

На правах рукописи

АУЭЗОВА
РАУШАН ЖУМАНАЗАРОВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Иванова Наталия Евгеньевна

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Олюшин Виктор Емельянович

Официальные оппоненты: Скоромец Александр Анисимович
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой неврологии
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государствен-
ственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова» МЗ РФ

Шершевер Александр Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры
нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО
«Уральский государственный медицинский
университет» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБВУО ВО «Военно-медицинская академия
име-ни С.М. Кирова» МО РФ

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в _____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014,
Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке
Российского научно-исследовательского нейрохирургического института
имени профессора А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

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., 2016; Yun-Sik, 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 клинико-лабораторных показателей остаётся недостаточно изученным (Зозуля Ю.А., 2007; Шиманский В.Н. и др., 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 et al., 1999; Кобяков Г.Л. и др., 2018). 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 (СРБ) и др. (Strojnik T. et al., 2014; Azab B. et al., 2013). В то же время очень мало работ посвящено показателю анизозитоза 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). Уровень тромбоцитов и отношения 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 остаётся малоизученным при глиальных опухолях головного мозга. 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 J.J. et al., 2017). При этом связь хронического воспаления с возникновением 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) и 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^{R132H}) 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 неоплазией (опухоль-ассоциированные 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 клинико-лабораторных маркеров воспаления, функциональным статусом по шкале Карновского и медианой выживаемости.

Установлено, что с нарастанием степени злокачественности уменьшается частота и тяжесть эпилептического синдрома, 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^{R132H}). При этом независимым фактором является низкий уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты данного исследования показали корреляционную связь повышенного уровня маркеров воспаления 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 проводимой терапии.

Вместе с тем, расширение панели лабораторных маркеров за счет введения показателей отношения нейтрофилов к лимфоцитам, показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW), отношения тромбоцитов к лимфоцитам, С-реактивного белка и отношения С-реактивного белка к альбумину, позволит эффективнее 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^{R132H}). 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 исследовании, базировалась на теоретических и практических аспектах неврологии и нейрохирургии, которые включали 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 преимущественно с супратенториальными глиомами головного мозга различной степени злокачественности (378 больных). Предмет исследования - клинические проявления и уровень лабораторных маркеров воспаления в дооперационном периоде у пациентов с ГГМ. 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 воспаления крови (показатель анизоцитоза эритроцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, отношение тромбоцитов к лимфоцитам, скорость оседания эритроцитов и отношение С-реактивного белка к альбумину коррелирует со степенью злокачественности опухоли и медианой выживаемости при глиомах головного мозга.

2. При доброкачественных глиомах чаще встречаются боли, аналогичные головным болям напряжения и боли, 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 клинко-лабораторных маркеров воспаления и функциональным статусом по шкале Карновского.

3. Эпилептический синдром при доброкачественных глиомах корре-

лирует с пониженным воспалительным фоном и мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH-1^{R132H}). 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 и апробация результатов исследования

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, отсутствие гематологических и аутоиммунных нарушений, отсутствие оперативного лечения по поводу опухоли головного мозга на момент включения в исследование и недавнего лечения противовоспалительными препаратами. Использованные методы статистической обработки соответствуют современным требованиям, а их результаты отличаются высокой степенью достоверности.

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 гг.), 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проведено в ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиале ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ на базе АО «Национального центра нейрохирургии» в период с 2015 по 2018гг.

Материалы и методы исследования

В основу исследования положено изучение клинико-лабораторных маркеров 378 пациентов с глиомами головного мозга (ГГМ) в возрасте от 18 до 72 лет, средний возраст поступивших на оперативное лечение – $43,58 \pm 0,99$ лет

Исследования проведены на достаточно большой выборке пациентов с глиальными опухолями головного мозга различной степени злокачественности (Grade I-IV) по классификации опухолей ВОЗ 2016 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 гг. Группа 2 (проспективное исследование) – 200 пациентов с ГГМ GII-IV, прооперированных в 2015-2016 гг.

Методология исследования заключалась в применении стандартного клинического, неврологического, нейроофтальмологического, отоневрологического, нейровизуализационного, патоморфологического и иммуногистохимического исследований.

Клинико-неврологическое обследование включало в себя оценку функциональной активности по шкале Карновского (Karnofsky Performance Scale), оценивались когнитивные функции (память, внимание, мышление, критичность оценки своего состояния, агрессивность, адекватность и т.д.). При сборе анамнеза собирались подробные данные, связанные с головной болью (характер, выраженность, частота, латерализация и т.д.). Для оценки интенсивности головной боли использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). При наличии эпилептических приступов уточнялась дата появления первого приступа, изменился ли характер, частота и выраженность припадков и т.д. Уточнялась эффективность и доза антиконвульсантов. Оценивалась функция черепно-мозговых нервов, двигательные и чувствительные нарушения.

