

*На правах рукописи*

**Халилов Варис Садрутдинович**

ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ,  
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ДОЛГОСРОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ У ДЕТЕЙ

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

3.1.24. – неврология

г. Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет)

**Научный консультант:**

Профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна ИНН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ доктор медицинских наук, доцент

**Холин Алексей Александрович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Власов Павел Николаевич**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Гузева Валентина Ивановна**

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимиরского»

**Котов Алексей Сергеевич**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» 2026 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.13 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, Москва, ул. Островитянова, д.1, стр 6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) по адресу: 117513, Москва, ул. Островитянова, д.1, стр.6 и на сайте: <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Нейроэпителиальные опухоли низкой степени злокачественности, ассоциированные с долгосрочной эпилепсией (LEAT), являются второй по частоте встречаемости причиной хирургического лечения эпилепсии после нарушений кортикального развития (НКР) у детей (Blumcke I., с соавт. 2017; Mann C., с соавт. 2022; Rosenberg S. 2023). Несмотря на значительный прогресс методов лучевой и патоморфологической диагностики, обусловленный появлением новейших томографов, программного обеспечения и молекулярно-генетического тестирования, проблема достоверной верификации LEAT представляется актуальной (Slegers R.J & Blumcke I. 2020; Iijima K., с соавт. 2024).

С учетом того, что нейроэпителиальные опухоли низкой степени злокачественности имеют минимальную вероятность злокачественной трансформации и благоприятный прогноз после хирургического лечения, на первый план выходит избавление пациента от эпилептических приступов (Меликян А.Г., с соавт. 2020; Копачев Д.Н., с соавт. 2022).

В этом случае значительно возрастает роль методов лучевой и патоморфологической диагностики, основными задачами которых являются, раннее выявление опухоли, определение ее патоморфологии и способности к малигнизации. От этого напрямую зависит тактика ведения таких пациентов до и после операции, и соответственно, благоприятный исход как онкологического процесса, так и эпилепсии (Копачев Д.Н., с соавт. 2022).

Несмотря на хорошо узнаваемые радиологические признаки объемного образования в ткани головного мозга, до настоящего времени существуют определенные сложности идентификации опухолей группы LEAT на дооперационном этапе диагностики. Некоторые опухоли этой группы не имеют характерных радиологических признаков неоплазии и способны копировать иные патологические процессы (Modha A., с соавт. 2000; Phi, J.H., с соавт. 2010; Al-Hajri A., с соавт. 2017; Халилов В.С., с соавт. 2021 (б)). Наиболее часто, дифференциальный диагноз проводится с фокальными кортикальными дисплазиями (ФКД) 2 типа, а рутинная МРТ с контрастным усилением не всегда может помочь при дефиниции опухолевого и диспластического происхождения изменений (Holthausen H., с совт. 2006; Медведева Н.А., с соавт. 2022; Халилов В.С. с соавт. 2024 (а)). Радиологическая семиотика опухолей группы LEAT устарела и требует проведения ревизии с целью выработки общих принципов визуализации. При определенных обстоятельствах глиомы могут быть ошибочно интерпретированы как глионейрональные опухоли, и, наоборот, глионейрональные опухоли могут копировать радиологическую картину более агрессивных новообразований головного

мозга. Такой полиморфизм радиологической картины, вкупе с не всегда очевидным патоморфологическим диагнозом, может приводить к гипердиагностике и назначению лучевой и адьювантной терапии после операции, которые могут повлиять на исход эпилепсии. Вместе с тем, интерпретация обнаруженной опухоли в рамках группы LEAT, при наличии у нее потенциала к злокачественной трансформации несет очевидную угрозу для пациента при выборе тактики выжидания (Al-Hajri A., с соавт. 2017; Копачев Д.Н., с соавт. 2022; Iijima K., с соавт. 2024; Халилов В.С. с соавт. 2024 (б))

Несмотря на введение молекулярно-генетического тестирования при постановке диагноза опухоли, до настоящего времени существуют сложности интерпретации микроскопической картины опухолей группы LEAT (Slegers R.J & Blumcke I. 2020; Mann C., с соавт. 2022; Xie M., с соавт. 2022). Как правило, это происходит из-за схожих гистопатологических и генетических характеристик большинства опухолей LEAT, ошибок при заборе биопсии, недостаточного количества или загрязнения операционного материала, предоставляемого для исследования (Blumcke I., с соавт. 2018; Slegers R.J & Blumcke I. 2020; Rosenberg S. 2023; Iijima K., с соавт. 2024). В настоящее время в мировой практике не существует согласованных методов забора операционного материала при резекции опухолей, ассоциированных с эпилепсией, как и не предложено общих принципов визуализации при обнаружении эпилептогенного субстрата неясной этиологии у пациентов детского возраста (Медведева Н.А., с соавт. 2022; Халилов В.С. с соавт. 2024 (б)). В этой связи оптимизация междисциплинарного взаимодействия специалистов лучевой диагностики, нейрохирургов, нейрофизиологов и патоморфологов, выработка стандартов радиологического обследования при обнаружении эпилептогенных субстратов неясной этиологии и заборе материалов для патоморфологического исследования представляется крайне важной и актуальной.

