3.2.4.3 – Характеристика менингиом

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Локализация менингиом, n (%)				0,697
Конвекситально	83 (61,9)	42 (59,2)	125 (61,0)	
Парасагиттально	51 (38,1)	29 (40,8)	80 (39,0)	
Объем опухоли, куб. см	5,6 ± 8,1	36,5 ± 30,5	16,3 ± 24,0	<0,001
Операция, n (%)	29 (21,6)	50 (70,4)	79 (38,5)	<0,001

Определение того, следует ли лечить небольшие или большие менингиомы стереотаксической радиохирургией или фракционированной стереотаксической лучевой терапией или хирургией, основанной на диаметре менингиомы 3 см без каких-либо конкретных справочных исследований или данных, было

выполнено по неявному согласию. Поэтому менингиома диаметром 3 см может быть установлена в качестве клинически значимого стандарта для лечения выпуклых и парасагиттальных менингиом.

Таблица 3.2.4.4 – Гистологическая классификация менингиом

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Гистология менингиом, n (%)				0,891
Градация 1 по ВОЗ	23 (17,2)	39 (54,9)	62 (30,2)	
Градация 2 и 3 по ВОЗ	6 (4,5)	11 (15,5)	17 (8,3)	
Не установлено	105 (78,4)	21 (29,6)	126 (61,5)	

Известно, что причиной ПТОГМ могут быть даже глиобластома или метастатические опухоли даже небольших размеров.

Таблица 3.2.4.5 - Гистологическая классификация менингиом среди оперированных пациентов

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Гистология менингиом, n (%)				0,891
Менинготелиальные	7 (24,1)	9 (18,0)	16 (20,3)	
Фиброзные	5 (17,2)	14 (28,0)	19 (24,1)	
Переходные	9 (31,0)	11 (22,0)	20 (25,3)	
Ангиоматозные	0	3 (6,0)	3 (3,8)	
Псаммоматозные или микроцистные	2 (6,9)	2 (4,0)	4 (5,1)	
Атипичные	6 (20,7)	10 (20,0)	16 (20,3)	
Анапластические	0	1 (2,0)	1 (1,3)	

Однако менингиомы имеют капсулу из арахноидальной мембраны и от нормальной коры головного мозга отделены в отличие от этих опухолей. Есть сообщения, что арахноидальная мембрана блокирует распространение вазогенного отека и фактора роста эндотелия/фактора проницаемости сосудов

из менингиом в белое вещество, действуя как механический и биохимический буфер.

Таблица 3.2.4.6 – Ki67 среди оперированных пациентов и интенсивность сигнала опухоли на T2WI

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Ki67 среди оперированных пациентов, n (%)				0,439
< 1%	13 (44,8)	18 (36,0)	31 (39,2)	
> 1%	16 (55,2)	32 (64,0)	48 (60,8)	
Интенсивность сигнала опухоли на T2WI, n (%)				0,001
Низкая или изоденсивная	107 (79,9)	41 (57,7)	148 (72,2)	
Высокая	27 (20,1)	30 (42,3)	57 (27,8)	

Итак, важнейшим компонентом развития ПТОГМ считается нарушение интерфейса мозг-менингиома. Результаты дополнительно указывают на конвекситальные или парасагиттальные менингиомы в виде полной сферы с диаметром около 3 см, которые возможно являются точкой отсечения при нарушениях интерфейса между мозгом и опухолью.

Таблица 3.2.4.7 – Объемные характеристики менингиом по данным МРТ изображений

Характеристика	Перитуморальный отек (-)	Перитуморальный отек (+)	Всего	P
Края опухоли, n (%)				<0,001
Гладкие	67 (50,0)	13 (18,3)	80 (39,0)	
Неправильные	67 (50,0)	58 (81,7)	125 (61,0)	
Перитуморальный ободок, n (%)				<0,001
Нет	36 (26,9)	40 (56,3)	76 (37,1)	
Есть	98 (73,1)	31 (43,7)	129 (62,9)	

Результаты одно- и многомерного логистического регрессионного анализа приведены в таблице 3.2.5.8.

Таблица 3.2.4.8 – Ассоциации между перитуморальным отеком и различными параметрами менингиом

Параметры	Унивариационный анализ		Мультивариационный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Пол				
Женщины	Референс		Референс	
Мужчины	1,25 (0,63-2,49)	0,529	2,39 (0,33-17,46)	0,390
Возраст	1,03 (1,00-1,05)	0,028	1,04 (0,98-1,11)	0,184
Объем опухоли	1,13 (1,09-1,17)	<0,001	1,19 (1,05-1,35)	0,006
Гистология				
Градация 1 по ВОЗ	Референс		Референс	
Градация 2 и 3 по ВОЗ	1,08 (0,35-3,32)	0,891	0,48 (0,04-5,56)	0,558
Интенсивность сигнала опухоли на на T2WI				
Низкая / изо	Референс		Референс	
Высокая	2,90 (1,54-5,46)	0,001	0,44 (0,05-4,05)	0,471
Края опухоли				
Гладкие	Референс		Референс	
Неправильные	4,46 (2,24-8,90)	<0,001	4,09 (0,83-20,10)	0,083
Перитуморальный ободок				
Нет	3,51 (1,92-6,43)	<0,001	2,42 (0,52-11,35)	0,261
Есть	Референс		Референс	

С другой стороны, у пожилых людей диаметр менингиомы менее 3 см был предельным значением для прогнозирования ПТОГМ в нашем исследовании. Ранее было выявлено, что арахноидальные трабекулы и грануляции состоят из коллагена типа t [Shin C. et al., 2021; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Основываясь на вышеизложенной концепции, мы ранее сообщали о клинических исследованиях, которые предполагают возможную связь между

остеопоротическим состоянием и целостностью арахноидальных трабекул, поскольку кость и арахноидальные трабекулы состоят из коллагена типа I. Следовательно, поскольку остеопороз чаще встречается с возрастом, можно предположить, что у пожилых людей может быть больше шансов ослабить целостность арахноидальных трабекул, которые составляют границу раздела мозг-менингиома, по сравнению с более молодыми пациентами. Это может увеличить вероятность нарушения опухолево-мозгового барьера, приводящего к возникновению ПТОГМ, по мере увеличения размера опухоли у пожилых пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами. Кроме того, ослабление микроструктурной целостности и уменьшение объема белого вещества у пожилых людей могут легко обеспечить прямую передачу отечных жидкостей в белое вещество. Это также может увеличить вероятность возникновения ПТОГМ или даже более поздней степени ПТОГМ у пожилых людей по сравнению с более молодыми пациентами с менингиомой.

Это исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, было проведено ретроспективное исследование с присущими ему ограничениями. Во-вторых, измерение объема опухоли посредством 3D-слайсера вполне допускаются технические погрешности. В-третьих, исследование включило в себя менингиомы конвекситальной и парасагиттальной локализации, в связи с чем результаты данного исследования нельзя применить к другим типам опухоли. В то же время это является сильной стороной данного исследования, так как посредством критериев включения устранен возможный эффект неоднородности расположения опухоли на ассоциацию размера опухоли с развитием ПТОГМ. Следует отметить, что менингиомы конвекситальной и парасагиттальной локализации представляют собой наиболее распространенные типы внутричерепных менингиом, а симптоматическое ПТОГМ является распространенным осложнением после радиохирургии при выпуклости и парасагиттальных менингиомах. Поэтому авторы склонны к мнению о том, что менингиомы конвекситального и парасагиттального

расположения позволяют клиницистам освоить основные механизмы развития ПТОГМ при менингиомах. В-четвертых, патологического подтверждения при хирургическом лечении не получили все менингиомы. В-пятых, объем опухоли 3 см в диаметре, взятый из порогового значения объема опухоли 13,953 куб. см, предполагал сферическую форму опухоли. В противном случае, прогноз развития ПТОГМ для менингиом конвекситальной локализации неправильной формы или менингиом парасагиттального расположения вместо диаметра 3 см может быть основан на пороге прямого объема опухоли. Не следует забывать о наличии других факторов развития ПТОГМ при менингиомах. К ним можно отнести расположение опухоли, гистологическое строение, гормональные рецепторы и артериальное обеспечение менингиомы [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Менингиома является наиболее частой первичной опухолью центральной нервной системы. В последние десятилетия в лечении менингиомы были достигнуты важные успехи. Хотя большинство менингиом являются доброкачественными и имеют хороший прогноз после операции, клиницисты часто сталкиваются с проблемами, когда морфология опухоли сложная или опухоль близка к жизненно важным структурам головного мозга. В настоящее время давними стратегиями лечения менингиомы являются в основном хирургия и лучевая терапия. Эффективность системной терапии, такой как химиотерапия или таргетная терапия, не была подтверждена сериями больших данных, и некоторые клинические испытания все еще продолжаются.

Менингиомы обычно удаляются в максимальной степени в соответствии с критериями Симпсона. Ключевым моментом операции является защита нормальной ткани головного мозга рядом с опухолью. Трудно полностью удалить опухоли, которые тесно прилегают к венозному синусу или сосудисто-нервным тканям основания черепа без серьезных осложнений.

Результаты хирургического лечения варьируются в зависимости от локализации и лечения менингиом. Опухоли, расположенные в медиальном

клиновидном отростке, кавернозном синусе и клиновидном отростке, имеют плохой прогноз, высокую операционную смертность, множество послеоперационных осложнений и низкое качество жизни. [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024.]

Благодаря постоянному прогрессу в хирургии основания черепа, технике анестезии, МРТ, реконструкции сосудов головного мозга и ультразвуковом исследовании, лечение менингиом и прогноз пациентов значительно улучшились. Пациентов с менингиомами следует лечить индивидуально в различных дисциплинах, режимах и стадиях, а опухоли следует удалять и контролировать в максимальной степени на основе обеспечения функции черепно-мозговых нервов и качества жизни пациентов. Стереотаксические методы, включая гамма-нож, линейный ускоритель и лучевую терапию протонным пучком, позволяют лечить менингиомы с помощью лучевой терапии, сохраняя при этом важные нервные структуры.

Эти исследования могут объяснить причины возникновения и прогрессирования опухолевых поражений головного мозга в будущем, тем самым обогатив методы лечения менингиом на всех уровнях и улучшив прогноз для пациентов [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Пороговым значением объема опухоли для прогноза развития перитуморального отека головного мозга оказалось 14 куб. см. Авторы выяснили причину клинического значения объема 3 см в диаметре. У лиц пожилого возраста с менингиомой перитуморальный отек головного мозга может встречаться чаще, чем у больных более молодого возраста. Полученные результаты могут улучшить понимание связи между размером менингиомы и развитием перитуморального отека головного мозга [Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

### **3.3 Предоперационная диагностика гистологических типов менингеальных опухолей посредством нового программного обеспечения**

Менингеальные опухоли – это новообразования с различными гистологическими проявлениями как доброкачественного, так и злокачественного типов, определяющие прогноз рецидива опухоли и ее консистенцию. Риск хирургического лечения зависит от локализации, размера и консистенции опухоли. Последовательности магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут быть использованы для выявления особенностей опухолей, но эти характеристики МРТ недостаточно хорошо изучены. В настоящем исследовании описан усовершенствованный математический алгоритм анализа данных МРТ и выделения гистологических типов опухолей менингеального отдела перед операцией [Krivoshapkin A.L. et al., 2016; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Сорок восемь пациентов перенесли хирургическое удаление менингеальной опухоли головного мозга. Всем пациентам была проведена предоперационная МРТ с 1,5-Т сканером. Один рентгенолог и 2 нейрохирурга оценивали пики гистограммы МРТ всего объема опухоли с помощью продвинутого компьютерного алгоритма.

Трое специалистов получили следующие среднее значение гистограммы вершины:  $15,99 \pm 0,23$  ( $\pm$  стандартная ошибка среднего значения [ $\pm$ sem]) для менинготелиоматозной менингиомы;  $21,24 \pm 0,3$  ( $\pm$ sem) для фибропластической менингиомы;  $19,0 \pm 0,28$  ( $\pm$ sem) для переходной менингиомы;  $10,7 \pm 0,27$  ( $\pm$ sem) для атипичной, анапластической менингиомы,  $11,03 \pm 0,51$  ( $\pm$ sem) для первичных внутричерепных фибросарком и  $25,72 \pm 0,29$  ( $\pm$ sem) для менингеальной гемангиоперицитомы. Односторонний анализ дисперсионного теста доказал разницу между средними группами:  $F = 70,138$ ,  $P < 0,01$ . Тест Тьюки и тест Геймса-Хауэлла показали, что разница между группами опухолей была значительной. Среднее отклонение индекса согласия между специалистами составило  $0,98 \pm 0,007$  ( $\pm$ sem).



Усовершенствованный алгоритм доказал высокую специфичность, чувствительность и межоператорную повторяемость.

Менингиомы являются доброкачественными опухолями, растущими из паутинной оболочки, покрывающей головной мозг. По данным статистического отчета Центрального регистра опухолей головного мозга США, менингиома является наиболее частой гистологически диагностируемой опухолью, ее доля составляет 35,5% среди опухолей центральной нервной системы. При симптоматических менингиомах рекомендуется полное хирургическое удаление. Для тотальной резекции менингиомы с минимальным риском неврологического дефицита после операции наиболее важными факторами являются консистенция, размер и локализация, подтип опухоли. Фибропластические менингиомы с большей вероятностью являются опухолями твердой консистенции. Высокий риск дефицита черепных нервов после операции на петрокливалльных менингиомах зависит от фиброзной консистенции опухоли. Таким образом, предоперационная спецификация подтипа и консистенции менингиомы может повлиять на хирургическую стратегию. В нескольких исследованиях было показано, что различные последовательности магнитно-резонансной томографии используются в качестве предикторов консистенции менингиомы от других менингеальных опухолей. По МРТ-характеристикам доброкачественные менингиомы трудно дифференцировать от менингеальных гемангиоперицитом (МГП) и первичных интракраниальных фибросарком (ПФС), которые имитируют атипичные и анапластические менингиомы и существенно не отличаются от них. В настоящем исследовании описан новый математический алгоритм предоперационного анализа данных МРТ для объективной дифференцировки гистологических типов менингеальных опухолей и их анаплазии [Krivoshapkin A.L. et al., 2016; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации 1964 года и последующих поправок к ней. Это

исследование было одобрено местным институциональным наблюдательным советом. Все экспериментальные протоколы в данной статье были одобрены этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета.

База данных состоит из 48 пациентов с менингеальными опухолями. Сорок семь пациентов находились на лечении в нейрохирургических отделениях железнодорожной клинической больницы и Ошской межобластной объединенной клинической больницы с 2014 по 2024 год. Один пациент (№4) перенес удаление менингиомы в другой больнице и был направлен в наше амбулаторное отделение. Во всех случаях проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование опухолевых тканей. Была использована классификация опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2007 года.

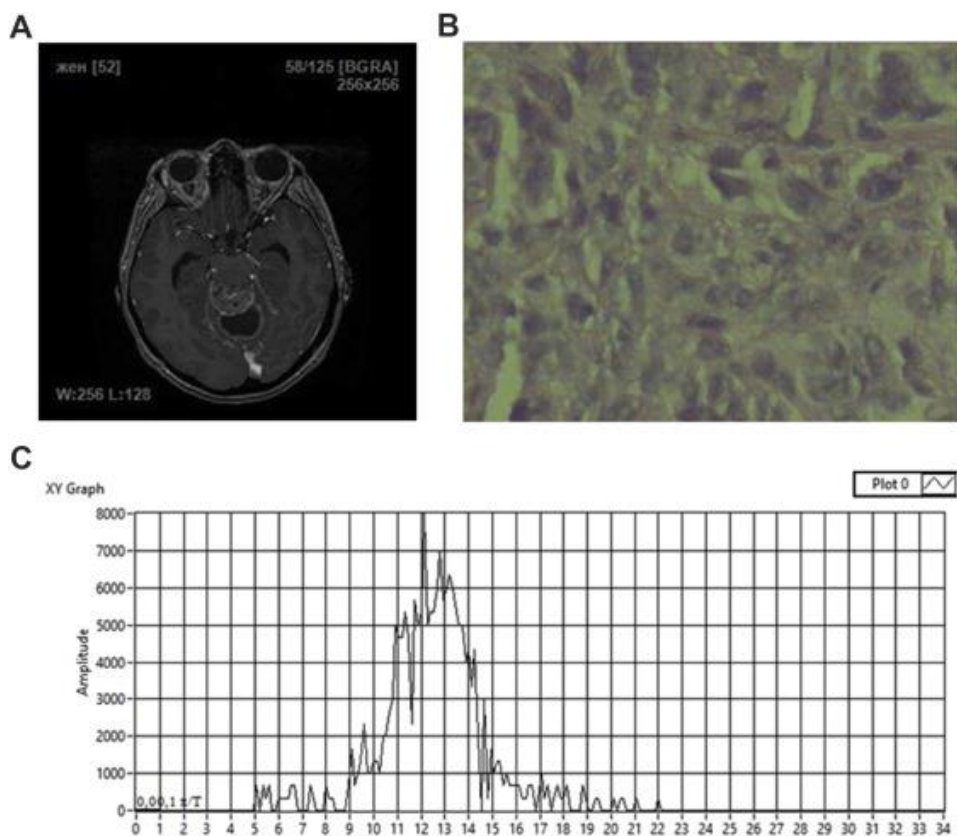


Рисунок 3.3.1 – Компьютерная обработка данных опухоли для выявления степени злокачественности.

Всем пациентам была проведена МРТ с 1,5-Т сканером. Суждение было двояким. Один рентгенолог (специалист 1) и 2 нейрохирурга (специалисты 2 и 3) оценивали МРТ 48 пациентов с помощью нового компьютерного алгоритма самостоятельно, без доступа к патологическим отчетам.

В нашей серии пациентов с менингеальными опухолями мы выбрали всех пациентов с PIFs, НРС и атипичными/анапластическими менингиомами. Затем мы случайным образом добавили случаи с доброкачественными менингиомами, чтобы получить достаточное количество пациентов в каждой группе для статистического анализа. Критерии включения включали тонкую осевую толщину среза T1-взвешенных изображений с контрастом в протокол МРТ-исследования [Krivoshapkin A.L. et al., 2016; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

### **3.3.1 Протокол исследования МРТ**

Сверхпроводящая МРТ GE Signa 1.5-Т (GE Healthcare, Little Chal - font, Великобритания) выполнялась с применением стандартной головной катушки толщиной 5 мм и расстоянием между слоями 1,5 мм, получая спин-эхо T1-взвешенное изображение (время повторения [TR], 400-500 миллисекунд; время эха [TE], 15-30 миллисекунд) и быстрое спин-эхо T2-взвешенное изображение (TR, 3000-4500 миллисекунд; TE, 70-120 миллисекунд). Контрастное вещество пента-уксусной кислоты диэтилентриамин гадолиния принималось в дозе 0,1 ммоль/кг; скорость инъекции-3 мл/с, параметр сканирования-T1-взвешенная визуализация (TR, 30 миллисекунд; TE, 9 миллисекунд, толщина среза 1,5 мм; поле зрения 250 мм<sup>2</sup>; матрица 256 x 256) [Krivoshapkin A.L. et al., 2016; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024] .

### **3.3.2 Компьютерный алгоритм и статистический анализ**

Изображения, получаемые МРТ-сканерами, обычно серые, с интенсивностью в диапазоне 0-255. В нашем исследовании мы сгенерировали гистограмму всего объема опухоли, чтобы обнаружить максимальный сигнал

интенсивности МРТ. Полный объем опухоли определяли методом полуавтоматической сегментации. Специалист определил увеличивающуюся часть опухоли, вручную очертив ее трекболом на изображении. Затем наш компьютерный алгоритм сгенерировал весь объем опухоли. Перед математическим расчетом интенсивность пикселей в области опухоли была нормализована к среднему цвету опухоли. Интактная мозговая ткань (коэффициент 1) в противоположном полушарии, без учета конкретного расположения, включающего как белое, так и серое вещество мозга с площадью около  $6 \text{ см}^2$  (синяя линия). Для создания компьютерного алгоритма нами также использован коэффициент 2, который был рассчитан с учетом средней окраски мозговой ткани из нашей базы данных 48 пациентов с менингеальными опухолями. Поэтому мы могли бы сравнить данные МРТ респондентов (рисунок 3.3.2).

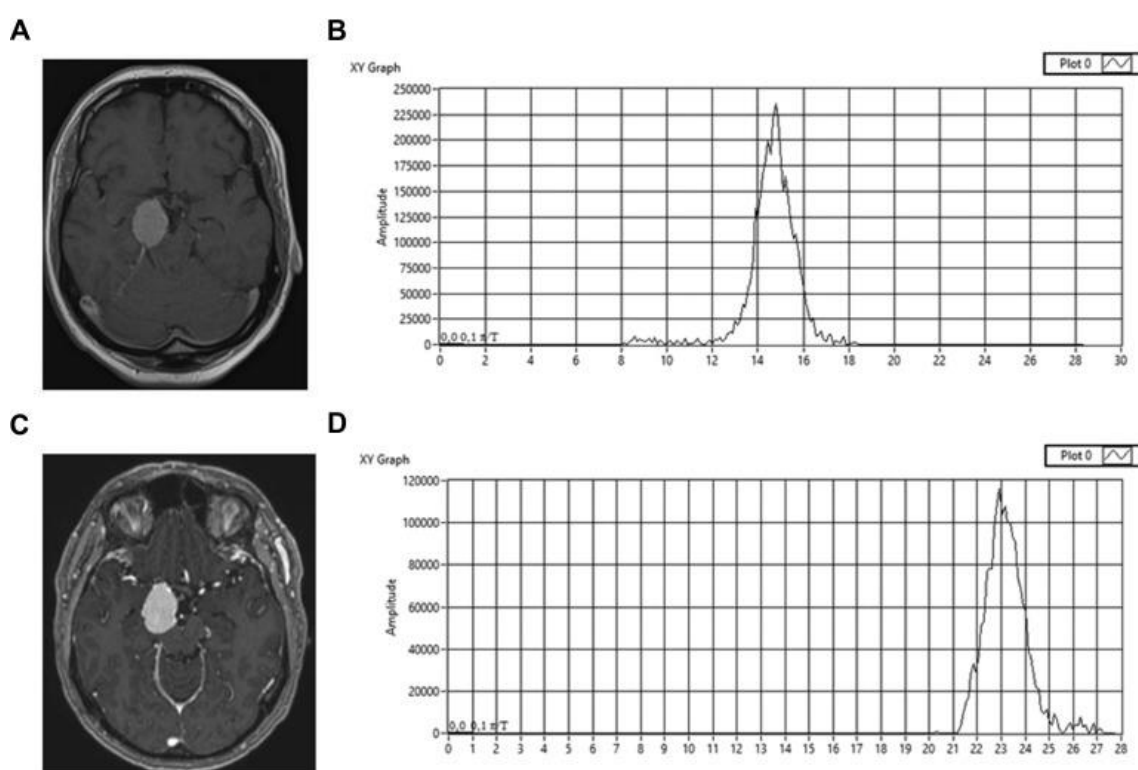


Рисунок 3.3.2 – Математическое моделирование гистологического строения менингиомы.

