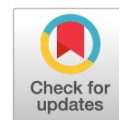


УДК 616.831-006.484-037

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

# Клинические прогностические факторы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга

М.Ю. Прокудин<sup>1</sup>, Б.В. Мартынов<sup>1</sup>, И.В. Литвиненко<sup>1</sup>, Д.В. Свистов<sup>1</sup>, О.А. Клиценко<sup>2</sup>,  
Р.С. Мартынов<sup>1</sup>, Э.Ю. Клименкова<sup>1, 3</sup>, Д.Е. Дыскин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Диффузные глиомы головного мозга представляют собой гетерогенную группу, отличающуюся по возрасту начала заболевания, гистологической характеристике, степени злокачественности, молекулярно-генетическим маркерам и прогнозу.

**Цель исследования:** на основании комплексного анализа клинических синдромов и симптомов установить факторы, влияющие на длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на кафедрах нейрохирургии и нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В исследование включено 390 пациентов с диффузными глиомами головного мозга, находившихся на стационарном лечении в период с 2004 по 2006 г. и с 2014 по 2022 г. Возраст на момент установления диагноза составил  $45,26 \pm 15,72$  лет. В исследование вошло 218 (55,9 %) мужчин и 172 (44,1 %) женщины.

**Результаты.** К благоприятным демографическим факторам относятся возраст 18–39 лет (длительность безрецидивного периода  $p < 0,01$ , продолжительность жизни  $p < 0,001$ ) и женский пол (длительность безрецидивного периода  $p = 0,02$ , продолжительность жизни  $p = 0,03$ ). К прогностически благоприятным клиническим проявлениям относятся эпилептические приступы до оперативного лечения (безрецидивный период  $p < 0,01$ , продолжительность жизни  $p < 0,02$ ). К прогностически неблагоприятным клиническим проявлениям относятся пирамидный синдром (безрецидивный период  $p < 0,01$ , продолжительность жизни  $p < 0,001$ ), чувствительные расстройства (безрецидивный период  $p = 0,045–0,12$ , продолжительность жизни  $p = 0,09–0,17$ ), нарушения речи (безрецидивный период  $p < 0,02$ , продолжительность жизни  $p = 0,02–0,12$ ), мозжечковый синдром (безрецидивный период  $p < 0,02$ , продолжительность жизни  $p < 0,001$ ). Такие клинические проявления, как головная боль, тошнота и рвота, астения, рассеянная неврологическая симптоматика, вовлечение черепно-мозговых нервов, зрительные нарушения не оказывают влияния ( $p > 0,05$ ) на исходы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

**Заключение.** К прогностически благоприятным демографическим факторам относятся женский пол и возраст 18–39 лет, к клиническим — наличие эпилептических приступов до хирургического лечения. К прогностически неблагоприятным клиническим факторам — наличие двигательных, чувствительных расстройств, нарушение речи и мозжечковый синдром.

**Ключевые слова:** анапластическая астроцитома; глиобластома; диффузная астроцитома; диффузные глиомы; длительность безрецидивного периода; прогноз; продолжительность жизни; синдром.

## Как цитировать

Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Литвиненко И.В., Свистов Д.В., Клиценко О.А., Мартынов Р.С., Клименкова Э.Ю., Дыскин Д.Е. Клинические прогностические факторы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга // Известия Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 43, № 4. С. 401–409. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

# Clinical prognostic factors in patients with diffuse gliomas of the brain

Mikhail Yu. Prokudin<sup>1</sup>, Boris V. Martynov<sup>1</sup>, Igor' V. Litvinenko<sup>1</sup>, Dmitriy V. Svystov<sup>1</sup>, Olga A. Klitsenko<sup>2</sup>, Roman S. Martynov<sup>1</sup>, Emma Yu. Klimenkova<sup>1, 3</sup>, Dmitrii E. Dyskin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Military Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> City Hospital N 26, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Diffuse gliomas of the brain represent a heterogeneous group, which differs in age of the disease onset, histologic characteristics, tumor grade, molecular genetic markers and prognosis.

**AIM:** of the present study is to identify the factors, which affect the duration of the relapse-free period and life expectancy in patients with diffuse brain gliomas, based on a comprehensive analysis of clinical syndromes and symptoms.

**MATERIALS AND METHODS:** The study was carried out at the Departments of Neurosurgery and Nerve Diseases of the S.M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia). It included 390 in-patients with diffuse brain gliomas who underwent treatment over the periods of 2014–2022 and 2004–2006. Age at time of diagnosis was  $45.26 \pm 15.72$  years old. The study included 218 (55.9%) male and 172 (44.1%) female patients. It was a single-centre prospective study.

**RESULTS:** of the author's research. Favourable demographic factors include the age range of 18–39 (relapse-free period duration  $p < 0.01$ , life expectancy  $p < 0.001$ ) and female sex (relapse-free period  $p = 0.02$ , life expectancy  $p = 0.03$ ). Prognostically favourable clinical manifestations include epileptic seizures before surgery (relapse-free period  $p < 0.01$ , life expectancy  $p < 0.02$ ); unfavourable clinical manifestations are pyramidal syndrome (relapse-free period  $p < 0.01$ , life expectancy  $p < 0.001$ ), sensitive disorders (relapse-free period  $p = 0.045–0.12$ , life expectancy  $p = 0.09–0.17$ ), speech pathology (relapse-free period  $p < 0.02$ , life expectancy  $p = 0.02–0.12$ ) and cerebellar syndrome (relapse-free period  $p < 0.02$ , life expectancy  $p < 0.001$ ). Clinical signs such as headache, nausea and vomiting, asthenia, diffuse neurological symptoms, craniocerebral nerve involvement and visual impairment do not affect ( $p > 0.05$ ) the outcomes of the patients with diffuse brain gliomas.

