

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ИМ. В.А АЛМАЗОВА  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АУЭЗОВА  
РАУШАН ЖУМАНАЗАРОВНА

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЯДА  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ  
У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Иванова Наталия Евгеньевна

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Олюшин Виктор Емельянович

Санкт-Петербург  
2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1 Глиальные опухоли, состояние проблемы на современном этапе. . .	16
1.2 Основные клинические симптомы при глиомах головного мозга. . .	18
1.2.1 Определение приоритетных прогностических симптомов у пациентов с глиомами головного мозга .....	18
1.2.2 Головная боль .....	20
1.2.3 Эпилептический синдром .....	23
1.3 Дислокационный синдром .....	25
1.4 Функциональный статус по шкале Карновского .....	28
1.5 IDH– мутация как значимый фактор глиомогенеза. ....	29
1.6 Роль хронического воспаления в проявлении клинических симптомов при глиомах .....	32
1.6.1 Головная боль и хроническое воспаление при глиомах головного мозга. ....	32
1.6.2 Эпилептический синдром и хроническое воспаление при глиальных опухолях головного мозга. ....	33
1.6.3 Маркеры хронического воспаления. ....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	40
2.1 Клиническая характеристика больных. ....	40
2.1.1 Клиническая характеристика группы 1 (ретроспективное исследование). ....	40
2.1.2 Лабораторные маркеры. ....	45
2.1.3 Клиническая характеристика группы 2 (проспективное исследование). ....	46
2.1.4 Общая характеристика лабораторных маркеров проспективной группы. ....	53
2.2 Методы исследования .....	54

2.2.1 Клинико-неврологическое обследование. . . . .	54
2.2.2 Нейровизуализационное исследование. . . . .	57
2.2.3 Электроэнцефалографический метод. . . . .	58
2.2.4 Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование	59
2.2.5 Лабораторные данные. . . . .	60
2.2.6 Оперативное лечение . . . . .	61
2.2.7 Медикаментозная терапия. . . . .	62
2.3 Сохранение материалов исследования. . . . .	63
2.4 Сбор данных по выживаемости . . . . .	63
2.5 Статистический анализ. . . . .	64
<b>ГЛАВА 3. КОРРЕЛЯЦИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫХ УРОВНЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ КРОВИ С ПРОГНОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ). . . . .</b>	<b>66</b>
3.1 Характеристика ретроспективной группы. . . . .	66
3.1.1 Прогностическая роль RDW, NLR и тромбоцитов, анализ Каплана-Мейера. . . . .	74
<b>ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА. . . . .</b>	<b>84</b>
4.1 Клиническая синдромология головной боли при глиомах головного мозга. . . . .	84
4.2 Корреляционный анализ связи головной боли с уровнями С- реактивного белка и отношения нейтрофилов к лимфоцитам при глиомах головного мозга. . . . .	96
<b>ГЛАВА 5. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА. . . . .</b>	<b>110</b>
5.1 Влияние предоперационной противоэпилептической терапии на уровни NLR, PLR, RDW и СРБ. . . . .	122
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .</b>	<b>132</b>
<b>ВЫВОДЫ. . . . .</b>	<b>144</b>

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	146
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	169

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГГМ – глиомы головного мозга

ИГХ – иммуногистохимический анализ

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

CAR – отношение С-реактивного белка к альбумину

G (Grade) – степень злокачественности опухоли

HGG (high-grade gliomas) – злокачественные глиомы (GIII, GIV)

IDH-1 (IDH-1<sup>R132H</sup>) – наиболее частая IDH мутация

KPS (Karnofsky Performance score) – шкала функциональной активности

LGG (low-grade gliomas) – доброкачественные глиомы (GI, GII)

NLR (neutrophil/lymphocyte ratio) – индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам

PLT – тромбоциты

PLR (platelet/lymphocyte ratio) – индекс отношения тромбоцитов к лимфоцитам

RDW (red cell distribution width) – распределение эритроцитов по ширине

WBC – лейкоциты

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность

Одной из основных задач неврологии и нейрохирургии является снижение смертности и повышение качества жизни пациентов с глиомами головного мозга (ГГМ), составляющими 60% всех опухолей головного мозга (Грачев Ю.Н., 2014; Ostrom Q.T. et al., 2016;). При этом на долю злокачественных новообразований, характеризующихся выраженным неврологическим дефицитом и быстрой прогрессией, приходится примерно 80% (Walbert T., 2014). Однако, несмотря на огромные усилия по разработке терапевтических подходов к лечению данных пациентов, прогноз остаётся неблагоприятным. Так, при анапластических астроцитомах (Grade III) средняя продолжительность жизни составляет 2-3 года, а при глиобластомах (Grade IV) – от 8 до 15 месяцев (Ostrom Q.T. et al., 2016; Yun-Sik D., 2017).

В связи с этим, в целях улучшения диагностики и оптимизации проводимой терапии, а также прогнозирования течения заболевания и понимания механизмов онкогенеза проводится активный поиск клинических и лабораторных маркеров, отличающихся информативностью и общедоступностью. К таким параметрам с хорошо известной прогностической значимостью можно отнести, например, возраст, функциональную активность пациентов и степень злокачественности опухоли. Однако ряд лабораторных показателей и таких клинических симптомов и синдромов, как головная боль, эпилептический синдром и т.д. остаются недостаточно изученными (Зозуля Ю.А., 2007; Шиманский В.Н. и соавт, 2018, Кобяков Г.Л. и соавт, 2018).

### Степень разработанности темы

Известно, что хроническое воспаление играет ключевую роль в

развитии и прогрессии опухоли. При этом в процессе онкогенеза происходит усиление иммуно-воспалительной реакции, увеличение количества циркулирующих в крови нейтрофилов, их инфильтрация в опухоль и окружающую её ткань. Более того, показано, что уровень нейтрофилов в крови коррелирует не только со степенью инфильтрации, но и с уровнем малигнизации опухоли (Fossati G. et al., 1999; Donskov F., 2013). Поэтому представляется актуальным изучение прогностической значимости маркеров воспаления при онкопатологиях, в том числе у больных с опухолями головного мозга (Grivennikov S.I. et al., 2010). Исследования различных онкологических заболеваний показали прогностическую ценность таких широкодоступных воспалительных маркеров крови, как отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), С-реактивный белок и др. (Strojnik T. et al., 2014; Azab B. et al., 2013). В то же время очень мало работ посвящено показателю анизоцитоза эритроцитов (RDW, red cell distribution width) (Koma Y. et al., 2013; Seretis C. et al., 2013; Lee H. et al., 2014; Wan G.X. et al., 2016;). При этом повышение RDW отмечено при различных заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением (Tonelli M. et al., 2008; Allen S.J. et al., 2010; Song C.S. et al., 2012; Lee J.H. et al., 2013;). Другим немаловажным параметром характеристики роста и метастазирования раковых клеток являются тромбоциты (Lal I. et al., 2013). Тромбоцитарные индексы – уровень тромбоцитов и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) представляют особый интерес в связи с возможностью медикаментозной коррекции гемостаза и, соответственно, замедления опухолевой прогрессии (Jain S. et al., 2010). При этом индекс PLR при глиомах головного мозга остаётся малоизученным. Отметим, что описанные выше параметры характеризуют все три клеточные линии крови: эритроциты (RDW), лейкоциты (NLR) и тромбоциты (PLR), и определяются в рамках общего анализа крови. Другим значимым маркером является отношение С-реактивного белка к альбумину (CAR). В ряде работ была проанализирована прогностическая ценность CAR

при различных опухолях на разных стадиях малигнизации (Hong-jun Xu et al., 2017), тогда как роль этого маркера при глиомах изучена недостаточно.

Результаты исследований последних лет показали важную роль в глиомогенезе мутации IDH-1/2 в связи с высокой частотой её встречаемости при глиальных опухолях головного мозга (Xia L. et al., 2015). При этом, пациенты с мутацией IDH демонстрируют лучшую выживаемость (Miller J.J. et al., 2017). В этой связи несомненный интерес представляет изучение возможной ассоциации между IDH мутацией и маркерами воспаления.

Также недостаточно изученным остается вопрос о связи клинических симптомов с воспалением. Так, недооценённым является вклад воспаления в генез головной боли при опухолях головного мозга. Известно, что возникновение и прогрессирование боли связано с воспалением (Panis C. et al., 2015). Кроме того, продемонстрирована корреляция между уровнем медиаторов воспаления и выраженностью боли при хронических патологиях и опухолях (De Oliveira C. M. et al., 2011; De Von H.A. et al., 2014;). Однако связь воспаления с наличием головной боли у пациентов с ГГМ остаётся неизученной. Другим достаточно распространённым клиническим симптомом при ГГМ являются эпилептические приступы, которые встречаются чаще у больных с мутацией IDH (Liubinas S.V. et al., 2014; Wang Z.F. et al., 2016; Chen H. et al., 2017). Более того, наличие IDH мутации коррелирует с пониженным воспалительным фоном и относительно благоприятным прогнозом (Miller et al., 2017). При этом роль хронического воспаления в возникновении эпилептического синдрома при глиомах изучена недостаточно.

### Цель исследования

Определить прогностическую значимость клинико-лабораторных маркеров: головной боли, эпилептического синдрома, показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW), отношения нейтрофилов к лимфоцитам



(NLR), отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и отношения С-реактивного белка к альбумину (CAR) при глиомах головного мозга.

#### Задачи исследования

1. Оценить прогностическую значимость при глиомах ряда клинико-лабораторных показателей, включающих функциональный статус Карновского, возраст, пол, степень злокачественности опухоли, показатель анизоцитоза эритроцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, скорость оседания эритроцитов и отношение С-реактивного белка к альбумину.

2. Провести корреляционный анализ между предоперационными характеристиками головной боли (формы, локализация, интенсивность, длительность), воспалительными лабораторными маркерами и прогнозом исхода у пациентов с глиомами головного мозга различной степени злокачественности.

3. Установить прогностическую значимость корреляционных связей дооперационного эпилептического синдрома (структурно обусловленной эпилепсии) и воспалительных лабораторных маркеров с мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH-1<sup>R132H</sup>) в прогнозе исходов при глиомах головного мозга.

#### Научная новизна

Установлена прогностическая ценность лабораторных маркеров воспаления: показателя анизоцитоза эритроцитов, отношения С-реактивного белка к альбумину, отношения нейтрофилов к лимфоцитам при глиомах различной степени злокачественности. Выявлена прямая корреляционная связь между этими лабораторными маркерами воспаления и клиническими

маркерами (возраст, степень злокачественности опухоли и функциональный статус Карновского).

Впервые установлено, что при доброкачественных глиомах чаще встречались боли аналогичные головным болям напряжения и связанные с внутричерепной неоплазмой (опухоль ассоциированная боль), с повышением степени злокачественности глиом головные боли статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще приобретают мигренозный и гипертензионный характер. Формы, интенсивность (по шкале ВАШ), длительность головной боли, локализация супратенториальных опухолей близко к функционально значимым зонам коррелируют с повышенным уровнем клинко-лабораторных маркеров воспаления, функциональным статусом по шкале Карновского и медианой выживаемости.

Установлено, что с нарастанием степени злокачественности уменьшается частота и тяжесть эпилептического синдрома (структурно обусловленной эпилепсии), но повышается уровень лабораторных воспалительных маркеров, что коррелирует с статусом по шкале Карновского, локализацией опухоли в функционально значимых зонах и медианой выживаемости. Наличие эпилептического синдрома при доброкачественных глиомах коррелирует с пониженным воспалительным фоном и мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH-1<sup>R132H</sup>).

Доказано, что у пациентов с глиальными опухолями эпилептический синдром (структурно обусловленная эпилепсия) и менее выраженный воспалительный фон коррелируют с появлением IDH-1<sup>R132H</sup> мутации. При этом независимым фактором является низкий уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR).

#### Теоретическая и практическая значимость

Результаты данного исследования показали корреляционную связь воспалительного процесса с головной болью у пациентов с глиомами

головного мозга различной степени злокачественности. Соответственно, при наличии или высоком риске развития головной боли, представляется целесообразным мониторинг воспалительных показателей крови для коррекции терапии.

Вместе с тем, расширение панели лабораторных маркеров за счет введения показателей отношения нейтрофилов к лимфоцитам, показателя анизоцитоза эритроцитов, отношения тромбоцитов к лимфоцитам, С-реактивного белка и отношения С-реактивного белка к альбумину, позволит более эффективно прогнозировать течение заболевания и оптимизировать проводимую терапию.

Другим значимым результатом исследования явилось установление корреляционных связей эпилептического синдрома и пониженного воспалительного фона с мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH-1<sup>R132H</sup>). Также выявлена тенденция к снижению уровня NLR на фоне лечения антиэпилептическими препаратами с противовоспалительным действием, что обуславливает перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

#### Методология и методы исследования

Методология, использованная в ходе проведенной работы, базируется на теоретических и практических аспектах неврологии и нейрохирургии, которые включают основные принципы диагностики и лечения пациентов с глиомами различной степени злокачественности. Применялся общий научный метод (сравнительно-сопоставительный), а также научные методы (частные) – клинические, инструментальные, статистические. Объект исследования – пациенты с супратенториальными глиомами головного мозга различной степени злокачественности (378 больных). Предмет исследования - клинические проявления в дооперационном периоде, уровень лабораторных маркеров воспаления. Проведен анализ наблюдений по полу, возрасту,

неврологическому дефициту, гистологической структуре опухоли, степени радикальности удаления опухолей, дооперационному и послеоперационному функциональному статусу по шкале Карновского, локализации опухоли с учетом расположения в функционально значимых зонах, медиане выживаемости.

Ретроспективное исследование (178 пациентов) и проспективное исследование (200 пациентов) проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Повышение уровня лабораторных маркеров воспалительного процесса (показатель анизоцитоза эритроцитов – RDW, отношение нейтрофилов к лимфоцитам - NLR, отношение тромбоцитов к лимфоцитам – PLR, скорость оседания эритроцитов – СОЭ и отношение С-реактивного белка к альбумину – CAR) коррелирует со степенью злокачественности опухоли и медианой выживаемости при глиомах головного мозга.

2. При доброкачественных глиомах чаще встречаются боли аналогичные головным болям напряжения и связанные с внутричерепной неоплазией. С повышением степени злокачественности глиом головные боли приобретают мигреноподобный и гипертензионный характер. Формы, интенсивность (по шкале ВАШ), длительность головной боли, локализация супратенториальных опухолей близко к функционально значимым зонам коррелируют с повышенным уровнем клинико-лабораторных маркеров воспаления и функциональным статусом по шкале Карновского.

3. Эпилептический синдром при доброкачественных глиомах коррелирует с пониженным воспалительным фоном и мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH-1<sup>R132H</sup>). С нарастанием степени злокачественности уменьшается частота и тяжесть эпилептического синдрома, но повышается уровень лабораторных воспалительных маркеров,

что коррелирует с функциональным статусом по шкале Карновского, локализацией опухоли в функционально значимых зонах и медианой выживаемости.

#### Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным количеством современных высокоинформативных методов диагностики и лечения. Выводы и практические рекомендации основаны на достоверных результатах, представленных в таблицах и на рисунках.

При отборе пациентов учитывалось отсутствие тяжёлой соматической патологии, острых инфекционных поражений и обострения хронических заболеваний, гематологических и аутоиммунных нарушений, отсутствие оперативного лечения по поводу опухоли головного мозга на момент включения в исследование и отсутствие недавнего лечения противовоспалительными препаратами. Использованные методы статистической обработки соответствуют современным требованиям, а их результаты отличаются высокой степенью достоверности: SPSS версия 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) и STATISTICA 7.0 (StatSoft, Inc., USA, Tulsa, OK).

#### Апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы доложены на российских и международных научных конференциях, съездах: 16-й Международный Съезд Нейрохирургов (WFNS - XVI), (Стамбул, Турция, 20-25 августа, 2017); Съезд Европейской Ассоциации Нейрохирургических сообществ (EANS) (Венеция, Италия, 1-5 октября 2017); XVI, XVII Всероссийских научно-практических конференциях «Поленовские чтения»

(Санкт-Петербург, 2016, 2018), конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (СПб., 2017).

### Публикации

По результатам исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 5 журнальных статей, 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных Перечнем Высшей Аттестационной Комиссии Министерства науки и образования Российской Федерации.

### Личный вклад автора в получении результатов

В процессе работы над диссертацией автор сформулировал цель и задачи исследования, изучил литературные данные, осуществил сбор материалов и их обработку, проанализировал полученные результаты. Вклад соискателя в сбор статистического материала составил 100%, в обработку полученных данных – 90%, в обобщение и анализ результатов работы – 100%. Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата, подготовлена презентация для апробации и защиты.

### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» министерства здравоохранения РФ, и практическую работу АО «Национальный Центр Нейрохирургии», Казахстан, Астана.

### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из

введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 202 источника, из них 15– отечественных и 187– зарубежных. Диссертация содержит 58 таблиц и иллюстрирована 22 рисунками.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Глиальные опухоли, состояние проблемы на современном этапе

В связи с ухудшением экологии, качества продуктов питания, увеличением стрессовых воздействий, появлением патогенной флоры устойчивой к воздействию антибактериальных препаратов и т.д., происходит ослабление иммунного ответа, хронизация заболеваний и увеличение числа онкопатологии (Ромоданов С.А., 1993; Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014; Грачев Ю.Н., 2014; Blowers L., 1997).

Первичные опухоли головного мозга объединяют 87 морфологических типов, и за последние годы отмечается увеличение заболеваемости опухолями головного мозга. Так, в России она составляет 4-19 случаев на 100 тыс. населения (Улитин А.Ю., 1997; Чиссов В.И. и соавт, 2012; Дяченко А.А. и соавт, 2013), со среднегодовым приростом 2,9%, что выше прироста других основных онкологических заболеваний. Скорость же прироста смертности за последнее десятилетие меньше скорости прироста заболеваемости (Дяченко А.А. и соавт, 2013).

Среди первичных опухолей наиболее распространены глиальные опухоли головного мозга (ГГМ). Согласно классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС), изданной ВОЗ (WHO) в 2007 году, глиомы относятся к нейроэпителиальным опухолям и имеют 4 степени злокачественности: GI-GII (доброкачественные) и GIII-GIV (злокачественные) (David N. et al., 2007; Улитин А.Ю., 2014), в том числе олигодендроглиомы (GII-III), астроцитомы (GI-IV) и смешанные олигоастроцитомы (GII-III). Разделение на 4 гистологические группы происходит согласно микроскопическим характеристикам: клеточная атипия, анаплазия, митотическая активность, пролиферация сосудов и некроз.

Особенностью глиальных опухолей является неблагоприятный прогноз. Только доброкачественные опухоли (GI) при локализации в



функционально малозначимой зоне и полном удалении могут иметь хороший прогноз (Ohgaki H., Kleihues P., 2005). Для всех остальных глиом прогноз ухудшается по мере их озлокачивания из GII в GIII и из GIII в GIV. При этом, средняя продолжительность жизни больных с наиболее агрессивными глиомами – глиобластомами GIV) – составляет от 8 до 15 месяцев (Stupp R. et al., 2005), а 5-летняя выживаемость – от 1% до 19% (Armstrong T.S., 2016).

Более доброкачественные опухоли (GII-III), на которые приходится примерно одна треть всех глиом, имеют различное клиническое течение: некоторые из них характеризуются медленной прогрессией, другие достаточно быстро озлокачиваются. При этом глиальные опухоли зачастую диагностируются на поздних стадиях, и причины их быстрой трансформации остаются непонятными (Jaesckle K.A. et al., 2011). Как правило, у больных с поздно диагностированными глиомами клинические симптомы изначально мало проявлены, либо они маскируются под другие заболевания (Tanaka A., 2006; Kantorová E. et al., 2017). При этом, ситуация осложняется тем, что нет однозначных онкомаркеров для скрининга глиом, как, например, при раке простаты или молочной железы (Schneider T. et al., 2010). Кроме того, эти опухоли имеют склонность к глубинной локализации и зачастую обнаруживаются паравентрикулярно, в области базальных ганглиев. Более того, глиомы характеризуются инфильтративным ростом, ограничивая возможности оперативного лечения (Hinojosa J. et al., 2016; Alfonso J.C.L. et al., 2017). Когда резекция глиом нецелесообразна, для определения природы опухоли проводится стереотаксическая биопсия, что позволяет сохранить в течение некоторого времени максимально возможную активность пациента и провести адъювантную терапию (Yordanova Y.N. et al., 2017). Таким образом, основываясь только на гистологической структуре опухоли и клинических проявлениях, трудно адекватно предсказать течение заболевания.

В связи с этим, более успешной является обновлённая классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 2016), которая наряду с гистологическими даёт

молекулярные характеристики опухолей (Louis D.N. et al., 2016). Эта классификация позволяет структурировать диагноз с учётом молекулярных маркеров и использовать полученные данные в персонифицированной медицине. Однако, несмотря на явные преимущества классификации, имеются и определённые сложности, связанные с необходимостью привлечения дополнительных финансовых средств и квалифицированных специалистов (Мацко Д.Е. и соавт, 2016).

Очевидно, что анализ связей между клиническими, лабораторными, нейровизуализационными, патоморфологическими и другими параметрами, каждый из которых несет определенную информацию и дополняет другие, обеспечивает более успешное прогнозирование течения заболевания (Коновалов А.Н. и соавт, 2009).

## 1.2 Основные клинические симптомы при глиомах головного мозга

### 1.2.1 Определение приоритетных прогностических симптомов у пациентов с глиомами головного мозга

Глиомы головного мозга (ГГМ) растут преимущественно супратенториально, и для них характерны клинические симптомы образований, располагающиеся над намётом мозжечка, которые, к тому же, могут появиться поздно в связи с инфильтративным ростом глиом (Spina G. et al., 2013). Отличительной особенностью неврологических симптомов при ГГМ является их быстрое развитие, что ухудшает качество жизни пациентов и течение заболевания (Armstrong T.S. et al., 2016). Поэтому идентификация основных неврологических симптомов и функциональных ограничений пациента важны для понимания клинического исхода, диагностирования продолженного роста опухоли, ухудшений, связанных с проводимой химиолучевой терапией, а также коррекции проводимого лечения (Bernstein

M., Berger M.S., 2000; Armstrong T.S. et al., 2016). При этом мониторингирование таких разноплановых параметров, как функциональная активность пациента, головная боль, эпилептические приступы, когнитивные функции, размер опухоли, общая выживаемость и т.д., является необходимым, особенно для пациентов со злокачественными глиомами, т.к. пациенты хотят жить не только дольше, но и качественней, продолжая при этом вести активный образ жизни (Armstrong T.S. et al., 2016).

Наиболее часто глиомы у взрослых локализуются в лобных (23%) и височных (17%) долях, хотя зачастую они не имеют анатомических границ и распространяются на несколько долей, преимущественно в больших полушариях головного мозга. При этом, знание локализации и размера опухоли, выраженности отёка, функционального состояния пациента и особенностей неврологической симптоматики, определяющих пути распространения глиом в паренхиме головного мозга, его компрессию, появление дислокационных синдромов и окклюзию ликворопроводящих путей, позволяет более точно прогнозировать течение заболевания (Armstrong T.S. et al., 2004; Kinno R. et al., 2015). Инвазия и компрессия зависят от близости глиом к функционально значимым зонам и вызывают такие очаговые неврологические нарушения, как изменения зрения, двигательные и чувствительные расстройства, дискоординацию, речевые нарушения, когнитивные дисфункции, эпилептические припадки, гемипарез, слабость в ногах, гемигипестезия, гемианопсия и т.д. (Sizooa E.M. et al., 2013; Kerkhof M., Vecht C.J., 2013). Препятствие оттоку спинномозговой жидкости и дислокационные синдромы вызывают симптоматику, связанную с внутричерепной гипертензией (диффузная, распирающая головная боль, тошнота, рвота, ухудшение аппетита, общая слабость, ухудшение зрения, когнитивные нарушения, снижение уровня сознания). При этом, когнитивные нарушения могут быть связанными не только с повреждением определённой области, но и с нарушением существующих связей между долями (Cipolotti L. et al., 2015).

По данным разных исследований, к наиболее частым симптомам при ГГМ относятся головная боль, эпилептические приступы, общая слабость, ухудшение памяти и внимания, двигательные и речевые нарушения (Krouwer H.G. et al., 1997; Yeh S.A. et al., 1999; Laws E.R. et al., 2003; Polin R.S. et al., 2005; Одинак М.М., 2014).

Возникающие неврологические симптомы характеризуются не только частотой и выраженностью, но и их самовосприятием, которое зависит от таких причин, как потеря активности и финансовой независимости, а также уровня образования пациента и его личностных особенностей. При этом неврологические нарушения могут нарастать, уменьшаться или оставаться в неизменённом виде. Нарастание неврологических нарушений может быть связано с опухолевой прогрессией, проводимой химиолучевой терапией и другими неврологическими событиями (эпилептические приступы, инфекции, нарушения мозгового кровообращения) или сопутствующими заболеваниями.

Таким образом, знание наиболее часто встречающихся неврологических симптомов позволяет применять их при прогнозировании течения заболевания, а также для корректирования проводимой терапии с учётом происходящих изменений.

### 1.2.2 Головная боль

Распространённость головной боли в мире растёт. Так, в обзоре Robert C. и соавт. отмечено, что 50% населения, как минимум один раз в год, жалуется на симптоматические головные боли (Robert C. et al., 2016). При этом у пациентов с острой головной болью, по данным разных исследований, в 2,0-2,6% случаев выявляются опухоли головного мозга (Kevin Kahn, Alan Finkel, 2014). В то же время, при первичных опухолях, по данным разных исследователей, головная боль встречается в 28,6-71,0% случаев (Davies E., Clarke C., 2004). Головная боль при опухолях головного мозга, как правило,

не специфична и может появляться как единственный симптом, задолго до установления диагноза. Головная боль может быть тупой, давящей, пульсирующей, разной интенсивности и не соответствовать стороне расположения опухоли, может быть похожей на мигрень или головную боль напряжения и острой при кровоизлиянии в опухоль (Argyriou A.A. et al., 2006). Несмотря на то, что при опухолях головного мозга боли могут напоминать первичные головные боли, в анамнезе обычно есть нетипичные признаки, указывающие на необходимость поиска причины вторичной боли (Kirby S., Purdy R. A., 2014; Forsyth P.A., Posner J.B., 1993).

В Международной классификации головной боли третьего пересмотра (МКГБ - 3, ICHD-3) было дано определение «классической» головной боли при опухолях головного мозга, как прогрессирующей, усиливающейся по утрам, усугубляющейся при проведении пробы Вальсальвы и вызванной одной или несколькими занимающими пространство внутричерепными опухолями. При этом к диагностическим критериям отнесены такие, как развитие головной боли, близкое по времени с развитием новообразования, или в результате появления головной боли была диагностирована опухоль, при прогрессировании онкопатологии параллельно прогрессировала головная боль и уменьшалась после лечения опухоли. Ещё более полно «опухоль-ассоциированная» головная боль отражена в работе Kirby и соавт. Авторы определилистораживающие на онкопатологию симптомы при головной боли: острая, новая, обычно сильная, возможно длительная головная боль, которая изменила свои характеристики; появление головной боли при физической нагрузке, в ночное время/рано утром; прогрессирующая головная боль; появление связанных с головной болью других симптомов в т.ч. неврологических; одновременное появление симптомов менингизма; усиление боли при напряжении, натуживании; появление новой головной боли у лиц старше 50 лет; новая/измененная головная боль у больных раком (Kirby S., Purdy R. A., 2014).

В том случае, если на фоне опухолевого роста впервые возникает

головная боль или она меняет свои характеристики имеется три объяснения: либо это совпадение, либо ухудшение течения первичной головной боли, либо новая головная боль связана с появлением образования. При этом головная боль является вторичной даже тогда, когда имеются характеристики первичной боли (ICHD-3). Если же первичная головная боль не меняет своих характеристик и присоединяется боль другого характера, то возможно поставить два диагноза, но если первичная боль изменилась, то нужны веские доводы для того, чтобы доказать, что она не связана с опухолевой прогрессией. В связи с тем, что в ряде случаев опухоли диагностируются на продвинутых стадиях, бывает проблематично связать время появления головной боли и опухоли.

Наиболее общие механизмы развития головной боли при объёмных образованиях описаны в МКГБ-3 2013 года (The International Classification of Headache Disorders 2013). Один из механизмов состоит в непосредственном воздействии опухолевого очага, что вызывает тракцию и/или раздражение таких чувствительных к боли структур, как сосуды, тройничный нерв, твёрдая мозговая оболочка с прилежащими тканями и большой затылочный нерв. Согласно второму механизму, растущая солидная часть опухоли, зона перитуморозного отёка и нарушение ликворооттока вызывают внутричерепную гипертензию. Кроме того, наличие даже небольшой опухоли в желудочковой системе и/или в непосредственной близости может быстро привести к обструкции и/или сдавлению ликворных путей. Сюда же можно отнести появление преходящих, но интенсивных головных болей, связанных с периодической клапанной вентрикулярной обструкцией. Подобные головные боли усиливаются с изменением позы, физической нагрузкой, кашлем и т.д. Супратенториальные опухоли, расположенные дистально от желудочковой системы, могут протекать бессимптомно, достигая больших размеров. Гипертензионная головная боль может быть локализованной (лоб, затылок) или диффузной, распирающей; она может сопровождаться тошнотой, отсутствием аппетита и чаще усиливается в

утренние часы. При дальнейшем нарастании внутричерепной гипертензии боль становится интенсивнее и длительнее. При сдавлении зрительных и/или глазодвигательных нервов ухудшается острота и сужаются поля зрения, появляются скотомы и диплопия (Sizooa E.M. et al., 2013; Azarmina M, Azarmina H., 2013). Наконец, третий механизм заключается в неадекватной перфузии и гипоксии тканей с необратимыми метаболическими последствиями в результате перитуморозного отёка. Также при этом отмечаются нарушения кровообращения гипоталамо-гипофизарной области, приводящие к нейроэндокринным расстройствам, которые вызывают усиление боли. Таким образом, головная боль при опухолях головного мозга является одним из наиболее часто встречающихся симптомов, требующих дополнительного рассмотрения.

### 1.2.3 Эпилептический синдром (структурно обусловленная эпилепсия)

Среди наблюдений с эпилептическими приступами только в 4% случаев встречаются опухоли головного мозга (Olafsson E. et al., 2005). При этом, у пациентов с неоплазмами головного мозга частота структурно обусловленной эпилепсии составляет 30% и более, в зависимости от типа опухоли (Hauser W.A. et al., 1993). При глиальных опухолях, по данным разных исследований, эпилептический синдром встречается в 30-62% случаев; две трети из них фиксируются во время постановки диагноза и одна треть развивается при дальнейшей онкопрогрессии (Kerkhof M. et al., 2013; Ostrom Q.T. et al., 2014; Erturk Cetin O. et al., 2017). В то же время, показано, что до 48% эпилептических приступов могут появляться в более поздний период (Luchi T. et al., 2015). Наиболее эпилептогенными являются доброкачественные глиомы: дисэмбриопластические опухоли сопровождаются эпилептическим синдромом почти в 100% случаев, а доброкачественные олигодендроглиомы и астроцитомы – в 60-85% (Riva M., 2005). При мультиформных глиобластомах частота эпилептических

приступов варьирует от 30% до 50% (van Breemen M.S. et al., 2007). При этом, по мере нарастания степени злокачественности опухоли, приступы становятся реже и чаще всего ассоциируются с опухолями, расположенными в лобных, височных и теменных долях (Kerkhof M. et al., 2013; van Breemen M.S. et al., 2007; You G. et al., 2012; Kerkhof M., Dielemans J.C. et al., 2013; Michelucci R. et al., 2013). У 38% пациентов с глиобластомами встречаются парциальные приступы, из них у 40% приступы вторично генерализованные (Kerkhof M., Vecht C.J., 2013). По различным данным, почти четверть пациентов имеют как парциальные, так и генерализованные приступы, а эпилептический статус может наблюдаться более чем у 10% пациентов (Kerkhof M., Vecht C.J., 2013). После первичной резекции опухоли три четверти пациентов с глиобластомами не имеют приступов в течение первого года наблюдения (Chaichana K.L. et al., 2009; Kerkhof M., Vecht C.J., 2013), тогда как примерно у 15% пациентов приступы сохраняются, несмотря на проводимую терапию (Armstrong T.S. et al., 2003; Kerkhof M., Vecht C.J., 2013).

Эпилептические приступы значительно ухудшают качество жизни. Во-первых, они сохраняются у 20-30% пациентов, несмотря на проводимое комплексное лечение (Chaichana K.L. et al., 2009; Englot D.J. et al., 2011; You G. et al., 2013). Во-вторых, возникает постоянная психологическая подавленность, вызванная непредсказуемостью приступов. В-третьих, пациенты считают, что продолжающиеся приступы тесно связаны с прогрессированием опухолевого роста, что также усиливает тревожность (Shin J.Y. et al., 2016).

Несмотря на сниженное качество жизни, установлено, что наличие припадков в предоперационном периоде коррелирует с лучшей выживаемостью пациентов с ГГМ (Chaichana K.L. et al., 2011; Okumus N.O. et al., 2012; Capelle L. et al., 2013).

Эпилептические приступы при доброкачественных глиомах и глиобластомах отличаются по своим характеристикам. Так, эпилептические



приступы у пациентов с доброкачественными глиомами появляются в возрасте от 30 до 45 лет, встречаются в 65-90% случаях, и в 70-90% случаев являются одним из первых симптомов. В 67% при доброкачественных глиомах приступы вторично генерализованные (You G. et al., 2012; Kerkhof M., Dielemans J.C. et al., 2013). При глиобластомах приступы появляются примерно в 60 лет, встречаются реже (30-62%), и в двух третях случаев появляются как начальный симптом. Приступы бывают, как парциальные (38%), так и парциальные со вторичной генерализацией (40%); 12% больных находятся в состоянии эпилептического статуса (van Breemen M.S. et al., 2007; Kerkhof M., Dielemans J.C. et al., 2013; Шершевер А.С., 2005). Считается, что такая разница в характеристиках приступов связана с различными механизмами эпилептогенеза в измененной околоопухолевой микросреде (van Breemen M.S. et al., 2007; Armstrong T.S. et al., 2016). Вместе с тем, установлена связь эпилептического синдрома, в присутствии IDH мутации, с лучшей выживаемостью для обеих подгрупп глиом (Bauman G. et al., 2009; Verendsen S. et al., 2016; Xing F. et al., 2018).

Таким образом, эпилептический синдром (структурно обусловленная эпилепсия) встречается практически так же часто, как и головная боль, и нуждается в более детальном рассмотрении для успешного прогнозирования течения заболевания.

### 1.3 Дислокационный синдром

Дислокационный синдром при опухолях головного мозга может быть следствием как крайней степени внутричерепной гипертензии с большой областью повреждения, так и происходящими изменениями непосредственно в зоне дислокации. Выделяют три последовательных морфологических этапа дислокации: выпячивание, вклинение и ущемление. К анатомическим видам дислокации относятся: боковая дислокация под фалькс, височно-тенториальная дислокация, центральная транстенториальная дислокация

(аксиальная), мозжечково-тенториальная дислокация, дислокация миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и дислокация мозгового вещества в трепанационный дефект (Блинков С.М., Смирнов Н.А., 1967).

Поскольку внутричерепное пространство ограничено, согласно существующей доктрине Монро-Келли, при увеличении объёма, занимаемого головным мозгом, происходит уменьшение соотношения объёмов спинномозговой жидкости и крови; при недостаточности компенсаторных механизмов увеличивается внутричерепная гипертензия (Mokri B., 2001). При этом, у более молодых пациентов компенсаторное пространство составляют 60-70 мл, а у пожилых, за счёт атрофии головного мозга, этот объём может достигать 100-140 мл (Gjerris F., 2004). Одним из осложнений нарастающего внутричерепного давления является ишемия головного мозга, вызванная уменьшением церебрального перфузионного давления, которое составляет разницу между средним артериальным и внутричерепным давлением (Stocchetti N. et al., 2005). Поскольку развивается градиент давления, мозг пытается его нормализовать, сдвигая своё содержимое в область с более низким давлением, что приводит к угрозе развития дислокационного синдрома. При этом церебральный комплайнс, т.е. способность организма создавать резервные внутричерепные пространства в результате уменьшения объёма СМЖ и/или церебральной фракции крови, может значительное время оставаться нормальным, особенно при медленном росте опухоли. Большая часть, до 50% компенсаторных возможностей, обусловлена резервными возможностями супратенториального пространства, 30% – субтенториального и 20% – спинномозгового канала (Horn P., 2012).

В настоящее время диагностика дооперационного дислокационного синдрома основана на клинико-неврологическом осмотре, данных нейровизуализации, осмотре офтальмолога, данных транскраниальной доплерографии, отоакустическом мониторинге и импедансометрии (В.В. Крылов и соавт., 2016). Незаменимым методом при диагностике

дислокационного синдрома является МРТ/КТ головного мозга, которые позволяют оценить ликворопроводящие пути, в т.ч. желудочковую систему, состояние паренхимы мозга и величину дислокации. Выраженность отёка головного мозга можно оценить по состоянию опоясывающей цистерны, ширине её просвета, уменьшению значений цистернального угла (Корниенко В.Н. и соавт., 1987).