Затем пики гистограммы коррелировали с гистологическими типами опухолей. Этот анализ был полуавтоматическим. Три специалиста загрузили в

компьютерную программу DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) файлы постконтрастных T1-взвешенных осевых МРТ-последовательностей мозга. Затем они выбрали целевую область и неповрежденную область мозговой ткани. Программа автоматически сгенерировала гистограмму. Пиковые значения были зафиксированы в отчетном документе. После этого пациенты были распределены на группы в соответствии с гистологическим типом опухоли. Оценивали межкратерное согласие коэффициента Коэна к между пиками гистограммы и гистологическими типами опухолей [Krivoshapkin A.L. et al., 2016].

Количественные переменные выражались в виде средних значений ( $\pm$  стандартная ошибка среднего [SEM]). Группы были протестированы на однородность вариантов. Затем был проведен односторонний дисперсионный анализ для изучения взаимодействия между группами. Поскольку у нас было более 2 групп, было важно определить, отличаются ли они друг от друга. Для сравнения средних значений между группами мы использовали специальные тесты, такие как тест Тьюки и тест Геймса-Хауэлла. Для сравнения межоператорной надежности результатов алгоритма мы использовали следующий индекс согласия (ИИ):

HP1 - HP2

AI = 1 — t n~

(HP1 + HP2) =2,

где HP1-пик гистограммы, полученный первым оператором, а HP2-пик гистограммы, полученный вторым оператором. Результаты, полученные 3 различными операторами, сравнивались попарно (1-2, 2-3, 3-1 операторы соответственно). Статистическая значимость была установлена при значении вероятности менее 0,05.

Гистологические типы среди 48 изученных менингеальных опухолей следующие: 34 пациента имели доброкачественные гистологические подтипы (I степень): 12 пациентов имели менинготелиоматозные подтипов, 12

фибробластических подтипов и 10 переходных подтипов. У одного пациента были атипичные (II степень), у 3 пациентов - анапластические (III степень) и у 1 пациента-рабдоидные (III степень) подтипы менингиомы соответственно. Шесть пациентов имели менингеальные высокопроизводительных вычислений, а 3 ФОП. Три специалиста получили следующие средние значения пиков гистограммы: 15,99 и 0,23 (iSEM) для менинготелиоматозных менингиом; 21,24 и 0,3 (iSEM) для фибробластических менингиом; 19,0 и 0,28 (iSEM) для переходных менингиом; 10,7 и 0,27 (iSEM) для нетипичных/сред. / палочковидных менингиом, 11,03 и 0,51 (iSEM) для ФОП и 25,72 и 0,29 (iSEM) для высокопроизводительных вычислений (рисунок 3.3.2.1).

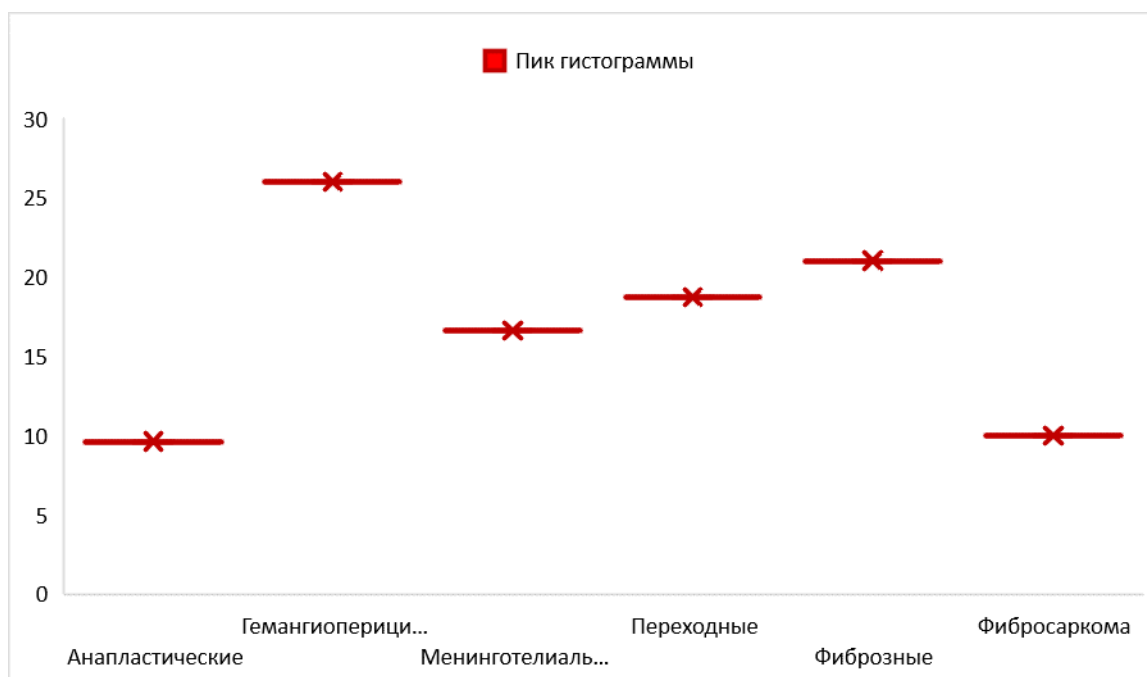


Рисунок 3.3.2.1 – Пики гистограмм по гистологическим типам менингиом.

Тест Левена показал однородность вариантов между группами ( $P > 0,05$ ). Односторонний анализ дисперсионного теста доказал разницу между средними группами ( $F = 70,138$ ;  $P < 0,01$ ). Тест Тьюки и тест Геймса-Хауэлла показали, что разница между группами опухолей была значительной. Однако злокачественная (II-III степени) менингиома имела сходный пиковый уровень гистограммы PIF (Tukey I-J = 0,36,  $P = 1$ ).

Используя компьютерный алгоритм, не было никакой разницы во мнении экспертов о типах опухолей. Среднее значение AI составило 0,98 и 0,007 (iSEM). Максимальные отклонения пиковых значений гистограммы составили 0,4 при 100% консенсусе по гистологическому типу и подтипу опухолей.

Чувствительность алгоритма к 4 группам менингеальных опухолей, 1) менинготелиоматозным, 2) фибробластическим подтипам менингиомы, 3) атипичным/анапластическим менингиомам вместе с ПИФС и 4) ГПК, составила 94,59%. Коэффициент Коэна составил 0,926 (взвешенный  $\kappa = 0,95$ ; стандартная ошибка 0,032). Пик гистограммы переходных подтипов менингиом смещался в сторону либо менинготелиоматозного, либо фибробластического подтипа в зависимости от преобладания компонентов. Разница в чувствительности и специфичности между ГПК и доброкачественной менингиомой составила 100%, а также между ПИФС, ГПК и менингиомой (рисунок 3.3.2.2).

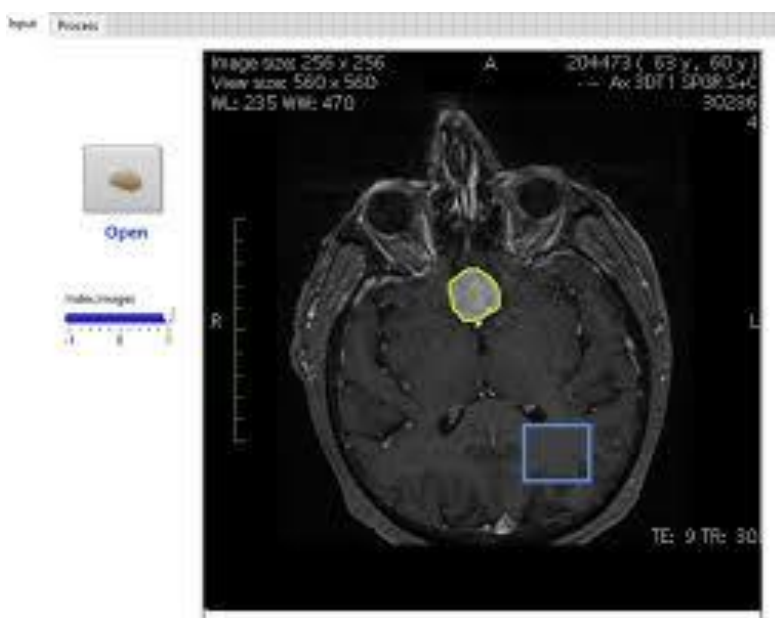


Рисунок 3.3.2.2 – Гистограммы менингиомы для уточнения подтипа опухоли.

Согласно хирургическому отчету из другой больницы, пациенту была проведена деваскуляризация опухоли и ее частичное удаление. Мы проанализировали 2 МРТ-изображения: первое - до операции; второе - после операции. Во-вторых, 5 лет спустя. Гистологический анализ показал

менинготелиоматозный подтип менингиомы и совпал с предоперационными результатами нашей программной оценки. Пять лет спустя у пациента не было никакого неврологического ухудшения и опухоль не показала никакого роста во время МРТ. Никаких признаков повторного вскрытия не было. Через пять лет после операции гистограмма опухоли сместилась на подтипы фибробластической менингиомы [Krivoshapkin A.L. et al., 2016].

В настоящее время хирургическое лечение, радиохирurgia и эмболизация составляют основу современной мультимодальной тактики в лечении менингиом. Эмболизация перед операцией позволяет снизить интраоперационную кровопотерю, в то же время она размягчает саму опухоль. Одним из новых перспективных терапевтических методов при менингиомах может быть окончательная эмболизация для больных, исключением при этом являются больные в тяжелом состоянии, старые пациенты, больные с хирургически недоступными опухолями. Результаты исследований по предоперационной эмболизации показали, что при этом достигается хороший контроль опухоли без хирургического вмешательства. Потенциальными рисками при выполнении данного метода лечения являются геморрагические, ишемические осложнения и неправильный диагноз, основанный на анализе изображений. Атипичные и анапластические подтипы менингиом, патологические сосуды с тонкой стенкой и предшествующие кровоизлияния являются предикторами высокого риска перипроцедуральных геморрагических осложнений. Консистенция опухоли, гистологические типы, локализация и размер являются основными факторами предоперационного планирования и хирургического исхода. Опухоли твердой консистенции и локализации в основании черепа, включающие круг сосудов Виллиса и черепные нервы, являются наиболее трудными для хирургического удаления. Поэтому предоперационная оценка типа опухоли имеет важное значение для выбора варианта лечения и улучшения исхода у пациентов с менингеальными опухолями [Krivoshapkin A.L. et al., 2016].



Сигнал интенсивности опухоли последовательностей МРТ с T1, T2, восстановлением ослабленной жидкостью инверсии и визуализацией протонной плотности может дать информацию о консистенции внутричерепных менингиом. Недавно было сообщено, что сигнал гиперинтенсивности на T2-взвешенной визуализации определяет больше сосудистых менингиом с мягкой консистенцией. Они часто относятся к ангиобластному подтипу. Однако гипоинтенсивные опухоли на T2-взвешенной визуализации имеют тенденцию быть более плотными и относятся к переходным или фибробластическим подтипам.

По различию архитектуры тканей и диффузии молекул воды могут отличаться различные подтипы менингиом. Лишь использование более продвинутых последовательностей МРТ, к которым относятся диффузионно-взвешенная визуализация, диффузионно-тензорная визуализация с картами средней диффузии и картами фракционной анизотропии (ФА) могут обнаруживаться данные характеристики. На картах ФА изоинтенсивный сигнал, на картах средней диффузии и гиперинтенсивный сигнал могут ассоциироваться с менингиомой твердой консистенции. Однако ассоциации с мягкой менингиомой имеют кальцифицированные менингиомы, для которых характерны гипоинтенсивный сигнал низкого значения ФА. Внутриопухолевое микроскопическое движение воды при атипичных менингиомах на диффузионной тензорной визуализации менее организовано в сравнении с классическими менингиомами. Атипичные и фибробластические менингиомы по сравнению с другими подтипами менингиом показывают значительно более высокие средние значения ФА. Хотя при этом все же трудно дифференцировать фибробластические менингиомы от других доброкачественных опухолей.

Недавно было создано новое программное обеспечение для автоматизированной обработки МРТ-изображений. Jenu et al. разработали свое программное обеспечение визуализации после частичной резекции опухоли

(2015, объем опухоли = 6,5 см<sup>3</sup>). T1-взвешенных последовательностей показывает рентгеноконтрастную массу.

Для цифрового удаления изображений скальпа и классификации мозговой ткани (серого и белого вещества) на МРТ, что было успешно достигнуто без какого-либо атласа мозга. Это программное обеспечение основано на построении и анализе гистограмм. В настоящем исследовании мы продемонстрировали, что продвинутый математический алгоритм может автоматически генерировать гистограмму из области опухоли на МРТ. Это позволяет с высокой точностью прогнозировать гистологические типы менингеальных опухолей до операции. Чувствительность к 4 группам менингеальных опухолей (менинготелиоматозные, фибробластические подтипы менигиомы, атипичные/анапластические менигиомы вместе с ПИФС и ГПК) высока [Krivoshapkin A.L. et al., 2016].

Еще одним направлением в современной научной оценке консистенции опухоли головного мозга является магнитно-резонансная эластография (МРЭ). МРЭ - это метод, который позволяет количественно определять жесткость тканей неинвазивным способом. В исследовании менигиом Murphy et al. сообщили, что дооперационная оценка жесткости опухоли посредством МРЭ и хирургическая оценка были сходными. В то же время, этот способ имеет ограничения в связи с относительно низким разрешением и не может быть использован при небольших опухолях.

Важно не только различать гистологические подтипы менигиом до операции, но и дифференцировать доброкачественные менигиомы от ГПК и сарком. Однако это трудно сделать по рентгенологическим данным. В 15 случаях НРС Liu et al. показывают, что значение минимального кажущегося коэффициента диффузии различно для НРС и менигиомы с чувствительностью 88,9% и специфичностью 82,4%. С другой стороны, Liu et al. у 38 пациентов пришли к выводу, что нет существенной разницы в минимальных значениях кажущегося коэффициента диффузии между

ангиоматозной менингиомой и МГП. Предложенный нами алгоритм позволяет легко отличать злокачественные менингеальные опухоли от доброкачественных подтипов как с высокой чувствительностью, так и со специфичностью.

В случае частично удаленной опухоли наше программное обеспечение демонстрирует, что менингиома, подвергнутая деваскуляризации во время операции, может демонстрировать сдвиг пика гистограммы в другой гистологический подтип опухоли после операции. Сообщалось, что менинготелиоматозные, фибробластические и переходные менингиомы образуют гистологический континуум. Поэтому критерии диагностики этих подтипов часто субъективны и четкое разграничение не всегда возможно. Мы задаемся вопросом, может ли индуцированная ишемия при хирургическом вмешательстве или эндоваскулярная эмболизация вызвать переход от одного подтипа менингиомы к другому и подавить рост опухоли. Это может объяснить лечебный эффект эндоваскулярной эмболизации менингиомы у некоторых пациентов [Krivoshapkin A.L. et al., 2016].

Таким образом, усовершенствованный автоматический математический алгоритм оказался эффективным программным интерфейсом для предоперационной верификации типа опухоли. Этот алгоритм демонстрирует высокую повторяемость, воспроизводимость, специфичность и чувствительность. Дальнейшее исследование оправдано привлечением большего числа пациентов и различных типов высокополевых МРТ-сканеров.

## РЕЗЮМЕ

Итак, в диагностике интракраниальных менингиом тщательный неврологический осмотр, церебральная ангиография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография составляют основу комплексного диагностического исследования.

Точный топический диагноз при интракраниальных менингиомах в большинстве случаев может быть достигнут использованием данного комплекса диагностики.

Неврологическое обследование в связи с малой информативностью классического способа должно дополняться параклиническими диагностическими методами топической диагностики, включая магнитно-резонансную томографию.

Применение в практике диагностического комплекса позволило проводить успешное нейрохирургическое лечение больных с интракраниальными менингиомами.

## ГЛАВА 4

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ВНУТРИЧЕРЕПНЫМИ МЕНИНГИОМАМИ

#### 4.1 Предоперационная эмболизация внутричерепных менингиом

Хотя среди нейрохирургов существуют противоречивые мнения относительно ценности предоперационной эмболизации менингиом, в настоящее время это стандартная процедура для уменьшения кровопотери во время операции. Эффективность эмболизации зависит от достижения суперселективной катетеризации поддерживающих сосудов и наиболее дистальной загрузки сосудистого русла эмболическим материалом. Наиболее часто применяемый эмболизирующий агент представляет собой частицы поливинилового спирта (ПВС) массой от 150 до 300 мкм, но была описана эмболизация другими материалами, такими как желатиновые шарики, лиофилизированная твердая мозговая оболочка, н-бутилцианакрилат, силистические сферы и жидкий материал. В то время как ангиография часто показывает полную деваскуляризацию после эмболизации этими материалами, контрастная МР-томография и интраоперационные и гистологические результаты, как правило, не подтверждают некроз опухоли. Поэтому метод эмболизации был усовершенствован за счет использования частиц меньшего размера (50-150 мкм), что привело к более дистальной эмболизации капилляров. Хотя этот метод действительно вызывает некроз, он имеет недостаток, заключающийся в том, что он отнимает больше времени, поскольку инъекция частиц от 150 до 300 мкм должна быть довольно медленной, чтобы избежать опасного рефлюкса [Probst E.N. et al., 1999; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Для достижения максимальной дистальной нагрузки сосудистого русла без недостатков, связанных с использованием частиц ПВС, мы использовали

приготовление фибринового клея (Tissucol Duo S, Immuno, Гейдельберг). Этот тип клея широко используется в различных хирургических специальностях для герметизации тканей и обеспечения гемостаза. Риск передачи инфекции остается низким, так как доноры регулярно проходят тестирование на аланинаминотрансферазу и на маркеры вирусной инфекции. Аллергические реакции редки, но могут возникать. Недавно была выявлена подгруппа пациентов, у которых после местного применения апротинина развились специфические к апротинину антитела. Мы сообщаем о рентгенологических, клинических и гистопатологических результатах серии из 80 пациентов, у которых для предоперационной эмболизации внутричерепных менингиом использовался препарат фибринового клея.

Дооперационная эмболизация с эбринозом была выполнена у 80 пациентов с менингиомой, пятьдесят четыре пациента были мужчины, 26 пациентов были женщины; средний возраст пациентов с менингиомой был 53 года (колебание от 16 до 83 лет).

Пациенты, представленные широким спектром нейроионных расстройств, с очаговым неврологическим дефицитом, судорогами, являются наиболее распространенными. Пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) и/или МРТ, после чего предполагался диагноз менингиомы.

В соответствии с рекомендациями по применению преоперативной эмболизации мы применили методы обогащения и другие для приготовления смеси компонентов с учетом следующих критериев: 1) может непрерывно вводиться через 165-сантиметровый микрометр при 37°C; 2) не будет слишком быстро осаждаться внутри микрометра или проксимального сосуда; 3) должен быть рентгеноконтрастным для контроля инъекции; 4) должен производить повторное введение для контрастирования в течение 3-4 дней [Probst E.N. et al., 1999; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Мы использовали смесь с 2 мл белка фибрина (Tissucol Duo S, Иммуно) (100 мн/мл), для иммуноферментного анализа, 1 мл апротинина (Trasylol, Bayer,

Леверкузен) (20 000 КИЕ/мл). Два литра этого раствора помещали в шприц с двойной функцией (Dupioject, Immuno, Heidelberg), из которых другая половина содержала 2 мл смеси с 1 мл тромбина (500 МЕ/мл) и 3 мл Ultravist (Шеринг, Берлин) (370 мг Дж/мл, 5,88 мг  $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}/\text{мл}$ ). Смесь Ultravist и  $\text{CaCl}_2$  была подготовлена фармацевтами заранее. Концентрация фибрина в шприце достигала до 33,25 мг/мл. Концентрированный фибриноген гуминовой кислоты образуется путем добавления тромбина гуминовой кислоты и хлорида натрия. Для поддержания смеси в растворе используется фибринолитический компонент апротинин (бычий). Используя двойной шприц, материал можно непрерывно вводить через микротетер Trecker 18 (рисунок 4.1).

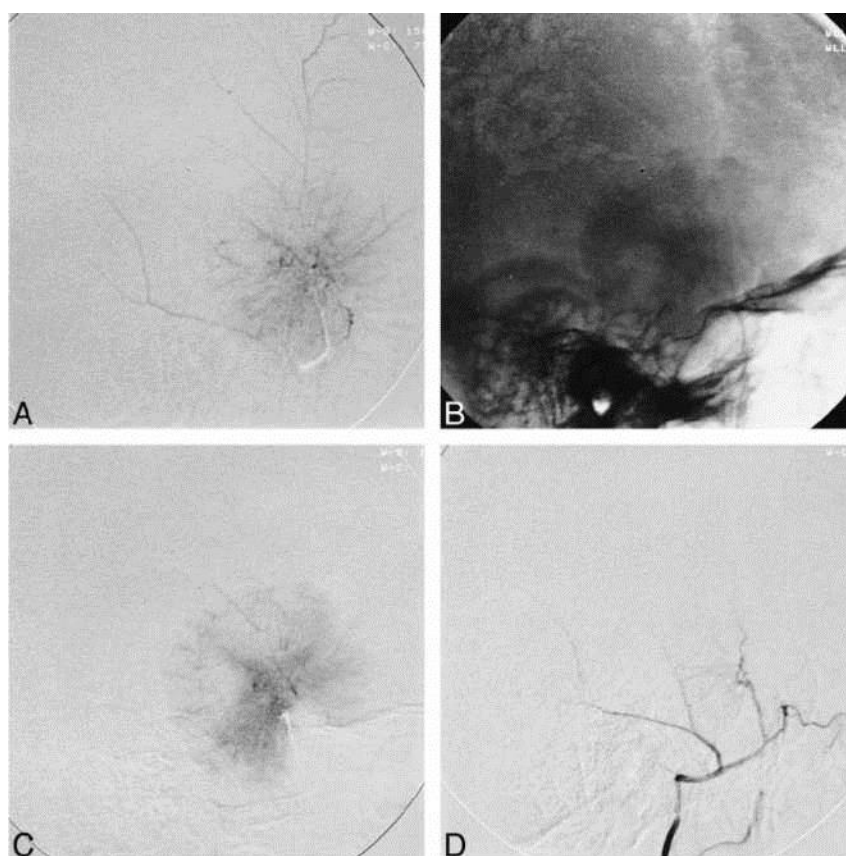


Рисунок 4.1 - Случай 42: 40-летняя женщина с менингиомой крыла клиновидной кости. А и В. Боковые виды сосудисто-артериального кровоснабжения опухоли показывают, что основной питающей артерией является средняя менингеальная артерия с правой стороны. С и D. Капиллярная фаза (вид сбоку) показывает прогрессирование эмболизации фибриновым клеем.