**CONCLUSION:** Thus, favourable demographic prognostic factors include female sex and age range of 18–39, favourable clinical prognostic factors include epileptic seizures before surgery. Unfavourable clinical prognostic factors include presence of motor, sensory disorders, speech impairment and cerebellar syndrome.

**Keywords:** anaplastic astrocytoma; diffuse astrocytoma; diffuse glioma; glioblastoma; life expectancy; prognosis; relapse-free period duration; syndrome.

## To cite this article

Prokudin MYu, Martynov BV, Litvinenko IV, Svystov DV, Klitsenko OA, Martynov RS, Klimenkova EYu, Dyskin DE. Clinical prognostic factors in patients with diffuse gliomas of the brain. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):401–409. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

Received: 27.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

# 弥漫性脑胶质瘤患者的临床预后因素

Mikhail Yu. Prokudin<sup>1</sup>, Boris V. Martynov<sup>1</sup>, Igor' V. Litvinenko<sup>1</sup>, Dmitriy V. Svystov<sup>1</sup>,  
Olga A. Klitsenko<sup>2</sup>, Roman S. Martynov<sup>1</sup>, Emma Yu. Klimenkova<sup>1, 3</sup>, Dmitrii E. Dyskin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Military Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> City Hospital N 26, Saint Petersburg, Russia

## 摘要

**背景。**背景。弥漫性脑胶质瘤是一组异质性疾病，其发病年龄、组织学特征、恶性程度、分子遗传标志物和预后各不相同。

**研究目的。**通过综合分析临床综合征和症状，确定影响弥漫性脑胶质瘤患者无复发生存期和总生存期的因素。

**材料和方法。**研究在S. M. 基洛夫军医学院神经外科和神经病学系进行，共纳入390例弥漫性脑胶质瘤住院患者，诊断时间为2004至2006年和2014至2022年。确诊时患者的平均年龄为45.26±15.72岁，包括218名（55.9%）男性和172名（44.1%）女性。

**结果。**有利的人口学因素包括年龄在18至39岁（无复发生存期 $p < 0.01$ ，生存期 $p < 0.001$ ）和女性（无复发生存期 $p = 0.02$ ，生存期 $p = 0.03$ ）。有利的临床表现包括术前癫痫发作（无复发生存期 $p < 0.01$ ，生存期 $p < 0.02$ ）。不利的临床表现包括锥体综合征（无复发生存期 $p < 0.01$ ，生存期 $p < 0.001$ ）、感觉障碍（无复发生存期 $p = 0.045 \sim 0.12$ ，生存期 $p = 0.09 \sim 0.17$ ）、语言障碍（无复发生存期 $p < 0.02$ ，生存期 $p = 0.02 \sim 0.12$ ）、小脑综合征（无复发生存期 $p < 0.02$ ，生存期 $p < 0.001$ ）。头痛、恶心呕吐、乏力、弥散性神经症状、颅神经受累和视觉障碍等症状对弥漫性脑胶质瘤患者的预后无显著影响（ $p > 0.05$ ）。

**结论。**有利的预后人口学因素为女性和18至39岁年龄段，临床因素为术前癫痫发作。不利的临床因素包括运动障碍、感觉障碍、语言障碍和小脑综合征。

**关键词：**间变性星形细胞瘤；胶质母细胞瘤；弥漫性星形细胞瘤；弥漫性胶质瘤；无复发生存期；预后；生存期；综合征。

## To cite this article

Prokudin MYu, Martynov BV, Litvinenko IV, Svystov DV, Klitsenko OA, Martynov RS, Klimenkova EYu, Dyskin DE. 弥漫性脑胶质瘤患者的临床预后因素. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2024;43(4):401–409. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar636528>

Received: 27.09.2024

Accepted: 12.10.2024

Published: 15.11.2024

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Глиомы являются опухолями, возникающими из глии или клеток-предшественниц и включают глиобластому, астроцитому, олигодендроглиому, эпендимому, олигоастроцитому (смешанные глиомы) и несколько редких гистологических типов опухолей [1]. Диффузные глиомы головного мозга представляют собой гетерогенную группу, отличающуюся по возрасту начала заболевания, гистологической характеристике, степени злокачественности, молекулярно-генетическим маркерам и прогнозу. Критериями успешности проводимого лечения выступают увеличение показателей качества жизни, достижение контроля над эпилептическими приступами, увеличение длительности безрецидивного периода и продолжительности жизни. Актуальным является выделение клинических прогностических факторов, отражающих характер течения заболевания.

*Цель исследования:* на основании комплексного анализа клинических синдромов и симптомов установить факторы, влияющие на длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедр нейрохирургии и нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. В исследование включено 390 пациентов с диффузными глиомами головного мозга, находившихся на стационарном лечении в период с 2004 по 2006-й и с 2014 по 2022 г.

*Дизайн исследования:* одноцентровое проспективное исследование. Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство по поводу опухоли головного мозга с установлением окончательного диагноза в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2007, 2016 гг. [2, 3]. Критерии включения: возраст 18 лет и старше; опухоли головного мозга, гистологическая характеристика которых соответствует диффузным астроцитарным и олигодендроглиальным опухолям; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: лица моложе 18 лет; отсутствие гистологического подтверждения диагноза.

