

Перитуморозный отек при менингиомах и факторы, влияющие на его формирование: количественная оценка на основе КТ и МРТ

© А.М. Туркин¹, Т.В. Мельникова-Пицхелаури¹, Л.М. Фадеева¹, А.Д. Кравчук¹, А.В. Ошоров¹, П.С. Лапина¹, А.В. Петрайкин², О.Ю. Титов¹, М.В. Рыжова^{1,3}, А.В. Козлов^{1,4}, И.Н. Пронин¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» Минздрава России, Москва, Россия;

³ООО «Лаборатория Гемотест», Москва, Россия;

⁴Андижанский Государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Резюме

Менингиомы могут сопровождаться перитуморозным отеком, частота его развития и патогенез окончательно не установлены. Наличие и выраженность отека при сходных по широкому ряду параметров менингиомах значительно варьирует.

Цель исследования. Оценить перитуморозный отек при внутричерепных менингиомах и факторы, влияющие на его возникновение и выраженность.

Материал и методы. 126 пациентов (из них 69% женщин) в возрасте 19—76 лет (медиана 53 года), у которых диагностированы 142 менингиомы, прошли хирургическое ($n=111$) и лучевое ($n=15$) лечение в 2016—2018 гг. Протокол магнитно-резонансных томографий (МРТ) у всех больных включал T1, T2, T2-FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения и постконтрастные T1-взвешенные изображения в трех проекциях, диффузионно-тензорную МРТ у 27 и МР-спектроскопию у 21 пациента.

Результаты. Перитуморозный отек выявлен в 46% ($n=66$) наблюдений, из них в 31% ($n=21$) случаев отек был выраженным. Индекс ALPS, используемый для оценки скорости диффузии воды по периваскулярным пространствам вен белого вещества, составил $1,510 \pm 0,19$ при менингиомах без отека и $1,308 \pm 0,19$ — с отеком ($p=0,014$). Выявлены положительная корреляция наличия и выраженности отека с размерами и неровными контурами менингиомы и отрицательная с наличием симптома «ликворной шели». Установлено повышение скорости кровотока в атипических и анапластических менингиомах с отеком ($p=0,03$). Другие изученные признаки (локализация, гистологический вариант, степень злокачественности, сигнальные МР-характеристики, интегральные значения пиков основных метаболитов, диффузионные и перфузионные параметры опухоли) достоверного влияния на перитуморозный отек мозга при менингиомах не оказывали ($p>0,05$).

Заключение. Методом диффузионно-тензорной томографии с расчетом индекса ALPS выявлено статистически значимое влияние дисфункции лимфатической системы на развитие перитуморозного отека головного мозга. Большие размеры и неровные контуры менингиомы увеличивали, а наличие ликворной шели уменьшало вероятность развития перитуморозного отека. Другие изученные факторы на отек мозга при менингиомах не влияли.

Ключевые слова: менингиомы, перитуморозный отек, КТ-перфузия, МР-спектроскопия, диффузионно-тензорная МРТ, индекс ALPS.

Информация об авторах:

Туркин А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-9010-3059>

Мельникова-Пицхелаури Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6760-9505>

Фадеева Л.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3240-5585>

Кравчук А.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-3112-8256>

Ошоров А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3674-2520>

Лапина П.С. — <https://orcid.org/0009-0001-9751-6504>

Петрайкин А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>

Титов О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-6570-7777>

Рыжова М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

Козлов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3181-6470>

Пронин И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Автор, ответственный за переписку: Туркин А.М. — e-mail: turkin@nsi.ru

Как цитировать:

Туркин А.М., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Фадеева Л.М., Кравчук А.Д., Ошоров А.В., Лапина П.С., Петрайкин А.В., Титов О.Ю., Рыжова М.В., Козлов А.В., Пронин И.Н. Перитуморозный отек при менингиомах и факторы, влияющие на его формирование: количественная оценка на основе КТ и МРТ. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2023;87(4):17–26. <https://doi.org/10.17116/neiro20238704117>

Factors influencing peritumoral edema in meningiomas: CT- and MRI-based quantitative assessment

© A.M. Turkin¹, T.V. Melnikova-Pitskhelauri¹, L.M. Fadeeva¹, A.D. Kravchuk¹, A.V. Oshorov¹, P.S. Lapina¹, A.V. Petryaikin², O.Yu. Titov¹, M.V. Ryzhova^{1,3}, A.V. Kozlov^{1,4}, I.N. Pronin¹

¹Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia;

²Scientific Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia;

³Gemotest Medical Laboratory, Moscow, Russia;

⁴Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

Abstract

Background. Meningiomas may be accompanied by peritumoral edema. Incidence and pathogenesis of edema are not clearly established. Prevalence and severity of edema vary significantly in patients with meningiomas similar in various parameters.

Objective. To assess peritumoral edema in intracranial meningiomas and factors influencing incidence and severity of this process.

Material and methods. There were 126 patients (69% women) aged 19–76 years (median 53), who were diagnosed with 142 meningiomas. Patients underwent surgery ($n=111$) and radiotherapy ($n=15$) in 2016–2018. The MRI protocol included T1, T2, T2-FLAIR, DWI and post-contrast T1-weighted images in three projections, diffusion tensor MRI in 27 cases and MR spectroscopy in 21 patients.

Results. Peritumoral edema was detected in 46% ($n=66$) of cases including 21 (31%) patients with severe edema. The ALPS index was 1.510 ± 0.1931 in meningiomas without edema and 1.308 ± 0.19 in those with edema ($p=0.014$). There was positive correlation between edema, dimensions and uneven contours of meningioma, as well as negative correlation with CSF cleft sign. Blood flow velocity was higher in atypical and anaplastic meningiomas with edema ($p=0.03$). Other signs (localization, histological variant, malignancy grade, characteristics of MR signal, peaks of the main metabolites, diffusion and perfusion parameters of tumor) did not significantly affect peritumoral edema in patients with meningiomas ($p>0.05$).

Conclusion. Diffusion tensor tomography with ALPS index revealed significant effect of glymphatic system dysfunction on peritumoral edema. Large meningioma with uneven contours increased the risk of peritumoral edema, while CSF cleft sign reduced this risk. Other factors did not affect cerebral edema in meningiomas.

Keywords: meningiomas, peritumoral edema, CT perfusion, MR spectroscopy, diffusion tensor MRI, ALPS index.