Всем 80 больным была проведена диагностическая ангиография с помощью стандартного трансфеморального метода Сельдингера, в частности, с помощью 6F проводника-катетера и цифровой субтракционной ангиографии. Катетер непрерывно промывали раствором 5000 МЕ гепарина/500 мл хлорида натрия. Затем была произведена предварительная эмболизация с помощью системы микрокатетера Trecker 18. Данный катетер устанавливался в основной питающей артерии, которая, в большинстве случаев, исходила из наружной сонной артерии. Не было провокационного тестирования до эмболизации, поэтому риск осложнений после эмболизации ветвей наружной сонной артерии очень низок (рисунок 4.2).

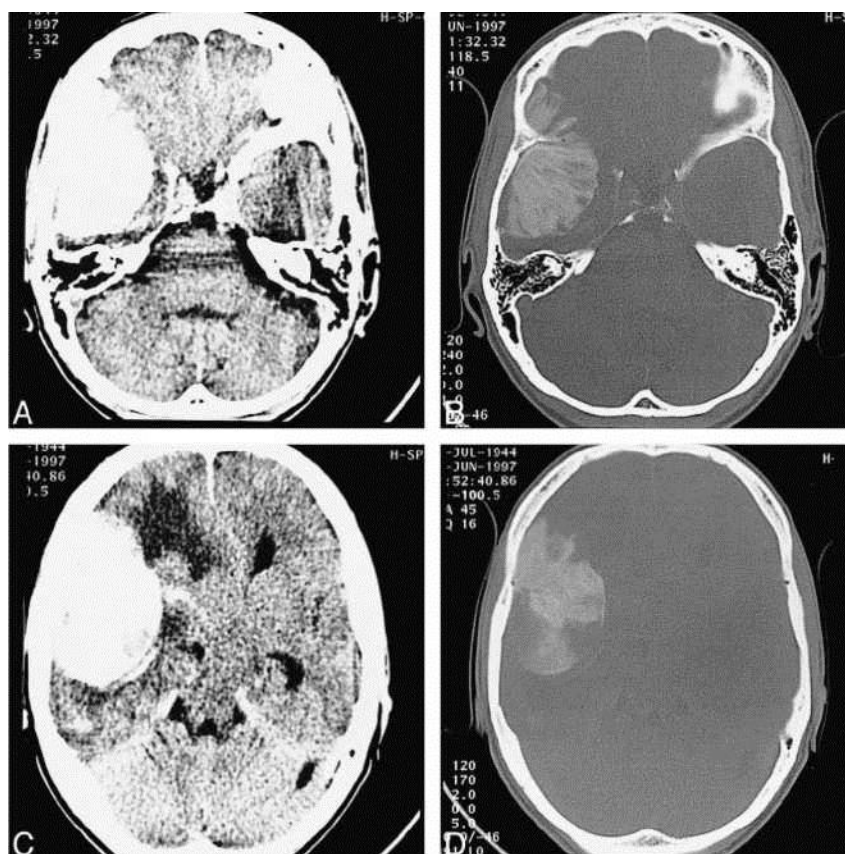


Рисунок 4.2 - Компьютерная томография того же пациента, что и на рисунке 2, после эмболизации ядра опухоли, питаемого средней менингеальной артерией. Значительная гиперплотность, вызванная фибриновым клеем, равномерно распределяется в этой зоне подачи. Меньшая гиперплотность, вызванная только контрастным веществом, наблюдается в неэмболизированных областях.



В начале процедуры эмболизации пациент должен быть хорошо виден под рентгеноскопией, когда ему вводят контраст. При прерывистых болюсных инъекциях контролировалось непрерывное уменьшение притока в опухоль. Постэмболизационные снимки опухоли были обнаружены с помощью терапевтического катетера на месте, а затем с помощью диагностического катетера в проксимальном отделе наружной сонной артерии.

Во всех случаях фибриновый клей использовался как единственный компонент, даже для опухолей больших размеров нам потребовалось не более 6 мл. Хирургические вмешательства выполнялись во всех случаях в течение 6 дней, за исключением одного пациента.

Все больные подвергались КТ исследованию немедленно после эмболизации, чтобы увидеть расширенные эмболизированные сосуды внутри опухоли. У девяти пациентов произведено МРТ исследование.

У 65 пациентов опухоль располагалась супратенториально, а у 15 она была обнаружена субтенториально. Среди пациентов с супратенториальной опухолью у 38 была конвекситальная менигиома диаметром более 5 см. У девятнадцати пациентов была менигиома латерального клиновидного крыла, преимущественно питаемая средней менингеальной артерией; пять были расположены в парасагиттальной и/или в области серповидной связки, частично или полностью перекрывая верхний сагиттальный синус. Менигиома располагалась в средней черепной ямке в одном случае, в тенториуме - в двух других случаях [Probst E.N. et al., 1999; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Анализ локализации субтенториальных менигиом показал, что в большом затылочном отверстии они были обнаружены у 8 больных, в мостомозжечковом углу – у трех и четыре случая - в задней черепной ямке. Среди супра-тенториальных менигиом основным артериальным питателем была средняя менингеальная артерия. В некоторых случаях также наблюдался вклад восходящей глоточной, височно-затылочной, поверхностной височной, наружной затылочной, верхнечелюстной или добавочной менингеальной

артерии. Среди инфратенториальных опухолей основными питающими сосудами были средние менингеальные и восходящие глоточные артерии.

Большая часть времени, затраченная на процедуру эмболизации, была посвящена суперселективной катетеризации; сама инъекция фибринового клея была завершена в течение нескольких минут, включая контрольные исследования после эмболизации.

При гистологическом исследовании, которое проводилось для каждой удаленной хирургическим путем опухоли, первые признаки некроза были очевидны на следующий день после эмболизации (рисунок 4.3). Поскольку фибриновый клей нельзя увидеть гистологически, его присутствие может привести к диагностической путанице с точки зрения классификации менингиом [Probst E.N. et al., 1999; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024] .

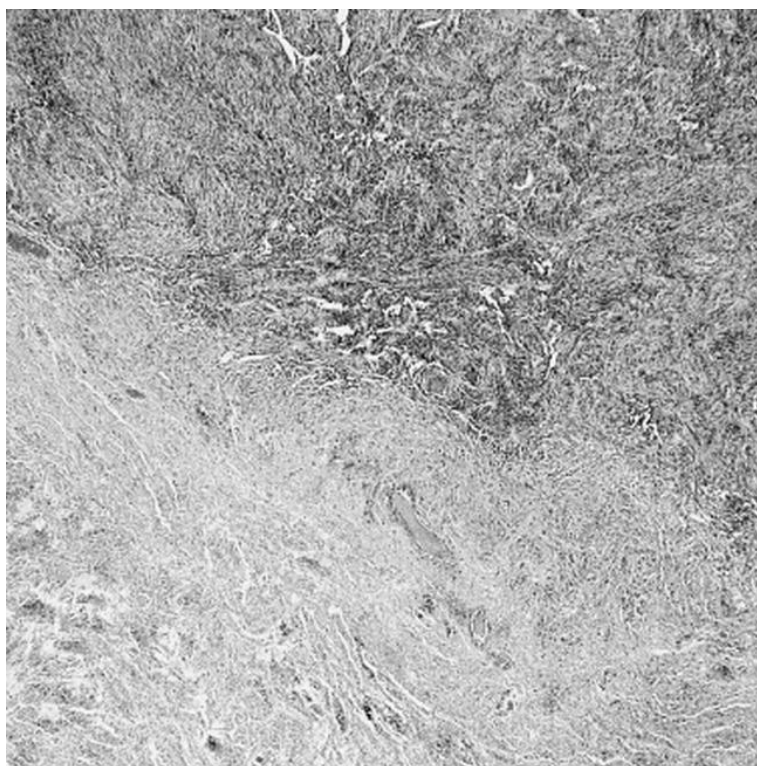


Рисунок 4.3 - Гистологический образец показывает четкую границу между некротическими менингеальными (внизу справа) и жизненно важными арахноидальными (вверху слева) зонами кровоснабжения после эмболизации (гематоксилин-эозин, первоначальное увеличение  $\times 40$ )

Некроз считается отличительным признаком анаплазии и как таковой оправдывает выделение III класс ВОЗ, что также подразумевает необходимость

рассмотрения вопроса о лучевой терапии или химиотерапии. В этой серии были разработаны некоторые подсказки, такие как синхронное время некроза в действительно анапластических опухолях. Кроме того, индекс маркировки Ki67, прилегающий к эмболическому некрозу, выше, чем в еще жизненно важных тканях, что также отличается от обычных анапластических менингиом.

Влияние эмболизации на хирургическую процедуру было неоднозначным. В целом, области, которые показали усиление контраста на компьютерной томографии после эмболизации, указывающие на то, что фибриновый клей попал в паренхиму опухоли, были признаны некротическими и могли быть удалены путем отсасывания, что позволило достичь быстрой внутренней декомпрессии. Поскольку такая декомпрессия облегчает рассечение менингиомы вдали от часто отекающего головного мозга, это благоприятный эффект. Особенно при очень сложных опухолях, это альтернатива режущей петли, которая может оставлять кровоточащие поверхности, иногда приводя к значительной потере крови. Этот некротизирующий эффект, однако однозначно полезен только до тех пор, пока некротические участки находятся в центральной части менингиомы. В тех случаях, когда большие участки опухоли становились некротическими и поражались целые участки опухоли, включая поверхность опухоли, плоскость разреза между менингиомой и окружающим мозгом становилась нечеткой, что затрудняло удаление, теоретически увеличивая возможность повреждения неповрежденных тканей, подверженных риску [Probst E.N. et al., 1999; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024]. Это однако было исключением, имевшим место только в четырех случаях, без вреда для пациента.

Легкая головная боль во время процедуры эмболизации наблюдалась у всех пациентов; раскалывающая головная боль и тошнота, вероятно, вызванные отеком и требующие симптоматического лечения, наблюдались у четырех пациентов. Все пациенты получали дексаметазон по 4 мг каждые 8 часов.

Эмболизация ни в коем случае не повлияла на ранее существовавшие клинические симптомы. У двух пациентов были осложнения, связанные с процедурой, которые привели к неврологическому дефициту. У одного из них (случай 76), пациента с петроклиивальной менингиомой, сразу после процедуры был неполный парез лицевого нерва; однако восстановление было полным через 1 год после эмболизации и операции. Другой пациент (случай 8), 41-летний мужчина с теменной менингиомой, питаемой преимущественно средней менингеальной артерией, испытал гипестезию в сенсорной области третьего тройничного нерва сразу после эмболизации, которая сохранялась 1 год спустя.

Среди 15 инфратенториальных опухолей восемь были обнаружены на скате (рисунок 4.4).

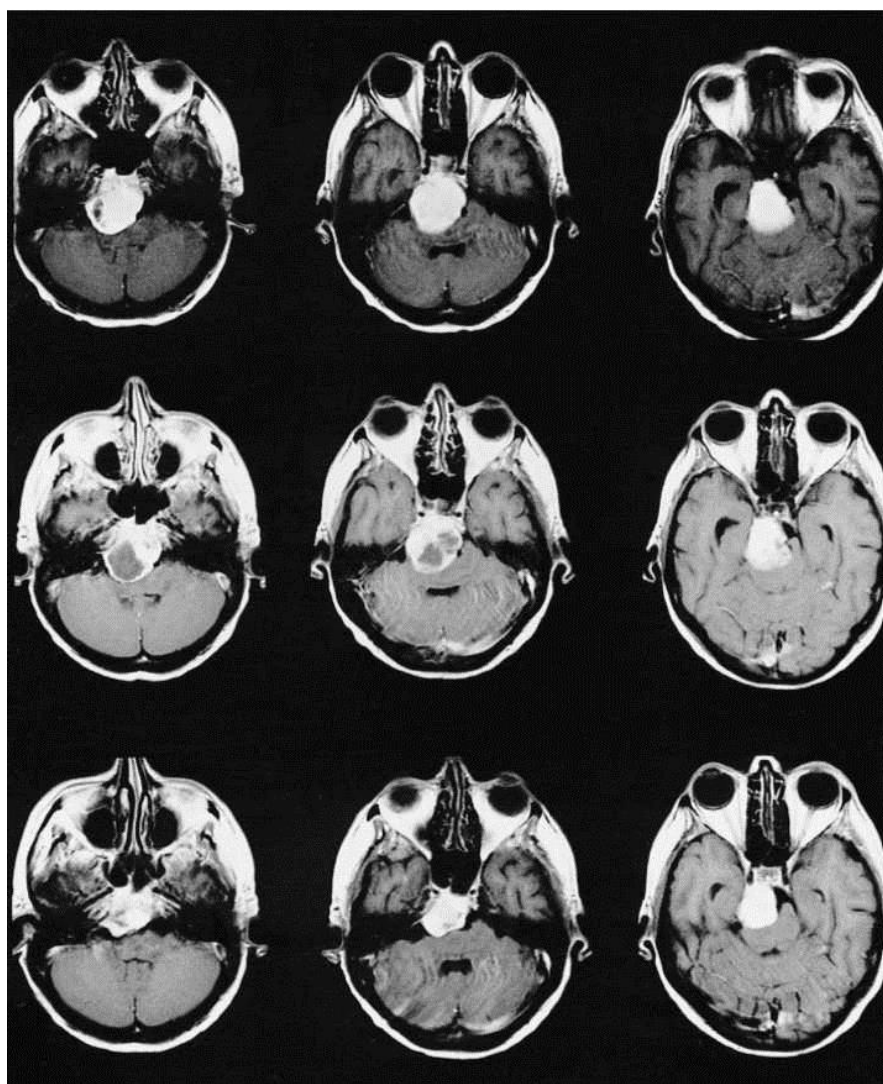


Рисунок 4.4 - Взвешенные по T1 аксиальные МР-изображения менингиомы кливуса, полученные после введения контрастного вещества. Верхний ряд,

изображения, полученные до эмболизации, показывают, что опухоль смещает штифты и сдавливает четвертый желудочек с правой стороны. Средний ряд, через 4 дня после эмболизации менингиомы, видны обширные некротические участки, особенно в роstralной и дорсальной частях опухоли. Нижний ряд, 5 месяцев спустя, опухоль значительно уменьшается в размерах. Некротические участки рассасываются, а сдавление моста и четвертого желудочка едва заметно.

У одного из этих пациентов (случай 46), страдающего цефалгией, головокружением и ощущением покалывания во втором и третьем тройничных нервах с правой стороны, опухоль сместила мост и сдавила четвертый желудочек (рисунок 4.5).

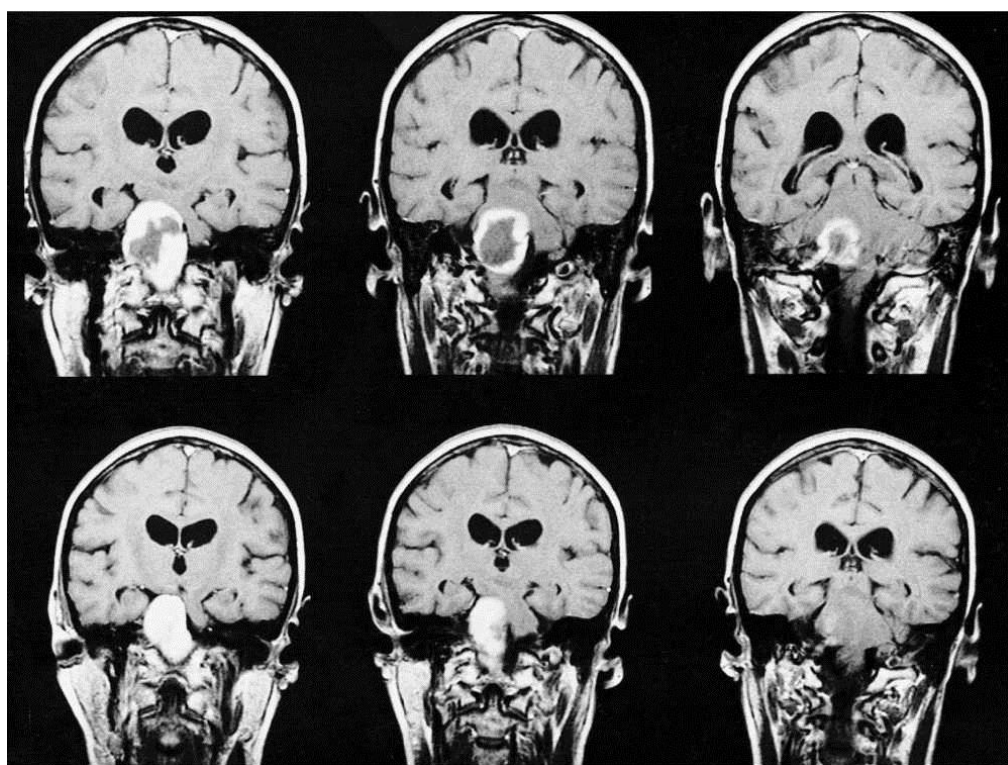


Рисунок 4.5 - Корональные T1-взвешенные МР-изображения того же пациента, что и на рисунке 5, после введения контрастного вещества показывают уменьшение размера опухоли. Верхний ряд, через 4 дня после эмболизации, на менингиоме видны обширные некротические участки. Нижний ряд, 5 месяцев спустя, наблюдается рассасывание некротических участков и уменьшение размера опухоли.

Основной питающей артерией была правая восходящая глоточная артерия, но также были поражены левая восходящая глоточная артерия и средняя менингеальная артерия. Через четыре дня после эмболизации МР-изображение с контрастным усилением, взвешенное по T1, показало

напряженные некротические участки, особенно в ростральной и дорсальной частях опухоли. Пять месяцев спустя МРТ-снимки показали значительное уменьшение размеров менингиомы, некротические участки рассосались, а сдавление моста и четвертого желудочка было едва заметным. Во время операции, через 6 месяцев после процедуры эмболизации была обнаружена доброкачественная переходная менингиома ската [Probst E.N. et al., 1999; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

В литературе сообщали о снижении увеличения опухоли только у двух из 14 пациентов, у которых были получены МР-изображения с контрастным усилением после обработки частицами ПВС от 150 до 300 мкм. Аналогичным образом, Grand и соавт. сообщили об увеличении МРТ всего на 2,5% после эмболизации у семи из 15 пациентов, у которых 80% кровоснабжения осуществлялось из наружной сонной артерии. Авторы приписали это открытие спазму. Латчоу, подтвержденный результатами Вахлу и др., предположил, что это несоответствие, вероятно, связано с большим размером частиц (150-300 мкм), что привело к блокировке сосудистой сети более проксимально (рисунок 4.6).

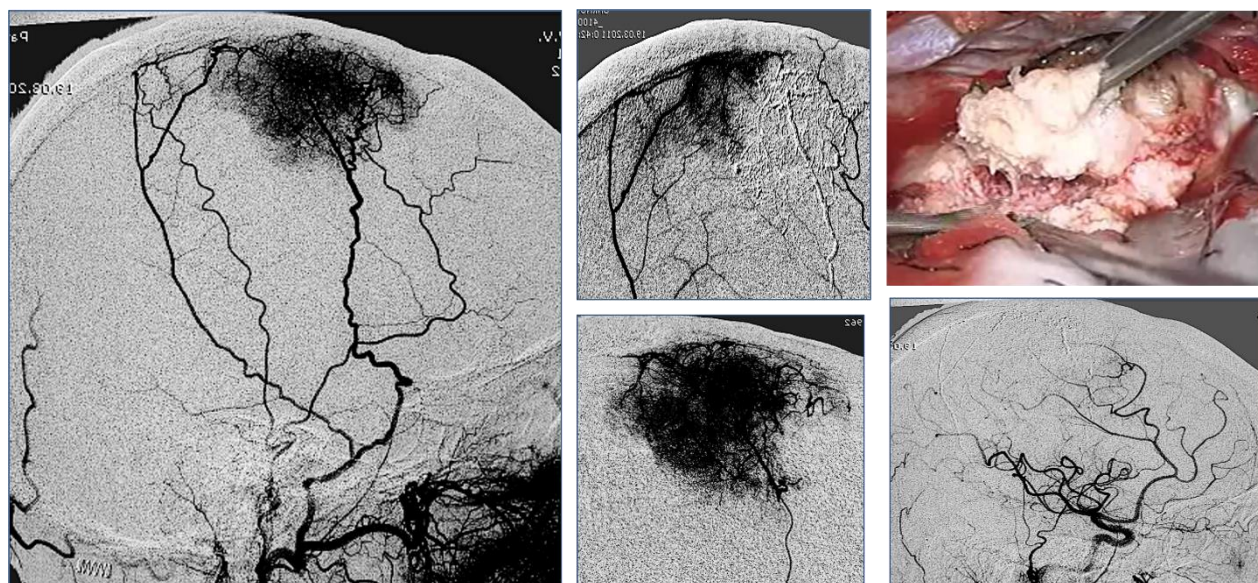


Рисунок 4.6 – Пример предоперационной эмболизации питающих сосудов менингиомы.