Возраст на момент установления диагноза составил  $45,26 \pm 15,72$  лет. В исследование вошли 218 (55,9 %) мужчин и 172 (44,1 %) женщины. По результатам морфологических исследований диффузная астроцитома (grade II) диагностирована у 90 (23,08 %) пациентов (без дополнительного уточнения (БДУ) — 45; с мутацией в генах *IDH1/2* —  $n = 17$ , без мутации в генах *IDH1/2* —  $n = 28$ ); анапластическая астроцитома (grade III) — у 102 (26,15 %) пациентов (с мутацией в генах *IDH1/2* —  $n = 20$  пациентов; без мутации в генах *IDH1/2* (дикий тип) —  $n = 21$ ; БДУ —  $n = 61$ ); глиобластома — у 150 (38,46 %) пациентов (БДУ —  $n = 114$ ; без мутации в генах *IDH1/2* (дикий тип) —  $n = 33$ ; с мутацией в генах *IDH1/2* —  $n = 3$ ); олигодендроглиома (grade II/III) — у 44 (11,28 %) (у 31 пациента диагноз подтвержден наличием мутации в генах *IDH1/2* и коделецией 1p/19q); олигоастроцитома (grade II/III) — 4 (1,03 %). По степени злокачественности: grade IV — 150 (38,46 %); grade III — 128 (32,82 %); grade II — 112 (28,72 %).

Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica for Windows (версия 12). Для качественных переменных определяли число наблюдений и процентные доли. Сравнение их частотных характеристик выполнялось с помощью критериев хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса для малых групп, Фишера

Сравнительный анализ выживаемости и безрецидивности между подгруппами пациентов с различными характеристиками проводился с использованием модуля «Анализ выживаемости» (Survival Analysis) при построении функции выживаемости по методике Каплана–Мейера и при применении комплекса критериев (Gehan's Wilcoxon test, Cox's F-test, Cox-Mantel test, Log-Rank test, Peto&Peto's Wilcoxon test). Уровень различий оценивался как достоверный при  $p < 0,05$ , при  $0,05 < p < 0,1$  — как тенденция, при  $p > 0,05$  — группы сравнения сопоставимы.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол № 278 от 30 мая 2023 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

С целью определения исходов хирургического лечения выполнена оценка длительности безрецидивного периода и продолжительности жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга. Нами рассматривались следующие демографические и клинические факторы: демографические (возраст, пол), клинические синдромы и симптомы (астения, зрительные нарушения, головная боль, тошнота и рвота, уровень сознания, рассеянная симптоматика, вовлечение черепных нервов, пирамидный синдром, сенсорные нарушения, мозжечковый синдром, нарушения речи, тазовые нарушения; факт наличия эпилептических приступов до хирургического лечения).

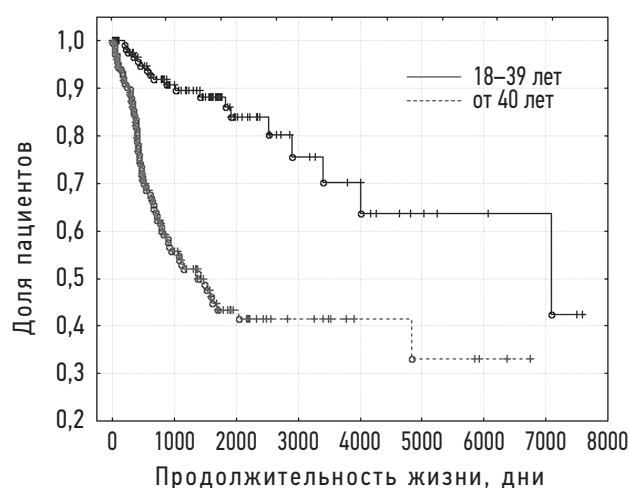
Оценка демографических факторов (пол, возраст) являлась первым этапом работы. С учетом анализа литературы взято пороговое значение возраста постановки диагноза диффузной глиомы головного мозга — 40 лет [4]. Получены статистически значимые различия в отношении длительности безрецидивного периода (анализ Каплана–Мейера,  $p < 0,01$ , табл. 1), а также продолжительности жизни (анализ Каплана–Мейера,  $p < 0,001$ , рис. 1) с более благоприятными исходами в группе пациентов от 18 до 39 лет.

**Таблица 1.** Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от возраста  
**Table 1.** Duration of the relapse-free period in patients with diffuse brain gliomas depending on age

Показатель	Возраст	
	18–39 лет	старше 40 лет
25 процентиль (нижний квартиль), дни	766,41	196,32
50 процентиль (медиана), дни	1612,92	558,9
75 процентиль (верхний квартиль), дни	2558,75	2389,1
Значение $p$	<0,01	

**Таблица 2.** Распределение пациентов по гистологическим подтипам диффузных глиом в зависимости от возраста

Гистологический подтип	Возраст		Значение $p$
	18–39 лет	старше 40 лет	
Диффузная астроцитома	57 (37,01 %)	33 (13,98 %)	критерий Пирсона (Хи-квадрат) $p < 0,00001$ Хи-квадрат $p < 0,00001$ (многомерная оценка)
Олигоастроцитома	2 (1,3 %)	2 (0,85 %)	
Олигодендроглиома	25 (16,23 %)	19 (8,05 %)	
Анапластическая астроцитома	44 (28,57 %)	58 (24,58 %)	
Глиобластома	26 (16,88 %)	124 (52,54 %)	
Всего	154 (39,49 %)	236 (60,51 %)	



