



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

8 (82) 2025

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

8 (82)

2025

август

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

УДК 616-006.328+616-018

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ МЕНИНГИОМ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РЕАБИЛИТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Равшанов Даврон Мавлонович <https://orcid.org/0000-0001-5368-3202>
Мавлянова Зилола Фархадовна <https://orcid.org/0000-0001-7862-2625>
Ашууров Рустамжон Фуркатович <https://orcid.org/0009-0003-2232-7696>

Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г. Самарканд,
ул. Амира Темура 18, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ Резюме

Рецидив внутричерепных менингиом остаётся серьёзной клинической проблемой. Существуют данные о том, что пролиферативная активность опухоли (индекс Ki-67), уровень ангиогенеза (микрососудистая плотность по CD34), глубина инвазии в мозговую ткань и радикальность хирургической резекции влияют на риск рецидива. Целью настоящего исследования была количественная оценка независимого влияния этих четырёх факторов на ранний и пятилетний риск рецидива после удаления менингиомы.

Материал и методы исследования: в проспективное наблюдение были включены 124 пациента (средний возраст 56 ± 12 лет; 61 % женщины), оперированные в 2019–2024 гг. Оценивались индекс Ki-67 (иммуногистохимия); микрососудистая плотность (CD34), число сосудов в одном поле зрения (HPF); глубина инвазии в мозг, измеренная в миллиметрах (≥ 3 мм считалось значимым); степень резекции по классификации Симпсона (I-II vs. III-V). Рецидив фиксировался по данным клиники и магнитно-резонансной томографии. Для анализа риска раннего рецидива использовался многомерный Cox-регрессор, для оценки odds ratio -логистическая регрессия.

Результаты: Ki-67 > 8 % ассоциировался с 5,2-кратным увеличением риска раннего рецидива (коэффициент опасности HR = 5,2; 95 % ДИ 2,1-12,8; $p < 0,001$). CD34 > 15 сосудов/HPF независимо повышал риск в 3,7 раза (HR = 3,7; 95 % ДИ 1,5-9,0; $p = 0,004$). Инвазия ≥ 3 мм увеличивала вероятность раннего рецидива в 3,8 раза (OR = 3,8; 95 % ДИ 1,8-7,9; $p < 0,001$). Резекция по Симпсону III-V была связана с 2,6-кратным ростом odds рецидива по сравнению с I-II (OR = 2,6; 95 % ДИ 1,3-5,4; $p = 0,007$). Пятилетние показатели рецидива в группах низких и высоких значений маркёров: Grade I – 9,8 %; Grade II – 28,1 %; Grade III – 60 %.

Заключение: Повышенные Ki-67 и CD34, глубокая инвазия (≥ 3 мм) и менее радикальная резекция (Симпсон III-V) являются независимыми предикторами рецидива менингиом. Включение этих четырёх параметров в послеоперационную стратификацию риска позволяет обоснованно планировать адъювантную терапию и реабилитацию, а также индивидуализировать режим наблюдения за пациентами

Ключевые слова: менингиомы, активность опухоли, ангиогенез, инвазия, количественная оценка, прогнозирование, рецидив, реабилитация

БОШ МИЯ ИЧИ МЕНИНГИОМАСИ РЕЦИДИВИ ХАВФИНИНГ ГИСТОПАТОЛОГИК МАРКЕРЛАРИ ВА УЛАРНИНГ РЕАБИЛИТАЦИОН САЛОҲИЯТИГА ТАЪСИРИ

Равшанов Даврон Мавлонович, Мавлянова Зилола Фархадовна,
Ашууров Рустамжон Фуркатович

Самарканд давлат тиббиёт университети Ўзбекистон, Самарканд, Амир Темура 18,
Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ *Резюме*

Калла ичи менингиомаларининг рецидиви жиддий клиник муаммо бўлиб қолмоқда. Ўсманинг пролифератив фаоллиги (Ki-67 индекси), ангиогенез даражаси (CD34 бўйича микротомир зичлиги), мия тўқимасига инвазия чуқурлиги ва жарроҳлик резекциясининг радикаллиги рецидив хавфига таъсир қилиши ҳақида маълумотлар мавжуд. Ушбу тадқиқотнинг мақсади менингиома олиб ташлангандан кейин эрта ва беш йиллик рецидив хавфига ушбу тўртта омилнинг мустақил таъсирини миқдорий баҳолашдан иборат эди.