Это явление, которое, вероятно, связано с преждевременным слипанием частиц с проксимальной окклюзией сосудов, объясняет ранее опубликованные результаты полной деваскуляризации без подтверждения КТ и интраоперационных результатов. Это не исключает того, что нейрохирурги часто воспринимают эмболизацию неэффективным и рассматривают его с некоторой осторожностью, особенно, поскольку они не могут предотвратить повреждение сосудов и травматические последствия [Probst E.N. et al., 1999; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

После того, как метод был дополнительно усовершенствован с помощью более точных (от 50 до 150 мкм) тестов, некроз опухоли можно было увидеть на МРТ, подтвержденного гистологическим методом. Более низкие дозы ПВС, по-видимому, приводят к более высокой частоте эмболизации, более высокой деваскуляризации и более низкой скорости некроза опухоли, чем при 150-300 мг ПВС. Этот код определяет необходимость тщательного осмотра сосудов для эффективной предоперационной эмболизации. Одним из главных недостатков более мелких (от 50 до 150 мкм) систем ПВС является то, что, по-видимому, это чрезвычайно трудоемкая процедура. По нашему опыту, время загрузки составляет от 60 до 120 минут для эмболизации питающих артерий, иногда даже доходило до 150 минут (рисунок 4.7).

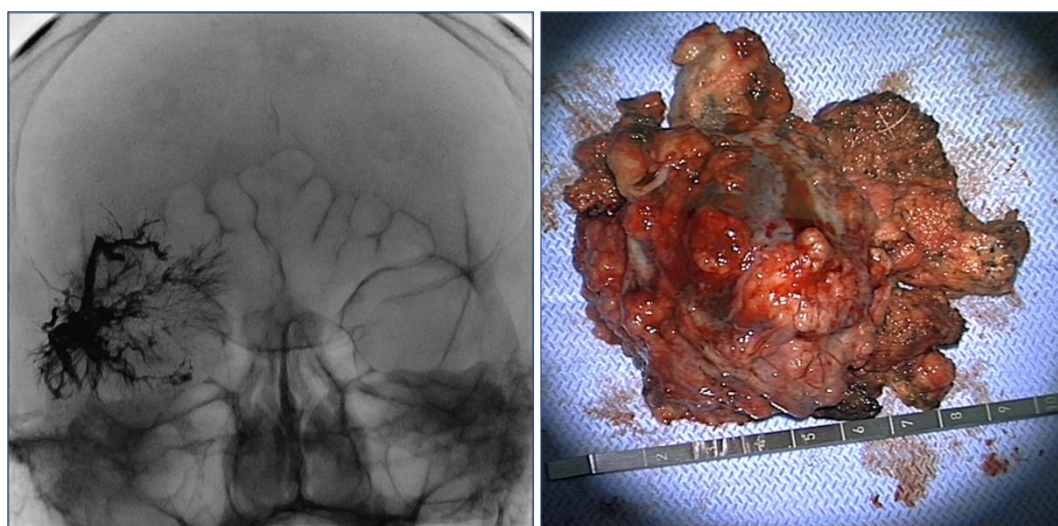


Рисунок 4.7 – Пример выключения питающих артерий менингиомы и удаленная ткань опухоли.

В качестве примера для разных доступов мы использовали эмболизацию с фибриновым клеем (Tissucol) в качестве альтернативы, полученные при использовании частиц PVA. Поскольку эта смесь немедленно растворяется в больших сосудах, крайне важно обеспечить эффективную катетеризацию питающих сосудов. Это объясняет, почему большая часть времени, затрачиваемого на эмболизацию фибрином, используется для селективной катетеризации. Инъекция контраста в сосуды выполняется в течение нескольких минут, в соответствии с результатами исследований по контролю затрат. В соответствии с фактическими данными смеси фибринолиза, возможно непрерывное изменение в течение всего периода лечения, что в сочетании с результатами КТ, полученными непосредственно после операции, показывает состояние периферического сосудистого русла и документирует успех процедуры. Интраоперативные находки с гистологической обработкой выявляют некроз опухоли в эмболизированных участках (рисунок 4.8).

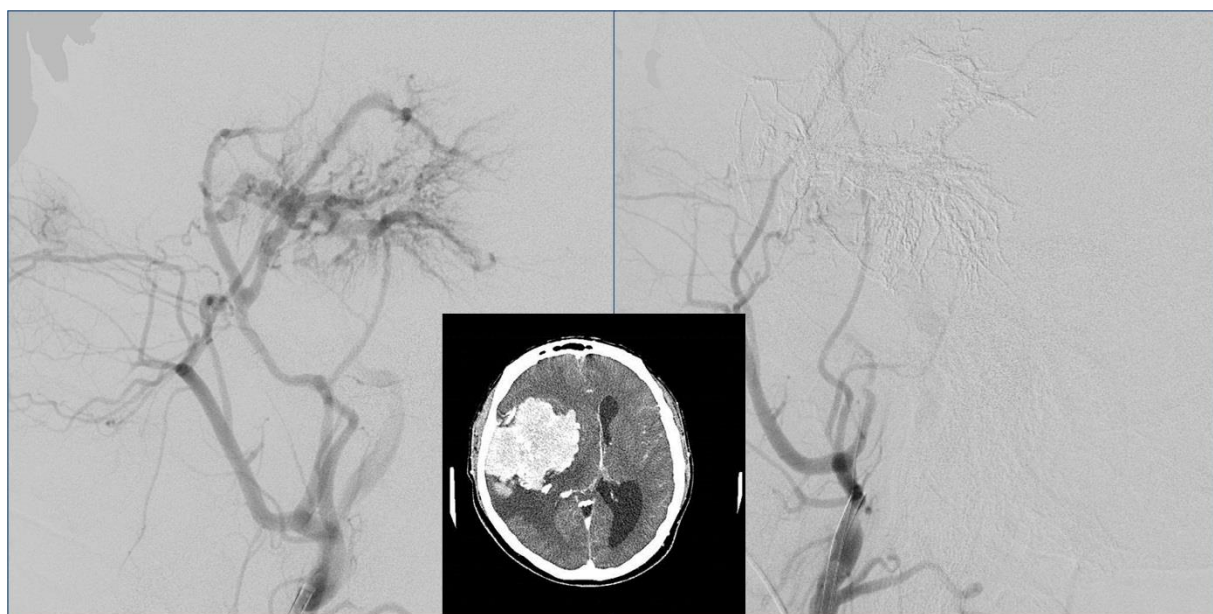


Рисунок 4.8 – Пример предоперационной эмболизации гигантской менингиомы.

Осложнения, связанные с использованием эмболизации, в действительности имели место у двух пациентов. Гипестезия в области иннервации третьего тройничного нерва является необычным осложнением



эмболизации среднего среднего нерва. В 1976 году Ласьяуниас и Терон описали, что малый сосуд, происходящий из дополнительной менингеальной артерии проходит через овальное отверстие в области терминального ганглиона. Эта артерия была причиной, которая привела к возникновению осложнения у нашего пациента. Ни у одного пациента не наблюдалось неврологического ухудшения из-за отека мозга после эмболизации. Незначительные жалобы и обострения, вызванные постэмболической реакцией опасного головного мозга, лечились и сдерживались обязательными стероидными препаратами перед эндоваскулярным и хирургическим лечением. Легкая головная боль во время эмболизации наблюдалась у всех пациентов; раскалывающая головная боль и тошнота, требующая симптоматического лечения, наблюдались у четырех пациентов и, вероятно, были вызваны эмболизацией небольших ветвей менингеальной артерии, связанной с опухолью, чего нельзя было избежать. Не было обнаружено, что реканализация из-за внутреннего фибринолиза в какой-либо значительной степени влияет на интраоперационные результаты. Напротив, материал вызывает некроз опухоли до такой степени, что реканализация может сыграть роль только в пограничных зонах со смешанным менингеальным и арахноидальным кровоснабжением. Поскольку наши пациенты перенесли операцию в течение 6 дней после эмболизации, риск реканализации крупных питающих менингеальных артерий и возможного кровоизлияния в некроз был маловероятен. Еще одна причина раннего хирургического вмешательства, если планируется операция, связана с консистенцией опухоли после эмболизации. Например, у одного из наших пациентов (случай 73) после эмболизации менингиомы желудка было достигнуто значительное уменьшение размеров опухоли. Пациентка перенесла операцию 6 месяцев спустя, после того как оправилась от неврологического дефицита. Однако в это время хирурги обнаружили, что опухоль трудно удалить из-за ее эластичной, похожей на рубец консистенции [Probst E.N. et al., 1999; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Наше исследование показывает, что суперселективная инъекция фибринового клея в сосудистое русло менингиомы является безопасным и эффективным методом уменьшения кровоснабжения опухоли. Тем не менее, несмотря на доказанную безопасность и целесообразность, предоперационная эмболия не станет общим стандартом терапии менингиомы, поскольку многие поражения легко деваскуляризируются обычными хирургическими методами и будут обрабатываться в учреждениях без интервенционной нейрорадиологической поддержки. Однако, как показали результаты нашего исследования 80 пациентов, по-видимому, есть некоторые признаки того, что предоперационная эмболизация может стать стандартным компонентом в определенных ситуациях. Например, эмболизация особенно полезна в случаях, когда кровоснабжение будет достигнуто только в конце операции, если только обширное удаление кости не будет выполнено в качестве начального этапа хирургической процедуры, например, при поражениях на дорсальной стороне окаменелой кости, где кровоснабжение поступает из сосцевидных менингеальных ветвей. Кроме того, для пожилых пациентов продолжительность операции и степень кровопотери могут быть сведены к минимуму с помощью предоперационной эмболизации (рисунок 4.9).

Наконец, предоперационная эмболизация полезна пациентам с большими сфероидными крыловидными или тенториальными менингиомами, которые по личным причинам отказываются соглашаться на переливание крови. Среди нашей группы пациентов у нас был один пожилой пациент с большой клиновидной менингиомой крыла, которому отказали в лечении в нескольких других учреждениях и который перенес операцию с минимальной потерей крови через 2 дня после эмболизации [Probst E.N. et al., 1999; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

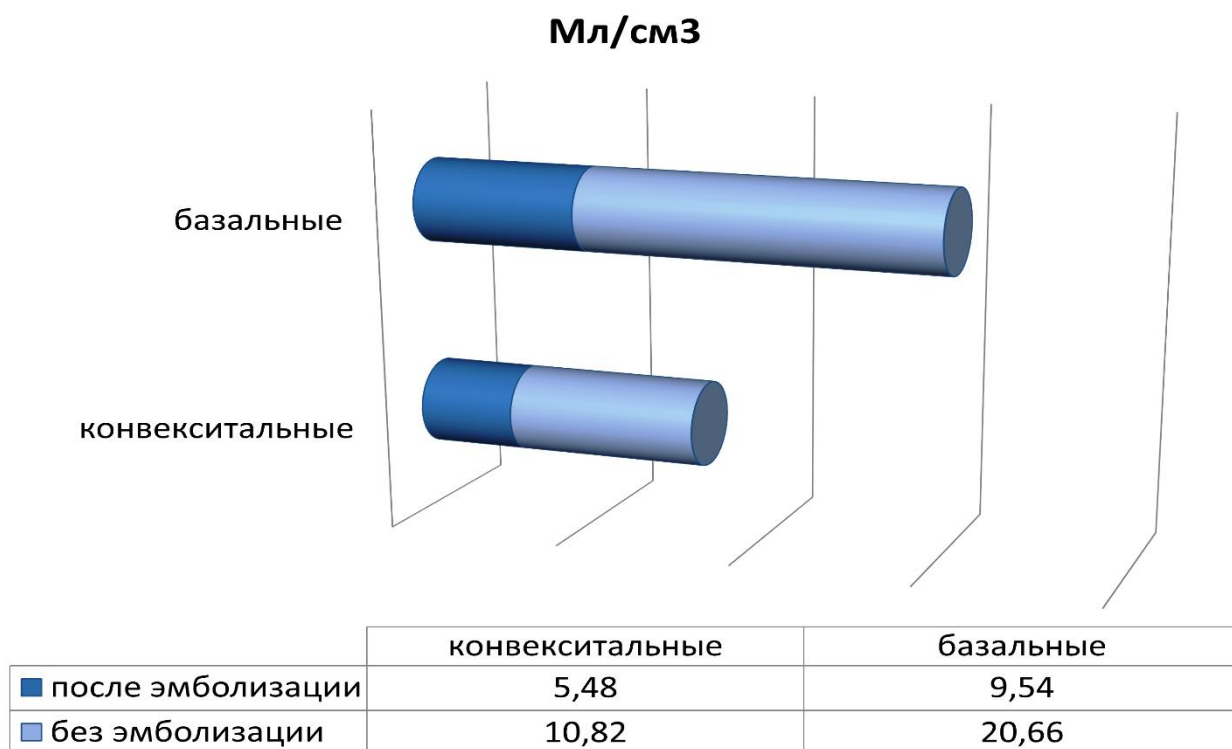


Рисунок 4.9 – Сравнительные показатели кровопотери после предоперационной эмболизации и без эмболизации менингиомы.

Таким образом, предоперационная эмболизация фибриновым клеем расширяет спектр менингиом, которые можно безопасно оперировать. По нашему опыту, хотя он и не был получен в результате рандомизированного, проспективного, контролируемого исследования, интраоперационная кровопотеря и время операции были сокращены, что принесло особую пользу в основном пожилым пациентам. Операция, проведенная в течение 1 недели после эмболизации, представляется оптимальным временем.

#### **4.2 Результаты лечения больных с внутричерепными менингиомами**

Внутричерепная менингиома является распространенным заболеванием среди пожилых людей. Хирургическая резекция у этой группы пациентов может оказаться более опасной из-за физиологии старения пациентов и множества сопутствующих заболеваний. Этот раздел нашего исследования посвящен систематическому обзору и метаанализу, было направлено на обобщение данных о результатах лечения пациентов, перенесших

внутричерепную резекцию менингиомы. Нами были проанализированы данные результатов лечения пациентов в возрасте  $> 65$  лет, в которых описывались результаты после внутричерепной резекции менингиомы. Данные о результатах включали смертность, рецидивы, частоту осложнений и продолжительность пребывания в больнице. Были собраны системы оценок и ковариаты для прогнозирования результата. Объединенные оценки данных о смертности были рассчитаны в StatsDirect с использованием метода случайных эффектов [Poop M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Было включено в общей сложности 107 пациентов (средний возраст 73,6 года), в которых 82% пациента были участниками одного исследования. Объединенные оценки 90-дневной и 1-летней смертности по имеющимся данным составили 6,6% (95% доверительный интервал [ДИ], 4,6-9,1%;  $n = 735$ ;  $I2 = 32,1$ ) и 9,6% (95% ДИ 7,0-12,6%;  $n = 564$ ;  $I2 = 24,3$ ) соответственно. Общая частота осложнений варьировалась от 2,7% до 29,8%, а общая частота осложнений составляла 20% на одного пациента (диапазон 3-61%). Другие данные о результатах были неоднородными, главным образом из-за несопоставимых планов исследований.

Имеющиеся данные свидетельствуют об удовлетворительных результатах хирургического вмешательства у пациентов с внутричерепными менингиомами, хотя риски осложнений требуют тщательного рассмотрения при принятии решения об операции. Анализ факторов риска подчеркнул важность учета предоперационного статуса и сопутствующих заболеваний при отборе пациентов. В будущих исследованиях следует рассмотреть причины и профилактику осложнений, а также сравнить результаты у более молодых и пожилых пациентов с использованием детальной стратификации характеристик опухоли.

Менингиома является распространенным заболеванием, на долю которого приходится более трети всех первичных внутричерепных опухолей. Увеличение средней продолжительности жизни и более частое использование

диагностической нейровизуализации в последние годы привели к увеличению доли менингиом, выявляемых у пожилых людей. Хотя они чаще встречаются у женщин, исследования продемонстрировали рост заболеваемости внутричерепной менингиомой с возрастом у обоих полов. Помимо бдительного ожидания, основные методы лечения внутричерепных менингиом включают хирургическую резекцию и радиохимию. Хирургия имеет преимущества, заключающиеся в возможности гистологического подтверждения, немедленного уменьшения эффекта массы и эффективного контроля опухоли. Но из-за их физиологии старения и многочисленных сопутствующих заболеваний пожилые пациенты потенциально подвержены риску серьезных или даже опасных для жизни послеоперационных осложнений. Необходимость сбалансировать потенциальные риски и преимущества хирургического вмешательства затрудняет принятие решений о том, следует ли лечить или нет, а также выбор метода лечения [Poon M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Информация о результатах хирургической резекции внутричерепных опухолей важна для планирования лечения, отбора пациентов и консультирования.

Этот систематический анализ был направлен на обобщение этого массива текущих фактических данных. Мы собрали исходные данные о смертности, рецидивах, частоте осложнений и продолжительности пребывания в больнице. Также были рассмотрены системы оценки результатов для прогнозирования результатов и предикторы результатов.

Мы собрали характеристики пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания до операции, степень опухоли Всемирной организации здравоохранения, локализация опухоли и предшествующая менингиома) и характеристики лечения (степень Симпсона и послеоперационная лучевая терапия). Методологическое качество включенных исследований оценивалось с использованием уровней доказательности Оксфордского Центра доказательной

медицины (ОСЕВМ). Были извлечены данные о клинических исходах, включая совокупный уровень смертности, частоту и подробную информацию о послеоперационных осложнениях, частоте рецидивов опухоли и койко-днях. Также были собраны данные о системах оценки и предикторах результатов, проверенных с помощью многомерного анализа. Ассоциации при многомерном анализе со значением  $P < 0,05$  считались статистически значимыми.

В этом исследовании приняли участие в общей сложности 107 пациентов. По имеющимся данным, 62,4% пациентов были женщинами, а средний возраст составлял 73,6 года (диапазон 65-92 лет).

#### **4.2.1 Смертность**

В данном исследовании показатели послеоперационной смертности были следующими: четыре до выписки из больницы, семь через 30 дней, шесть в 90 дней, один в 6 месяцев, семь в 1 год, и четыре в 5 лет.

Зарегистрированные показатели госпитальной смертности варьировались от 0% до 6,5%. Показатели смертности за 30 дней варьировались от 0% до 12%. Метаанализ данных о смертности за 90 дней из шести исследований дал объединенную оценку в 6,6% (95% ДИ 4,6-9,1%;  $n = 735$ ;  $I^2 = 32,1\%$ ). Объединенная оценка смертности за 1 год по результатам шести исследований составила 9,6% (95% ДИ 7,0-12,6%;  $n = 564$ ;  $I^2 = 24,3\%$ ). Пятилетние показатели смертности составляли от 26,6% до 27,0%. В литературе сообщали о 5-летней смертности в 88,3%, но число пациентов, доступных для 5-летнего наблюдения были неясными. Причины смерти были включены в три исследования, в которых сообщалось о процентах причин, связанных с хирургическим вмешательством, как 25,9 и 81,8%. Наиболее часто выявляемыми факторами, связанными со смертностью, были ASA, перитуморальный отек и показатель эффективности Карнофски [Roop M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

#### **4.2.2 Осложнения**

В настоящем исследовании общая частота осложнений варьировалась от 2,7% до 29,8%. Подробные показатели осложнений для которых мы рассчитали количество осложнений на одного пациента для сравнения. На основании имеющихся данных исследований общая частота осложнений составила 20,1% на одного пациента (диапазон 2,718-60,5%). Процент осложнений неврологического характера варьировался от 45,2% до 100%. Наиболее часто регистрируемыми (но не обязательно наиболее распространенными) осложнениями были послеоперационные гематомы (шесть исследований), инфекции любого рода (шесть исследований) и утечки спинномозговой жидкости (четыре исследования). В четырех исследованиях изучались факторы, влияющие на смертность, с использованием многомерного анализа. Было обнаружено, что одиннадцать факторов связаны со смертностью, среди них пять были связаны с предоперационным статусом и сопутствующими заболеваниями [Poon M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

#### **4.2.3 Длительность пребывания в стационаре и рецидив опухоли**

В семи исследованиях сообщалось о койко-днях. Из этих исследований два относились к выбранной когорте - один набирал только пациентов с менингиомами основания черепа, а другой - только с менингиомами мозжечкового угла. Исключая данные этих исследований, диапазон пребывания в стационаре составлял от 9,1 дней до 19,1 дня. В семи исследованиях сообщалось о частоте рецидивов. Частота рецидивов в течение 1 года варьировалась от 7,1% до 11,5%, в то время как частота рецидивов в течение 5 лет варьировалась от 16,5% до 24,1%. Доступная информация не позволила провести детальный анализ влияния прогностических факторов на рецидив заболевания.

#### 4.2.4 Система оценки баллов

В пяти исследованиях использовались четыре системы оценок. Система клинико-радиологической оценки (CRGS) включала размер опухоли, неврологическое состояние, локализацию опухоли, перитуморальный отек и сопутствующее заболевание (заболевания). Система СКЕЙЛА включала пол, балл Карнофски, классификацию ASA, локализацию опухоли и перитуморальный отек. Система гериатрической оценки (GSS) включала размер, неврологический дефицит, локализацию опухоли, перитуморальный отек, сахарный диабет, гипертонию и заболевания легких. Оценка сопутствующей патологии Чарльсона (CCS) включала различные сопутствующие заболевания, каждому из которых присваивался балл 1, 2, 3 или 6 в зависимости от риска смертности [Poop M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Прогностические и практические значения этих систем оценки в каждом исследовании и система клинико-радиологической оценки была использована в двух исследованиях. Более высокий балл клинико-радиологической оценки был связан с более низкой 90-дневной смертностью. В двух исследованиях изучалась шкала оценки SKALE и сообщалось, что более низкий балл связан с более высоким уровнем смертности в течение 1 года. Было установлено, что оценка сопутствующей патологии Чарльсона положительно связана со смертностью в больнице, частотой осложнений и пребывания в стационаре. Более высокие баллы по системе гериатрической оценки были связаны с лучшим исходом, в том числе более низкими показателями смертности в разные моменты времени (90 дней, 1 год, 3 года и 5 лет) с меньшим количеством рецидивов через 1 год и лучшим 5-летним функциональным исходом (Шкала Карнофски, индекс Бартеля и шкала комы Глазго).