Клинико-неврологический осмотр выявляет общемозговые и очаговые симптомы дислокации. Поскольку дислокация появляется при нарастании внутричерепной гипертензии, то общемозговые симптомы соответствуют таковым при внутричерепной гипертензии. К ним относятся: рвота, не связанная с приёмом пищи, заторможенность с последующим угнетением сознания, патологические и менингеальные знаки, свето- и звуконепереносимость и др. Специфическая клиническая картина дислокации обусловлена смещением тканей мозга относительно его жёстких структур (намёт мозжечка, большой серповидный отросток, большое затылочное отверстие) и сдавлением паренхимы мозга, черепно-мозговых нервов и сосудов (Plum F., 2007). Очаговые клинические проявления зависят от вида дислокации (Олюшин В.Е. и соавт., 2006). При боковой дислокации ткань мозга устремляется между краем большого серповидного отростка и основанием черепа, сдавливая поясную и парагиппокампальную извилину, паренхиму мозга, сосуды, глазодвигательные нервы, и смещая средний мозг к противоположному краю вырезки намёта мозжечка. При боковой дислокации, за счёт сдавления мозгового вещества и прилежащих артерий и вен, могут появиться симптомы раздражения коры головного мозга (парциальные судороги) и выпадения (парез/плегия), преимущественно в ногах. Мидриаз появляется на стороне сдавливания, но на начальном этапе при раздражении парасимпатических волокон, иннервирующих сфинктер зрачка, может появиться кратковременный миоз. Изменения ширины зрачка, птоз и расходящийся страбизм при транстенториальных вклинениях как супратенториальных, так и субтенториальных, обусловлены сдавливанием

волокон глазодвигательного нерва, проходящих через вырезку намёта мозжечка или его ядер в среднем мозге. При этом, парез взора вверх появляется при повреждении среднемозгового центра движения глазных яблок по вертикали. На противоположной стороне появляется гемипарез и патологические знаки, вызванные прижатием ножки мозга к противоположному краю вырезки намёта мозжечка. Вследствие поражения гипоталамуса могут появиться тахипноэ, тахикардия, артериальная гипертензия, гипертермия и развиться несахарный диабет. По мере ухудшения состояния, что связано с вовлечением последовательно диэнцефальной области, ростральных отделов ствола и моста, появляются характерные патологические позы: вначале развивается декортикационная ригидность со сгибанием рук и разгибанием ног, позже – децеребрационная ригидность с разгибанием всех конечностей. При субтенториальных дислокациях появляются альтернирующие синдромы, связанные с поражением нервов и их ядер на стороне поражения и пирамидной недостаточностью на противоположной стороне. При дислокации в большое затылочное отверстие сдавливается компактный перекрест пирамид, проходящих изолированно от экстрапирамидных путей, что ведёт к появлению вялого тетрапареза или тетраплегии. При осмотре нейроофтальмологом выявляются застойные диски зрительных нервов.

#### 1.4 Функциональный статус (шкала Карновского)

Неврологический статус играет ключевую роль при прогнозировании и включает в себя как оценку общемозговой симптоматики (определение уровня сознания, наличия и выраженности головной боли, тошноты, рвоты), так и очаговой (наличие глазодвигательных расстройств, чувствительных и двигательных нарушений). В связи с множеством разрозненных неврологических симптомов, начиная от лёгкого страбизма или дизартрии до гемиплегии, а также трудностью их стратификации, для проведения анализа

имеющегося неврологического дефицита представляется целесообразным использование шкалы функциональной активности Карновского (Karnofsky performance score, KPS), предложенной в 1948 году (Karnofsky D.A. et al., 1948). Эта шкала используется преимущественно неврологами, нейрохирургами и онкологами и является значимым прогностическим маркером, который отражает функциональную активность пациента, и входит в стандарты лечения (Grey N., Kennedy P., 1993). Так, Европейская Ассоциация Нейрохирургических Сообществ (EANS) в своём руководстве по ведению глиальных опухолей отметила, что использование шкалы Карновского представляется надёжным инструментом в связи с высоким уровнем доказательности её применения, ассоциацией шкалы с неврологическим дефицитом, степенью злокачественности опухоли и выживаемостью (Jiang T., 2016).

### 1.5 IDH1- мутация – значимый фактор глиомогенеза

Результаты исследований последних лет показали важную роль ряда генетических мутаций в развитии и прогрессии глиом, где особое место занимают мутации в гене изоцитратдегидрогеназы (Nikiforova M.D., Hamilton R.L., 2011; Cairns R.A., Mak T.W., 2013; Salazar-Ramiro A. et al., 2016). Частота встречаемости IDH мутации в диффузных глиомах GII-III составляет 60-90%, во вторичных глиобластомах – 80-85% и в первичных глиобластомах – <5%. Мутации в гене IDH-1 – наиболее распространенные (более 90% всех IDH мутаций) (Nikiforova M.D., Hamilton R.L., 2011). В связи с такой высокой частотой, IDH мутацию относят к маркерам глиомогенеза (Cairns R.A., Mak T.W., 2013; Salazar-Ramiro A. et al., 2016). Важно отметить, что эти мутации не обнаруживаются в неопухолевых условиях (реактивный глиоз, радиологические изменения, вирусная инфекция, инфаркты, демиелинизирующие заболевания и т.д.) и редки в солидных опухолях вне ЦНС (Horbinski C. et al., 2009; Capper D. et al., 2010; Wasmer M.H., Krebs P.,

2016).

Как следует из рисунка 1, все обнаруженные мутации в IDH затрагивают каталитический центр фермента, который отвечает за окислительное декарбоксилирование изоцитрата в  $\alpha$ -кетоглутарат ( $\alpha$ -KG).

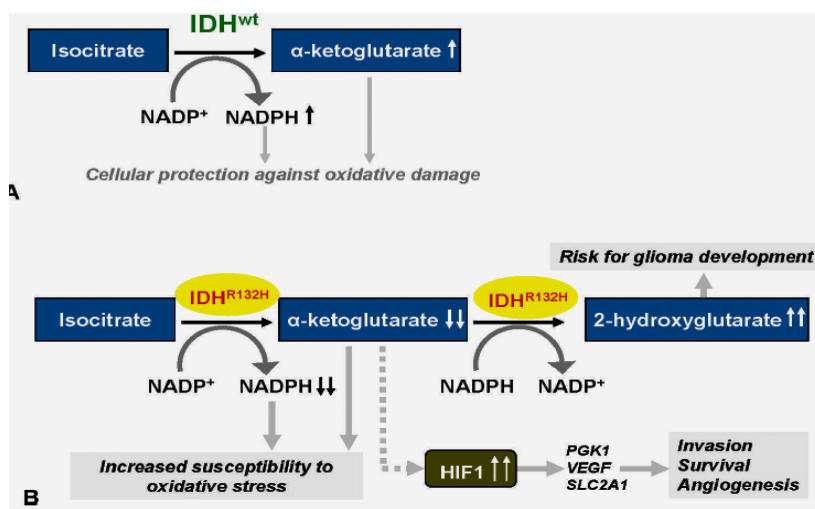


Рисунок 1. – Реакции, катализируемые (A) изоцитрат дегидрогеназой (немутантной) и (B) мутантным ферментом (IDH-1<sup>R132H</sup>) (M. Nikiforova и соавт., 2011, с. 562)

В результате этой реакции также образуется восстановленная форма кофермента NADPH (никотинамид аденин динуклеотидфосфат). Как известно,  $\alpha$ -KG и NADPH защищают клетку от окислительного стресса. Мутантный же фермент приобретает изменённую активность: он характеризуется повышенным сродством к  $\alpha$ -KG, катализируя его превращение в 2-гидроксиглутарат (2-HG). При этом NADPH восстанавливает  $\alpha$ -KG до 2-HG, окисляясь до NADP<sup>+</sup>. Таким образом, уровень NADPH в клетках, несущих IDH мутацию, падает, и, следовательно, снижается антиоксидантная защита клетки, что приводит к развитию окислительного стресса (Wise D.R. et al., 2011). Более того, активность мутации приводит к конкурентному ингибированию  $\alpha$ -KG-зависимых ферментов 2-гидроксиглутаратом (2-HG), что хорошо продемонстрировано на рисунке 2.

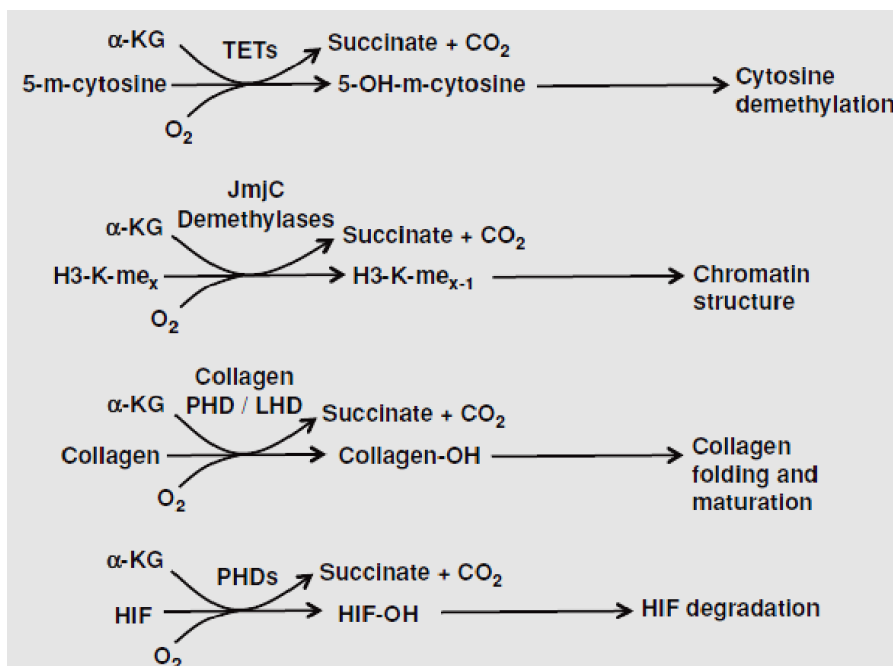


Рисунок 2. –Реакции с участием  $\alpha$ -KG-зависимых диоксигеназ (Rob A. Cairns, Tak W. Mak, 2013, с. 735)

Четыре класса  $\alpha$ -KG-зависимых диоксигеназ потенциально ингибируются 2-HG. Все четыре реакции приводят к превращению  $\alpha$ -KG в сукцинат и  $\text{CO}_2$  и поглощению  $\text{O}_2$ . Один из  $\alpha$ -KG-зависимых ферментов, ингибируемых 2-HG, отвечает за гидроксилирование транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$ , так называемого фактора, индуцируемого гипоксией. Ингибирование гидроксилирования HIF-1 $\alpha$  приводит к его стабилизации и, следовательно, повышению его концентрации в клетке. Статистически значимое увеличение экспрессии HIF-1 $\alpha$  было показано в глиомных образцах, несущих IDH-мутацию, по сравнению с глиомами того же гистологического типа и степени злокачественности, где эта мутация отсутствует (Zhao S. et al., 2009).

Как известно, уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  зависит от уровня кислорода в крови: в состоянии гипоксии наблюдается повышение его активности. Тогда как IDH-мутация приводит к активации HIF-1 $\alpha$  по независимому от гипоксии механизму. HIF-1 $\alpha$  регулирует активность многих генов, обеспечивающих адаптацию клеток к условиям гипоксии, включая гены, отвечающие за регуляцию ангиогенеза, метаболизма, роста и выживания

клеток (Yang Y. et al., 2013; Semenza G.L., 2013). Так, активация HIF-1 $\alpha$  приводит к увеличению экспрессии одного из ключевых факторов ангиогенеза – фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) (Yang Y. et al., 2013). В исследовании Zhao и соавт. было продемонстрировано сравнительное увеличение уровня VEGF-A в образцах глиом с IDH мутацией (Zhao S. et al., 2009).

Таким образом, представляется важным изучение потенциальной связи IDH- мутации с уровнем воспаления при глиомах.

## 1.6 Роль хронического воспаления в проявлении клинических симптомов при глиомах головного мозга

### 1.6.1 Головная боль и хроническое воспаление при глиомах головного мозга

Хорошо известна роль воспалительного процесса в возникновении и развитии боли (Vendrell I. et al., 2015). С другой стороны, к настоящему времени накоплено немало данных, свидетельствующих о связи хронического воспаления с различными патологиями, в том числе и с онкозаболеваниями (Yeung Y. T. et al., 2013; Masson-Lecomte A. et al., 2014; Salazar-Ramiro A. et al., 2016; Wasmer M.H., Krebs P., 2016; Dalpiaz O. et al., 2016). В ряде исследований была выявлена связь между уровнем медиаторов воспаления и выраженностью боли при хронических патологиях и опухолях (De Oliveira C. et al., 2011; De Von H.A. et al., 2014;). Так, например, была показана ассоциация уровня провоспалительных цитокинов с болью, а также со стадией развития рака молочной железы (Panis C., Pavanelli W. R., 2015).

C-реактивный белок относится к наиболее изученным белкам системного воспалительного ответа и широко используется как с диагностической/прогностической целью, так и для коррекции проводимой терапии (Vanmolkot F.H., de Hoon J.N., 2007; Fang H.Y. et al., 2013; Shrotriya



S. et al., 2015; He S. et al., 2016; Huang Y. et al., 2015). Основное количество публикаций, установивших связь СРБ с болью, посвящено остеоартритам. Например, в недавнем мета-анализе была показана статистически значимая ассоциация между уровнем СРБ и интенсивностью боли при остеоартритах (Jin X. et al., 2015). Особый интерес в контексте нашего исследования представляют данные о значимой ассоциации содержания СРБ с мигренью (Vanmolkot F.H., de Hoon J.N., 2007). Однако, публикаций о связи СРБ с выраженностью головной боли при опухолях головного мозга не имеется.

К тому же, подобные исследования не проводились для таких воспалительных маркеров, как отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW), показавших высокую прогностическую ценность при различных опухолях, в том числе при глиомах (Lippi G. et al., 2009; Koma Y. et al., 2013; Bambury R.M. et al., 2013; Salazar-Ramiro A. et al., 2016). Отметим, что в нескольких статьях была установлена значимая ассоциация RDW с мигренью (Celikbilek A. et al., 2013; Lippi G. et al., 2014).

Таким образом, большой интерес представляет поиск ассоциации таких предоперационных маркеров воспаления, как С-реактивный белок, показатель анизоцитоза эритроцитов, тромбоциты и отношение нейтрофилов к лимфоцитам с головной болью у пациентов с ГГМ и анализ вклада в проявление боли таких клинических параметров, как возраст, пол, индекс массы тела, артериальная гипертензия, близость опухоли к функционально значимым зонам, шкала Карновского, дислокация срединных структур головного мозга и степень злокачественности опухоли.

#### 1.6.2 Эпилептический синдром и хроническое воспаление при глиальных опухолях головного мозга

Одним из ранних клинических симптомов при ГГМ являются эпилептические приступы. У пациентов данной группы имеется более

благоприятный прогноз, клинико-патофизиологические механизмы которого остаются недостаточно понятными (Bruna J. et al., 2013; Pallud J. et al., 2014). Известно, что эпилептический синдром ассоциирован с присутствием мутации в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH), появление которой, как уже отмечалось, относительно благоприятно сказывается на прогнозе (Juratli T.A. et al., 2012). Недавний метаанализ 55 исследований показал, что пациенты с IDH1<sup>R132H</sup> мутацией имеют более высокую общую выживаемость (Xia L. et al., 2015). Предполагается, что IDH1<sup>R132H</sup> мутация на ранних этапах запускает онкогенез, а на более поздних приводит к его замедлению (Molenaar R.J. et al., 2014). Замедление, по-видимому, связано с относительным снижением в IDH-зависимом глиомогенезе содержания фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), что в гипоксичном микроокружении опухоли приводит, соответственно, к ослаблению хронической воспалительной реакции (Siddiq A., 2007; Noman M.Z. et al., 2011; Masoud G.N., Li W., 2015; Balamurugan K., 2016). Кроме этого, все большее число исследований показывает, что хронические воспалительные состояния, связанные с онкопатологией, приводят к неконтролируемой активации тромбоцитов, что, в свою очередь, способствует росту опухоли, ангиогенезу, метастазированию и связанному с онкогенезом тромбозу (Menter D.G. et al., 2014). При этом известно, что IDH1<sup>R132H</sup> мутация обладает мощной антитромботической активностью в глиомных образцах и периферической сосудистой системе (Unruh D. et al., 2016).

Результаты вышеуказанных исследований показывают, что лучший прогноз у пациентов с ГГМ и эпилептическим синдромом может быть обусловлен появлением IDH1<sup>R132H</sup> мутации и связанным с ней улучшенным профилем воспаления. Насколько нам известно, исследований связи IDH1<sup>R132H</sup> мутации с маркерами воспаления и эпилептическим синдромом при глиомах не проводилось.

### 1.6.3 Маркеры хронического воспаления

К настоящему времени накоплено немало данных, свидетельствующих о связи хронического воспаления с различными патологиями, в том числе и с онкозаболеваниями (Grivennikov S.I. et al., 2010; Wasmer M.H., Krebs P., 2016). Установлено, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии и прогрессии различных опухолей, в том числе, в развитии глиом, их инвазии и распространении (Trinchieri G., 2012; Blaylock R.L., 2013). Liang и соавт. показали, что уровень нейтрофилов при ГГМ коррелировал со степенью злокачественности (Liang J. et al., 2014). При обычных условиях в ЦНС функцию иммунной защиты выполняют микроглия и астроциты. Однако, глиомы вызывают разрушение гематоэнцефалического барьера, что приводит к попаданию в опухолевую микросреду циркулирующих иммунных клеток, которые в обычных условиях не встречаются; более того, сами опухолевые клетки выделяют ряд цитокинов, модулирующих активность стромальных клеток (Galvão R.P., Zong H., 2013). При этом иммуносупрессивное микроокружение является непосредственным участником неопластического процесса (Conti A. et al., 2010). Таким образом, очевидно, что знание универсальных маркеров хронического воспаления, недорогих и простых в определении, важно для своевременной диагностики, прогноза заболевания и оптимизации терапии.

Последние данные показывают, что ЦНС динамично взаимодействует с иммунной системой. Так, лейкоциты проникают в ЦНС даже при неповрежденном гематоэнцефалическом барьере, а антигены ЦНС достигают периферических лимфатических узлов через цереброспинальную жидкость в пространствах Вирхова-Робина (Reardon D.A. et al., 2014; Engelhardt B. et al., 2017). Кроме того, было продемонстрировано присутствие лимфатических сосудов внутри дуральных синусов, что позволяет проникать лейкоцитам из цереброспинальной жидкости в глубокие шейные лимфатические сосуды (Louveau A. et al., 2015). Наиболее многочисленной популяцией лейкоцитов

являются нейтрофилы, которые играют важную роль в воспалительном ответе и защите от патогенов (Mantovani A. et al., 2011). В различных типах опухолей нейтрофилия была связана с неблагоприятным прогнозом (Shen M. et al., 2014). Ещё более значимым параметром воспаления, одним из наиболее широко применяемых и исследуемых лейкоцитарных индексов, является отношение количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLR). Полученные на сегодняшний день результаты позволяют предполагать его высокую прогностическую ценность при различных опухолях, включая рак лёгкого, молочной железы, простаты, глиом головного мозга и т.д. с оптимальным пороговым значением равным 4 (Templeton A.J. et al., 2014). Предыдущие исследования показали, что уровень циркулирующих нейтрофилов выше у пациентов с ГГМ, коррелирует со степенью инфильтрации нейтрофилами в опухолевую ткань и степенью злокачественности глиом (Fossati G. et al., 1999; Liang J. et al., 2014). Повышение NLR, в том числе и при глиомах также было связано с плохой выживаемостью пациентов (Mantovani A. et al., 2011; Donskov F., 2013). Большинство из них показали, что более высокие значения NLR связаны с худшим прогнозом. Особый интерес представляют результаты метаанализа 6 исследований (1021 пациентов), из которых в 4 работах была проанализирована прогностическая значимость NLR с пороговым значением 4. Был сделан вывод, что большие значения ( $NLR > 4$ ) ассоциированы с худшей общей выживаемостью и необходимы дальнейшие исследования для понимания лежащих в основе механизмов (Zhang J. et al., 2017).

Другим немаловажным маркером воспалительного процесса является С-реактивный белок и его отношение к альбумину. С-реактивный белок (СРБ) относится к наиболее изученным белкам системного воспалительного ответа и широко используется как с диагностической/прогностической целью, так и для коррекции проводимой терапии при ряде онкопатологий (Dufour J. F., 2013). Прямая связь была найдена между концентрацией сывороточного СРБ и прогрессией заболевания (Wang C.S. et al., 2009).

Высокая корреляция была отмечена между уровнем СРБ и выживаемостью у больных с различными опухолями (Steffens S. et al., 2012).

Отметим, что СРБ не является специфическим маркером воспалительного процесса; он может использоваться только в качестве индикатора на наличие и интенсивность основного воспалительного процесса. Еще большей информативности следует ожидать, по всей вероятности, от отношения СРБ к альбумину (САР). Повышение этого показателя было показано при ряде опухолей (Li N. et al., 2017; Park H.C. et al., 2016; Miyazaki T. et al., 2016). Однако, работ, посвящённых изучению САР при глиальных опухолях головного мозга, насколько нам известно, не проводилось. Сравнительный анализ его ценности с другими воспалительными маркерами крови у пациентов с глиомами представляет несомненный интерес.

К таким общедоступным и широко востребованным параметрам воспаления относятся тромбоциты. Механизм участия тромбоцитов в онкогенезе остаётся мало изученным. Предполагается, что в процессе роста опухоль вырабатывает все большее количество тромбопоэтических факторов, вызывающих тромбоцитоз. К тому же результаты многих исследований указывают на то, что хронические воспалительные состояния, связанные с онкопатологией, вызывают неконтролируемую активацию тромбоцитов, что в свою очередь способствует росту опухоли, ангиогенезу, метастазированию и связанному с онкогенезом тромбозу (Menter D.G. et al., 2014). Так, дооперационный тромбоцитоз является независимым фактором риска меньшей выживаемости пациентов с такими злокачественными образованиями, как рак лёгкого (Pedersen L.M., Milman N., 1996), почек (O'Keefe S.C. et al., 2002) и рак прямой кишки (Monreal M. et al., 1998). Похожие результаты были получены при анализе глиобластом (Brockmann M.A. et al., 2007); однако, в целом, исследований по глиальным опухолям мало.

Ещё больший интерес представляет тромбоцитарный индекс PLR,

построенный на отношении тромбоцитов к лимфоцитам, значимость которого показана для различных онкопатологии (Cummins M. et al., 2015). В связи с ростом числителя и одновременным уменьшением знаменателя данный индекс является более показательным, чем только увеличение тромбоцитов (PLT) при воспалении. При анализе глиобластом было обнаружено, что повышенный уровень PLR коррелирует с худшей выживаемостью, хотя прогностическая значимость PLR была намного меньше, чем у NLR (Han S. et al., 2015). Предоперационный уровень PLR у пациентов с глиальными опухолями был выше по сравнению с контрольной здоровой группой. Положительная корреляция была показана также между уровнем PLR и степенью злокачественности опухоли (Zheng S.H. et al., 2017). Однако механизм повышения PLR в глиомах нуждается в дальнейшем исследовании.

К общедоступным и сравнительно мало изученным, особенно в нейроонкологии, можно отнести и показатель анизоцитоза эритроцитов – RDW (red cell distribution width). RDW обычно используется для диагностики железодефицитной анемии, В12-дефицитной анемии и анемии, связанной с дефицитом фолиевой кислоты. В целом ряде исследований было продемонстрировано прогностическое значение RDW у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией и другими хроническими воспалительными состояниями (Felker G.M. et al., 2007; Salvagno G.L. et al., 2015).

Несмотря на то, что хроническое воспаление является одним из ключевых механизмов онкогенеза, очень немногие исследовали RDW как потенциальный маркер прогнозирования исхода у онкологических больных (Koma Y. et al., 2013; Warwick R. et al., 2014). Таким образом, представляется актуальным изучение RDW в качестве прогностического маркера опухолевого процесса при глиомах головного мозга (ГГМ).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) является хорошо известным маркером повышенной агрегации эритроцитов, отражающим выраженность

воспалительного процесса (Osei-Bimpong A. et al., 2007). СОЭ первоначально использовали для мониторинга течения туберкулеза (Westergren A., 1921). В настоящее время накоплены данные о прогностической ценности этого показателя при неопластических заболеваниях (Mirzayan M.J. et al., 2009). Например, повышенные значения СОЭ коррелировали с плохим прогнозом при раке молочной и предстательной железы, колоректальном раке и раке желудка (Brigden M.L., 1999). Высокие преоперационные значения СОЭ были ассоциированы с более короткой выживаемостью у пациентов с астроцитомами GIII и глиобластомами (Strojnik T., Smigoc T, Lah T.T., 2014). Механизмы, лежащие в основе повышения уровня СОЭ не ясны, но логично предположить, что они связаны с системным ответом на опухолевую прогрессию.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о недостаточно изученной роли воспаления при глиомах головного мозга. В частности, неизученной или малоизученной при глиомогенезе остаётся прогностическая ценность таких хорошо изученных маркеров воспаления, как показатель анизоцитоза эритроцитов – RDW, отношение нейтрофилов к лимфоцитам – NLR, отношение тромбоцитов к лимфоцитам – PLR, скорость оседания эритроцитов – СОЭ, отношение С – реактивного белка к альбумину – CAR. Кроме того, в предыдущих исследованиях не было детального описания характера головной боли, её длительности и интенсивности при глиальных опухолях головного, а также связи головной боли с клинико-лабораторными маркерами. Наконец, неизученной является связь эпилептического синдрома с воспалительным статусом у больных с мутацией в гене IDH-1 при глиомах различной степени злокачественности.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая характеристика больных

В исследование включено 378 больных с глиомами головного мозга (ГГМ) в возрасте от 18 до 72 лет, средний возраст –  $43,58 \pm 0,99$  лет. Все больные поступали в «Национальный центр нейрохирургии» (Астана, Казахстан) на оперативное лечение.

Исследования проведены на достаточно большой выборке пациентов с глиальными опухолями головного мозга различной степени злокачественности (Grade I-IV) по классификации опухолей ВОЗ 2007 года. Согласно протоколу исследования, сформировано две группы наблюдений. Группа 1 (ретроспективное исследование) – 178 пациентов с глиомами GI-IV степеней злокачественности, прошедших оперативное лечение в Центре в 2009-2014 годах. Группа 2 (проспективное исследование) – 200 пациентов с ГГМ GI-IV, прооперированных в 2015-2016 годах.

#### 2.1.1 Клиническая характеристика группы 1 (ретроспективное исследование)

Группа 1 (ретроспективная) была включена в исследование для подробного анализа лабораторных маркеров крови (показатель анизоцитоза эритроцитов – RDW, отношение нейтрофилов к лимфоцитам – NLR, тромбоциты – PLT), показателей летальности и медианы выживаемости в отдалённом после операции периоде со сроком катамнеза от 4 до 6 лет.

Отбор пациентов для исследования осуществлялся на основе следующих критериев включения: отсутствие активной инфекции, тяжёлой соматической патологии, обострения хронических заболеваний, гематологических и аутоиммунных нарушений, не оперированные ранее по поводу опухоли головного мозга и отсутствие недавнего лечения



противовоспалительными препаратами.

Группу 1 (n=178) составили 93 мужчины и 85 женщин в возрасте от 18 до 72 лет. Средний возраст больных составил  $41,58 \pm 1,04$  год. Характеристика группы пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Распределение наблюдений ретроспективной группы (n=178) по полу и возрасту (P<0.05)

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Всего (абс. ч.), %
<20	5	4	9 (5,1)
20-29	15	11	26 (14,6)
30-39	30	18	48 (26,9)
40-49	18	22	40 (22,5)
50-59	19	15	34 (19,1)
60-69	4	14	18 (10,1)
>70	2	1	3 (1,7)
Итого	93	85	178 (100)

Как видно из таблицы 1, в ретроспективном исследовании статистически достоверно преобладали наблюдения мужчин и женщин моложе 50 лет (P<0,05), а также незначительно преобладали наблюдения мужского пола (51,7%). В возрастной группе моложе 20 лет и старше 70 было 12 наблюдений, а в возрастной группе от 30 до 49 было 88 (49,4%) наблюдений, т.е. ГГМ различной степени злокачественности чаще всего наблюдались у пациентов наиболее трудоспособного возраста.

Результаты патоморфологического исследования гистоструктуры опухолей различной степени злокачественности представлены в таблице 2.

При анализе данных таблицы 2 видно, что в группе ретроспективного исследования преобладали глиомы высокой степени злокачественности (n=101): GIII – 73 наблюдения (41%) и GIV – 28 наблюдений (15,7%). В группе с доброкачественными глиомами (GI-II) было 77 наблюдений (43,3%), P<0,05.

Таблица 2. – Характеристика группы ретроспективного наблюдения (n=178) по гистологической структуре опухоли и степени злокачественности (P<0,05)

Гистоструктура опухоли	G	Всего	абс. ч, %
Ганглиоцитома	GI	3	1,7
Ганглиоглиома	GI	6	3,4
Пилоцитарная астроцитома	GI	9	5,1
Диффузная астроцитома	GII	53	29,8
Олигодендроглиома	GII	6	3,4
Анапластическая олигодендроглиома	GIII	8	4,5
Анапластическая эпендимома	GIII	65	36,3
Глиобластома	GIV	26	14,6
Глиосаркома	GIV	2	1,1
Итого	-	178	100

В таблице 3 представлены данные о гистоструктуре опухолей с учётом локализации.

Таблица 3. – Локализация и гистоструктура опухоли (классификация ВОЗ 2007 года)

Гистоструктура опухоли	Левое полушарие	Правое полушарие	По средней линии	Задняя черепная ямка	абс. ч, %
1	2	3	4	5	6
Ганглиоцитома	1	-	2	-	3 (1,7)
Ганглиоглиома	4	1	-	1	6 (3,4)
Пилоцитарная астроцитома	1	2	3	3	9 (5,1)
Диффузная астроцитома	29	21	1	2	53 (29,8)
Олигодендроглиома	1	5	-	-	6 (3,4)
Анапластическая олигодендроглиома	3	4	1	-	8 (4,5)

## Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
Анапластическая астроцитома	22	36	2	5	65 (36,5)
Глиобластома	6	12	3	5	26 (14,6)
Глиосаркома	-	2	-	-	2 (1,1)
Всего	67	83	12	16	178 (100)

Из представленной таблицы 3 видно, что в материале преобладали опухоли правополушарной локализации – 83 (46,6%), в наблюдениях чаще всего имелась супратенториальная локализация опухоли – 162 (91%), опухоли средней линии и задней черепной ямки выявлялись реже – в 12 (6,7%) и в 16 (9%) наблюдениях соответственно.

Функциональный статус больных оценивался по шкале Карновского (KPS) в зависимости от локализации и степени злокачественности опухоли, в ретроспективной группе исследования выявлен только второй класс (50-70%), класса 1 и 3 в наших наблюдениях не было (таблица 4).

Таблица 4. – Распределение наблюдений по функциональному статусу Карновского (второй класс – 50-70%) с учётом локализации и степени злокачественности опухоли (P<0,05)

Степень злокачественности	Супратенториальная 50-60% (KPS)	Супратенториальная 70-80% (KPS)	Субтенториальная 50-60% (KPS)	Субтенториальная 70-80% (KPS)	Всего (Абс. ч., %)
GI-II	34	37	4	2	77 (43,3)
GIII-IV	48	43	5	5	101 (56,7)
Итого	82	80	9	7	178 (100)

Примечание: GI-II (доброкачественные глиомы), GIII-IV (злокачественные глиомы)

Из таблицы 4 следует, что при супратенториальной локализации опухоли и KPS 50-60% чаще встречалась высокая степень злокачественности опухоли – 48 случаев (27%); при субтенториальной локализации более

высокие показатели KPS 70-80% также были при злокачественных глиомах – 5 (71%).

Оценка степени радикальности удаления опухолей с учётом степеней злокачественности показана в таблице 5.

Таблица 5. – Радикальность удаления глиом головного мозга в зависимости от степени злокачественности

Радикальность удаления	GI-II (абс. ч., %)	GIII (абс. ч., %)	GIV (абс. ч., %)	Всего (абс. ч., %)
Расширенная биопсия (<50%)	17 (22)	18 (24,7)	4 (14,3)	39 (21,9)
Частичное удаление (50-74%)	28 (36,4)	19 (26)	5 (17,9)	52 (29,2)
Субтотальное удаление (75-94%)	26 (33,8)	25 (34,2)	10 (35,7)	61 (34,3)
Тотальное удаление (>95%)	6 (7,8)	11 (15,1)	9 (32,1)	26 (14,6)
Итого	77	73	28	178 (100)

Анализируя данные таблицы 5, установлено, что в большинстве наблюдений злокачественных глиом достоверно увеличивалась частота субтотального, тотального удаления для глиобластом – 35 (67,9%) и субтотального удаления для анапластических глиом. В то же время для доброкачественных глиом чаще встречались наблюдения с субтотальным и частичным удалением – 54 (70,1%),  $P < 0,05$ . Была также оценена степень радикальности удаления с учётом расположения опухоли (таблица 6).

Таблица 6. – Радикальность удаления с учётом расположения опухоли

Локализация опухоли	Супратенто- риальная, %	Субтенто- риальная, %	Всего (Абс. ч., %)
Расширенная биопсия (<50%)	32 (19,8)	7 (43,8)	39 (21,9)
Частичное удаление (50-74%)	48 (29,6)	4 (25)	52 (29,2)
Субтотальное удаление (75-4%)	56 (34,6)	5 (31,3)	61 (34,3)
Тотальное удаление (>95%)	26 (16)	-	26 (14,6)
Итого	162	16	178 (100)

Из таблицы 6 следует, что при субтенториальной локализации опухоли достоверно чаще встречаются наблюдения с расширенной биопсией ( $P < 0,05$ ).

### 2.1.2 Лабораторные маркеры

В группе ретроспективного исследования основной задачей было установить прогностическую значимость лабораторных маркеров: показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW), отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и уровня тромбоцитов (PLT). Была проанализирована частота встречаемости повышенного уровня лабораторных маркеров ( $RDW \geq 14$ ,  $NLR \geq 4$ ,  $PLT \geq 400$ ) в зависимости от степени злокачественности глиом (таблица 7).

Таблица 7. – Частота встречаемости повышенного уровня лабораторных маркеров в зависимости от степени злокачественности глиом ( $P < 0,005$ )

Степень злокачественности	RDW, % (Абс. ч., %)	NLR (Абс. ч., %)	PLT ( $\times 10^9/\text{л}$ ) (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
GI-II	23 (34,3)	34 (39,1)	6 (50)	63 (38)
GIII	32 (47,8)	38 (43,7)	5 (41,7)	75 (45,2)
GIV	12 (17,9)	15 (17,2)	1 (8,3)	28 (16,9)
Итого	67	87	12	166 (100)

Из таблицы **Error! Reference source not found.** видно, что чаще встречались повышенные показатели NLR (52,4%). Частота встречаемости повышенного уровня RDW и NLR нарастала от доброкачественных к анапластическим глиомам, достигая максимума при глиомах GIII (45,2%) и снижалась при GIV степени злокачественности. При этом наиболее часто максимальный тромбоцитоз встречался при опухолях GI-GIII степеней злокачественности.

Изучены данные об адьювантных методах лечения, применённых

после оперативного лечения (химиотерапия, лучевая терапия) (таблица 8).

Таблица 8. – Методы комбинированного лечения ГГМ с учётом степени злокачественности

Степень злокачественности	Операция+ХТ (Абс. ч., %)	Операция+ЛТ (Абс. ч., %)	Операция+ХТ+ЛТ (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
GI-II	2 (5,4)	5 (12,2)	-	7 (7,1)
ГIII	25 (67,6)	21 (51,2)	19 (90,5)	65 (65,6)
GIV	10 (27)	15 (36,6)	2 (9,5)	27 (27,3)
Итого	37	41	21	99 (100)

Примечание: ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия

Изучая данные таблицы 8, можно отметить, что из 178 прооперированных пациентов 99 (56%) получили химио- и лучевую терапию. Из группы с проведённым комбинированным лечением 37,4% пациентов получили только химиотерапию, 41,4% – только лучевую терапию и 21,2% получили химио- и лучевую терапию. Адьювантная терапия не была проведена в 79 случаях (44,4%), преимущественно за счёт наблюдений с доброкачественными опухолями (89%).

### 2.1.3 Клиническая характеристика группы 2 (проспективное исследование)

В группу 2 (проспективное исследование) – n=200, включено 116 (58%) мужчин и 84 (42%) женщины, в возрасте от 18 до 69 лет. Средний возраст составил  $43,58 \pm 1,06$  лет. Проспективная группа была включена в исследование для подробного анализа клинико-лабораторных маркеров, средней продолжительности жизни и показателей летальности со сроком камагназа от 1 до 2 лет. Характеристика группы пациентов представлена в таблице 9.

Из представленной таблицы 9 видно, что в проспективной группе статистически достоверно преобладали наблюдения в возрасте моложе 60 лет

( $P < 0,05$ ). Также чаще встречались наблюдения мужского пола (58%). Обращает внимание, что в возрастных группах моложе 20 лет и старше 70 лет было 2 наблюдения, а в возрастной группе от 30 до 59 – 152 (76%) наблюдения, т.е. ГГМ различной степени злокачественности чаще всего наблюдались у пациентов трудоспособного возраста (как и в группе 1).

Таблица 9. – Характеристика пациентов группы проспективного наблюдения (n=200) по полу и возрасту ( $P < 0,05$ )

Возраст, годы	Мужчины	Женщины	Всего (Абс. ч., %)
<20	1	0	1 (0,5)
20-29	24	9	33 (16,5)
30-39	28	20	48 (24)
40-49	21	22	43 (21,5)
50-59	33	28	61 (30,5)
60-69	9	5	14 (7)
Итого	116	84	200 (100)

Изучены результаты патоморфологического исследования гистоструктуры опухолей разной степени злокачественности (таблица 10).

Таблица 1. – Характеристика группы проспективного наблюдения (n=200) по гистологической структуре опухоли и степени злокачественности G (данные патоморфологического заключения)

Гистоструктура опухоли	ГII-IV	Всего	%
Диффузная астроцитома	II	10	5
Олигодендроглиома	II	8	4
Олигоастроцитома	II	12	6
Анапластическая олигодендроглиома	III	38	19
Анапластическая астроцитома	III	11	5,5
Анапластическая олигоастроцитома	III	22	11
Глиобластома	IV	88	44
Глиосаркома	IV	11	5,5

Итого	-	200	100
-------	---	-----	-----

Из представленных данных таблицы 10 патоморфологической характеристики группы видно, что в нашем исследовании преобладали наблюдения со злокачественными опухолями – 170 (85%).

Оценены результаты распределения наблюдений по локализации и гистоструктуре опухоли (таблица 11).