Тадқиқот материали ва усуллари: 124 нафар бемор (ўртача ёши 56 ± 12 ёш; 61% аёллар), 2019-2024 йилларда операция қилинган. Ki-67 индекси (иммуногистохимё); микротомирлар зичлиги (CD34), битта кўриш майдонидаги томирлар сони (HPF); мияга инвазия чуқурлиги, миллиметрларда ўлчанган (≥ 3 мм аҳамиятли деб ҳисобланган); резекция даражаси Симпсон таснифи бўйича (I-II vs. III-V). Касалликнинг қайталаниши клиника ва магнит-резонанс томография маълумотларига кўра қайд этилган. Эрта қайталаниш хавфини таҳлил қилиш учун кўп ўлчовли Сох регистри, odds ratio баҳолаш учун - логистик регрессия қўлланилди.

Натижалар: Ki-67 > 8% эрта қайталаниш хавфининг 5,2 баравар ошиши билан боғлиқ (хавф коэффициентини $HR = 5,2$; 95% ДИ 2,1-12,8; $p < 0,001$). CD34 > 15 томир/HPF мустақил равишда хавфни 3,7 баравар оширди ($HR = 3,7$; 95% ДИ 1,5-9,0; $p = 0,004$). Инвазия ≥ 3 мм эрта қайталаниш эҳтимолини 3,8 мартага оширди ($OR = 3,8$; 95% ДИ 1,8-7,9; $p < 0,001$). Симпсон III-V бўйича резекция I-II билан таққослаганда қайталаниш эҳтимолининг 2,6 баравар ошиши билан боғлиқ эди ($OR = 2,6$; 95% ДИ 1,3-5,4; $p = 0,007$). Белгиларнинг паст ва юқори қийматлари гуруҳларида беш йиллик қайталаниш кўрсаткичлари: Grade I - 9,8%; Grade II - 28,1%; Grade III - 60%. Хулоса: Ki-67 ва CD34 нинг ошиши, чуқур инвазия (≥ 3 мм) ва камроқ радикал резекция (Симпсон III-V) менингиомалар рецидивининг мустақил предиктори ҳисобланади. Ушбу тўртта параметрни операциядан кейинги хавф табақаланишига киритиш ёрдамчи терапия ва реабилитацияни асосли режаслаштириш, шунингдек, беморларни кузатиш тартибини индивидуаллаштириш имконини беради

Калит сўзлар: менингиомалар, ўсма фаоллиги, ангиогенез, инвазия, миқдорий баҳолаш, прогнозлаш, рецидив, реабилитация

HISTOPATHOLOGICAL MARKERS OF RECURRENCE RISK OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS AND THEIR IMPACT ON THE REHABILITATION POTENTIAL

Ravshanov Davron Mavlonovich, Mavlyanova Zilola Farhadovna, Ashurov Rustamjon Furkatovich

Samarkand State Medical University Uzbekistan, Samarkand, st. Amir Temur 18,

Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammu@sammu.uz

✓ *Resume*

Relapse of intracranial meningiomas remains a serious clinical problem. There is evidence that the proliferative activity of the tumour (Index Ki-67), level of angiogenesis (Microvascular density according to CD34), depth of invasion into the brain tissue and the radicality of surgical resection affect the risk of relapse. The purpose of this study was to quantify the independent effect of these four factors on the early and five-year risk of recurrence after meningioma removal.

Research material and methods: 124 patients (average age 56 ± 12 years; 61% women), operated in 2019-2024, were included in prospective observation. The Ki-67 index (immunohistochemistry); microvascular density (CD34), the number of vessels in one field of view (HPF); the depth of invasion into the brain, measured in millimetres (≥ 3 mm was considered significant); the degree of resection according to the Simpson classification (I-II vs. III-V). Relapse was recorded according to the clinic and magnetic resonance imaging. A multidimensional Cox register was used to analyse the risk of early relapse, and logistic regression was used to assess the odds ratio.

Results: Ki-67 > 8% was associated with a 5.2-fold increase in the risk of early relapse (hazard ratio $HR = 5.2$; 95% CI 2.1-12.8; $p < 0.001$). CD34 > 15 vessels/HPF independently increased the risk by 3.7 times ($HR = 3.7$; 95% CI 1.5-9.0; $p = 0.004$). Invasion ≥ 3 mm increased the probability of

early recurrence by 3.8 times (OR = 3.8; 95% CI 1.8-7.9; $p < 0.001$). Simpson III-V resection was associated with a 2.6-fold increase in relapse odds compared to I-II (OR = 2.6; 95% CI 1.3-5.4; $p = 0.007$). Five-year relapse rates in the groups of low and high marker values: Grade I - 9.8%; Grade II - 28.1%; Grade III - 60%.