Менингиома, вероятно, станет все более распространенным заболеванием, диагностируемым среди нашего стареющего населения. Это создает проблему в отношении выбора лечения, особенно у пациентов со



значительными сопутствующими заболеваниями. Маленькие или менингиомы среднего размера можно лечить с помощью стереотаксической радиохирургии для достижения сопоставимой скорости долгосрочного контроля опухоли с резекцией 1 степени Симпсона. Метод стереотаксической радиохирургии ассоциируется с минимальными осложнениями, связанными с процедурой, и особенно подходит для опухолей, расположенных в хирургически менее доступных местах, таких как основание черепа. Для крупных менингиом метод стереотаксической радиохирургии обычно неосуществим, и хирургическая резекция предпочтительнее, так как она немедленно снимает массовый эффект. Клиническое решение относительно прямолинейно для поражений, которые являются симптоматическими или вызывают опасный для жизни массовый эффект. Сложность возникает из-за менингиом, которые не подходят для SRS из-за их размера, но все же с минимальной симптоматикой. Поспешное решение об агрессивной операции может было установлено, что системы оценки связаны со смертностью, причем некоторые из них связаны с другими исходами. Учитывая, что риск осложнений является важным фактором при хирургическом вмешательстве, оценка сопутствующей патологии Чарльсона имеет преимущество в прогнозировании осложнений, а также смертности после резекции менингиомы у пожилых людей. Связь между оценкой сопутствующей патологии Чарльсона и осложнениями подчеркивает влияние потенциально угрожающего качества жизни; с другой стороны, несвоевременное лечение может привести к увеличению операционных рисков и неоптимальному функциональному восстановлению [Roop M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024]. В отличие от злокачественной глиомы и метастазов в головной мозг, менингиома является доброкачественным заболеванием, при котором хирургическое вмешательство потенциально может обеспечить отличный долгосрочный результат, если риски хирургического вмешательства приемлемы. Понимание последнего имеет решающее значение для отбора

пациентов и консультирования, и его важность все больше признается, о чем свидетельствует количество исследований.

Настоящий анализ показал, что 1-летняя смертность после резекции менингиомы у пожилых людей составляла 6-16%, что было сопоставимо с показателем 2-18%, зарегистрированным в невыбранных когортах. 25-27 лет, по-видимому, не было избыточной смертности (9-14%) у восьмидесятилетних. Значения I<sup>2</sup> в наших мета-анализах указывают на некоторую степень несоответствия между исследованиями, отражая вероятную неоднородность в дизайне исследований и отборе пациентов. 5-летний показатель смертности 27% среди пожилых людей находился на более высоком уровне в диапазоне от 9% до 27%, о котором сообщалось в общей популяции. Этот более высокий показатель может указывать на менее благоприятный долгосрочный исход после резекции менингиомы, поскольку в двух включенных исследованиях в этот обзор были набраны пациенты в возрасте старше 70 и старше 80 лет соответственно. Как естественное старение, так и измененная физиологическая реакция на хирургическое вмешательство могут способствовать этому наблюдению, хотя неопределенность остается из-за несравнимых когорт и небольшого размера когорты. Доля причин смерти, связанных с хирургическим вмешательством, варьировалась в широких пределах. У Шула и др. была самая высокая доля (82%) смертей по причинам, связанным с хирургическим вмешательством (девять из одиннадцати пациентов умерли в течение 1 года). Это может быть объяснено сравнительно низким процентом пациентов с выпуклыми, парасагиттальными или соколиными менингиомами (57%) в этой серии - только у трех пациентов были выпуклые или соколиные поражения. Более высокая доля пациентов в классе ASA III или IV класса в серии Шул и др., возможно, также способствовала более плохому результату. Взятые вместе, хотя исследования различались по дизайну и прямое сравнение невозможно, мы обнаружили, что выживаемость после резекции менингиомы у пожилых

пациентов, по-видимому, аналогична выживаемости населения в целом [Poop M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Данные о частоте осложнений были неоднородными. В дополнение к предоперационному статусу, различные пропорции менингиом в разной локализации, степени ВОЗ и степени резекции, вероятно, способствовали вариабельности. Исследования, в которых сравнивались пациенты пожилого возраста и более молодые пациенты, сообщили о противоречивых данных и до сих пор нет убедительных доказательств, свидетельствующих о более высоких хирургических рисках у пожилых людей. Однако два исследования выявили высокую частоту осложнений у пациентов с менингиомами основания черепа, подчеркивая важность расположения опухоли. Хотя наши результаты показывают, что частота осложнений в 20% у пожилых людей находится в пределах допустимого диапазона, осторожное ожидание все еще может быть вариантом для тех, у кого легкая или поддающаяся медикаментозному лечению симптоматика, например, судороги. Но данные о естественном анамнезе пожилых пациентов с менингиомой, не поддающейся лечению с помощью SRS, которые придерживаются стратегии осторожного ожидания, ограничены, поскольку консервативное лечение, скорее всего будет выбрано для лечения небольших и бессимптомных менингиом. Консенсус относительно показаний к хирургическому вмешательству еще не достигнут. Неврологические осложнения не были редкостью, что свидетельствует о том, что хороший предоперационный уход так же важен, как и тщательная хирургическая техника для пациентов со стареющей физиологией и множественными сопутствующими заболеваниями [Poop M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Контроль опухоли после резекции менингиомы у пожилых пациентов, по-видимому, не уступает тому, который достигнут в более молодой возрастной группе. 5-летняя частота рецидивов заболевания 17-24%, о которой сообщалось в нашем обзоре, была выше, чем у 7-16% пациентов с менингиомой в целом.

Исключение поражений 2-й и 3-й степеней ВОЗ, возможно, способствовало снижению частоты рецидивов в этих исследованиях.

Были разработаны и протестированы различные системы оценки на предмет их прогностической ценности для содействия принятию клинических решений. В этом обзоре все четыре сопутствующие заболевания, лежащие в основе, менее благоприятны хирургические результаты. Тестирование связи с осложнениями необходимо для полной оценки полезности других систем. Ценность этих систем на практике была поставлена под сомнение. Шуль и др. предположили, что некоторые факторы, включенные в эти системы, не являются независимыми друг от друга. Установление порога или диапазона, в котором следует проводить хирургическую резекцию, является потенциально чрезмерно упрощенным подходом. Тем не менее, эти системы оценки предоставляют полезную информацию о значимости факторов пациента и заболевания, таких как предоперационный функциональный статус, локализация опухоли и сопутствующие заболевания показывают важность их учета при индивидуальном лечении пожилых пациентов с менингиомой.

Мы включили только исследования, опубликованные с 2012 года, и, возможно, не смогли использовать все доступные данные. Однако более поздние исследования могут более точно отразить современные результаты, учитывая стремительный прогресс в хирургической технике в последние десятилетия. Хотя мы провели скрининг исследований, в которые включали анализ подгрупп для пожилых пациентов, мы, возможно, пропустили исследования, которые конкретно не касались пожилых людей. Предвзятость публикаций в отношении пожилых групп с благоприятными результатами в более ресурсных центрах может повлиять на результаты этого обзора. Включенные исследования были неоднородными, с небольшим количеством проспективных исследований [Roop M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024]. Относительно высокая несогласованность данных о смертности, на которую указывают значения I<sup>2</sup>, ограничивает точность наших объединенных

оценок. Несоответствию могут способствовать различные показания к хирургическому вмешательству в разных центрах. В исследовании с большой когортой из 5717 пациентов сообщалось только о смертности при выписке, а долгосрочные результаты были недоступны. Мы не проводили мета-анализ данных об осложнениях из-за неоднородности планов исследований, очевидной в широком диапазоне зарегистрированных показателей осложнений, что делает объединенные оценки неточными. Подробная информация об исследуемых группах, такая как сопутствующие заболевания, критерии отбора пациентов и оперативные методы, не всегда была подробно описана, что затрудняло анализ факторов риска.

#### **4.2.5 Перспективные направления исследования**

Более масштабные проспективные исследования, сравнивающие результаты между молодыми и пожилыми пациентами, необходимы для предоставления важной информации о клинических результатах и анализе факторов риска. Детали, касающиеся отбора пациентов, методов операции (включая объем резекции), описания осложнений и причин смерти, должны быть стандартизированы, чтобы обеспечить возможность значимого сравнения. Исследования, в которых участвуют только восьмидесятилетние люди, могут помочь нам в принятии решений в этой группе пациентов. В последние годы метод стереотаксической радиохирургии в качестве основного метода лечения менингиомы привлек большое внимание и несколько исследований показали, что результат сопоставим с результатом резекции 1 степени Симпсона. В настоящее время отсутствуют доказательства его применения у пожилых пациентов, и данные, сравнивающие эти два метода лечения у пожилых людей, будут бесценными. Локализация опухоли, вероятно, повлияет на исход хирургической резекции. Также были бы полезны исследования, основанные на местоположении и степени менингиомы, сравнивающие различные методы лечения [Poon M.T. et al., 2014; Дуйшобаев А.Р. с соавт., 2024].

Таким образом, последние данные свидетельствуют о приемлемых результатах после внутричерепной резекции менингиомы у пожилых людей. Периоперационный уход так же важен, как и хирургическое мастерство, при лечении пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями. Информация о выборе пациентов для хирургического лечения из включенных исследований ограничена различными схемами исследований и показаниями к операции в разных нейрохирургических центрах. Убедительных показаний к хирургическому вмешательству обнаружено не было из-за недостатка информации об этих деталях, и решение об операции не следует принимать легкомысленно, учитывая риски, связанные с этим осложнением. Решение должно приниматься на индивидуальной основе с учетом предоперационного состояния, сопутствующих заболеваний и локализации опухоли. Будущие исследования клинических исходов, стратифицированных по степеням и локализации опухоли и подкрепленных стандартизированной документацией о сопутствующих заболеваниях, показаниях к операции, деталях операции, характере и причинах заболеваемости, и смертности, позволят лучше информировать будущую практику.

#### **4.3 Предоперационное и послеоперационное прогнозирование**

Менингиома наиболее распространенное первичное новообразование центральной нервной системы, она составляет более 30% всех опухолей головного мозга и более 50% доброкачественных внутричерепных опухолей. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) менингиомы подразделяют по митотической активности и по гистопатологическим свойствам на три категории. Большую часть менингиом I степени по ВОЗ удается лечить посредством выполнения тотальной резекции с последующей лучевой терапией, но при менингиомах II степени (атипичные) и III степени (анапластические) обычно требуется проведение адъювантной терапии, так как они склонны к локальному рецидиву. При менингиомах не существует эффективных методов лечения. При рецидивирующем заболевании

часто отмечается значительная инвалидность и даже смертность, связанная с лечением менингиом высокой степени или больных с субтотальной резекцией, которые получали лечение с серийной трепанацией черепа, лучевой терапией и радиохирургией [Gennatas E.D. et al., 2018].

В действительности большинство клинических данных пациентов с менингиомой, такие как демографические и рентгенологические характеристики, в значительной степени игнорируются при прогнозировании исхода. Эти данные не учитываются при принятии клинических решений, поскольку в проспективных исследованиях с участием нескольких учреждений еще не были выявлены четкие особенности, влияющие на исходы менингиомы и не было разработано поддающихся обработке алгоритмов или прогностических моделей.

Различные алгоритмы машинного обучения, помимо прогнозирования результатов, предлагают дополнительные способы изучения и визуализации закономерностей в клинических данных, что может дать новое представление о патофизиологии и лечении заболеваний. Для менингиомы алгоритм был использован для прогнозирования степени злокачественности опухоли по рентгенологическим данным.

В этом отношении, с целью удовлетворения потребности в интегрированных прогностических моделях при менингиомах, нами использованы алгоритмы для прогнозирования клинических исходов. В их основе были предоперационные данные, обычные прогностические характеристики, куда входили степень и объем резекции опухоли, комбинация того и другого метода с использованием данных в когорте 235 больных с 257 менингиомами [Gennatas E.D. et al., 2018].

Наши результаты показывают, что используемые статистические модели могут оценивать риск рецидива менингиомы и выживаемость пациентов на основе информации, доступной до резекции менингиомы.

Нами были ретроспективно идентифицированы из проспективного биорепозитария тканей данные пациентов, получавших лечение с хирургической резекцией по поводу менингиомы в нашем учреждении с 2013 по 2023 годы. Основным критерием включения были только пациенты с достаточным количеством ткани, что было необходимо для повторной классификации. Все пациенты с менингиомами были повторно оценены невропатологами с использованием современных диагностических критериев. Из медицинской карты пациентов демографические данные и клиническая информация. Для подтверждения локализации менингиом и степень резекции, с целью проведения объемного анализа с трехмерными (3D) контурами, выполнена диагностическая визуализация.

Для разработки моделей были использованы три набора предикторов: (1) только предоперационные клинические данные; (2) послеоперационные клинические данные, которые обычно используются для стратификации пациентов с менингиомой; и (3) сочетание как предоперационных, так и обычных послеоперационных данных.

Предоперационные данные охватывали следующие характеристики: демографическая информация (возраст, пол), история болезни в прошлом (предшествующая история облучения головы или шеи, включая предшествующую историю лечения менингиомы) и рентгенологические характеристики, полученные с помощью компьютерной аксиальной томографии и магнитно-резонансной томографии (размер менингиомы по объемным контурам 3D, внутриопухолевый некроз, обозначенный сигналом МРТ низкой интенсивности, наличие множественных менингиом, инвазия менингиомы в кости или мозг, отек вокруг менингиомы и расположение менингиомы в пределах передней черепной ямки, средней черепной ямки, задней черепной ямки, средней линии, выпуклости и/или основания черепа).

Рентгенографические характеристики, включая инвазию кости или головного мозга и некроз, были основаны на оценке врачом предоперационной



визуализации и не являются характеристиками ткани, подтвержденными патологией. Они отражают информацию, которая была бы общедоступна для врача в тот момент времени. Модели, основанные на обычных послеоперационных особенностях, включали возраст пациента, пол, степень менингиомы, степень резекции и адъювантную лучевую терапию [Gennatas E.D. et al., 2018].

#### 4.3.1 Анализ методов лечения и их результатов

Мы выявили 235 пациентов с 257 хирургически удаленными менингиомами с доступными клиническими данными наблюдения и тканями для повторной классификации, которые имели право на участие в этом исследовании (табл. 4.3.1.1).

Среди обследованных средний возраст составил 59 лет (диапазон: 14-87 лет). По полу женщин было 150 (63,8%) и 85 - мужчин (36,2%). Шестьдесят восемь менингиом (26,5%) были рецидивирующими.

Таблица 4.3.1.1 – Характеристики пациентов по демографическим данным

Показатели	Абс. (%)
Пациенты	235
Средний возраст (колебание)	58,6 (16,7-76,5)
Мужчины / женщины	85 : 150 (1 :1,8)
Радиотерапия головы или шеи в анамнезе	11 (5%)
Множественные менингиомы	54 (23%)
Раса	
Азиаты	157 (67%)
Европейцы	47 (20%)
Другие	31 (13%)

Сто пятьдесят менингиом имели признаки рентгенологического отека (58,3%), 88 имели признаки рентгенологической инвазии кости (34,2%) и 47 имели признаки инвазии головного мозга (18,2%).

Таблица 4.3.1.2 – Гистологическая характеристика менингиом

Показатели	Абс. (%)
Менингиомы	257
ВОЗ градация 1	128 (50%)
ВОЗ градация 2 (атипические)	104 (40%)
ВОЗ градация 3 (анапластические)	25 (10%)
Первичные / рецидивные	189 / 68 (2,8 : 1)
Средний размер (колебание)	33,4 см <sup>3</sup> (0,3-335,3 см <sup>3</sup> )
Инвазия костей	88 (34%)
Инвазия мозга	47 (18%)
Перитуморальный отек	150 (58%)

Средний размер менингиомы составлял 33,4 см<sup>3</sup> (диапазон: 0,30-335 см<sup>3</sup>), рассчитанный по трехмерным объемным контурам. ОТО была достигнута в 147 случаях (57,2%), и 61 менингиома получила адьювантное облучение (23,7%). Было 128 человек, получивших I класс (49,8%), 104 человека, получивших I класс II (40,4%) и 25 менингиом III степени ВОЗ (9,7%). При среднем сроке наблюдения 4,3 года (диапазон: 0-16 лет) оценки 5-летней локальной свободы от рецидивов по Каплану-Мейеру составили 86%, 58% и 40%, а оценки 5-летней общей выживаемости составили 89%, 73% и 49% для менингиом I степени ВОЗ, II степени ВОЗ и III степени ВОЗ соответственно [Gennatas E.D. et al., 2018].

#### 4.4. Признаки менингиом и их корреляция с клиническими исходами

Чтобы изучить взаимосвязь между демографическими, клиническими и рентгенологическими характеристиками и исходами менингиомы, мы построили тепловые карты на основе попарных корреляций Пирсона дооперационных и послеоперационных характеристик (табл. 4.4.1). Как и

ожидалось, локальная недостаточность была наиболее тесно связана со степенью менингиомы ( $r = 0,31$ ) и установками (первичный по сравнению с рецидивирующим;  $r = 0,31$ ), которые также сильно коррелировали друг с другом ( $r = 0,36$ ). Локальная недостаточность также коррелировала с перифокальным отеком вокруг менингиомы ( $r = 0,24$ ), некрозом внутри менингиомы ( $r = 0,22$ ) и инвазией в мозг ( $r = 0,21$ ). Аналогичным образом, общая выживаемость была наиболее тесно связана со степенью менингиомы ( $r = 0,34$ ) и обстановкой ( $r = 0,31$ ), но также сильно коррелировала с отдаленной историей адъювантной лучевой терапии ( $r = 0,21$ ) и увеличением размера менингиомы ( $r = 0,20$ ).

В целом, наш количественный анализ корреляций между признаками менингиомы подтверждает качественные клинические впечатления врачей относительно исходов менингиомы с точки зрения таких признаков, как рецидивирующая менингиома и размер менингиомы, среди прочего, коррелирующие с ухудшением локальной недостаточности [Gennatas E.D. et al., 2018].

Таблица 4.4.1 – Локализация менингиом

Показатели	Абс. (%)
Передняя черепная ямка	54 (21%)
Средняя черепная ямка	58 (23%)
Задняя черепная ямка	34 (13%)
Срединной локализации	118 (46%)
Конвекситаально	157 (61%)
Основание черепа	109 (42%)

Таким образом, набор данных, собранный для этого исследования, является репрезентативным для большей популяции пациентов с менингиомой, наблюдаемых в учреждениях третичной медицинской помощи, и подходит для анализа.

#### 4.4.1 Предоперационные данные, имеющие прогностическое значение для исходов менингиом

Комплексный анализ был применен для прогнозирования исходов менингиомы на основе предоперационных данных, общепринятых прогностических характеристик (возраст пациента, пол, степень менингиомы, степень резекции и адьювантной лучевой терапии) или комбинации как предоперационных, так и общепринятых данных. Все модели были протестированы путем вложенной повторной выборки с использованием семи алгоритмов: логистическая регрессия (обобщенная линейная модель), логистическая регрессия с регуляризацией эластичной сети, машины опорных векторов с радиальной базисной функцией, классификации и регрессии. Площадь под кривой была оценена для каждой модели, и 95% доверительные интервалы были оценены с использованием загрузок. В среднем лучшие модели, основанные на предоперационных данных, немного превосходили лучшие модели, основанные на обычных прогностических характеристиках, в прогнозировании локальной недостаточности (табл. 4.4.1.1).

Таблица 4.4.1.1 – Методы лечения и результаты

Показатели	Абс. (%)
Полнота резекции опухоли	
Тотальное удаление	147 (57%)
Субтотальное удаление	109 (42%)
Адьювантная радиотерапия	62 (24,4%)
Исходы	
Период наблюдения	52 месяца (0-197 месяцев)
Инвалидность	92 (36%)
Отсутствие прогрессирования	76 месяцев (1,7-207 месяцев)
Смерть	60 (27%)
Средняя выживаемость	80 месяцев (0-191 месяцев)

Напротив, обычные модели превзошли предоперационные модели в прогнозировании общей выживаемости. В обоих случаях интегрированные модели показали лучшие результаты. В частности, верхняя традиционная модель предсказала локальную недостаточность со средней сбалансированной

точностью 0,68 (AUC = 0,73; 95% ДИ = 0,72-0,74) по сравнению с верхней предоперационной моделью со средней сбалансированной точностью 0,69 (AUC = 0,74; 95% ДИ = 0,73-0,75) и верхней интегрированной моделью со средней сбалансированной точностью 0,71 (AUC = 0,78; 95% ДИ = 0,77-0,79). При прогнозировании общей выживаемости верхняя традиционная модель достигла средней сбалансированной точности 0,69 (AUC = 0,72; 95% ДИ = 0,71-0,74), верхняя предоперационная модель достигла средней сбалансированной точности 0,64 (AUC = 0,68; 95% ДИ = 0,67-0,70), а интегрированная модель достигла средней сбалансированной точности 0,69 (AUC = 0,74; 95% ДИ = 0,73-0,76) (табл. 4.4.1.2). Эти результаты показывают, что риск рецидива менингиомы и, в меньшей степени, общая выживаемость могут быть оценены с использованием информации, доступной до того, как пациента доставят в операционную [Gennatas E.D. et al., 2018].

Таблица 4.4.1.2 – Пятилетний период отсутствия рецидива опухоли

Градация 1	Градация 2	Градация 3
86%	58%	40%
Тотальное удаление		Субтотальная резекция
81%		56%

Переменная важность, система решений и номограммы иллюстрируют клиническую полезность алгоритмов для индивидуального лечения менингиомы. Это оценка вклада каждой переменной в окончательный прогноз после рассмотрения потенциальных факторов взаимодействия на высоком уровне. Средняя переменная важность предоперационных, обычных и интегрированных признаков менингиомы в прогнозировании общей выживаемости и локальной недостаточности после усреднения по нашим 100 подвыборкам показана на рисунке 4.4.1.1. Чтобы облегчить быструю визуальную стратификацию пациентов с менингиомой в клинических условиях в соответствии с моделями, мы исследовали алгоритмы на основе системы решений для прогнозирования локальной недостаточности и общей выживаемости. MediBoost обладал наивысшей сбалансированной точностью и

даже превосходил случайный в 2 из 6 случаев: обычные и интегрированные модели общей выживаемости. MediBoost использует процедуру, в которой, взвешенные версии всех случаев используются для получения разбиений в каждой точке, что может быть выгодно, особенно в относительно небольших наборах данных, подобных текущему. В этом отношении MediBoost превосходит традиционные модели решений, оцениваемые с использованием рекурсивного разбиения, поскольку последние страдают от экспоненциального уменьшения доступных данных на каждом уровне [Gennatas E.D. et al., 2018] .

Кроме того, мы использовали адаптивную эластичную сеть, обученную 10-кратной перекрестной проверке на интегрированных предоперационных и обычных наборах функций, для выполнения многомерного анализа выживаемости локальной недостаточности и общей выживаемости. Эти модели были использованы для построения пары номограмм, которые были внутренне проверены на 100 повторных выборках начальной загрузки (рисунок 4.4.1.1.).

