

На правах рукописи

КОНДРАТЬЕВА Екатерина Владимировна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ, ПОДХОДЫ К
ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Киров 2011

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кировская государственная медицинская академия министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации»

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Бейн Борис Николаевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Шешунов Игорь Вячеславович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор

Доктор медицинских наук

Шершевер Александр Сергеевич

Волкова Лариса Ивановна

Ведущее учреждение: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26).

Защита диссертации состоится « 9 » июня 2011 года в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.3, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» по адресу: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте: www.usma.ru

Автореферат разослан « 7 » мая 2011 года

Учёный секретарь совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.03
доктор медицинских наук профессор

В.В. Базарный

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Онкологические заболевания занимают второе место по причине смертности населения (Розуменко В.Д. 2005; David Louis 2007; Давыдов М.И. 2009) и являются существенным фактором ограничения продолжительности жизни. Церебральные опухоли составляют среди всех видов новообразований 3-7% (Тиглиев Г.С., 2001, Коновалов А.Н. и соавт. 2009). По данным НИИ онкологии имени Н.Н. Блохина, церебральные неоплазмы находятся на третьем месте по проценту прироста заболеваемости в динамике 2002-2007 год после рака предстательной железы, миелолейкоза и составляют 18,9% у мужчин и 15,1 % у женщин.

В то же время сведений, касающихся течения церебральных новообразований у больных, весьма мало (Улитин А.Ю.; Алексеев А.Г. 2006). Во многих регионах РФ они вообще не выделяются из общего числа новообразований всех локализаций. Отягощает процесс своевременного выявления наличие «масок» диагнозов (Лосев Ю.А. 2002), недостаточно высокий уровень информированности врачей о заболевании (Медяник И.А. 2009), сложность постановки диагноза клиническими (Адикаева Ж.А. 2001) и нейровизуализационными методами (Труфанов Г.Е. 2007.) Вследствие этого, возникла необходимость научного обоснования потребности населения в нейроонкологической помощи, а также разработки мер, способствующих улучшению степени реабилитации данной когорты больных в социуме (Peter D. Inskip; Ellen F. Heineman 2004).

В сравнении со значительным числом публикаций иностранных авторов (Pelletier G. 2002; Huang M.E. 2008), связанных с изменениями качества жизни у больных, прооперированных различными методиками, а также получающими различные виды комбинированной терапии, в отечественной литературе этой проблеме посвящены единичные работы (Григорьева В.Н., 2009).

Все это обуславливает научный и практический интерес к исследованию клинических вариантов развития заболевания в регионах РФ, а также специального изучения особенностей жизни заболевших.

Цель исследования. Уточнение клинических вариантов течения первичных опухолей головного мозга для оптимизации медицинской помощи, повышения уровня качества жизни нейроонкологических больных.

Задачи исследования:

1. Определить причины, препятствующие своевременному выявлению первичных опухолей головного мозга.
2. Выявить факторы риска, влияющие на долгосрочную заболеваемость опухолями головного мозга.
3. Раскрыть клинические варианты течения церебральных опухолей до момента установления диагноза.
4. Провести оценку качества жизни нейроонкологических пациентов с помощью стандартизированных опросников.

Научная новизна

Впервые в популяции больных Кировской области проведено комплексное исследование первичных опухолей головного мозга. Рассчитаны уточнённые показатели заболеваемости и смертности нейроонкологических больных, раскрыты причины дефектов учёта – ведение больных в нескольких ЛПУ, отсутствие преемственности между стационарным и поликлиническим звеном. Предложена организационная модель преемственного ведения пациента на всех этапах развития заболевания – от появления первых симптомов с обращением к участковому терапевту до диспансерного наблюдения больного нейрохирургом в специализированном кабинете учёта и ведения больных опухолями головного мозга.

Проведён хронологический анализ заболеваемости церебральными новообразованиями за период 1963-2009 годов и рассчитан прогноз развития в последующие годы.

Новым является установление корреляционных взаимосвязей вероятности уровня возникновения первичных опухолей головного мозга с циклом солнечной активности, в том числе в зависимости от гистологии новообразований.

Очерчены основные причины поздней диагностики новообразования – долгое скрытое развитие опухоли, неспецифические жалобы у пациентов на ранней стадии, многообразие клинических вариантов манифестации опухоли. Детально изучены причины «маскирующих» диагнозов, социальных и клинических предпосылок поздней диагностики.

Впервые дана оценка психоэмоционального состояния нейроонкологических больных по различным составляющим качества их жизни. Уточнены различия качества жизни пациентов как меры ограничения жизнедеятельности. Показано значение медико-социальных параметров для восстановления функций больных. Проведены сравнения различных шкал, определяющих изменения медико-социального статуса, найдены достоверные корреляционные зависимости между результатами опросников и соматическими изменениями, а также степенью интеграции респондента в социум. Научно обосновано применение исследуемых опросников в практике врача невролога, нейрохирурга, а также врача – эксперта МСЭК.

Практическая значимость

В результате проведённого исследования рассчитаны показатели первичной заболеваемости, распространённости и смертности населения региона, гендерное и возрастное распределение опухолей в популяции области, которые пессимистически отличались от мировых и всероссийских данных.

Отмечены предпосылки низкого уровня распознавания церебральных образований, такие как ограничение возможностей нейровизуализации в ЛПУ, особенности менталитета жителей региона, отсутствие неврологов в ряде ЦРБ, и недостаточность централизованной нейрохирургической помощи. Вскрыты причины, препятствующие точному статистическому учёту заболеваемости населения области – двойственность статистической отчётности, отсутствие реальной диспансеризации нейроонкологических больных.

Проанализированы причины поздней диагностики первичных ОГМ – наличие многочисленных «масок» заболевания, неспецифичность дебютных симптомов, длительность «немного периода» болезни, разнообразие характера течения опухоли, топического расположения, приводящего к нескольким вариантам воздействия на головной мозг.

На основании результатов работы показано, что различные составляющие качества жизни больных, устанавливаемые с помощью модифицированного опросника SF-36, шкалы Карновского, шкалы инвалидизации EDSS, шкалы ограничений ВОЗ, могут являться дополнительными функциональными критериями к установлению степени нетрудоспособности в качестве рекомендации для работы МСЭК. Выявлены определённые зависимости между нейропсихологическими показателями опросников и степенью реинтеграции больного в социум, что требует применения исследованных шкал при диспансеризации и составлении индивидуальной программы реабилитации больных.

Предложен путь оптимизации статистики ОГМ – ведение единого диспансерного учёта больных с новообразованиями головного мозга разных гистологических типов в специализированном кабинете на основе «протокола» ведения больных с церебральными опухолями на всех этапах лечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Найдено многообразие клинических вариантов «масок» диагноза с преобладанием цереброваскулярной патологии у каждого третьего пациента. Причинами этого являются недостаточная укомплектованность первичного звена специалистами, низкий уровень информированности врачей о данной патологии, игнорирование больным начальных симптомов заболевания.

2. При сопоставлении показателей расчетной заболеваемости с 11 летним циклом солнечной активности установлена корреляционная связь об общей взаимосвязи пиков заболеваемости ОГМ и активностью пятен солнца. Получены данные о запаздывании пика возникновения злокачественных ОГМ на 1,5 года и доброкачественных на 4,5 года от пика солнечной активности.

3. Психоэмоциональные, астенические нарушения, выявленные с помощью опросников SF-36, шкалы Карновского, шкалы инвалидизации EDSS, шкалы ограничений ВОЗ ухудшают клинические проявления заболевания, и, одновременно, являются важными составляющими качества жизни больных, определяющими их социальную адаптацию.

Личный вклад диссертанта в выполнение исследования выразился в предложении основной идеи и цели исследования, в разработке необходимых методологических подходов. Автор лично проводил все клинические исследования, собирал весь необходимый фактический материал. Автор самостоятельно проанализировал данные клинических, лабораторных, а также инструментальных методов диагностики.