Инструментальная диагностика включала нейровизуализационное (магнитно-резонансная, компьютерная томография), патоморфологическое (гистология и степень злокачественности опухоли), иммуногистохимическое (наличие IDH-1^{R132H} мутации), лабораторное исследование (общий и биохимический анализы крови).

Забор крови проводился при поступлении пациентов на оперативное лечение за 1-2 дня до операции. Общий анализ крови выполнялся на

гематологическом анализаторе Sysmex 3000 (Япония), анализировались такие показатели воспаления, как показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW), отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношения тромбоцитов к лимфоцитам (PLR). Биохимический анализ крови с целью определения уровня С-реактивного белка, альбумина проводился на иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 (Германия).

После выполнения подготовительных мероприятий пациенты поступали на оперативное лечение, во время которого были взяты образцы опухолевой ткани. Гистологическое исследование с определением гистогенеза и степени дифференцировки опухоли, иммуногистохимический анализ проводились в патологоанатомическом отделении по протоколу ручной окраски Thermo Scientific. Была отработана методология иммуногистохимической окраски для анализа встречаемости IDH-1^{R132H} мутации. Применялось мышинное моноклональное антитело Anti-IDH1-^{R132H} (clone H09) в концентрации 1:40.

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.

Результаты исследования

Корреляция предоперационных уровней воспалительных маркеров крови с прогнозом у пациентов с глиомами головного мозга

Проведена оценка корреляции клинических симптомов, воспалительных параметров крови: показатель анизоцитоза эритроцитов (RDW), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоциты (PLT) со степенью злокачественности опухоли и выживаемостью пациентов с глиомами головного мозга различной степени злокачественности.

В изучаемую группу вошло 178 пациентов старше 18 лет, сопоставимых по полу и возрасту.

Получены значимые ассоциации уровней отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW) со степенью злокачественности глиом. 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 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 ($P < 0,08$).

Применение регрессионного анализа позволило определить факторы прогноза: одномерный анализ показал связь с худшим прогнозом следующих параметров: возраст ≥ 45 лет ($P < 0,001$), высокая степень злокачественности опухоли ($P < 0,002$) и высокое значение отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) - $P < 0,037$. Кроме того, близкая тенденция была выявлена для показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW) - $P < 0,074$ (рисунок 1).

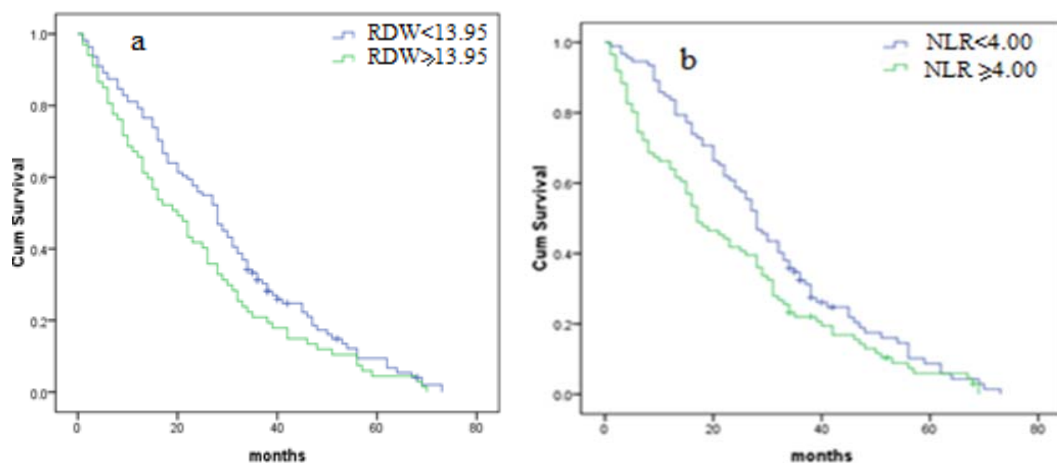


Рисунок 1. – Кривые выживаемости Каплана-Мейера, в зависимости от уровней RDW (а) и NLR (б)

Для изучения клиничко-лабораторных маркеров, влияющих на общую выживаемость при глиомах различной степени злокачественности, был проведён многофакторный регрессионный анализ Кокса, который определил независимые факторы прогноза: возраст ($P < 0,001$), степень злока-

чественности опухоли ($P < 0,033$) и функциональный статус Карновского (KPS) ($P < 0,003$).

Прогностическая значимость головной боли при глиомах головного мозга

Была охарактеризована структура форм головных болей при ГГМ разных степеней злокачественности (таблица 1).

