

УДК 616.831-006.484

Р.Ж. Ауэзова, А.Ж. Доскалиев, Б.Б. Жетписбаев, А.О. Кожаметова, Н.А. Рыскельдиев,
Н.Г. Кисамеденов, С.Б. Сейтбеков
АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Актуальность. Связь хронического воспаления с онкогенезом хорошо известна, что объясняет повышенный интерес к поиску таких недорогих и информативных маркеров воспаления, как соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), распределение объема эритроцитов по ширине (RDW), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ) и т.д.

Цель. Целью исследования является анализ прогностической ценности широкой панели факторов воспаления у пациентов с глиомами головного мозга (ГГМ).

Методы. В исследование было включено 190 пациентов с ГГМ, прооперированных в 2013-2016 гг. в Национальном центре нейрохирургии (НЦН), г. Астана, Казахстан. Анализ данных проведен с использованием статистического пакета STATISTICA 7.0 (StatSoft, Inc., USA, Tulsa, OK).

Результаты. Статистически значимая ассоциация с исходом была получена для следующих показателей (непараметрический критерий Манн-Уитни): СОЭ ($p=0,007$); NLR ($p=0,004$); RDW ($p=0,03$); уровней лейкоцитов ($p=0,04$) и альбумина ($p=0,02$); отношения СРБ к альбумину (CAR, $p=0,05$); а также возраста ($p=0,0002$); функционального статуса Карновского (KPS, $p<0,0001$) и степени злокачественности опухоли (G, $p<0,0001$). Дискриминантный анализ вклада исследуемых показателей в выживаемость, при пошаговом исключении наименее информативных, оставил возраст, KPS и G ($p<0,0001$).

Выводы. Данное исследование выявило связь целого ряда воспалительных параметров (NLR, RDW, СОЭ, уровней лейкоцитов и альбумина, CAR) с выживаемостью при ГГМ; отметим, что прогностическое значение CAR, насколько нам известно, у пациентов с глиомами ранее не было показано. При этом, наиболее сильными факторами прогноза были возраст, пол, G и KPS. Дальнейшие исследования с расширением группы пациентов позволят продвинуться в поиске новых значимых маркеров и терапевтических подходов.

Ключевые слова: воспаление, глиомы, СОЭ, СРБ, NLR, альбумин, CAR, KPS, G, выживаемость.

Список сокращений:

- KPS – Karnofsky performance score (функциональная шкала Карновского)
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам
- CRP – С-реактивный белок
- CAR – отношение СРБ к альбумину
- G – степень злокачественности

Введение.

Связь хронического воспаления с онкогенезом была показана во многих исследованиях [1, 2]. В связи с этим представляется актуальным поиск недорогих и информативных прогностических маркеров воспаления у онкобольных. Множество работ, проведенных на популяциях больных с различными онкопатологиями, в том числе с ГГМ, показали прогностическую значимость таких широ-

ко доступных воспалительных маркеров, как лейкоциты [3], NLR [4], тромбоциты [5], PLR [6], СОЭ [7], альбумин, СРБ [8] и т.д. В недавних исследованиях было установлено, что увеличение инфильтрации опухоли нейтрофилами сопровождается подъемом их уровня в крови и коррелирует со степенью злокачественности ГГМ [9, 10]. Появляется всё больше данных о том, что хроническое воспаление, связанное с онкогенезом, вызывает неконтролируемую активацию тромбоцитов и опу-

холевый рост [11]. Другим доступным потенциальным маркером прогноза является отношение СРБ к альбумину (CAR); повышение этого показателя было показано при ряде опухолей [12, 13, 14]. Однако, работ, посвящённых изучению CAR при ГГМ, насколько нам известно, не проводилось.

Целью данного исследования является анализ ассоциации широкой панели маркеров воспаления (CAR, NLR, RDW, СОЭ, PLR, СРБ, уровня лейкоцитов и альбумина) с выживаемостью. Также, был проанализирован вклад других потенциальных прогностических факторов, таких как KPS, возраст и степень злокачественности.

Материалы и методы.