Также автором выполнена статистическая обработка материала и анализ полученных данных. Внесены предложения по организации областного центра диспансеризации нейроонкологических больных.

Внедрение в практику

Материалы диссертации используются при обучении клинических интернов и ординаторов на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Кировской ГМА, в лекциях врачам при проведении циклов повышения квалификации, в лечебно-диагностическом процессе неврологических отделений Кировского областного госпиталя для ветеранов войн, при ведении больных с первичными мозговыми опухолями на базе городской поликлиники №6 г. Кирова.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы докладывались на научно-практической конференции посвящённой XX – летию кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» (2009), а также на заседаниях Кировского областного научного общества неврологов (2009, 2010). Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедры общественного здоровья и здравоохранения института последипломного образования и кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Кировской ГМА 28.06.2010.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 2 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 26 рисунками и 1 схемой. Список литературы содержит 194 источника, в том числе 72 зарубежных публикации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель, задачи, раскрыта научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературных источников» представлен аналитический материал отечественных и зарубежных авторов по клинико-статистическим аспектам проблемы нейроонкологических заболеваний. Отмечено, что основные показатели этого заболевания в России и на отдельных ее территориях возрастают. При анализе литературы установлено, что большинство научных работ имеет эпидемиологическую, нейрохирургическую направленность. Комплексные исследования, которые бы освещали недостатки этапа установления диагноза, а также качество жизни больных после момента установления диагноза не проводились. В связи с этим имеется недостаточно сведений о клинических особенностях первичных ОГМ, отсутствует научно обоснованная система организации лечения, диспансеризации больных церебральными новообразованиями с учетом региональных особенностей.

Вторая глава «Характеристика материала, методы и организация исследования» посвящена программе, материалу и методическим подходам изучения проблемы. Включает два раздела, в которых представлены план, программа исследования и методика формирования репрезентативной выборочной совокупности из 82 респондентов, определены этапы исследования, изложены методы сбора и обработки полученной информации.

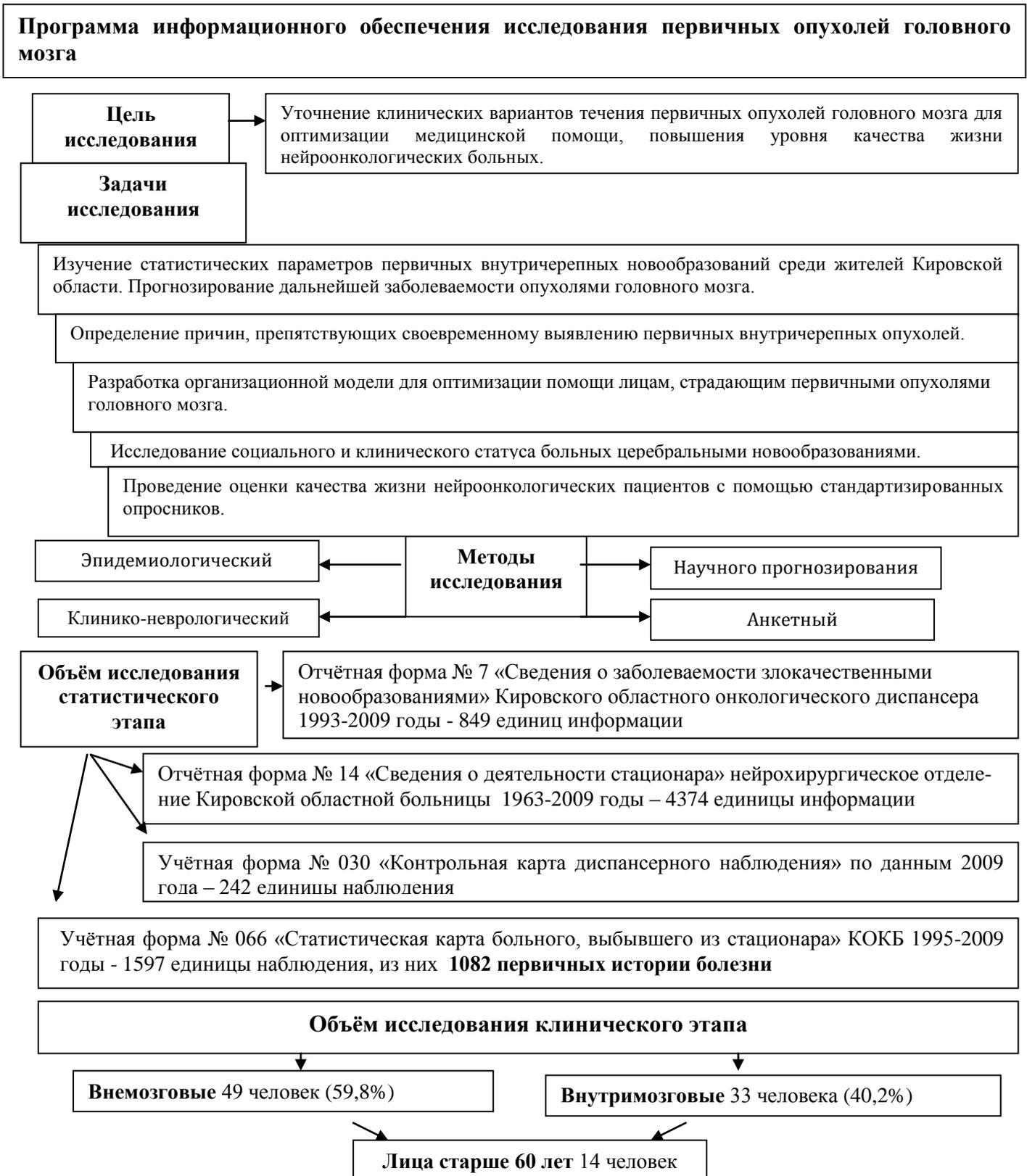
Работа выполнена на кафедре неврологии, нейрохирургии с курсом медицинской генетики ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» на базе клиники неврологии Кировской ГМА, а также в амбулаторных условиях.

Для решения поставленных задач был проведен статистический анализ показателей – первичной заболеваемости, распространённости и смертности опухолей. В качестве единиц измерения использовались учётные формы №066 и №030, а также показатели отчётных форм №7 и 14. Данные по населению региона и распределению жителей области по полу и возрасту взяты из статистических ежегодников, публикуемых службами государственной статистики. Объём проведённых статистических исследований суммирован в таблице 1. Вычислены прогнозируемые показатели заболеваемости на 2010-2012 годы.

С целью детального анализа качества жизни пациентов с первичными церебральными новообразованиями было проведено очное катamnестическое анкетирование 82 больных первичными опухолями головного мозга, которым было осуществлено хирургическое и / или комбинированное лечение, а также пациентов, признанных неоперабельными по различным причинам. Диагноз установлен посредством нейровизуализации (82 чел), в том числе подтверждённых гистологически (59 чел.). У 23 - характер новообразования определялся с помощью метода нейровизуализации с последующей консультацией нейрохирурга. Исследование катamnеза пациентов базировалось на принципах GCP (Good Clinical Practice), с использованием информированного согласия пациентов.

Тестирование проводилось с помощью модифицированного опросника MOS SF - 36, шкалы Карновского, шкалы ограничений ВОЗ, отражающих степень физических, психологических ограничений, а также качество жизни больных. Исследование проводилось в период с октября 2005 года по август 2009 года. Местом исследования был выбран один регионов Российской Федерации – Кировская область. В рамках проведения научной работы были использованы: сплошной и выборочный методы формирования статистической совокупности, статистический метод, научного прогнозирования, клинический и анкетный методы, позволяющие всесторонне проанализировать изучаемые явления. Параметры, содержащиеся в первичной документации, заносились в базы данных, созданных в Microsoft Excel (Open Office), и MS Visual Fox Pro, включавшие 93 клинических показателя – ответа на вопрос или степень неврологических нарушений.