Conclusion: Elevated Ki-67 and CD34, deep invasion (≥ 3 mm) and less radical resection (Simpson III-V) are independent predictors of meningioma recurrence. The inclusion of these four parameters in postoperative risk stratification allows reasonable planning of adjuvant therapy and rehabilitation, as well as individualisation of the patient observation regime

Keywords: meningiomas, tumour activity, angiogenesis, invasion, quantitative assessment, prognosis, relapse, rehabilitation

Актуальность

Менингиомы являются наиболее распространённым типом первичных внутричерепных опухолей у взрослых, на их долю приходится от 30 до 37 % всех новообразований центральной нервной системы [1,2]. По данным CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States), возрастная стандартизованная заболеваемость менингиомой в США составляет примерно 8,3 случая на 100 000 населения в год; при этом частота выявления медленно растёт за последние два десятилетия, что связывают с расширенным применением нейровизуализации и старением популяции [2]. Заболеваемость менингиомой возрастает с возрастом и достигает пика в седьмом-десятом десятилетии жизни. Медианный возраст при постановке диагноза составляет 65 лет [2].

Женщины страдают в 2-3 раза чаще мужчин (отношение около 2,3:1), что может отражать роль гормональных факторов, таких как эстроген и прогестерон, в патогенезе болезни [3]. В Европе и Северной Америке показатели заболеваемости выше, чем в Азии и Африке, что во многом обусловлено различиями в доступности и частоте проведения МРТ [1,2]. По данным американских регистров, афроамериканцы демонстрируют несколько более высокий риск развития менингиомы по сравнению с европеоидной популяцией, тогда как у представителей азиатских этнических групп наблюдается более низкая заболеваемость [2]. Классическим фактором риска является предшествующее облучение головы и шеи, особенно в детском возрасте, при этом даже низкие дозы ионизирующей радиации ассоциируются с ростом вероятности развития менингиомы спустя десятилетия [4]. Генетическая предрасположенность проявляется преимущественно при синдроме нейрофиброматоза 2 (NF2), где риск менингиомы увеличивается более чем в 50 раз [5]. Другие предполагаемые факторы - длительное применение гормонозаместительной терапии у женщин и некоторые редкие наследственные синдромы (например, синдром Гарднера) - требуют дальнейшего изучения. Высокая распространённость и преимущественно доброкачественное течение (WHO Grade I) делают менингиомы важной задачей нейроонкологии и нейрохирургии. Тем не менее до 20-25 % опухолей демонстрируют атипичные (Grade II) или анапластические (Grade III) черты с более агрессивным поведением и высоким риском рецидива [1,3]. Таким образом, глубокое понимание эпидемиологических особенностей менингиом важно для разработки скрининговых стратегий, оценки потребности в наблюдении, а также оптимизации тактики лечения и реабилитации пациентов.

Центральную роль в стратификации риска рецидива внутричерепных менингиом играют гистологические маркёры. Среди них первостепенное значение имеют:

Индекс Ki-67, отражающий долю клеток, находящихся в фазе клеточного цикла (митозе). Согласно мета-анализу Sahamie et al., повышение Ki-67 выше 4 % ассоциируется с более чем двукратным ростом риска рецидива, а при уровнях > 8 % риск возрастает в 3–5 раз [2]. В нашей когорте пациентов Ki-67 > 8 % показал hazard ratio для раннего рецидива 5.2 ($p < 0.001$), что подчёркивает его клиническую прогностическую значимость;

Микрососудистая плотность (CD34). CD34-маркёр позволяет количественно оценить степень ангиогенеза в опухоли. Повышенная сосудистая плотность (> 15 сосудов/HPF) связана с агрессивным ростом и частым рецидивированием: Zheng et al. продемонстрировали, что высокий CD34 увеличивает риск рецидива в 3-4 раза ($p < 0.01$) [3]. Аналогичные данные подтверждены в нашем исследовании (HR = 3.7; $p = 0.004$);

Микроскопическая инвазия в мозг. Наличие инвазии ≥ 3 мм по данным морфологического исследования служит маркёром агрессивного поведения и повышает риск раннего рецидива почти в 4 раза (OR = 3,8; $p < 0.001$) [7]. Повреждение границы «опухоль-мозг» способствует остатку опухолевых клеток и трудностям при радикальной резекции;

Степень резекции (классификация Симпсона). Несмотря на то, что это скорее хирургический, чем гистологический маркёр, Simpson I-II резекция тесно коррелирует с морфологическими признаками доброкачественности и сниженным риском рецидива. Полная резекция снижает вероятность рецидива на 60-70 % по сравнению с Simpson III-V [4].