Information about the authors:

Turkin A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-9010-3059>

Melnikova-Pitskhelauri T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6760-9505>

Fadeeva L.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3240-5585>

Kravchuk A.D. — <https://orcid.org/0000-0002-3112-8256>

Oshorov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3674-2520>

Lapina P.S. — <https://orcid.org/0009-0001-9751-650X>

Petryaikin A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1694-4682>

Titov O.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-6570-7777>

Ryzhova M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>

Kozlov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3181-6470>

Pronin I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>

Corresponding author: Turkin A.M. — e-mail: turkin@nsi.ru

To cite this article:

Turkin AM, Melnikova-Pitskhelauri TV, Fadeeva LM, Kravchuk AD, Oshorov AV, Lapina PS, Petryaikin AV, Titov OYu, Ryzhova MV, Kozlov AV, Pronin IN. Factors influencing peritumoral edema in meningiomas: CT- and MRI-based quantitative assessment.

Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko. 2023;87(4):17–26. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/neiro20238704117>

Список сокращений:

ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения

ДТ-МРТ — диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ALPS — Analysis along the Perivascular Space, индекс компонента тензора диффузии

ИКД — измеряемый коэффициент диффузии

ФА — фракционная анизотропия

CBF — скорость кровотока

CBV — объемный кровоток

MTT — среднее время транзита крови

PS — микрососудистая проницаемость

Введение

Менингиомы составляют 40% первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС), показатель заболеваемости равен 9,51 на 100 тыс. населения в год [1]. В 40–79% эти опухоли сопрово-

ждаются перитуморозным отеком мозга [2], причем во многих случаях именно отек обуславливает патогенез клинических симптомов и тяжесть состояния пациента. Механизм развития перитуморозного отека мозга до конца не ясен. Наиболее значимой

причиной считается экспрессия клетками опухоли фактора роста эндотелия сосудов и других индукторов ангиогенеза, также обсуждается роль компрессии мозга, осмотических факторов, нарушения венозного оттока [3]. Опубликованы противоречивые данные о корреляции между выраженностью перитуморозного отека и визуализационными характеристиками опухоли, такими как размер/объем опухоли, ее локализация и кровоснабжение, граница между опухолью и мозгом, тканевыми параметрами, описывающими микроциркуляцию и нарушения венозного оттока [4, 5]. С внедрением новых магнитно-резонансных (МР) технологий появилась возможность исследовать микроструктурные и метаболические изменения как в опухоли, так и в зоне отека [6, 7]. Однако наличие и выраженность отека при сходных по широкому ряду параметров менингиом значительно варьируют. Возможным объяснением могут быть индивидуальные особенности функционирования лимфатической системы, оценка которых стала возможной с помощью диффузионных методик магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель исследования — оценить перитуморозный отек при внутричерепных менингиомах и факторы, влияющие на его возникновение и выраженность, на основании современных КТ- и МРТ-методов оценки анатомических, гистологических, перфузионных и метаболических особенностей менингиом и перитуморозной ткани.

Материал и методы

126 пациентов с интракраниальными менингиомами, в том числе множественными (всего 142 менингиомы), были обследованы и прошли хирургическое ($n=111$) и лучевое ($n=15$) лечение в 2016—2018 гг. в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Среди них 31% (39) мужчин, 69% (87) женщин в возрасте 19—76 лет (медиана 53 года). Все менингиомы классифицированы по трем степеням злокачественности в соответствии с классификацией опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. пересмотра [8].

МР-протокол состоял из стандартных T1, T2, T2-FLAIR, диффузионно-взвешенных (ДВИ) и постконтрастных T1-взвешенных изображений в трех проекциях. С целью углубленного изучения патогенеза отека в 21 наблюдении выполнена МР-спектроскопия (МРС) и в 27 — диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ).

55 пациентам было проведено перфузионное спиальное компьютерно-томографическое (СКТ) исследование, позволившее наряду с плотностными КТ-характеристиками количественно оценить перфузионные тканевые параметры — скорость кровотока (CBF) и объем кровотока (CBV), время транзита крови (МТТ) и микроваскулярную проницаемость

(PS) менингиом с отеком и без него. Соответствующие измерения производились и в перитуморозной зоне.

Сигнальные характеристики оценивались визуально на T1, T2/T2 FLAIR изображениях относительно белого вещества (гипо-, изо- или гиперинтенсивный МР-сигнал). В исследовании использовалась бинарная шкала оценки отека: нет — 0, есть — 1. Выраженность отека определялась визуально по отношению к объему новообразования в соответствии с принятыми шкалами, подразумевающими три градации выраженности отека: 0 — отека нет; I — незначительный, меньшего объема, чем опухоль; II — умеренный, сопоставимый по объему с опухолью и III — выраженный полушарный отек [9]. В неоднозначных наблюдениях объем зоны отека и опухоли вычислялись на рабочей станции.

При МР-спектроскопии оценивалось интегральное значение пиков основных метаболитов: N-ацетиласпартата, холина, креатина, мио-инозитола, глутамина и глутамата, а также аланина. В исследованиях использовалась МР-спектроскопия в режиме single voxel и multi voxel. Анализируемый объем мозговой ткани VOI, выбираемый для получения спектра, варьировал от 8,0 до 16,0 мм³. Объем выставлялся на стандартных томограммах по наиболее длинной оси отечных изменений. Анализ МР-спектров проводился на рабочей станции ADW с использованием программы Ready view (GE, Health Care).

При диффузионно-тензорной томографии измерения проводились при значении b-фактора 1000 с/мм². Для анализа и количественной оценки диффузии был использован индекс ALPS (Analysis along the Perivascular Space) — диффузионный маркер, оценивающий скорость диффузии воды вдоль периваскулярных пространств вен белого вещества, ассоциативных и проекционных проводящих путей, на поперечном срезе на уровне тел боковых желудочков. Индекс ALPS вычислялся по формуле:

$$ALPS = \frac{D_{xxpro} + D_{xxass}}{D_{yypro} + D_{zzass}}$$

где D_{xxpro} , D_{xxass} , D_{yypro} , D_{zzass} — компоненты тензора диффузии, измеренные в областях проекционных и ассоциативных волокон. Более подробно методика количественной оценки диффузии с вычислением индекса ALPS приведена в работе Т. Таока и соавт. [10].