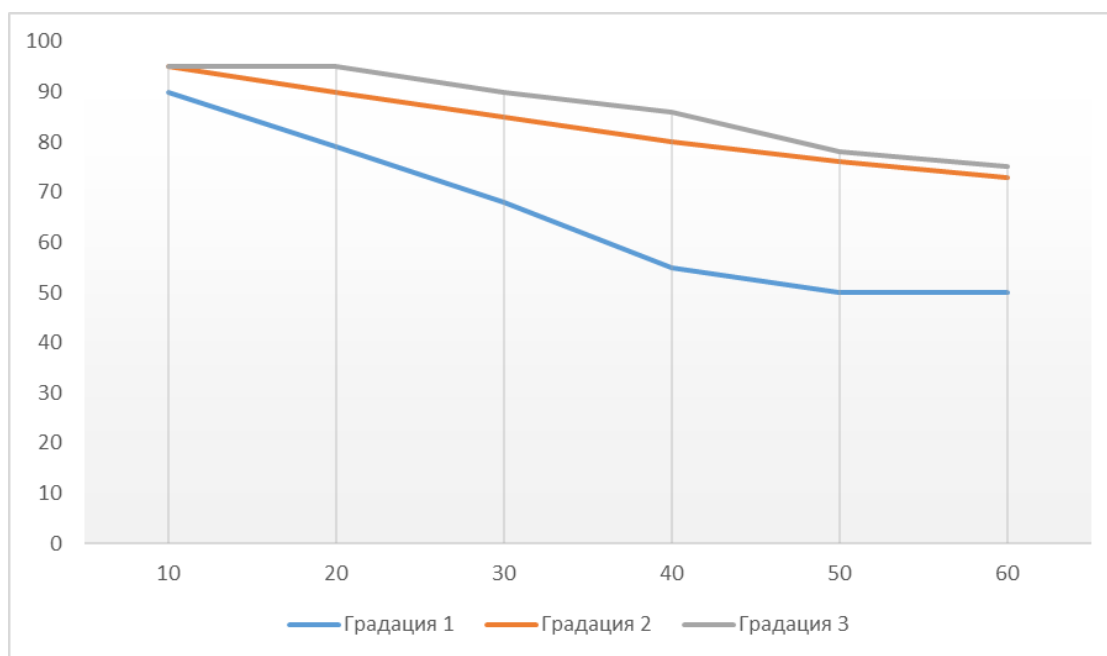


Рисунок 4.4.1.1 - Общая выживаемость в зависимости от градации по ВОЗ.

Итак, на исходы менингиомы влияет множество факторов, специфичных для пациента, опухоли и лечения, но клинические решения в отношении пациентов с менингиомой часто зависят от степени опухоли и степени

резекции. Здесь мы проводили комплексный анализ с использованием множества алгоритмов (обычно используемых статистических методов и современных алгоритмов), каждый из которых имеет свои соответствующие преимущества, для прогнозирования исходов менингиомы при локальной недостаточности и общей выживаемости на основе демографических, клинических, рентгенологических и патологических данных. Для этого мы разработали интегрированную базу данных, содержащую информацию о 235 пациентах, перенесших операцию по поводу 257 менингиом в одном учреждении за 10-летний период. Наши результаты показывают, что модели, ограниченные предоперационной информацией, такой как демографические данные пациента и рентгенологические характеристики, обладают такой же точностью для прогнозирования локальной недостаточности или общей выживаемости, как и модели, основанные на степени менингиомы и степени резекции. В соответствии с предыдущими исследованиями, постановка менингиомы (первичная или рецидивирующая) и степень менингиомы имели большое переменное значение в предоперационных и интегрированных моделях соответственно [Gennatas E.D. et al., 2018]. В обычных моделях возраст и класс были доминирующими признаками при прогнозировании как локальной недостаточности, так и общей выживаемости. Наш анализ моделей прогнозирования исходов менингиомы с переменной важностью подтверждает клинический и эмпирический опыт лечения менингиомы, что еще больше подтверждает пригодность многофакторного исследования в качестве ценного дополнения к принятию клинических решений.

## РЕЗЮМЕ

Внутричерепная менигиома является распространенным заболеванием среди пожилых людей. Хирургическая резекция у этой группы пациентов может оказаться более опасной из-за физиологии старения пациентов и множества сопутствующих заболеваний. Этот систематический обзор и метаанализ были направлены на обобщение данных о результатах лечения пациентов, перенесших внутричерепную резекцию менигиомы. Нами были проанализированы данные результатов лечения пациентов в возрасте > 65 лет, в которых описывались результаты после внутричерепной резекции менигиомы. Данные о результатах включали смертность, рецидивы, частоту осложнений и продолжительность пребывания в больнице. Были собраны системы оценок и ковариаты для прогнозирования результата. Объединенные оценки данных о смертности были рассчитаны в StatsDirect с использованием метода случайных эффектов.

Наше исследование показывает, что суперселективная инъекция фибринового клея в сосудистое русло менигиомы является безопасным и эффективным методом уменьшения кровоснабжения опухоли. Тем не менее, несмотря на доказанную безопасность и целесообразность, предоперационная эмболия не станет общим стандартом терапии мезангиомы, поскольку многие поражения легко де-васкуляризируются обычными хирургическими методами и будут обрабатываться в учреждениях без интервенционной нейрорадиологической поддержки. Однако, как показали результаты нашего исследования 80 пациентов, по-видимому, есть некоторые признаки того, что предоперационная эмболизация может стать стандартным компонентом в определенных ситуациях. Наконец, предоперационная эмболизация полезна пациентам с большими сфероидными крыловидными или тенториальными менигиомами, которые по личным причинам отказываются соглашаться на переливание крови. Среди нашей группы пациентов у нас был один пожилой пациент с большой клиновидной менигиомой крыла, которому отказали в



лечении в нескольких других учреждениях и который перенес операцию с минимальной потерей крови через 2 дня после эмболизации.

Таким образом, предоперационная эмболизация фибриновым клеем расширяет спектр менингиом, которые можно безопасно оперировать. По нашему опыту, хотя он и не был получен в результате рандомизированного, проспективного, контролируемого исследования, интраоперационная кровопотеря и время операции были сокращены, что принесло особую пользу в основном пожилым пациентам. Операция, проведенная в течение 1 недели после эмболизации, представляется оптимальным временем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. К «типичным» менингиомам относятся менинготелиальные, фиброзные и переходные варианты, которые имеют характерные особенности при визуализации. «Атипичные» варианты менингиом встречаются реже, но требуют ранней диагностики и имеют менее благоприятный прогноз. Кистозные изменения в менингиомах разделены на пять подтипов, их точная характеристика необходима для прогнозирования течения и исхода.

2. Оптимальное значение объема менингиомы для прогнозирования перитуморального отека головного мозга у всех исследуемых пациентов составило 13,953 куб.см. Предельное значение диаметра менингиомы 3 см имеет клиническое значение для прогнозирования перитуморального отека головного мозга у пациентов с конвекситальными и парасагиттальными менингиомами.

3. Усовершенствованный алгоритм доказал высокую специфичность и чувствительность. Односторонний анализ дисперсионного теста доказал разницу между средними группами:  $F = 70,138$ ,  $P < 0,01$ . Статистическая разница между группами опухолей была значительной.

4. Эффективность эмболизации зависит от достижения суперселективной катетеризации поддерживающих сосудов и наиболее дистальной загрузки сосудистого русла эмболическим материалом. Метод эмболизации был усовершенствован за счет использования частиц меньшего размера (50-150 мкм), что привело к более дистальной эмболизации капилляров.

5. Показатели показатели госпитальной смертности варьировались до 6,5%. Показатели смертности за 30 дней варьировались до 12%. Метаанализ данных о смертности за 90 дней из шести исследований дал объединенную оценку в 6,6%. Объединенная оценка смертности за 1 год по результатам шести исследований составила 9,6%. Пятилетние показатели смертности составляли до 27,0%. Наиболее часто выявляемыми факторами, связанными со смертностью, были ASA, перитуморальный отек и показатель эффективности

Карнофски. Общая частота осложнений варьировалась до 29,8%. Процент осложнений неврологического характера варьировался от 45,2%. Наиболее часто регистрируемыми осложнениями были послеоперационные гематомы, инфекции любого рода и ликворея. Частота рецидивов в течение 1 года варьировалась до 11,5%, в то время как частота рецидивов в течение 5 лет варьировалась до 24,1%. На исходы менингиомы влияет множество факторов, специфичных для пациента, опухоли и лечения, но клинические решения в отношении пациентов с менингиомой часто зависят от степени опухоли и степени резекции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты работы могут быть использованы для оптимизации клинико-диагностического комплекса и хирургической тактики при атипических и анапластических внутримозговых менингиомах. Характер роста, степень инвазии опухоли и взаимоотношение с окружающими анатомическими образованиями, источники кровоснабжения и выраженность собственной сосудистой сети, костные изменения (гиперостоз, атрофия или деструкция кости), соматическое состояние больного, а также наличие технических условий и хирургических навыков необходимо учитывать при выборе доступа и максимально полного удаления опухоли.

2. Предоперационная эмболизация фибриновым клеем расширяет спектр менингиом, которые можно безопасно оперировать. По нашему опыту, интраоперационная кровопотеря и время операции были сокращены, что принесло особую пользу в основном пожилым пациентам. Операция, проведенная в течение 1 недели после эмболизации, представляется оптимальным временем.

3. Модели, ограниченные предоперационной информацией, такой как демографические данные пациента и рентгенологические характеристики, обладают такой же точностью для прогнозирования локальной недостаточности или общей выживаемости, как и модели, основанные на степени менингиомы и степени резекции.

4. Использование комплексной терапии позволяет снизить частоту рецидива и повышения общей выживаемости. Тактика ведения больных с менингиомами требует мультидисциплинарного подхода и тесного взаимодействия радиологов, нейрохирургов и химиотерапевтов. Подобная тактика комплексного лечения менингиом головного мозга позволяет значительно улучшить прогноз заболевания и повысить качество жизни оперируемых.

5. Оптимизация объема удаления менингиом с благоприятным исходом для больного и минимизация травмы мозга во время операции могут быть

достигнуты путем адекватного анестезиологического пособия, выполнения широкой краниотомии, применения операционного микроскопа и микрохирургической техники.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Габибов, Г. А. Парасагиттальные менингиомы и их хирургическое лечение [Текст]: монография / Г. А. Габибов.- М., 1975.-201 с.
2. Дуйшобаев, А. Р. Значение предоперационной эмболизации в хирургии внутричерепных менингиом [Текст] / А.Р. Дуйшобаев, А.Л. Кривошапкин, К.Б. Ырысов // Вестник КРСУ.- 2024.- Т. 24, № 1.- С. 18-25.
3. Дуйшобаев, А. Р. Размеры опухоли и перитуморальный отек головного мозга у пациентов с менингиомами [Текст] / А. Р. Дуйшобаев, К. Б. Ырысов // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2024. - № 2.- С. 5-9.  
<https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1386>
4. Завашила, Л. Э. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования рака при морфологическом исследовании [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2016. – С. 46-54с.
5. Тайлаков, Ш. Т. Иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры в дифференциальной диагностике анапластических менингиом и гемангиоэпителиом оболочек мозга [Текст] / Ш. Т. Тайлаков, А. Г. Коршунов // Арх. патол.- 2019. - № 3. - С. 3 - 5.
6. Тиглиев, Г. С. Внутричерепные менингиомы [Текст] : монография / Г. С. Тиглиев, В. Е. Олюшин, А. Н. Кондратьев. СПб.: Изд. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. - 2001. - 260 с.
7. Иванов, П. И. Базальные супратенториальные менингиомы с экстракраниальным распространением [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2018. – С. 19-24.
8. Ионова, Т. Н. Понятие качества жизни больных онкологического профиля [Текст] // Онкология. - 2020. - Т. 2, № 1-2. - С. 25-27.
9. Мамытов М.М., Ырысов К.Б., Акматалиев А.А., Арстанбеков Н.А. Опухоли головного мозга [Текст]: Учебно-методическое пособие / К. Б. Ырысов. – Бишкек: Соф Басмасы, 2021. – 44 с.

10. Козлов, А. В. История хирургии парасагиттальных менингиом [Текст] / А. В. Козлов // Нейрохирургия. - 2017. - № 1. - С. 48 - 52.
11. Батороев, Ю. К. Дифференцированные подходы к послеоперационному лечению больных менингиомами [Текст] / Ю. К. Батороев, Ю. Ф. Ермолаев, В. А. Сороковиков // Неврол. вестн. - 2019. - Т. ХLI, вып. 1.- С. 74 - 78.
12. Мамытов, М.М., Тухватшин Р.Р., Апсаматов З.М., Ырысов К.Б. Анализ величины неопластического очага ЦНС у жителей, проживающих в зоне урановых хвостохранилищ [Текст] // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2017. - № 1. - С. 68-71.
13. Бекашев, А.Х. Клинико-морфологическая характеристика инфильтративных менингиом основания черепа с интра-экстракраниальным распространением [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2019. -С. 29-34.
14. Арстанбеков Н.А., Эсенбаев Э.И., Ырысов К.Б. Прогностические факторы развития внутричерепных осложнений в хирургии менингиом головного мозга [Текст] // Медицина Кыргызстана. - 2018. - №3. – С. 25-28.
15. Бояркина, С. И. Качество жизни и социальная реабилитация онкологических больных [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2014. – С. 17-25.
16. Имакеев Н.А., Ырысов К.Б., Медведев М.А. Результаты нейрохирургических методов диагностики при опухолях головного мозга супратенториальной локализации [Текст] / Н.А. Имакеев, К.Б. Ырысов, М.А. Медведев // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2018. - №4. – С. 43-48.
17. Коновалов, А. Н. Компьютерная томография в нейрохирургической клинике / А. Н. Коновалов, В. Н. Корниенко. М.: Медицина, 1985. - 296 с.
18. Корниенко, В. Н. Диагностическая нейрорадиология [Текст] : учебное пособие / В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин. М., 2007. - 1327 с.
19. Коршунов, А. Г. Особенности гистологической структуры парасагиттальных менингиом и их влияние на рецидивирование [Текст] / А. Г.

Коршунов, В. В. Тимиргаз, Е. Е. Калинина [и др.] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2016. - № 4. - С. 10-15.

20. Лазарь, Д. А. Временная оптимизация гамма-терапии первичных злокачественных опухолей головного мозга [Текст] / Д. А. Лазарь // Рентген. - 2014. - Т. 12, вып. 3.- С. 260.

21. Махмудов, У. Б. Оперативные доступы к опухолям медиальных отделов средней черепной ямки [Текст] / У. Б. Махмудов, В. Н. Шиманский, В. А. Черкаев // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2008. - С. 124.

22. Мацко, Д. Е. Атлас опухолей центральной нервной системы [Текст] : атлас / Д. Е. Мацко, А. Г. Коршунов.- СПб.: Изд. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2008. -200 с.

23. Напалков, Н. П. Рецензия на статью Д. Н. Луис и соавт. «Классификация опухолей центральной нервной системы»[Текст] / Н. П. Напалков, Д. Е. Мацко // Арх. патол.- 2019. - № 3. - С. 59 - 60.

24. Олюшин, В. Е. Хирургия базальных менингиом [Текст] / В. Е. Олюшин // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2013. – С. 49-53.

25. Ырысов К.Б., Ташибеков Ж.Т., Арстанбеков Н.А. Способ хирургического лечения парасагитальных менингиом головного мозга [Текст] // Патент на изобретение №1973. – А61В 17/00 (2017.01). – КГ 1973 С1 30.08.2017. - Интеллектуальная собственность, 2017. - №8 (220). – С.5-6.

26. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика опухолей головного мозга [Текст] : Атлас КТ и МРТ-изображений: Рук. для врачей / Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамешвили. -СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2017.- 326 с.

27. Шацева, Т. А. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функции [Текст] / Т. А. Шацева, М. С. Мухина // Вопр. онкол. - 2014. -№2.- С. 157-164.

28. Габибов Г.А. Диагностическое значение нарушения венозного оттока при парасагитальных арахноэндотелиомах [Текст] // Труды объединенной конференции нейрохирургов.- Ереван, 2005, с. 342-344.



29. Габибов Г. А. К вопросу о хирургической тактике при удалении парасагитальных арахноэндотелиом [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н. Н. Бурденко. – 2002.- № 1.- С. 59-64.
30. Козлов А. В. Результаты хирургического лечения внутричерепных менингиом (продолженный рост и прогнозирование) [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. – 2008. – С. 24-29.
31. Копяковский Ю.И. Парасагитальные менингиомы головного мозга [Текст] // Вопр. онкол. - 2016.- С.16.
32. Красовский Е.Б. Арахноэндотелиомы центральной нервной системы [Текст] . - М., 1958.- 280 с.
33. Никифоров А. С., Коновалов А. Н., Гусев Е. И. Клиническая неврология. В 3 томах (часть 1): Основы нейрохирургии [Текст] : учебник / А.Н. Коновалова. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2014. - 600 с.
34. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] .- М.: Медиа Сфера, 2012.- 312 с.
35. Тиглиев Г. С., Олюшин В. Е., Кондратьев А. Н. Внутричерепные менингиомы [Текст] : монография .-СПб: изд-во РНХИ им. проф. А.Л.Поленова, 2001.- 560 с.
36. Габибов, Г. А. Парасагитальные менингиомы и их хирургическое лечение [Текст]: монография / Г. А. Габибов.- М., 1975.-201 с.
37. Габибов Г.А. Хирургическое лечение больших менингиом, исходящих из передней трети большого серповидного отростка [Текст] // Труды 16-й Всесоюзной конференции нейрохирургов.- М., 1967.- с. 55.
38. Брагина Н. Н. Основные принципы клинического исследования послеоперационных состояний в нейрохирургии [Текст] / В. Г. Амчеславский, Н.Я. Смирнов, Е.А. Хухлаева // Интенсивная терапия, реанимация и анестезия в нейрохирургии. Сб. научн. тр.- Москва, 2012.- С. 18-28.

39. Ырысов Б. К., Арстанбеков Н. А., Ырысов К. Б. Магнитно-резонансно-томографические характеристики внутричерепных менингиом [Текст] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. - 2021. - №2(63). – С. 47-50.
40. Вихерт Т. М., Пуцилло М. В. Ишемические нарушения мозгового кровообращения при опухолях головного мозга у оперированных больных [Текст] // Вопросы нейрохирургии. - 2009.- С.19.
41. Гайдар Б.В. Принципы оптимизации церебральной гемодинамики в нейрохирургической патологии головного мозга (клинико-экспериментальное исследование) [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко.- 2010. - С.37-43.
42. Гурвич А.М. Нейрофизиологические механизмы постреанимационной патологии мозга [Текст] //Реаним.- 2010.- № 7. – С. 237-248.
43. Коновалов А.Н. Новые технологии в нейрохирургии [Текст] //Вестник РАМН. - 2019. - №9. - С. 52-54.
44. Коновалов А.Н., Гусев Е.И., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия [Текст] :Учебник. – М. : Медицина, 2010.- 656 с.
45. Корниенко В. Н. Современное состояние и перспективы развития нейрорентгенологии [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2010. - №3. – С.12-14.
46. Корниенко В. Н., Пронин И. Н. Диффузно-взвешенные изображения в исследовании опухолей головного мозга и перитуморального отека [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко.- 2010. - №3. - С. 14-17.
47. Коршунов А. Г., Козлов А. В. Особенности гистологической структуры парасагитальных менингиом и их влияние на послеоперационное рецидивирование [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2016. - №4. - С. 10-14.
48. Акимов, Г. А. О затруднениях в диагностике опухолей головного мозга [Текст] / Г. А. Акимов, А. А. Михайленко, В. А. Зинченко, И. Е. Зайченков, С. В. Кузнецов // Журн. невропатол. и психиатр. - 2018. - № 9. - С. 57-61.

49. Альперович, П. М. Влияние расстройств кровообращения в опухоли мозга на течение клинической картины заболевания [Текст] / П. М. Альперович, М. В. Файнгольд // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.- 1955 - № 3. - С. 10-14.

50. Белова, А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии [Текст] / А.Н. Белова.- М. :Практическая медицина, 2014. - 432 с.

51. Богуславский, В.Л. Судебно-медицинское значение опухолей головного мозга [Текст] / В. Л. Богуславский, И. М. Серебренников // Судеб.-мед. экспертиза.- 2013. - № 2. - С. 5-6.

52. Вакатов, Д. В. Особенности клинической картины опухолей головного мозга супратенториальной локализации у пациентов пожилого и старческого возраста [Текст] / Д. В. Вакатов, О. Н. Древаль, А. В. Горожанин // Нейрохирургия. -2016. - №3. - С. 25-29.

53. Гвазава, И. С. Речевые нарушения при внутримозговых опухолях левой височной доли головного мозга, сопровождающиеся эпилептическими припадками [Текст] / И.С. Гвазава // Мед. новости Грузии.- 2018. - № 5. - С. 46-49.

54. Глозман, Ж. М. Исследование корреляций специфических и неспецифических характеристик психической деятельности у больных с опухолями головного мозга [Текст] / Ж. М. Глозман, Н. М. Пылаева // Журн. невропатол. и психиатр. - 2013.- №2. - С. 77-81.

55. Коновалов А. Н., Меликян А. Г., Пронин Н. Н. Использование навигационной системы Strealth Station-ТМ для удаления опухолей головного мозга [Текст] //Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2011. - №2. - С. 2-6.

56. Коновалов А. Н., Коршунов А. Г., Белоусова О. Б., Мухаметжанов Д. Ж., Лубнин А. Ю. Сочетание менингиомы основания черепа и артериовенозной микромальформации ствола мозга [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2009. - №2. - С.21-25.

57. Корниенко В. Н.,Пронин И. Н.,Климчук О. В. Компьютерно-и магнитно-резонансно-томографическая анатомия области гиппокампа в норме и при нейрохирургической патологии [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2019.- №3.- С. 10-16.

58. Голыш, Н.Н. Опухоли головного-мозга и нарушения мозгового кровообращения с псевдотуморозным течением в пожилом возрасте / Н. Н. Голыш, З. П. Крушинская // Неврол. вестн. - 2017.- С. 19

59. Бондарев, Л. С. Ошибки в диагностике объёмных процессов головного мозга [Текст] / Л. С. Бондарев, И. А. Зайцев // Врачеб. дело.- 2018.- № 10. - С. 110-112.