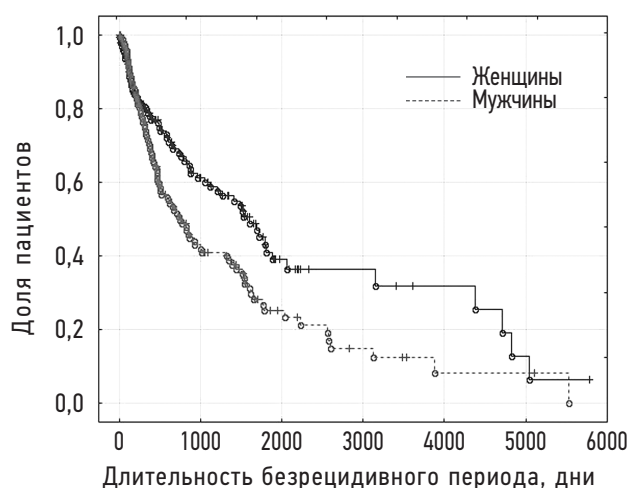
**Рис. 1.** Продолжительности жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга с учетом возраста (анализ Каплана–Мейера,  $p < 0,001$ )

**Fig. 1.** Life expectancy in patients with diffuse brain gliomas, taking into account age (Kaplan–Meier analysis,  $p < 0.001$ )

Распределение пациентов по гистологическому типу диффузных глиом в зависимости от порогового значения возраста в 40 лет представлено в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 результатов, в группе старше 40 лет преобладали пациенты с глиобластомами, grade IV ( $n = 124$ , 52,54 %); в группе пациентов от 18 до 39 лет — с диффузными астроцитомами, grade II ( $n = 57$ , 37,01 %).

Исходы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от демографического показателя (пола), представлено на рис. 2 и в табл. 3.



**Рис. 2.** Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от пола (анализ Каплана–Мейера,  $p = 0,02$ )

**Fig. 2.** Duration of the relapse-free period in patients with diffuse brain gliomas depending on gender (Kaplan–Meier analysis,  $p = 0.02$ )

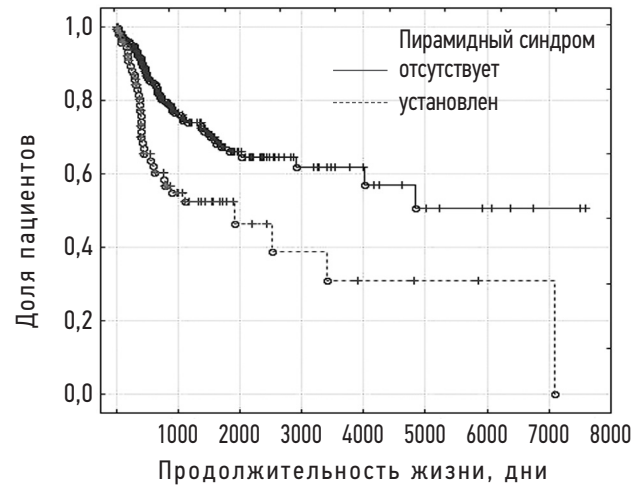
Как видно из представленных данных, у женщин наблюдаются более благоприятные исходы.

Следующим этапом работы был анализ клинических симптомов и синдромов. По частоте встречаемости они распределились следующим образом: головная боль — 63,08 % (246); эпилептические приступы — 49,74 % (194); пирамидный синдром — 32,56 % (127); астенический синдром — 24,1 % (94); мозжечковый синдром — 16,41 % (64); нарушение полей зрения — 14,1 % (55); афазии — 13,85 % (54); рассеянная симптоматика — 13,59 % (53); тошнота и рвота — 7,95 % (31); нарушения

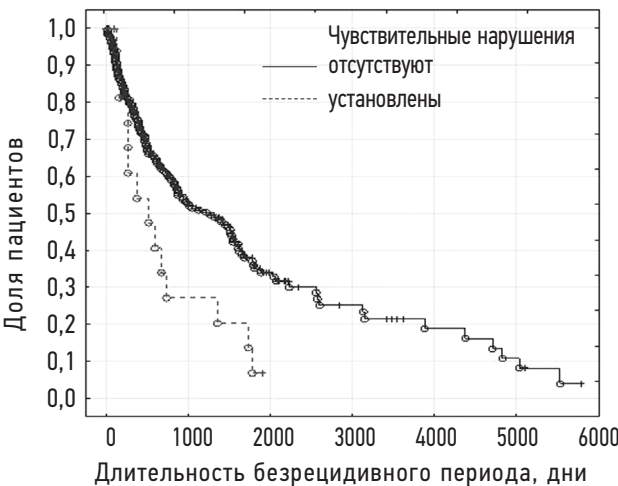


**Таблица 3.** Продолжительность жизни пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от пола  
**Table 3.** Life expectancy in patients with diffuse brain gliomas depending on gender

Показатель	Мужчины (n = 218)	Женщины (n = 172)
25 процентиль (нижний квартиль), дни	523,26	1075,15
50 процентиль (медиана), дни	3010,72	5162,58
75 процентиль (верхний квартиль), дни	Не достигнут	Не достигнут
Значение <i>p</i>	0,03	



**Рис. 3.** Продолжительность жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта пирамидного синдрома (анализ Каплана–Мейера  $p < 0,001$ )  
**Fig. 3.** Life expectancy in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of pyramidal syndrome (Kaplan–Meier analysis  $p < 0,001$ )