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) с использованием методов описательной статистики: вычисление средних значений, стандартных отклонений, групповой анализ (критерии Стьюдента, Фишера и Манна—Уитни).

Результаты

Результаты исследования представлены в **таблице**.

Характеристики менингиом с перитуморозным отеком и без него

Оцениваемый признак	Отек		Всего	p
	нет	есть		
Число пациентов, n		—	126	—
мужчины	93 (58)	16 (42)	39 (31)	0,49
женщины	46 (53)	41 (47)	87 (69)	—
Число менингиом, n (%)	76 (54)	66 (46)	142	—
Возраст, среднее \pm стандартное отклонение, лет	55,2 \pm 12,4	51,9 \pm 14,7	52,6 \pm 12,6	0,53
Локализация опухоли, n (%):		—	142	0,45
конвекситальные	19 (35)	36 (65)	55(39)	—
парасагитальные	23 (70)	10 (30)	33(23)	—
прочие	26 (48)	28 (52)	54(38)	—
Выраженность отека, n (%):		—	66	—
I ($V_{\text{отек}} \ll V_{\text{менингиома}}$)	—	30 (45)	30(45)	—
II ($V_{\text{отек}} = V_{\text{менингиома}}$)	—	15 (24)	15(24)	—
III ($V_{\text{отек}} > V_{\text{менингиома}}$)	—	21 (31)	21(31)	—
Размер (тах диаметр) опухоли:	76 (54)	66 (46)	142	—
среднее \pm стандартное отклонение) мм	19,93 \pm 9,03	31,65 \pm 10,44	25,31 \pm 11,31	<0,0001
медиана, интерквартильный диапазон, мм	17 (15—21)	32 (23—39)	21,5 (16—34)	<0,0001
Хирургия		—	126	—
Верификация	59	52	111	—
Классификация по ВОЗ, n (%):		—	111	—
I степень (Grade I)	64	39	103 (93)	—
II, III степени (Grade II, Grade III)	3	5	8 (7)	—
Гистология, n (%):	67	44	111	0,14
менингиома	27	21	48 (43)	—
фиброзные	12	3	15 (14)	—
смешанные	23	14	37 (33)	—
ангиоматозные	1	1	2 (2)	—
секреторная	0	1	1 (1)	—
атипические	2	3	5 (4,5)	—
анапластические	1	2	3 (2,5)	—
Структура опухоли, n (%):		—	142	—
— Контурсы опухоли:	76 (54)	66 (46)	142	<0,05
ровные	46	17	63 (44)	—
неровные	30	49	79 (56)	—
— Симптом «ликворная щель»:	76 (54)	66 (46)	142	<0,05
да	51	15	66 (46)	—
нет	25	51	76 (54)	—
КТ-перфузия (перфузионные характеристики, среднее \pm стандартное отклонение):	17	38	55	—
в опухоли		—	—	—
СВF _m мл/100 г/мин	63,68 \pm 53,02	87,50 \pm 56,95	—	>0,1
СВV _m мл/100 г	4,41 \pm 2,27	4,74 \pm 2,41	—	>0,1
МТТ _m с	6,18 \pm 2,46	4,80 \pm 1,31	—	>0,1
PS _m мл/100 г/мин	11,00 \pm 9,80	10,92 \pm 5,73	—	>0,1
МР-диффузия (диффузионные свойства):	16	31	47	—
в опухоли		—	—	—
ИКД, 10 ⁻³ мм ² /с	0,97 \pm 0,30	1,05 \pm 0,26	—	0,33
ФА	4	12	16	—
(Grade I)	0,29 \pm 0,12	0,23 \pm 0,08	—	0,11
ИКД 10 ⁻³ мм ² /с	0,98 \pm 0,44	0,94 \pm 0,13	—	0,80
(Grade II, Grade III)	—	—	—	—
ИКД 10 ⁻³ мм ² /с	0,92 \pm 0,17	1,02 \pm 0,23	—	0,28

Окончание таблицы см. на след стр.

Характеристики менингиом с перитуморозным отеком и без него (Окончание)

Оцениваемый признак	Отек		Всего	p
	нет	есть		
МР-спектроскопия (биохимические свойства):	9	12	21	—
в опухоли	—	—	—	—
NAA/Cr	1,66±0,92	0,91±0,74	—	>0,5
Cho/Cr	1,33±0,86	1,22±0,64	—	>0,5
Glx/Cr	0,20±0,12	0,69±0,42	—	<0,1
LL (количество пациентов)	7	11	18	—
Ala (количество пациентов)	8	9	17	—
Диффузионно-тензорная МРТ (глимфатическая функция и отек)	10	17	27	—
Индекс ALPS	1,51±0,19	1,31±0,19	—	0,014

Примечание. ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; КТ — компьютерно-томографический; МР — магнитно-резонансный; CBF — Cerebral Blood Flow, скорость церебрального кровотока; CBV — cerebral blood volume, объем церебрального кровотока; МТТ — mean transit time, время транзита контрастного вещества; PS — permeability surface, микроваскулярная проницаемость; ИКД — измеряемый коэффициент диффузии; ФА — фракционная анизотропия; NAA — N-ацетиласпарат; Cho — холин; Cr — креатин; Ala — аланин; Glx — глутамин; LL — ; ALPS — Analysis along the Perivascular Space, индекс компонент тензора диффузии; МРТ — магнитно-резонансная томография.

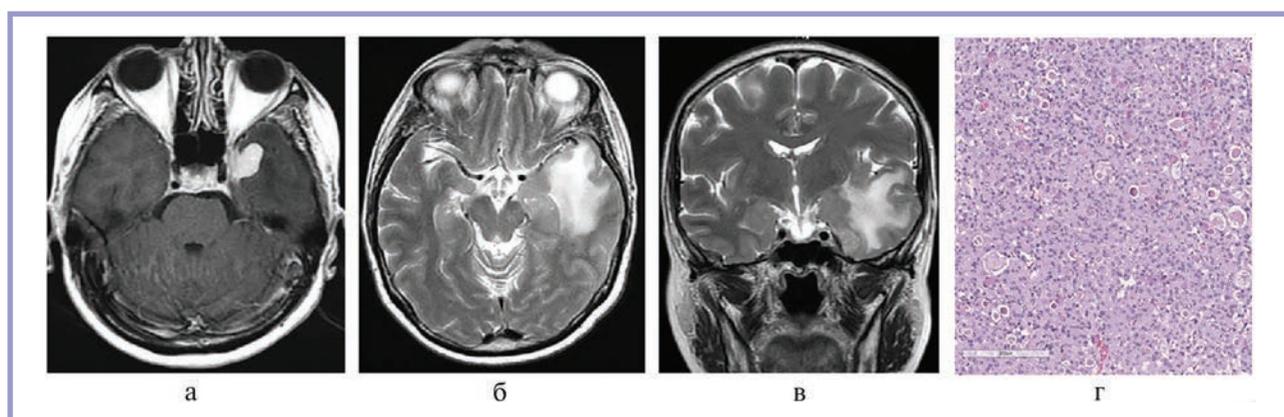


Рис. 1. Менингиома (Grade I) секреторного типа левого кавернозного синуса с преимущественно экзофитным ростом и выраженным перитуморозным отеком.