Интеграция этих маркёров в послеоперационную стратификацию позволяет выделить пациентов со «высоким риском» рецидива для проведения адьювантной терапии и более частого наблюдения.

Цель исследования: определить независимые гистопатологические предикторы рецидива внутричерепных менингиом - индекс пролиферации Ki-67, микрососудистую плотность (CD34), глубину инвазии в мозг и степень резекции по Симпсону - и количественно оценить их влияние на риск раннего и пятилетнего рецидива после хирургического лечения, а также возможности их применения при расчете реабилитационного потенциала.

Материал и метод исследования

Проведено проспективное клинико-морфологическое исследование пациентов с внутричерепными менингиомами, оперированных в Нейрохирургическом отделении Многопрофильной клиники Самаркандского государственного медицинского университета в период с января 2019 по декабрь 2024 г. В исследование включены 124 пациента (средний возраст 56 ± 12 лет; 61 % женщины) с верифицированными единичными менингиомами, оперативно удалёнными радикальным или субрадикальным методом.

Критерии включения: возраст 18-75 лет; наличие одной внутричерепной менингиомы, подтверждённой МРТ и гистологией; выполнение первичного хирургического удаления; письменное информированное согласие.

Критерии исключения: предшествующие операции или лучевая терапия на центральной нервной системе (ЦНС); множественные опухоли ЦНС; системные онкозаболевания; тяжёлые соматические/психоневрологические патологии (инсульт, деменция); коагулопатии, активные инфекции.

Всем пациентам в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2021 г. выполнен гистологический анализ. Опухоли стратифицированы по грейдам I-III.

Индекс Ki-67 определяли иммуноцитохимически по протоколу Vaau et al. (2018). Результат выражали в процентах позитивных клеток.

Микрососудистая плотность (CD34) оценивалась количественно: среднее число сосудов в пяти полях $\times 400$ (HPF) по методике Ribalta et al. (2004).

Глубина инвазии измерялась микроскопически в миллиметрах (максимальное проникновение опухолевых тяжей в мозг); инвазией считали ≥ 3 мм.

Радикальность удаления или оценку степени резекции классифицировали по шкале Симпсона I-V на основании интраоперационных данных и контрольного МРТ в первые 72 ч после операции.

Пациентов наблюдали клинически и с помощью МРТ каждые 6 мес в течение минимум 24 мес. Ранним рецидивом считали появление новой опухолевой ткани на томограммах или нарастание симптоматики в интервале до 12 мес после операции. За пятилетний рецидив принято любое прогрессирование в пределах 5 лет.

Статистический анализ выполнен в SPSS 13.0. Проверка нормальности распределения - тест Шапиро-Уилка; количественные переменные: при нормальном распределении - ANOVA с пост-хок критерием Тьюки, при ненормальном - непараметрический критерий Крускала-Уоллиса; качественные - χ^2 -тест или точный критерий Фишера; временные показатели (DFS) - метод Каплана-Мейера и лог-ранговый тест; многомерный анализ предикторов раннего рецидива - пропорциональная модель Кокса (расчёт HR и 95% ДИ); для всех тестов значимость принимали при $p < 0,05$.

Результат и обсуждение

В исследование были включены 124 пациента (61 % - женщины) в возрасте от 32 до 75 лет (средний возраст 56 ± 12 лет). По грейдам опухолей распределение было следующим: Grade I - 82 пациента (66,1 %), Grade II - 32 пациента (25,8 %), Grade III - 10 пациентов (8,1 %) (табл. 1).

Анализ клинических и демографических характеристик показывает, что наша когорта из 124 пациентов с внутричерепными менигиомами вполне репрезентативна для общей популяции больных с этим диагнозом. Средний возраст 56 ± 12 лет соответствует известному пику заболеваемости менигиомами в шестом десятилетии жизни, что отражает кумулятивное воздействие факторов риска и накопление мутаций с возрастом. При этом диапазон 32-75 лет подчёркивает, что опухоли могут встречаться как у относительно молодых, так и у пожилых пациентов, требуя адаптации хирургических и реабилитационных алгоритмов под возрастные особенности.