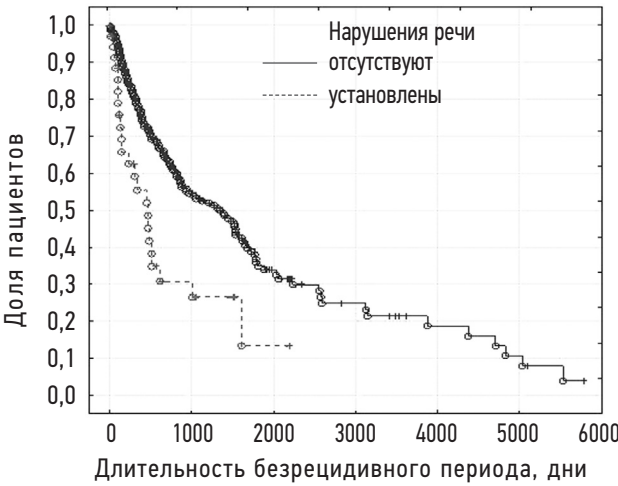
**Рис. 4.** Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта нарушения чувствительности (анализ Каплана–Мейера  $p = 0,045–0,12$ ; 0,045 — Log Rank test; 0,12 — Gehan’s Wilcoxon test)  
**Fig. 4.** Duration of the relapse-free period in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of sensitivity impairment (Kaplan–Meier analysis  $p = 0,045–0,12$ ; 0,045 — Log Rank test; 0,12 — Gehan’s Wilcoxon test)

чувствительности — 7,69 % (30); поражение черепных нервов — 5,64 % (22); тазовые нарушения — 1,54 % (6); угнетение сознания — 0,77 (3).

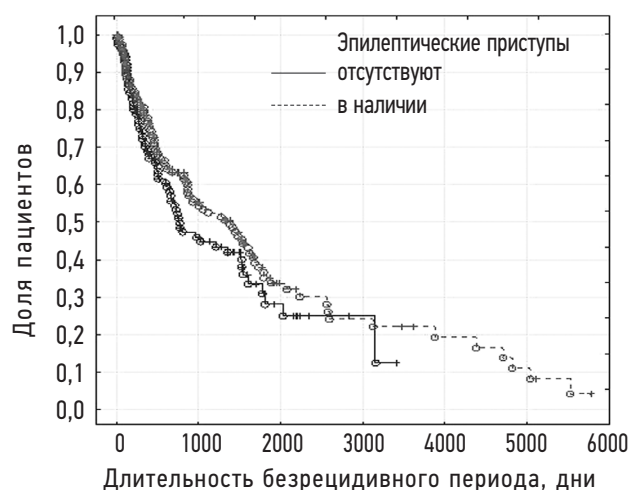
Наличие пирамидного синдрома является прогностически неблагоприятным фактором в отношении как длительности безрецидивного периода (анализ Каплана–Мейера  $p < 0,01$ ), так и продолжительности жизни (анализ Каплана–Мейера  $p < 0,001$ ) (рис. 3).

Нарушения чувствительности также являются прогностически неблагоприятным синдромом в отношении длительности безрецидивного периода (анализ Каплана–Мейера  $p = 0,045–0,12$ ; 0,045 — Log Rank test; 0,12 — Gehan’s Wilcoxon test) (рис. 4), в меньшей степени тенденция прослеживается в отношении продолжительности жизни (анализ Каплана–Мейера  $p = 0,09–0,17$ ; 0,9 — Gehan’s Wilcoxon test; 0,17 — Log Rank test).

Нарушения речи (афазии) до оперативного лечения являются достоверным клинически неблагоприятным синдромом как в отношении длительности безрецидивного периода ( $p < 0,02$  по всему комплексу критериев) (рис. 5), так и продолжительности жизни ( $p = 0,02–0,12$ ; 0,02 — Cox-Mantel test; 0,12 — Gehan’s Wilcoxon test).



**Рис. 5.** Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта речевых нарушений ( $p < 0,02$  по всему комплексу критериев)  
**Fig. 5.** Duration of the relapse-free period in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of speech disorders ( $p < 0,02$  for the entire set of criteria)



**Рис. 6.** Длительность безрецидивного периода у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта эпилепсии или однократного неспровоцированного эпилептического приступа до оперативного лечения ( $p < 0,01$  по всему комплексу критериев)

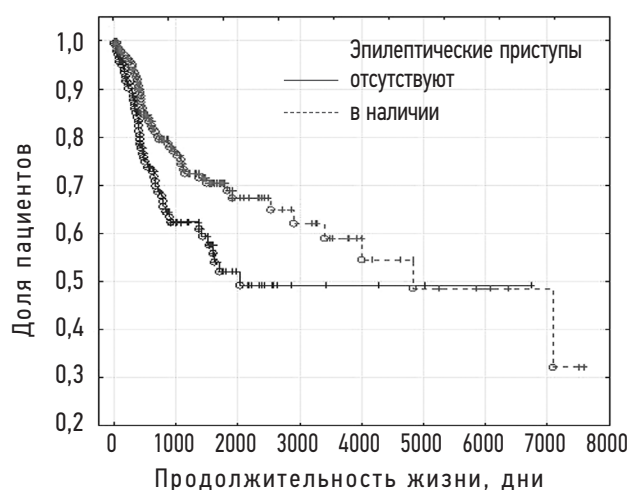
**Fig. 6.** Duration of the relapse-free period in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of epilepsy or a single unprovoked epileptic seizure before surgical treatment ( $p < 0.01$  for the entire set of criteria)

Наличие мозжечкового синдрома является клинически неблагоприятным синдромом как в отношении безрецидивного периода ( $p < 0,02$  по всему комплексу критериев), так и продолжительности жизни ( $p < 0,001$  по всему комплексу критериев).