Магнитно-резонансная томограмма: а — аксиальная томограмма T1 с контрастным усилением; б — аксиальная; в — фронтальная T2-томограмма; г — микроскопический препарат; окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$, множество псевдопсамматозных эозинофильных телец в клетках менингиомы.

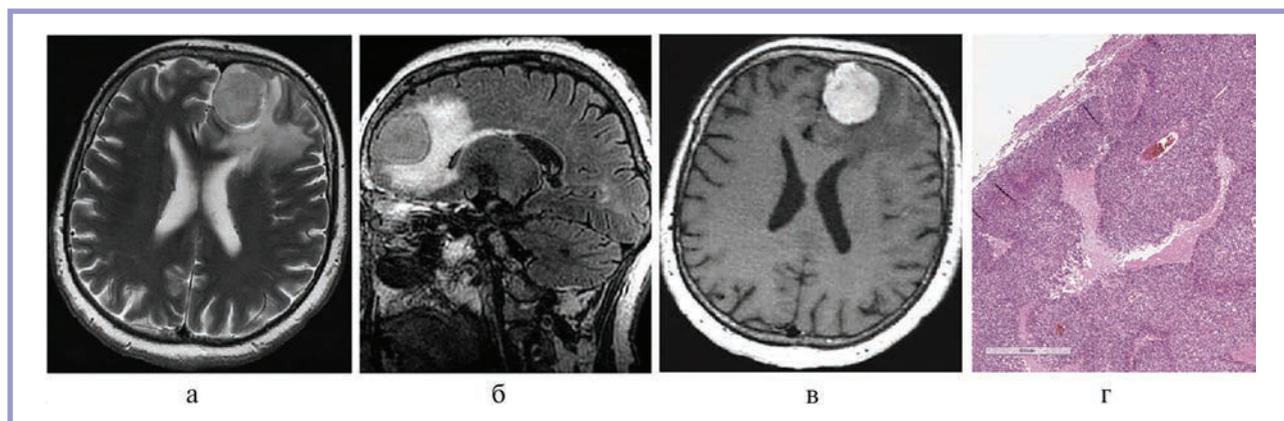


Рис. 2. Атипичная (Grade II) менингиома передней трети большого серповидного отростка с выраженным перитуморозным отеком.

Магнитно-резонансная томограмма: а — аксиальная T2; б — парасагитальная T2-томограмма; в — аксиальная T1 с контрастным усилением; г — микроскопический препарат; окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$.

В результате проведенного исследования установлено, что на наличие и выраженность перитуморозного отека не влияли:

— гистологический вариант и степень злокачественности менингиомы, ($p > 0,1$) (рис. 1—3; таблица);
— локализация менингиомы ($p = 0,45$);

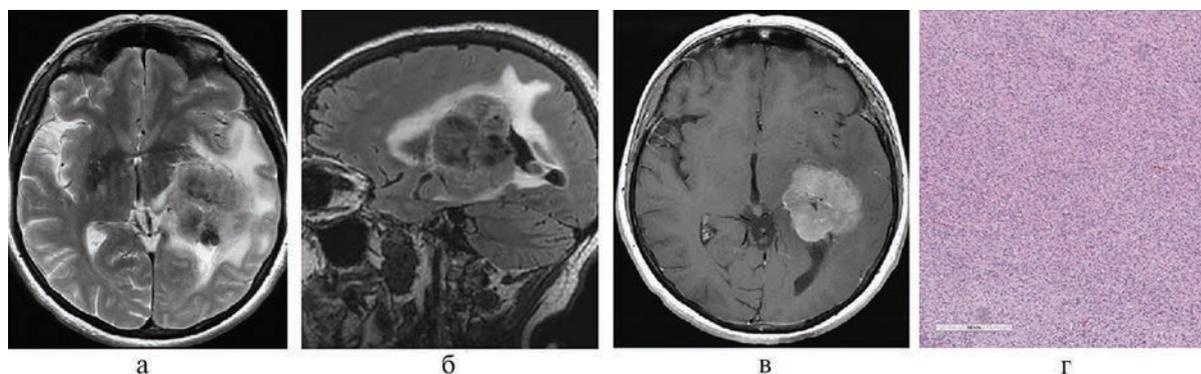


Рис. 3. Анапластическая менигиома (Grade III) в области желудочкового треугольника слева с перитуморозным вазогенным и интерстициальным отеком вокруг заднего рога левого бокового желудочка.

Магнитно-резонансная томограмма: а — T2-аксиальная томограмма; б — T2-Flair парасагиттальная томограмма; в — аксиальная T1 с контрастным усилением; г — микроскопический препарат; окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$.

— сигнальные МР-характеристики менигиомы и характер контрастирования ($p > 0,05$);

— интегральные значения пиков основных метаболитов в менигиоме: N-ацетил-аспартата (NAA 2,02 мД), холина (Cho 3,22 мД), креатина (Cr 3,03 мД), мио-инозитола (mIns 3,56 и 4,06 мД), а также наличие пика аланина (Ala 1,4 мД);

— значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в менигиоме ($p = 0,33$) и зоне перитуморозного отека ($p > 0,5$). Разница в значениях фракционной анизотропии (ФА) в опухоли с отеком и без него также не была выявлена ($p = 0,11$), однако следует подчеркнуть, что отмечалась тенденция к снижению ФА менигиом с отеком.