Таблица 1

Клинические и демографические характеристики пациентов

Характеристика	Показатель
Общее число пациентов, n	124
Женщины, n (%)	76 (61 %)
Мужчины, n (%)	48 (39 %)
Возраст, среднее \pm SD (диапазон)	56 ± 12 лет (32–75)
Grade I, n (%)	82 (66,1 %)
Grade II, n (%)	32 (25,8 %)
Grade III, n (%)	10 (8,1 %)

Соотношение женщин и мужчин (61 % против 39 %) подтверждает более высокую предрасположенность представительниц женского пола, что традиционно связывают с гормональным фоном (эстрогены и прогестерон) и экспрессией соответствующих рецепторов в тканях менигиомы. Для нейрохирурга это значит, что у женщин следует особое внимание уделять анализу анамнеза гормональных вмешательств (гормонозаместительная терапия, контрацептивы) и более пристально мониторировать пациентов в перименопаузе.

Распределение по грейдам показало преобладание Grade I опухолей (66,1 %), что характерно для доброкачественного течения в подавляющем большинстве случаев. Grade II составили 25,8 %, а Grade III - лишь 8,1 %. Такое соотношение указывает на то, что две трети пациентов имеют относительно хороший прогноз после хирургического удаления, однако четверть и более пациентов нуждаются в более тщательном онкологическом наблюдении и, возможно, адъювантной терапии из-за рисков атипичности и анаплазии. Для нейрохирурга знание преобладания Grade I помогает оптимизировать выбор объёма резекции и частоты постоперационных проверочных МРТ, а высокая доля Grade II-III обосновывает необходимость включения мультидисциплинарного консилиума (онколог, радиолог, реабилитолог) уже в раннем периоде после операции.

Оценка гистологических маркёров пролиферации и ангиогенеза выявила, что средние значения индекса Ki-67 и микрососудистой плотности (CD34) значительно различались между грейдами (ANOVA, $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Гистологические маркёры пролиферации (Ki-67) и ангиогенеза (CD34) у пациентов с менигиомами различных грейдов

Маркёр	Grade I (n=82)	Grade II (n=32)	Grade III (n=10)	p-value
Ki-67, %	$2,15 \pm 0,18$ % (0,20-5,46 %)	$7,65 \pm 0,40$ % (4,07-15,88 %)	$18,73 \pm 1,37$ % (13,36-25,54 %)	$< 0,001$
CD34, сосудов/HPF	$8,06 \pm 0,31$ (2,07-11,70)	$16,02 \pm 0,68$ (8,30-24,80)	$21,55 \pm 2,11$ (7,55-30,99)	$< 0,001$

Примечание: Значения приведены как среднее \pm стандартная ошибка и диапазон. Рост Ki-67 и CD34 от Grade I к Grade III был статистически значимым (ANOVA, $p < 0,001$), что указывает на усиление пролиферации и ангиогенеза при повышении степени злокачественности менигиом.

Данные Таблицы 2 демонстрируют отчётливую градацию пролиферативной и ангиогенной активности менингиом в зависимости от их грейда. Индекс Ki-67 увеличивался с $2,15 \pm 0,18$ % (диапазон 0,20-5,46 %) у Grade I до $7,65 \pm 0,40$ % (4,07–15,88 %) у Grade II и $18,73 \pm 1,37$ % (13,36–25,54 %) у Grade III (ANOVA, $p < 0,001$). Рост Ki-67 более чем в 8,7 раза от Grade I к Grade III отражает усиление митотической активности и служит надёжным индикатором биологической агрессивности опухоли. С учётом того, что порог Ki-67 > 8 % ассоциируется с высокими рисками рецидива, в наших данных именно пациенты с Grade III попадают в эту категорию, что подтверждает необходимость их более интенсивного послеоперационного мониторинга.

Микрососудистая плотность по CD34 также возрастала с увеличением степеней: $8,06 \pm 0,31$ сосудов/HPF (2,07–11,70) для Grade I, $16,02 \pm 0,68$ (8,30–24,80) для Grade II и $21,55 \pm 2,11$ (7,55–30,99) для Grade III (ANOVA, $p < 0,001$). Двукратное и более увеличение CD34 от Grade I к Grade II и почти трёхкратное - к Grade III указывает на усиление ангиогенеза в более злокачественных менингиомах. С учётом того, что высокая сосудистая плотность способствует как росту, так и микроскопическим остаткам опухоли после резекции, необходимость адьювантной терапии и тщательное наблюдение за пациентами с $CD34 > 12$ сосудов/HPF представляются обоснованными.

Таким образом, достоверный рост как Ki-67, так и CD34 от Grade I к Grade III ($p < 0,001$) подтверждает их прогностическую ценность. В нейрохирургической практике это означает, что при гистологической верификации опухоли стоит обращать внимание не только на грейд и степень резекции, но и на конкретные числовые значения этих маркёров для выбора оптимальной тактики дальнейшего ведения пациента.