Факт эпилепсии или однократного неспровоцированного эпилептического приступа до оперативного лечения на основании анализа Каплана–Мейера является статистически значимым благоприятным клиническим проявлением в отношении как длительности безрецидивного периода ( $p < 0,01$  по всему комплексу критериев, рис. 6), так и продолжительности жизни ( $p < 0,02$  по всему комплексу критериев, рис. 7) у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Такие клинические проявления, как головная боль (длительность безрецидивного периода  $p > 0,26$ , продолжительность жизни  $p > 0,63$ ), тошнота и рвота (длительность безрецидивного периода  $p > 0,2$ , продолжительность жизни  $p > 0,74$ ), астения (длительность безрецидивного периода  $p > 0,23$ , продолжительность жизни  $p > 0,13$ ), рассеянная неврологическая симптоматика (длительность безрецидивного периода  $p > 0,7$ , продолжительность жизни  $p > 0,8$ ), вовлечение черепно-мозговых нервов (длительность безрецидивного периода  $p > 0,09$ , продолжительность жизни  $p > 0,3$ ), зрительные нарушения (длительность безрецидивного периода  $p > 0,42$ , продолжительность жизни  $p > 0,11$ ) не оказывают влияния на исходы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Такие проявления, как количественное угнетение сознания (оглушение, сопор, кома) и тазовые нарушения



**Рис. 7.** Продолжительность жизни у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от факта эпилепсии или однократного неспровоцированного эпилептического приступа до оперативного лечения ( $p < 0,02$  по всему комплексу критериев)

**Fig. 7.** Life expectancy in patients with diffuse gliomas of the brain depending on the fact of epilepsy or a single unprovoked epileptic seizure before surgical treatment ( $p < 0.02$  for the entire set of criteria)

в статистический анализ не вошли по причине малого количества наблюдений.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одними из приоритетных задач являются поиск и выделение демографических и клинических факторов, отражающих прогноз заболевания до получения результатов морфологических исследований.

В результате нашего исследования обнаружены различия в исходах у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от пола. Более благоприятные показатели как в отношении длительности безрецидивного периода, так и продолжительности жизни были у лиц женского пола. Полученные результаты подтверждаются работой Tewari S. et al. (2022), по результатам которой у женщин с диффузными глиомами низкой степени злокачественности 5-летняя выживаемость составила 87 % (95 % ДИ: 83–91 %) и была выше по сравнению с лицами мужского пола — 78 % (95 % ДИ: 73–84 %) ( $p = 0,0045$ ). Выживаемость без оперативного вмешательства у женщин составила 68 % (95 % ДИ: 62–74 %) по сравнению с 57 % (95 % ДИ: 51–64 %) у мужчин ( $p = 0,009$ ) [5]. Это диктует необходимость поиска возможных причин данного факта, которые могут быть связаны с эндокринным статусом.

Более молодой возраст (18–39 лет) является прогностическим благоприятным фактором, а возраст 40 лет и старше — неблагоприятным. Это может быть связано с тем, что по результатам нашей работы и эпидемиологических

исследований заболеваемость наиболее злокачественными диффузными глиомами (например, глиобластомами) увеличивается с возрастом и наиболее высока в группе 75–84 года [1].

Пирамидный синдром, который проявлялся в виде парезов различной степени выраженности, свидетельствует о вовлечении области Роландовой борозды (коры) и/или двигательных проводящих путей головного мозга. Он относится к прогностически неблагоприятному клиническому синдрому. Данное положение подтверждается результатами, полученными Kivioja T. et al. (2024), парезы являются независимым неблагоприятным фактором у пациентов с диффузными глиомами головного мозга со степенью злокачественности 2–4 [6]. Можно предполагать, что вовлечение пирамидных трактов, в том числе с учетом результатов интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, не позволяет радикально удалить новообразование. Как и в случае моторных проявлений, чувствительные нарушения выступают прогностически неблагоприятным фактором, что также связано с локализацией опухоли в сенсомоторной области.

Нарушения речи являются проявлением очагового неврологического дефицита либо при вовлечении ассоциативных корковых полей либо при поражении трактов (аркуатного пучка) [7]. Это определяет необходимость картирования речи не только в кортикальных, но и в субкортикальных отделах с терминалями аркуатного пучка [8]. Наиболее типично развитие афазии при вовлечении в патологический процесс доминантного полушария, однако возможны нарушения речи и при вовлечении недоминантного полушария [9]. Это свидетельствует о вариабельности функциональной архитектуры, в том числе вторичных корковых полей головного мозга. Условием проведения картирования речи являются операции, выполняемые в условиях пробуждения с предъявлением тестирования. Тотальное удаление новообразования при вовлечении речевых областей приведет к грубому функциональному дефициту. Поэтому можно предполагать, что невозможность радикального удаления диффузной глиомы является причиной того, что нарушение речи до операции является прогностически неблагоприятным клиническим фактором.