Таблица 1. – Формы предоперационной головной боли при доброкачественных и злокачественных глиом головного мозга

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 внутрочерепной неоплазмой (опухоль-ассоциированная)	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 1 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 внутрочерепной неоплазмой (опухоль-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). Структура, интенсивность (по шкале ВАШ), длительность головной боли, локализация опухоли близко к функционально значимым

зонам по шкале Sawaya коррелировали с повышенным уровнем клинко-лабораторных маркеров воспаления, функциональным статусом по шкале Карновского и медианой выживаемости. Наиболее значимыми маркерами воспаления при головных болях являлись NLR и С-реактивный белок (СРБ).

Редкие головные боли чаще встречались при доброкачественных глиомах (40,7%), частые при злокачественных GIII и GIV (87,6%) и хронические головные боли преобладали в наблюдениях с глиобластомами (62,5%).

Также было выявлено, 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%).

Анализ корреляционных связей головной боли с клинко-лабораторными маркерами продемонстрировал статистически значимый вклад в проявление головной боли таких клинических параметров, как возраст, близость опухоли к функционально значимым зонам, функциональный статус Карновского, степень злокачественности опухоли. При этом для таких показателей, как пол, индекс массы тела, артериальная гипертензия и дислокация срединных структур головного мозга, вклад в развитие головной боли не был статистически значимым.

Определена связь появления головной боли с повышенным уровнем показателей воспаления (СРБ и NLR), что хорошо прослеживается на диаграммах Тьюки (рисунок 2). 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 2а) выше, чем в случае NLR (рисунок 2б).

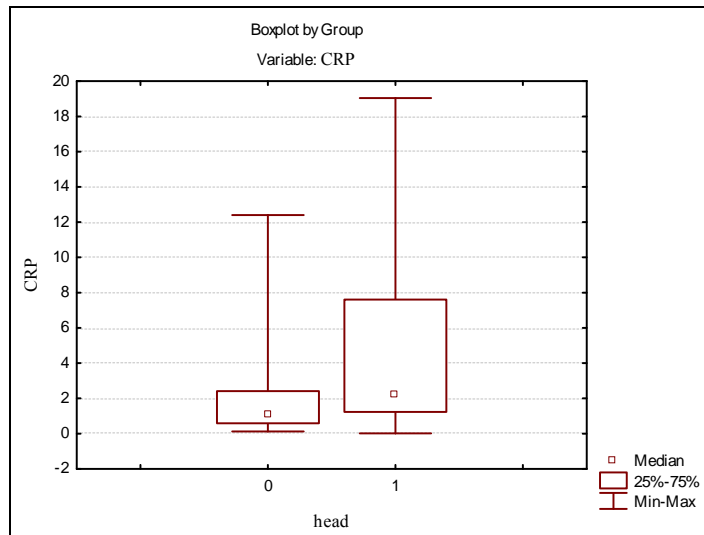


Рисунок 2а. – Диаграмма Тьюки, показывающая распределение С-реактивного белка в группах пациентов без головной боли (0) и с головной болью (1)

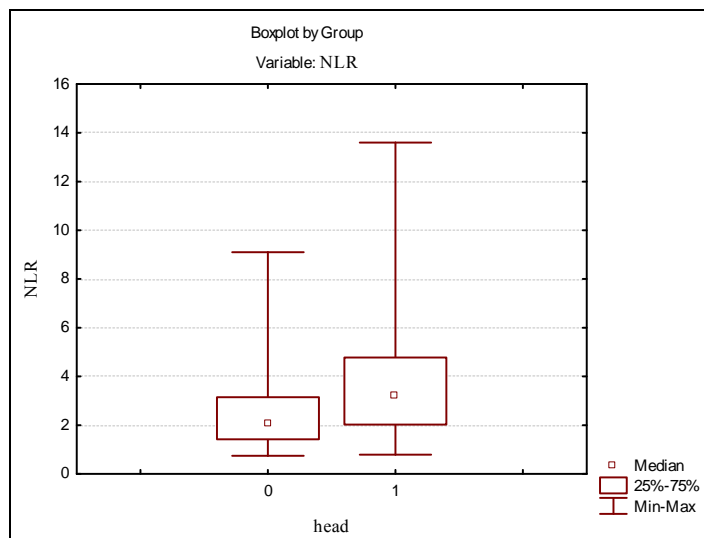


Рисунок 2б. – Диаграмма Тьюки, показывающая распределение NLR в группах пациентов без головной боли (0) и с головной болью (1)

Таким образом, среди маркеров воспаления крови, статистически значимыми в развитии головной боли при ГГМ явились СРБ и NLR.