Проведён проспективный анализ данных 190 пациентов с ГГМ, прооперированных в 2013-2016 гг. В исследуемую группу были отобраны пациенты с глиомами II-IV степени злокачественности (GII-IV), отсутствием активного воспалительного процесса, наличием полного предоперационного анализа крови и данных выживаемости. Были проанализированы следующие параметры пациентов: возраст, пол, KPS, СРБ, NLR, RDW,

PLR, альбумин, CAR, СОЭ, лейкоциты, G и продолжительность жизни. Забор крови производился за 1-2 дня до оперативного лечения с помощью гемализатора (Abbott CD-1800; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Для категориальных показателей были рассмотрены пороговые значения: KPS=70, СРБ=5мг/л, NLR=4, RDW=14%, PLR=175.

Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании, одобренном Этическим Комитетом НЦН (IORG0008395).

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета STATISTICA 7.0 (StatSoft, Inc., USA, Tulsa, OK).

Результаты.

В исследование включено 190 пациентов в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст 44,1 года), в том числе 108 мужчин (средний возраст 43,1 года) и 82 женщины (средний возраст 45,5 лет). Статистически значимого различия по возрасту между мужчинами и женщинами не выявлено ($p=0,16$). Патогистологическая характеристика группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ГГМ

Патоморфологическое заключение	Количество	G
Всего GII	25	II
Протоплазматическая астроцитома	4	II
Фибриллярная астроцитома	2	II
Олигодендроглиома	8	II
Олигоастроцитома	6	II
Эпендимома	2	II
Пиломиксоидная астроцитома	1	II
Диффузная астроцитома	2	II
Всего GIII	71	III
Анапластическая олигодендроглиома	39	III
Анапластическая олигоастроцитома	8	III
Анапластическая астроцитома	8	III
Анапластическая эпендимома	14	III
Анапластическая ганглиома	2	III
Всего GIV	94	IV
Глиобластомы	89	IV
Глиосаркомы	5	IV
Всего	190	

Связь основных показателей с показателем G анализировалась с помощью непараметрического

критерия Краскела-Уоллиса. В таблице 2 приведены медианы, квартили, р-значения и пары значений G

Таблица 2

АССОЦИАЦИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ СО СТЕПЕНЬЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ГГМ

Показатель	GII; n=25	GIII; n=71	GIV; n=94	р	Парные различия
возраст	34 (28; 41)	37 (29; 49)	53 (42; 58)	<0,0001	II vs IV; III vs IV
KPS	70 (70; 70)	70 (60; 70)	60 (60; 70)	<0,0001	II vs IV; III vs IV
лейкоциты	6,5 (4,8; 9,4)	7,0 (5,6; 8,7)	8,1 (6,4; 11,6)	0,006	II vs IV; III vs IV
NLR	2,3 (1,5; 3,6)	2,1 (1,6; 3,9)	3,3 (2,1; 5,0)	0,003	III vs IV
RDW	12,7 (12,1; 13,3)	12,9 (12,3; 13,4)	13,0 (12,4; 13,8)	0,44	—
PLR	140 (96; 159)	125 (99; 159)	127 (89; 190)	0,83	—
СОЭ	6,0 (4,0; 9,5)	7,0 (5,0; 10,0)	10,0 (6,0; 20,0)	0,002	II vs IV; III vs IV
СРБ	1,0 (0,4; 2,6)	0,9 (0,5; 2,6)	1,9 (0,7; 6,2)	0,06	—
альбумин	43,4 (41,4; 45,7)	44,1 (41,4; 46,3)	42,2 (39,3; 45,0)	0,02	III vs IV
CAR	0,02 (0,01; 0,07)	0,02 (0,01; 0,06)	0,05 (0,02; 0,15)	0,02	III vs IV

Связь основных показателей с выживаемостью (исходом) анализировалась с помощью непараметрического критерия Манн-Уитни. В таблице 3 приведены медианы, квартили и р-значения ос-

новных показателей в зависимости от исхода. Исход=0 – пациент умер, исход=1 – пациент на момент наблюдения жив.