60. Бродская, И. А. Острые нарушения функции надпочечников при менингиоме супратенториальной локализации [Текст] / И. А. Бродская, В. В. Могила, В. П. Дедович // Клинич. хирургия. - 2019. - №12. - С. 34-36.

61. Быковников, Л.Д. Клинико-анатомические параллели при опухолях мозга, осложненных внутримозговыми кровоизлияниями [Текст] / Л.Д. Быковников // Журн. невропатол. и психиатр.- 2016. - № 1. - С. 53-56.

62. Грицман, Ю. Я. Диагностические и тактические ошибки в онкологии [Текст] / ЮЛ. Грицман. - М.: Медицина, 1981.- 176 с.

63. Гурова, Е. П. Инсультподобное течение опухолей мозга [Текст] / Е. П. Гурова, В. И. Беляев // Журн. невропатол. и психиатр.- 2014. - № 5. - С. 650-654.

64. Давыденко, В. Ю. Клинико-пейрофизиологические особенности вегетативных расстройств при опухолях головного мозга [Текст] // Неврол. вестн. - 2011. – С. 24

65. Можаяев, С. В. Хирургия менингиом верхнего сагиттального синуса (реконструктивные и реваскуляризирующие операции) [Текст] / С.В. Можаяев // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко.- 2013. - №32. – С. 56-60.

66. Мурзалиев, А. М. Особенности клинического течения опухолей мозга, осложненного массивными кровоизлияниями в ткань опухоли [Текст] / А.М. Мурзалиев // Здоровоохранение Кыргызстана . - 2019. - №5. - С. 47-52.

67. Деев, А. С. О диагностике опухолей головного мозга у женщин в гестационном периоде [Текст] / А.С. Деев // Болезни и дисфункции нервной системы у женщин репродуктивного возраста: сб. науч. тр. Рязань. -2015. - С. 16-21.

68. Долгов, А. М. Клинико-топографические сопоставления при парасаргитальных менингиомах [Текст] / А. М. Долгов, Л. И. Лешко, С. В. Ишков // Журн. невропатол. и психиатр.- 2014. - № 3. - С. 65-67.

69. Ерохина, Л. Г. Синдром глобальной амнезии в начальных клинических проявлениях опухолей головного мозга [Текст] / Л.Г. Ерохина, Л.В. Стаховская, Н.С. Чекнева, Т.В. Сарычева // Журн. невропатол. и психиатр.- 2019. - № 6. - С. 104-106.

70. Житарь, Ф. А. Компьютерная томография в диагностике внутричерепных менингиом [Текст] / Ф.А. Житарь, Ю. П. Русакова, В. С. Пуканов // Журн. невропатол. и психиатр.- 2018. - № 5. - С. 58-61.

71. Зыкова, Т. А. Два случая опухолей мозга с первичными проявлениями в виде нарушений эндокринных функций [Текст] / Т. А. Зыкова, Л. Г. Добромислова, А. В. Ткачев // Клинич. Медицина.- 2015. - № 3. - С. 58-59.

72. Кавтарадзе, Н. П. Некоторые клинические и патоморфологические аспекты эпилепсии при опухолях головного мозга[Текст] // Неврол. вестн.- 2019. -№2. – С.72-76.

73. Белый, Б. И. О расстройствах речевой активности при опухолях левой лобной доли [Текст] / Б.И. Белый // Журн. невропатол. и психиатр. - 2016. - № 12. - С. 1791-1793.

74. Богомазова, Л. Г. Диагностика опухолей головного мозга на догоспитальном этапе в условиях поликлиники [Текст] /Л. Г. Богомазова, Г. И. Резков, О. А. Ярцева // Неврол. вестн. - 2018. - С. 85-88.

75. Карякин, Н. П. Некоторые вопросы организации нейрохирургической помощи в Российской Федерации в условиях разграничения полномочий между уровнями власти [Текст] / Н. Н. Карякин, В. В. Ярцев // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.- 2016. - № 4. - С. 40-43.

76. Крыжанская, М. А. Трудности в диагностике объёмных процессов головного мозга [Текст] / М. А. Крыжанская, В. И. Бельдий, А. Н. Крыжанская // Клинич. медицина. - 2018. - № 9. - С.79-82.

77. Крылов, В. В. Варианты клинического течения опухолей головного мозга в практике неотложной нейрохирургии [Текст] / В. В. Крылов, К. Б. Певзнер // Вестн. практ. Неврологии. - 2018. - №4. - С. 153-158.

78. Кузьмин, И. К. О трудностях в диагностике опухолевых и сосудистых заболеваний головного мозга [Текст] / И. К. Кузьмин, А. В. Владимиров, Т. А. Молостова // Мед. журн. Чувашии. - 2014.- № 2. - С.32-35.

79. Лавров, А. Ю. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения опухолей центральной нервной системы [Текст] / А. Ю. Лавров // Неврологический журн. - 2014. - № 6. - С. 49-56.

80. Ларионов, П. И. Клиника и диагностика опухолей головного мозга [Текст]/ П.И. Ларионов // Актуальные вопросы здоровья населения Республики Саха (Якутия): сб. тр. Якутск, 2014.-№2.-С. 134-135.

81. Лешошко, Л. И. Наш опыт хирургии парасагиттальных менингиом [Текст] / Л. И. Лешошко, В. И. Войнов, В.С. Коротин, // Вопр. онкологии,- 2019. № 5. - С. 520-522.

82. Леонова, Т. В. Диагностика опухолей головного мозга у больных с сосудистыми заболеваниями нервной системы [Текст] / Т. В. Леонова, Н. В. Бабенков, Н. В. Миронов // Неврол. вестн. - 2019. - С. 88-92.

83. Камалова, Г. М. Неврологическая диагностика менингиом полушарий большого мозга на догоспитальном этапе [Текст] / Г. М. Камалова // Хирургия внутричерепных экстрацеребральных опухолей // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2017. - №65. - С. 59.

84. Кандель, Э. И. Асимметрия артериального давления при опухолях головного мозга [Текст] / Э. И. Кандель // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. - 1995. - №3. - С. 14-20.

85. Карлов, В. А. Джексоновские припадки в клинике супратенториальных опухолей головного мозга [Текст] / В. А. Карлов, В. Е. Бова // Журн. невропатол. и психиатр. - 2018. - №4. - С. 591-597.

86. Локай, Н. П. Ошибки в распознавании опухолей височной доли [Текст] / Н.П. Локай // Клиническая психиатрия Узбекистана. - 2018. - №4. - С. 79-83.

87. Лосев, Ю. А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в сельской местности (на модели Ленинградской области) [Текст] // Вопр. онкол. - 2013. - №43. - С. 45-50.

88. Лубнин, А. Ю. Диагностика, терапия и профилактика осложнений во время нейрохирургических вмешательств [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2011. - №34. – С.67-72.

89. Мадорский, В. А. Мнестические нарушения при опухолях височной доли [Текст] / В. А. Мадорский, Т. Б. Шестакова // Журн. невропатол. и психиатр. -2016. -№ 12. - С. 1787-1790.

90. Мартиросян, В. В. Супратенториальные менингиомы головного мозга [Текст] / В. В. Мартиросян, Н. Д. Мехтиева, Э. С. Темиров // Вопр. онкол.- 2012.- №24. - С. 96-101.

91. Мурзалиев, А. М. Дифференциальная диагностика новообразований и сосудистых заболеваний головного мозга [Текст] / А.М. Мурзалиев // Здравоохранение Кыргызстана. - 2021. - № 3-4. - С. 16-20.

92. Мякотных, В. С. О ранней дифференциальной диагностике опухолей головного мозга с височно-эпилептическим синдромом и височной эпилепсии

[Текст] / В. С. Мякотных, В. В. Скрябин, В. Б. Борейко // Журн. невропатол. и психиатр. - 2011.- № 6. - С. 22-25.

93. Лихтерман, Л. Б. Фазность клинического течения опухолей больших полушарий головного мозга [Текст] / Л.Б. Лихтерман // Современные проблемы нейрохирургии: сб. науч. работ.- Л.: Изд-во ЛНХИ, 2017. - С. 20-21.

94. Лихтерман, Л. Б. Клиническая диагностика опухолей больших полушарий мозга [Текст] / Л. Б. Лихтерман.- М.: Медицина, 1979. - 280 с.

95. Неретин, В. Я. Опухоли головного мозга у лиц старческого и пожилого возраста [Текст] // Неврол. вестн.- 2014. - №7. – С.87-92.

96. Нестерова, С. Г. О необычных дебютах и течении опухолей головного мозга [Текст] / С.Г. Нестерова // Невропатология. - 2019. - №6. - С. 72-74.

97. Никифоров, Б. М. Интракраниальные кровоизлияния при менингиомах головного мозга [Текст] / Б. М. Никифоров, Ф. С. Теплицкий, М. Ю. Подгорняк // Журн. невропатол. и психиатр.- 2011. - № 6. - С.84-87.

98. Палинка, Г. К. Актуальные проблемы изучения опухолей головного мозга у беременных женщин [Текст] / Г. К. Палинка, Э. А. Панова, А. Александрова, Т. М. Андреева // Неврол. вестн. - 2020. - №3. - С. 121-122.

99. Повереннова, И. Е. Клиника и вопросы патогенеза эпилептических припадков при опухолях полушарий большого мозга [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Е.Повереннова.- Л., 1991. - 26 с.

100. Передерко, И. Г. Диагностика и хирургическое лечение менингиом области латеральной борозды большого мозга [Текст] / И.Г. Передерко // Вопр. онкол. - 2018. - №5. – С.19-24.

101. Маликов, Г. М. К вопросу дифференциальной диагностики опухолей и сосудистых поражений головного мозга при атипичном их течении [Текст] / Г.М. Маликов // Неврол. вестн.- 2019. - №23. - С. 126-129.

102. Мамытов, М. М. Диагностика и результаты хирургического лечения опухолей головного мозга [Текст] / М. М. Мамытов, А . Я. Хавазов // Здравоохранение Кыргызстана. - 2019. -№ 5. - С. 38-41.



103. Протасова, Л. Н. К дифференциальному диагнозу эпилептического синдрома сосудистого и опухолевого генеза [Текст] / Л.Н. Протасова // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии.- 2019. - №4. - С. 191.
104. Ромоданов, С. А. Кровоизлияние в надпочечники после удаления менингиом полушарий большого мозга [Текст] / С.А. Ромоданов, В.В. Могила // Клин. хирургия. - 1990. - №12.- С. 43-44.
105. Самойлов, В. И. Диагностика опухолей головного мозга [Текст] / В.И. Самойлов.- М.: Медицина, 1985. - 298 с.
106. Самойлов, В. И. Варианты дебюта и развития клинических проявлений опухолей головного мозга [Текст] / В.И. Самойлов // Журн. невропатол. и психиатр. - 1996. - № 5. - С. 675-679.
107. Самойлов, В. И. Особенности клинического дебюта менингиом головного мозга [Текст] / В.И. Самойлов // Хирургия внутричерепных экстрацеребральных опухолей.- СПб.: Изд. РНХИ им. А.Л. Поленова, 1997. - С.55-59.
108. Самошенко, Г. С. Результаты хирургического лечения внутричерепных менингиом у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] // Журн. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. - 2019. - №3. – С.89
109. Сильвестров, В. П. Диагностика опухолей головного мозга в поликлинике [Текст] / В.П. Сильвестров, А.Н. Малышева, О.А. Ярцева, Н.Н. Жарковская // Сборник научно-практических работ, посвященный 75-летию Поликлиники Медицинского центра.- М., 2020. - С. 171-176.
110. Слезкина, Л. А. Клинические особенности опухолей головного мозга [Текст] / Л. А. Слезкина, Г. А. Евдокимова, Г. М. Лапина // Неврологический вестник. -2014.-№ 1-2.-С. 86-89.
111. Соколянский, Г. Г. К вопросу о дифференциальной диагностике между сосудистыми заболеваниями и опухолями головного мозга [Текст] / Г.Г. Соколянский, А.Е. Мелерович // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. - 2015. - №3.-С. 3-9.

112. Темиров, Э.С. Редкая локализация менингиомы бокового желудочка головного мозга [Текст] / Э.С. Темиров, В.А. Балязин // Вопр. онкол. 2014. - №4. - С. 28-31.

113. Тёплицкий, Ф. С. Внутричерепные кровоизлияния при опухолях головного мозга [Текст] / Ф.С. Тёплицкий, Б.Х. Белимготов // Актуальные вопр. нейрохир. и невропатол.- Саратов, 2017. - С. 89-90.

114. Тиглиев, Г. С. Диагностика и хирургическое лечение парасагиттальных менингиом [Текст]: методические рекомендации/ Г.С. Тиглиев, В.Е. Олюшин, С.В. Можаяев, А.Ф. Гурчин, Г.М. Камалова. - Л., 1989.- 15 с.

115. Тиглиев, Г.С. Кровоизлияния в опухоли головного мозга [Текст] : монография / Г.С. Тиглиев, Ю.А. Медведев, В.Ф. Мелькишев, Г.М. Камалова, Ю.И. Вайншенкер, Л.Н. Маслова, Ф.Н. Эджелат. - СПб: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2003. - 112 с.

116. Холин, А. В. Дифференциальная диагностика нейроэпителиальных опухолей и менингиом головного мозга с помощью магнитной резонансной томографии [Текст] / А.В. Холин // Журн. невропатол. и психиатр. - 1993. - № 1. - С. 67-70.

117. Черняк, Ю. С. Выявляемость опухолей головного мозга на догоспитальном этапе обследования у жителей Кубани [Текст] / Ю.С. Черняк // Кубан. науч. мед. вестн.- 2014. - № 5-6. - С.46.

118. Шершевер, А. С. Поздняя диагностика опухолей височных долей с судорожным синдромом эпилепсии [Текст] / А.С. Шершевер, В.В. Скрябин // Журн. невропатол. и психиатр.- 2013. - № 1. - С. 28-31.

119. Шмырев, В. И. Атипичные формы сосудистых и опухолевых заболеваний головного мозга: (Аспекты патогенеза и клиники) [Текст] // Неврол. вестн.- 2012. - №2. – С.49.

120. Шмырев, В. И. Клинический полиморфизм опухолевых и сосудистых заболеваний мозга: патогенетические особенности [Текст] / В.И. Шмырев // Клинич. медицина.- 2013.- № 2. - С. 17-21.

121. Ostrom, Q.T., Cioffi, G., Gittleman, H., Patil, N., Waite, K., Kruchko, C., Barnholtz-Sloan, J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016 [Text] // *Neuro Oncol.*- 2019, Vol., 2 .- P.1-100
122. Huntoon, K.Toland, A.M.S. Dahiya, S. Meningioma: A Review of Clinicopathological and Molecular Aspects [Text] // *Front. Oncol.*- 2020, 10. - P. 579-599
123. Louis, D.N. Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee W.K., WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System [Text]// World Health Organization Classification of Tumours, 4th ed., International Agency for Research on Cancer. - Lyon, France, 2016
124. Weller, R.O. Microscopic Morphology and Histology of the Human Meninges [Text] // *Morphologie* . - 2015, 89. - 22-34.
125. Li, J.; Fang, L.; Meyer, P.; Killer, H.E.; Flammer, J.; Neutzner, A. Anti-Inflammatory Response Following Uptake of Apoptotic Bodies by Meningothelial cells [Text] // *J Neuroinflammation* . - 2014,11.- P. 35
126. Li, J.Fang, L.Killer, H.E. Flammer, J. Meyer, P.; Neutzner, A. Meningothelial Cells as Part of the Central Nervous System Host Defence// *Biol. Cell.* - 2018,105. – P. 304-315.
127. Hemion, C., Li, J., Kohler C., Scholl H.P.N., Meyer, P., Killer, H.E., Neutzner A. ,Clearance of Neurotoxic Peptides and Proteins by Meningothelial cells [Text] // *Exp. Cell Res.*- 2020, 396. -112322
128. Kalamarides, M.,Stemmer-Rachamimov A.O., Niwa-Kawakita M., Chareyre F., Taranchon E., Han Z.-Y., Martinelli C., Lusic A., Hegedus B., Gutmann D.H. Identification of a Progenitor Cell of Origin Capable of Generating Diverse Meningioma Histological Subtypes [Text] // *Oncogene* . - 2017, 30. – P. 2333-2344.
129. Perry, A., Gutmann D.H., Reifenberger G. Molecular Pathogenesis of Meningiomas [Text]// *J. Neurooncol* . - 2014, 70. – P.183-202.

130. Preusser, M., Brastianos P.K., Mawrin C. Advances in Meningioma Genetics: Novel Therapeutic Opportunities [Text]// Nat. Rev. Neurol.- 2018,14.- P.106-115.
131. Lee, Y.S., Lee Y.S. Molecular Characteristics of Meningiomas [Text] // J. Pathol. Transl. Med.- 2020, 54.- P. 45-63.
132. Thevandiran, D., Nga V., Chang K.T.E., Ng L.P., Seow W.T., Low D.C.Y., Yeo T.T., Low S.Y.Y. Paediatric Meningiomas in Singapore—Case Series of a Rare Entity [Text] // J. Clin. Neurosci. - 2020, 73. – P. 62-66.
133. Phillips, D., Auguste K.I., Gupta N. Meningiomas in children [Text] : In Handbook of Clinical Neurology; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands. - 2020; Volume 169. - pp. 253-259. ISBN 978-0-12-804280-9.
134. Nakasu, S., Hirano A., Shimura T., Llena J.F. Incidental Meningiomas in Autopsy Study [Text] // Surg. Neurol. - 2017, 27. - 319-322.
135. Johnson, M.D., Abu-Farsakh S. Clinicopathologic Features of Incidental Meningiomas [Text] : A Review of the Literature and the University of Rochester Autopsy Experience // Clin. Neuropathol. - 2019, 38. – P.118-121.
136. Wiemels, J., Wrensch M., Claus E.B. Epidemiology and Etiology of Meningioma [Text] // J. Neurooncol. - 2018, 99. – P.307-314.
137. Al-Mefty, O., Kersh, J.E., Routh, A., Smith, R.R. The Long-Term Side Effects of Radiation Therapy for Benign Brain Tumors in Adults [Text] // J. Neurosurg. - 2019, 73. – P. 502-512.
138. Ron, E., Modan B., Boice J.D., Alfandary E., Stovall M., Chetrit A.,Katz L. Tumors of the Brain and Nervous System after Radiotherapy in Childhood [Text] // N. Engl. J. Med. - 2019, 319. – P. 1033-1039.
139. Sadetzki, S., Chetrit A., Freedman L., Stovall M., Modan B., Novikov I. Long-Term Follow-up for Brain Tumor Development after Childhood Exposure to Ionizing Radiation for Tinea Capitis[Text] //Radiat. Res. - 2015,163. – P. 424-432.
140. Sadamori, N.,Shibata S., Mine M., Miyazaki H., Miyake H., Kurihara M., Tomonaga M., Sekine I., Okumura Y. Incidence of Intracranial Meningiomas in

- Nagasaki Atomic-Bomb Survivors [Text] // *Int. J. Cancer.* - 2019, 67. – P. 318-322.
141. Shintani, T., Hayakawa N., Hoshi M., Sumida M., Kurisu K., Oki S., Kodama Y., Kajikawa H., Inai, K., Kamada N. High Incidence of Meningioma among Hiroshima Atomic Bomb Survivors [Text] // *J. Radiat. Res.* - 2019, 40. – P. 49-57.
142. Modan, B., Baidatz D., Mart H., Steinitz R., Levin S.G. Radiation-Induced Head and Neck Tumours [Text] // *Lancet* . - 2019,1. – P. 277-279.
143. Takahashi, H., Cornish A.J., Sud A., Law P.J., Disney-Hogg L., Calvocoressi L., Lu L., Hansen H.M., Smirnov I., Walsh K.M. Mendelian Randomization Provides Support for Obesity as a Risk Factor for Meningioma [Text] // *Sci. Rep.*- 2019, 9. – P. 309.
144. Duishobaev, A. R. New Software for Preoperative Diagnostics of Meningeal Tumor Histologic Types [Text] / A. L. Krivoshapkin, G. S. Sergeev, L. E. Kalneus, A. S. Gaytan et al. // *World Neurosurg.* - 2016, 90. – P.123-132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.084>.
145. Zhang, D., Chen J., Wang J., Gong S., Jin H., Sheng P., Qi X., Lv L., Dong Y., Hou L. Body Mass Index and Risk of Brain Tumors: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis [Text] // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 2016, 70. - P. 757-765.
146. Samkange-Zeeb, F., Schlehofer B., Schuz J., Schlaefer K., Berg-Beckhoff G., Wahrendorf J., Blettner M. Occupation and Risk of Glioma, Meningioma and Acoustic Neuroma: Results from a German Case-Control Study (Interphone Study Group, Germany) [Text] // *Cancer Epidemiol.* - 2020, 34. – P.55-61.
147. Khuder, S.A., Mutgi A.B., Schaub E.A. Meta-Analyses of Brain Cancer and Farming [Text] // *Am. J. Ind. Med.*- 2019, 34. – P. 252-260.
148. Provost, D., Cantagrel A., Lebailly P., Jaffre A., Loyant V., Loiseau H., Vital A., Brochard P., Baldi I. Brain Tumours and Exposure to Pesticides [Text] : A Case-Control Study in Southwestern France // *Occup. Environ. Med.* - 2017, 64. – P. 509-514.