Эпилептический синдром (структурно обусловленная эпилепсия) при глиомах головного мозга

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. Эпилептический синдром при глиомах низкой степени злокачественности (GI-II) встречался в 62%, а при глиомах GIII-GIV в 41%. Получена статистически достоверная корреляционная связь наличия эпилептического синдрома с низкой степенью злокачественности опухоли, функциональным статусом по шкале Карновского ≥ 70 , наличием IDH-1 мутации, 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^{R132H} 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 пациентов, 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 (Gómez S.D. et al, 2014). Поэтому, представляется вероятным, что антиэпилептическая терапия может способствовать снижению воспаления.

В таблице 2 представлен характер эпилептических приступов в зависимости от присутствия IDH-1 мутации.

Таблица 2. – 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 (100%)	37(100%)	92 (100%)

Из таблицы 2 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^{R132H} мутации, чаще встречались однократные генерализованные приступы (62,2%).

Проанализирована связь предоперационного уровня маркеров воспаления с эпилептическим синдромом в зависимости от наличия IDH-1 мутации у больных с глиомами (таблица 3).

Таблица 3. – 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(100%)	36(100%)	23(100%)	54(100%)	92 (100%)

Результаты таблицы 3 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.

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.

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 мигренеподобные (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 клинико-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 коррелятивная связь наличия эпилептического синдрома с низкой степенью злокачественности опухоли, функциональным статусом по шкале Карновского ≥ 70 , наличием IDH-1 мутацией, а также низким уровнем лечения лабораторных маркеров воспаления и увеличением медианы

выживаемости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и мониторировать эти показатели в пред- и послеоперационном периоде для коррекции проводимой терапии.

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена прогностическая ценность лабораторных маркеров воспаления: показателя анизоцитоза эритроцитов, отношения С-реактивного белка к альбумину, отношения нейтрофилов к лимфоцитам при глиомах различной степени злокачественности. Полученные данные о характере головных болей при доброкачественных и злокачественных глиомах, структуре эпилептического синдрома и его корреляции с пониженным воспалительным фоном и мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH-1) могут быть использованы в клинической практике для улучшения прогнозирования при глиомах головного мозга и коррекции медикаментозной терапии.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ауэзова, Р.Ж. Патоморфологическая характеристика IDH-1 иммунопозитивных глиобластом / Б.Б. Жетписбаев, Р.Ж. Ауэзова, А.Ж. Доскалиев и соавт. // Поленовские чтения: XV юбилейная Всерос. науч.– практ. конф. – СПб., 2016. – С. 132
2. Ауэзова, Р.Ж. Патоморфология глиобластом в зависимости от наличия мутации гена IDH-1 / Б.Б. Жетписбаев, Н.А. Рыскельдиев, Р.Ж. Ауэзова и соавт. // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. – № 1(42).– С.10-13
3. Ауэзова, Р.Ж. Эритроцитарный индекс, как маркер злокачественности нейроэпителиальных опухолей головного мозга / Р.Ж. Ауэзова, Н.А. Рыскельдиев, Н.А. Сыгай и соавт. // Поленовские чтения: XV юбилейная Всерос. науч.– практ. конф. – СПб., 2016. – С. 120
4. Ауэзова, Р.Ж. Ассоциация уровней С-реактивного белка и соотношения нейтрофилы/лимфоциты с головной болью при глиомах головного мозга / Р.Ж. Ауэзова, Н.Е. Иванова, С.К. Акшулаков и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им.поф. А.Л. Поленова.** – 2017. – № 3. – С.7 – 13.
5. Ауэзова, Р.Ж. Связь уровня С-реактивного белка с головной болью у пациентов с глиомами головного мозга / Р.Ж. Ауэзова, Н.Е. Иванова, В.Н. Солнцев и соавт. // XIV Давиденковские чтения. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 24.

6. Ауэзова, Р.Ж. Маркеры воспаления и предоперационный судорожный синдром при глиомах головного мозга / Р.Ж. Ауэзова, С.К. Акшулаков, Б.Б. Жетписбаев и соавт. // **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.** – 2018. – № 2. – С. 12– 17.
7. Ауэзова, Р.Ж. Прогностическое значение маркеров воспаления при глиомах головного мозга: проспективное исследование / Р.Ж. Ауэзова, Н.Е. Иванова, С.К. Акшулаков и соавт. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** – 2018. – № 7 (102). – С. 33– 40.
8. 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 Therapy.* –2016 – Vol. – P. 6111-6117
9. Auezova, R. Association of CRP levels with headache in patients with brain gliomas / R. Auezova, A. Kozhakhmetova, B. Zhetpisbaev et al. // *Turkish Neurosurgery.* – Istanbul, 2017. – 494
10. Auezova, R. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in glioma / A. Moldabekov, R. Auezova, N. Ryskeldiyev et al. // *Congress EANS, 2017 – Venice, 2017.* – P. 3

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^{R132H}) – 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