Таблица 11. – Локализация и гистоструктура опухоли

Гистоструктура опухоли	Левое полушарие	Правое полушарие	Мозолистое тело, 3 желудочек	Подкорковые ганглии	Двусторонний рост	Задняя черепная ямка	Абс. ч., %
Диффузная астроцитома	5	5	-	-	-	-	10 (5)
Олигодендрogliома	4	3	-	1	-	-	8 (4)
Олигоастроцитома	8	2	-	1	-	1	12 (6)
Анапластическая олигоденроглиома	21	16	-	-	1	-	38 (19)
Анапластическая олигоастроцитома	7	7	2	-	1	5	22 (11)
Анапластическая астроцитома	-	7	2	-	1	1	11 (5,5)
Глиобластома	41	37	4	4	1	1	88 (44)
Глиосаркома	5	4	1	1	-	-	11 (5,5)
Итого	91	81	9	7	4	8	200 (100)

Результаты таблицы 11 показывают, что чаще всего встречались наблюдения с супратенториальной локализацией опухоли – 192 (96%), из них опухоли с полушарной локализацией составили 88%; опухоли,



расположенные в мозолистом теле, третьем желудочке и подкорковых ганглиях, а также в задней черепной ямке, выявлялись реже: 16 (8%) и 8 (4%) наблюдений, соответственно. Что касается среднего возраста пациентов при различных степенях злокачественности, было установлено, что средний возраст группы увеличивается с увеличением степени злокачественности опухоли: GII ( $36,1 \pm 0,99$ ), GIII ( $39 \pm 1,02$ ), GIV ( $48 \pm 0,89$ ).

При исследовании функционального статуса больных по шкале Карновского (KPS) в зависимости от локализации и степени злокачественности опухоли, в проспективной группе исследования выявлены только наблюдения с функциональным статусом 50-80%, случаев с оценкой по шкале Карновского <50 и >80 в наших наблюдениях не было (таблица 12).

Таблица 12. – Функциональный статус по шкале Карновского с учётом локализации и степени злокачественности опухоли ( $P < 0,05$ )

Степень злокачественности	Супратенториальная 50-60% (KPS) (абс. ч., %)	Супратенториальная 70-80% (KPS) (абс. ч., %)	Субтенториальная 50-60% (KPS) (абс. ч., %)	Субтенториальная 70-80% (KPS) (абс. ч., %)	Всего (абс. ч., %)
GII	3 (4,1)	24 (20,2)	-	1	28 (14)
GIII	18(24,7)	50 (42)	4	2	74 (37)
GIV	52 (71,2)	45 (37,8)	1	-	98 (49)
Итого	73	119	5	3	200 (100)

Из таблицы 12 следует, что при супратенториальной локализации опухоли и при оценке по шкале Карновского 70-80%, статистически достоверно чаще имела высокая степень злокачественности – 95 (79.8 %) наблюдений; при субтенториальной локализации и низкой оценке по шкале Карновского 50-60% чаще встречались наблюдения анапластических глиом – 4 (80%) и 1 наблюдение с глиобластомой.

Проанализирована средняя продолжительность жизни пациентов в группе 2 (проспективной) после оперативного лечения по поводу ГГМ с учётом степени злокачественности (таблица 13).

Таблица 13. – Средняя продолжительность жизни пациентов после оперативного лечения ГГМ с учётом степеней злокачественности (P<0.002)

Степень злокачественности	Средняя продолжительность жизни, мес.	Летальный исход, (Абс. ч., %)	Всего
GII	36,1	1 (4,3)	30
GIII	29,2	6 (26,1)	71
GIV	13,1	16 (69,6)	99
Итого	26 ± 0,5	23 (100)	200

Из таблицы 13 видно, что летальные исходы статистически достоверно чаще наступали при злокачественных глиомах GIII-IV – 95,7%, чем при доброкачественных – 4,3%; при этом средняя продолжительность жизни была выше для пациентов с доброкачественными глиомами (P<0,002).

Оценена степень радикальности удаления опухолей с учётом степеней злокачественности (таблица 14).

Таблица 14. – Степень злокачественности опухоли и радикальность её удаления

Радикальность удаления	GII (Абс. ч., %)	GIII (Абс. ч., %)	GIV (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
Расширенная биопсия (<50%)	6 (21,4)	18 (24,3)	14 (14,3)	38 (19)
Частичное удаление (50-74%)	10 (35,7)	19 (25,7)	17 (17,3)	46 (23)
Субтотальное удаление (75-94%)	9 (32,1)	25 (33,8)	34 (34,7)	68 (34)
Тотальное (>95%)	5 (10,7)	9 (16,2)	34 (33,7)	48 (24)
Итого	30	71	99	200 (100)

Данные таблицы 14 указывает на то, что в большинстве наблюдений злокачественных глиом достоверно увеличивалась частота субтотального, тотального удаления для глиобластом – 68 (68,4%) и субтотального удаления

для анапластических глиом – 25 (33,8%); в то же время для доброкачественных глиом GII чаще встречались наблюдения с субтотальным и частичным удалением – 19 (67,8%),  $P < 0,04$ .

Степень радикальности удаления с учётом расположения опухоли показана в таблица 15.

Таблица 15. – Тотальность удаления с учётом расположения опухоли

Локализация опухоли	Супратенториальная (Абс. ч., %)	Субтенториальная (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
Расширенная биопсия (<50%)	35 (18,2)	3 (37,5)	38 (19)
Частичное удаление (50-74%)	44 (22,9)	2 (25)	46 (23)
Субтотальное удаление (75-94%)	66 (34,4)	2 (25)	68 (34)
Тотальное удаление (>95%)	47 (24,5)	1 (12,5)	48 (24)
Итого	192	8	200 (100)

При анализе данных таблицы 15 установлено, что при опухолях с субтенториальной локализацией достоверно увеличивается частота расширенной биопсии и уменьшается число тотальных удалений ( $P < 0,05$ ).

Далее была проанализирована ассоциация головной боли с клинико-лабораторными маркерами (возраст, функциональный статус Карновского, степень злокачественности опухоли, индекс массы тела – ИМТ, артериальная гипертензия – АГ, С-реактивный белок, отношение нейтрофилов к лимфоцитам – NLR, показатель анизоцитоза эритроцитов – RDW).

В исследование головной боли методом случайной выборки было включено 128 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет, средний возраст 43,8 года, в том числе 78 мужчин (от 18 до 64 лет, средний возраст 41,9 лет) и 50 женщин (от 19 до 69 лет, средний возраст 46,7 года). Статистически значимого различия по возрасту между мужчинами и женщинами не выявлено ( $P = 0,05$ ).

При изучении прогностического значения головной боли в анализируемой группе из 128 наблюдений (методом случайной выборки) было установлено наличие фактора головной боли в 65 наблюдениях, тогда как в 63 наблюдениях головная боль в клинической картине отсутствовала. Обе группы наблюдений были сопоставимы по полу, возрасту, локализации опухоли и степени злокачественности.

Также в проспективной группе была проанализирована ассоциация эпилептического синдрома с клинико-лабораторными маркерами (возраст, шкала Карновского, степень злокачественности опухоли – G). Из лабораторных маркеров рассматривалась ассоциация эпилептического синдрома с отношением нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), показателем анизоцитоза эритроцитов (RDW), отношением тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивным белком (СРБ), а также встречаемостью мутации в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH-1<sup>R132H</sup>). Определялось влияние антиконвульсантов на уровень маркеров воспаления.

В исследование структурно обусловленного эпилептического синдрома методом случайной выборки было включено 193 пациента в возрасте от 19 до 68 лет, средний возраст 44,1 года, в том числе 109 мужчин (от 19 до 68 лет, средний возраст 43,1 года) и 84 женщины (от 20 до 66 лет, средний возраст 45,5 года). Статистически значимого различия по возрасту между мужчинами и женщинами нет ( $P=0,16$ ).

При изучении прогностического значения эпилептического синдрома в анализируемой группе из 193 наблюдений (методом случайной выборки) было установлено наличие фактора эпилептических приступов в 92 наблюдениях и без них в 101 наблюдении. Обе группы наблюдений были сопоставимы по полу, возрасту, локализации опухоли и степени злокачественности.

#### 2.1.4 Общая характеристика лабораторных маркеров проспективной группы

В исследование лабораторных показателей включено 200 пациентов с ГГМ в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст 44,1 года), в том числе 116 мужчин (средний возраст 43,1 года) и 84 женщины (средний возраст  $43,58 \pm 1,06$  лет), прооперированных в 2015 - 2016 годах. В исследуемую группу были отобраны пациенты с глиомами II-IV степени злокачественности, отсутствием активного воспалительного процесса, наличием полного предоперационного анализа крови и данных выживаемости. Были проанализированы следующие параметры крови: С-реактивный белок, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, показатель анизоцитоза эритроцитов, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, альбумин, отношение СРБ к альбумину, скорость оседания эритроцитов, лейкоциты. Для категориальных показателей были выбраны пороговые значения: СРБ=5 мг/л, NLR=4, RDW=14%, PLR=175.

Была рассмотрена частота встречаемости повышенного уровня лабораторных маркеров (RDW $\geq$ 14, NLR $\geq$ 4, PLT $\geq$ 400 $\times$ 10<sup>9</sup>/л, PLR $\geq$ 175, СРБ $\geq$ 5 мг/л) в зависимости от степени злокачественности глиом (таблица 16).

Таблица 16. – Частота встречаемости повышенного уровня лабораторных маркеров в зависимости от степени злокачественности глиом в группе проспективного исследования (P<0.005)

G	RDW $\geq$ 14	NLR $\geq$ 4	PLR $\geq$ 175	Л>9 $\times$ 10 <sup>9</sup> /л	СОЭ>15 мм/час	СРБ $\geq$ 5 мг/л
GI	3 (9,4)	6 (9,4)	5 (9,1)	9 (12,5)	3 (5,7)	2 (4,9)
GII	8 (25)	23 (35,9)	19 (34,5)	22 (30,6)	10 (18,9)	13 (31,7)
GIV	21 (65,6)	35 (54,7)	31 (56,4)	41 (56,9)	40 (75,5)	26 (63,4)
Итого	32	64	55	72	53	41

Примечание: G – степень злокачественности, Л – лейкоциты.

На основании данных таблицы 16 можно отметить, что в группе наблюдений с ГГМ (200 пациентов) чаще встречались повышенные показатели лейкоцитов (36%) и NLR (32%). Частота встречаемости всех повышенных воспалительных параметров нарастала с увеличением степени злокачественности глиом. Особенно выраженной была разница в уровне воспалительных маркеров NLR, PLR и СРБ между глиомами GII и GIII степеней злокачественности и эритроцитарных показателей (RDW и СОЭ) для GIII и GIV.

## 2.2 Методы исследования

Методология исследования заключалась в применении диагностического комплекса и включала применение следующих методов исследования: клинико-неврологический осмотр с оценкой функциональной активности по шкале Карновского, нейроофтальмологическое и отоневрологическое исследование, нейровизуализация (магнитно-резонансная, компьютерная томография), патоморфологическое исследование (гистология и степень злокачественности опухоли), иммуногистохимическое (встречаемость IDH-1<sup>R132H</sup> мутации), лабораторное (общий и биохимический анализы крови) и статистические методы исследования.

### 2.2.1 Клинико-неврологическое обследование

Клинико-неврологическое обследование включало оценку корковых функций (память, внимание, мышление, критичность оценки своего состояния, агрессивность, адекватность и т.д.). Для проверки памяти проводился тест на запоминание 3 слов. Критичность оценки пациентом своего состояния оценивалась по манере поведения, отношению к своему заболеванию, беспокойству о предстоящей операции и её последствиях. Выяснялись жалобы, данные анамнеза заболевания и жизни. При

неадекватности пациента или наличия у него афазии, амнезии, агнозии и т.д. беседа проводилась с родственниками.

При сборе анамнеза собирались подробные данные, связанные с головной болью. Если боли беспокоили ранее, то фиксировались изменения по характеру, выраженности, частоте. Обращалось внимание на такие характеристики, как латерализация и распространённость боли, время появления и наличие тошноты, какие препараты уменьшали или купировали боль и как часто их приходилось применять и т.д.

Для оценки интенсивности головной боли использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Пациент оценивал интенсивность боли по шкале от 1 до 10, и медицинская сестра вносила данные по характеру, локализации и степени выраженности боли, а также времени её появления и проведённом обезболивании с последующей повторной оценкой боли в «Листе оценки боли», который вкладывается в «Карту стационарного больного».

Если у пациента были эпилептические приступы, то уточнялась дата появления первого приступа, изменился ли характер, частота и выраженность припадков, как они начинаются, разворачиваются и заканчиваются, как долго длятся и когда появляются. Уточнялась эффективность и доза антиконвульсантов.

Для оценки глазодвигательных расстройств (глазодвигательный, блоковый, отводящий нервы) была проанализирована полнота движения глазных яблок, наличие страбизма, анизокории, птоза. Большое значение имеет оценка функций тройничного нерва, в связи с его частым вовлечением при росте опухоли: пальпация точек выхода, особенно глазной и верхнечелюстной ветвей, проверка невралгического, проводникового и сегментарного типов расстройств чувствительности, оценивался роговичный рефлекс. При полушарной локализации опухоли зачастую встречается центральный парез лицевого нерва в виде лёгкой/умеренной сглаженности носогубной складки на противоположной от опухоли стороне, который не требует специальной оценки функции лицевого нерва по шкале House-

Brackmann в связи с отсутствием выраженности его повреждения. Также проверялся слуховой и бульбарная группа нервов. Для оценки степени пареза конечностей использовалась общепринятая бальная шкала пареза, где 0 баллов – парез, а 5 баллов – сила мышц здорового человека. Обязательно, особенно у лежачих пациентов, проверялись менингеальные знаки (ригидность мышц затылка и симптом Кернига), которые могут свидетельствовать о повышенной внутричерепной гипертензии и инфекционном осложнении.

Затем оценивался функциональный статус по шкале функциональной активности Карновского. Данная шкала используется повсеместно, преимущественно для нейроонкологических пациентов, и признана международной научной общественностью. Использование шкалы удобно в связи с возможностью её категоризации на две группы: пациент нуждается в посторонней помощи ( $<70$ ) и пациент полностью обслуживает себя ( $\geq 70$ ).

Для оценки компенсированности течения заболевания нами также была использована шкала Карновского: 70% и выше – компенсированное течение, 60-70% – субкомпенсированное, 50% и ниже – декомпенсированное. При этом шкала Карновского практически полностью отражает неврологический статус пациента и удобна для использования и статистической обработки.

Нейроофтальмологический осмотр включал в себя исследование остроты и полей зрения, реакции зрачков на свет; исследовалось глазное дно для оценки признаков внутричерепной гипертензии. Особое значение имеет изменение этих показателей в динамике.

При отоневрологическом исследовании обязательно проводилась проверка шепотной речи для исключения нейросенсорной тугоухости.

При оценке неврологического статуса особое внимание уделялось оценке очаговой симптоматики. Проводились пробы на скрытые парезы и т.д. С целью выявления скрытой неврологической симптоматики задавались такие вопросы, как: не появляется ли преходящее онемение в конечностях, неприятные запахи, приступы страха или проблемы понимания сложноподчинённых предложений и т.д. (Скоромец А.А. и соавт., 2016).



Неврологу, работающему с нейроонкологическими пациентами, подробная оценка неврологического статуса позволяет корректировать проводимую терапию при появлении признаков опухолевого роста.

### 2.2.2 Нейровизуализационное исследование

При исследовании в стационаре использовался магнитно-резонансный томограф MagnetomSymphony, Siemens (30.10.2008) 1.5 Тл. Для глиальных опухолей головного мозга обязательным является проведение магнитно-резонансного томографического (МРТ) исследования с контрастированием в трёх проекциях (сагитальной, аксиальной и коронарной или фронтальной) и трёх режимах (T1, T2 и FLAIR).

Магнитно-резонансная томография проводилась до поступления на оперативное лечение по месту жительства и при поступлении в Центр. МРТ исследование до оперативного лечения было выполнено в 95% случаях. При близости опухоли к костным структурам, подозрении на кровоизлияние в опухоль, противопоказаниях для проведения МРТ-диагностики и др. выполнялась компьютерная томография (КТ) на мультислайсовом компьютерном томографе Somatom Emotion 6, Siemens (30.10.2008). Компьютерная томография была проведена в 23% случаях.

При оценке нейровизуализационных данных исследовались такие параметры, как размер и локализация опухоли, способность накапливать контрастное вещество, наличие кист, дислокация срединных структур головного мозга, выраженность зоны отека, наличие воспаления в придаточных пазухах носа.

У всех пациентов перед операцией по поводу ГГМ проводилась МРТ-навигация для оперативного лечения под контролем нейронавигационной системы, что помогает провести предоперационное планирование, улучшить точность определения границ опухоли и, соответственно, увеличить степень резекции. С этой же целью применялась флюоресцентная навигация с 5-

аминолевулиновой кислотой. При данном методе использовался операционный микроскоп, который в специальном режиме позволяют увидеть флюоресцирующую ткань опухоли. С применением флюоресцирующего агента было прооперировано 18 пациентов.

В случае, если предполагается обильное кровоснабжение опухоли, проводилась КТ-ангиография. Дальнейшая селективная церебральная ангиография (СЦАГ) для эмболизации основных питающих сосудов и, соответственно, уменьшения интраоперационной кровопотери при удалении опухоли проводилась в отделении сосудистой и функциональной нейрохирургии. В нашей группе пациентов СЦАГ была выполнена в 8% случаев.

В соответствии с клиническим протоколом ведения глиальных опухолей, принятым в Центре нейрохирургии, для верификации таких послеоперационных осложнений, как кровоизлияние, ишемический инсульт, пневмоцефалия, окклюзионная гидроцефалия и т.д., не позднее 36 часов после операции проводилось МРТ/КТ исследование. Визуализация после оперативного лечения в указанные сроки была выполнена в 79% случаев.

### 2.2.3 Электроэнцефалографический метод

Пациенты с глиальными опухолями головного мозга и эпилептическими приступами поступали на оперативное лечение с электроэнцефалограммой (ЭЭГ) и назначенной антиэпилептической терапией. В Центре нейрохирургии электроэнцефалография проводилась на многоканальной цифровой системе «Nihon Kohden Neurofax 1200», которая регистрирует и анализирует полученные данные. Система представляет собой современный, надёжный и удобный для применения компьютерный анализатор биопотенциалов головного мозга с записью 38 каналов с частотой измерений до 1000 единиц в секунду и амплитудным разрешением 16 бит. На экране монитора имеется возможность просматривать до 64 каналов

одновременно. ЭЭГ была выполнена при поступлении 47 пациентам.

#### 2.2.4 Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование

У всех пациентов во время операции были взяты образцы опухолевой ткани. Гистологическое исследование с определением гистогенеза и степени дифференцировки опухоли, иммуногистохимический анализ проводились в патологоанатомическом отделении Центра нейрохирургии. Для определения гистологического диагноза была использована классификация ВОЗ опухолей центральной нервной системы 2007 года, поскольку новая классификация 2016 года вышла уже после того, как исследуемая группа была набрана и статистический анализ завершён.

Была проведена следующая работа:

1. Сбор и регистрация операционно-биопсийного материала с ГГМ.
2. Приготовление парафиновых блоков из операционно-биопсийного материала, приготовление гистологических препаратов, их окраска и архивирование.
3. Изучение гистологических препаратов под световым микроскопом с применением гистологических критериев, изложенных в классификации опухолей ЦНС.
4. При необходимости уточнения малигнизации опухоли проводилось определение индекса мечения пролиферативного маркера Ki-67.
5. Отработка методологии иммуногистохимического анализа на наличие IDH-1<sup>R132H</sup> мутации; иммуногистохимический анализ образцов опухолевой ткани на встречаемость IDH-1<sup>R132H</sup> мутации.

Иммуногистохимическое исследование проводились в патологоанатомическом отделении по протоколу ручной окраски Thermo Scientific. Была отработана методология иммуногистохимической окраски для определения встречаемости IDH-1<sup>R132H</sup> мутации. Применялось мышинное моноклональное антитело Anti-IDH1-<sup>R132H</sup> (clone H09) в концентрации 1:40.

### 2.2.5 Лабораторные данные

Забор крови проводился при поступлении пациентов на оперативное лечение за 1-2 дня до операции. В связи с централизацией лабораторий образцы крови направлялись, согласно заключённому договору, на проведение лабораторных анализов в Республиканский Диагностический Центр. Общий анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе Sysmex 3000 (Япония), включал 24 параметра, в т.ч. RDW, NLR, PLR, и был проведён в 95% случаев. Биохимический анализ крови (БХАК) с целью определения уровня С-реактивного белка, альбумина проводился на иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 (Германия) и также был выполнен в 95% случаев.

Для получения результатов использовалась лабораторная информационная система «Ариадна». Всё оборудование для проведения научных исследований прошло процедуры проверки и аттестации в соответствующих аккредитованных органах.

Для оценки переменных как категориальных значений были выбраны следующие оптимальные значения, основываясь на литературных данных: RDW –14%, NLR – 4, PLR – 175, С-реактивный белок – 5 мг/л. Выбранные показатели крови отражают воспалительный статус и могут использоваться повсеместно.

### 2.2.6 Оперативное лечение

Целью оперативного метода лечения является максимально возможное удаление опухоли с уменьшением внутричерепной гипертензии, неврологического дефицита и замедлением опухолевого роста. Полученная во время операции ткань необходима при дальнейшем её патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании для постановки диагноза и определения тактики дальнейшего ведения пациента. При этом биопсийный

материал берётся из разных участков опухоли, в первую очередь тех, которые накапливают контраст. Для оперативного лечения использовались микрохирургическая техника и интраоперационная оптика: операционный нейрохирургический микроскоп OPMI Vario, CarlZeiss (30.10.2008), навигационная установка Stelth Station TREON Plus, Medtronic (30.10.2008), система интраоперационного мониторинга NIM-Eclipse, Medtronic (18.02.2014). К хирургическим методам лечения относятся стереотаксическая биопсия, открытая биопсия, частичное удаление, субтотальная и тотальная резекция опухоли. В связи с особенностями расположения глиом (близость к функционально значимым зонам) и инфильтративным ростом выполнялась преимущественно субтотальная резекция. При тяжёлом состоянии, когда оперативное лечение нецелесообразно (предполагаемая злокачественная глиальная опухоль с труднодоступной локализацией, множественные очаги поражения или диффузный рост с поражением мозолистого тела, базальных ганглиев, пирамидных путей и т.д.), в случаях, когда необходимо проведение дифференциальной диагностики (воспалительные, дегенеративные заболевания, подозрение на лимфому и т.д.) проводилась стереотаксическая биопсия.

Оперативное лечение выполнялась пациентам без тяжёлой соматической патологии при компенсации течения хронических заболеваний. Редким исключением являлись состояния, угрожающие жизни. Отбор на оперативное лечение осуществлялся на этапе госпитализации в стационар. В нашей группе пациентов оперативное лечение, в т.ч. стереотаксическая биопсия, было выполнено в 100% случаев.

После оперативного лечения, согласно «Критериям перевода в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии» (ОАРИТ) пациент направлялся на лечение в отделение интенсивной терапии. При стабилизации состояния и в соответствии с «Критериями перевода из ОАРИТ», пациент переводился в профильное отделение.

## 2.2.7 Медикаментозная терапия

Медикаментозное лечение при опухолях головного мозга является симптоматическим и направлено на уменьшение отёка головного мозга, купирование эпилептических приступов, анальгезию и коррекцию электролитных нарушений.

Проводимая противоотечная терапия определялась выраженностью гипертензионного синдрома, уровнем сознания, выраженностью дислокации. Основными противоотечными препаратами являются: осмотические диуретики (маннитол), которые рекомендовано назначать вместе с салуретиками (фуросемид) в случае выраженного отёка; кортикостероидные производные (дексаметазон от 4 мг до 32 мг в сутки), доза зависит от степени отёка, и одновременно для защиты слизистой желудочно-кишечного тракта назначаются такие препараты, как омепразол, циметидин, и т.д.; ингибиторы карбоангидразы, ацетазоламид (диакарб) назначается с аспаркамом для восполнения калия.

Антиконвульсанты назначаются при наличии эпилептических приступов или эпилептической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). У пациентов, которым предполагается проведение химиотерапии, желателно применять антиконвульсанты, не индуцирующие печёночные ферменты (вальпроат натрия, ламотриджин, кепра).

В качестве анальгетиков используются преимущественно такие нестероидные противовоспалительные препараты, как кетопрофен, ксефокам и др.

Для профилактики тромбоэмболии в Центре нейрохирургии существует протокол «Профилактики тромбоэмболии», согласно которому проводится антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином – фраксипарином.

В зависимости от длительности оперативного лечения проводится

антибиотикопрофилактика, согласно существующему протоколу.

Химиотерапия и/или лучевая терапия применяются преимущественно при злокачественных глиомах и проводятся по назначению онколога в соответствующих стационарах.

### 2.3 Сохранение материалов исследования

Для объективизации и сохранения полученные данные вносились в электронную базу исследования и содержали информацию об обследуемых (паспортные данные, пол, возраст, место жительства, время от момента появления жалоб до установления диагноза, наличие эпилептических приступов, частота и выраженность головной боли и неврологические симптомы, функциональное состояние, оцениваемое по шкале Карновского, сопутствующие заболевания, уровень артериального давления), нейровизуализационные данные (локализация и размер опухоли, наличие дислокации срединных структур головного мозга), патоморфологические (гистологическая природа опухоли, степень злокачественности), данные анализов крови (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты, RDW, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, альбумин и т.д., всего 26 параметров), данные иммуногистохимического анализа (наличие IDH-мутации). Также собран архивный материал, который представляет собой копии из стационарных карт пациентов: данных обследования до госпитализации, протокола оперативного лечения, описание гистологического препарата, выписной эпикриз, анализы крови. Полученные информированные согласия пациентов на участие в данном проекте сохранялись отдельно. Вся информация является конфиденциальной и доступна узкому кругу исследователей.

### 2.4 Сбор данных по выживаемости

При поступлении на оперативное лечение пациент или его доверенное

лицо в карте стационарного больного оставляли контактную информацию. Сбор данных по выживаемости ретроспективной группы производился в 2015 году, а для проспективной группы в декабре 2017 года. Период жизни/смерти считался от даты оперативного лечения до даты звонка/даты смерти.

## 2.5 Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с применением современных статистических программ и пакетов: SPSS, версия 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) и STATISTICA 7.0 (StatSoft, Inc., USA, Tulsa, OK), позволяющих получить достоверные результаты.

Вначале проводился предварительный анализ собранных в электронной таблице данных – около 40 параметров на каждого пациента. Данные унифицировались или были представлены в виде категориальных значений. Далее готовилась задача для статистического анализа.

При первичном и разведочном анализах проводилось вычисление числовых характеристик показателей и построение гистограмм. Диаграммы Тьюки использовались для наглядной демонстрации распределения показателей в подгруппах. При проверке многомерной однородности выборки был проведён анализ главных компонент по количественным симметризованным показателям. Анализ парных ассоциаций для количественных показателей проводился с вычислением коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Распределения дискретных (качественных) показателей были указаны в виде чисел, долей или в процентах. Ассоциации с качественными показателями анализировались с помощью построения таблиц сопряжённости с применением точного критерия Фишера (в бинарном случае) или критерия хи-квадрат. Для ассоциации между количественным и качественным показателями проводился однофакторный дисперсионный анализ ANOVA и применялись непараметрические критерии Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица. Для поиска наиболее информативного



сочетания показателей использовался линейный дискриминантный анализ с пошаговым отбором. Особенности линейного дискриминантного анализа требуют, чтобы распределения непрерывных показателей были как можно ближе к нормальному, поэтому были использованы логарифмированные показатели. Для прогнозирования событий были составлены уравнения для дискриминантного индекса, построены ROC-кривые, показывающие зависимость чувствительности от специфичности. Использовался график зависимости диагностической точности теста АСС (вероятности правильного распознавания). Также построены кривые выживания Каплана-Мейера.

Статистический анализ выполнялся на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», в сопровождении лаборатории математического моделирования, Солнцевым В.Н.

### ГЛАВА 3. КОРРЕЛЯЦИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННЫХ УРОВНЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ КРОВИ С ПРОГНОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

#### 3.1 Характеристика ретроспективной группы

Цель данного исследования – оценка корреляции клинических симптомов и таких воспалительных лабораторных маркеров крови, как показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоциты (PLT) со степенью злокачественности ГГМ и выживаемостью пациентов.

Данное исследование было ретроспективным и проводилось по материалам больных с глиальными опухолями головного мозга, прооперированных за период с 2009 по 2014 годы в Национальном центре нейрохирургии, Астана, Казахстан, отделении патологии центральной нервной системы.

В изучаемую группу вошло 178 пациентов старше 18 лет, мужчин 93 (52,2%) и 85 женщин (47,8%). Изучались доброкачественные (GI-II) и злокачественные (GIII-IV) глиальные опухоли головного мозга. Применялась классификация ВОЗ 2007 г.

Характеристики группы представлены в таблице 17.

Из таблицы 17 видно, что преобладали наблюдения с пациентами моложе 45 лет (61,8%), несколько чаще встречались наблюдения мужского пола (52,2%) и злокачественные глиомы (56,7%). При этом число наблюдений с KPS 50-60% и 70-80% было примерно одинаковым.

При анализе уровней параметров воспаления видно, что чаще встречались наблюдения с повышенным отношением нейтрофилов к лимфоцитам (NLR).

Таблица 17. – Характеристика пациентов

Параметры	Число пациентов, %	Среднее (интервал)	Медиана
Возраст (годы) < 45 ≥ 45	110 (61,8) 68 (38,2)	41,58 ± 1,04 (18-72)	41,00
Пол Женский Мужской	85 (47,8) 93 (52,2)	-	-
Гистология LGG HGG	77 (43,3) 101 (56,7)	-	-
KPS <70 ≥70	90 (50,6) 88 (49,4)	64,55 ± 0,70 (50-80)	60,00
Сторона опухоли Левая Правая Задняя черепная ямка Другое	67 (37,6) 83 (46,6) 16 (8,9) 12 (6,7)	-	-
Шкала Sawaya Значимая зона Близко к значимой Мало значимая зона	110 (61,8) 57 (32,0) 11 (6,2)	-	-
RDW (%) <14 ≥14	111 (62,4) 67 (37,6)	14,09 ± 0,15 (10,00–27,40)	13,55
NLR <4 ≥4	91 (51,1) 87 (48,9)	4,66 ± 0,25 (0,67-19,14)	3,75
PLT (x 10 <sup>9</sup> /л) <400 ≥400	166 (93,3) 12 (6,7)	261,38 ± 5,83 (116-518)	252,00

Примечание: LGG – доброкачественные глиомы; HGG – злокачественные глиомы; KPS – оценка функционального статуса по шкале Карновского; RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLT – тромбоциты

Для определения оптимальных значений возраста была построена ROC-кривая общей выживаемости. Оптимальная точка составила 45 лет, 68 пациентов (38,2%) были в возрастной группе старше 45 лет.

Доброкачественные опухоли GI и GII составили 77 наблюдений. Группа GI была представлена ганглиоцитомами – 3, ганглиоглиомами – 6, пилоцитарными астроцитомами – 9. Распределение в группе GII было следующее: диффузные астроцитомы – 53, олигодендроглиомы – 6. Группа злокачественных опухолей (HGG) GIII и GIV была более обширной. GIII опухоли были распределены следующим образом: анапластические олигодендроглиомы – 8, анапластические астроцитомы – 50, анапластические олигоастроцитомы – 15. Группа GIV включала 26 глиобластом и 2 глиосаркомы. Большинство опухолей располагались в полушариях супратенториально и локализовались в функционально значимых или близких к ним зонах по шкале Sawaya. В 93 случаях (52,2%) опухоль занимала одну долю головного мозга, в 62 случаях (34,8%) – две доли и в 23 наблюдениях (12,9%) занимала 3 доли. В 101 случае медиана объёма опухоли составила 63 см<sup>3</sup> (средние значения 76,11±5,79 см<sup>3</sup>, интервал 1-343 см<sup>3</sup>). В таблице 18 проведён анализ неврологических симптомов перед оперативным лечением (n=178).

Таблица 18. – Общемозговая и очаговая симптоматика в ретроспективной группе, n=178

Неврологические симптомы	Абс. ч.	%
1	2	3
Головная боль	85	47,8
Эпилептический синдром	78	43,8
Головокружение	11	6,2
Другие общемозговые симптомы	36	20,2
Афазия	31	17,4
Апрактоагностический синдром	38	21,3
Когнитивные нарушения	63	35,4
Двигательные нарушения	86	48,3
Нарушение статики и координации	106	59,6
Нарушение остроты зрения	31	17,4
Гемианопсия	78	43,8

## Продолжение таблицы 18

1	2	3
Нарушение функции 3, 4, 6 пар нервов	32	18
Нарушение функции 7 нерва	45	25,3
Нарушения функции 8 нерва	27	15,2
Бульбарные нарушения	33	18,5
Менингеальный синдром	13	7,3

Данные таблицы 18 констатируют, что почти в половине случаев имелись головная боль и эпилептический синдром. В 48,3% и 59,6% были такие очаговые симптомы, как гемипарез и нарушения статики и координации, соответственно. Немаловажным является наличие когнитивных (35,4%) и апрактоагностических (21,3%) нарушений, что также приводило к инвалидизации значительного числа трудоспособных пациентов.

В таблице 19 описаны неврологические симптомы в зависимости от степени злокачественности глиом.

Таблица 19. – Распределение наблюдений с общемозговой и очаговой симптоматикой в зависимости от степени злокачественности опухоли, n=178

Неврологические симптомы	GI, % (Абс. ч., %)	GII, % (Абс. ч., %)	GIИ, % (Абс. ч., %)	GIV, % (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
1	2	3	4	5	6
Головная боль	11 (12,9)	15 (17,6)	31 (36,5)	28 (32,9)	85 (47,8)
Эпилептический синдром	17 (39,7)	36 (28,2)	19 (24,4)	6 (7,7)	78 (43,8)
Головокружение	2 (18,2)	2 (18,2)	4 (36,4)	3 (27,3)	11 (6,2)
Другие общемозговые симптомы	-	5 (13,9)	14 (38,9)	17 (47,2)	36 (20,2)
Афазия	-	4 (12,9)	5 (16,1)	22 (70,9)	31 (17,4)
Апрактоагностический синдром	2 (5,3)	8 (21,1)	11 (28,9)	17 (44,7)	38 (21,3)
Когнитивные нарушения	7 (11,1)	15 (23,8)	14 (22,2)	27 (42,9)	63 (35,4)
Двигательные нарушения	8 (9,3)	19 (22,1)	33 (38,4)	26 (30,2)	86 (48,3)

## Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6
Нарушение статики и координации	12 (11,3)	18 (17)	48 (45,3)	28 (26,4)	106 (59,6)
Нарушение остроты зрения	3 (9,7)	10 (32,3)	9 (29)	20(64,5)	31 (17,4)
Гемианопсия	8 (10,3)	15 (19,2)	30 (38,5)	25 (32,1)	78 (43,8)
Нарушение функции 3, 4, 6 пар нервов	2 (6,3)	7 (21,9)	7 (21,9)	16 (50)	32 (18)
Нарушение функции 7 нерва	3 (6,7)	10 (22,2)	9 (20)	20 (44,4)	45 (25,3)
Нарушения функции 8 нерва	2 (7,4)	5 (18,5)	6 (22,2)	14 (51,9)	27 (15,2)
Бульбарные нарушения	-	4 (12,1)	9 (27,3)	20 (60,6)	33 (18,5)
Менингеальный синдром	-	3 (23,1)	4 (30,8)	6 (46,2)	13 (7,3)
Итого	-	-	-	-	178 (100)

Из таблицы 19 видно, что частота встречаемости наблюдений с общемозговыми и очаговыми симптомами, а также нарушениями высших корковых функций увеличивается при нарастании степени злокачественности глиом; однако, для эпилептического синдрома такой зависимости не выявлено.

В таблице 20 мы проанализировали функциональный статус Карновского и его связь с локализацией опухоли.

Таблица 20. – Функциональный статус по шкале Карновского и локализация опухоли

Локализация	50-60 KRS (Абс. ч., %)	70-80 KRS (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
Полушарная слева	33 (36,7)	34 (38,6)	67 (37,6)
Полушарная справа	37 (41,1)	46 (52,3)	83 (46,6)
Мозолистое тело, 3 желудочек	5 (5,6)	1(1,1)	6 (3,4)
Подкорковые ядра	5 (5,6)	1 (1,1)	6 (3,4)
Задняя черепная ямка	8 (9,1)	8 (8,9)	16 (8,9)
Итого	88	90	178 (100)

При рассмотрении данных таблицы 20 следует, что в наблюдениях с опухолями мозолистого тела, третьего желудочка, подкорковых ядер, задней черепной ямки, наблюдения с низким функциональным статусом по шкале Карновского (50-60) встречались чаще. При полушарной локализации опухоли преобладали наблюдения с более высоким функциональным статусом (70-80).

Были проанализированы воспалительные маркеры крови и их связь со степенью злокачественности опухоли (таблица 21).

Таблица 21. – Воспалительные параметры крови и степень злокачественности опухоли (n=178)

Воспалительные параметры	GI	GII	GIII	GIV	Абс. ч.	%
RDW						
<14	12	42	41	16	111	62,4
≥14	6	17	32	12	67	37,6
NLR						
<4	10	33	35	13	91	51,1
≥4	8	26	38	15	87	48,9
PLT						
<400	18	53	68	27	166	93,3
≥400	-	6	5	1	12	6,7
Итого	18	59	73	28	178	100

Из таблицы 21 следует, что чаще встречался повышенный NLR. Частота встречаемости повышенных маркеров крови нарастала с увеличением степени злокачественности опухоли до GIII и уменьшалась при опухолях GIV степени злокачественности. Проанализирована средняя продолжительность жизни пациентов в ретроспективной группе (n=178) после оперативного лечения ГТМ с учётом степени злокачественности опухоли (таблица 22).