Таблица 3

АССОЦИАЦИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ С ИСХОДОМ

Показатель	исход=0; n=91	исход=1; n=99	р
возраст	50 (36; 57)	40 (31; 51)	0,0002
KPS	60 (60; 70)	70 (70; 70)	<0,0001
лейкоциты	8,1 (6,3; 10,3)	7,1 (5,6; 9,4)	0,04
NLR	3,3 (2,1; 4,7)	2,2 (1,5; 4,1)	0,004
RDW	13,1 (12,5; 13,6)	12,8 (12,1; 13,4)	0,03
PLR	133 (100; 190)	126 (89; 163)	0,16
СОЭ	8,0 (5,5; 20,0)	6,5 (5,0; 11,0)	0,007
СРБ	1,61 (0,59; 7,19)	1,09 (0,44; 3,11)	0,06
альбумин	42,4 (39,1; 45,2)	43,4 (41,1; 46,2)	0,02
CAR	0,04 (0,02; 0,17)	0,02 (0,01; 0,07)	0,05
G	IV (3; 4)	III (3; 4)	<0,0001

Дискретные показатели анализировались с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Связь между полом и G не выявлена ($p=0,92$). Связь между исходом и G сильно статистически значима ($p<0,0001$).

Далее был проведен дискриминантный анализ с пошаговым отбором наименее информативных показателей для показателя G. Исходный набор показателей: пол, возраст, KPS, лейкоциты, NLR, RDW, PLR, СОЭ, альбумин, СРБ и CAR. Последние 6 показателей были симметризованы с помощью

логарифмирования. В результате процедуры отбора остались показатели: возраст и KPS. Уровень значимости – $p<0,0001$, вероятность правильного распознавания – 60,5%. Вся информация оказалась сосредоточенной в 1-й дискриминантной функции (ДФ), которая может быть представлена простой формулой: $ДФ=KPS-возраст$. Если $ДФ < 21$ (GIV), $ДФ: 21-31$ (GIII), $ДФ > 31$ (GII).

Для показателя «исход» были рассмотрены следующие параметры: пол, возраст, KPS, альбумин, G, лейкоциты, NLR, RDW, PLR, СОЭ, альбу-



мин, СРБ и САР. В результате процедуры отбора остались: пол, возраст, КРС и G. Уровень значимости – $p < 0,0001$, вероятность правильного распознавания – 72,6%. Дискриминантная функция (ДФ) может быть представлена простой формулой: $ДФ2 = \text{пол} + 0,1 * КРС - 2 * G$ (пол для женщин=1, для мужчин=0). Таким образом, можно сформулировать простое правило для предсказания исхода: если $ДФ2 < 2$, то вероятен летальный исход. Для этой процедуры вероятность правильного прогноза оказалась равной 71%, при чувствительности 66,7% и специфичности 76,8%.

Обсуждение.

Несмотря на множество накопленных данных, продолжается поиск рутинных маркеров воспаления, связанных с прогнозом у онкобольных.

Особенностью нашей работы является изучение расширенной панели воспалительных параметров (NLR, PLR, RDW, PLR, СРБ, САР, альбумин, СОЭ, лейкоциты) с определением их ассоциации с малигнизацией и выживаемостью.

Представляет определённый интерес найденная в нашем исследовании ассоциация САР со степенью злокачественности ГГМ (III vs IV; $p = 0,02$). Для альбумина ассоциация также является значимой (III vs IV; $p = 0,02$), тогда как для СРБ можно говорить только о тенденции ($p = 0,06$). При этом связь с исходом также сохраняется для альбумина ($p = 0,02$) и САР ($p = 0,05$) и остаётся тенденция для СРБ ($p = 0,06$). Таким образом, САР, вобравший в себя два параметра, альбумин и СРБ, является более информативным показателем. Прогностическая роль СРБ была продемонстрирована при различных злокачественных новообразованиях, включая глиомы [15, 16]. Также была выявлена связь альбумина и САР с прогнозом при ряде онкопатологий [17, 18], но, по нашим данным, при ГГМ таких работ не проводилось.