Таблица 1.



В третьей главе «Статистический анализ первичных опухолей головного мозга в популяции Кировской области» представлены климато – географические характеристики региона, статистический анализ, клинико-анамнестические сведения, характеристика больных рассчитан

прогноз дальнейшей заболеваемости первичными ОГМ, в том числе в зависимости от гелиомагнитного фактора риска. Разработана организационная модель ведения нейроонкологических больных на всех этапах развития заболевания.

Выявленная заболеваемость для всех церебральных опухолей по рассчитанным нами данным составляет в среднем по области 4,69 случаев на 100 000 населения для всех церебральных опухолей, 1,25 для злокачественных и 3,44 для доброкачественных ОГМ на 100 тысяч человек. При этом установлены различия выявляемости в сельских и городских населённых пунктах с развитой промышленностью, составившие соответственно в аграрных районах 4,18 на 100 тысяч населения и 4,86 на 100 000 человек в городах. Это может быть объяснено снижением экологического благополучия в городах, а также более высокой концентрацией населения, большим уровнем образованности пациентов, близостью и доступностью медицинской помощи, в том числе высокоспециализированной, позволяющим им своевременно проходить дорогостоящие методы нейровизуализации и выявлять заболевание на ранней, операбельной стадии.

Распределение больных с опухолями различной гистологической природы имело неоднородный характер. На основании полученных данных был составлен эпидемиологический атлас частоты опухолей в субрегионах Кировской области (рис. 1).

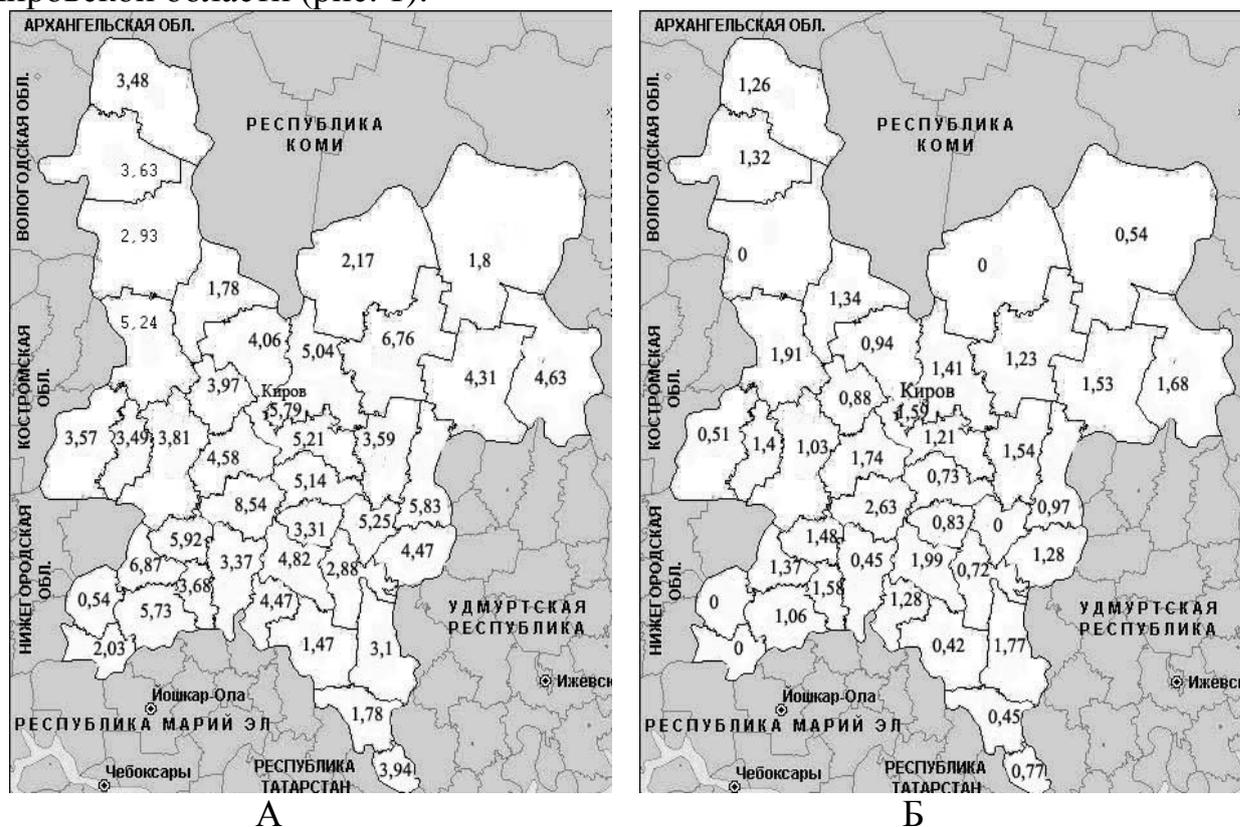


Рис. 1. Сравнительная частота заболеваемости ОГМ всех гистологических структур (А) и церебральными неоплазмами (Б) на территории области в интервале 1995-2009 годов.

Просматривается тенденция к большей частоте возникновения опухолей головного мозга в средней полосе и северных районах области, в сравнении с

такowymi на окраинных южных и западных территориях. Это следует из сосредоточения в средних широтах области промышленных предприятий, арсеналов высокотоксичных и отравляющих веществ, дислоцированных вдоль железной дороги и совпадающих с преимущественно западной «розой ветров». Также снижение заболеваемости на периферии области может быть обусловлено этническими и экономическими аспектами так как жители отдалённых районов едут на обследование в более близкие для них региональные центры – Казань, Йошкар-Ола, Ижевск.

При исследовании возрастных критериев оказалось, что гендерные различия наиболее чётко проявляют себя в возрастной группе от 45 до 65 лет, когда имеет место пик возникновения ОГМ преимущественно доброкачественного генеза (менингиомы).

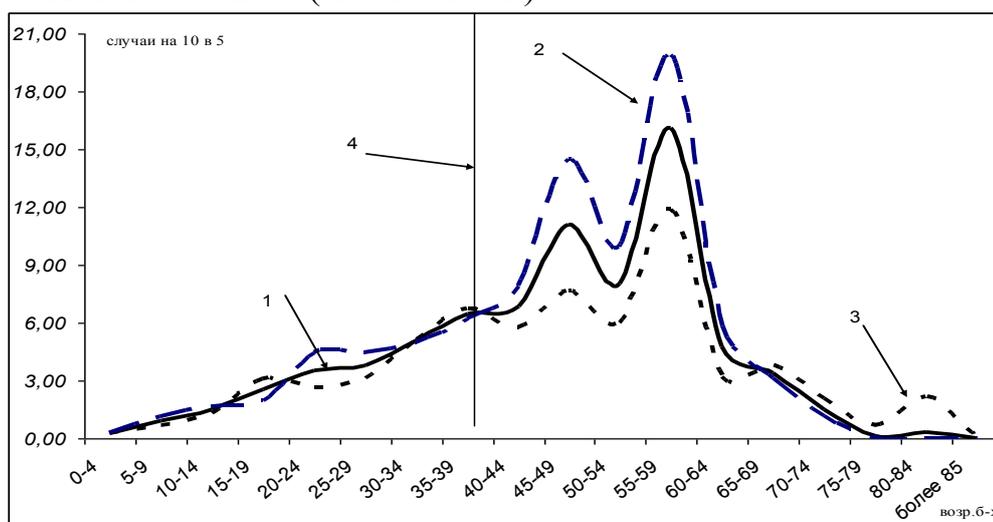


Рис. 2. Заболеваемость ОГМ по данным КОКБ в зависимости от возрастных и гендерных характеристик больных на 100 тысяч населения за период 1995-2009 годов.

1. Заболеваемость у лиц обоего пола.
2. Женское население.
3. Мужское население.
4. Медиана жизни популяции Кировской области.