Таблица 22. – Средняя продолжительность жизни пациентов после оперативного лечения ГГМ с учётом степеней злокачественности ( $P < 0.002$ )

Степень злокачественности	Выжили (Абс. ч., %)	Средняя продолжительность жизни (мес)	Умерло (Абс. ч., %)
GI-II	6 (54,5)	39±0,99	71 (92)
GIII-IV	5 (45,5)	13,3±0,01	96 (95)
Итого	11	26 ± 0,5	167 (94)

Из таблицы 22 следует, что летальные исходы статистически достоверно чаще наступали при глиомах GIII-GIV – 96 (95%), а средняя продолжительность жизни была выше при глиомах GI-II – 39±0,99 месяца ( $P < 0,002$ ).

Была оценена средняя продолжительность жизни, в ретроспективной группе, после оперативного лечения ГГМ, с учётом локализации опухоли (таблица **Error! Reference source not found.**).

Таблица 23. – Средняя продолжительность жизни пациентов после оперативного лечения ГГМ с учётом локализации опухоли ( $P < 0,002$ )

Локализация опухоли	Средняя продолжит. жизни (мес.)	Летальный исход, абс. ч.	%
Полушарная слева	36 ± 0,09	77	46,1
Полушарная справа	35 ± 0,03	79	47,3
Мозолистое тело, 3 желудочек	24 ± 0,03	3	1,8
Подкорковые ядра	23 ± 0,07	4	2,4
Задняя черепная ямка	12 ± 0,09	4	2,4
Итого	26 ± 0,5	167	100

Из таблицы 23 следует, что средняя продолжительность жизни статистически достоверно уменьшается при локализации опухоли в мозолистом теле, 3 желудочке, подкорковых ядрах, задней черепной ямке.

Проанализирована средняя продолжительность жизни пациентов в ретроспективной группе ( $n=178$ ), после оперативного лечения ГГМ с учётом



тотальности удаления опухоли (таблица 24).

Таблица 24. – Средняя продолжительность жизни пациентов после оперативного лечения ГГМ с учётом тотальности удаления опухоли (P<0,002)

Радикальность удаления	Средняя продолжительность жизни (мес)	Летальный исход, абс. ч.	%
Стереотаксическая и расширенная биопсия (<50%)	16± 0,03	59	35,3
Частичное удаление (50-74%)	23 ± 0,02	52	29,2
Субтотальное удаление (75-94%)	28 ± 0,3	39	21,9
Тотальное удаление (>95%)	38 ± 0,07	17	10,2
Итого	26 ± 0,5	167	100

Из таблицы 24 видно, что средняя продолжительность жизни статистически достоверно увеличивается при увеличении объёма удалённой опухоли и достигает максимальной при тотальном удалении (38 ± 0,07 мес). При этом продолжительность жизни снижается при стереотаксической и расширенной биопсии, что вероятно связано со злокачественной природой опухоли. Проанализирована средняя продолжительность жизни пациентов в ретроспективной группе (n=178) после оперативного лечения ГГМ с учётом близости опухоли к функционально значимым зонам по шкале Sawaya (таблица 25).

Таблица 25. – Средняя продолжительность жизни пациентов после оперативного лечения ГГМ с учётом близости опухоли к функционально значимым зонам ( $P < 0,002$ )

Шкала Sawaya	Средняя продолжительность жизни (мес.)	Летальный исход, (абс. ч.)	%
Функционально значимая зона	$23 \pm 0,33$	110	65,9
Близко к функционально значимой зоне	$26,4 \pm 0,25$	48	28,7
Функционально малозначимая зона	$28,6 \pm 0,42$	9	5,4
Итого	$26 \pm 0,5$	167	100

Из таблицы 25 следует, что средняя продолжительность жизни статистически достоверно уменьшается при локализации опухоли в функционально значимой зоне ( $P < 0,05$ ).

### 3.1.1 Прогностическая роль RDW, NLR и тромбоцитов, анализ Каплана-Мейера

Средние значения показателя анизоцитоза RDW до операции были  $14,09 \pm 0,15$ . Пороговое значение для RDW, основанное на анализе ROC-кривой, составило 13,95. Средние значения для NLR и тромбоцитов были, соответственно,  $4,66 \pm 0,25$  и  $261,38 \pm 5,83 \times 10^9/\text{л}$ . Для NLR и тромбоцитов не удалось определить пороговых значений из соответствующих ROC-кривых. Поэтому пороговое значение для NLR (4.0) было выбрано на основании литературного анализа (Allen L.A. et al., 2010; Bharat B. Aggarwal et al., 2014). Для тромбоцитов было использовано значение  $400 \times 10^9/\text{л}$ , характеризующее тромбоцитоз, являющийся неблагоприятным для прогноза у онкологических больных (Harano K., et al., 2017; Li D.Y. et al., 2017).

Для оценки прогностической значимости лабораторных воспалительных маркеров были построены кривые выживаемости Каплана-Мейера,

стратифицированные высокими уровнями показателя анизоцитоза эритроцитов RDW и отношения нейтрофилов к лимфоцитам NLR (рисунки 3 и 4).

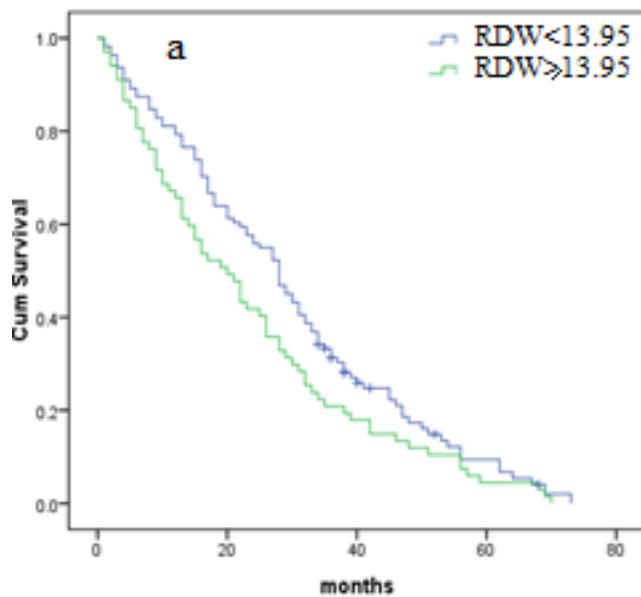


Рисунок 3. – Общая выживаемость, кривая Каплана-Мейера для (а) RDW

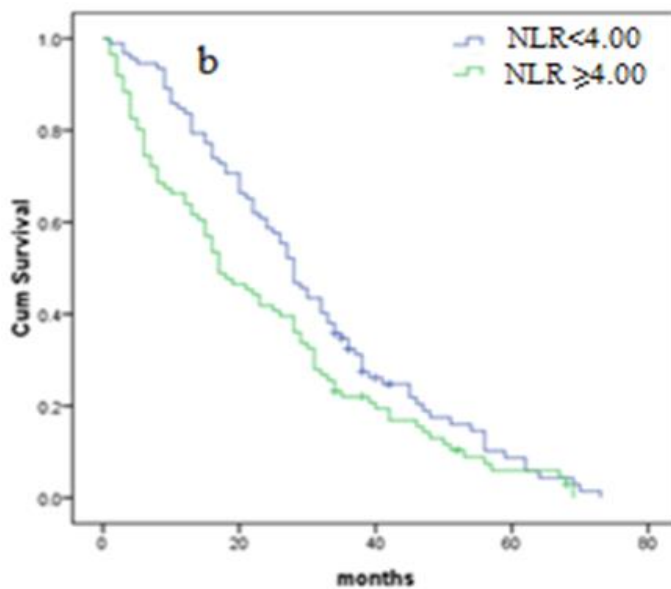


Рисунок 4. – Общая выживаемость, кривая Каплана-Мейера для (б) NLR

На рисунке 3 видно, что выживаемость пациентов с показателями  $RDW < 13.95$ , т.е. пониженным воспалительным фоном (верхний график), выше, чем у пациентов с  $RDW > 13.95$ , т.е. с повышенным воспалительным

фоном. То же самое можно проследить на рисунке 4 в отношении показателя NLR. Выживаемость пациентов выше при нормальных значениях  $NLR < 4$  (верхний график), чем у пациентов с повышенным воспалительным фоном ( $NLR > 4$ ).

У 67 (37,6%) пациентов с  $RDW \geq 13,95$  медиана общей выживаемости составила 20 месяцев, в сравнении с 28 месяцами для пациентов с  $RDW < 13,95$  ( $P < 0,026$ ) (рисунок 3). Важно отметить, что при использовании рекомендуемых пороговых значений  $RDW \geq 14,5$  не было обнаружено существенной разницы в общей выживаемости ( $P < 0,052$ ). Высокие значения  $NLR \geq 4.0$  наблюдались у 87 пациентов (48,9%). На рисунке 3б показаны кривые выживаемости для пациентов с нормальными и высокими значениями NLR.

Медиана общей выживаемости для высоких значений NLR ( $\geq 4$ ) составила 17 месяцев, а 28 месяцев – при  $NLR < 4.0$  ( $P < 0,003$ ).

Что касается тромбоцитов, предоперационный тромбоцитоз был отмечен у 6,7% пациентов и различия в общей выживаемости между группами, с тромбоцитозом и без него, не были значимыми ( $P < 0,480$ ).

Для изучения взаимосвязи между RDW, NLR и тромбоцитами, рассматриваемыми как непрерывные переменные, был применён коэффициент корреляции Спирмена. Значительная корреляция была обнаружена между RDW и NLR ( $P < 0,02$ ). В то же время между NLR и тромбоцитами такой связи не было найдено ( $P < 0,08$ ). Для оценки ассоциации гематологических параметров как категорийных переменных был применён критерий Пирсона – хи-квадрат. Примечательно, что между RDW и NLR была обнаружена значительная связь только тогда, когда пороговое значение для RDW было установлено на величине 13,95, вместо рекомендованной 14,5 ( $\chi^2 = 8,887$ ,  $P < 0,03$ ). Кроме того, была получена сильная корреляционная связь между RDW и тромбоцитами ( $\chi^2 = 4,619$ ,  $P < 0,032$ ). К тому же, наблюдалась тесная связь между NLR и тромбоцитами ( $\chi^2 = 3,669$ ,  $P < 0,055$ ).

Кроме того, существенные различия между группами были выявлены

U-тестом Манна-Уитни, когда независимой переменной был выбран NLR (NLR vs RDW,  $P < 0,001$ ; NLR vs PLT,  $P < 0,030$ ). С другой стороны, при рассмотрении тромбоцитов, как группирующей переменной, сильная ассоциация была найдена только с RDW ( $P < 0,011$ ). Как уже отмечалось значительная ассоциация была найдена при рассмотрении RDW, как группирующей переменной, при использовании порогового значения 13,95 вместо 14,5. В этом случае уровень RDW значительно коррелировал с NLR ( $P < 0,017$ ). Таким образом, все проведённые анализы продемонстрировали сильную связь между RDW и NLR.

Для рассмотрения ассоциации NLR, RDW и тромбоцитов со степенью злокачественности глиом был применён дисперсионный анализ ANOVA и Duncan's post-hoc-тест. Было показано значительное увеличение NLR у пациентов с GIV по сравнению с GI, GII или GIII ( $P < 0,043$ ). С другой стороны, когда исследуемые параметры были проанализированы как категориальные ( $\chi^2$ -тест), значительная ассоциация была получена между RDW и степенью злокачественности ( $P < 0,033$  в группах GI-IV и  $P < 0,011$  в группах LGG и HGG).

#### Клинический пример №1.

Данный пример демонстрирует плохой прогноз при неблагоприятных клинических и лабораторных маркерах воспаления.

Пациент 56 лет, поступил в июне 2015 года.

При поступлении: речевые нарушения, не адекватен, слабость в правых конечностях. Со слов родственников, ухудшение состояния в течение 2 месяцев. В неврологическом статусе: функциональная активность по шкале Карновского 50%. В сознании. Ориентированность проверить не представляется возможным из-за неадекватности и элементов сенсомоторной афазии. На вопросы отвечает односложно, невпопад, инструкции выполняет частично, за молоточком не следит. Зрачки равные, фотореакции (+). Легкая сглаженность правой носогубной складки. Язык не показывает. Повышен

тонус мышц правых конечностей. Сила мышц в правой руке 2 балла, в правой ноге 3 балла. Глубокие рефлексы выше справа. Симптом Бабинского (+) справа. Менингеальных знаков не выявлено. В позе Ромберга не стоит. Координаторные пробы не выполняет.

При поступлении ОАК: RDW: 15.3% (11.5-14.5), тромбоциты:  $407 \times 10^9/\text{л}$  (150-400), лимфоциты:  $2.25 \times 10^9/\text{л}$  (1.2-3.4), PLR: 180.9, СРБ: 6.15 мг/л (0-5). (Рисунок 5)

На рисунке 5 представлено МРТ пациента 56 лет с диагнозом: глиальное образование лобной и теменной долей слева.

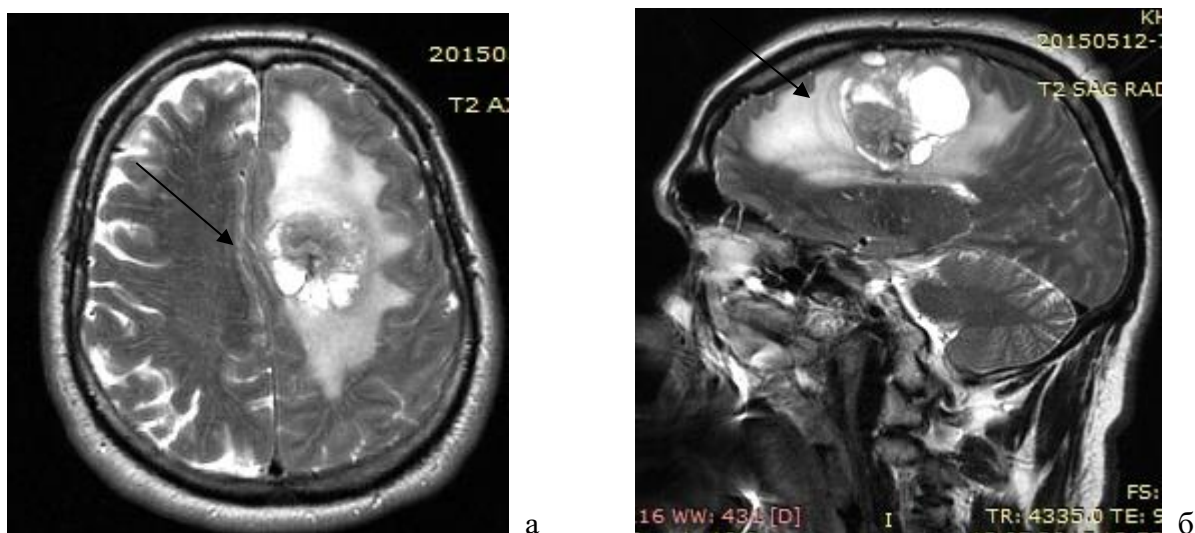


Рисунок 5 (а, б). – МРТ пациента в Т2 режиме с глиальным образованием лобной и теменной долей слева, с солидным (а) и кистозным (б) компонентом (указано стрелками), дислокацией срединных структур и выраженным перифокальным отёком

Проведена костно-пластическая трепанация левой теменно-височной области. Микрохирургическое удаление опухоли левой височной и теменной долей с использованием нейронавигационной системы. Опухоль грязно-серого цвета, местами плотная, умеренно васкуляризирована. Удалена субтотально. Размер послеоперационного ложа: 5.0x5.0x4.5 см. Интраоперационная кровопотеря 400 мл. Патоморфологическое заключение: Глиосаркома, GIV.

В послеоперационном периоде сохранялся правосторонний гемипарез. Проведён полный курс химиолучевой терапии. Смерть в марте 2016 года. Катамнез 9 месяцев.

Таким образом, в представленном клиническом примере пациент имеет неблагоприятный прогноз: быстрое развитие клинических симптомов (2 месяца), низкий KPS=50%, субтотальное удаление, высокая степень злокачественности: глиосаркома (GIV), отсутствие IDH-1<sup>R132H</sup> мутации и высокие уровни показателей воспаления: RDW, тромбоцитов, PLR, С-реактивного белка.

### Клинический пример № 2.

Пациент, 23 года, поступил в январе 2016 года. При поступлении жалобы на головокружение, шаткость при ходьбе, периодические головные боли, онемение правой половины лица, снижение слуха на правое ухо, нечёткость речи с гнусавым оттенком.

В августе 2014 года был удар по шее справа из травматического пистолета. С этого времени появилось головокружение. В ноябре онемела правая половина лица. При проведении МРТ выявлено объёмное образование правого мостомозжечкового угла. В январе 2015 года проведена радиотерапия. С ноября 2015 года выраженное снижение слуха правым ухом. В январе 2016 года остро, на фоне гипертонического криза, появилась смазанность речи, шаткость при ходьбе.

В неврологическом статусе: функциональная активность по шкале Карновского 60%. Сознание ясное. Правша. Амблиопия справа. Движения глаз с недоведением и диплопией при взгляде вправо. Лёгкий сходящийся страбизм справа. Гипестезия по правой половине лица. Лёгкая гипоакузия справа. Сглажена левая носогубная складка. Речь смазанная, гнусавая. Глоточные рефлексы (+). Глубокие рефлексы выше слева. Сила мышц и чувствительность не изменены. В позе Ромберга не стоит. Координаторные

пробы выполняет с интенцией с двух сторон. Симптом Бабинского (-). Симптом Маринеску-Радовичи (+) слева. Менингеальных знаков нет. При поступлении: ОАК: RDW: 16% (11.5-14.5), нейтрофилы  $11.58 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты:  $1.5 \times 10^9/\text{л}$ , NLR: 7.72. С-реактивный белок: 5.4 мг/л (0-5).

Представлена МРТ пациента с глиальным образованием мостомозжечкового угла справа (рисунок 6).

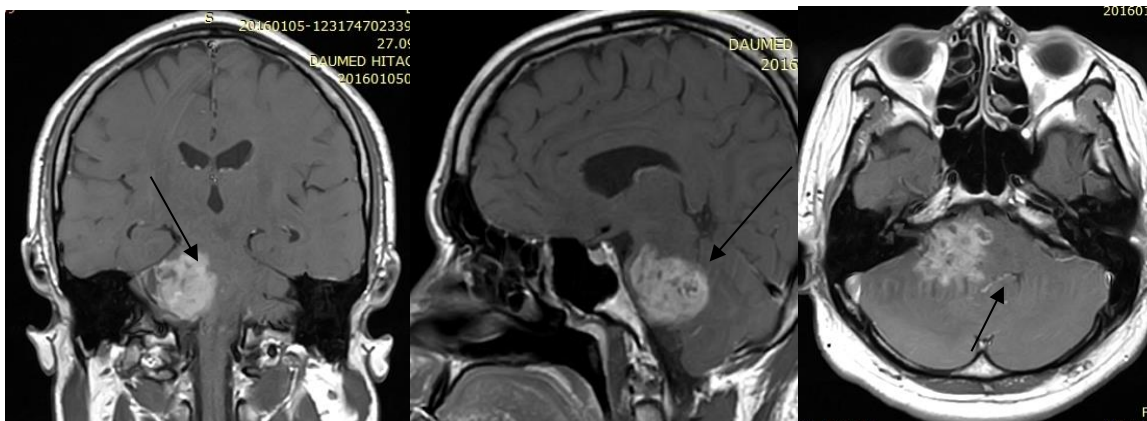


Рисунок 6 (а,б,в). – Объёмное образование правого мостомозжечкового угла, прорастающее ствол головного мозга, правую гемисферу мозжечка; 4 желудочек значительно компремирован (указано стрелками). Фронтальный (а), сагитальный (б) и аксиальный (в) срезы

Проведена резекционная трепанация. Микрохирургическое частичное удаление опухоли мозжечка справа с применением нейромониторинга. Размер послеоперационного ложа: 2.5x3.5x2.0 см. Интраоперационная кровопотеря 300 мл. Патоморфологическое заключение: Глиблостома, GIV, IDH-1 (-).

В послеоперационном периоде функциональное состояние по шкале Карновского 50%. Появился правосторонний периферический парез лицевого нерва, анакузия справа, выраженная дисметрия в правых конечностях. Адьювантная терапия не проводилась. Смерть в мае 2016 года. Катамнез 4 месяца.

Таким образом, в приведённом примере крайне неблагоприятный прогноз обусловлен преимущественно злокачественной природой опухоли



(глиобластома), расположенной в функционально значимой зоне (ствол), а также большими размерами образования и повышенными показателями воспаления в крови. Для изучения факторов, влияющих на выживаемость, применялась модель пропорциональных рисков Кокса (таблица 26).

Таблица 26. – Одномерный регрессионный анализ Кокса, факторов, влияющих на общую выживаемость

Показатели	P	Риск отношений	95% конфиденциальный интервал
Возраст <45 vs ≥45	0,001	0,452	0,329 – 0,621
Пол женщина vs мужчина	0,422	1,135	0,834 – 1,544
LGG vs HGG	0,002	1,624	1,187 – 2,223
KPS <70 vs ≥70	0,057	1,350	0,991 – 1,839
Сторона опухоли левая vs правая vs вдоль средней линии vs другое	0,474	-	-
Шкала Sawaya Функциональная значимая зона (ФЗЗ) ФЗЗ vs близко к ФЗ vs функционально мало- значимая зона	0,373	-	-
RDW <13.95 vs ≥13.95	0,074	1,328	0,973 – 1,813
NLR <4 vs ≥4	0,037	1,385	1,020 – 1,881
PLT (x10 <sup>9</sup> /л) <400 vs ≥400	0,167	1,522	0,839 – 2,759

Примечание: LGG - доброкачественные опухоли, HGG - злокачественные опухоли, KPS - функциональная шкала Карновского, RDW - показатель анизоцитоза эритроцитов, NLR - отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLT – тромбоциты

Из таблицы 26 видно, что при проведении однофакторного дисперсионного анализа обнаруживается связь с прогнозом для следующих параметров: возраст ≥45 лет (отношение рисков, HR 0,452, 95%

доверительный интервал, 95% ДИ 0,329-0,621;  $P < 0,001$ ), высокая степень злокачественности опухоли (HR 1,624, 95% ДИ 1,187-2,223,  $P < 0,002$ ) и  $NLR \geq 4$  (HR 1,385, 95% CI 1,020-1,881,  $P < 0,037$ ) (таблица **Error! Reference source not found.**).

Также была найдена тесная связь с прогнозом для KPS (HR 1,350, 95% CI 0,991-1,839,  $P < 0,057$ ). Кроме того, имелась тенденция к плохому прогнозу для  $RDW \geq 13,95$  ( $P < 0,074$ ).

Для оценки независимых переменных, влияющих на общую выживаемость, был проведён многомерный анализ (таблица 27).

Таблица 27. – Многомерный регрессионный анализ Кокса факторов, влияющих на общую выживаемость

Переменные	P	Риск отношений	95% конфиденциальный интервал
Возраст <45 vs $\geq 45$	0,001	0,423	0,272 - 0,658
Гистология LGG vs HGG	0,033	0,625	0,406 - 0,962
KPS <70 vs $\geq 70$	0,003	1,906	1,244 - 2,921

При проведении многофакторного анализа (таблица 27) были определены независимые прогностические факторы: возраст (HR 0,423, 95% ДИ 0,272-0,658,  $P < 0,001$ ), степень злокачественности опухоли (HR 0,625, 95% CI 0,406-0,962,  $P < 0,033$ ) и KPS (HR 1,906, 95% CI 1,244-2,921,  $P < 0,003$ ).

### Резюме

Проведен анализ ассоциации маркеров воспаления со степенью злокачественности опухоли и прогнозом у больных с глиомами головного мозга различной степени злокачественности.

Исследовались следующие маркеры воспаления: показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW), отношение нейтрофилов к лимфоцитам

(NLR) и тромбоциты (PLT).

Получены значимые ассоциации уровней отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW) со степенью злокачественности глиом. Применение регрессионного анализа позволило определить факторы прогноза: одномерный анализ показал связь с худшим прогнозом следующих параметров: возраст  $\geq 45$  лет ( $P < 0,000$ ), высокая степень злокачественности опухоли ( $P < 0,002$ ) и отношение нейтрофилов к лимфоцитам  $(NLR) \geq 4$  -  $P < 0,037$ . Кроме того, близкая тенденция была выявлена для показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW) -  $P < 0,074$ . Многофакторный анализ определил независимые факторы прогноза: возраст ( $P < 0,000$ ), степень злокачественности опухоли ( $P < 0,033$ ) и функциональный статус Карновского (KPS) ( $P < 0,003$ ). Изучены ассоциации медианы выживаемости с уровнями этих лабораторных маркеров воспаления при глиомах различной степени злокачественности. Установлена высокая прогностическая ценность лабораторных маркеров воспаления – RDW и NLR.

## ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

### 4.1 Клиническая синдромология головной боли при глиомах головного мозга

Проведен анализ ассоциации головной боли с предоперационным уровнем С-реактивного белка (СРБ), отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), анизоцитоза эритроцитов (RDW) и тромбоцитов (PLT) у пациентов с ГГМ. Кроме того, проанализирован вклад в проявление головной боли таких клинических параметров, как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), близость опухоли к функционально значимым зонам, определяемым по шкале Sawaya, функциональный статус по шкале Карновского (KPS), дислокация срединных структур головного мозга и степень злокачественности опухоли.

В исследование включено 148 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст 43,8 года), в том числе 88 мужчин (от 18 до 64 лет, средний возраст 41,9 год) и 60 женщин (от 19 до 69 лет, средний возраст 46,7 лет). Статистически значимого различия по возрасту между мужчинами и женщинами не выявлено ( $P=0,05$ ). Слабо значимая ассоциация с полом обнаружена по двум параметрам – артериальной гипертензии и отношению NLR. У мужчин артериальная гипертензия встречалась в 23 случаях (26%), тогда как у женщин – в 29 случаях (48%) ( $P=0,01$ ). У мужчин медиана NLR составила 2,17 (квартили: 1,48 и 3,5), у женщин – 3,21 ( $P=0,03$ ; критерий Манна-Уитни). Эти результаты позволяют рассматривать исследуемую группу без различения по полу.

На рисунке 7 проанализирована однородность выборки пациентов для анализа головной боли.

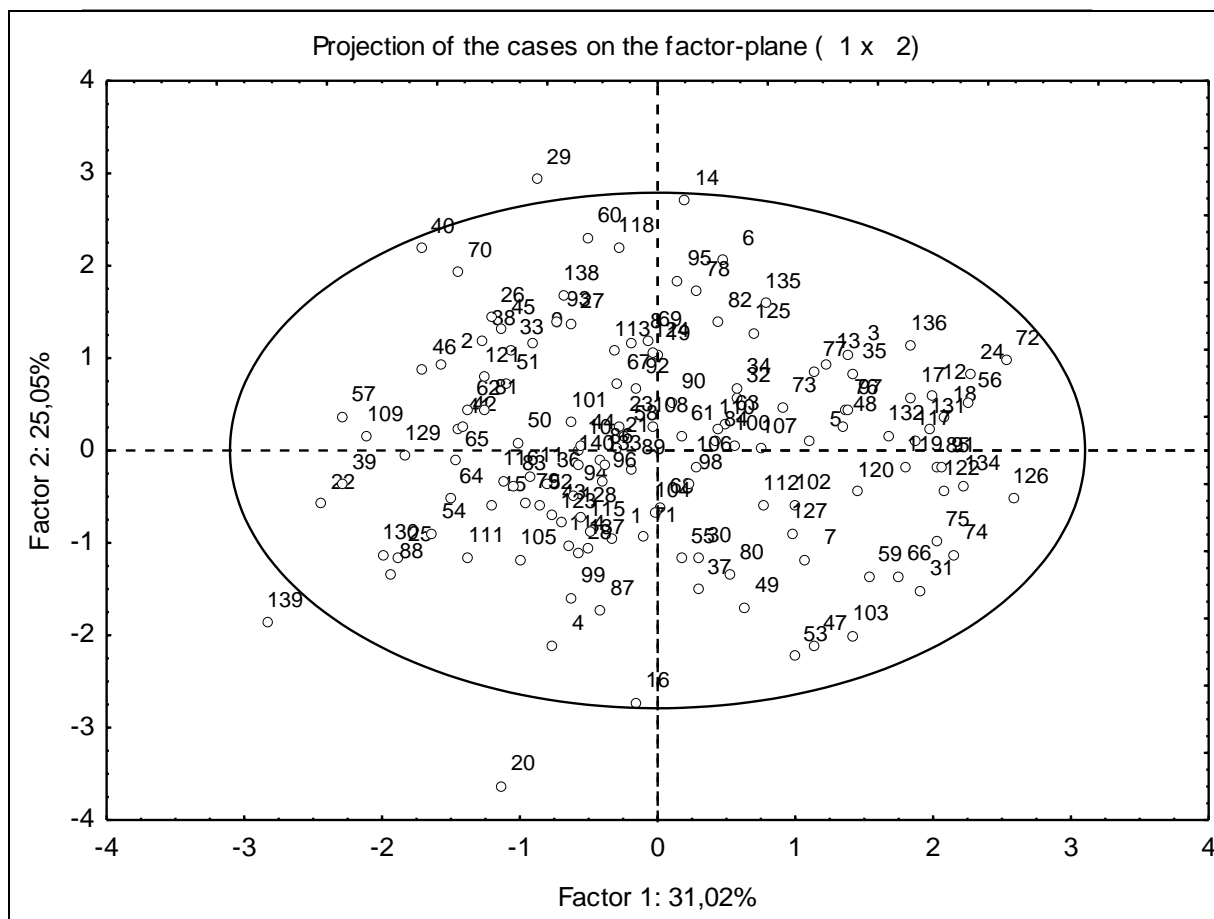


Рисунок 7. – Выборка пациентов с головной болью при глиомах головного мозга (цифрами у точек указаны номера пациентов по базе данных)

Из рисунка 7 видно, что выборка достаточно однородная и отсутствуют выбросы или резко выделяющиеся наблюдения.

В проспективной группе по изучению головной боли были диагностированы доброкачественные опухоли (GII): диффузные астроцитомы (16), олигодендроглиомы (18). Группа GIII насчитывала 48 больных и включала следующие гистологические варианты: анапластические олигодендроглиомы (30), анапластические астроцитомы (16) и анапластические ганглиоглиомы (2). Среди самых агрессивных глиом (GIV) было 62 наблюдения с глиобластомами и 4 – с глиосаркомами.

В группе с головной болью была рассмотрена частота, форма и выраженность головной боли в зависимости от пола, возраста, степени злокачественности при глиальных опухолях головного мозга. Было сформировано две подгруппы: 1 (основная) – 75 наблюдений, где в структуре

неврологических проявлений имелась головная боль; 2 (контрольная) – 73 наблюдения без головной боли.

Было рассмотрено распределение наблюдений с предоперационной головной болью по полу, возрасту и степени злокачественности образований у пациентов с глиомами головного мозга (таблица 28).

Таблица 28. – Распределение наблюдений с предоперационной головной болью по полу, возрасту и степени злокачественности (n=75, основная группа), P <0.05

Возраст (годы)	Мужчины (GII)	Мужчины (GIII-IV)	Женщины (GII)	Женщины (GIII-IV)	Всего (Абс. ч., %)
18-19	-	-	-	1	1 (1,3)
20-29	2	4	2	3	11 (14,7)
30-39	2	8	1	4	15 (20)
40-49	-	5	2	3	10 (13,3)
50-59	4	10	2	12	28 (37,3)
60-69	-	6	-	4	10 (13,3)
Итого	8	33	7	27	75 (100)

Из таблицы 28 следует, что наблюдения с головными болями встречались достоверно чаще в возрасте 50-59 лет (37,3%). Как видно из полученных результатов, головная боль чаще была у мужчин и встречалась при доброкачественных опухолях в 20% наблюдений, а при злокачественных в 80% случаев.

Также распределение наблюдений по полу, возрасту, степени злокачественности опухоли было рассмотрено в группе без головной боли, полученной методом случайной выборки, n = 73 (таблица 29).

Таблица 29. – Распределение наблюдений без головной боли по полу, возрасту и степени злокачественности (n=73, контрольная группа), P<0,04

Возраст (годы)	Мужчины (GII)	Мужчины (GIII-GIV)	Женщины (GII)	Женщины (GIII-GIV)	Всего (Абс. ч., %)
18-19	-	-	-	-	-
20-29	3	7	3	6	19 (26)
30-39	3	10	3	4	20 (27,4)
40-49	2	8	2	1	13 (17,8)
50-59	2	5	1	3	11 (15,1)
60-69	-	7	-	3	10 (13,7)
Итого	10	37	9	17	73 (100)

Результаты, представленные в таблице 29, показывают, что в контрольной группе частота встречаемости наблюдений без головной боли была выше в возрастной группе от 20 до 39 лет и среди мужчин со злокачественными образованиями.

В таблице 30 проведён анализ неврологических симптомов перед оперативным лечением в подгруппах с головной болью и без головной боли (n=148).

Таблица 30. – Распределение общемозговой и очаговой симптоматики в подгруппах с головной болью и без головной боли

Неврологические симптомы	Подгр. 1 (Абс. ч., %)	Подгр. 2 (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
1	2	3	4
Головная боль	75 (100)	-	75 (100)
Другие общемозговые симптомы	21 (60)	14 (40)	35 (23,6)
Афазия	14 (53,8)	12 (36,2)	26 (17,6)
Апрактоагностический синдром	9 (45)	11 (55)	20 (15,6)
Когнитивные нарушения	25 (54,3)	21 (45,7)	46 (31,1)
Двигательные нарушения	32 (53,3)	28 (46,7)	60 (40,5)
Нарушение статики и координации	39 (51,3)	37 (48,7)	76 (51,4)
Нарушение остроты зрения	22 (52,4)	20 (47,6)	42 (28,4)

1	2	3	4
Гемианопсия	22 (47,8)	24 (52,2)	46 (31,1)
Нарушение функций 3, 4, 6 нервов	18 (56,3)	14 (43,7)	32 (21,6)
Нарушение функции 7 нерва	20 (54,1)	17 (45,9)	37 (25)
Нарушения функции 8 нерва	14 (56)	11 (44)	25 (16,9)
Бульбарные и псевдобульбарные нарушения	13 (59,1)	10 (40,9)	23 (15,5)
Менингеальный синдром	14 (56)	11 (44)	25 (16,9)

При анализе распределений наблюдений, представленных в таблице **Error! Reference source not found.**, можно отметить, что в подгруппе с головной болью частота наблюдений с общемозговыми и очаговыми симптомами, а также с нарушениями высших корковых функций, была несколько выше, чем в подгруппе без головной боли ( $P < 0,054$ ).

В таблице 31 проведён анализ функционального состояния пациентов в предоперационном периоде (шкала Карновского) в зависимости от наличия головной боли ( $n=148$ ).

Таблица 31. – Распределение наблюдений по функциональному статусу Карновского (KPS) в группах пациентов с головной болью (основная группа) и без головной боли (контрольная группа)

Группа	Основная (Абс.ч., %)	Контрольная (Абс.ч., %)	Всего (Абс.ч., %)
KPS 50-60 %	28 (37)	12 (16)	40 (27)
KPS 70-80 %	47 (63)	61 (84)	108 (73)
Итого	75	73	148 (100)

Анализ таблицы 31 показывает, что в основной группе (с головной болью) статистически достоверно преобладал низкий (37%) функциональный статус по шкале Карновского по сравнению с контрольной (16%) ( $P < 0,004$ ).

В таблице 32 проведён анализ неврологических симптомов перед оперативным лечением в зависимости от локализации опухоли ( $n=148$ ).



Таблица 32. – Распределение наблюдений с общемозговой и очаговой симптоматикой в зависимости от локализации опухоли

Неврологические симптомы	Левое полушарие	Правое полушарие	Мозолистое тело, 3 желудочек	Подкорковые ганглии	Задняя череп. ямка	Всего (Абс. ч, %)
Головная боль	31	33	3	4	4	75 (51)
Головокружение	12	10	4	3	4	33 (22)
Другие общемозговые симптомы	12	11	4	4	4	35 (24)
Афазия	24	2	-	-	-	26 (18)
Апрактоагностический синдром	9	5	4	2	-	20 (14)
Когнитивные нарушения	18	20	4	3	1	46 (31)
Двигательные нарушения	25	23	4	4	4	60 (41)
Нарушение статики и координации	29	35	4	4	4	76 (52)
Нарушение остроты зрения	14	16	4	4	4	42 (28)
Гемианопсия	18	20	4	4	-	46 (31)
Нарушение функции 3, 4, 6 нервов	13	11	3	2	3	32 (22)
Нарушение функции 7 нерва	15	12	2	2	4	37 (25)
Нарушения функции 8 нерва	9	7	2	3	4	25 (17)
Бульбарные и псевдобульбарные нарушения	4	6	4	4	4	23 (16)
Менингеальный синдром	5	3	7	3	7	25 (17)

Как видно из таблицы 32, при левополушарной локализации опухоли характерна высокая частота встречаемости наблюдений с афазией (92%). Наиболее часто встречающимися неврологическими симптомами также были нарушения статики и координации, двигательные и когнитивные расстройства без заметного тяготения к определённому полушарию.

В таблице 33 проведён анализ частоты встречаемости неврологических симптомов перед оперативным лечением в зависимости от степени злокачественности опухоли (n=148).

Таблица 33. – Распределение наблюдений с общемозговой и очаговой симптоматики в зависимости от степени злокачественности опухоли

Неврологические симптомы	GII	GIII	GIV	Всего (Абс. ч., %)
Головная боль	19	29	37	75 (50,8)
Головокружение	6	12	15	33 (22)
Другие общемозговые симптомы	2	10	23	35 (24)
Афазия	7	8	11	26 (18)
Апрактоагностический синдром	1	8	11	20 (14)
Когнитивные нарушения	3	15	28	46 (31)
Двигательные нарушения	14	22	24	60 (41)
Нарушение статики и координации	14	30	32	76 (52)
Нарушение остроты зрения	6	14	22	42 (28)
Гемипарез	13	16	17	46 (31)
Нарушение функции 3, 4, 6 нервов	4	13	15	32 (22)
Нарушение функции 7 нерва	6	14	17	37 (25)
Нарушения функции 8 нерва	2	9	14	25 (17)
Бульбарные и псевдобульбарные нарушения	-	8	15	23 (16)
Менингеальный синдром	-	10	15	25 (17)
Итого	-	-	-	148 (100)

Анализ данных таблицы 33 показал, что частота встречаемости неврологических симптомов увеличивалась при нарастании малигнизации (GII, GIII, GIV) и эта разница была наиболее выражена для головной боли (25%-39%-49%), общемозговых симптомов (6%-29%-65%), когнитивных нарушений (7%-33%-80%), остроты зрения (14%-33%-73%), бульбарных/псевдобульбарных нарушений (0-35%-65%).