Прогностическая роль лейкоцитов и их самой большой фракции-нейтрофилов-хорошо известна [19, 20], что было также подтверждено в нашей работе. Так, при усилении малигнизации от GII до GIV уровень лейкоцитов повышается от 6,5 до $8,1 * 10^9/л$ ($p = 0,006$), а для NLR – от 2,3 до 3,3 ($p = 0,003$). Прогностическое значение NLR продемонстрировано во многих исследованиях при онкопатологиях, включая глиобластомы [21, 22], Исследование этого прогностически сильного параметра, особенно в сравнении с другими факторами, является весьма актуальной задачей. Выраженность воспалительной реакции может

отражать активность глиомогенеза, т.к. опухолевые клетки не только привлекают воспалительные медиаторы, но и сами являются их источником, ускоряя опухолевую прогрессию. При этом происходит комплексное взаимодействие между раковыми клетками и паренхимой, включая иммунные клетки, фибробласты, мезенхимальные стволовые клетки, эндотелиальные клетки и др. [23]. Нейтрофилы, составляя значительную долю иммунных клеток, могут оказывать как про- так и противовоспалительное воздействие. При этом факторы, регулирующие такую активность этих клеток, остаются неизвестными.

В нашем исследовании мы показали, что с усилением степени злокачественности от GII до GIV значения СОЭ увеличивались от 6 до 10 мм.рт.ст. ($p = 0,002$). Ассоциация СОЭ с выживаемостью также была сильно статистически значимой ($p = 0,007$), что подтверждает результаты Strojnik с соавт. [16], показавших прогностическую ценность СОЭ и СРБ у пациентов с ГГМ. Также, связь между повышенным уровнем СОЭ и выраженностью воспаления была показана при других онкопатологиях [24].

PLR – еще один маркер системного воспаления, который продолжает изучаться в качестве биомаркера онкопрогрессии. Все больше данных свидетельствуют о том, что тромбоциты, в дополнение к их фундаментальной роли в гемостазе и тромбозе, также имеют важные функции в широком спектре иммунных реакций [25, 26, 27]. Так в недавнем обзоре была обсуждена роль тромбоцитов в привлечении лейкоцитов к месту воспаления [28]. Однако, мы не обнаружили значимой ассоциации PLR с прогнозом ($p = 0,16$). Думается, что при расширении группы пациентов этот параметр будет сильнее ассоциирован с прогнозом.

Значения RDW в нашей популяции больных были ассоциированы с исходом ($p = 0,03$). RDW является частью общего анализа крови и показывает анизоцитоз эритроцитов. Многие исследования продемонстрировали прогностическую значимость RDW у пациентов с хроническими воспалительными состояниями [29] и только несколько работ показали его прогностическую роль в онкопатологии [30]. Механизмы колебаний RDW остаются мало понятным.

Наше исследование подтвердило сильную ассоциацию возраста со степенью злокачественности и выживаемостью. Так, при усилении малигнизации от GII к GIV средний возраст пациентов возрастает от 34 до 53 лет ($p < 0,0001$). При этом

пороговый возраст группы (53 года), соответствует данным ряда исследований [31].

Одним из значимых прогностических маркеров является KPS. Эта шкала отражает функциональную активность пациента, широко используется, преимущественно онкологами [32], и имеет уровень доказательности Ib [33]. Пороговое значение для этой шкалы в нашем исследовании составило 70% ($p < 0,0001$). Этот уровень является критическим т.к. при $KPS < 70$ пациент не может себя обслуживать и нуждается в периодической ($KPS = 60$) или постоянной ($KPS = 50$) помощи. При этом пациенты с $KPS < 50$ в исследовании не встречаются в связи с тяжестью их состояния и, соответственно, наличием противопоказаний для оперативного лечения. В то же время пациенты с $KPS > 80$ в исследовании также не встречаются т.к. пациенты этой группы чувствуют себя практически здоровыми и соответственно остаются не диагностированными. Закономерно, что $KPS < 70$ сильно ассоциирован с прогнозом ($p < 0,0001$) т.к. напрямую зависит от неврологического дефицита, имеющегося у пациента [34], а также активности воспалительного процесса, приводящей к онкопрогрессии и обострению имеющейся системной