При этом возрастное распределение случаев заболевания (рис. 2) имеет вид параболы с пологим подъёмом и более крутым спуском, и видно отчётливое расхождение кривых частоты опухолей как у мужчин, так и у женщин с преобладанием новообразований у последних, особенно в интервале 45-64 года. Очевидно, это обусловлено тропностью опухолей менингеального ряда к женскому полу, особенно в период гормональной перестройки. Новообразования у мужчин не имеют такого выраженного прироста к 45-60 годам и распределены более плавно по всем возрастным категориям, преобладая у лиц 15-19 и старше 70 лет.

При анализе топического расположения новообразования найдено преобладание больных с правосторонней локализацией процесса 38,2%, левосторонняя локализацией процесса встретилась у 31,7% лиц, страдающих ОГМ. Опухоли, расположенные по средней линии составили 26,1%, в эту цифру вошли также новообразования гипофиза. Первично-множественный тумор и двустороннее поражение головного мозга было зафиксировано в 3,9 % историй болезни. Полученные данные анализа 1082 заболевших

свидетельствуют о более ранней выявляемости новообразований доминантного полушария.

При анализе детальной локализации злокачественных новообразований головного мозга по данным КОКБ, мы руководствовались шифром новообразования по МКБ 9 и 10 пересмотров. Найденные данные представлены на рис. 3.

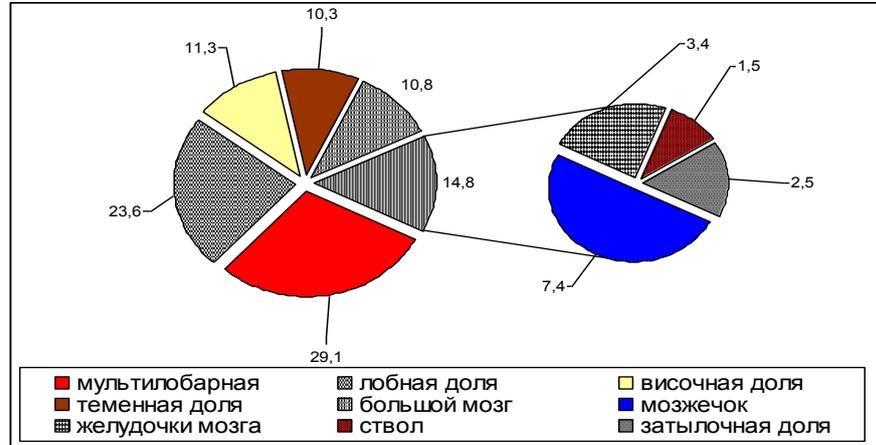


Рис. 3. Распределение злокачественных ОГМ по локализации (в процентах).

Как видно, максимальный процент встречаемости имеют мультислобные опухоли – расположенные на стыке долей полушарий мозга а также новообразования больших размеров. Они составляют 29,1% от общего числа новообразований. На втором месте находятся опухоли лобной доли – 23,6%. Неоплазмы, локализующиеся в теменной и височной долях имеют около 10 % от всех опухолей. При сравнении данных с показателями, полученными исследователями в США видно некоторое преобладание новообразований лобной и несколько меньшее количество опухолей затылочной доли, что может быть обусловлено сложностями оперативного лечения новообразования.

При анализе жалоб пациентов в момент поступления стационар были найдены следующие особенности (рис. 4).

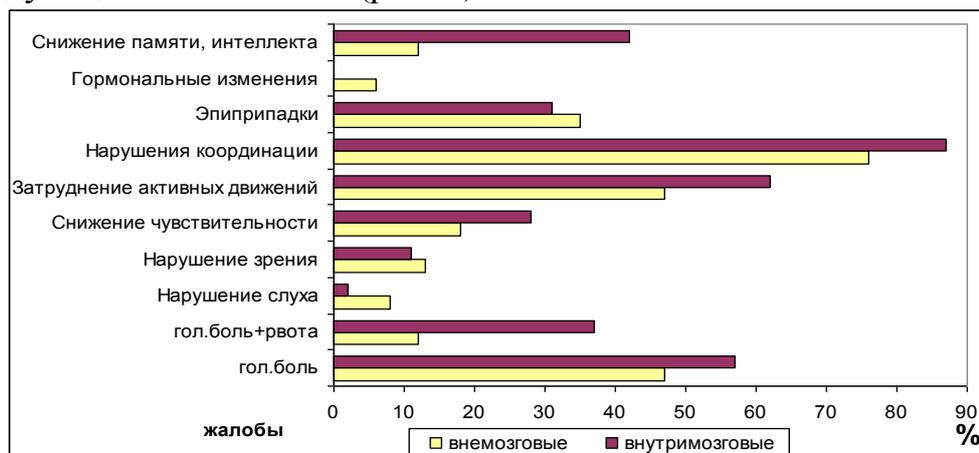


Рис. 4. Жалобы больных с церебральными опухолями по данным историй болезни. По шкале X – процент респондентов, предъявляющих данную жалобу.

Наиболее часто встречаемой жалобой (анализировались все жалобы, предъявляемые каждым больным, указанные в анамнезе) была головная боль

95%, причём у 12% лиц с внемозговыми и 37% больных с внутримозговыми опухолями головная боль сопровождалась тошнотой и рвотой. Вторая по частоте жалоба – на нарушение координации – подразумевает в себе головокружение, шаткость походки. Данные проблемы являются неспецифичными для нейроонкологических больных, так как подобные жалобы могут предъявлять больные с другими, в том числе имеющимися у больного заболеваниями ЦНС.

Снижение слуха было характерно для больных с новообразованиями мостомозжечкового угла, в основном представленными невриномами слуховых нервов. Под нарушением зрения рассмотрена патология глазодвигательных нервов, в том числе развившаяся вследствие оперативного лечения опухоли. Данные о консультировании пациентов другими специалистами (ЛОР, офтальмологи) в историях болезни освещены недостаточно, поэтому не анализировались.

Пирамидная симптоматика – в виде затруднения активных движений и чувствительных нарушений встретилась у 78% больных с неоплазмами и 46% больных с доброкачественными опухолями.

Эпилептические пароксизмы были найдены у 35% больных с менингиомами и у 31% лиц с глиомами. Имеется незначительное превышение процента эпилептических приступов у больных с доброкачественными ОГМ, что диссонирует с данными других авторов, но необходимо учитывать преимущественную госпитализацию в стационар операбельных больных с менингиомами.

Снижение памяти, интеллекта - сборный критерий мнестических нарушений, элементов «лобной» психики, нарушений речи, праксиса, гнозиса не препятствующих госпитализации в стационар. Имеется преобладание данных нарушений у лиц с неоплазмами, что обусловлено не только топическим действием опухоли, но и отёком вещества мозга с развитием общемозговой симптоматики.

Полученные региональные статистические данные отличаются от тех же показателей развитых стран, по которым в пожилом возрасте нарастает число опухолей, преимущественно менингеального ряда. Очевидно, что различия в продолжительности жизни и неполнота обследований сенильных пациентов в РФ с помощью методов нейровизуализации головного мозга обуславливает нераспознавание церебральных опухолей среди комплекса соматической и другой неврологической патологии у лиц пожилого возраста.

Одногодичная выживаемость респондентов с неоплазмами головного мозга составила в среднем 75% от всех больных за последние три года. Пятилетняя выживаемость составила в 2007 году 52%, в 2008 – 60%, в 2009 году 58% из общего числа заболевших. При по возрасту анализу во временном интервале 2007-2009 гг. оказывается, что «пик» смертности от ОГМ находится в интервале 50-59 лет.

При исследовании склонности рецидивирования новообразований найдено, что максимальные показатели (89% заболевших) встречаются у больных с глиобластомами. Больные с астроцитарными опухолями имеют

показатели рецидива на уровне 47%, но в данной группе отмечается максимальный процент респондентов перенесших 2 и более рецидива заболевания с повторным оперативным лечением и курсами лучевой терапии.