Корреляции между наличием и выраженностью перитуморозного отека установлены для следующих четырех признаков:

1. *Размер менигиомы.* Средний размер менигиом с перифокальным отеком составил 32 мм по сравнению с 20 мм в группе менигиом без отека ($p < 0,00001$), а медиана — 32 (23—39) мм и 17 (15—21) мм соответственно ($p < 0,00001$). Однако в четырех случаях менинготелиоматозные менигиомы без отека имели максимальный размер — от 41 до 58 мм.

2. *Контуры менигиомы и наличие симптома «ликворной щели».* Перитуморозный отек наблюдался чаще в группе менигиом с неровными бугристыми контурами ($n = 49$ из 79) по сравнению с группой менигиом с ровными очертаниями ($n = 17$ из 63) ($p < 0,05$). Также отек встречался существенно чаще в группе менигиом, не имеющих феномена «ликворной щели» ($p < 0,05$), отражающего наличие дислоцированного субарахноидального пространства вокруг новообразования. В свою очередь, с увеличением размеров реже встречались менигиомы с ровными контурами ($R = -0,52$, $p < 0,00001$) и с симптомом «ликворной щели» ($R = -0,36$, $p < 0,0001$). Таким образом, выявлена положительная корреляция наличия и выраженности отека с размерами и неровными контурами

менигиомы и отрицательная с наличием симптома «ликворной щели».

3. *Перфузионные характеристики менигиом с перитуморозным отеком при оценке методом СКТ-перфузии.* Измерение параметров с построением перфузионных карт CBF, CBV, MTT, PS проводилось в опухоли, перитуморальной области и неизменном белом веществе контрлатерального полушария головного мозга. На **рис. 4** продемонстрировано КТ-перфузионное исследование менигиомы с выраженным перитуморозным отеком.

Результаты перфузионной КТ менигиом представлены в **таблице**. Значимых отличий в перфузионных параметрах для стромы менигиом с отеком и без него не получено ($p > 0,1$). При анализе перфузионных значений менигиом с учетом степени злокачественности значимое повышение скорости кровотока было выявлено в группе атипических и анапластических менигиом с отеком (Grade II, Grade III) $CBF_{m(2-3)+отек} = 64,63 \pm 48,13$ мл/100 г/мин ($p = 0,03$) по сравнению с доброкачественными менигиомами $CBF_{m(1)+отек} = 41,28 \pm 15,39$ мл/100 г/мин ($p = 0,03$).

Измерения в зоне перитуморозного отека продемонстрировали снижение скорости и объема локального кровотока ($CBF_{отек} = 6,51 \pm 3,34$ мл/100 г/мин, $CBV_{отек} = 0,66 \pm 0,23$ мл/100 г) по сравнению с веществом мозга в контрлатеральном полушарии без статистического подтверждения ($p > 0,05$), где средние значения составили: $CBF_{contrlat} = 11,33 \pm 4,39$ мл/100 г/мин, $CBV_{contrlat} = 0,72 \pm 0,18$ мл/100 г.

4. *Анализ диффузии при менигиомах с перитуморозным отеком методом диффузионно-тензорной МРТ.* Индекс периваскулярной диффузии ALPS был вычислен для 27 менигиом. Значение ALPS при менигиомах без отека составило $1,510 \pm 0,19$, при менигиомах с отеком — $1,308 \pm 0,19$, различие статистически значимо ($p = 0,014$) (**рис. 5**). Таким образом, установлено достоверное снижение значения индекса ALPS при менигиоме с отеком.

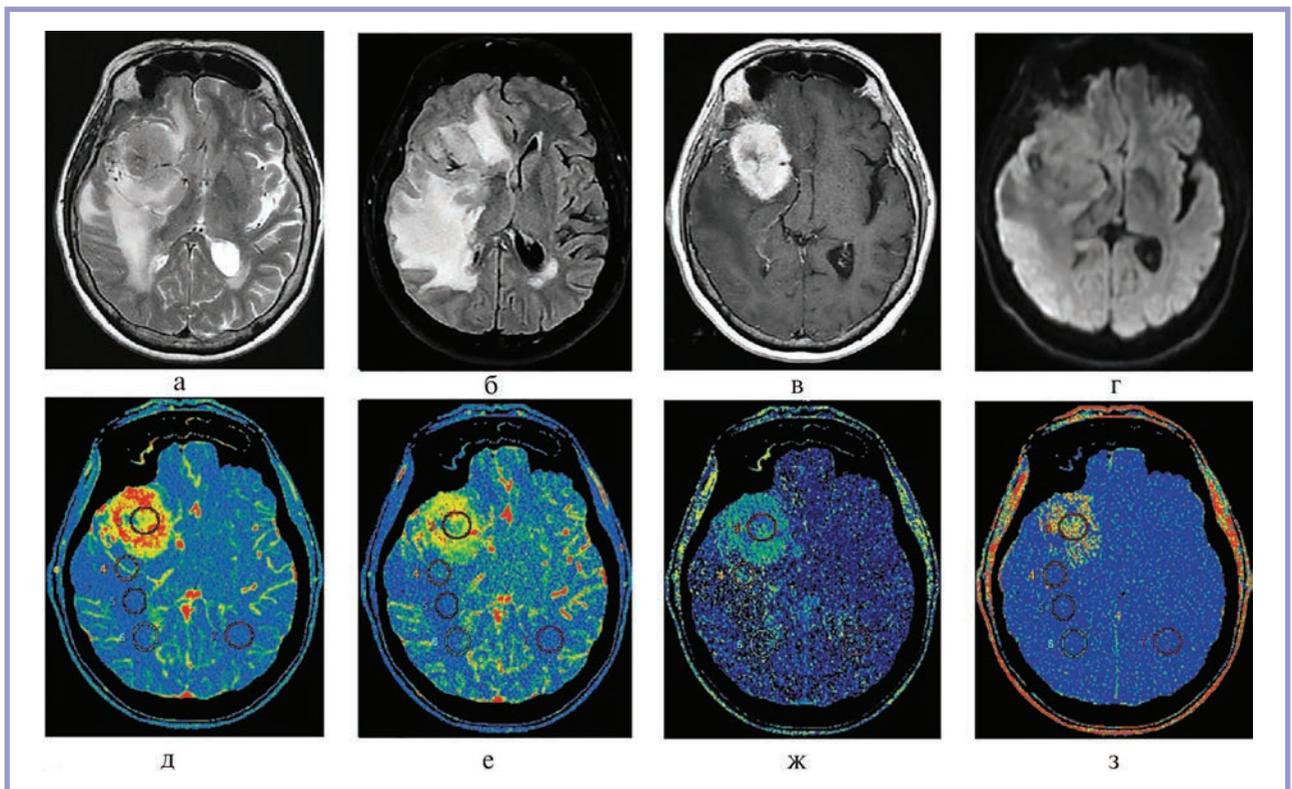


Рис. 4. Менингелиоматозная менигиома (Grade I) крыльев основной кости справа с отеком правой лобной, височной и теменной долей.