Данные Таблицы 3 демонстрируют чёткую связь между глубиной инвазии менингиомы в мозговую ткань и риском её рецидива. Средняя глубина проникновения опухоли в мозг увеличивалась от $0,92 \pm 0,07$ мм у Grade I до $2,50 \pm 0,14$ мм у Grade II и $4,51 \pm 0,18$ мм у Grade III (ANOVA, $p < 0,001$). Такая прогрессия отражает нарастание агрессивности опухолей по мере повышения их грейда. Частота глубокой инвазии (≥ 3 мм) возрастала от 4 % у Grade I до 47 % у Grade II и 80 % у Grade III (χ^2 , $p < 0,001$). Наличие инвазии ≥ 3 мм ассоциировалось с 3,8-кратным увеличением odds раннего рецидива (OR = 3,8; 95 % CI 1,8–7,9; $p < 0,001$). Это подчёркивает клиническую значимость морфологического маркёра «глубина инвазии» для стратификации пациентов по риску.

Таблица 3

Глубина инвазии опухоли, частота глубокой инвазии (≥ 3 мм) и пятилетние показатели рецидива по грейдам менингиом

Грейд	Глубина инвазии, мм (M \pm SE)	Инвазия ≥ 3 мм, %	Пятилетний рецидив, %
Grade I	$0,92 \pm 0,07$	4 %	9,8 %
Grade II	$2,50 \pm 0,14$	47 %	28,1 %
Grade III	$4,51 \pm 0,18$	80 %	60 %

Примечания: Различия глубины инвазии между грейдами статистически значимы (ANOVA, $p < 0,001$). Частота инвазии ≥ 3 мм достоверно различается (χ^2 , $p < 0,001$). Наличие глубокой инвазии (≥ 3 мм) связано с 3,8-кратным увеличением odds раннего рецидива (OR = 3,8; 95 % CI 1,8–7,9; $p < 0,001$). Различия пятилетних показателей рецидива значимы (лог-ранговый тест, $p < 0,001$).

Пятилетние показатели рецидива также коррелировали с глубиной инвазии: Grade I -9,8 %, Grade II -28,1 %, Grade III -60 % (лог-ранговый тест, $p < 0,001$). Таким образом, пациенты с глубоким инфильтративным ростом (≥ 3 мм) нуждаются в более агрессивном послеоперационном мониторинге и рассмотрении адьювантных методов лечения (лучевая терапия, таргетная терапия), даже при макроскопически радикальной резекции. С точки зрения нейрохирурга, эти данные позволяют прогнозировать трудности при достижении чистого («барьерного») края резекции и обосновывать решение о расширенной адьювантной терапии или более частых МРТ-контролях. В совокупности глубина инвазии выступает независимым и

прагматичным маркёром агрессивности менингиом, имеющим непосредственное значение для планирования индивидуальной тактики лечения.

Радикальная резекция (Simpson I-II) была достигнута у 86 % опухолей Grade I, 69 % - Grade II, 40 % - Grade III ($\chi^2 = 17,8$; $p < 0,001$). Менее радикальные вмешательства (Simpson III-V) ассоциировались с повышенным риском рецидива (OR = 2,6; 95 % CI 1,3–5,4; $p = 0,007$).

Таблица 4

Степень радикальности резекции по грейдам менингиом

Grade	Simpson I-II, %	Simpson III-V, %
I	86	14
II	69	31
III	40	60

Примечания: Различия в частоте радикальной резекции между грейдами статистически значимы ($\chi^2 = 17,8$; $p < 0,001$). Менее радикальные вмешательства (Simpson III-V) были связаны с повышенным риском рецидива (OR = 2,6; 95 % CI 1,3–5,4; $p = 0,007$).

Анализ данных Таблицы 4 подтверждает ключевую роль радикальности хирургического удаления в профилактике рецидива менингиом. Радикальная резекция Simpson I-II была достигнута у 86 % опухолей Grade I, 69 % - Grade II и лишь 40 % - Grade III ($\chi^2 = 17,8$; $p < 0,001$). Снижение доли Simpson I-II резекций по мере возрастания агрессивности опухоли отражает как более выраженную инвазивность и васкуляризацию опухолей высоких грейдов, так и их близость к критическим нейрональным структурам, ограничивающую возможности экстирпации без риска неврологических осложнений.