Средние сроки выживаемости больных глиобластомами составили $0,72 \pm 2,8$ года, у больных медуллобластомами $1,5 \pm 0,67$ года, астроцитомами $6,4 \pm 3,5$ лет, у больных эпендимомами $12,3 \pm 2,4$ года. Больные с астроцитарными опухолями имеют показатели рецидива на уровне 47%, но в данной группе отмечается максимальный процент респондентов перенесших 2 и более рецидива заболевания с повторным оперативным лечением и курсами лучевой терапии.

При расчете прогноза развития заболеваемости ОГМ различной гистологической природы на основании аппроксимации квадратичной зависимости динамики церебральных новообразований в интервале 1993-2009 годов найдены вероятные математические модели дальнейшего развития среднегодовой заболеваемости на следующие 3 года (рис. 5). При этом график выравненного (экспоненциального) ряда с достоверной степенью точности отражает динамику отклонений рассматриваемой функции – будущей заболеваемости опухолей в популяции области.

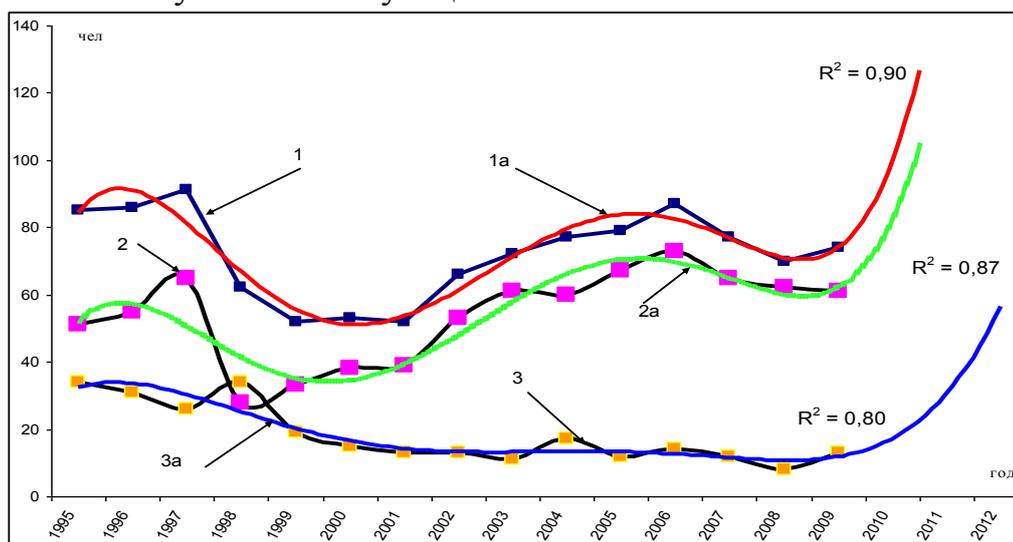


Рис. 5. Заболеваемость ОГМ (в абсолютных цифрах) и прогноз заболеваемости на ближайшие 3 года по данным КОКБ (сглаженные линии)

1- Общее количество ОГМ. 1А- Линия тренда по общему количеству ОГМ.

2- Количество доброкачественных опухолей. 2А- Линия тренда .

3- Количество злокачественных опухолей. 3А- Линия тренда по злокачественным опухолям.

Ввиду найденных волнообразных закономерностей хронологического развития первичных ОГМ представляет интерес сопоставление их с циклическим медленно протекающим внешним процессом. В качестве такого процесса был выбран 11 летний цикл солнечной активности, с которым связываются разнообразные геологические метаморфозы и социальные явления (Рапопорт С.И. 2006). Для построения цикла были взяты материалы по количеству пятен Вольфа – среднегодовым показателям активности Солнца. Для построения кривой годовых колебаний первичных ОГМ были использованы данные отчётной формы №14 по областной клинической

больнице в интервалах 1963-2009 годов. Таким образом, была проанализирована госпитализированная заболеваемость (пролеченность) больных новообразованиями мозга всех гистологических типов за 46 лет, что позволило захватить 4 цикла солнечной активности (рис. 6).

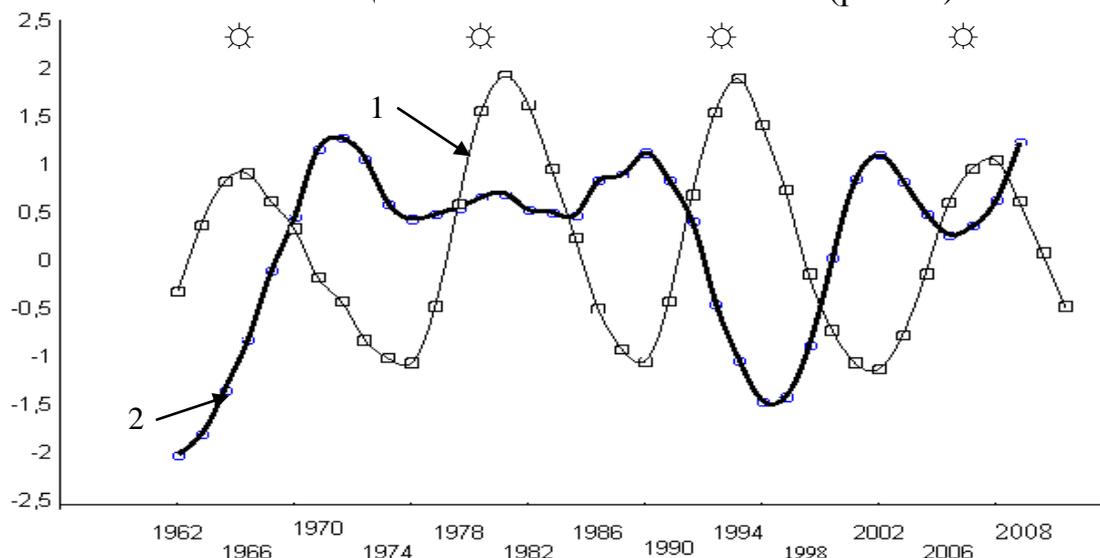


Рис. 6. Сглаженные и нормированные графики динамических рядов среднегодового числа солнечных пятен и частоты всех ОГМ (доброкачественных и злокачественных) по годам: 1 — среднегодовое число солнечных пятен; 2 — динамика ОГМ по годам.

Кросскорреляционный анализ изменений кривых во времени показал, что имеется запаздывание хода графика ОГМ от кривой солнечных пятен в среднем на 4—5 лет. Для понимания феномена запаздывания прироста вслед за максимумом солнечной активности нами была выдвинута гипотеза о различии этого сдвига для злокачественных и доброкачественных церебральных новообразований. Для малигнзных опухолей получена картина параллельных последовательных изменений кривой неоплазмы вслед за графиком увеличения числа солнечных пятен. При этом отставание изменений динамики злокачественных опухолей находилось в пределах 6-12 месяцев; период усиления активности Солнца синфазно изменял частоту возникновения анапластических ОГМ, что, очевидно, обусловлено включением онкогенов роста опухоли и быстрым воспроизводством массы новообразования, приводящему к клиническим проявлениям, диагностике и учету заболевания.

Для доброкачественных новообразований кривые солнечных пятен и частоты распознавания ОГМ значительно смещены до 4-5 лет и временами достигают состояния противофазы. Можно расценить это явление как гипореактивное влияние пиков солнечной активности на инициацию развития и рост tumor benignus, возможно обусловленным медленным нарастанием объема доброкачественных новообразований.