Следующий этап работы заключался в оценке влияния факта наличия эпилептических приступов до оперативного лечения. Полученные результаты показывают, что приступы являются независимым прогностическим благоприятным клиническим маркером в отношении как длительности безрецидивного периода ( $p < 0,01$ ), так и продолжительности жизни ( $p < 0,02$ ) у пациентов с диффузными глиомами головного мозга. Полученные нами результаты подтверждаются результатами отечественных [4] и зарубежных авторов [10]. По нашему мнению, это объясняется рядом причин: более ранней диагностикой новообразования головного мозга по методам структурной нейровизуализации вследствие развития эпилептического

приступа; более высокой частотой встречаемости эпилепсии у пациентов с меньшей степенью злокачественности диффузных глиом головного мозга [11]. Данный факт также может объясняться более высокой частотой встречаемости мутации IDH1/2 у пациентов с наличием эпилепсии при условии, что данная мутация является прогностически благоприятной в отношении продолжительности жизни [12, 13].

Безусловно, прогноз определяется гистологическим типом опухоли, степенью злокачественности, молекулярно-генетическими маркерами. По результатам эпидемиологических исследований среди диффузных глиом головного мозга олигодендроглиомы имеют самый благоприятный прогноз с медианой выживаемости, составляющей 199 мес (16,5 лет), при анапластических олигодендроглиомах (grade 3) — 97 мес (8 лет). В случае диффузных астроцитом показатели выживаемости хуже и составляют 59 мес для диффузных астроцитом (grade 2), 20 мес для анапластических астроцитом (grade 3), 8 мес для глиобластом (grade 4). В целом 1-, 5-, 10-летняя выживаемость для глиобластом составляет 40,9 %, 6,6, 4,3 % соответственно [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сделать вывод, что к прогностически благоприятным демографическим факторам относятся женский пол и возраст до 40 лет, к клиническим — наличие эпилептических приступов до хирургического лечения; к прогностически неблагоприятным клиническим факторам — наличие двигательных, чувствительных расстройств, нарушение речи и мозжечковый синдром.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: М.Ю. Прокудин — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, лечение пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста; Б.В. Мартынов — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных; И.В. Литвиненко — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Д.В. Свистов — отбор, обследование и лечение пациентов, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; О.А. Клиценко — статистическая обработка результатов; Р.С. Мартынов — лечение и отбор пациентов; Э.Ю. Клименкова — лечение и отбор пациентов; Д.Е. Дыскин — проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFO

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: M.Yu. Prokudin — development of research design, collection of clinical material, treatment of patients, processing, analysis and interpretation of data, writing text, B.V. Martynov — development of research design, selection, examination and treatment of patients,

analysis and interpretation of data, I.V. Litvinenko — development of research design, analysis and interpretation of data, approval of the manuscript for publication, D.V. Svistov — selection, examination and treatment of patients, analysis and interpretation of data, approval of the manuscript for publication, O.A. Klitsenko — statistical processing of results, R.S. Martynov — treatment and selection of patients, E.Y. Klimenkova — treatment and selection of patients, D.E. Dyskin — verification of critical content.

**Funding source.** The study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ostrom Q.T., Price M., Neff C., et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019 // *Neuro Oncol.* 2022. Vol. 24, Suppl. 5. P. v1–v95. doi: 10.1093/neuonc/noac202
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system // *Acta Neuropathol.* 2007. Vol. 114, N 2. P. 97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., eds. The WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC, 2016. 408 p.
- Мартынов Б.В., Парфенов В.Е., Труфанов Г.Е., и др. Прогностические факторы у больных с глиомами: симптомно-синдромальный анализ // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2010. № 1 (29). С. 7–14. EDN: MRMNKZ
- Tewari S., Tom M.C., Park D.Y.J., et al. Sex-Specific Differences in Low-Grade Glioma Presentation and Outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2022. Vol. 114, N 2. P. 283–292. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.036
- Kivioja T., Posti J.P., Sipilä J., et al. Motor dysfunction as a primary symptom predicts poor outcome: multicenter study of glioma symptoms // *Front Oncol.* 2024. Vol. 13. P. 1305725. doi: 10.3389/fonc.2023.1305725
- Лурия А.Р. Нарушения высших корковых функций при очаговых поражениях головного мозга. М.: Изд-во МГУ, 1962.
- Жуков В.Ю., Горайнов С.А., Буклина С.Б., и др. Картирование кортикальных речевых зон и аркуатного тракта у пациентов с глиомами височной доли левого полушария (анализ серии из 27 наблюдений) // *Нейрохирургия.* 2023. Т. 25, № 1. С. 53–61. EDN: YZCLIM doi: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-53-61
- Prater S., Anand N., Wei L., Horner N. Crossed Aphasia in a Patient with Anaplastic Astrocytoma of the Non-Dominant Hemisphere // *J. Radiol. Case Rep.* 2017. Vol. 11, N 9. P. 1–9. doi: 10.3941/jrcr.v11i9.3154
- Pallud J., Roux A., Moiraghi A., et al. Characteristics and Prognosis of Tumor-Related Epilepsy During Tumor Evolution in Patients With IDH Wild-Type Glioblastoma // *Neurology.* 2024. Vol. 102, N 1. P. e207902. doi: 10.1212/WNL.0000000000207902
- Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., и др. Клинико-морфологические факторы риска развития эпилепсии у больных с глиальными и метастатическими опухолями головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020. Т. 120, № 11. С. 22–28. EDN: ZJREMK doi: 10.17116/jnevro202012011122
- Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., и др. Генетические биологические маркеры глиальных опухолей головного мозга: мутации в генах изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 // *Сибирский онкологический журнал.* 2020. Т. 19, № 4. С. 59–66. EDN: FDOBAI doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66
- Zhong Q., Luo D., Chen D., et al. The prognosis of gliomas with different molecular subtypes in the era of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) // *Aging (Albany NY).* 2023. Vol. 15, N 15. P. 7781–7793. doi: 10.18632/aging.204942
- Low J.T., Ostrom Q.T., Cioffi G., et al. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014–2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians // *Neurooncol. Pract.* 2022. Vol. 9, N 3. P. 165–182. doi: 10.1093/nop/npac015