Менее радикальные вмешательства (Simpson III-V) оказались связаны с 2,6-кратным повышением odds рецидива (OR = 2,6; 95 % CI 1,3–5,4; $p = 0,007$). С клинической точки зрения это означает, что пациенты, у которых по анатомическим или функциональным соображениям не удалось выполнить Simpson I-II резекцию, автоматически попадают в группу высокого риска рецидива, что обосновывает необходимость:

1. Планирования адьювантной лучевой терапии уже в раннем послеоперационном периоде для снижения остаточной опухолевой массы;
2. Усиленного мониторинга с МРТ каждые 3-4 месяца в первые два года после операции;
3. Оптимизации хирургической тактики, включая использование интраоперационного МРТ и флуоресцентной навигации, чтобы максимально приблизиться к Simpson I-II, не жертвуя неврологическим статусом пациента.

Таким образом, степень радикальности удаления остаётся одним из наиболее управляемых факторов прогноза. Ее повышение даже на несколько процентов у пациентов Grade II и III может существенно снизить риск рецидива и улучшить долгосрочные исходы.

Многовариантный анализ факторов рецидива выявил, что модели пропорциональных рисков Кокса независимо увеличивали риск раннего рецидива. Многовариантный Cox-анализ (Таблица 5) позволил определить четыре независимых фактора, значительно увеличивающих риск раннего рецидива менингиомы:

1. Ki-67 > 8 % (HR = 5,2; 95 % CI 2,1–12,8; $p < 0,001$). Пациенты с индексом пролиферации выше 8 % имеют более чем пятикратный риск рецидива. Это подчёркивает необходимость рассматривать такие опухоли как «биологически агрессивные» даже при макроскопически радикальной резекции. В клинической практике это обосновывает раннее (в течение 4–6 недель) планирование адьювантной лучевой терапии и ежеквартальные МРТ-контроли в первый год.
2. CD34 > 15 сосудов/HPF (HR = 3,7; 95 % CI 1,5–9,0; $p = 0,004$). Высокая микрососудистая плотность почти в четыре раза повышает риск рецидива. У таких пациентов целесообразно обсудить включение в протоколы противоангиогенной терапии и провести мониторинг с учётом возможного быстрого роста остаточных очагов.
3. Инвазия ≥ 3 мм (HR = 3,8; 95 % CI 1,8–7,9; $p < 0,001$). Глубокая инвазия является сильным прогностическим маркёром. Даже при Simpson I-II резекции остаточные «микроочаги» в

мозговой ткани могут оставаться, что требует более агрессивного послеоперационного наблюдения и обсуждения расширенной терапии, вплоть до лучевого вмешательства.

4. Резекция Simpson III-V (HR = 2,6; 95 % CI 1,3–5,4; p = 0,007). Неполная резекция повышает риск рецидива в 2,6 раза. Это подтверждает необходимость максимальной радикальности хирургического вмешательства при сохранении неврологической функции. Для случаев, когда Simpson I-II недостижим, важно заблаговременно планировать дополнительные методы контроля остаточной опухоли.

Таблица 5

**Многовариантный анализ факторов риска раннего рецидива
(пропорциональная модель Кокса)**

Фактор	HR	95 % CI	p-value
Ki-67 > 8 %	5,2	2,1-12,8	<0,001
CD34 > 15 сосудов/HPF	3,7	1,5-9,0	0,004
Инвазия ≥ 3 мм	3,8	1,8-7,9	<0,001
Резекция Simpson III-V	2,6	1,3-5,4	0,007

Кривые DFS, полученные при изучении Каплан–Мейер анализа выживаемости без рецидива, продемонстрировали значимые различия между группами по каждому маркёру (лог-ранговый тест, p < 0,001). Наиболее благоприятная кривая отмечена при Ki-67 < 4 %, CD34 < 12, отсутствующей инвазии и Simpson I-II резекции.

Анализ кривых безрецидивной выживаемости (DFS) подтвердил прогностическую значимость всех четырёх маркёров (Таблица 6). Пациенты, у которых индекс Ki-67 был ниже 4 %, демонстрировали 5-летнюю DFS около 90 %, тогда как в группе с Ki-67 ≥ 4 % этот показатель снижался до 55 % (лог-ранговый тест, p < 0,001). Это ещё раз подчёркивает, что низкая пролиферативная активность - ключевой благоприятный фактор.

Таблица 6

Каплан-Мейер анализ выживаемости без рецидива (DFS) в зависимости от значений маркёров

Маркёр	Благоприятная группа	Лог-ранговый тест (p)
Ki-67	< 4 %	< 0,001
CD34	< 12 сосудов/HPF	< 0,001
Инвазия	< 3 мм	< 0,001
Резекция	Simpson I–II	< 0,001

Примечание: Во всех случаях группа с низкими значениями Ki-67 и CD34, отсутствием глубокой инвазии и Simpson I-II резекцией демонстрировала наиболее благоприятную кривую DFS; различия между сравниваемыми группами статистически значимы (лог-ранговый тест, p < 0,001).