Магнитно-резонансная томограмма. Аксиальные томограммы: а — T2; б — T2-Flair; в — T1 с контрастным усилением; г — диффузионно-взвешенные изображения. Перфузионные карты компьютерных томограмм, области интереса выставлены в менигиоме и перитуморозной зоне, клонированы на все серии; д — объемный кровоток CBV; е — скорость кровотока CBF; ж — время транзита крови МТТ; з — микрососудистая проницаемость PS (см. таблицу).

Обсуждение

Патогенез перитуморозного отека окончательно не установлен. М. Verhoona и соавт. выделили 4 концепции (теории) [3]:

1. *Теория церебрального компрессионного воздействия*, согласно которой менигиомы больших размеров вызывают компрессию структур головного мозга, ишемические изменения в перитуморозной области и цитотоксический отек [11]. Эта теория не объясняет случаи обширного отека при небольших менигиомах [12, 13].

2. *Секреторная теория* утверждает, что менигиомы, в основном секреторные, вырабатывают эозинофильные шиф-позитивные тельца, содержащие белковый секрет, функция которого неясна. Такие менигиомы могут вызывать перитуморозный отек по осмотическому механизму [14, 15]. Секреторные менигиомы обычно окружены зоной отека, но встречаются редко.

3. *Теория нарушений венозного оттока* ранее широко обсуждалась — сегодня доказано, что окклюзия венозных синусов опухолью является предрасполагающим, но не решающим фактором [16, 17]. Кроме того, большинство менигиом не имеют отношения к синусам твердой мозговой оболочки.

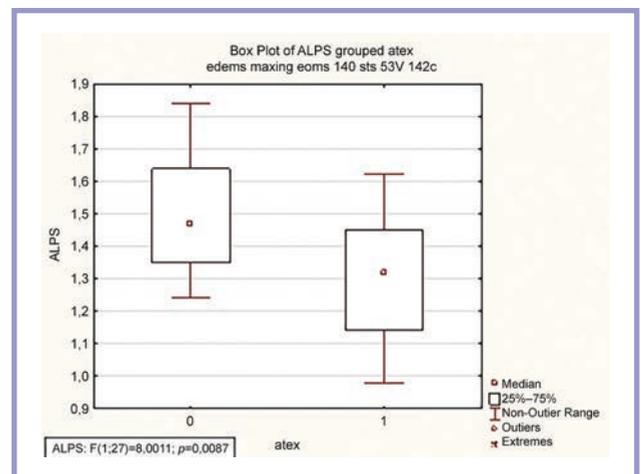


Рис. 5. Графическое отображение медиан индекса ALPS для менигиом без отека (слева) и с отеком (справа); снижение значения индекса ALPS при менигиоме с отеком.

4. *Гидродинамическая теория* утверждает, что клетки опухоли экспрессируют факторы, вызывающие ангиогенез в окружающей ткани мозга, и через новообразованные патологические сосуды происходит просачивание белков плазмы. Более логичным представляется механизм возникновения

перитуморозного отека за счет снижения концентрации факторов ангиогенеза в межклеточном пространстве путем разведения. К этим ангиогенным факторам относят фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор проницаемости сосудов, фактор миграции фибробластов, эндотелин-1, кавеолин-1 и металлопротеазы [18–20]. По результатам многочисленных исследований, роль гуморальных факторов ангиогенеза в развитии отека считается наиболее значимой, но и остальные перечисленные механизмы могут вносить свой вклад [3, 20].

Так, в нашем материале средний размер менингиом с перифокальным отеком составил 32 мм по сравнению с 20 мм в группе менингиом без отека, достоверность различия $p < 0,0001$ (см. таблицу). Сходные данные приведены Ch. Shin и соавт., которые показали, что максимальный размер менингиомы 3,0 см являлся пороговым для прогнозирования отека [21]. Выявленная закономерность может быть объяснена тем, что с увеличением размера опухоли возрастает вероятность нарушения целостности арахноидальной капсулы, инвазии пиальной оболочки и поступления в мозг экспрессируемых клетками менингиомы факторов ангиогенеза.

S. Nakasu и соавт. выявили положительную корреляцию между выраженностью перитуморозного отека и нечеткими контурами менингиомы, с одной стороны, и пролиферативной активностью клеток менингиомы — с другой [22]. В нашем исследовании такая закономерность не обнаружена, в том числе не выявлена корреляция между степенью злокачественности менингиом и наличием и выраженностью перитуморозного отека.

Существует гипотеза, что выраженность ангиогенеза коррелирует со степенью злокачественности новообразования [18, 22]. Количественная оценка параметров кровотока показала, что средние значения CBF в атипических и анапластических менингиомах с отеком достоверно повышены ($p = 0,03$) по сравнению с менингиомами I степени злокачественности.

На ДВИ ($b = 1000$ с/мм²) доброкачественные менингиомы имеют гомогенный, слабо повышенный или изоинтенсивный по отношению к непораженному мозгу МР-сигнал. Мы не выявили значимых отличий диффузионных характеристик ИКД и ФА различных гистологических вариантов менингиом с отеком и без него ($p > 0,1$). Результаты показали большие значения ИКД в областях отека головного мозга по сравнению с нормальным белым веществом ($1,65 \times 10^{-3}$ против $0,72 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p < 0,05$). Этот результат согласуется с предыдущими нашими исследованиями [23].

Было высказано предположение, что степень злокачественности опухоли коррелирует с плотностью расположения клеток, что сокращает долю внеклеточного пространства и тем самым ограничивает диффузию воды [24]. Полученные нами значения

ИКД не коррелируют со степенью злокачественности опухоли и подтверждают правильность исключения плотноклеточности из критериев злокачественности менингиомы в классификации ВОЗ 2021 г. [25].