Длительность головной боли при глиомах разной степени злокачественности (n = 75) проанализирована в таблице 34.

Таблица 34. – Длительность головной боли у пациентов с ГГМ в предоперационном периоде

Степень злокач-сти	1 Мес	2 – 3 мес	4 – 6 мес	7 – 12 Мес	24 – 36 мес	Всего (Абс. ч. %)
GI	-	3	3	5	4	15 (20)
GII	-	11	3	3	5	22 (29)
GIII	12	15	5	3	3	38 (51)
Итого	12	29	11	11	12	75 (100)

Из таблицы 34 следует, что головные боли, появившиеся примерно за месяц (по данным анамнеза) до установления диагноза, встречались только при глиобластомах (100%) и не были характерны для доброкачественных глиом. Эти, впервые появившиеся головные боли, особенно хорошо кодируются в соответствии с МКГБ-3 как опухоль-ассоциированные, независимо от их формы. У пациентов с глиомами GII и GIII степеней злокачественности наиболее часто встречались наблюдения с головной болью длительностью 2-3 месяца – 89,7%. Около 70% пациентов с головной болью длительностью более 24 месяцев отметили изменение характера своей головной боли.

Для оценки встречаемости головной боли у пациентов основной группы (n=75) было выделено 3 градации частоты головной боли: редкие, частые и хронические. Редкие боли длились менее 1 дня в месяц, частые до 15 дней в месяц и хронические от 15 и более дней в месяц. Была рассмотрена частота появления предоперационной головной боли (таблица 35).

Таблица 35. – Частота предоперационной головной боли у пациентов с опухолями разной степени злокачественности

Степень злокачественности	Редкие (Абс .ч., %)	Частые (Абс .ч., %)	Хронические (Абс .ч., %)	Всего (Абс .ч., %)
GI	11 (40,7)	4 (12,5)	-	15 (20)
GII	9 (33,3)	7 (21,9)	6 (37,5)	22 (29)
GIII	7 (26)	21 (65,6)	10 (62,5)	38 (51)
Итого	27	32	16	75 (100)

Согласно результатам, представленным в таблице 35, редкие головные боли более характерны для доброкачественных глиом (40,7%), частые головные боли для злокачественных глиом GIII и GIV (87,6%) и хронические головные боли преобладали в наблюдениях с глиобластомами (62,5%).

Для оценки степени выраженности предоперационной головной боли у пациентов с глиомами головного мозга, в зависимости от степени злокачественности опухоли, применялась оценочная шкала ВАШ (таблица 36).

Таблица 36. – Выраженность предоперационной головной боли в зависимости от степени злокачественности глиом головного мозга

Шкала ВАШ	GII (Абс. ч., %)	GIII (Абс. ч., %)	GIV (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
Незначительная боль (1-3 балла)	9 (60)	7 (31,8)	4 (10,5)	20 (26,7)
Умеренная боль (4-6 баллов)	5 (33,3)	9 (40,9)	11 (28,9)	25 (33,3)
Выраженная боль (7-9 баллов)	1 (6,7)	5 (22,7)	18 (47,4)	24 (32)
Невыносимая боль (10 баллов)	-	1 (4,5)	5 (13,2)	6 (8)
Итого	15	22	38	75 (100)

На основании приведенных данных таблицы 36 установлено, что среди доброкачественных глиом чаще встречались наблюдения с незначительными головными болями (60%). Умеренно выраженные боли преобладали при злокачественных глиомах GIII и GIV, а выраженные и невыносимые головные боли были характерны преимущественно для глиобластом GIV (60,5%).

В 41,4% наблюдениях опухоль занимала одну долю, в 33,3% наблюдений – две доли и в 7,2% наблюдений распространялась на три доли.

Проанализирована локализация дооперационной головной боли и её связь с локализацией глиом головного мозга (таблица 37).

Таблица 37. – Локализация предоперационной головной боли в зависимости от локализации опухоли

Локализация головной боли	Полу-шарная слева	Полу-шарная справа	Мозолистое тело, III желудочек	Подкорковые ядра	Задняя черепная ямка	Всего (Абс. ч., %)
Лобная область						
Двусторонняя	2	4	1	-	-	7 (9)
Слева	4	1	-	-	-	5 (7)
Справа	-	6	-	-	-	6 (8)
Височная область						
Двусторонняя	3	4	-	-	-	7 (9)
Слева	6	-	-	-	-	6 (8)
Справа	-	7	-	-	-	7 (9)
Теменная область						
Двусторонняя	-	-	1	1	-	2 (3)
Слева	5	1	-	-	-	6 (8)
Справа	-	5	-	-	-	5 (7)
Затылочная область						
С двух сторон	1	-	-	1	3	5 (7)
Слева	2	-	-	-	-	2 (3)
Справа	-	1	-	-	-	1 (1)
Стык областей						
С двух сторон	-	-	-	-	-	-
Слева	4	-	-	-	-	4 (5)
Справа	-	3	-	-	-	3 (4)
Распространённая	3	2	1	2	1	9 (12)
Итого	30	34	3	4	4	75 (100)

Примечание: К опухолям задней черепной ямки мы отнесли опухоли четвертого желудочка, ствола головного мозга, мозжечка

Из таблицы 37 следует, что односторонняя головная боль в 70-71% наблюдений совпадала со стороной локализации опухоли. Если глиальная опухоль была в мозолистом теле, третьем желудочке, подкорковых ганглиях и задней черепной ямке, то головная боль была зачастую двусторонней.

Проведён анализ форм головной боли при доброкачественных (LGG) и

злокачественных (HGG) ГГМ (международная классификация головных болей (ICHD-III) 2013 года (таблица 38).

Таблица 38. – Формы предоперационной головной боли при доброкачественных и злокачественных ГГМ

Формы головной боли	LGG (Абс. ч., %)	HGG (Абс. ч., %)
Мигреноподобная головная боль	2 (13,3)	22 (36,7)
Головная боль, аналогичная головной боли напряжения	5 (33,3)	7 (11,7)
Головная боль, связанная с внутримозговой опухолью-ассоциированная боль	4 (26,7)	11 (18,3)
Гипертензионная головная боль	2 (13,3)	15 (25)
Другие вторичные головные боли	2 (13,3)	5 (8,3)
Итого	15	60 (100)

Из таблицы 38 видно, что в наблюдениях доброкачественных глиом преобладали головные боли, аналогичные головным болям напряжения (33,3%), по локализации эти боли совпадали с локализацией опухоли только в половине случаев. Головные боли, связанные с внутримозговой опухолью-ассоциированные головные боли) выявлены в 27% и их локализация совпадала с локализацией опухоли примерно в 80 % случаев. Для злокачественных глиом, статистически достоверно ( $p < 0,05$ ), характерными были мигреноподобные (37%) и гипертензионные (25%) головные боли. При этом «классическая», гипертензионная головная боль встретилась в 23% наблюдений, что близко к литературным данным – 17% (Forsyth P.A. et Posner J.V., 1993). Проведён анализ встречаемости различных форм головной боли с локализацией опухолей (таблица 39).

Таблица 39. – Распределение наблюдений с различной локализацией опухоли и формами головной боли

Форма головной боли	Полу-шарная слева	Полу-шарная справа	Мозолистое тело, III желуд.	Подкорковые гангл.	Задн черепная ямка	Всего (Абс. ч. %)
Мигренеподобная головная боль	9	12	-	2	1	24 (32)
Боль, аналогичная головной боли напряжения	5	6	1	-	-	12 (16)
Головная боль, связанная с внутричерепной неоплазмой	7	8	-	-	-	15 (20)
Гипертензионная головная боль	4	6	2	2	3	17 (23)
Другие вторичные головные боли	5	2	-	-	-	7 (9)
Итого	30	34	3	4	4	75 (100)

Примечание: К опухолям задней черепной ямки отнесены опухоли IV желудочка, ствола, мозжечка

На основании полученных данных таблицы 39 можно отметить, что при локализации опухоли в мозолистом теле, третьем желудочке, подкорковых ганглиях или задней черепной ямке чаще встречались наблюдения с мигренеподобной (27%) и гипертензионной (64%) головной болью. При полушарной локализации опухоли чаще встречались наблюдения с мигренеподобной головной болью (33%), и головные боли, связанные с внутричерепной неоплазмой (опухоль-ассоциированные боли) – 23%. Реже встречались головные боли аналогичные головным болям напряжения (17%) и гипертензионные головные боли (16%).

#### 4.2 Корреляционный анализ связи головной боли с уровнем С-реактивного белка и отношения нейтрофилов к лимфоцитам при глиомах головного мозга

При изучении группы пациентов с головной болью был проведён анализ распределения количественных параметров, который показал, что распределения показателей «возраст» и «индекс массы тела» (ИМТ) симметричны и близки к нормальному, в то время как остальные четыре показателя (С-реактивный белок – СРБ, отношение нейтрофилов к лимфоцитам – NLR, показатель анизоцитоза эритроцитов – RDW и тромбоциты – PLT) имеют распределения с положительной асимметрией. Поэтому для использования их в дискриминантном анализе и в анализе главных компонент показатели были симметризованы с помощью логарифмирования (pСРБ, pNLR, pRDW и pPLT). Соответственно, для возраста и ИМТ указаны среднее и стандартное отклонение, для остальных показателей - медиана и квартили. Для проверки однородности выборки был проведён анализ главных компонент (ГК) по количественным симметричным показателям (возраст, ИМТ, pPLT, pСРБ, pRDW и pNLR). Первая главная компонента вобрала в себя 28% всей информации, вторая – 18%, третья – 16%, что говорит о достаточной информативности всех показателей. Рассмотрение всей выборки в проекции на плоскость первых двух главных компонент показывает, что выборка достаточно однородна и отсутствуют выбросы или резко выделяющиеся наблюдения.

Анализ парных ассоциаций между головной болью и количественными показателями проводился с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (таблица 40).

Полученные результаты, представленные в таблице **Error! Reference source not found.**, показывают, что имеется статистически значимая разница между двумя группами пациентов, с головной болью и без головной боли, для СРБ (P=0,002) и NLR (P=0,003).



Таблица 40. – Связь количественных показателей\* с головной болью

Показатель	Отсутствие головной боли	Наличие головной боли	P
Возраст	41,6; 13,0	46,0; 13,6	0,07
ИМТ	27,6; 4,9	26,9; 4,9	0,40
PLT	224; (195; 265)	231; (196; 285)	0,58
СРБ	1,13; (0,59; 2,42)	2,24; (1,24; 7,62)	0,002
RDW	12,7; (12,1; 13,4)	13,2; (12,5; 13,8)	0,03
NLR	2,05; (1,42; 3,15)	3,22; (2,02; 4,78)	0,003

Примечание: \* –Для тромбоцитов, СРБ, RDW и NLR использованы логарифмированные показатели, но в таблице приведены исходные значения (медиана и квантили)

### Клинический пример № 3.

Данный пример демонстрирует плохой прогноз при неблагоприятных клинических маркерах, в т.ч. головной боли, а также воспалительных параметров в крови при глиосаркоме.

Мужчина, 1951 г.р., поступил в январе 2016 года с жалобами на слабость и онемение в левых конечностях, головокружение, нарушение координации. Постоянные, выраженные, распространённые распирающие/пульсирующие головные боли, периодически с тошнотой.

Умеренно выраженные, редкие головные боли были в течение последних трёх лет, участились летом 2015 года, усилились с ноября 2015 года. В это же время появилось онемение и слабость в левых конечностях, ходил с опорой на трость. С декабря самостоятельно перестал ходить. Артериальное давление начало поднимается с декабря 2015 года до 160/90 мм.рт.ст.. Периодически принимает энап по 5 мг в сутки. В течение ряда лет поперхивание. В анамнезе артроз локтевых суставов.

Неврологический статус: мышление замедленное, на вопросы отвечает после неоднократных повторений. Память, внимание, критичность оценки своего состояния заметно снижены. Ориентирован полностью. Счёт затруднён. Правша. Функциональная активность по шкале Карновского 50%. Глазные щели, зрачки равные (4 мм). Фотореакции живые. Движения глаз в

полном объёме, диплопии и нистагма нет. Слабость конвергенции с двух сторон. Выраженная амблиопия с двух сторон. Гипестезия по левой половине лица. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глоточные рефлексы не снижены. Пониженного питания. Мочеиспускание не контролирует. Сгибательная контрактура в локтевых суставах: локтевые суставы разгибает на 150 градусов). Тонус мышц повышен до 1+ балла по шкале Ашворт. Глубокие рефлексы диффузно оживлены с расширением рефлексогенных зон, без чёткой разницы сторон. Сила мышц правых конечностей снижена до 4.5 баллов, в левой руке до 3 б (преимущественно в проксимальных отделах), в левой ноге до 4 б. Лёгкая гиперестезия в левых конечностях. Координаторные пробы (пальценосовую, коленно-пяточную) выполняет с дисметрией с двух сторон, хуже слева. Менингеальных знаков не выявлено. Симптом Маринеску-Радовичи положительный с двух сторон. Симптом Бабинского положительный слева.

Обследования: ОАК: RDW: 14.8 % (11.5-14.5), Л:  $11.71 \times 10^9/\text{л}$  (4.5-11), тромбоциты:  $467 \times 10^9/\text{л}$  (150-400), лимф:  $1.65 \times 10^9/\text{л}$  (1.2-3.4), нейтр:  $8.99 \times 10^9/\text{л}$  (1.5-7), NLR: 5.4, PLR: 283. СРБ: 12.4 (0-5), альб: 40.7 г/л (35-52), САR: 0.3.

Представлено глиальное образование мозолистого тела, прорастающего в теменную долю справа (рисунок 8).

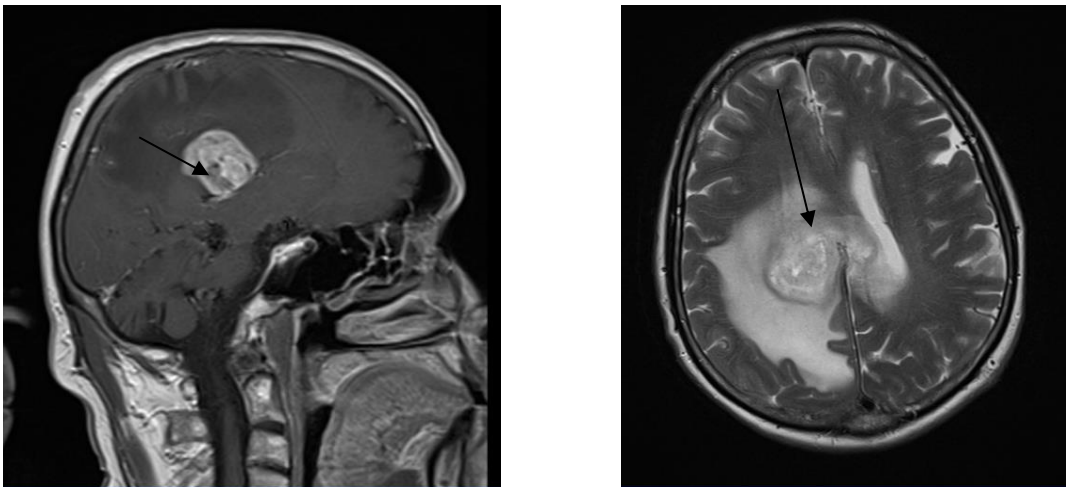


Рисунок 8. – Объёмное образование (указано стрелками) мозолистого тела, прорастающее правую теменную долю. Сагитальная проекция в T1 режиме (а) и аксиальная проекция в T2 режиме (б)

Клинический диагноз: Образование мозолистого тела, прорастающее правую теменную долю в стадии клинической декомпенсации. Тетрапарез, умеренно выраженный гемипарез слева и лёгкий гемипарез справа. Атаксия. Психоорганический синдром.

Операция: «Костно-пластическая трепанация правой теменной области. Микрохирургическое, частичное удаление глиомы правой теменной доли головного мозга с применением интраоперационной навигационной системы». Опухоль, прорастающую частично в мозолистое тело решено было оставить. Патоморфологическое заключение: Глиосаркома GIV, IDH-1 (-).

В послеоперационном периоде общемозговая симптоматика регрессировала, левосторонний гемипарез сохраняется. Пациент прошёл 1 курс химиотерапии темодалом. Смерть через 3 месяца.

В представленном клиническом примере прогноз крайне неблагоприятный: глиосаркома, IDH-1 (-), расположенная в функционально значимой зоне, частичное удаление, KPS=50%, гипертензионные головные боли, не проведен курс адьювантной терапии, увеличение нескольких воспалительных показателей в крови: RDW, лейкоциты, тромбоциты, NLR, PLR, СРБ и САR.

Связь СРБ и NLR с наличием головной боли хорошо прослеживается с помощью диаграмм Тьюки (рисунки 11, 12). Кроме того, как видно из рисунков, в группе больных с головной болью оба показателя имеют большую вариабельность распределения, чем в группе больных без головной боли. При этом вариабельность распределения СРБ (рисунок 11) выше, чем в случае NLR (рисунок 12).

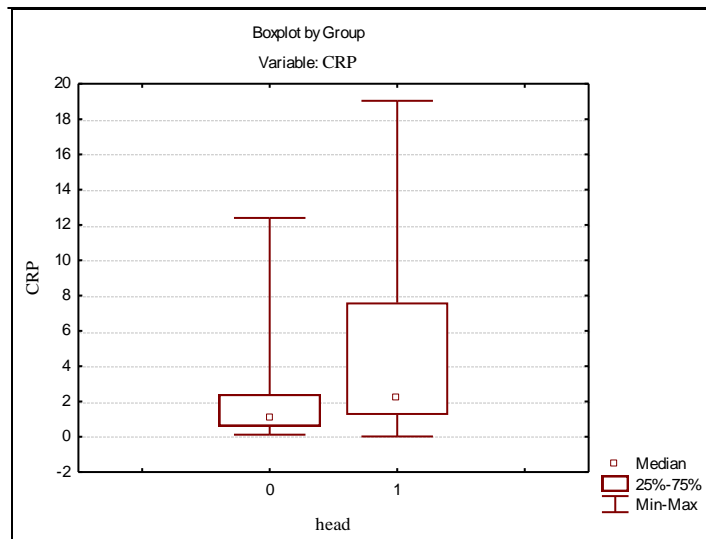


Рисунок 11. – Диаграмма Тьюки, показывающая распределение СРБ в группах пациентов без головной боли (0) и с головной болью (1)

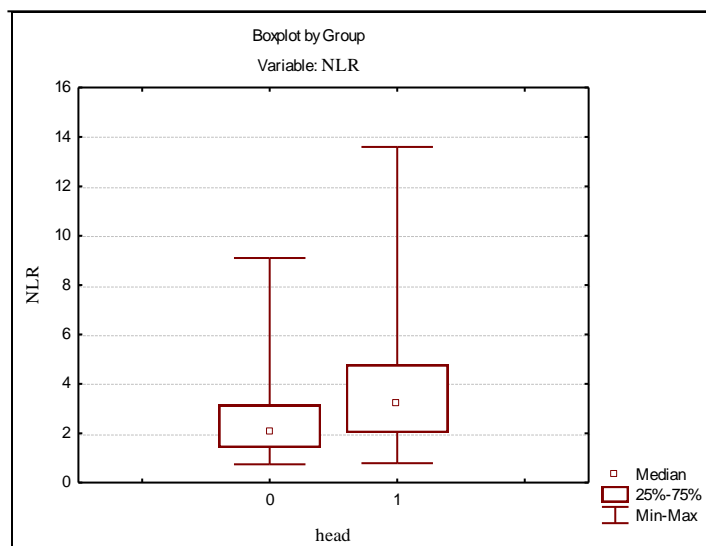


Рисунок 12. – Диаграмма Тьюки, показывающая распределение NLR в группах пациентов без головной боли (0) и с головной болью (1)

Для проведения анализа ассоциации головной боли с качественными показателями были построены таблицы сопряжённости с применением точного критерия Фишера (в бинарном случае) или критерия хи-квадрат (для показателя G). Результаты анализа приведены в таблице .

Таблица 41. – Связь качественных показателей с головной болью

Показатель	Отсутствие головной боли (Абс. ч., %)	Наличие головной боли (Абс. ч., %)	P
СРБ ≥ 5 < 5	4 (14,3%) 69 (57,5%)	24 (85,7%) 51 (42,5%)	<0,0001
RDW <14 ≥14	62 (50,4%) 11 (44%)	61 (49,6%) 14 (56%)	0,64
NLR <4 ≥4	61 (53%) 12 (36,4%)	54 (47%) 21 (63,6%)	0,10
АГ Есть Нет	25 (40,1%) 48 (55,2%)	36 (59,9%) 39 (44,8%)	0,15
Дислокация Есть Нет	25 (41,7%) 48 (54,5%)	35 (58,3%) 40 (45,5%)	0,11
Функционально значимая зона (ФЗЗ) и/или близко к ФЗЗ Функционально мало значимая зона	32 (39,5%) 41 (61%)	49 (60,5%) 26 (39%)	0,006
KPS <70 ≥70	12 (30%) 61 (57%)	28 (70%) 47 (43%)	0,004
GII GIII GIV	9 (37,5%) 26 (54,2%) 28 (42,4%)	15 (62,5%) 22 (45,8%) 38 (57,6%)	0,11

Из таблицы 41 видно, что статистически достоверна корреляция головной боли с повышенной концентрацией СРБ > 5 мг/л ( $P < 0,0001$ ), локализацией опухоли, определяемой по шкале Sawaya ( $P = 0,006$ ), и функциональным статусом Карновского ( $P = 0,004$ ). К тому же имелась тенденция к увеличению частоты встречаемости наблюдений с головной болью при повышенном уровне RDW (56%) и NLR (63,6%), а также при

артериальной гипертензии (59,9%), дислокации срединных структур головного мозга (58,3%) и GIV степени злокачественности (57,6%).

На момент постановки диагноза 40 пациентов (53%) с головной болью имели  $KPS < 70$ , т.е. нуждались в посторонней помощи. Большинство опухолей (63,3%) были расположены в функционально значимых и близких к ним зонах головного мозга (речевой центр, двигательная зона, зрительный центр и т.д.).

На следующем этапе был осуществлён поиск ассоциации головной боли с совокупным набором показателей. Для этого был выполнен пошаговый дискриминантный анализ с использованием логарифмированных значений  $pCPB$ ,  $pNLR$ ,  $pRDW$  и  $pPLT$ . Дискриминантный анализ по набору только количественных показателей дал статистически значимую дискриминацию ( $P=0,008$ ) при невысокой вероятности правильной классификации 61,7%. Пошаговое исключение наименее информативных оставило два показателя,  $pCPB$  и  $pNLR$  ( $P=0,001$ ), с вероятностью правильной классификации 65,6%. В таблице 42 приведены результаты анализа: представлены коэффициенты дискриминантной функции  $B$  и индивидуальные значения показателя  $P$ .

Таблица 42. – Результаты дискриминантного анализа для головной боли только для количественных показателей

Показатель	$B$	$P$
$pCPB$	-1,325	0,01
$pNLR$	-2,736	0,01
Константа	1,435	-

На основании приведенных данных таблицы 42 можно отметить, что в результате проведения дискриминантного анализа только для количественных показателей, осталось два маркера воспаления, ассоциированных с головной болью:  $CPB$  ( $P < 0,01$ ) и  $NLR$  ( $P < 0,01$ ).

Дискриминантный анализ полного набора количественных и

качественных показателей дал статистически значимую процедуру ( $P=0,007$ ) с вероятностью правильной классификации 70%. При пошаговом исключении наименее информативных осталось три показателя,  $p$ СРБ, Sawaya и KPS ( $P=0,0002$ ), с вероятностью правильной классификации 64,1%. Коэффициенты дискриминантной функции В и индивидуальные значимости показателя Р приведены в таблице .

Таблица 43. – Результаты дискриминантного анализа для головной боли с полным набором показателей

Показатель	В	Р
Sawaya	1,102	0,03
KPS	-1,122	0,04
$p$ СРБ	1,079	0,02
Константа	-0,128	-

Из таблицы 43 видно, что полученный результат сопоставим с линейной дискриминантной функцией по двум показателям:  $p$ СРБ и  $p$ NLR. Основная ценность этого результата состоит в том, что два бинарных показателя, Sawaya и KPS, по информативности сравнимы с показателем NLR.

Проанализирована форма головной боли в зависимости от близости опухоли к функционально значимым зонам, определяемым в соответствии со шкалой Sawaya, согласно которой «1» – опухоль находится в функционально мало значимой зоне, «2» – опухоль находится близко к функционально значимой зоне, «3» – опухоль находится в функционально значимой зоне (рисунок 13).

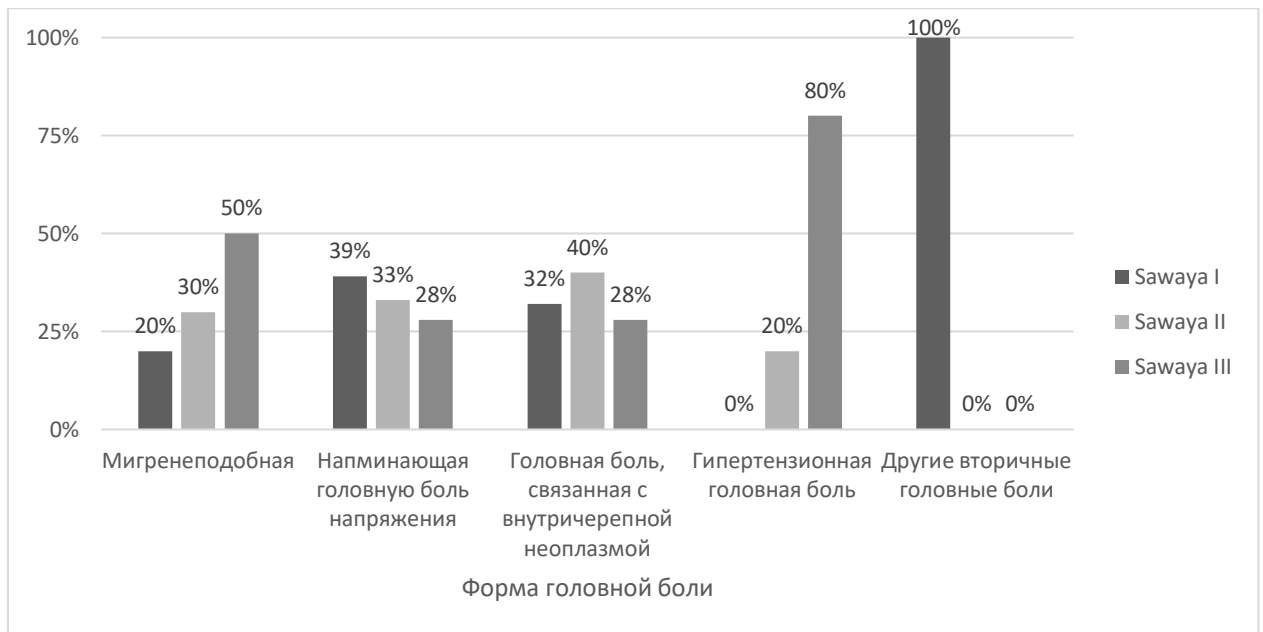


Рисунок 13. – Формы головной боли и близость опухоли к функционально значимым зонам (шкала Sawaya)

Анализ гистограммы (рисунок 13) показывает, что при расположении опухоли в функционально значимой зоне (Sawaya III) преобладали наблюдения гипертензионных и мигреноподобных головных болей, при расположении опухоли в зоне близкой к функционально значимой (Sawaya II) чаще встречались головные боли, связанные с внутричерепной неоплазмой (опухоль-ассоциированная головная боль) (40%), тогда как при расположении опухоли в функционально мало значимой зоне (Sawaya I) чаще встречалась боль аналогичная головной боли напряжения и другие вторичные головные боли.

Проанализированы формы головной боли в зависимости от функционального статуса Карновского (рисунок 14)





Рисунок 14. – Формы головной боли и статус Карновского перед оперативным лечением

На приведенном рисунке 14 видно, что при низком KPS (50-60%) чаще встречались наблюдения с мигреноподобной и гипертензионной головной болью; при высоком KPS (70-80%) преобладали наблюдения с головной болью, связанной с внутримозговой опухолью, болью аналогичной головной боли напряжения и другими вторичными головными болями.

Проанализирован показатель KPS и близость опухоли к функционально значимым зонам, определяемое по шкале Sawaya (рисунок 15).

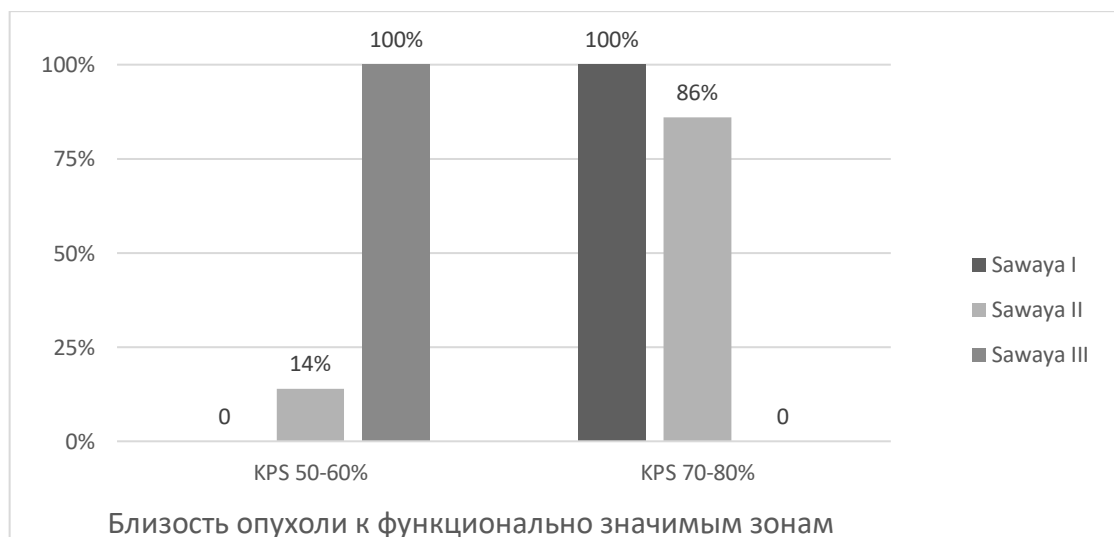


Рисунок 15. – Функциональное состояние пациента (шкала Карновского) и близость опухоли к функционально значимым зонам (шкала Sawaya)

На рисунке 15 видно, что во всех наблюдениях с локализацией опухоли в функционально значимой зоне (Sawaya III) был низкий функциональный статус Карновского (50-60%); в то же время при локализации опухоли в функционально мало значимой зоне (Sawaya I) во всех наблюдениях был высокий функциональный статус по шкале Карновского (70-80%).

Мы проанализировали среднюю продолжительность жизни в основной группе (с головной болью) и в контрольной (без головной боли) (таблица 44).

Таблица 44. – Средняя продолжительность жизни в месяцах в основной и контрольной группе (P<0,05)

Головная боль	Средняя продолжительность жизни	Летальный исход (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
Основная группа	24,2 ± 0,02	15 (20)	75 (51)
Контрольная группа	28 ± 0,2	10 (13)	73 (49)
Итого	26 ± 0,5	25	148 (100)

Из данных таблицы 44 следует, что летальные исходы в основной группе с головной болью наступали на 7% чаще, чем в контрольной группе без головной боли и продолжительность жизни в контрольной группе была выше примерно на 4 месяца. Проанализирована средняя продолжительность жизни пациентов в основной группе после оперативного лечения ГГМ с учётом частоты головной боли (таблица 45).

Таблица 45. – Средняя продолжительность жизни пациентов с головной болью после оперативного лечения ГГМ с учётом частоты головной боли (P<0,002)

Головная боль	Средняя продолжительность жизни (мес).	Летальный исход с головной болью (Абс. ч., %)	Всего с головной болью
Редкая	-	0	27
Частая	25,2 ± 0,09	6 (40)	32
Хроническая	23,1 ± 0,02	9 (60)	16
Итого	24,2 ± 0,02	15 (100)	75

Данные таблицы 45 указывают на то, что летальные исходы статистически достоверно чаще наступали в наблюдениях с хронической головной болью ( $P < 0,002$ ) и средняя продолжительность жизни в этой группе была меньше.

Изучены данные об адъювантных методах лечения, применённых после оперативного лечения (химиотерапия, лучевая терапия) в группе с головной болью при различном функциональном состоянии по шкале Карновского (таблица 46).

Таблица 46. – Методы комбинированного лечения ГГМ и функциональный статус Карновского в группе пациентов с головной болью

Параметры	KPS 50-60 (%)	KPS 70-80 (%)	Всего (Абс. ч., %)
Операция + ХТ	5 (39)	15 (35,5)	20 (36)
Операция + ЛТ	7 (54)	13 (31,5)	20 (36)
Операция + ХТ + ЛТ	1 (7)	14 (33)	15 (28)
Итого	13	42	55 (100)

Примечание: ХТ – химиотерапия, ЛТ - лучевая терапия

Представленные данные таблицы 46 констатируют, что 36% пациентов после оперативного лечения получили химиотерапию, 36% лучевую терапию и 28% химио- и лучевую терапию. При этом 20 (26%) пациентов адъювантную терапию не получили и из 28 пациентов с KPS 50-60% 13 пациентов (46%) получили адъювантную терапию, а с KPS 70-80% - 42 из 47 (89%).

Проанализирована средняя продолжительность жизни пациентов в группе с головной болью ( $n=75$ ), после оперативного лечения ГГМ с учётом тотальности удаления опухоли (таблица 47).

Таблица 47. – Средняя продолжительность жизни пациентов с головной болью, после оперативного лечения ГГМ, с учётом тотальности удаления опухоли ( $P < 0,002$ )

Радикальность удаления	Средняя продолжительность жизни, мес.	Летальный исход, абс. ч.	%
Стереотаксическая и расширенная биопсия (<50%)	18,3 ± 0,03	11	44
Частичное удаление (50-74%)	20,7 ± 0,02	6	24
Субтотальное удаление (75-94%)	29,3 ± 0,03	4	16
Тотальное удаление (>95%)	32,4 ± 0,05	4	16
Итого	25,2 ± 0,02	25	100

Из таблицы 47 следует, что средняя продолжительность жизни статистически достоверно увеличивается при увеличении объёма удалённой опухоли и достигает максимальной при тотальном удалении ( $32,4 \pm 0,05$  мес).

### Резюме

Изучена структура головной боли при доброкачественных и злокачественных глиомах, а также проведен анализ корреляционных связей головной боли в предоперационном периоде с клиническими, воспалительными маркерами крови, прогнозом и медианой выживаемости пациента.

В структуре головной боли при опухолях головного мозга присутствовали первичные (по анамнестическим данным) и вторичные головные боли. При этом, первичные боли встречались редко, возникали задолго до проявления симптомов, связанных с опухолевым ростом и ни в одном случае, не совпадали с локализацией опухоли.

Среди вторичных головных болей чаще встречались боли, аналогичные головным болям напряжения, мигреноподобные головные боли и, так называемые боли, связанные с внутричерепной неоплазмой (опухоль-

ассоциированные боли). Вторичные головные боли зачастую были ассоциированы с локализацией опухоли и совпадали по времени с появлением клинических симптомов, связанных с опухолевым ростом. Чаще такие совпадения были характерны для опухоль-ассоциированной и мигреноподобной головной боли.

Боли, аналогичные головным болям напряжения и опухоль-ассоциированные боли, достоверно чаще встречались при доброкачественных глиомах, в 33% и 27% соответственно. Опухоль-ассоциированные боли отличались своеобразием клинического течения, локализовались, как правило, в месте опухолевого роста, чаще боли были давящими, распирающими, умеренно выраженными по интенсивности. Мигреноподобные и гипертензионные головные боли чаще встречались в наблюдениях со злокачественными глиомами, 37% и 25% соответственно, нарастали по мере озлокачествления опухоли и в их структуре преобладали выраженные и невыносимые боли (по шкале ВАШ), как правило, предшествовавшие или совпадающие с декомпенсацией клинического течения.

Структура головной боли, её интенсивность и длительность, коррелировали с повышенным уровнем таких клинико-лабораторных маркеров воспаления, как локализация опухоли в функционально значимых и близких к ним зонах, определяемых по шкале Sawaya, функциональным статусом пациента, определяемом по шкале Карновского, степенью злокачественности опухоли, медианой выживаемости. Наиболее значимыми маркерами воспаления при головных болях явились отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и С-реактивный белок (СРБ).

## ГЛАВА 5. ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (СТРУКТУРНО ОБУСЛОВЛЕННАЯ ЭПИЛЕПСИЯ) ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Анализировалась ассоциация эпилептического синдрома с клинико-лабораторными маркерами (возраст, функциональный статус Карновского, степень злокачественности опухоли – G, наличие мутации в гене изоцитратдегидрогеназы – IDH-1<sup>R132H</sup>, отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), ширина распределения объёма эритроцитов (RDW) и С-реактивный белок (СРБ). Было также оценено влияние предоперационной терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) на уровень включенных в исследование маркеров воспаления.

Исследуемая группа составила 193 пациента с впервые диагностированными глиальными опухолями головного мозга в возрасте от 18 до 67 лет, из них 109 (57%) мужчин и 84 женщины. Средний возраст группы составил  $43,58 \pm 0,99$  года, медиана 44 года. Статистически значимого различия по возрасту между мужчинами и женщинами не выявлено ( $P=0,05$ ).