Актуальной задачей в современных экономических условиях становится выявление наиболее рациональных направлений вложения средств и оптимизация затрат. Для этого должна быть разработана и внедрена в практику единая система помощи данной категории больных, связывающая в себе многие звенья: участковая служба поликлиник, ЦРБ и других ЛПУ муниципального и областного подчинения, нейрохирургического отделения

стационаров, отделения лучевой и химиотерапии, реабилитационных центров, служб социальной защиты. На основании установленных нами пробелов учёта, внесены предложения в департамент здравоохранения Кировской области об организации единого полифункционального областного нейроонкологического центра для медико-социального ведения нейроонкологических больных». Для обоснования штатного расписания предлагаемого центра рассчитана врачебная нагрузка, исходя из уровня заболеваемости в Кировской области. Для этого экстраполирована формула Е.Н.Гуровича (1980). При создании областного кабинета (численность населения в области 1.401 тысяча человек) этот показатель составит 2,2 ставки врача – нейрохирурга.

Четвёртая глава «Результаты исследования клинических характеристик больных с первичными церебральными опухолями» посвящена исследованию клиничко-неврологических изменений у конкретного больного. Было проведено ретроспективное анкетирование 82 человек с установленным с помощью методов нейровизуализации и гистологического исследования диагнозом первичной опухоли головного мозга. При анализе демографического блока вопросов найдено преобладание в выборке лиц женского пола со средним профессиональным образованием; наличие более чем у 80% респондентов определённых мер социальной защиты в виде наличия группы инвалидности. Также отмечается достоверное преобладание неработающего населения (среди лиц трудоспособного возраста) в сравнении с официальной статистикой населения области. Это может быть объяснено как наличием неврологического дефицита, так и психологическими причинами. Кроме этого, наблюдается относительно большая зависимость больных с глиомами от постоянного употребления лекарств и периодической медицинской помощи, а также относительно большая способность их к выполнению домашних дел при более выраженном неврологическом дефиците.

Проблемы со сном имели 53,1% больных с менингиомами, и 72,7% больных с глиомами. Следует отметить, что часть больных (около 30% из всех групп) не могла уснуть из-за накопившихся за день «неприятных мыслей» и около 70% больных вследствие головных болей, чувства стягивания в конечностях и других неприятных ощущений.

Во многих случаях своевременное распознавание первичных ОГМ было затруднено наличием значительного количества «масок» диагноза – сходством начальных симптомов новообразования с другими заболеваниями ЦНС (в том числе имеющимися у данного пациента).

Вследствие этого на начальном этапе субъективных проявлений ОГМ (рис.7) 92 % больных во всех группах имели неточно установленный диагноз, и вследствие этого проходили лечение без выраженного клинического эффекта. Часть респондентов (38%) также получала нейротрофические препараты, могущие ускорить рост новообразования и ухудшить клиническую картину.

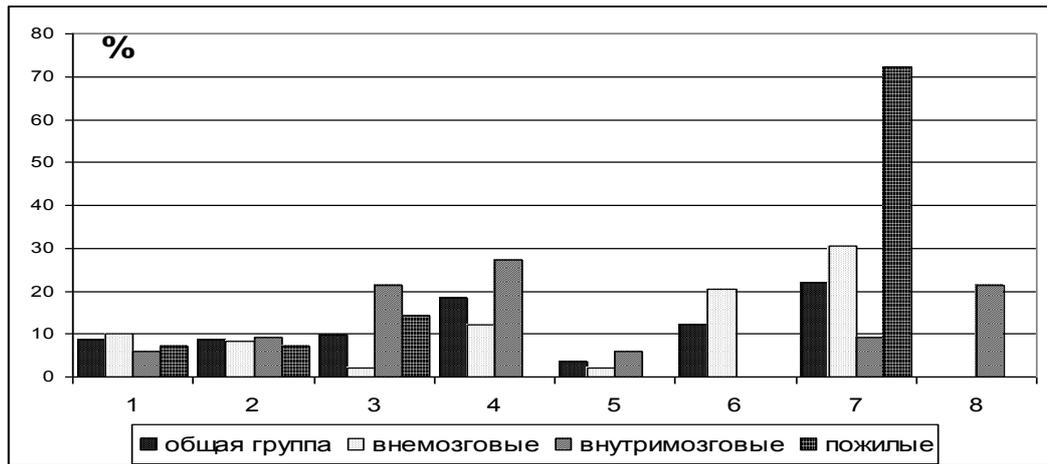


Рис 7. «Маски» диагнозов опухолей головного мозга.

1 – Нет данных; 2 – Нет маски; 3 – ОНМК; 4 – Эпилепсия; 5 – Психические заболевания; 6 – Нейросенсорная тугоухость; 7 – цереброваскулярная болезнь; 8 – головная боль.

Ложный диагноз «острого нарушения мозгового кровообращения» (ОНМК) и «эпилепсия» более частый в группе наблюдений с неоплазмами, что согласуется с данными литературы. Дебют опухоли с «психических нарушений» значительно усложняет постановку диагноза у больных всех возрастных категорий. Также данная когорта пациентов имела затруднения и при просьбе к врачу провести дополнительное обследование для установки диагноза («не давали направление на МРТ» и т.д.) Ошибочный диагноз «нейросенсорная тугоухость» имел значение только у пациентов с доброкачественными опухолями мосто-мозжечкового угла.

Предположение о цереброваскулярной болезни (ЦВБ) как основе болезни являлось одной из самых популярных «масок», и устанавливалось преимущественно респондентам с доброкачественными опухолями, а также пожилого возраста. Если суммировать число больных с «маской» сосудистой патологии (ЦВБ и ОНМК), то получится абсолютное превышение данной нозологии (35%) над всеми остальными типами ошибочных диагнозов у всех групп респондентов (рис. 5).

«Маска» различных видов головных болей встречались преимущественно у респондентов молодого возраста, имеется превалирование данного диагноза у лиц с глиомами – 21% против 12% с менингиомами.

В абсолютном большинстве наблюдений наличие многочисленных «масок» диагноза объяснялось неспецифическим характером начальных симптомов опухоли, сходных с другими патологическими состояниями; снижением нейроонкологической настороженности врача, ориентированием на развернутую клинику поздней стадии ОГМ с комбинацией общемозговых и очаговых симптомов, что частично объясняет несвоевременное направление больных на КТ (МРТ). В группе доброкачественных новообразований и у пожилых лиц часть опухолей нередко являлись «случайной» находкой при нейровизуализационном исследовании, проводимом по другим причинам.

Таким образом, наличие «масок» отражает низкую степень распознавания новообразования на начальном этапе, появление высокой

степени риска операционных осложнений ввиду достижения большого размера опухоли, к возникновению категории неоперабельных больных, определение глубокой инвалидизации пациентов.

Оперированные пациенты составили примерно 2/3 от общей выборки в группах внемозговых и внутримозговых новообразований. Что касается вида проведённого оперативного лечения, то тотальное удаление новообразования (по данным медицинской документации) проведено 40,8% респондентов с опухолями менингеального ряда, в сравнении с глиальными опухолями (12,1%). В группе неоплазм также отмечается большее разнообразие видов оперативного лечения. Но при анализе полученных результатов невозможно не учитывать большого количества неоперированных пациентов – связанное с различными причинами.

Были проанализированы ответы респондентов о причинах отвода от хирургического лечения, а также данные медицинской документации о характере проведённой операции. Так, отсутствие оперативного лечения из-за отказа больного или его родственников от оперативного лечения по различным соображениям (религиозного, финансового характера, а также проблем с реабилитацией) послужило причиной отказа у 11 респондентов. Наличие противопоказаний по соматическому статусу встретилось преимущественно у больных пожилого возраста с тяжёлой коморбидной патологией. Локализация и размеры новообразования, риск развития тяжёлого послеоперационного дефекта послужили поводом для непроведения операции у 13,4% пациентов.

При исследовании выживаемости больных найдено, что с момента дебюта заболевания прошло в среднем 5 лет для доброкачественных и 1,5 года для злокачественных новообразований, хотя большой разброс протяжённости жизни с момента дебюта не позволяет считать эти данные статистически достоверными. При детальном анализе оказалось, что живы на момент исследования 93% респондентов с менигиомами и только половина (51,5%) больных с глиомами. Пациенты с доброкачественными новообразованиями умирали намного реже малигнотных, в том числе по причинам, не связанным с ростом опухоли. Что касается сроков выживаемости, то больные с неоплазмами ожидаемо умирали от рецидивов новообразования, вызывающих отёк и дислокацию мозга, ствольные нарушения. Максимальная смертность у пациентов с глиомами была выявлена в интервале от трёх до шести месяцев от установления диагноза, что согласуется с мировыми и российскими данными.