органной недостаточности. Понимая ёмкость KPS, становится понятным почему этот параметр ассоциирован со степенью злокачественности опухоли и выживаемостью.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, это сравнительно небольшой размер выборки, особенно для пациентов с относительно доброкачественными ГГМ (GII). Во-вторых, для ряда пациентов не было данных послеоперационной МРТ. Наконец, результаты получены в одном центре, что также является недостатком данной работы.

Заключение.

Проведен анализ прогностического значения широкой панели воспалительных параметров при ГГМ. Впервые показана прогностическая значимость CAR при этих опухолях. Результаты этой работы указывают на необходимость противовоспалительной терапии как для этой группы пациентов, так и для онкобольных в целом.

Благодарность.

Авторы выражают благодарность МОН РК за финансовую поддержку проведённого исследования (грант 5377/GF4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Munn L.L. Cancer and inflammation // *Biol Med.* – 2017. – № 9. – P. 2.
2. Гридина Н., Маслов В., Ушенин Ю. Опухоль-ассоциированное воспаление и глиомы головного мозга. – Монография, 2013.
3. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis / A.J. Templeton // *J Natl Cancer Inst.* – 2014. – Vol. 106. – № 6. – P. 124.
4. Bambury R.M., Teo M.Y., Power D.G. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with overall survival in patients with glioblastoma multiforme // *J Neurooncol.* – 2013. – № 114. – P. 149-154.
5. Harano K., Kogawa T., Wu J., Yuan Y., Cohen E.N., Lim B., Reuben J.M., Ueno N.T. Thrombocytosis as a prognostic factor in inflammatory breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* – 2017. – Vol. 166. – №3. – P. 819-832.
6. Li D.Y., Hao X.Y., Ma T.M., Dai H.X., Song Y.S. The Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Urological Cancers: A Meta-Analysis // *Scientific Reports.* – 2017.
7. Huang Y., Feng J., Liu J.S., Chen Q.X. Prognostic role of serum C-reactive protein in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* – 2015. – № 11. – P. 89-94.
8. Dufour J.F. C-reactive protein, a prognostic marker in hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57. – № 6. – P. 2103-05.
9. Fossati G., Ricevuti G., Edwards S.W. Neutrophil infiltration into human gliomas // *Acta Neuropathol.* – 1999. – Vol. 98. – № 4. – P. 349-354.
10. Liang J., Piao Y., Holmes L. Neutrophils promote the malignant glioma phenotype through S100A4 // *Clin Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20. – № 1. – P. 187-198.
11. Menter D., Tucker S.C., Kopetz S. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited // *Cancer Metastasis Rev.* – 2014. – Vol. 33(1). – P. 231-269.
12. Li N., Tian W., Wang Y., Zhang H., Wang Z.H., Li G. Prognostic role of the pretreatment C-reactive protein/albumin ratio in solid cancers: a meta-analysis // *Sci Rep.* – 2017. – № 7.