Была изучена гистоструктура опухолей проспективной группы пациентов с эпилептическим синдромом (структурно обусловленной эпилепсией). Группа доброкачественных глиом GII (24 случая; 12%) включала: олигодендроглиому (8), олигоастроцитому (2), диффузную астроцитому (14). Злокачественные глиомы (GIII) были представлены анапластической олигодендроглиомой (41), анапластической астроцитомой (16), анапластической олигоастроцитомой (14), анапластической ганглиоглиомой (2); G IV: глиобластомой (91), глиосаркомой (5).

Полученные результаты сравнивались в двух подгруппах: подгруппа 1 (основная) – 92 наблюдения (48%), где в структуре неврологических проявлений имелся эпилептический синдром; подгруппа 2 (контрольная) – 101 наблюдение без эпилептического синдрома.

Было рассмотрено распределение наблюдений в проспективной группе (n=193) по полу, возрасту и степени злокачественности глиом (таблица **Error! Reference source not found.**).

Таблица 48. – Распределение наблюдений по полу, возрасту и степени злокачественности глиом (P<0.05)

Возраст, годы	Муж. (GII)	Муж.(GI II)	Муж.(G IV)	Жен. (GII)	Жен. (GIII)	Жен. (GIV)	Всего(Абс. ч., %)
18-19	-	1	-	-	-	-	1 (0,5)
20-29	5	13	5	1	7	1	32 (16,6)
30-39	6	8	12	5	11	3	45 (23,3)
40-49	2	9	10	3	7	10	41 (21,2)
50-59	1	6	19	1	11	21	59 (30,6)
60-69	-	-	9	-	-	6	15 (7,8)
Итого	14	37	55	10	36	41	193 (100)

Из таблицы 48 следует, что частота наблюдений была достоверно выше в возрастной подгруппе от 40 до 59 лет (пациенты трудоспособного возраста), с одинаковым распределением по полу (P<0,001).

Также было рассмотрено распределение наблюдений в группе с эпилептическими приступами в основной группе (n=92) по полу, возрасту и степени злокачественности опухоли (таблица ).

Таблица 49. – Распределение наблюдений с эпилептическими приступами по полу, возрасту и степени злокачественности опухоли (P<0.05)

Возраст (годы)	Мужчины (GII)	Мужчины (GIII)	Мужчины (GIV)	Женщины (GII)	Женщины (GIII)	Женщины (GIV)	Всего (Абс. ч., %)
18-19	-	1	-	-	-	-	1 (1,1)
20-29	2	7	3	-	2	1	15 (16,3)
30-39	4	7	6	2	5	1	25 (27,2)
40-49	1	6	6	2	6	2	23 (25)
50-59	1	6	10	1	3	3	24 (26,1)
60-69	-	-	3	-	-	1	4 (4,3)

Итого	8	27	28	5	16	8	92 (100)
-------	---	----	----	---	----	---	----------

Из таблицы 49 следует, что частота встречаемости наблюдений в группе со структурно обусловленной эпилепсией была достоверно выше в возрасте от 30 до 59 лет, т.е. видно омоложение группы с эпилептическими приступами по сравнению с контрольной группой. При этом статистически достоверно чаще встречались наблюдения с эпилептическими приступами у лиц мужского пола – 63 (68,5%),  $P < 0,002$ .

В таблице 50 представлены данные о частоте встречаемости структурно обусловленной эпилепсии в дооперационном периоде с учётом гистоструктуры и степени злокачественности опухоли.

Для классификации глиом применялась классификация опухолей ЦНС, принятая ВОЗ в 2007 году.

Таблица 50. – Эпилептический синдром и гистоструктура опухоли

Гистоструктура опухоли	Степень злокачественности опухоли	Эпилептический синдром Абс. ч.	%
Диффузная астроцитома	II	5	5,4
Олигодендроглиома	II	4	4,3
Олигоастроцитома	II	4	4,3
Анапластическая олигодендроглиома	III	27	29,3
Анапластическая астроцитома	III	6	6,5
Анапластическая олигоастроцитома	III	9	9,8
Глиобластома	IV	34	37
Глиосаркома	IV	2	2,2
Итого	-	92	100

Представленные результаты таблицы 50 указывают, что в основной группе преобладали наблюдения со структурно обусловленной эпилепсией в глиобластомах и анапластических олигодендроглиомах, 37% и 29,3%, соответственно.



В таблице 51 представлены данные об эпилептическом синдроме с учётом локализации опухоли.

Таблица 51. – Распределение наблюдений с эпилептическими приступами в зависимости от локализации опухоли

Расположение опухоли	Слева	Справа	Абс. ч., %
Лобная доля	15	6	21 (22,8)
Лобно-теменная доли	10	9	19 (20,7)
Лобно-височная доли	5	7	12 (13)
Височная доля	14	11	25 (27,2)
Височно-теменная доли	2	4	6 (6,5)
Теменная доля	3	1	4 (4,3)
Затылочная доля	3	2	5 (5,4)
Итого	52	40	92 (100%)

Как видно из таблицы 51, частота встречаемости наблюдений с эпилептическими приступами выше при локализации опухоли в лобной, височной и лобно-теменной долях (83,7%).

В таблице 52 представлены статистически достоверные данные о распределении наблюдений с эпилептическим синдромом, с учётом степени злокачественности опухоли и функционального статуса Карновского (50-80%).

Таблица 52. – Распределение наблюдений по функциональному статусу Карновского с учётом степени злокачественности опухоли ( $P < 0,05$ )

Степень злокачественности	50% (KPS)	60 % (KPS)	70% (KPS)	80% (KPS)	Всего (Абс. ч., %)
GI	1	-	11	1	13 (14,1)
GII	-	10	29	4	43 (46,7)
GIII	9	6	18	3	36 (39,1)
Итого	10	16	58	8	92 (100)

Результаты таблицы 52 свидетельствуют о том, что в большинстве наблюдений с эпилептическими приступами (63%), пациенты имели высокий

функциональный статус Карновского (70%,  $P < 0,05$ ), т.е. могли полностью себя обслуживать в межприступный период. При этом чаще всего наблюдения с эпилептическими приступами встречаются при анапластических глиомах.

В таблице 53 рассмотрен характер приступов в зависимости от присутствия IDH-1 мутации.

Таблица 53. – Характер эпилептических приступов, имевших место в предоперационном периоде, в зависимости от присутствия IDH мутации

Эпилептический синдром	IDH-1 (+) (Абс. ч., %)	IDH-1 (-) (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
Однократный генерализованный приступ	7 (12,7)	23 (62,2)	30 (32,6)
Генерализованные приступы	37 (67,3)	8 (21,6)	45 (48,9)
Фокальные приступы	11 (20)	6 (16,2)	17 (18,5)
Итого	55	37	92 (100)

Из таблицы 53 следует, что в присутствии IDH-1 мутации частота встречаемости наблюдений с генерализованными приступами была выше (67,3%), чем с фокальными. При этом, в отсутствии IDH-1<sup>R132H</sup> мутации, чаще встречались однократные генерализованные приступы (62,2%). Одной из задач этого исследования было проанализировать связь предоперационного уровня маркеров воспаления с эпилептическим синдромом в зависимости от наличия IDH-1 мутации у больных с глиомами (таблица 54).

Таблица 54. – Наблюдения с повышенным уровнем воспалительных маркеров крови у больных со структурно обусловленной эпилепсией в зависимости от присутствия IDH-1 мутации ( $P < 0,05$ )

IDH-1 мутация	NLR (Абс. ч., %)	RDW (Абс. ч., %)	СРБ (Абс. ч., %)	PLR (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
IDH-1 (+)	22 (34,9)	16 (44,4)	10 (43,5)	18 (33,3)	37 (40,2)
IDH-1 (-)	41 (65,1)	20 (55,6)	13 (56,5)	36 (66,7)	55 (59,8)
Итого	63	36	23	54	92 (100)

Результаты таблицы 54 показывают со статистической достоверностью, что в группе больных, несущих IDH-1 мутацию и имевших эпилептические приступы, реже встречались наблюдения с повышенным уровнем маркеров воспаления, чем в группе, где эта мутация отсутствует (40,2% против 59,8%, соответственно). При этом наиболее значимая разница заметна для показателей PLR и NLR.

Для определения параметров, связанных со структурно обусловленной эпилепсией, при ГГМ, проводились одномерный и многомерный регрессионные анализы (таблица 55).

Таблица 55. – Корреляционные связи клинико-лабораторных параметров в зависимости от наличия эпилептического синдрома

Параметры	Эпилептические приступы, %	Без эпилептических приступов, %	Одномерный анализ (P)	Многомерный анализ (P)
1	2	3	4	5
Возраст (средн знач)	41,4 ± 1,21	45,7 ± 1,29	0,017	0,021
Муж	62 (57)	47 (43)	0,004	0,002
Жен	30 (36)	54 (64)	-	-
KPS < 70	25 (33)	50 (67)	0,000	-
KPS ≥ 70	67 (57)	51 (43)		
G II	13 (54)	11 (46)	0,002	-
G III	43 (59)	30 (41)		
G IV	36 (38)	60 (62)		
Наличие IDH-1 <sup>R132H</sup> мутации	55 (59)	39 (41)	0,003	-
Отсутствие IDH-1 <sup>R132H</sup> мутации	37 (37)	62 (63)		
Локализация опухоли	45 (62,5) 34 (57) 13 (21)	27 (37,5) 26 (43) 48 (79)	0,000	0,000
Височная доля				
Лобная доля				
Другие				

Продолжение таблицы 55.

1	2	3	4	5
Шкала Sawaya				
Функционально значимая зона				
Близко к функционально значимой зоне	28 (30)	66 (70)	0,000	0,000
Мало значимая зона	42 (66)	22 (34)		
	22 (63)	13 (37)		
NLR < 4	70 (54)	60 (46)	0,015	0,014
NLR ≥ 4	22 (35)	41 (65)		
PLR < 175	74 (53)	65 (47)	0,013	-
PLR ≥ 175	18 (33)	36 (67)		
RDW < 14	76 (48)	81 (52)	0,593	-
RDW ≥ 14	16 (44)	20 (56)		
СРБ < 5	75 (52)	68 (48)	0,030	-
СРБ ≥ 5	17 (34)	33(66)		
Итого	92	101	-	-

Примечание: KPS – функциональная шкала Карновского; G – степень злокачественности опухоли; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам; RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов; CRP – С-реактивный белок (мг/л)

В таблице 55 показаны результаты одномерного и многомерного регрессионного анализов Кокса, проведённых для оценки корреляционных связей клинико-лабораторных параметров с эпилептическим синдромом. При проведении одномерного анализа возраст ( $P < 0,017$ ); пол ( $P < 0,004$ ); височная/лобная локализация опухоли ( $P < 0,000$ ); расположение «близко к функционально значимой» и/или «функционально мало значимой» зонам ( $P < 0,000$ ); G ( $P < 0,002$ );  $KPS \geq 70$  ( $P < 0,000$ ); наличие мутации IDH-1 ( $P < 0,003$ );  $NLR < 4$  ( $P < 0,015$ ),  $PLR < 175$  ( $P < 0,013$ ) и  $СРБ < 5$  мг/л ( $P < 0,030$ ) были связаны с наличием припадков в предоперационном периоде. Единственным фактором, среди изученных параметров, не связанным со структурно обусловленной эпилепсией, был показатель анизоцитоза эритроцитов RDW ( $P < 0,593$ ).

Далее была выполнена многомерная логистическая регрессия, включающая все переменные с использованием пошаговой процедуры.

Относительно молодой возраст ( $P<0,021$ ), мужской пол ( $P<0,002$ ), расположение опухоли в височной/лобной долях ( $P<0,000$ ), «близко к функционально значимой» / «функционально мало значимой» зонам ( $P<0,000$ ), а также  $NLR<4$  ( $P<0,014$ ) оставались независимыми факторами, ассоциированными с эпилептическими припадками в предоперационном периоде.

Для оценки корреляционных связей между параметрами крови, проанализированными как категориальные переменные, использовался критерий Пирсона  $\chi^2$  (хи-квадрат). Установлена сильная ассоциация между  $NLR$  и  $PLR$  ( $\chi^2 = 0,701$ ,  $P<0,000$ ),  $PLR$  и  $СРБ$  ( $\chi^2 = 0,218$ ,  $P<0,005$ ) и между  $NLR$  и  $СРБ$  ( $\chi^2 = 0,174$ ,  $P<0,026$ ). Кроме того, наблюдалась тесная связь между  $NLR$  и  $RDW$  ( $\chi^2 = 0,130$ ,  $P<0,083$ ). Затем был применён одномерный дисперсионный анализ ANOVA для оценки различий по  $NLR$ ,  $PLR$ ,  $RDW$  и  $СРБ$  в группах пациентов с эпилептическими приступами и без них. Значительные различия между группами были выявлены в значениях  $NLR$  ( $F = 6,634$ ,  $P<0,011$ ),  $PLR$  ( $F = 7,485$ ,  $P<0,007$ ) и  $СРБ$  ( $F=3,99$ ;  $P<0,047$ ). Таким образом, результаты обоих анализов продемонстрировали значимую связь между  $NLR$ ,  $PLR$  и  $СРБ$ .

#### Клинический пример № 4.

Мужчина, 45 лет, поступил в сентябре 2016 года с жалобами на впервые возникший судорожный приступ с потерей сознания (июль 2016г.) с последующей слабостью в левых конечностях.

До произошедшего приступа считал себя практически здоровым, жалоб не было. При неврологическом осмотре: Сознание ясное. Ориентирован, адекватен. Когнитивные функции без особенностей. Правша. Функциональная активность по шкале Карновского 70%. Счёт без особенностей.

Лёгкая сглаженность левой носогубной складки (центральный парез лицевого нерва слева). Язык по средней линии. Глоточные рефлексы (+).

Тонус и сила мышц не изменены. Глубокие рефлексы живые, без чёткой разницы сторон. Менингеальных, патологических знаков не выявлено. В позе Ромберга устойчив, пальценосовую пробу выполняет с лёгким мимопопаданием слева.

ОАК: Лейкоциты:  $13,19 \times 10^9/\text{л}$  (4,5-11), лимфоциты:  $2,31 \times 10^9/\text{л}$  (1,2-3,4), нейтрофилы:  $9,78 \times 10^9/\text{л}$  (1,5-7), NLR: 4,2, ИГХ: IDH-1 (+).

ЭЭГ: Локальная дизритмия в правом височном регионе с заострёнными тета волнами (рисунок 9).

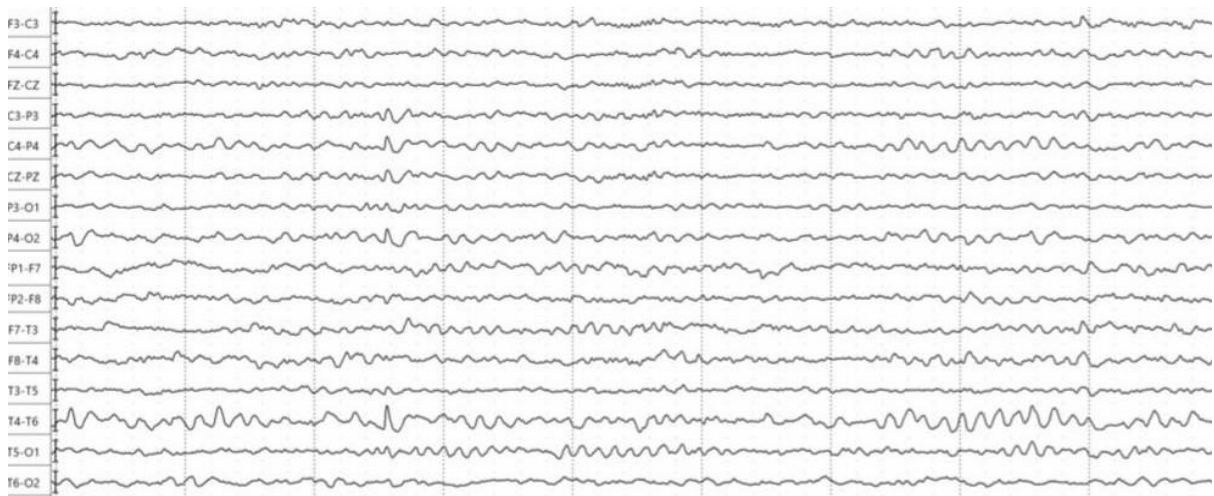


Рисунок 9. –ЭЭГ пациента 45 лет с диагнозом: внутримозговая опухоль глубинных отделов правой теменно-височной доли в стадии клинической субкомпенсации. Симптоматическая эпилепсия, впервые возникший генерализованный эпилептический приступ (07.2016г)

Представлено глиальное образование теменной и височной долей справа (рисунок 10).

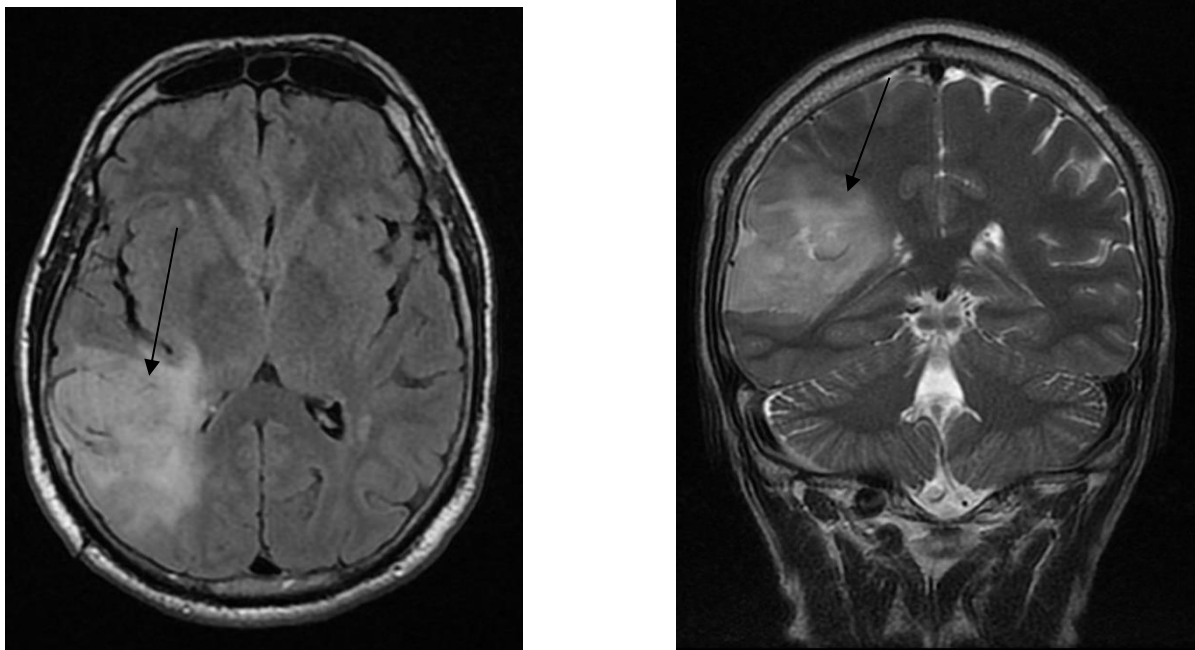


Рисунок 10. – МРТ пациента с внутримозговой опухолью глубинных отделов правой теменной и височной долей (указано стрелками). Аксиальная (а) и фронтальная (б) проекция

Операция: Костно-пластическая трепанация теменной области справа. Микрохирургическое удаление внутримозговой опухоли теменной, височной долей головного мозга справа с применением нейронавигационной системы фирмы Sano Wan. Размер послеоперационного ложа: 3,5x3x3,5 см. Опухоль удалена субтотально в связи с её инфильтративным ростом. Патологогистологическое заключение: анапластическая олигодендроглиома GIII.В послеоперационном периоде функциональный статус по шкале Карновского сохранялся 70%, эпилептических приступов не было.

Таким образом, в представленном клиническом случае прогноз относительно неблагоприятен: (злокачественная глиома с повышением лейкоцитов и NLR).

#### Клинический пример № 5.

Данный пример демонстрирует неблагоприятный прогноз в наблюдении со злокачественной глиомой, структурно обусловленной эпилепсией и повышенными параметрами воспаления в крови.

Пациент, 1989 г.р. поступил в сентябре 2016 года с жалобами на эпилептические приступы, чувство нехватки воздуха во время приступа, общую слабость, ухудшение зрения правым глазом.

Считает себя больным с начала апреля 2016 года, когда впервые, в ночное время, произошёл эпилептический приступ с потерей сознания. При проведении МРТ выявлено образование лобной доли справа. Лечился по поводу энцефалита. Принимал карбамазепин по 200 мг - 3 раза в день. В конце апреля и начале июля приступы повторились. Кроме того, было около 6 эпизодов без потери сознания с разворотом головы и клоническими подёргиваниями левой руки. С сентября начал принимать конвулекс по 900 мг в сутки. При проведении повторного МРТ-исследования через 4 месяца образование сохранялось. Направлен на консультацию к нейрохирургу. Ранее оперирован по поводу кисты гайморовой пазухи слева.

Неврологический статус: Сознание ясное. Правша. Счёт без особенностей. Снижения памяти не выявлено. Адекватность, критичность оценки состояния не снижены. Индекс функциональной активности по шкале Карновского 70%. Глазные щели, зрачки равные. Фотореакция живая. Движения глаз в полном объёме. Диплопии и нистагма нет. Пальпация точки выхода верхнечелюстной ветви тройничного нерва слева чувствительная. Нарушений чувствительности на лице не выявлено. Лёгкая сглаженность носогубной складки слева. Слух не страдает. Язык по средней линии. Глоточные рефлексы не снижены. Тонус мышц не изменён, сила мышц не снижена. Глубокие рефлексы живые, без чёткой разницы сторон. Нарушений чувствительности на конечностях не выявлено. Менингеальных знаков нет. Симптом Маринеску-Радовичи (+) с двух сторон, больше слева. Патологических стопных знаков не выявлено. В позе Ромберга относительно устойчив. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно.

Обследования: КТ, МРТ: Признаки объёмного образования правой лобной доли.



ЭЭГ: Регистрируется локальная дизаритмия в правой лобно-центрально-височной области с включением острых волн (рисунок 16).

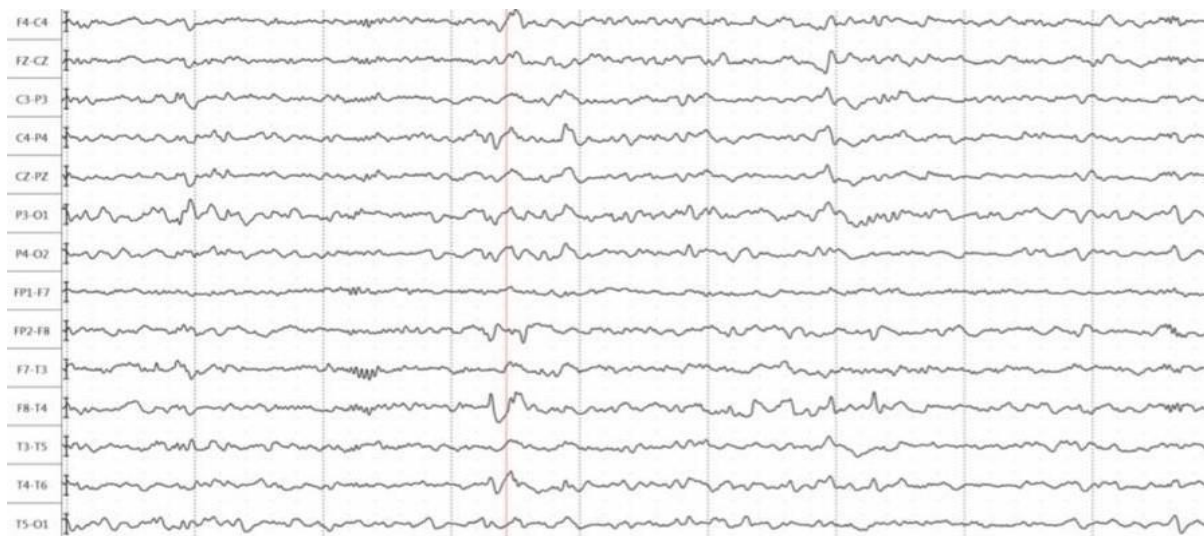


Рисунок 16. – ЭЭГ пациента 27 лет с диагнозом: объёмное образование лобной доли справа в стадии умеренной клинической декомпенсации. Симптоматическая фокальная эпилепсия с фокальными моторными приступами и билатеральными генерализованными с адверсивным компонентом

Общий анализ крови при поступлении: RDW: 14,5% (11,5-14,5), Лейкоциты:  $12,1 \times 10^9/\text{л}$  (4,5-11), нейтрофилы:  $10 \times 10^9/\text{л}$  (1,5-7), лимфоциты:  $1,39 \times 10^9/\text{л}$  (1,2-3,4), NLR: 7,2. СРБ: 5,56 мг/л (0-5). На МРТ головного мозга представлено глиальное образование лобной доли справа (рисунок 17).

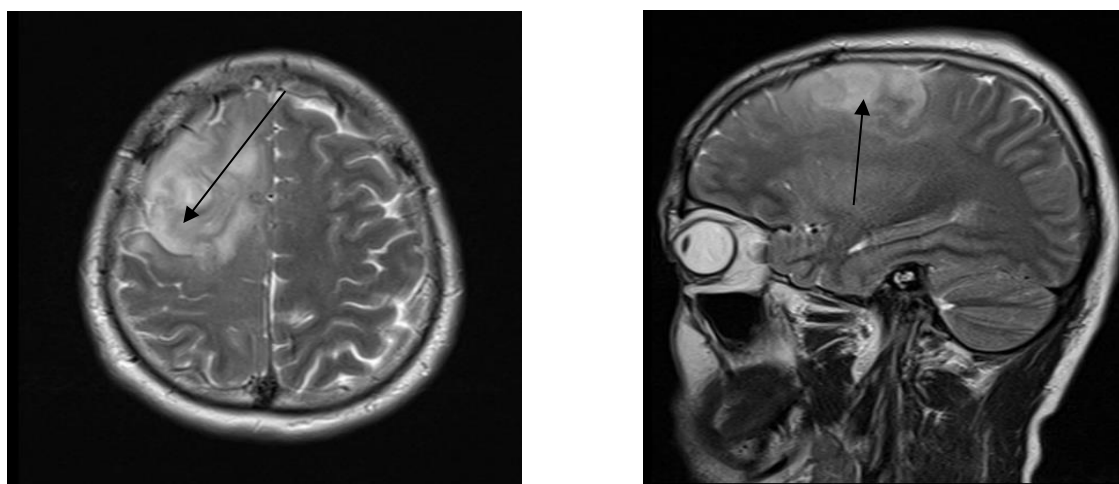


Рисунок 17. – МРТ головного мозга с внутримозговым образованием лобной доли справа (указано стрелками) и перифокальным отёком в аксиальной (а) и сагитальной (б) проекциях

Симптоматическая фокальная эпилепсия с фокальными моторными приступами и билатеральными генерализованными с адверсивным компонентом.

27.09.2016г. была проведена костнопластическая трепанация правой лобной области. Микрохирургическое удаление внутримозговой опухоли лобной доли справа с применением нейронавигационной системы фирмы Sano Wan. Из-за инфильтративного роста опухоли, отсутствия четких границ, а также обильного кровотечения из патологических сосудов удаление было субтотальным. Размер послеоперационного ложа: 3.5x3x2.5см.

Патоморфологическое заключение: Анапластическая астроцитома, GIII, IDH-1<sup>R132H</sup> (-).

В послеоперационном периоде 28.09 и 29.09 у пациента дважды развились кратковременные генерализованные, самостоятельно купировавшиеся приступы.

После выписки из стационара прошёл полный курс адьювантной терапии. В июле 2018 года пациент был жив, состояние тяжёлое, кратковременные генерализованные приступы 1 раз в 1-2 месяца, функциональный статус по шкале Карновского 50%.

Таким образом, в представленном клиническом примере видно, что пациент имеет неблагоприятный прогноз: быстрое развитие клинических симптомов (6 месяцев), субтотальное удаление анапластической астроцитомы, IDH-1<sup>R132H</sup> (-) и повышенные показатели воспаления в крови. Катамнез 22 месяца.

#### 5.1 Влияние предоперационной противоэпилептической терапии на уровень NLR, PLR, RDW и СРБ

Большая часть пациентов с эпилептическим синдромом (59; 64%) принимали антиконвульсанты до операции; из них 3 человека принимали нерегулярно и 31 больной не принимали препараты. Среди 56 пациентов,

регулярно получавших антиконвульсанты, у 18 приступы больше не повторялись. Антиконвульсантная терапия включала: карбамазепин (71% пациентов), вальпроаты (9%), леветирацетам (9%) и различные комбинации антиконвульсантов (11%).

Для оценки уровня NLR, PLR, СРБ и RDW в предоперационном периоде в группах пациентов с эпилептическими приступами, принимавших и не принимавших антиконвульсанты был применён тест хи-квадрат Пирсона (таблица 56).

Таблица 56. – Влияние приема антиэпилептических препаратов (АЭП) на уровень воспалительных параметров крови в предоперационном периоде

Параметр	Значение	АЭП, %	Без АЭП, %	P	Отношение шансов	95% конфиденциальный интервал
NLR	<4 ≥4	46 (69) 10 (50)	21 (31) 10 (50)	0,126	0,457	0,165 – 1,263
PLR	<175 ≥175	46 (65) 10 (62.5)	25 (35) 6 (37.5)	0,863	0,906	0,295 – 2,785
RDW	< 14 ≥ 14	48 (66) 7 (54)	25 (34) 6 (46)	0,410	0,608	0,184 – 2,003
СРБ	< 5 ≥ 5	47 (68) 7 (54)	22 (32) 6 (46)	0,320	0,546	0,164 – 1,817
Итого	-	56	31	-	-	-

Как видно из таблицы 56, ни один из четырёх воспалительных маркеров не показал значимой связи с терапией; однако, в группе пациентов, получавших антиэпилептические препараты, можно отметить небольшую тенденцию к снижению уровня NLR (P=0,126).

Клинический пример № 6.

Пациент, 24 года, поступил в декабре 2015 года.

При поступлении жалобы на кратковременные приступы потери сознания.

С марта 2015 года кратковременные эпилептические приступы потери сознания, 1-2 раза в месяц. Назначен финлепсин по 200 мг – 3 раза в день. В ноябре при проведении МРТ выявлено объёмное образование левой височной доли.

В неврологическом статусе: функциональная активность по шкале Карновского 70%. Сознание ясное. Адекватный. Зрачки равные, фотореакции (+). Горизонтальный мелкоразмашистый нистагм в краевых отведениях. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Тонус и сила мышц не изменены. Глубокие рефлексы живые, без чёткой разницы сторон. Нарушений чувствительности не выявлено. Менингеальных, патологических знаков нет. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.

При поступлении: ОАК: норма.

ЭЭГ: Продолженная дизритмия с включёнными острыми волнами и низкоамплитудными модифицированными комплексами ОМВ в левой лобно-височной области (рисунок 18).

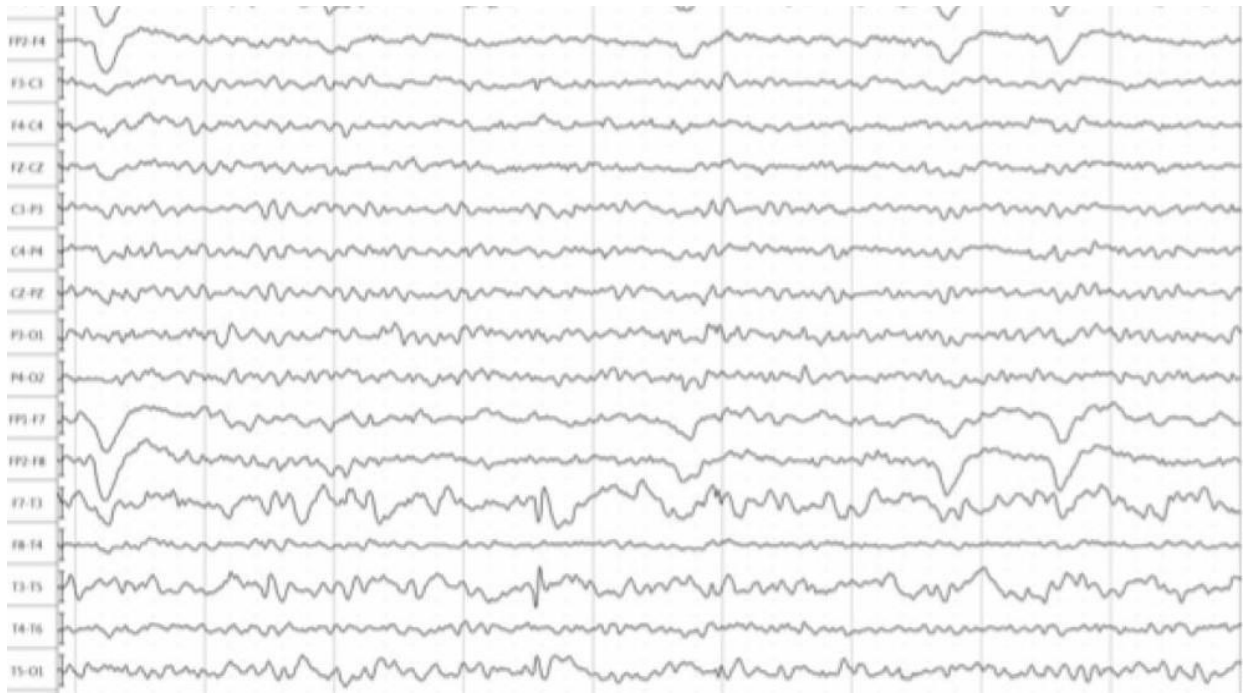


Рисунок 18. – ЭЭГ пациента 24 лет с диагнозом: внутримозговая опухоль левой височной доли в стадии умеренной клинической декомпенсации. Эпилептический синдром, генерализованные приступы

На МРТ представлено объемное образование височной доли слева (рисунок 19).

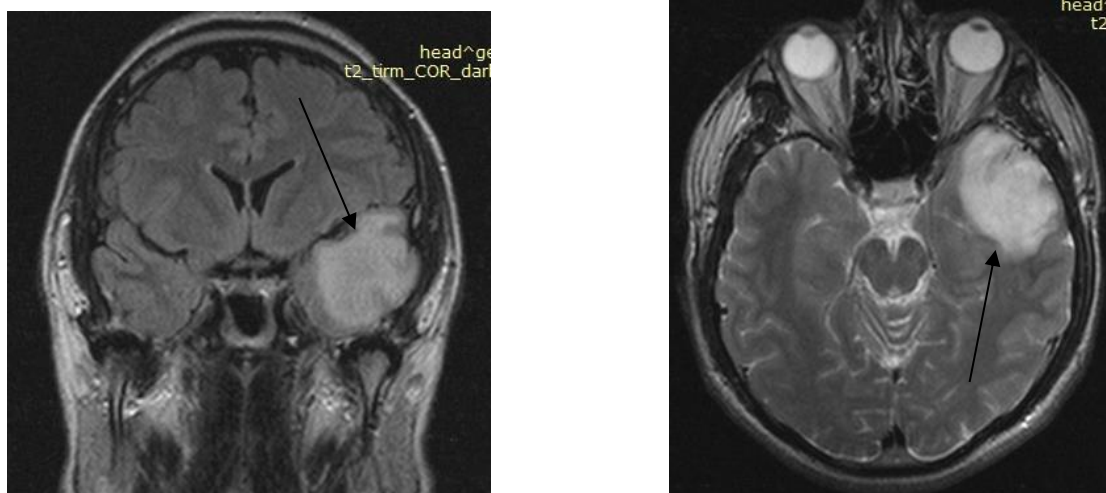


Рисунок 19. – МРТ объёмного образования левой височной доли (указано стрелками) во фронтальной (а) и аксиальной (б) проекциях

Проведена костно-пластическая трепанация левой височной области. Микрохирургическое удаление опухоли левой височной доли с использованием нейронавигационной системы. Опухоль серого цвета,

обильно васкуляризирована, удалена субтотально. Размер послеоперационного ложа: 4.0x4.5x4.5 см. Интраоперационная кровопотеря 200 мл. Патоморфологическое заключение: анапластическая олигоастроцитома, GIII, IDH-1 (+).

В послеоперационном периоде неврологический статус без динамики, эпилептических приступов не было.

Проведён полный курс химиолучевой терапии.

В течение 13 месяцев после оперативного лечения эпилептических приступов не было. Катамнез 2 года 8 месяцев. Эпилептические приступы с кратковременной потерей сознания 1 раз в 2-3 месяца. На МРТ – рубцово-атрофический процесс левой височной доли.

Таким образом, в представленном наблюдении продемонстрирован, несмотря на злокачественную природу опухоли, относительно благоприятный прогноз, обусловленный присутствием IDH-мутации и нормальными показателями крови.

Далее было изучено влияние антиэпилептической терапии на уровень маркеров воспаления. С этой целью был применен t-тест для оценки разницы средних значений NLR, PLR, СРБ и RDW в обеих группах. Средний уровень NLR был несколько ниже в группе, принимавшей антиконвульсанты, по сравнению с другой группой ( $2,81 \pm 0,29$  против  $3,72 \pm 0,51$ ); однако, разница не была статистически значимой ( $P < 0,073$ ). Также не было существенной разницы между обеими группами по PLR ( $P < 0,647$ ), RDW ( $P < 0,239$ ) и СРБ ( $P < 0,977$ ). Кроме того, для сравнения медиан исследуемых параметров, был использован непараметрический U-тест Манна-Уитни в двух группах пациентов. Результат был несколько лучше, хотя также статистически незначимым: NLR ( $P < 0,113$ ), RDW ( $P < 0,113$ ), СРБ ( $P < 0,321$ ) и PLR ( $P < 0,912$ ). Таким образом, представляется вероятным, что АЭП-терапия может способствовать снижению воспаления.

Изучены данные об адъювантных методах лечения (химиотерапия, лучевая терапия) пациентов с ГГМ с эпилептическим синдромом при

различном функциональном состоянии по шкале Карновского в постоперационный период (таблица 57).