149. Samanic, C.M., De Roos A.J., Stewart P.A., Rajaraman P., Waters M.A., Inskip P.D. Occupational Exposure to Pesticides and Risk of Adult Brain Tumors [Text] // *Am. J. Epidemiol.* - 2018, 167. – P. 976-985.
150. Terry, M.B., Howe G., Pogoda J.M., Zhang F.F., Ahlbom A., Choi W., Giles G.G., Little J., Lubin F., Menegoz F. et al. An International Case-Control Study of Adult Diet and Brain Tumor Risk [Text] : A Histology-Specific Analysis by Food Group // *Ann. Epidemiol.* - 2019,19. – P.161-171.
151. Wang, P.-F., Ji W.-J., Zhang X.-H., Li S.-W., Yan C.-X. Allergy Reduces the Risk of Meningioma [Text] : A Meta-Analysis // *Sci. Rep.*- 2017. – P. 403-33.
152. Wiemels, J.L., Wrensch M., Sison J.D., Zhou M., Bondy M., Calvocoressi L., Black P.M., Yu H., Schildkraut J.M., Claus E.B. Reduced Allergy and Immunoglobulin E among Adults with Intracranial Meningioma Compared to Controls [Text] // *Int. J. Cancer.* - 2021, 129. – P. 1932-1939.
153. Korhonen, K., Salminen T., Raitanen J., Auvinen A., Isola J., Haapasalo H. Female Predominance in Meningiomas Can Not Be Explained by Differences in Progesterone, Estrogen, or Androgen Receptor Expression [Text] // *J. Neurooncol.*- 2016, 80. – P.1-7.
154. Baldi, I., Engelhardt J., Bonnet C., Bauchet L., Berteaud E., Gruber A., Loiseau H. Epidemiology of Meningiomas [Text] // *Neurochirurgie .* - 2020, 64. – P. 5-14.
155. Wu, W., Zhou Y., Wang Y., Liu L., Lou J., Deng Y., Zhao P., Shao A. Clinical Significance of Somatostatin Receptor (SSTR) 2 in Meningioma [Text] // *Front. Oncol.* - 2020,10. – P.1633.
156. Delgado-Lopez, P.D., Cubo-Delgado E., Gonzalez-Bernal J.J., Martin-Alonso J. A Practical Overview on the Molecular Biology of Meningioma [Text] // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*- 2020,20. – P. 62.
157. Qi, Z.-Y., Shao C., Huang Y.-L., Hui G.-Z., Zhou Y.-X., Wang Z. Reproductive and Exogenous Hormone Factors in Relation to Risk of Meningioma in Women [Text] : A Meta-Analysis // *PLoS ONE .* - 2013, 8. – P. 832-61.

158. Benson, V.S., Pirie K., Green J., Casabonne D., Beral V. Million Women Study Collaborators Lifestyle Factors and Primary Glioma and Meningioma Tumours in the Million Women Study Cohort [Text] // Br. J. Cancer . - 2018, 99. – P.185-190.
159. Benson, V.S., Kirichek O., Beral V., Green J. Menopausal Hormone Therapy and Central Nervous System Tumor Risk [Text]: Large UK Prospective Study and Meta-Analysis // Int. J. Cancer . - 2015,136. – P. 2369-2377.
160. Shu, X., Jiang Y., Wen T., Lu S., Yao L., Meng F. Association of Hormone Replacement Therapy with Increased Risk of Meningioma in Women [Text] : A Hospital-Based Multicenter Study with Propensity Score Matching // Asia Pac. J. Clin. Oncol. - 2019,15.- P. e147-e153.
161. Muskens, I.S., Wu A.H., Porcel J., Cheng I., Le Marchand L., Wiemels J.L., Setiawan V.W. Body Mass Index, Comorbidities, and Hormonal Factors in Relation to Meningioma in an Ethnically Diverse Population [Text] :The Multiethnic Cohort // Neuro Oncol. - 2018. 21. – P. 498-507.
162. Michaud, D.S., Gallo V., Schlehofer B., Tjønneland A., Olsen A., Overvad K., Dahm C.C., Kaaks R., Lukanova A., Boeing H. Reproductive Factors and Exogenous Hormone Use in Relation to Risk of Glioma and Meningioma in a Large European Cohort Study [Text] // Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. -2020,19. – P. 2562-2569.
163. Ji, Y., Rankin, C., Grunberg, S., Sherrod, A.E., Ahmadi J., Townsend J.J., Feun L.G., Fredericks R.K., Russell C.A., Kabbinavar F.F. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma [Text] // J. Clin. Oncol.- 2015, 33. – P. 4093-4098.
164. Wen, P.Y., Quant E., Drappatz J., Beroukhi R., Norden A.D. Medical Therapies for Meningiomas [Text] // J. Neurooncol. - 2020, 99. – P. 365-378.
165. Proctor, D.T., Ramachandran S., Lama S., Sutherland G.R. Towards Molecular Classification of Meningioma [Text] : Evolving Treatment and Diagnostic Paradigms // World Neurosurg. - 2018,119. – P.366-373.

166. Aizer, A.A., Abedalthagafi M., Bi W.L., Horvath M.C., Arvold N.D., Al-Mefty O., Lee E.Q., Nayak L., Rinne M.L., Norden A.D., et al. A Prognostic Cytogenetic Scoring System to Guide the Adjuvant Management of Patients with Atypical Meningioma [Text] // *Neuro Oncol.* - 2016,18. – P. 269-274.
167. Nassiri, F., Mamatjan Y., Suppiah S., Badhiwala J.H., Mansouri S., Karimi S., Saarela O., Poisson L., Gepfner-Tuma I., Schittenhelm J. et al. DNA Methylation Profiling to Predict Recurrence Risk in Meningioma [Text]: Development and Validation of a Nomogram to Optimize Clinical Management // *Neuro Oncol.* - 2019,21. – P. 901-910.
168. Lamszus, K. Meningioma Pathology, Genetics, and Biology [Text]// *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* - 2017, 63. – P. 275-286.
169. Clark, V.E., Erson-Omay E.Z., Serin A., Yin J., Cotney J., Ozduman K., Avsar T., Li J., Murray P.B., Henegariu O. et al. Genomic Analysis of Non-NF2 Meningiomas Reveals Mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO [Text] // *Science* . - 2018, 339. – P.1077-1080.
170. Mawrin, C., Perry A. Pathological Classification and Molecular Genetics of Meningiomas [Text] // *J. Neurooncol.* - 2020, 99. – P. 379-391.
171. Weber, R.G., Bostrom J., Wolter M., Baudis M., Collins V.P., Reifenberger G., Lichter P. Analysis of Genomic Alterations in Benign, Atypical, and Anaplastic Meningiomas [Text] : Toward a Genetic Model of Meningioma Progression. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* . - 2019, 94. – P. 14719-14724.
172. Al-Rashed, M., Foshay K., Abedalthagafi M. Recent Advances in Meningioma Immunogenetics [Text] // *Front. Oncol.* - 2019, 9. – P.1472
173. Mei, Y., Bi W.L., Greenwald N.F., Agar N.Y., Beroukhim R., Dunn G.P., Dunn I.F. Genomic Profile of Human Meningioma Cell Lines [Text] // *PLoS ONE* . - 2017,12. – P. e0178322.
174. Al-Mefty, O., Kadri P.A.S., Pravdenkova S., Sawyer J.R., Stangeby C., Husain M. Malignant Progression in Meningioma [Text] : Documentation of a Series and Analysis of Cytogenetic Findings // *J. Neurosurg.* - 2014,101. – P. 210-



218.

175. Bi, W.L., Greenwald N.F., Abedalthagafi M., Wala J., Gibson W.J., Agarwalla P.K., Horowitz P., Schumacher S.E., Esaulova E., Mei Y., et al. Genomic Landscape of High-Grade Meningiomas [Text] // NPJ Genom. Med. – 2017. – P. 2.

176. Domingues, P.H., Sousa P., Otero A., Gongalves J.M., Ruiz L., de Oliveira C., Lopes M.C., Orfao A., Taberner M.D. Proposal for a New Risk Stratification Classification for Meningioma Based on Patient Age, WHO Tumor Grade, Size, Localization, and Karyotype [Text] // Neuro Oncol. - 2014,16. – P. 735-747.

177. Karsy, M., Azab M.A., Abou-Al-Shaar H., Guan J., Eli I., Jensen R.L., Ormond D.R. Clinical Potential of Meningioma Genomic Insights [Text]: A Practical Review for Neurosurgeons // Neurosurg. Focus. - 2018, 44. - P. E10.

178. Abedalthagafi, M.S., Merrill P.H., Bi W.L., Jones R.T., Listewnik M.L., Ramkissoon S.H., Thorner A.R., Dunn I.F., Beroukhim R., Alexander B.M. et al. Angiomatous Meningiomas Have a Distinct Genetic Profile with Multiple Chromosomal Polysomies Including Polysomy of Chromosome 5 [Text] // Oncotarget 2014, 5. – P.10596-10606.

179. Ahrendsen, J.T., Hsu N., Wolf Z., Bryke C., Varma H. Multiple Whole Chromosomal Gains Define Angiomatous Meningiomas and Are Absent From the Tumor Vasculature [Text]// J. Neuropathol. Exp. Neurol.- 2020, 79. – P. 618-625.

180. Lusic, E.A., Watson M.A., Chicoine M.R., Lyman M., Roerig P., Reifenberger G., Gutmann D.H., Perry A. Integrative Genomic Analysis Identifies NDRG2 as a Candidate Tumor Suppressor Gene Frequently Inactivated in Clinically Aggressive Meningioma [Text]// Cancer Res. - 2015, 65. – P. 7121-7126.

181. Zhang, X., Gejman R., Mahta A., Zhong Y., Rice K.A., Zhou Y., Cheunsuchon P., Louis D.N., Klibanski A. Maternally Expressed Gene 3, an Imprinted Noncoding RNA Gene, Is Associated with Meningioma Pathogenesis and Progression [Text] // Cancer Res. - 2020, 70.- P. 2350-2358.

182. Och, W., Szmuda T., Sikorska B., Springer J., Jaskolski D., Zakrzewska

M., Liberski P.P. Recurrence-Associated Chromosomal Anomalies in Meningiomas [Text]: Single-Institution Study and a Systematic Review with Meta-Analysis // *Neurol. Neurochir. Pol.* - 2016, 50. – P. 439-448.

183. Ogasawara C., Philbrick B.D., Adamson D.C. Meningioma: A Review of Epidemiology, Pathology, Diagnosis, Treatment, and Future Directions. *Biomedicines* [Text]. 2021 Mar 21;9(3):319.

184. Olar, A., Wani K.M., Wilson C.D., Zadeh G., DeMonte F., Jones D.T.W., Pfister S.M., Sulman E.P., Aldape K.D. Global Epigenetic Profiling Identifies Methylation Subgroups Associated with Recurrence-Free Survival in Meningioma // *Acta Neuropathol.*- 2017,133. – P. 431-444.

185. Kerr, K., Qualmann K., Esquenazi Y., Hagan J., Kim D.H. Familial Syndromes Involving Meningiomas Provide Mechanistic Insight Into Sporadic Disease [Text] // *Neurosurgery.* - 2018, 83. – P.1107-1118.

186. Wang, N., Osswald M. Meningiomas [Text] : Overview and New Directions in Therapy // *Semin. Neurol.*- 2018, 38. – P.112-120.

187. Smith, M.J. Germline and Somatic Mutations in Meningiomas [Text] // *Cancer Genet.* - 2015, 208. – P.107-114.

188. Smith, M.J., Higgs J.E., Bowers N.L., Halliday D., Paterson J., Gillespie J., Huson S.M., Freeman S.R., Lloyd, S., Rutherford S.A. Cranial Meningiomas in Neurofibromatosis Type 2 (NF2) Patients with Proven Gene Mutations [Text]: Clear Positional Effect of Mutations, but Absence of Female Severity Effect on Age at Onset // *J. Med. Genet.*- 2021, 48. – P. 261-265.

189. Hatton, B.A., Villavicencio E.H., Tsuchiya K.D., Pritchard J.I., Ditzler S., Pullar B., Hansen S., Knoblauch S.E., Lee D., Eberhart C.G. The Smo/Smo Model [Text]: Hedgehog-Induced Medulloblastoma with 90% Incidence and Leptomeningeal Spread // *Cancer Res.*- 2018, 68. – P.1768-1776.

190. Aavikko, M., Li S.-P., Saarinen S., Alhopuro P., Kaasinen E., Morgunova E., Li Y., Vesanen K., Smith M.J., Evans D.G.R. et al. Loss of SUFU Function in Familial Multiple Meningioma [Text] // *Am. J. Hum. Genet.* - 2021, 91. – P. 520-

526.

191. Evans, D.G., Oudit D., Smith M.J., Rutkowski D., Allan E., Newman W.G., Lear J.T. First Evidence of Genotype-Phenotype Correlations in Gorlin Syndrome [Text] // *J. Med. Genet.* - 2017, 54. – P. 530-536.

192. Yakubov, E., Ghoochani A., Buslei R., Buchfelder M., Eyupoglu I.Y., Savaskan N. Hidden Association of Cowden Syndrome, PTEN Mutation and Meningioma Frequency [Text] // *Oncoscience* . - 2016, 3. – P.149-155.

193. Lauper, J.M., Krause A., Vaughan T.L., Monnat R.J. Spectrum and Risk of Neoplasia in Werner Syndrome [Text]: A Systematic Review // *PLoS ONE* . - 2021, 8. – P. e59709.

194. Shankar, G.M., Santagata S. BAP1 Mutations in High-Grade Meningioma [Text]: Implications for Patient Care // *Neuro Oncol.*- 2017,19. – P. 1447-1456.

195. Shankar, G.M., Abedalthagafi M., Vaubel R.A., Merrill P.H., Nayyar N., Gill C.M., Brewster R., Bi W.L., Agarwalla P.K., Thorner A.R. Germline and Somatic BAP1 Mutations in High-Grade Rhabdoid Meningiomas [Text] // *Neuro Oncol.*- 2017, 19.- P. 535-545.

196. Pereira, B.J.A., Oba-Shinjo S.M., de Almeida A.N., Marie S.K.N. Molecular Alterations in Meningiomas [Text] : Literature Review // *Clin. Neurol. Neurosurg.*- 2019,176. – P. 89-96.

197. van den Munckhof, P., Christiaans I., Kenter S.B., Baas F., Hulsebos T.J.M. Germline SMARCB1 Mutation Predisposes to Multiple Meningiomas and Schwannomas with Preferential Location of Cranial Meningiomas at the Falx Cerebri [Text] // *Neurogenetics.* - 2021,13. – P.1-7.

198. Buerki, R.A., Horbinski C.M., Kruser T., Horowitz P.M., James C.D., Lukas R.V. An Overview of Meningiomas [Text] // *Future Oncol.* – 2018,14. - P. 2161-2177.

199. Lu, J.-Q., Reddy K. Letter [Text] : Familial Syndromes Involving Meningiomas Provide Mechanistic Insight Into Sporadic Disease // *Neurosurgery* . - 2019, 85. – P. E396.

200. Riemenschneider, M.J., Perry A., Reifenberger G. Histological Classification and Molecular Genetics of Meningiomas [Text] // *Lancet Neurol.* - 2016, 5. – P.1045-1054.
201. Abedalthagafi, M., Bi W.L., Aizer A.A., Merrill P.H., Brewster R., Agarwalla P.K., Listewnik M.L., Dias-Santagata D., Thorner A.R. Van Hummelen P. Oncogenic P. K .Mutations Are as Common as AKT1 and SMO Mutations in Meningioma [Text] // *Neuro Oncol.* - 2016,18. – P. 649-655.
202. Zotti, T., Scudiero I., Vito P., Stilo R. The Emerging Role of TRAF7 in Tumor Development [Text] // *J. Cell Physiol.* - 2017,232. – P.1233-1238.
203. Sahm, F., Schrimpf, D., Olar A., Koelsche C., Reuss D., Bissel J., Kratz A., Capper D., Schefzyk S., Hielscher T. et al. TERT Promoter Mutations and Risk of Recurrence in Meningioma [Text] // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2016. – P.108.
204. Williams, S.R., Juratli T.A., Castro B.A., Lazaro T.T., Gill C.M., Nayyar N., Strickland M.R., Babinski M., Johnstone S.E., Frosch M.P. Genomic Analysis of Posterior Fossa Meningioma Demonstrates Frequent AKT1 E17K Mutations in Foramen Magnum Meningiomas [Text] // *J. Neurol. Surg. B Skull Base .* - 2019, 80. – P. 562-567.
205. Sahm, F., Schrimpf D., Stichel D., Jones D.T.W., Hielscher T., Schefzyk S., Okonechnikov K., Koelsche C., Reuss D.E., Capper D. et al. DNA Methylation-Based Classification and Grading System for Meningioma [Text]: A Multicentre, Retrospective Analysis // *Lancet Oncol.*- 2017,18. – P. 682-694.
206. Vasudevan, H.N., Castro M.R.H., Lee J.C., Villanueva-Meyer J.E., Bush N.A.O., McDermott M.W., Solomon D.A., Perry A., Magill S.T., Raleigh D.R. DNA Methylation Profiling Demonstrates Superior Diagnostic Classification to RNA-Sequencing in a Case of Metastatic Meningioma [Text] // *Acta Neuropathol. Commun.* - 2020, 8. – P. 82.
207. Shin C., Kim J.M., Cheong J.H. Association between tumor size and peritumoral brain edema in patients with convexity and parasagittal meningiomas [Text] // *PLoS One.*- 2021 Jun 10;16(6):e0252945.

208. Galani, V., Lampri E., Varouktsi A., Alexiou G., Mitselou A., Kyritsis A.P. Genetic and Epigenetic Alterations in Meningiomas [Text] // Clin. Neurol. Neurosurg.- 2017,158.- P.119-125.
209. Kishida, Y., Natsume A., Kondo Y.,Takeuchi I., An B., Okamoto Y., Shinjo K., Saito K., Ando H., Ohka F. et al. Epigenetic Subclassification of Meningiomas Based on Genome-Wide DNA Methylation Analyses [Text]. Carcinogenesis. - 2022, 33. – P. 436-441.
210. Brastianos, P.K., Horowitz P.M., Santagata S., Jones R.T., McKenna A., Getz G., Ligon K.L., Palesscandolo E., Van Hummelen, P., Ducar M.D. et al. Genomic Sequencing of Meningiomas Identifies Oncogenic SMO and AKT1 Mutations [Text] // Nat. Genet.- 2021, 45. – P. 285-289.
211. Magill, S.T., Young J.S., Chae R., Aghi M.K., Theodosopoulos P.V., McDermott M.W. Relationship between Tumor Location, Size, and WHO Grade in Meningioma [Text] // Neurosurg. Focus. - 2018, 44. – P. E4.
212. Vofi, K.M., Spille D.C., Sauerland C., Suero Molina E., Brokinkel C., Paulus W., Stummer W., Holling M., Jeibmann A., Brokinkel B. The Simpson Grading in Meningioma Surgery [Text]: Does the Tumor Location Influence the Prognostic Value // J. Neurooncol.- 2017,133. – P. 641-651.
213. Zouaoui, S., Darlix A., Rigau V., Mathieu-Daude H., Bauchet F., Bessaoud F., Fabbro-Peray P., Tretarre B., Figarella-Branger Taillandier L. Descriptive Epidemiology of 13,038 Newly Diagnosed and Histologically Confirmed Meningiomas in France [Text] : 2006-2010 // Neurochirurgie . - 2018, 64. – P.15-21.
214. Meling, T.R., Da Broi M., Scheie D., Helseth E. Meningiomas [Text] : Skull Base versus Non-Skull Base // Neurosurg. Rev.- 2019, 42. – P. 163-173.
215. Englot, D.J., Magill S.T., Han S.J., Chang E.F., Berger M.S., McDermott M.W. Seizures in Supratentorial Meningioma [Text] : A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Neurosurg. - 2016,124. – P.1552-1561.
216. Whittle, I.R., Smith C., Navoo P., Collie D. Meningiomas [Text] // Lancet . - 2017, 363. – P.1535-1543.

217. Marosi, C., Hassler M., Roessler K., Reni M., Sant M., Mazza E., Vecht C. Meningioma [Text] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. - 2018, 67 . – P. 153-171.
218. Pintea, B., Kandenwein J.A., Lorenzen H., Blume C., Daher F., Kristof R.A. Differences in Clinical Presentation, Intraoperative Findings and Outcome between Petroclival and Lateral Posterior Pyramid Meningioma [Text] // Clin. Neurol. Neurosurg. - 2016, 141. – P. 122-128.
219. Bosnjak, R., Derham C., Popovic M., Ravnik J. Spontaneous Intracranial Meningioma Bleeding [Text] : Clinicopathological Features and Outcome // J. Neurosurg.- 2015,103. – P. 473-484.
220. Nowosielski, M., Galldiks N., Iglseider S., Kickingereeder P., von Deimling A., Bendszus M., Wick W., Sahm F. Diagnostic Challenges in Meningioma [Text] // Neuro Oncol. - 2017,19. – P.1588-1598.
221. Goldbrunner, R., Minniti G., Preusser M., Jenkinson M.D., Sallabanda K., Houdart E., von Deimling A., Stavrinou P., Lefranc Lund-Johansen M. EANO Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Meningiomas [Text] // Lancet Oncol. - 2016, 17. – P. e383-e391.
222. Huang, R.Y., Bi W.L., Griffith B., Kaufmann T.J., la Fougere C., Schmidt N.O., Tonn J.C., Vogelbaum M.A., Wen P.Y., Aldape K. et al. Imaging and Diagnostic Advances for Intracranial Meningiomas [Text] // Neuro Oncol.- 2019,21. – P. i44-i61.
223. Lyndon, D., Lansley J.A., Evanson J., Krishnan A.S. Dural Masses [Text] : Meningiomas and Their Mimics // Insights Imaging . - 2019,10. – P.11.
224. Nagai Yamaki, V., de Souza Godoy L.F., Alencar Bandeira G., Tavares Lucato L., Correa Lordelo G., Fontoura Solla D.J., Santana Neville I., Jacobsen Teixeira M., Silva Paiva W. Dural-Based Lesions : Is It a Meningioma? [Text] Neuroradiology , 2021.
225. Meling, T.R., Da Broi M., Scheie D., Helseth E., Smoll N.R. Meningioma Surgery-Are We Making Progress? [Text] // World Neurosurg. - 2019,125 . – P. e205-e213.

226. Krivoschapkin A.L., Sergeev G.S., Kalneus L.E., New Software for Preoperative Diagnostics of Meningeal Tumor Histologic Types [Text] // *World Neurosurg.* - 2016 Jun;90: P. 123-132.

227. Probst E.N., Grzyska U., Westphal M. Preoperative embolization of intracranial meningiomas with a fibrin glue preparation [Text] // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 1999 Oct;20(9):1695-702.

228. Poon M.T., Fung L.H., Pu J.K. Outcome of elderly patients undergoing intracranial meningioma resection--a systematic review and meta-analysis [Text] // *Br J Neurosurg.* - 2014 Jun;28(3):303-9.

229. Gennatas E.D., Wu A., Braunstein S.E. Preoperative and postoperative prediction of long-term meningioma outcomes [Text] // *PLoS One.* - 2018 Sep 20;13(9). - P. e0204161.

230. Krishnan V., Mittal M. K. , Sinha M., Thukral B.B. Imaging spectrum of meningiomas: a review of uncommon imaging appearances and their histopathological and prognostic significance [Text] // *Pol J Radiol.* – 2019, 84 . –P. e630-e653. Published 2019 Dec 29. doi:10.5114/pjr.2019.92421