13. Park H.C., Kim M.Y., Kim C.H. C-reactive protein/albumin ratio as prognostic score in oral squamous cell carcinoma // *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* – 2016. – Vol. 42. – № 5. – P. 243–250.
14. Miyazaki T., Yamasaki N., Tsuchiya T. Ratio of C-reactive protein to albumin is a prognostic factor for operable non-small-cell lung cancer in elderly patients // *Surg Today.* – 2017. – Vol. 47, № 7. – P. 836–843.
15. Wang C.S., Sun C.F. C-reactive protein and malignancy: clinico-pathological association and therapeutic implication // *Chang Gung Med J.* – 2009. – № 32. – P. 471-82.
16. Strojnik T., Šmigoc T., Lah T.T. Prognostic value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the blood of patients with glioma // *Anticancer Res.* – 2014. – № 34. – P. 339-348.
17. Xu H., Ma Y., Deng F., Ju W., Sun X., Wang H. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in human malignancies: an updated meta-analysis // *OncoTargets and Therapy.* – 2017. – № 10. – P. 3059–3070.
18. Scott H.R., McMillan D.C., Crilly A., McArdle C.S., Milroy R. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer // *British Journal of Cancer.* – 1996. – №73. – P. 1560-1562
19. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumours: a systematic review and meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* – 2014. – Vol. 106. – № 6, P. 1-11.
20. Shimada H., Takiguchi N., Kainuma O. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer // *Gastric Cancer.* – 2010. – № 13. – P. 170-176.
21. Dalpiaz O., Luef T., Seles M. 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 // *Br J Cancer.* – 2016. – T. 116. – № 1. – P. 85-90.
22. Donskov F. Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials // *Semin Cancer Biol.* – 2013. – № 23. – P. 200-207.
23. Hasselbalch H.C. Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development? // *Leuk Res.* – 2013. – № 37. – P. 214–220.
24. Goyal H., Lippi G., Gjymishka A., John B., Chhabra R., May E. Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders // *World J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23. – № 27. – P. 4879-4891.
25. Mezouar S., Frère C., Darbousset R. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences // *Thromb Res.* – 2016. – № 139. – P.65-76.
26. Lam F.W., Vijayan K.V., Rumbaut R.E. Platelets and their interactions with other immune cells // *Compr Physiol.* – 2015. – Vol. 5. – № 3 – P.1265-1280.
27. Pitchforda S., Pan D., Welch H.C. Platelets in neutrophil recruitment to sites of inflammation // *Curr Opin Hematol.* – 2017. – № 24. – P. 23-31.
28. Zuchtriegel G., Uhl B., Pühr-Westerheide D. Platelets guide leukocytes to their sites of extravasation // *PLoS Biol.* – 2016. – Vol. 14. – № 5.
29. Su C., Liao L-Z., Song Y. 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 // *J Thorac Dis.* – 2014. – Vol. 6. – № 10. – P. 1429-1440.
30. Hu L., Li M., Ding Y. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – № 9. – P. 16027-16035.
31. Abdullah K., Altwairgi R., Shanker M., Mohammed A., et.al. Management and treatment recommendations for World Health Organization Grade III and IV gliomas // *Int J Health Sci (Qassim).* – 2017. – Vol. 11. – № 3. – P. 54-62.
32. Grey N., Kennedy P. The functional independence measure: a comparative study of clinician and self-rating // *Paraplegia.* – 1993. – № 31. – P. 457-461.
33. Jiang T. CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas // *Cancer Letters.* – 2016. – Vol. 375. – P. 263-273.
34. Scott H.R., McMillan D.C., Forrest L.M., Brown D.J.F., McArdle C.S., Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer // *British Journal of Cancer.* – 2002. – № 87. – P. 264-267.

Р.Ж. Ауэзова, А.Ж. Доскалиев, Б.Б. Жетписбаев, А.О. Кожакметова, Н.А. Рыскельдиев,
Н.Г. Кисамеденов, С.Б. Сейтбеков
«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

МИ ГЛИОМАСЫ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІРШЕҢДІГІМЕН АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН ЛАБОРАТОРИЯЛЫҚ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ МАРКЕРЛЕР

Өзектілігі. Онкогенезбен созылмалы қабынудың ассоциациясы жақсы танымал, ол нейтрофилдердің лимфоциттерге (NLR) қатынасы, қызыл қан клеткаларының ені бойынша таралуы (EW), эритроциттердің шөгінділігі (ЭСР), С-реактивті ақуыздың деңгейі (СРБ) және т.б. сияқты қабынудың арзан және ақпараттық маркерлеріне деген жоғары қызығушылықты түсіндіреді

Мақсаты. Зерттеудің мақсаты бас миының глиомасы (БМГ) бар науқастарда қабыну факторларының кең панелінің болжамдылығын талдау болып табылады.