При изучении заболеваемости лиц пожилого возраста было отмечено, что все пациенты предъявляли жалобы на головные боли распирающего характера, головокружение, общую слабость. Средний возраст респондентов составил 78,6 лет. На момент осмотра общее состояние обследуемых было признано как удовлетворительное. Вся группа исследуемых была амбулаторно консультирована нейрохирургами, ни у одного из них не было установлено показаний для оперативного лечения. Неврологическая симптоматика, найденная у больных не совпадала с клиническими проявлениями топической локализации ОГМ, то есть у всех пациентов имелось скрытое, латентное течение опухоли без очаговых проявлений, а их жалобы предположительно

были связаны с цереброваскулярной патологией.

По данным нейровизуализационных исследований (рис. 8) у всех пациентов опухоли были расположены супратенториально, имели немозговое, преимущественно конвекситальное расположение, не вызывали дисциркуляции ликвора и смещения мозгового вещества. Все ОГМ имели доброкачественную гистологическую природу, во многих из них обнаружены плотные включения (кальцинаты), свидетельствующие о многолетнем «носителе» обследуемым данной нозологии. При исследовании у всех пациентов была выявлена атрофия вещества головного мозга с расширением субарахноидальных пространств и желудочковой системы, как резервных ёмкостей, что может косвенно содействовать длительному росту опухоли без клинических проявлений.

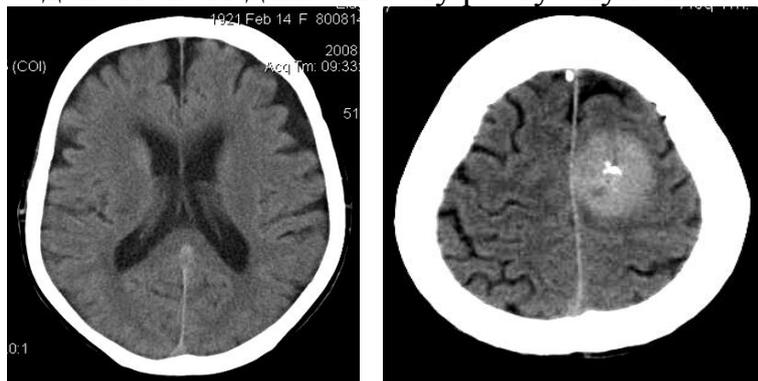


Рис. 8. КТ больной Е. Срез головного мозга на уровне боковых желудочков (слева) и конвекситальном уровне (справа) в аксиальной плоскости.

Переходя к рассмотрению качества жизни необходимо остановиться на стандартном опроснике, используемом для оценки состояния больных ОГМ – шкале Карновского (рис 9).

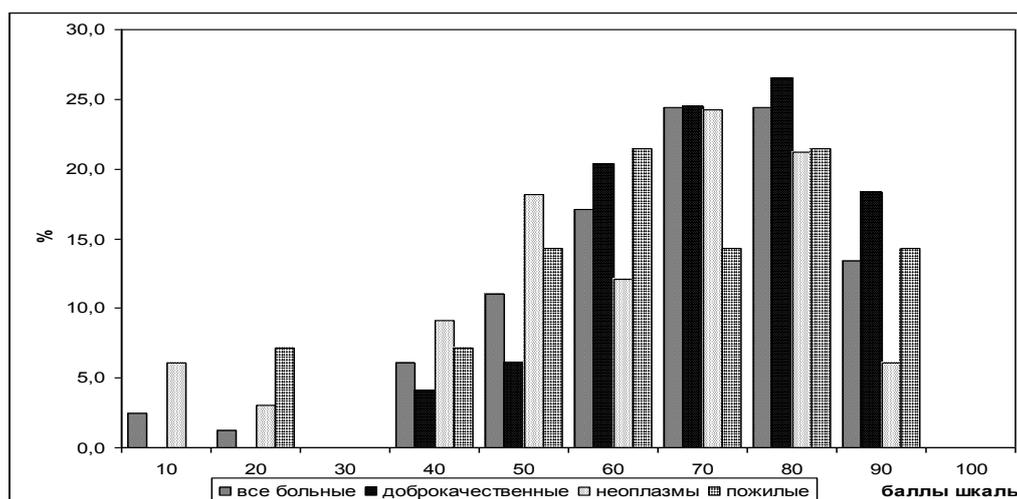


Рис. 9. Анализ показателей шкалы Карновского у различных групп респондентов.

При анализе результатов опросника выявлены некоторые закономерности. Больные с опухолями менингеального ряда набирали число баллов в интервале 60-90 (средний показатель составил $71,8 \pm 1,9$ при $p \leq 0,05$), у больных с глиомами средние показатели зафиксированы на значении $60,6 \pm 3,6$.

У лиц старше 60 лет показатели составили в среднем $64,2 \pm 5,3$. Показатели ниже 30 баллов зафиксированы у больных неоплазмами.

Для оценки достоверности найденных данных было проведено сравнение шкалы Карновского с более известной неврологам шкалой инвалидизации больных EDSS – разработанной для другого заболевания ЦНС – рассеянного склероза. При исследовании корреляционной зависимости между шкалами были получены коэффициенты корреляции Спирмена, свидетельствующие о наличии сильной связи: 0,913 для всех больных; 0,819 для менингиом, 0,954 для неоплазм, 0,948 для лиц старше 60 лет.

При анализе суммарных результатов опросника «шкала ограничения ВОЗ» выявлено, что минимальные ограничения имеют респонденты с доброкачественными новообразованиями – $15,53 \pm 1,43$. В то время как у больных с глиальными новообразованиями данный показатель составил $20,77 \pm 2,21$. Максимальные ограничения имеют люди пожилого возраста – $22,93 \pm 3,37$. При парных корреляциях с результатами оценки по шкале Карновского получены показатели сильной связи, составившие $r = 0,752$ для внеозговых, $r = 0,915$ для внутримозговых опухолей и $r = 0,860$ для пожилых.

При исследовании качества жизни, связанного со здоровьем у больных с первичными опухолями головного мозга с помощью опросника MOS SF-36 мы получили следующие данные. В качестве нормативных показателей здоровых лиц были взяты данные из исследования МИРАЖ, опубликованного в 2008 году (рис. 10). Имеются ограничения качества жизни по всем субшкалам опросника. Максимальные разбросы показателей в группах обнаруживаются по субшкалам физического функционирования, интенсивности болевого синдрома, жизненной активности. Также видно снижение показателей во всех группах по сравнению со здоровыми людьми в субшкале психического здоровья. Максимально выраженные нарушения наблюдаются у лиц пожилого возраста, что обусловлено дезадаптацией данной когорты больных в современном обществе, а также возрастными изменениями.