Таблица 57. – Методы комбинированного лечения ГГМ, с учётом функционального состояния по шкале Карновского, в группе пациентов с эпилептическим синдромом (n=92)

Параметры	KPS 50-60 (Абс. ч., %)	KPS 70-80 (Абс. ч., %)	Всего (Абс. ч., %)
Операция + ХТ	6 (37,5)	16 (36,4)	22 (36,7)
Операция + ЛТ	8 (50)	13 (29,5)	21 (35)
Операция+ХТ+ЛТ	2 (12,5)	15 (34,1)	17 (28,3)
Итого	16	44	60 (100)

Примечание: ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия.

При анализе данных таблицы 57 установлено, что из всех прооперированных пациентов 36,7% пациентов получили химиотерапию, 35% – лучевую терапию и 28,3% получили химиотерапию и лучевую терапию. При этом в наблюдениях с функциональным статусом по шкале Карновского 70-80% адьювантную терапию получили 73% пациентов, а с KPS 50-60% только 27%. По разным причинам (тяжесть состояния, отсутствие согласие пациента и т.д.) не получили адьювантную терапию 35% пациентов.

Проанализирована средняя продолжительность жизни пациентов в группе с эпилептическим синдромом (n=92), после оперативного лечения с учётом тотальности удаления опухоли (таблица **Error! Reference source not found.**).

Таблица 58. – Средняя продолжительность жизни пациентов с эпилептическим синдромом, после оперативного лечения ГГМ, с учётом тотальности удаления опухоли ( $P < 0.04$ )

Радикальность удаления	Средняя продолжительность жизни, мес.	Летальный исход, абс. ч.	%
Стереотаксическая и расширенная биопсия (50%)	$17 \pm 0,34$	19	31
Частичное удаление (50-74%)	$23,1 \pm 0,23$	16	27
Субтотальное удаление (75-94%)	$29,3 \pm 0,28$	13	22
Тотальное удаление ( $>95\%$ )	$36,2 \pm 0,35$	12	20
Итого	$27 \pm 0,45$	60	100

Из таблицы 58 следует, что средняя продолжительность жизни статистически достоверно увеличивается при увеличении объёма удалённой опухоли и достигает максимальной при тотальном удалении ( $36,2 \pm 0,35$  мес.). При расширенной биопсии и частичном удалении опухоли имелась максимальная летальность 58%.

Проанализирована ассоциация эпилептического синдрома со степенью злокачественности опухоли в IDH-1-зависимых и независимых опухолях (рисунок 20).

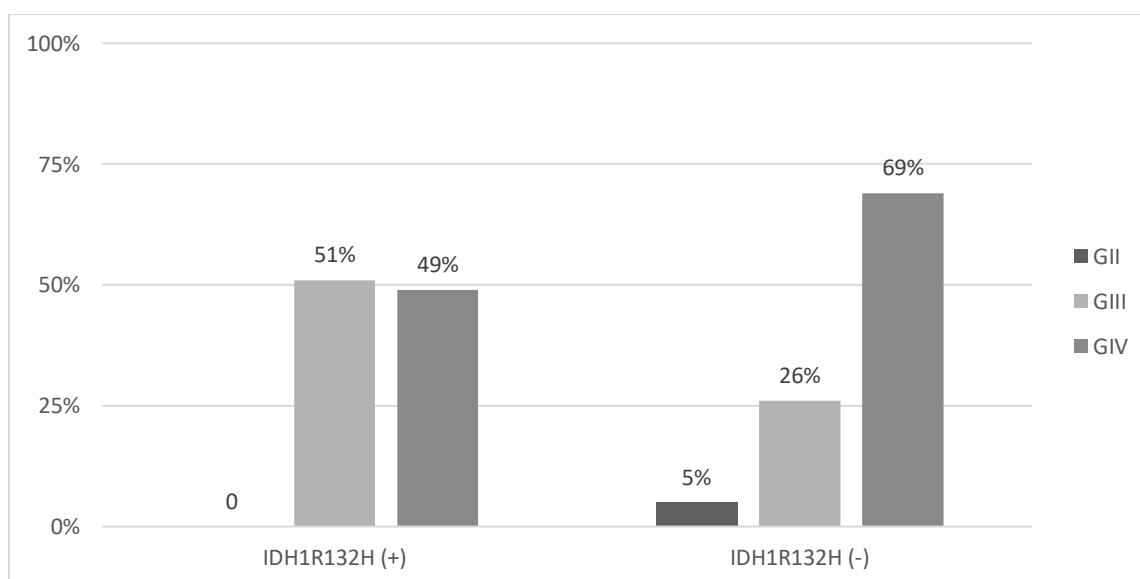


Рисунок 20. – Связь степени злокачественности с IDH-1 мутацией у пациентов с эпилептическим синдромом



Из рисунка 20 видно, что пациентов с глиобластомами достоверно больше в группе больных с эпилептическим синдромом, не несущих IDH-1 мутацию ( $P < 0,004$ ).

Проанализирована ассоциация выживаемости пациентов с ГГМ после оперативного лечения в группах с эпилептическим синдромом и без эпилептического синдрома с мутацией в гене IDH-1<sup>R132H</sup> (рисунок 21).

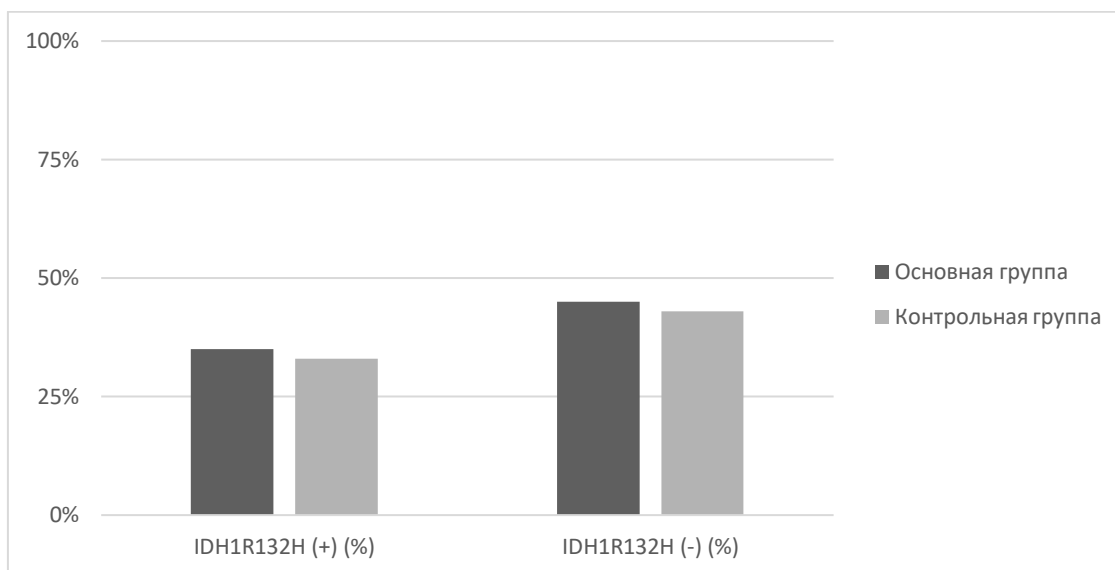


Рисунок 21. – Летальность в основной и контрольной группах в зависимости от присутствия IDH-1 мутации у пациентов с ГГМ после оперативного лечения

Рисунок 21 наглядно показывает, что прогноз статистически достоверен в наблюдениях основной группы с IDH-1 мутацией и хуже – в наблюдениях контрольной группы, где IDH-1 мутация отсутствует ( $P < 0,05$ ).

Далее было оценено влияние мутации IDH-1 на прогноз у пациентов с повышенным уровнем воспаления, осложнённым эпилептическим синдромом (рисунок 22).

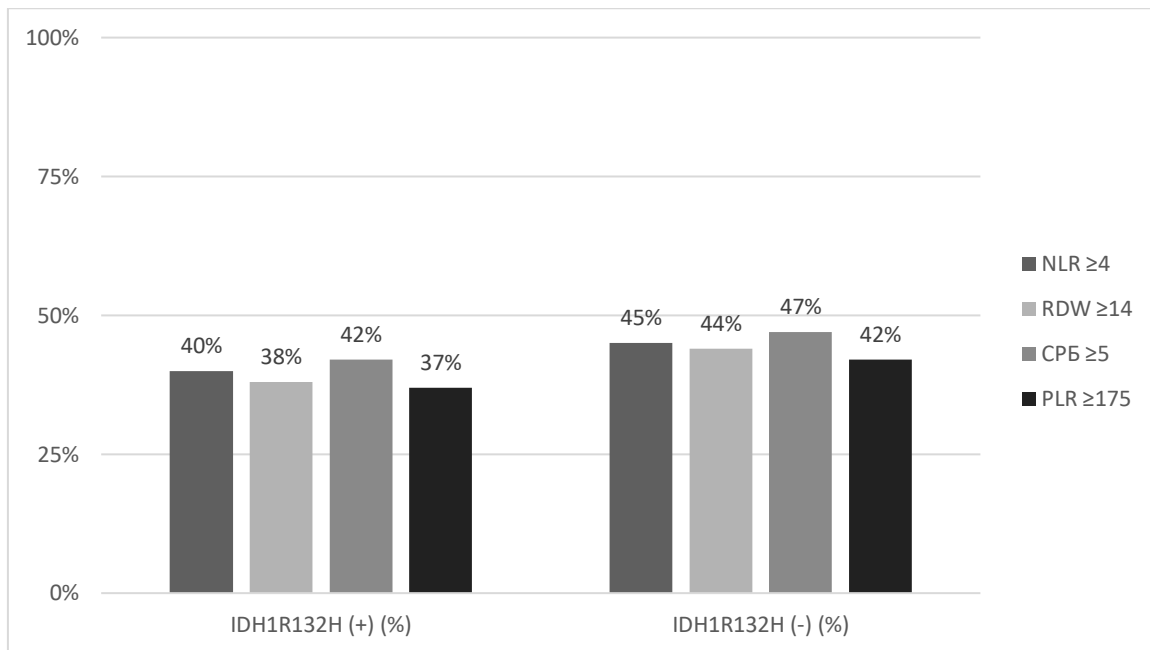


Рисунок 22. – Частота наблюдений с летальным исходом при повышенном уровне воспаления, осложненном эпилептическим синдромом, в зависимости от встречаемости IDH-1 мутации

При рассмотрении рисунка 22 можно видеть, что группы пациентов с эпилептическим синдромом и повышенным воспалительным статусом различаются по уровню летальности, который несколько выше в группе, где мутация IDH-1 отсутствует.

### Резюме

Проанализированы корреляционные связи эпилептического синдрома с рядом клинико-лабораторных маркеров и выживаемостью при глиомах головного мозга. Особое внимание уделялось анализу корреляции между появлением IDH мутации и учащением наблюдений с эпилептическим синдромом, а также IDH мутацией и пониженным уровнем маркеров воспаления крови.

Наличие эпилептического синдрома (структурно обусловленной эпилепсии) в предоперационном периоде статистически достоверно связано с более молодым возрастом, мужским полом, височно/лобной локализацией опухоли. Частота эпилептического синдрома при глиомах низкой степени

злокачественности (GI-II) – 62%, а при глиомах GIII-GIV – 41%. Получена статистически достоверная коррелятивная связь наличия эпилептического синдрома с низкой степенью злокачественности опухоли, функциональным статусом по шкале Карновского  $\geq 70$ , наличием IDH-1 мутацией, а также низким уровнем лабораторных маркеров воспаления и увеличением медианы выживаемости.

Доказано, что у пациентов с глиальными опухолями эпилептический синдром (структурно обусловленная эпилепсия) и менее выраженный воспалительный фон коррелируют с появлением IDH-1<sup>R132H</sup> мутации. При этом независимым фактором является низкий уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR).

Предварительные результаты по влиянию антиэпилептической терапии на уровень NLR, PLR, СРБ и RDW показали, что средний уровень NLR был несколько ниже в группе, принимавшей антиконвульсанты, по сравнению с другой группой; полученная разница была близка к статистически значимой ( $P < 0,073$ ). Известно, что некоторые, широко используемые антиконвульсанты обладают противовоспалительным действием. Поэтому, представляется вероятным, что антиэпилептическая терапия может способствовать снижению воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глиомы составляют большую часть первичных опухолей головного мозга с преобладанием в структуре злокачественных новообразований, характеризующихся высокой инвалидизацией и летальностью. Примерно 80% злокачественных новообразований характеризуются выраженным неврологическим дефицитом и быстрой прогрессией (Walbert T., 2014).

Поиск эффективных клинических и лабораторных маркеров, отличающихся хорошей информативностью и общедоступностью, – актуальнейшая задача нейроонкологии. Головная боль и эпилептический синдром (структурно обусловленная эпилепсия) являются распространёнными клиническими симптомами при глиомах; однако, их прогностическая ценность недостаточно изучена. Хорошо известна прогностическая ценность таких широкодоступных маркеров воспаления, как отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), уровень тромбоцитов (PLT), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW) и С-реактивный белок (Tadej Strojnik et al., 2014; Azab B. et al., 2013). При этом, роль этих маркеров при глиомах остается недооцененной.

Результаты исследований последних лет показали ведущую роль в глиомогенезе мутации в гене изоцитратдегидрогеназы IDH-1/2 (Xia L. et al., 2015). Пациенты с IDH-мутантным ферментом имеют лучшую выживаемость (Miller J.J. et al., 2017), при этом механизм этого явления мало изучен. С другой стороны, широко известна роль воспаления в патогенезе и развитии опухоли. В связи с этим, представляется актуальным исследование воспалительного статуса при IDH мутации.

Основной целью исследования было установление прогностической значимости ряда клинико-лабораторных маркеров при глиомах головного мозга.

В исследование включено 378 больных старше 18 лет с первичными глиомами головного мозга различной степени злокачественности, из них 178

человек составляли ретроспективную группу и 200 человек – проспективную.

Основной задачей ретроспективного исследования было определение прогностической ценности лабораторных параметров крови (RDW, NLR и PLT) при глиомах.

Ретроспективное исследование проводилось по материалам больных с глиальными опухолями головного мозга, прооперированных за период с 2009 по 2014 гг. В изучаемую группу вошли 93 мужчины (52%) и 85 женщин (48%) с доброкачественными (GI-II) (77 случаев) и злокачественными (GIII-IV) (101 человек) глиомами. Применялась классификация ВОЗ 2007 г. Большая часть опухолей располагалась в функционально значимых зонах (62%).

Из клинических симптомов были проанализированы: структура неврологических симптомов и их связь со степенью злокачественности опухоли, функциональный статус Карновского, локализация и близость опухоли к функционально значимой зоне, гистоструктура и степень злокачественности опухоли, средняя продолжительность жизни и летальный исход.

Глиальные опухоли, в большинстве своём, располагались супратенториально и полушарно, и локализовались в функционально значимых или близких к ним зонах. Поэтому чаще всего встречались общемозговые и очаговые симптомы, связанные с полушарной локализацией очага. Из неврологических симптомов чаще встречались: головная боль (48%), эпилептический синдром (44%), нарушения статики и координации (60%), двигательные нарушения (48%), гемианопсия (44%), интеллектуально-мнестические расстройства (36%), апрактоагностические нарушения (21%), центральный парез лицевого нерва (25%) и другие симптомы. Полученные нами результаты согласуются с данными ряда исследований о частоте встречаемости неврологических симптомов (Polin R.S. et al., 2005; Laws E.R. et al., 2003).

Частота встречаемости наблюдений с обшемозговыми и очаговыми симптомами, а также нарушениями высших корковых функций нарастала при увеличении степени злокачественности глиом. Анализ средней продолжительности жизни после оперативного лечения с учётом степени злокачественности опухоли показал, что средняя продолжительность жизни статистически достоверно уменьшается при злокачественных глиомах с локализацией опухоли в мозолистом теле, третьем желудочке, подкорковых ядрах, задней черепной ямке, а также частичном удалении опухоли, что соответствует литературным данным (Олюшин В.Е. и соавт., 2018).

Функциональный статус пациента напрямую связан с неврологическим дефицитом. Для его оценки широко применяется шкала Карновского (KPS). KPS является одним из значимых прогностических маркеров и имеет уровень доказательности Ib. Пороговое значение для этой шкалы в нашем исследовании составило 70%, этот уровень является критическим: при  $KPS < 70$  пациент не может себя обслуживать и нуждается в периодической ( $KPS = 60$ ) или постоянной ( $KPS = 50$ ) помощи. При этом пациентов с  $KPS < 50$  в исследовании не было в связи с тяжестью их состояния и, соответственно, наличием противопоказаний для оперативного лечения. В то же время индекс  $KPS > 80$  в исследовании также не встречался т.к. пациенты этой группы чувствовали себя практически здоровыми и редко обращались к врачу. На момент установления диагноза 88 пациентов имели  $KPS \geq 70$ , т.е. могли полностью себя обслуживать. В группе доброкачественных глиом GI чаще встречались наблюдения с высоким KPS, в то время как в группе злокачественных глиом GIV чаще встречались наблюдения с низким статусом Карновского, особенно при локализации опухолей в мозолистом теле, третьем желудочке, подкорковых ядрах, задней черепной ямке, при полушарной локализации опухоли KPS был выше (70-80), что согласуется с литературными данными (Шершевер А.С. и соавт., 2018; Иванова Н.Е. и соавт., 2018).

Среди лабораторных параметров крови были проанализированы RDW,

NLR и PLT. RDW – показатель разброса эритроцитов по объему (анизоцитоз). Этот показатель увеличивается при различных хронических воспалительных патологиях; причины и механизмы такого колебания недостаточно известны. (Koma Y. et al., 2013; Warwick R. et al., 2014).

В нашем исследовании были построены ROC- кривые для определения оптимальных пороговых (точка отсечки) величин исследуемых параметров. Оптимальное пороговое значение для RDW составило 13,95. Повышенный уровень  $RDW > 13,95$  встречался примерно в 40% наблюдениях.

Построенная для NLR ROC-кривая не дала статистически значимого порогового значения, поэтому пороговое значение было выбрано на основании литературных данных ( $NLR = 4.0$ ) (Allen L.A. et al., 2010; Bharat B. Aggarwal et al., 2014). Почти в половине наблюдений этот параметр превышал норму.

Следующим выбранным для изучения показателем были тромбоциты (PLT). Для этого параметра также не удалось определить оптимальное пороговое значение при построении ROC-кривой. Поэтому, основываясь на анализе литературы, для прогностического анализа были выбраны значения тромбоцитоза ( $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$ ), который является общепризнанным независимым фактором риска, связанным с неблагоприятным прогнозом у онкологических больных (Harano K., et al., 2017; Li D.Y. et al., 2017). Тромбоцитоз в этом исследовании встретился примерно в 7% случаев, и существенной ассоциации PLT с прогнозом обнаружено не было ( $P < 0,480$ ). Тем не менее, уровень PLT статистически значимо коррелировал с уровнем NLR и RDW.

Полученные пороговые значения были использованы при анализе выживаемости Каплана-Мейера. Результаты анализа показали, что выживаемость пациентов с повышенным воспалительным фоном существенно ниже при значениях  $RDW \geq 13,95$  ( $P < 0,026$ ) и  $NLR \geq 4$  ( $P < 0,003$ ) (20 против 28 месяцев и 17 против 28 месяцев, соответственно). Следует отметить, что при использовании рекомендуемых пороговых значений  $RDW \geq 14,5$  не было обнаружено статистически значимой разницы в общей

выживаемости ( $P < 0,052$ ), что говорит о важности оптимизирования пороговых значений для каждой конкретной популяции.

Заслуживающим внимания результатом данного исследования явилось выявление тесных взаимосвязей между RDW, NLR и PLT, что было показано различными методами статистического анализа. Особенно сильные корреляционные связи продемонстрированы между RDW и NLR ( $P < 0,003$ ).

Уровень воспалительных маркеров крови увеличивается с увеличением степени злокачественности опухоли. Особенно чётко эта зависимость прослеживается для NLR, являющегося известным прогностическим маркером при многих опухолях (Templeton A.J. et al., 2014; Shimada H. et al., 2010), включая глиобластомы (Vambury R.M. et al., 2013). В нашем исследовании также показана корреляция NLR и RDW со степенью злокачественности.

Изучение факторов, связанных с выживаемостью, проводилось с использованием однофакторного и многофакторного анализа Кокса. Однофакторный анализ выявил связь с прогнозом следующих параметров: возраст ( $P < 0,001$ ), степень злокачественности опухоли ( $P < 0,002$ ) и NLR ( $P < 0,037$ ). Также была найдена тесная связь с прогнозом для индекса Карновского ( $P < 0,057$ ). Кроме того, имелась тенденция к плохому прогнозу для  $RDW \geq 13,95$  ( $P < 0,074$ ). Многофакторный анализ определил независимые факторы прогноза: возраст ( $P < 0,001$ ), степень злокачественности опухоли ( $P < 0,033$ ) и KPS ( $P < 0,003$ ).

Анализ ретроспективной группы определил наряду с известными факторами прогноза (возраст, степень злокачественности опухоли и KPS) также ранее не исследованные для больных с глиальными опухолями прогностические факторы: RDW и NLR. Отметим, что прогностическая значимость для NLR ранее была показана только для пациентов с глиобластомами (Vambury R.M. et al., 2013).

Проспективное исследование ставило своей задачей расширение панели клинико-лабораторных маркеров прогноза у пациентов с глиомами



головного мозга. С этой целью были созданы две группы пациентов: 1) для анализа головной боли и 2) для анализа эпилептического синдрома (структурно обусловленной эпилепсии). В каждой группе анализировались дополнительно такие клинические маркеры, как пол, возраст, структура неврологических симптомов, KPS, гистоструктура и степень злокачественности опухоли, локализация и близость опухоли к функционально значимым зонам, тотальность удаления опухоли, исход и др. Из лабораторных маркеров в обоих исследованиях были проанализированы показатели воспаления крови: RDW, NLR, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ). Также был добавлен индекс отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), который в ряде исследований показал лучшие прогностические возможности, чем тромбоциты (Zheng S.H. et al., 2017).

Методология исследования включала: клинико-неврологический осмотр с оценкой функциональной активности по шкале Карновского, нейроофтальмологическое и отоневрологическое исследование, нейровизуализацию (магнитно-резонансная, компьютерная томография), патоморфологическое исследование (гистоструктура и степень злокачественности опухоли), иммуногистохимическое (встречаемость IDH-1<sup>R132H</sup> мутации), лабораторное (общий и биохимический анализы крови) исследования и статистический анализ.

В исследование прогностической значимости головной боли включено 148 пациентов старше 18 лет, в том числе 88 мужчин и 60 женщин, из них доброкачественные глиомы (G I-II) – 14 наблюдений, злокачественные – 114. В анализируемой группе было установлено наличие фактора головной боли в 65 (51%) наблюдениях, что согласуется с данными литературы (Davies E., Clarke C., 2004). В подгруппе с головной болью рассмотрена частота, форма, локализация, выраженность головной боли, связь со степенью злокачественности, выживаемостью и др. В 73 наблюдениях головная боль не наблюдалась (контрольная подгруппа). Проведен

корреляционный анализ головной боли с предоперационным уровнем параметров воспаления крови. Кроме того, проанализирован вклад в проявление головной боли таких клинических параметров, как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), дислокация срединных структур головного мозга и др.

Головная боль встречалась достоверно чаще в возрасте 50-59 лет (35%) и несколько чаще у мужчин (55%). Головная боль также отмечалась в 92% наблюдений с опухолями GIV степени злокачественности, что соответствует данным предыдущих исследований (Valentinis L. et al., 2010).

В ряде работ показано, что головная боль при глиомах не является специфичной. Описываемая при опухолях «классическая», гипертензионная головная боль встречалась по литературным данным в 17% случаев. До 15% пациентов с головной болью сообщали о болях, напоминающих мигрень и в 29 – 39 % случаев боли были подобны головным болям напряжения (Kirby S., Purdy R., 2014). В тоже время было показано, что боль при опухолях головного мозга протекает несколько атипично и не соответствует критериям постановки диагноза первичной головной боли (Nelson K. V. et al., 2010).

В нашем исследовании в структуре головной боли при опухолях головного мозга присутствовали вторичные головные боли или их сочетание с первичными болями. Первичные боли встречались редко, возникали задолго до манифестации опухоли и ни в одном случае, не совпадали со стороной локализации опухоли. Вторичные головные боли (аналогичные головным болям напряжения, мигрениподобные, опухоль-ассоциированные боли) зачастую совпадали со стороной расположения опухоли и временем развития клинических симптомов, вызванных опухолью. Чаще такие совпадения были характерны для опухоль-ассоциированной и мигрениподобной головной боли.

Боли, аналогичные головным болям напряжения и опухоль-ассоциированные боли, достоверно чаще встречались при доброкачественных глиомах. Опухоль-ассоциированные боли локализовались, как

правило, в месте опухолевого роста, чаще боли были давящими, распирающими, умеренно выраженными. Мигреноподобные и гипертензионные головные боли чаще встречались в наблюдениях со злокачественными глиомами, нарастали по мере озлокачествления опухоли и в их структуре преобладали выраженные и невыносимые боли (по шкале ВАШ), как правило, предшествовавшие или совпадающие с декомпенсацией клинического течения. При этом трудно было отследить связь времени появления глиом и головных болей в связи с поздней диагностикой опухолей.

Таким образом, отсутствие чётких границ между первичными и вторичными головными болями зачастую не позволяет заподозрить наличие опухоли, и в связи с этим желательно чаще прибегать к методам нейровизуализации.

В подгруппе с головной болью частота наблюдений с общемозговыми и очаговыми симптомами, а также нарушениями высших корковых функций была выше, чем в контрольной подгруппе без головной боли. Кроме того, наблюдения с головной болью встречаются чаще при низком функциональном статусе пациента (шкала Карновского). При полушарной локализации опухоли, наблюдения в обеих подгруппах оказались сопоставимы по частоте общемозговых симптомов и нарушениям высших корковых функций. Частота встречаемости наблюдений с общемозговыми и очаговыми симптомами, а также нарушениями высших корковых функций увеличивается при нарастании степени злокачественности опухоли. Можно предположить, что головные боли, появляющиеся при молниеносном развитии клинических симптомов (в течение примерно 1 месяца), характерны для первичных, наиболее злокачественных глиобластом; в то время как длительно существующие головные боли, не изменившиеся по форме, более характерны для вторичных глиобластом.

Для оценки частоты головной боли в проспективной группе было выделено 3 градации частоты: редкие (менее 1 дня в месяц), частые (до 15

дней в месяц) и хронические (15 и более дней в месяц). Выяснилось, что наблюдения с головными болями учащались при нарастании степени злокачественности опухоли. В наблюдениях с анапластическими глиомами преобладали редкие боли. У пациентов с глиобластомами отмечались преимущественно частые боли.

Для оценки выраженности головной боли применялась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). По данным ВАШ, незначительные и умеренные головные боли чаще встречались при анапластических глиомах (22%), а умеренно выраженные и выраженные головные боли – при глиомах GIV (48%).

Головная боль чаще встречалась в лобно-височной области и функционально значимых или близких к ним зонах. Односторонняя головная боль примерно в двух третях наблюдений совпадала с локализацией опухоли.

При анализе выживаемости получено, что летальный исход статистически достоверно чаще наступал в наблюдениях с частой и хронической головной болью ( $P < 0,002$ ), и частота летальных исходов в подгруппе с головной болью была выше, чем в контрольной подгруппе.

Впервые установлено, что при доброкачественных глиомах чаще встречаются боли, аналогичные головным болям напряжения и опухоль-ассоциированные головные боли, с повышением степени злокачественности глиом головные боли статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще приобретают мигренозный и гипертензионный характер. Формы, интенсивность (по шкале ВАШ), длительность головной боли, локализация супратенториальных опухолей близко к функционально значимым зонам коррелируют с повышенным уровнем клиничко-лабораторных маркеров воспаления и функциональным статусом по шкале Карновского и медианой выживаемости.

При этом пол, индекс массы тела, артериальная гипертензия и дислокация срединных структур головного мозга не оказали статистически значимого влияния на развитие головной боли. Из предоперационных

маркеров воспаления статистически значимыми факторами явились  $CRP \geq 5$  и  $NLR \geq 4$ .

В группе по изучению структурно обусловленной эпилепсии ставилась задача проанализировать связь эпилептического синдрома и маркеров воспаления с IDH- мутацией.

Группа состояла из 193 пациентов с впервые диагностированными глиальными опухолями головного мозга в возрасте старше 18 лет, из них 109 (57%) мужчин и 84 женщины. В 92 наблюдениях (48%) присутствовал эпилептический синдром и в 101 наблюдении приступов не было. Эти данные согласуются с результатами других исследований (van Breemen M.S. et al., 2007; Ostrom Q.T. et al., 2014; Erturk Cetin O. et al., 2017; Kerkhof M. et al., 2013).

Анализировалась ассоциация эпилептического синдрома с клинико-лабораторными маркерами: возраст, KPS, степень злокачественности опухоли, наличие мутации IDH-1<sup>R132H</sup>, NLR, RDW, PLR и CRP. Также было оценено влияние предоперационной терапии антиэпилептическими препаратами на перечисленные маркеры воспаления.

Проведено сравнительное изучение в двух подгруппах: подгруппа 1 (основная) – 92 наблюдения (48%), где в структуре неврологических проявлений имелся эпилептический синдром; подгруппа 2 (контрольная) – 101 наблюдение без эпилептического синдрома.

Эпилептические приступы встречались достоверно чаще в возрасте от 30 до 60 лет, с более частой встречаемостью у мужчин. Эпилептический синдром чаще отмечался при олигодендроглиомах, анапластических олигодендроглиомах и глиобластомах, с их преимущественной локализацией в лобной, височной и лобно-теменной долях (84%), в соответствии с литературными данными (Kerkhof M. et al., 2013; van Breemen M.S. et al., 2007; You G. et al., 2012).

При увеличении степени малигнизации опухоли частота эпилептических приступов уменьшалась: GII – 67%, GIII – 58%, GIV – 5%.

Таким образом, по мере нарастания степени злокачественности опухоли эпилептические приступы становятся реже (Dielemans J.C. et al., 2013; Michelucci R. et al., 2013). При анализе данных распределения наблюдений с эпилептическим синдромом в зависимости от функционального статуса Карновского следует, что в большинстве наблюдений с эпилептическими приступами (65%), пациенты имели функциональный статус по шкале Карновского – 70%, т.е. могли полностью себя обслуживать в межприступный период ( $P < 0,005$ ).

В нашем исследовании IDH-1 мутация была выявлена в 94 случаях (49%). В присутствии IDH-мутации статистически достоверно увеличивается встречаемость наблюдений с эпилептическими приступами ( $P < 0,003$ ) и пониженным уровнем маркеров воспаления ( $P < 0,05$ ).

Одномерный регрессионный анализ показал, что возраст ( $P < 0,017$ ), пол ( $P < 0,004$ ), височная/лобная локализация опухоли ( $P < 0,000$ ), расположение «близко к функционально значимой» и/или «функционально не значимой» зонам ( $P < 0,001$ ), степень злокачественности опухоли ( $P < 0,002$ ),  $KPS \geq 70$  ( $P < 0,000$ ), IDH-1 мутация ( $P < 0,003$ ),  $NLR < 4$  ( $P < 0,015$ ),  $PLR < 175$  ( $P < 0,013$ ),  $CRP < 5$  мг/л ( $P < 0,030$ ) связаны с наличием эпилептического синдрома в предоперационном периоде. Показатель RDW был единственным фактором, для которого связь с эпилептическим синдромом была статистически не значимой ( $P < 0,593$ ). Результаты многомерного анализа показали, что более молодой возраст ( $P < 0,021$ ), мужской пол ( $P < 0,002$ ), расположение опухоли в височной/лобной долях ( $P < 0,000$ ), локализация опухоли в «близко к функционально значимой» и/или «функционально не значимой» зонах ( $P < 0,001$ ), а также  $NLR < 4$  ( $P < 0,014$ ) оставались независимыми факторами, связанными с появлением эпилептических припадков в предоперационном периоде.

Было проанализировано влияние предоперационной противоэпилептической терапии на уровни NLR, PLR, RDW и CRP. Большая часть пациентов с эпилептическим синдромом (59; 64%) принимали антиконвуль-

санты до операции. Антиконвульсантная терапия включала: карбамазепин, вальпроаты, леветирацетам и различные комбинации антиконвульсантов.

Ни один из четырех воспалительных маркеров не имел значимой связи с терапией; однако, в группе пациентов, получавших антиэпилептические препараты, можно отметить небольшую тенденцию к снижению уровня NLR ( $P=0,126$ ). Полученный результат можно объяснить противовоспалительным действием некоторых антиконвульсантов, таких как карбамазепин и депакин.

Относительно благоприятный прогноз при эпилептическом синдроме у больных с глиомами головного мозга связан с IDH-1 мутацией, которая приводит к снижению уровня показателей воспаления в крови.

## ВЫВОДЫ

1. Показана высокая прогностическая значимость при глиомах головного мозга таких маркеров воспаления крови, как отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW); получена статистически значимая прямая корреляция между этими параметрами и медианой выживаемости пациентов: NLR ( $P < 0,003$ ) и RDW ( $P < 0,026$ ). Независимыми факторами прогноза у пациентов с глиомами являются возраст, степень злокачественности опухоли, близость опухоли к функционально значимым зонам и функциональный статус Карновского (KPS).

2. При доброкачественных глиомах чаще встречались вторичные головные боли, аналогичные головным болям напряжения (33%) и опухоль-ассоциированные головные боли (20%); с повышением степени злокачественности статистически достоверно ( $P < 0,005$ ) преобладали мигреноподобные (37%), и гипертензионные (25%) головные боли.

3. Формы, интенсивность (по шкале ВАШ), длительность головной боли, локализация супратенториальных опухолей близко к функционально значимым зонам по шкале Sawaya коррелируют с повышенным уровнем клиничко-лабораторных маркеров воспаления, функциональным статусом по шкале Карновского и медианой выживаемости. Наиболее значимыми маркерами воспаления при головных болях являются NLR и С-реактивный белок (СРБ), что коррелирует с функциональным исходом по шкале Карновского.

4. Наличие структурно обусловленной эпилепсии в предоперационном периоде статистически достоверно связано с более молодым возрастом, мужским полом, височно/лобной локализацией опухоли. Частота эпилептического синдрома при глиомах низкой степени злокачественности (GI-II) 62%, а при глиомах GIII-GIV 41%. Получена статистически достоверная корреляционная связь наличия эпилептического синдрома с



низкой степенью злокачественности опухоли, функциональным статусом по шкале Карновского  $\geq 70$ , наличием IDH-1 мутацией, а также низким уровнем лабораторных маркеров воспаления и увеличением медианы выживаемости.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В диагностическом процессе при глиомах различной степени злокачественности рекомендуется активно использовать такие широкодоступные и недорогие маркеры воспаления, определяемые в рамках общего анализа крови, как отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW) и отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и проводить мониторинг этих показателей в пред- и послеоперационном периоде для коррекции терапии.

2. Следует учитывать форму, характер и локализацию головной боли как в пред- так и в послеоперационном периоде при повышении уровня маркеров воспаления.

3. В дифференциальной диагностике глиом головного мозга в качестве благоприятных предикторов исходов следует учитывать наличие эпилептического синдрома у пациентов с мутацией IDH-1<sup>R132H</sup>.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется актуальным и интересным поиск новых молекулярно-лабораторных маркеров, имеющих высокую прогностическую ценность при глиомах головного мозга. Кроме того, целесообразно продолжение исследований по изучению противовоспалительного эффекта антиэпилептических препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грачев, Ю.Н. Дискуссионные аспекты патоморфологической и молекулярно–генетической идентификации первичных нейроэпителиальных опухолей больших полушарий головного мозга / Ю.Н. Грачев // Мед. новости. – 2014. – № 9. – С. 25–28.
2. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: Изд. группа РОНЦ, 2014. – 226 с.
3. Дяченко, А.А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга (обзор литературы) / А.А Дяченко, А.В. Субботина, Т.Р. Измайлов и соавт. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – № 13. – С. 37.
4. Зозуля, Ю.А. Глиомы головного мозга / Ю.А. Зозуля. – Киев, 2007. – 632 с.
5. Коновалов, А.Н. Неврология и нейрохирургия: в 2 т. / А.Н. Коновалов, А.В. Козлов, Е.И. Гусев. – Москва, 2009. – Т. 2. – 420 с.
6. Мацко, Д.Е. Новая классификация ВОЗ опухолей центральной нервной системы (2016) – вызов нейрохирургам, нейроморфологам и нейроонкологам / Д.Е. Мацко, М.В. Мацко, А.Ю. Улитин и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2016. – № 8. – С. 5–9.
7. Одинак, М.М. Нервные болезни / М.М.Одинак. – Москва, 2014. – 526 с.
8. Олюшин, В.Е. Лейкоцитарные реакции у больных опухолями головного мозга, первично воздействующими на гипоталамическую область / В.Е. Олюшин // Материалы конференции молодых нейрохирургов. – Киев, 1966. – С. 77.
9. Ромоданов, С.А. Организация помощи больным со злокачественными глиомами головного мозга / С.А. Ромоданов // Материалы

I съезда нейрохирургов Украины. – Киев, 1993. – С. 5–8.

10. Савельева, О.Е. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей / О.Е. Савельева, В.М. Перельмутер, Л.А. Таширева и соавт. // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – 16 (3). – С. 65–78.

11. Скоромец, А.А. Нервные болезни / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец Т.А. Скоромец. – Москва, 2016. – 519 с.

12. Улитин, А.Ю. Эпидемиология опухолей головного мозга в Санкт–Петербурге: дис. канд. мед. наук / А.Ю. Улитин. – СПб., 1997. – 211 с.

13. Улитин, А.Ю. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга / А. Ю. Улитин, Д. Е. Мацко, В. Е. Олюшин. – Санкт-Петербург, 2014. – 442 с.

14. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2012. – 260 с.

15. Шершевер, А.С. Хирургическое лечение эпилепсии / А.С. Шершевер. – Екатеринбург, 2005. – 162 с.

16. Abdullah, K. Management and treatment recommendations for World Health Organization Grade III and IV gliomas / K. Abdullah, Altwaairgi, R. Shanker et al. // Int j health sci (Qassim). – 2017. – Vol. 11, № 3. – P. 54–62.

17. Alfonso, J.C.L. The biology and mathematical modelling of glioma invasion: a review / J.C.L. Alfonso, K. Talkenberger, M. Seifert et al. // J r soc interface. – 2017. – Vol. 14. – P. 136.