С.Н. Toh и М. Castillo в 2021 г., проанализировав множество факторов, потенциально ассоциированных с объемом отека головного мозга при менингиомах, в качестве достоверного коррелята выделили только фракционную анизотропию [7]. В нашем материале наблюдалась тенденция к снижению ФА при отеке, но значения не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,11$).

В данном исследовании была предпринята попытка выявления связи между функцией лимфатической системы и наличием перитуморозного отека при менингиомах.

М.А. Nedergaard и соавт. в 2012 г. впервые описали реальную систему выведения метаболитов из мозговой паренхимы [26], которая получила название лимфатической системы (приставка «г» указывает на важную роль глии в ее функционировании). Ликвор из субарахноидального пространства по артериальным периваскулярным пространствам Вирхова—Робена поступает в ткань мозга и участвует в формировании интерстициальной жидкости, в которой растворяются транспортируемые через мембрану продукты жизнедеятельности клетки. Затем с участием нескольких механизмов (градиента давления, осмотического, системы аквапоринов ножек астроцитов) эта жидкость направляется в периваскулярные венозные и окружающие проводящие пути пространства. Дальнейший ее путь требует изучения; предполагается, что она может поступать как в ликвор, так и в лимфатические капилляры ТМО. Наиболее активно лимфатическая система функционирует в быструю фазу сна. Дисфункция лимфатической системы, нарастающая с возрастом, считается основной причиной болезни Альцгеймера, других видов деменции, нормотензивной гидроцефалии и др.

Для изучения функции лимфатической системы использовалась методика диффузионно-тензорной томографии с количественной оценкой тензора диффузии воды вдоль периваскулярного пространства вен белого вещества, предложенная Т. Таока и соавт. [10, 27]. Введенный индекс ALPS указывает на состояние динамики интерстициальной жидкости и лимфатической функции в головном мозге. С.Н. Toh и соавт. установили обратно пропорциональную взаимосвязь между индексом ALPS менингиом и объемом отека. Полученные результаты позволили выдвинуть гипотезу, что образование отека может быть связано с дисфункцией лимфатической системы при менингиоме [6].

В нашем материале индекс ALPS для менингиом без отека был достоверно выше, чем при менингиомах с отеком. При отношении значений ALPS близких к единице влияние диффузии воды

в периваскулярных пространствах минимально; чем большие значения приобретает это отношение, тем выше периваскулярная диффузия. По нашему мнению, недостаточность глимфатической функции для выведения интерстициальной жидкости при росте менингиомы является одной из возможных причин формирования отека. Отметим, что мы не можем пока точно сказать, является ли индекс ALPS количественной оценкой общей функции глимфатической системы или только обусловлен оттоком интерстициальной жидкости в перивенозные пространства головного мозга. Для ответа на этот вопрос требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Выявлена положительная корреляция наличия и выраженности отека с размерами и неровными контурами менингиомы и отрицательная — с наличием симптома «ликворной щели»; т. е. большие размеры и неровные контуры менингиомы увеличивали, а наличие ликворной щели уменьшало вероятность развития перитуморозного отека.

Установлено значимое повышение скорости кровотока в атипических и анапластических менингиомах с отеком, по всей вероятности, связанное с повышенной экспрессией клетками опухоли индукторов ангиогенеза.

Методом диффузионно-тензорной томографии с расчетом индекса периваскулярной диффузии ALPS выявлено статистически значимое влияние дисфункции глимфатической системы на развитие перитуморозного отека головного мозга.

Другие изученные признаки (локализация, гистологический вариант и степень злокачественности менингиомы, сигнальные МР-характеристики, интегральные значения пиков основных метаболитов, диффузионные параметры) влияния на формирование перитуморозного отека при внутричерепных менингиомах не оказывали.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Пронин И.Н., Туркин А.М., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Ошоров А.В., Петряйкин А.В.

Сбор и обработка материала — Туркин А.М., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Рыжова М.В., Фадеева Л.М., Лапина П.С., Титов О.Ю.

Статистическая обработка — Фадеева Л.М., Ошоров А.В.

Написание текста — Туркин А.М., Козлов А.В.

Редактирование — Козлов А.В., Кравчук А.Д.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro-Oncology*. 2022;24(suppl 5):1-95. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>
- Bečulić H, Skomorac R, Jusić A, Alić F, Mašović A, Burazerović E, Omerhodžić I, Dorić M, Imamović M, Mekić-Abazović A, Efendić A, Udovičić-Gagula D. Correlation of peritumoral brain edema with morphological characteristics and ki67 proliferative index in resected intracranial meningiomas. *Acta Clinica Croatica*. 2019;58(1):42-49. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.01.06>
- Berhouma M, Jacquesson T, Jouanneau E, Cotton F. Pathogenesis of peri-tumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurgical Review*. 2019;42(1):59-71. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0897-x>
- Nakano T, Asano K, Miura H, Itoh S, Suzuki S. Meningiomas with brain edema: radiological characteristics on MRI and review of the literature. *Clinical Imaging*. 2002;26(4):243-249. [https://doi.org/10.1016/s0899-7071\(02\)00433-3](https://doi.org/10.1016/s0899-7071(02)00433-3)
- Sapkota MR, Yang Z, Zhu D, Zhang Y, Yuan T, Gao J, Si T, Wang J. Evaluation of Epidemiologic Factors, Radiographic Features, and Pathologic Findings for Predicting Peritumoral Brain Edema in Meningiomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2020;52(1):174-182. <https://doi.org/10.1002/jmri.27046>
- Toh CH, Siow TY, Castillo M. Peritumoral Brain Edema in Meningiomas May Be Related to Glymphatic Dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15:674898. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.674898>
- Toh CH, Castillo M. Peritumoral brain edema volume in meningioma correlates with tumor fractional anisotropy but not apparent diffusion coefficient or cerebral blood volume. *Neuroradiology*. 2021;63(8):1263-1270. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02646-6>
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Regelsberger J, Hagel C, Emami P, Ries T, Heese O, Westphal M. Secretory meningiomas: a benign subgroup causing life-threatening complications. *Neuro-Oncology*. 2009;11(6):819-824. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-109>
- Taoka T, Masutani Y, Kawai H, Nakane T, Matsuoka K, Yasuno F, Kishimoto T, Naganawa S. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. *Japanese Journal of Radiology*. 2017;35(4):172-178. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0617-z>
- Maiuri F, Gangemi M, Cirillo S, Delehay L, Gallicchio B, Carandente M, Giamundo A. Cerebral edema associated with meningiomas. *Surgical Neurology*. 1987;27(1):64-68. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(87\)90109-1](https://doi.org/10.1016/0090-3019(87)90109-1)
- Lee KJ, Joo WI, Rha HK, Park HK, Chough JK, Hong YK, Park CK. Peritumoral brain edema in meningiomas: correlations between magnetic resonance imaging, angiography, and pathology. *Surgical Neurology*. 2008;69(4):350-355; discussion 355. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007.03.027>
- Paek SH, Kim CY, Kim YY, Park IA, Kim MS, Kim DG, Jung HW. Correlation of clinical and biological parameters with peritumoral edema in meningioma. *Journal of Neurooncology*. 2002;60(3):235-245. <https://doi.org/10.1023/a:1021186401522>
- Smith HP, Challa VR, Moody DM, Kelly DL Jr. Biological features of meningiomas that determine the production of cerebral edema. *Neurosurgery*. 1981;8(4):428-433. <https://doi.org/10.1227/00006123-198104000-00004>