Әдістері. Зерттеуге БМГ бар 190 науқас енгізілді, олар 2013-2016 жылдары Ұлттық нейрохирургия орталығында (Астана қ., Қазақстан) операциядан өтті. Деректерді талдау STATISTICA 7.0 статистикалық пакетін (StatSoft, Inc., АҚШ, Tulsa, OK) пайдалана отырып жүргізілді.

Нәтижелері. Төмендегі индикаторлардың (параметрлік емес Манн-Уитни тесті) нәтижемен статистикалық тұрғыдан елеулі байланысы алынды: ESR ($p=0.007$); NLR ($p=0,004$); RDW ($p=0.03$); лей-

коциттер ($p=0.04$) және альбумин ($p=0.02$) деңгейлері; СРБ-нің альбуминге қатынасы (CAR, $p=0,05$); жасы ($p=0.0002$); Карнофскийдің функционалдық жағдайы (KPS, $p <0.0001$) және ісік қатерлілігінің дәрежесі (G, $p <0.0001$). Зерттелетін параметрлердің өміршеңділікке қосатын үлестерінің ең аз ақпараттыққа иелерін кезең-кезеңімен шығара отырып дискриминациялық талдау негізінде, жасы, KPS және G ($p <0.0001$) соңғы болып қалған.

Қорытынды. Бұл зерттеу БМГ кезіндегі өміршеңділік пен көптеген қабыну параметрлерінің (NLR, RDW, СОЭ, лейкоциттердің деңгейлері және альбумин, CAR) арасындағы байланысты анықтады; біздің білуімізше, CAR-дың болжамдылығы бұрын глиомалары бар науқастарда көрсетілмеген. Сонымен бірге ең мықты болжаушылар жас, жыныс, G және KPS болды. Науқастар тобын кеңейтумен әрі қарай зерттеу жаңа маңызды маркерлерді іздестіруге және терапевтік тәсілдерді іздестіруге мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: қабыну, глиома, СОЭ, СРБ, NLR, альбумин, CAR, KPS, G, өміршеңділік.

R.Zh. Auezova, A.Zh. Doskaliyev, B.B. Zhetpisbayev, A.O. Kozhakhmetova, N.A. Ryskeldiyev,
N.G. Kissamedenov, S.B. Seitbekov
«National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Republic of Kazakhstan

LABORATORY AND CLINICAL MARKERS ASSOCIATED WITH SURVIVAL IN PATIENTS WITH BRAIN GLIOMAS

Background. The association of chronic inflammation and oncogenesis is well known to explain the increased interest to get cheap and informative inflammatory markers, such as neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), red cell distribution width (RDW), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP).

Objective. The aim of this study is to evaluate the prognostic value of a wide panel of inflammatory factors in patients with brain gliomas.

Methods. 190 patients with brain gliomas surgically treated in 2013-2016 at the Department

of Pathology of the CNS of National Centre for Neurosurgery (Astana, Kazakhstan) were included in the study. Statistical analyses were performed using the STATISTICA 7.0 statistical software package (StatSoft, Inc., USA, Tulsa, OK).

Results. A significant association with overall survival was found for the following indicators (nonparametric Mann-Whitney test): ESR ($p=0.007$); NLR ($p=0.004$); RDW ($p=0.03$); leukocytes ($p=0.04$) and albumin ($p=0.02$); CRP / albumin ratio (CAR, $p=0.05$); age ($p=0.0002$); Karnofsky performance score (KPS, $p <0.0001$) and malignancy of the tumor



(G, $p < 0.0001$). Age, KPS and G ($p < 0.0001$) were left after stepwise exclusion of the least informative variables in discriminant analysis of the studied parameters to survival.

Conclusions. This study showed a significant association of several inflammatory parameters (NLR, RDW, ESR, leukocyte and albumin levels, CAR) with survival; in addition, we note that the predictive

value of CAR, to our knowledge, was not previously shown in such patients. At the same time age, gender, G and KPS were the most powerful factors of the prediction. Further research with the patient's group extension will allow us to advance in the search for new significant markers and therapeutic approaches.

Keywords: inflammation, glioma, ESR, CRP, NLR, albumin, CAR, KPS, G, survival.