По микрососудистой плотности CD34: у больных с CD34 < 12 сосудов/HPF 5-летняя DFS превышала 85 %, тогда как при CD34 ≥ 12 она опускалась до 60 % (p < 0,001). Умеренный ангиогенез ассоциируется с лучшей контролируемостью остаточной опухоли. Глубина инвазии < 3 мм обеспечивала 5-летнюю DFS на уровне 92 % против 55 % при инвазии ≥ 3 мм (p < 0,001). Явно видно, что микроскопическая инфильтрация мозга - один из сильнейших предикторов рецидива. Наконец, радикальные резекции Simpson I-II обеспечивали 5-летнюю DFS около 88 %, а Simpson III-V - лишь 50 % (p < 0,001). Это подчёркивает необходимость достижения максимально возможной радикальности с учётом неврологических рисков. В совокупности эти результаты демонстрируют, что сочетание четырёх маркёров позволяет чётко разделить пациентов на группы низкого и высокого риска рецидива и обосновать индивидуализированный подход к адьювантной терапии и графику наблюдения.

Заключение

Наши результаты подтверждают данные международных исследований о ключевой роли гистопатологических маркёров в прогнозе менингиом. Так, мета-анализ Sahamie et al. показал, что индекс Ki-67 > 4 % ассоциируется с двукратным ростом риска рецидива, а при превышении порога 8 % риск возрастает до 4-5 раз [1]. В нашем исследовании Ki-67 > 8 % давал отношение рисков HR = 5,2 (p < 0,001), что полностью согласуется с этими данными и подчёркивает универсальность критерия Ki-67 для стратификации пациентов. Усиление ангиогенеза по CD34 также коррелирует с агрессивным течением менингиом в ряде зарубежных работ. Zheng et al. продемонстрировали, что CD34 > 12 сосудов/HPF увеличивает риск рецидива в 3–4 раза (p < 0,01) [2]; наши данные (HR = 3,7; p = 0,004) находятся в том же диапазоне и подтверждают необходимость учёта микрососудистой плотности в протоколах ведения. Глубокая инвазия в мозг (≥ 3 мм) была отмечена Marosi et al. как маркёр потери барьерной функции и плохого прогноза, увеличивающий риск рецидива почти в четыре раза [3]. Мы зафиксировали аналогичный OR = 3,8 (p < 0,001), что ещё раз подчёркивает практическую важность детальной морфометрии глубины инфильтрации при морфологическом диагнозе. Наконец, наши выводы о значимости радикальной резекции Simpson I-II поддерживают результаты Sandow et al., показавших, что полная или субтотальная экстирпация снижает риск рецидива на 60–70 % независимо от грейда опухоли [4]. В нашей когорте Simpson III-V резекции давали OR = 2,6 (p = 0,007) по сравнению с I-II.

Таким образом, сопоставление с мировыми работами демонстрирует консистентность наших данных: пролиферативные (Ki-67), ангиогенные (CD34), инвазивные (глубина инфильтрации) и хирургические (Simpson) факторы остаются надёжными предикторами рецидива. Внедрение этих маркёров в стандартизированные протоколы позволит нейрохирургам по всему миру выстраивать персонализированные планы ведения пациентов с менингиомами. В совокупности эти данные подтверждают, что высокий индекс Ki-67, выраженный ангиогенез (CD34), глубокая инвазия и менее радикальная резекция являются независимыми факторами риска как раннего, так и долгосрочного рецидива внутричерепных менингиом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА:

1. Sahamie N. et al. MIB-1 labeling index and tumor recurrence in intracranial meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2015;39(6):E11.
2. Zheng Y. et al. Prognostic value of Ki-67/MIB-1 expression in meningiomas: evidence from 14 studies. *Cell Prolif*. 2020;53(1):e12715.
3. Marosi C. et al. Brain invasion in meningiomas: a predictor of poor outcome? *Acta Neuropathol*. 2008;142(4):613–625.
4. Sandow N. et al. Comprehensive analysis of microRNA expression profiles in meningiomas reveals novel candidate diagnostic and prognostic biomarkers. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:46.
5. Ostrom QT. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States. *Neuro Oncol*. 2022;24(Suppl 5):v1–v95.

Поступила 20.07.2025