15. Alguacil-García A, Pettigrew NM, Sima AA. Secretory meningioma. A distinct subtype of meningioma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1986;10(2):102-111.
<https://doi.org/10.1097/0000478-198602000-00003>
16. Bitzer M, Topka H, Morgalla M, Friese S, Wöckel L, Voigt K. Tumor-related venous obstruction and development of peritumoral brain edema in meningiomas. *Neurosurgery*. 1998;42(4):730-737.
<https://doi.org/10.1097/00006123-199804000-00026>
17. Higgins JN, Burnet NG, Schwindack CF, Waters A. Severe brain edema caused by a meningioma obstructing cerebral venous outflow and treated with venous sinus stenting. Case report. *Journal of Neurosurgery*. 2008;108(2):372-376.
<https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/2/0372>
18. Barresi V. Angiogenesis in meningiomas. *Brain Tumor Pathology*. 2011;28(2):99-106.
<https://doi.org/10.1007/s10014-010-0012-2>
19. Otsuka S, Tamiya T, Ono Y, Michiue H, Kurozumi K, Daido S, Kambara H, Date I, Ohmoto T. The relationship between peritumoral brain edema and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in intracranial meningiomas. *Journal of Neurooncology*. 2004;70(3):349-357.
<https://doi.org/10.1007/s11060-004-9164-4>
20. Hou J, Kshetry VR, Selman WR, Bambakidis NC. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: the emergence of vascular endothelial growth factor-directed therapy. *Neurosurgical Focus*. 2013;35(6):E2.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252945>
21. Shin C, Kim JM, Cheong JH, Ryu JI, Won YD, Ko Y, Han MH. Association between tumor size and peritumoral brain edema in patients with convexity and parasagittal meningiomas. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252945.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252945>
22. Nakasu S, Nakajima M, Matsumura K, Nakasu Y, Handa J. Meningioma: proliferating potential and clinicoradiological features. *Neurosurgery*. 1995;37(6):1049-1055.
<https://doi.org/10.1227/00006123-199512000-00003>
23. Туркин А.М., Долгушин М.Б., Подопригора А.Е., Такуш С.В., Пяшина Д.В., Фадеева Л.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Оценка динамических изменений перитуморозного отека мозга методом диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии и МР-спектроскопии. *Лучевая диагностика и терапия*. 2012;3:51-57.
Turkin AM, Dolgushin MB, Podoprigora AE, Takush SV, Pjashina DV, Fadeeva LM, Pronin IN, Kornienko VN. Evaluation of dynamic changes in peritumoral cerebral edema by diffusion-tensor magnetic resonance imaging and MR spectroscopy. *Radiation diagnostics and therapy*. 2012;3:51-57. (In Russ.).
24. Romano A, Palizzi S, Romano A, Moltoni G, Di Napoli A, Maccioni F, Bozzao A. Diffusion Weighted Imaging in Neuro-Oncology: Diagnosis, Post-Treatment Changes, and Advanced Sequences-An Updated Review. *Cancers*. 2023;15(3):618.
<https://doi.org/10.3390/cancers15030618>
25. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231-1251.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
26. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science Translational Medicine*. 2012;4(147):147ra111.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
27. Taoka T, Ito R, Nakamichi R, Kamagata K, Sakai M, Kawai H, Nakane T, Abe T, Ichikawa K, Kikuta J, Aoki S, Naganawa S. Reproducibility of diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) for evaluating interstitial fluid diffusivity and glymphatic function: CHanges in Alps index on Multiple condition acquisition eXperiment (CHAMONIX) study. *Japanese Journal of Radiology*. 2022;40(2):147-158.
<https://doi.org/10.1007/s11604-021-01187-5>

Поступила/Received 20.04.2023

Принята к печати/Accepted 19.05.2023

Комментарий

Авторами представлены результаты исследований внутричерепных менингиом с изучением различных факторов перитуморозного отека. Использование высокотехнологических томографических методов в оценке дисфункции ликвородинамики, состояния лимфатической системы позволило установить степень корреляций между анатомическими, перфузионными, гистологическими и биохимическими характеристиками менингиом и факторами развития перитуморозного отека головного мозга. Это, безусловно, отражает научную новизну представленных в статье результатов исследований.

Детально изложен дизайн методик исследования, выполненного на 126 пациентах: использование протоколов стандартных магнитно-резонансных (МР) исследований, диффузионно-взвешенных, МР-спектроскопии и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии; спиральное компьютерно-томографическое перфузионное исследование.

В результате статистической обработки полученных данных установлены признаки корреляции между наличием и выраженностью перитуморозного отека.

Учитывая, что частота развития и патогенез перитуморозного отека при внутричерепных менингиомах окончательно не установлены, авторы приводят собственные статистически обоснованные предположения, требующие дальнейшего изучения: недостаточность лимфатической функции для выведения интерстициальной жидкости при росте менингиомы является одной из причин формирования отека; значимое повышение скорости кровотока атипических и анапластических менингиом с отеком, по всей вероятности, связано с индуцированным опухолью ангиогенезом.

Вышеизложенные аргументы свидетельствуют об интересе данной статьи для неврологов, нейрохирургов и специалистов лучевой диагностики.

Л.А. Низовцова (Москва)