18. Allen, L.A. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure / L.A. Allen, G.M. Felker, M.R. Mehra et al. // J card fail. – 2010. – № 16. – P. 230–238.

19. Amankulor, N.M. Mutant IDH–1 regulates the tumor–associated immune system in gliomas / N.M. Amankulor, Y. Kim, S. Arora et al. // Genes dev. – 2017. – Vol. 31. – P. 1–13.

20. Argyriou, A.A. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients / A.A. Argyriou, E. Chroni, P. Polychronopoulos et al. // Eur j

cancer care. – 2006. – Vol. 15. – P. 90–95.

21. Armstrong, T.S. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy / T.S. Armstrong, R. Grant, M.R. Gilbert et al. // *Neuro-Oncol.* – 2016. – Vol. 18. – P. 779–789.

22. Armstrong, T. Determining priority signs and symptoms for use as clinical outcomes assessments in trials including patients with malignant gliomas: Panel 1 Report / T. Armstrong, A. Bishof, P. Brown et al. // *Neuro-Oncology.* – 2016. – № 18. – P. 12.

23. Auezova, R. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas / R. Auezova, N. Ryskeldiev, A. Doskaliyev et al. // *Onco targets ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 6111–6117.

24. Azab, B. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients / B. Azab, N. Shah, J. Radbel et al. // *Med oncol.* – 2013. – Vol. 30. – P. 432.

25. Balamurugan, K. HIF-1 at the crossroads of hypoxia, inflammation, and cancer / K. Balamurugan // *Int j cancer.* – 2016. – Vol. 138 (5). – P. 1058–1066.

26. Bambury, R.M. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme / R.M. Bambury, M.Y. Teo, D.G. Power et al. // *J neurooncol.* – 2013. – Vol. 114. – P. 149–154.

27. Bauman, G. Adult supra-tentorial low-grade glioma: long-term experience at a single institution / G. Bauman, B. Fisher, C. Watling et al. // *Int j radiat oncol biol phys.* – 2009. – Vol. 75. – P. 1401–1407.

28. Berendsen, S. Prognostic relevance of epilepsy at presentation in glioblastoma patients / S. Berendsen, M. Varkila, J. Kroonen et al. // *Neuro-Oncol.* – 2016. – Vol. 18. – P. 700–706.

29. Bernstein, M. *Neurooncology. The Essentials* / M. Bernstein, M.S. Berger. – New York, 2000. – 496 p.

30. Bharat, B. *Inflammation and Cancer* / B. Bharat, B. Sung et al. – Springer,

2014. – 490 p.

31. Bhatti, I. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil–lymphocyte versus platelet–lymphocyte ratio / I. Bhatti, O. Peacock, G. Lloyd et al. // *Am j surg.* – 2010. – Vol. 200. – P. 197–203.

32. Bioardi, A. Headache in brain tumors: A symptom to reappraise critically / A. Bioardi, A. Salmaggi, M. Eoli et al. // *Neurol sci.* – 2004. – № 25. – P. 143–147.

33. Blaylock, R.L. Immunoexcitatory mechanisms in glioma proliferation, invasion and occasional metastasis / R.L. Blaylock // *Surg neurol int.* – 2013. – Vol. 4. – P. 15.

34. Blowers, L. Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles / L. Blowers, S. Preston–Martin, W.J. Mack // *Cancer causes control.* – 1997. – Vol. 8. – P. 5–12.

35. Brigden, M.L. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate / M.L. Brigden // *Am famp.* – 1999. – Vol. 60. – P. 1443–1450.

36. Brockmann, M.A. Preoperative thrombocytosis predicts poor survival in patients with glioblastoma / M.A. Brockmann, A. Giese, K. Mueller et al. // *Neuro–Oncol.* – 2007. – Vol. 9. – P. 335–342.

37. Bruna, J. Epilepsy in glioblastoma patients: basic mechanisms and current problems in treatment / J. Bruna, J. Miró, R. Velasco // *Expert rev clin pharmacol.* – 2013. – Vol. 3. – P. 333–344.

38. Cairns, R.A. Oncogenic isocitrate dehydrogenase mutations: mechanisms, models, and clinical opportunities / R.A. Cairns, T.W. Mak // *Cancer dis.* – 2013. – Vol. 3. – P. 730–741.

39. Capelle, L. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article / L. Capelle, D. Fontaine, E. Mandonnet et al. // *J neurosurg.* – 2013. – Vol. 118. – P. 1157–1168.

40. Capper, D. Application of mutant IDH–1 antibody to differentiate diffuse

glioma from nonneoplastic central nervous system lesions and therapy-induced changes / D. Capper, F. Sahm, C. Hartmann et al. // *Am j surg pathol.* – 2010. – Vol. 34 (8). – P. 1199–1204.

41. Celikbilek, A. Red cell distribution width in migraine / A. Celikbilek, G. Zararsiz, T. Atalay, N. Tanik // *Int j lab hematol.* – 2013. – Vol. 35. – P. 620–628.

42. Chaichana, K.L. Factors involved in maintaining prolonged functional independence following supratentorial glioblastoma resection / K.L. Chaichana, A.N. Halthore, S.L. Parker et al. // *J neurosurg.* – 2011. – Vol. 114. – P. 604–612.

43. Chaichana, K.L. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas / K.L. Chaichana, S.L. Parker, A. Olivi et al. // *J neurosurg.* – 2009. – Vol. 111. – P. 282–292.

44. Chen, H. Mutant IDH-1 and seizures in patients with glioma / H. Chen, J. Judkins, C. Thomas et al. // *Neurology.* – 2017. – № 88. – P. 1805–1813.

45. Chesnelong, C. Lactate dehydrogenase A silencing in IDH mutant gliomas / C. Chesnelong, M.M. Chaumeil, M.D. Blough et al. // *Neuro-Oncol.* – 2014. – Vol. 16 (5). – P. 686–695.

46. Conti, A. Role of inflammation and oxidative stress mediators in gliomas / A. Conti, C. Gulì, D. La Torre et al. // *Cancers.* – 2010. – Vol. 2. – P. 693–712.

47. Cummings, M. Preoperative neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival / M. Cummings, L. Merone, C. Keeble et al // *Brit j cancer.* – 2015. – Vol. 113. – P. 311–320.

48. Dalpiaz, O. Critical evaluation of the potential prognostic value of the pretreatment-derived neutrophil-lymphocyte ratio under consideration of C-reactive protein levels in clear cell renal cell carcinoma / O. Dalpiaz, T. Luef, M. Seles et al. // *Brit j cancer.* – 2016. – Vol. 116. – P. 85–90.

49. David, N. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / N. David, O. Hiroko, D. Otmar et al. // *Acta neuropathol.* – 2007. – Vol. 114 (2). – P. 97–109.

50. Valentini, D. Correction: Identification of neoepitopes recognized by tumor



infiltrating lymphocytes (TILs) from patients with glioma / D. Valentini, M. Rao et al. // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9 (95). – P. 19469-19480.

51. Davies, E. Early symptoms of brain tumours / E. Davies, C. Clarke // *J neurol neurosurg psychiatry*. – 2004. – Vol. 75. – P. 1205–1206.

52. De Oliveira, C. M. Cytokines and pain / C.M. de Oliveira, R.K. Sakata, A.M. Issy et al. // *Rev bras anesthesiol*. – 2011. – Vol. 61, № 2. – P. 255–259.

53. De Von, H.A. The association of pain with protein inflammatory biomarkers: a review of the literature / H.A. de Von, M.R. Piano, A.G. Rosenfeld et al. // *Nurs res*. – 2014. – Vol. 63, № 1. – P. 51–62.

54. Donskov, F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials / F. Donskov // *Semin cancer biol*. – 2013. – Vol. 23. – P. 200–207.

55. Dovizio, M. Role of platelets in inflammation and cancer: novel therapeutic strategies / M. Dovizio, S. Alberti, P. Guillem-Llobat et al. // *Basic clin pharmacol toxicol*. – 2014. – Vol. 114. – P. 118–127.

56. Dufour, J.F. C - reactive protein, a prognostic marker in hepatocellular carcinoma / J.F. Dufour // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57, № 6. – P. 2103–05.

57. Engelhardt, B. The movers and shapers in immune privilege of the CNS / B. Engelhardt, P. Vajkoczy, R.O. Weller // *Nat immunol*. – 2017. – Vol. 18. – P. 123–131.

58. Englot, D.J. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas / D.J. Englot, M.S. Berger, N.M. Barbaro et al. // *J neurosurg*. – 2011. – Vol. 115. – P. 240–244.

59. Erturk Cetin, O. Epilepsy-related brain tumors / Cetin O Erturk, C. Isler, M. Uzan, C. Ozkara // *Seizure*. – 2017. – Vol. 44. – P. 93–97.

60. Fang, H.Y. Refining the role of preoperative C-reactive protein by neutrophil/lymphocyte ratio in oral cavity squamous cell carcinoma / H.Y. Fang, X.Y. Huang, H.T. Chien et al. // *Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123, № 11. – P. 2690–2699.

61. Felker, G.M. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in

heart failure / G.M. Felker, L.A. Allen, S.J. Pocock et al. // *JACC*. – 2007. – Vol. 50 (1). – P. 40–47.

62. Feng, J.F. Preoperative platelet count in esophageal squamous cell carcinoma: is it a prognostic factor? / J.F. Feng, Y. Huang, W.S. Lu et al. // *Langenbecks arch surg*. – 2013. – Vol. 398. – P. 1115–1122.

63. FörhécZ, Z. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state / Z. FörhécZ, T. Gombos, G. Borgulya et al. // *Am heart j*. – 2009. – Vol. 158 (4). – P. 659–666.

64. Forsyth, P.A. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients / P.A. Forsyth, J.B. Posner // *Neurology*. – 1993. – Vol. 43 (9). – P. 1678–83.

65. Fossati, G. Neutrophil infiltration into human gliomas / G. Fossati, G. Ricevuti, S.W. Edwards et al. // *Acta neuropathol*. – 1999. – Vol. 98 (4). – P. 349–354.

66. Gabrilovich, D.I. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours / D.I. Gabrilovich, S. Ostrand–Rosenberg, V. Bronte // *Nat rev immunol*. – 2012. – Vol. 12 (4). – P. 253–268.

67. Galvão, R.P. Inflammation and gliomagenesis: Bidirectional communication at early and late stages of tumour progression / R.P. Galvão, H. Zong // *Curr pathobiol rep*. – 2013. – Vol. 1. – P. 19–28.

68. Goffaux, P. Brain tumor headaches: From bedside to bench / P. Goffaux, D. Fortin // *Neurosurgery*. – 2010. – № 67. – P. 459–466.

69. Gómez, C.D. The anti-seizure drugs vinpocetine and carbamazepine, but not valproic acid, reduce inflammatory IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  expression in rat hippocampus / C.D. Gómez, R.M. Buijs, M.J. Sitges // *Neurochem*. – 2014. – Vol. 130. – P. 770–779.

70. Grey, N. The functional independence measure: a comparative study of clinician and self-rating. / N. Grey, P. Kennedy. // *Paraplegia*. – 1993. – № 31. – P. 457–461.

71. Grivennikov, S.I. Immunity, inflammation, and cancer / S.I. Grivennikov, F.R. Greten, M. Karin // *Cell*. – 2010. – № 140. – P. 883–899.
72. Haghikia, A. Implications of anti-inflammatory properties of the anticonvulsant drug levetiracetam in astrocytes / A. Haghikia, K. Ladage, D. Hinkerohe et al. // *J neurosci res*. – 2008. – Vol. 86 (8). – P. 1781–1788.
73. Han, S. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma / S. Han, Y. Liu, Q. Li et al. // *Cancer*. – 2015. – Vol. 15. – P. 617.
74. Harano, K. Thrombocytosis as a prognostic factor in inflammatory breast cancer / K. Harano, T. Kogawa, J. Wu et al. // *Breast cancer res treat*. – 2017. – Vol. 166, № 3. – P. 819–832.
75. Hasselbalch, H.C. Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development? / H.C. Hasselbalch // *Leuk res*. – 2013. – Vol. 37. – P. 214–220.
76. Hauser, W.A. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984 / W.A. Hauser, J.F. Annegers, L.T. Kurland // *Epilepsia*. – 1993. – Vol. 34. – P. 453–468.
77. He, S. C-Reactive Protein/Albumin Ratio (CAR) as a Prognostic Factor in Patients with Non-Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma / S. He, Y. Wang, H. Chen et al. // *J cancer*. – 2016. – Vol. 7, № 15. – P. 2360–2366.
78. Hilario, A. Prognostic model based on preoperative MRI predicts overall survival in patients with diffuse gliomas / A. Hilario, J.M. Sepulveda, A. Perez-Nuñez et al. // *Am j neuroradiol*. – 2014. – Vol. 35. – P. 1096–1102.
79. Hinojosa, J. Clinical considerations and surgical approaches for low-grade gliomas in deep hemispheric locations: insular lesions / J. Hinojosa, S. Gil-Robles, B. Pascual // *Childs nerv syst*. – 2016. – Vol. 32 (10). – P. 1875–1893.
80. Hong-Jun, Xu. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in human malignancies: an updated meta-analysis / Hong-Jun Xu, Yan Ma, Fang Deng et al. // *Onco targets ther*. – 2017. – № 10. – P. 3059–3070.

81. Horbinski, C. Diagnostic use of IDH-1/2 mutation analysis in routine clinical testing of formalin-fixed, paraffin-embedded glioma tissues / C. Horbinski, J. Kofler, L.M. Kelly et al. // *J neuropathol exp neurol.* – 2009. – Vol. 68 (12). – P. 1319–1325.
82. Hu L. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis / L. Hu, M. Li, Y. Ding et al // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8 (9). – P. 16027–16035.
83. Huang, Y. Prognostic role of serum C-reactive protein in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang, J. Feng, J.S. Liu, Q.X. Chen // *Ther clin risk manag.* – 2015. – Vol. 11. – P. 89–94.
84. International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia.* – 2013. – № 9. – P. 629–808.
85. Jaeckle, K.A. Transformation of low grade glioma and correlation with outcome: an NCCTG database analysis / K.A. Jaeckle, P.A. Decker, K.V. Ballman et al. // *J neurooncol.* – 2011. – Vol. 104 (1). – P. 253–259.
86. Jain, S. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc* / S. Jain, J. Harris, J. Ware // *Biol.* – 2010. – Vol. 30, № 12. – P. 2362–2367.
87. Jiang, T. CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas / T. Jiang // *Cancer letters.* – 2016. – Vol. 375. – P. 263–273.
88. Jin, X. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / X. Jin, J.R. Beguerie, W. Zhang et al. // *Ann rheum dis.* – 2015. – Vol. 74, № 4. – P. 703–710.
89. Juratli, T.A. The prognostic value of IDH mutations and MGMT promoter status in secondary high-grade gliomas / T.A. Juratli, M. Kirsch // *J neurooncol.* – 2012. – Vol. 110 (3). – P. 325–333.
90. Kahn, K. It is a tumor– current review of headache and brain tumor / K. Kahn, A. Finkel // *Curr pain headache rep.* – 2014. – Vol. 18. – P. 421.
91. Kantorová, E. Anaplastic astrocytoma mimicking progressive multifocal leucoencephalopathy: a case report and review of the overlapping syndromes / E. Kantorová, M. Bittšanský, Š. Sivák et al. // *Cancer.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P.

424.

92. Karnofsky, DA. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma / D.A. Karnofsky, W.H. Albelman, L.F. Craver et al. // *Cancer*. – 1948. – № 1. – P. 634–56.

93. Kemerdere, R. Low-grade temporal gliomas: surgical strategy and long-term seizure outcome / R. Kemerdere, O. Yuksel, T. Kacira et al. // *Clin neurol neurosurg*. – 2014. – Vol. 126. – P. 196–200.

94. Kerkhof, M. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme / M. Kerkhof, J.C. Dielemans, M.S. van Breemen et al. // *Neuro-Oncol*. – 2013. – Vol. 15. – P. 961–967.

95. Kerkhof, M. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas / M. Kerkhof, C.J. Vecht // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, suppl. 9. – S12–S17.

96. Kirby, S. Headache and Brain Tumors / S. Kirby, R. A. Purdy // *Curr neurol neurosci reports*. – 2014. – Vol. 7. – P. 110–116.

97. Koh, C.H. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer / C.H. Koh, N. Bhoo-Pathy, K.L. Ng et al // *Brit j cancer*. – 2015. – Vol. 113. – P. 150–158.

98. Koma, Y. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer / Y. Koma, A. Onishi, H. Matsuoka et al. // *PloS one*. – 2013. – № 8. – e80240.

99. Kuang, D. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma / D. Kuang, Q. Zhao, Y. Wu et al. // *J hepatol*. – 2011. – Vol. 54. – P. 948–955.

100. Lai, A. Evidence for sequenced molecular evolution of IDH-1 mutant glioblastoma from a distinct cell of origin / A. Lai, S. Kharbanda, W.B. Pope et al. // *J clin oncol*. – 2011. – Vol. 29 (34). – P. 4482–4490.

101. Lal, I. Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression / I. Lal, K. Dittus, C.E. Holmes // *Breast cancer res*. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 207.

102. Lam, F.W. Platelets and their interactions with other immune cells / F.W.

Lam, K.V. Vijayan, R.E. Rumbaut // *Compr physiol.* – 2015. – Vol. 5 (3). – P. 1265–1280.

103. Lappe, J.M. Red cell distribution width, C–reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population / J.M. Lappe, B.D. Horne, S.H. Shah et al. // *Clin chim acta.* – 2011. – Vol. 412. – P. 2094–2099.

104. Lee, H. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma / H. Lee, S.Y. Kong, J.Y. Sohn et al. // *Biomed res int.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1–8.

105. Lee, J.H. Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community–acquired pneumonia / J.H. Lee, H.J. Chung, K. Kim et al. // *Am j emerg med.* – 2013. – Vol. 31. – P. 72–79.

106. Li, D.Y. The Prognostic Value of Platelet–to–Lymphocyte Ratio in Urological Cancers: A Meta–Analysis / D.Y. Li, X.Y. Hao, T.M Ma et al. // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7. – P. 111–120.

107. Li, N. Prognostic role of the pretreatment C–reactive protein/albumin ratio in solid cancers: a meta–analysis. / N. Li, G.W. Tian, Y. Wang, H. Zhan et al. // *Sci rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 230–238

108. Liangv, J. Neutrophils promote the malignant glioma phenotype through S100A4 / J. Liang, Y. Piao, L. Holmes // *Clin cancer res.* – 2014. – V. 20, № 1. – P. 187–198.

109. Lippi, G. C–reactive protein and migraine. Facts or speculations? / G. Lippi, C. Mattiuzzi, G. Cervellin // *Clin chem lab med.* – 2014. – Vol. 52. – P. 1265–1272.

110. Lippi, G. Migraine and erythrocyte biology: a review / G. Lippi, G. Cervellin, C. Mattiuzzi et al. // *Lab hematol.* – 2014. – Vol. 36 (6). – P. 591–597.

111. Lippi, G. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients / G. Lippi, G. Targher, M. Montagnana et al. // *Arch pathol lab med.* – 2009. – Vol. 133 (4). – P. 628–632.

112. Liubinas, S.V. IDH-1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas / S.V. Liubinas, G.M. D'Abaco, B.M. Moffat et al. // *Epilepsia*. – 2014. – № 55. – P. 1438–43.

113. Louveau, A. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels / A. Louveau, I. Smirnov, T.J. Keyes et al. // *Nature*. – 2015. – Vol. 523. – P. 337–341.

114. Mantovani, A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani, M.A. Cassatella, C. Costantini et al. // *Nat rev immunol*. – 2011. – Vol. 11. – P. 519–531.

115. Masoud, G.N. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy / G.N. Masoud, W. Li // *Acta pharm sin B*. – 2015. – Vol. 5 (5). – P. 378–389.

116. Masson-Lecomte, A. Inflammatory biomarkers and bladder cancer prognosis: a systematic review / A. Masson-Lecomte, M. Rava, F.X. Real et al. // *Eur urol*. – 2014. – Vol. 66, № 6. – P. 1078–1091.

117. McMillan, D.C. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer / D.C. McMillan // *Cancer treat rev*. – 2013. – Vol. 39 (5). – P. 534–540.

118. Menter, D.G. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited / D.G. Menter, S.C. Tucker, S. Kopetz et al. // *Cancer metastasis rev*. – 2014. – Vol. 33 (1). – P. 231–269.

119. Mezouar, S. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences / S. Mezouar, C. Frère, R. Darbousset et al. // *Thromb res*. – 2016. – Vol. 139. – P. 65–76.

120. Miller, J.J. Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: evolving clinical and therapeutic implications / J.J. Miller, H.A. Shih, O.C. Andronesi et al. // *Cancer*. – 2017. – № 123. – P. 4535–4546.

121. Mirzayan, M.J. The diagnostic value of erythrocyte sedimentation rate in management of brain tumours / M.J. Mirzayan, A. Gharabaghi, M. Samii et al. // *Neurol res*. – 2009. – Vol. 31. – P. 514–517.

122. Miyazaki, T. Ratio of C–reactive protein to albumin is a prognostic factor for operable non–small–cell lung cancer in elderly patients / T. Miyazaki, N. Yamasaki, T. Tsuchiya // *Surg today*. – Vol. 47, № 7. – P. 836–843.
123. Molenaar, R.J. The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation / R.J. Molenaar, T. Radivoyevit, J.P. Maciejewski et al. // *Biochim biophys acta*. – 2014. – Vol. 1846 (2). – P. 326–341.
124. Monreal, M. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer—a preliminary study / M. Monreal, J. Fernandez–Llamazares, M. Pinol et al. // *Thromb haemost*. – 1998. – Vol. 79. – P. 916–918.
125. Nelson, K.B. Headache and biomarkers predictive of vascular disease in a representative sample of US children / K.B. Nelson, A.K. Richardson, J. He et al. // *Arch pediatr adolesc med*. – 2010. – Vol. 164, № 4. – P. 358–362.
126. Nikiforova, M.D. Molecular diagnostics of gliomas / M.D. Nikiforova, R.L. Hamilton // *Arch pathol lab med*. – 2011. – Vol. 135. – P. 558–568.
127. Noman, M.Z. Microenvironmental hypoxia orchestrating the cell stroma cross talk, tumor progression and antitumor response / M.Z. Noman, Y. Messai, T. Carré et al. // *Crit rev immunol*. – 2011. – Vol. 31. – P. 357–377.
128. O’Keefe, S.C. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy / S.C. O’Keefe, F.F. Marshall, M.M. Issa et al. // *J urol*. – 2002. – Vol. 168. – P. 1378–1380.
129. Ohgaki, H. Population–based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas / H. Ohgaki, P. Kleihues // *J neuropathol exp neurol*. – 2005. – Vol. 64 (6). – P. 479–889.
130. Okumus, N.O. Prognostic significance of concomitant radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 116 patients / N.O. Okumus, B. Gursel, D. Meydan et al. // *Ann saudi med*. – 2012. – Vol. 32. – P. 250–255.
131. Olafsson, E. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study / E.



Olafsson, P. Ludvigsson, G. Gudmundsson et al. // *Lancet neurol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 627–634.

132. Osei–Bimpong, A. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility / A. Osei–Bimpong, J.H. Meek, S.M. Lewis // *Hematology.* – 2007. – Vol. 12. – P. 353–357.

133. Ostrom, Q.T. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, J. Xu et al. // *Neuro– Oncol.* – 2016. – Vol. 18. – P. 1–75.

134. Ostrom, Q.T. The epidemiology of glioma in adults: a state of the science review / Q.T. Ostrom, L. Bauchet, F.G. Davis et al. // *Neuro– Oncol.* – 2014. – Vol. 16. – P. 896–913.

135. Pallud, J. Epileptic seizures in diffuse low–grade gliomas in adults / J. Pallud, E. Audureau, M. Blonski et al. // *Brain.* – 2014. – Vol. 137. – P. 449–462.

136. Panis, C. Cytokines as Mediators of Pain–Related Process in Breast Cancer / C. Panis, W.R. Pavanelli // *Mediators inflamm.* – 2015. – Vol. 15. – P. 92–98.

137. Park, H.C. C–reactive protein/albumin ratio as prognostic score in oral squamous cell carcinoma / H.C. Park, M.Y. Kim, C.H. Kim // *J korean assoc oral maxillofac surg.* – 2016. – Vol. 42, № 5. – P. 243–250.

138. Pedersen, L.M. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer / L.M. Pedersen, N. Milman // *Eur respir j.* – 1996. – Vol. 9. – P. 1826–1830.

139. Pitchforda, S. Platelets in neutrophil recruitment to sites of inflammation / S. Pitchforda, D. Pan, H.C.E. Welch // *Curr opin hematol.* – 2017. – Vol. 24. – P. 23–31.

140. Price, S.J. Less invasive phenotype found in isocitrate dehydrogenase–mutated glioblastomas than in isocitrate dehydrogenase wild–type glioblastomas: a diffusion–tensor imaging study / S.J. Price, K. Allinson, H. Liu et al. // *Radiology.* – 2017. – Vol. 283, № 1. – P. 215–221.

141. Ray–Coquard, I. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival

in advanced carcinomas, sarcomas and lymphomas / I. Ray–Coquard, C. Cropet, M. Van Glabbeke et al. // *Cancer res.* – 2009. – Vol. 69 (13). – P. 5383–5391.

142. Reardon, D.A. Immunotherapy advances for glioblastoma / D.A. Reardon, G. Freeman, C. Wu et al. // *Neuro–Oncol.* – 2014. – Vol. 16. – P. 1441–1458.

143. Riva, M. Brain tumoral epilepsy: a review / M. Riva // *Neurol sci.* – 2005. – Vol. 26, suppl. 1. – S40–S42.

144. Robert, C. Growth of Headache Research: A 1983–2014 bibliometric study / C. Robert, C.S. Wilson, R.B. Lipton et al. // *Cephalalgia.* – 2016. – Vol. 5. – P. 21–28.

145. Rothwell, P.M. Long–term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20–year follow–up of five randomized trials / P.M. Rothwell, M. Wilson, C.E. Elwin et al. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1741–1750.

146. Sagiv, J.Y. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer / J.Y. Sagiv, J. Michaeli, S. Assi et al. // *Cell rep.* – 2015. – Vol. 10. – P. 562–573.

147. Salazar–Ramiro, A. Role of Redox Status in Development of Glioblastoma / A. Salazar–Ramiro, D. Ramirez–Ortega, V. Perez de la Cruz et al. // *Front immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 156.

148. Salvagno, G.L. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications / G.L. Salvagno, F. Sanchis–Gomar, A. Picanza et al. // *Crit rev clin lab sci.* – 2015. – Vol. 52 (2). – P. 86–105.

149. Sarchielli, P. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally / P. Sarchielli, A. Alberti, A. Baldi et al. // *Headache.* – 2006. – Vol. 46. – P. 200–207.

150. Schankin, C.J. Characteristics of brain tumour–associated headache / C.J. Schankin, U. Ferrari, V. Reinisch et al. // *Cephalalgia.* – 2007. – № 27. – P. 904–911.

151. Schneider, T. Gliomas in Adults / T. Schneider, C. Mawrin, C. Scherlach et al. // *Dtsch arztebl int.* – 2010. – Vol. 107 (45). – P. 799–808.

152. Scott, H.R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer / H.R. Scott, D.C. McMillan, L.M. Forrest et al. // *Brit j cancer.* – 2002. – № 87. – Vol. 8. – P. 264–267.

153. Semenza, G.L. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations / G.L. Semenza // *J clin invest.* – 2013. – Vol. 123 (9). – P. 3664–3671.

154. Seretis, C. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study / C. Seretis, F. Seretis, E. Lagoudianakis et al. // *J clin med res.* – 2013. – № 5. – P. 121.

155. Shen, M. Tumor-associated neutrophils as a new prognostic factor in cancer: a systematic review and meta-analysis / M. Shen, P. Hu, F. Donskov et al. // *PLoS one.* – 2014. – Vol. 9. – e98259.

156. Shimada, H. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer / H. Shimada, N. Takiguchi, O. Kainuma et al. // *Gastric cancer.* – 2010. – Vol. 13. – P. 170–176.

157. Shin, J.Y. Seizures in patients with primary brain tumors: what is their psychosocial impact? / J.Y. Shin, S.H. Kizilbash, S.I. Robinson et al. // *J neurooncol.* – 2016. – Vol. 128. – P. 285–291.

158. Shrotriya, S. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review / S. Shrotriya, D. Walsh, N. Bennani-Baiti et al. // *PLoS one.* – 2015. – Vol. 10 (12). – e0143080.

159. Siddiq, A. Hypoxia inducible factor prolyl 4-hydroxylase enzymes: center stage in the battle against hypoxia, metabolic compromise and oxidative stress / A. Siddiq // *Neurochem res.* – 2007. – Vol. 32 (4–5). – P. 931–946.

160. Sionov, R.V. The multifaceted roles neutrophils play in the tumor microenvironment / R.V. Sionov, Z.G. Fridlender, Z. Granot // *Cancer microenviron.* – 2014. – Vol. 8 (3) – P. 1–34.

161. Sizooa, E.M. The end-of-life phase of high-grade glioma patients: dying

with dignity? / E.M. Sizooa, M.J.B. Taphoorna, B. Uitdehaaga et al. // *Oncologist*. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 198–203.

162. Song, C.S. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease / C.S. Song, D.I. Park, M.Y. Yoon et al. // *Dig dis sci*. – 2012. – № 57. – P.1033–1038.

163. Spena, G. Supratentorial Gliomas in Eloquent Areas: Which Parameters Can Predict Functional Outcome and Extent of Resection? / G. Spena, F. D'Agata, P.P. Panciani et al. // *PLoS one*. – 2013. – Vol. 8 (12). – e80916.

164. Spierings. E.L. Pathogenesis of the migraine attack / E.L. Spierings // *Clin j pain*. – 2003. – Vol. 19. – P. 255– 262.

165. Steffens, S. Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients / S. Steffens, A. Köhler, R. Rudolph et al. // *Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – P. 399.

166. Strojnik, T. Prognostic value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the blood of patients with glioma / T. Strojnik, T. Smigoc, T.T. Lah // *Anticancer res*. – 2014. – Vol. 34 (1). – P. 339–47.

167. Strojnik, T. Prognostic Value of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in the Blood of Patients with Glioma / T. Strojnik, T. Smigoc, T. Tamara // *Anticancer res*. – 2014. – № 34. – P. 339–348.

168. Stupp, R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp, W.P. Mason, M.J. Van den Bent // *New Engl j med*. – 2005. – Vol. 352 (10). – P. 987–996.

169. Su, C. The role of red blood cell distribution width in mortality and cardiovascular risk among patients with coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis / C. Su, L-Z. Liao, Y. Song // *J thorac dis*. – 2014. – Vol. 6 (10). – P. 1429–1440.

170. Tanaka, A. Imaging diagnosis and fundamental knowledge of common brain tumors in adults / A. Tanaka // *Radiat med*. – 2006. – Vol. 24 (6). – P. 482–492.

171. Templeton, A.J. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in

solid tumors: a systematic review and meta-analysis / A.J. Templeton, M.G. McNamara, B. Seruga et al. // *J natl cancer inst.* – 2014. – Vol. 106. – P. 124.

172. Tonelli, M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease / M. Tonelli, F. Sacks, M. Arnold et al. // *Circulation.* – 2008. – № 117. – P. 163–168.

173. Trellakis, S. Polymorphonuclear granulocytes in human head and neck cancer: enhanced inflammatory activity, modulation by cancer cells and expansion in advanced disease / S. Trellakis, K. Bruderek, C. Dumitru et al // *Int j Ccancer.* – 2011. – Vol. 129. – P. 2183–2193.

174. Trinchieri, G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts / G. Trinchieri // *Annu rev immunol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 677–706.

175. Unruh, D. Mutant IDH-1 and thrombosis in gliomas / D. Unruh, S.R. Schwarze, L. Khoury et al. // *Acta neuropathol.* – 2016. – Vol. 132 (6). – P. 917–930.

176. Valentinis, L. Headache attributed to intracranial tumors: A prospective cohort study / L. Valentinis, F. Tuniz, F. Valent. // *Cephalalgia.* – 2010. – № 30. – P. 389–398.

177. Van Breemen, M.S. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management / M.S. van Breemen, E.B. Wilms, C.J. Vecht // *Lancet neurol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 421–430.

178. Vanmolkot, F.H. Increased C-reactive protein in young adult patients with migraine / F. H. Vanmolkot, J.N. de Hoon // *Cephalalgia.* – 2007. – Vol. 27, № 7. – P. 843–846.

179. Vendrell, I. Treatment of Cancer Pain by Targeting Cytokines / I. Vendrell, D. Macedo, I. Alho et al. // *Mediators inflamm.* – 2015. – Vol. 16. – P. 21–32.

180. Walbert, T. Integration of palliative care into the neuro-oncology practice: patterns in the United States / T. Walbert // *Neurooncol pract.* – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 3–7.

181. Wan, G.X. Elevated red cell distribution width contributes to a poor

prognosis in patients with esophageal carcinoma / G.X. Wan, P. Chen, X.J. Cai et al. // *Clin chim acta.* – 2016. – № 452. – P. 199–203.

182. Wang, C.S. C-reactive Protein and Malignancy: Clinico-pathological association and therapeutic Implication / C.S. Wang, C.F. Sun // *Chang gung med j.* – 2009. – Vol. 32. – P. 471–482.

183. Wang, J. The clinical significance of tumor-infiltrating neutrophils and neutrophil-to-CD8+lymphocyte ratio in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma / J. Wang, Y. Jia, N. Wang et al. // *J transl med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 7.

184. Wang, Z.F. Relationship between IDH-1 mutation and preoperative seizure in low-grade gliomas: A meta-analysis / Z.F. Wang, H.L. Chen // *Clin neurol neurosurg.* – 2016. – № 148. – P. 79–84.

185. Warwick, R. Preoperative red cell distribution width in patients undergoing pulmonary resections for non-small-cell lung cancer / R. Warwick, N. Mediratta, M. Shackcloth et al. // *Eur j cardiothorac surg.* – 2014. – Vol. 45 (1). – P. 108–113.

186. Wasmer, M.H. The Role of IL-33-Dependent Inflammation in the Tumor Microenvironment / M.H. Wasmer, P. Krebs // *Front immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 162–175.

187. Westergren, A. Studies of the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis / A. Westergren // *Acta med Scand.* – 1921. – Vol. 54. – P. 247–282.

188. Wise, D.R. Hypoxia promotes isocitrate dehydrogenase-dependent carboxylation of  $\alpha$ -ketoglutarate to citrate to support cell growth and viability / D.R. Wise, P.S. Ward, J.E. Shay et al. // *Proc natl acad sci USA.* – 2011. – Vol. 108. – P. 19611–19616.

189. Xia, L. Prognostic role of IDH mutations in gliomas: a meta-analysis of 55 observational studies / L. Xia, B. Wu, Z. Fu et al. // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, № 19. – P. 17354–17365.

190. Ximenes, J.C. Valproic acid: an anticonvulsant drug with potent

antinociceptive and anti-inflammatory properties / J.C. Ximenes, D. de Oliveira Gonçalves, R.M. Siqueira et al. // *Naunyn schmiedebergs arch pharmacol.* – 2013. – Vol. 386 (7). – P. 575–587.

191. Xing, Fana Seizures at presentation are correlated with better survival outcomes in adult diffuse glioma: A systematic review and meta-analysis / Xing Fana, Yucai Lib, Xia Shana et al. // *Seizure.* – 2018. – Vol. 59. – P. 16–23.

192. Yang, Y. HIFs, angiogenesis, and cancer / Y. Yang, M. Sun, L. Wang, B. Jiao // *J cell biochem.* – 2013. – Vol. 114 (5). – P. 967–974.

193. Yeung, Y.T. Interleukins in glioblastoma pathophysiology: implications for therapy / Y.T. Yeung, K.L. McDonald, T. Grewal et al. // *Brit j pharmacol.* – 2013. – Vol. 168, № 3. – P. 591–606.

194. Yordanova, Y.N. Supratotal resection of diffuse gliomas – an overview of its multifaceted implications / Y.N. Yordanova, H. Duffau // *Neurochirurgie.* – 2017. – Vol. 63 (3). – P. 243–249.

195. You, G. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study / G. You, Z.Y. Sha, W. Yan et al. // *Neuro-Oncol.* – 2012. – Vol. 14. – P. 230–241.

196. You-Fan Peng. Serum Bilirubin and Their Association With C-Reactive Protein in Patients With Migraine / P. You-Fan // *J clin lab analysis.* – 2016. – Vol. 30 (6). – P. 1–5.

197. Yun-Sik, Dho An Updated Nationwide Epidemiology of Primary Brain Tumors in Republic of Korea / Dho Yun-Sik, Jung Kyu-Won, Seo Johyun Haoungbeom et al. // *Brain tumor res treat.* – 2017. – Vol. 5, №1. – P. 16–23.

198. Zhang, J. Prognostic role of neutrophil lymphocyte ratio in patients with glioma / J. Zhang, S. Zhang, Y. Song et al. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8 (35). – P. 59217–59224.

199. Zhao, S. Glioma-derived mutations in IDH-1 dominantly inhibit IDH-1 catalytic activity and induce HIF-1 $\alpha$  / S. Zhao, Y. Lin, W. Xu et al. // *Science.* – 2009. – Vol. 324 (5924). – P. 261–265.

200. Zheng, S.H. Diagnostic value of preoperative inflammatory markers in patients with glioma: a multicenter cohort study / S.H. Zheng, J.L. Huang, M. Chen et al. // *J neurosurg.* – 2017. – Vol. 3. – P. 1–10.
201. Zhou, X. Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis / X. Zhou, Y. Du, Z. Huang et al. // *PLoS one.* – 2014. – Vol. 9 (6). – e101119.
202. Zuchtriegel, G. Platelets guide leukocytes to their sites of extravasation / G. Zuchtriegel, B. Uhl, D. Pühr–Westerheide et al // *PLoS biol.* – 2016. – Vol. 14 (5). – e1002459.