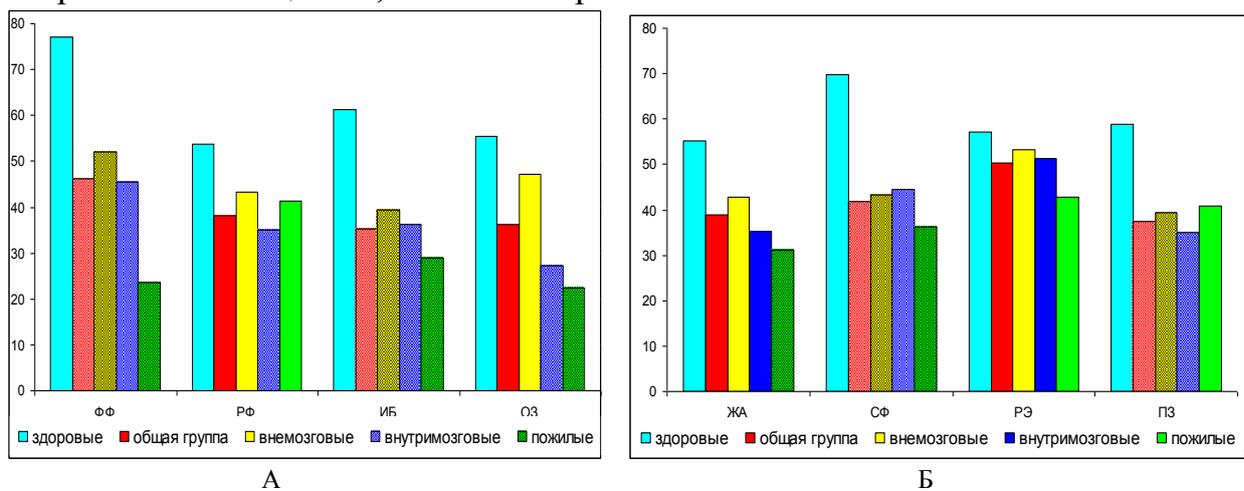


Рис. 10. Результаты тестирования опросника MOS SF-36 по субшкалам физического (А) и психического (Б) функционирования. Обозначения шкал: ФФ- физическое функционирование; РФ – ролевое функционирование; ИБ- интенсивность болевого синдрома; ОЗ – общее здоровье; ЖА – жизненная активность; СФ- социальное функционирование; РЭ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ- психическое здоровье. Статистически достоверные отклонения заштрихованы.

Анализируя качество жизни респондентов с ОГМ, обращалось внимание на взаимосвязи между уровнем физического дефицита определяемого по шкале Карновского и показателями физического функционирования шкалы MOS SF–36. При проведении корреляции с расчётом коэффициента Спирмена между обозначенными шкалами определяются сильные связи у больных неоплазмами $r=0,841$, так и с менигиомами $r=0,788$. У пожилых респондентов полученные цифры $r=0,627$ говорят о средней степени зависимости между опросниками. Также сильные корреляционные связи получены между степенью ограничения трудоспособности (группой инвалидности) и результатами MOS SF–36, наличием постоянного места работы и/или достаточных источников дохода и шкалами психического функционирования, выраженностью неврологического дефицита и степенью ограничения физического функционирования. Всё это позволяет сделать вывод о необходимости применения данных шкал оценки физического и психологического состояния респондента для определения степени нетрудоспособности, а также для уточнения мер социальной поддержки данной когорты больных.

ВЫВОДЫ

1. Своевременному распознаванию церебральных опухолей препятствует сходство инициальных симптомов с различными заболеваниями, с преобладанием сосудистых поражений головного мозга в 35%. Доля «масок» первоначальных диагнозов составила у обследованных больных 92%.
2. При сопоставлении расчётной заболеваемости церебральными опухолями установлена корреляционная зависимость между пиками заболеваемости и магнитной активностью Солнца. Получены данные о запаздывании пика возникновения злокачественных ОГМ на 1,5 года и доброкачественных на 4,5 года от максимума солнечной активности.
3. Имеются существенные ограничения качества жизни определённые по опросникам MOS SF–36, шкала Карновского, шкала ограничений ВОЗ у всех групп исследуемых. Среди показателей качества жизни пациентов более объективным является индикатор физического функционирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Необходимо объединить все случаи мозговых новообразований под динамическим наблюдением нейрохирурга – в специализированном кабинете диагностики, учёта и диспансеризации нейроонкологических больных.
2. Повышению онкологической настороженности врачей различных специальностей, в том числе, врачей широкого профиля, будет способствовать проведение цикла обучения начальным проявлениям мозговых опухолей а также дифференциальной диагностике их с другими заболеваниями.
3. В связи с непрямым соответствием пролеченного основного заболевания и резидуальных дисфункций у больных – рекомендуется использовать критерии «качества жизни» для углублённой динамической оценки состояния пациентов, уточнения его бытовой и трудовой реабилитации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кондратьева, Е.В. Динамика распространенности опухолей головного мозга в Кировской области и их прогнозирование / Е.В. Кондратьева, Б.Н. Бейн, М.В. Селюкова // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева, том XXXVIII выпуск 3-4.- Казань, 2006 №6. – С. 60-65.

2. Кондратьева, Е.В. Распознавание первичных опухолей ЦНС в Кировской области / Е.В.Кондратьева // «К 150 летию со дня рождения В.М. Бехтерева. Развитие научных идей в XXI веке». Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции неврологов, детских неврологов и нейрохирургов. – Киров, 2007. – С. 44-46.

3. Кондратьева, Е.В. Психологические изменения у больных опухолями головного мозга / Е.В.Кондратьева // Научно-практическая конференция «Прогерические патологические синдромы в неврологии». Сборник научных трудов. - Киров, 2008. – С. 30-32.

4. Кондратьева, Е.В. Сравнительный анализ заболеваемости злокачественными церебральными новообразованиями в различных регионах РФ / Е.В.Кондратьева // Научно-практическая конференция «Прогерические патологические синдромы в неврологии». Сборник научных трудов. - Киров, 2008. – С. 32-35.

5. Кондратьева, Е.В. Сравнительный анализ региональной значимости распространённости нейроонкологических заболеваний / Е.В. Кондратьева, Б.Н. Бейн // Всероссийская научно-практическая конференция онкологов «Аналитические информационные системы онкологической службы России» сборник тезисов. - С-Петербург, 2008.- С. 153.

6. Кондратьева, Е.В. Анализ влияния солнечной активности на эпидемиологию первичных опухолей головного мозга / Е.В. Кондратьева, Б.Н. Бейн, М.В. Мухачева, В.Ф. Кочмашев // Бюллетень Сибирской медицины. - №5, 2008.- С. 50-55.

7. Кондратьева, Е.В. Социологические изменения у больных опухолями головного мозга / Е.В.Кондратьева // Сборник научных трудов научно-практической конференции к XX летию кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия».- Киров, 2009. - С. 74-76.

8. Кондратьева, Е.В. Необходимость использования нейровизуализации головного мозга у пациентов старческого возраста для выявления «немых» опухолей. / Е.В.Кондратьева // Сборник научных трудов научно-практической конференции к XX летию кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия».- Киров, 2009.- С. 76-78.

9. Кондратьева, Е.В. Распределение групп крови системы АВО у больных с новообразованиями головного мозга. /Е.В. Кондратьева, Б.Н. Бейн., С.А. Татаренко и др. // Вятский медицинский вестник № 2-4. 2009.- С. 39-45.

10. Кондратьева, Е.В. Наследственные и приобретённые факторы, способствующие онкогенезу в головном мозге / Е.В.Кондратьева, Б.Н. Бейн. // «Патогенетические аспекты болезней нервной системы» Сборник научных трудов научно-практической конференции неврологов, нейрохирургов и детских неврологов Кировской области. – Киров, 2010.- С. 26-28.

11. Кондратьева, Е.В. Особенности диагностических ошибок при распознавании первичных церебральных опухолей у больных / Б.Н Бейн, И.В. Шешунов, Е.В. Кондратьева//«Патогенетические аспекты болезней нервной системы» Сборник научных трудов научно-практической конференции неврологов, нейрохирургов и детских неврологов Кировской области. – Киров, 2010.- С. 28-30.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КЖ	Качество жизни
КОКБ	Кировская областная клиническая больница
КОКОД	Кировский областной клинический онкологический диспансер
НХО	Нейрохирургическое отделение
ОГМ	Опухоли головного мозга
ЦВБ	Цереброваскулярная болезнь
MOS SF-36	Опросник Medical Outcomes Study Short Form-36

КОНДРАТЬЕВА Екатерина Владимировна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ, ПОДХОДЫ К
ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО
МОЗГА**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России от 26.04.2011