## REFERENCES

- Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 5): v1–v95. doi: 10.1093/neuonc/noac202
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. *The WHO classification of tumours of the central nervous system.* Revised 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC; 2016. 408 p.
- Martynov BV, Parfenov VE, Trufanov GE, et al. Prognostic factors of patients with gliomas: symptomatic-syndrome analysis. *Bulletin of the Russian military medical academy.* 2010;(1(29)):7–14. (In Russ.) EDN: MRMNKZ

5. Tewari S, Tom MC, Park DYJ, et al. Sex-Specific Differences in Low-Grade Glioma Presentation and Outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(2):283–292. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.036
6. Kivioja T, Posti JP, Sipilä J, et al. Motor dysfunction as a primary symptom predicts poor outcome: multicenter study of glioma symptoms. *Front Oncol.* 2024;13:1305725. doi: 10.3389/fonc.2023.1305725
7. Luria AR. *Disorders of higher cortical functions in focal lesions of the brain.* Moscow: Publishing House of Moscow State University, 1962. (In Russ.)
8. Zhukov VYu, Goryainov SA, Buklina SB, et al. Mapping of cortical speech zones and arcuate tract in patients with gliomas of temporal lobe of left hemisphere (analysis of a series of 27 observations). *Russian journal of neurosurgery.* 2023;25(1):53–61. (In Russ.) EDN: YZCLIM doi: 10.17650/1683-3295-2023-25-1-53-61
9. Prater S, Anand N, Wei L, Horner N. Crossed Aphasia in a Patient with Anaplastic Astrocytoma of the Non-Dominant Hemisphere. *J Radiol Case Rep.* 2017;11(9):1–9. doi: 10.3941/jrcr.v11i9.3154
10. Pallud J, Roux A, Moiraghi A, et al. Characteristics and Prognosis of Tumor-Related Epilepsy During Tumor Evolution in Patients With IDH Wild-Type Glioblastoma. *Neurology.* 2024;102(1):e207902. doi: 10.1212/WNL.0000000000207902
11. Prokudin MYu, Odinak MM, Litvinenko IV, et al. Clinical and morphological risk factors for epilepsy in patients with glial and metastatic brain tumors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(11):22–28. (In Russ.) EDN: ZJREMK doi: 10.17116/jnevro202012011122
12. Prokudin MYu, Martynov BV, Svistov DV, et al. Genetic Biomarkers Of Glial Brain Tumors: Idh1 And Idh2 Mutations. *Siberian journal of oncology.* 2020;19(4):59–66. (In Russ.) EDN: FDOBAI doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66
13. Zhong Q, Luo D, Chen D, et al. The prognosis of gliomas with different molecular subtypes in the era of intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Aging (Albany NY).* 2023;15(15):7781–7793. doi: 10.18632/aging.204942
14. Low JT, Ostrom QT, Cioffi G, et al. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014–2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians. *Neurooncol Pract.* 2022;9(3):165–182. doi: 10.1093/nop/npac015

## ОБ АВТОРАХ

**\*Михаил Юрьевич Прокудин**, канд. мед. наук; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1545-8877; eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Борис Владимирович Мартынов**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-8459-2466; eLibrary SPIN: 9953-3997

**Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

**Дмитрий Владимирович Свистов**, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-3922-9887; eLibrary SPIN: 3184-5590

**Ольга Анатольевна Клиценко**, канд. биол. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-2686-8786; eLibrary SPIN: 7354-3080

**Роман Сергеевич Мартынов**, врач-нейрохирург; ORCID: 0000-0002-2769-3551; eLibrary SPIN: 1175-2029

**Эмма Юрьевна Клименкова**, врач-нейрохирург; ORCID: 0000-0001-8845-2164; eLibrary SPIN: 7024-1116

**Дмитрий Ефимович Дыскин**, докт. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-2855-2953; Scopus Author ID: 6602481680; eLibrary SPIN: 6662-9481; ResearcherID: J-3336-2016

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Mikhail Yu. Prokudin**, MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1545-8877; eLibrary SPIN: 4021-4432; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

**Boris V. Martynov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-8459-2466; eLibrary SPIN: 9953-3997

**Igor' V. Litvinenko**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792; ResearcherID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 35734354000

**Dmitriy V. Svystov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; ORCID: 0000-0002-3922-9887; eLibrary SPIN: 3184-5590

**Olga A. Klitsenko**, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0002-2686-8786; eLibrary SPIN: 7354-3080

**Roman S. Martynov**, MD, Neurosurgeon; ORCID: 0000-0002-2769-3551; eLibrary SPIN: 1175-2029

**Emma Yu. Klimenkova**, MD, Neurosurgeon; ORCID: 0000-0001-8845-2164; eLibrary SPIN: 7024-1116

**Dmitrii E. Dyskin**, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-2855-2953; Scopus Author ID: 6602481680; eLibrary SPIN: 6662-9481; ResearcherID: J-3336-2016