Таким образом, актуальность данной научной работы определяется необходимостью максимально ранней и достоверной диагностики эпилептогенных опухолей, для определения стратегии хирургического лечения. Стандартизация забора операционного материала, позволит проводить патоморфологическое исследование согласно всем рекомендациям, предложенным в последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ, что в свою очередь, поможет значительно улучшить достоверность окончательного диагноза.

**Цель исследования:** изучение патоморфологических и клинических особенностей, разработка эффективных подходов диагностики опухолей головного мозга низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией у детей.

### **Задачи исследования:**

Изучить патоморфологические диагнозы, частоту встречаемости, эпилептогенность и особенности локализации опухолей головного мозга в исследуемой группе пациентов.

1. Определить факторы влияющие на возникновение эпилепсии при опухолях в исследуемой группе пациентов.
2. Изучить особенности клинической картины при опухолях низкой степени злокачественности головного ассоциированных с долгосрочной эпилепсией.
3. Оценить эффективность консервативной терапии и результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с опухолями головного мозга низкой степени злокачественности.
4. Разработать модификацию протокола сканирования рутинной МРТ для выявления неоплазмы в структуре эпилептогенных субстратов неясной этиологии.
5. Уточнить особенности МР-семиотики опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией.
6. Разработать методику забора и интраоперационной маркировки образцов патологической ткани для патоморфологического исследования.

### **Научная новизна**

Впервые в мире описаны патологические внутримозговые субстраты с микшированными микроскопическими и иммуногистохимическими признаками ганглиоглиомы и ФКД 2б типа, которые ранее не встречались в отечественной и мировой литературе, доказана их неопластическая сущность путем проведения молекулярно-генетического тестирования и обоснование диагноза «гангиоглиома 1 степени злокачественности с атипичным гистопатологическим фенотипом».

Впервые в отечественной практике проведена унификация радиологической семиотики опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией, с подразделением их на 3 типа в зависимости от набора специфических радиологических маркеров.

Впервые в отечественной практике разработана модификация протокола сканирования рутинной МРТ в режиме реального времени при обнаружении внутримозговых эпилептогенных субстратов неясной этиологии с применением комбинации методов МР-визуализации (SWI, DTI, ASL/DSC). Была продемонстрирована высокая диагностическая эффективность модификации при выявлении опухоли и проведении дифференциального диагноза опухоли и ФКД 2б типа. Было показано, что модификация протокола сканирования

рутинной МРТ в режиме реального времени, обладает чувствительностью 74 % и специфичностью 97 % в идентификации опухолей, а диагностическая эффективность составляет 86 %.

Впервые разработана методика забора и интраоперационной маркировки патологической ткани для проведения патоморфологического и молекулярно-генетического исследования операционного материала согласно рекомендациям классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Показано, что предложенная методика существенно влияет на достоверность окончательного патоморфологического диагноза и обладает высокой эффективностью при проведении дифференциального диагноза в неочевидных случаях, что в свою очередь, влияет на стратегию постоперационного наблюдения и лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты, полученные в данной научной работе, углубляют современные представления о радиологических и патоморфологических аспектах диагностики опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией.

Выявленные в данной научной работе факторы влияющие на возникновение эпилепсии при опухолях низкой степени злокачественности, более соответствуют «эпилептоцентрической» гипотезе возникновения эпилепсии при опухолях, что является серьёзным основанием выдвигать ее на ведущие позиции учитывая выборку пациентов в данной научной работе.

Проводимая в режиме реального времени модификация протокола рутинной МРТ продемонстрировала высокую диагностическую эффективность в идентификации опухолей и ФКД 2б типа, что несомненно повышает эффективность диагностики опухолевого процесса на раннем этапе, а значит и повлияет на тактику ведения таких пациентов.

Проведенная в работе унификация радиологических типов структурной архитектоники опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией, окажет существенную помощь рентгенологам при проведении дифференциального диагноза с другими более агрессивными опухолями и иными патологическими процессами в ткани головного мозга.

Разработана методика забора и интраоперационной маркировки образцов для патоморфологического исследования, которая при соблюдении техники и особенностей отбора пациентов с большой вероятностью позволяет провести исследование согласно всем рекомендациям классификации опухолей ЦНС ВОЗ.

Предлагаемый междисциплинарный, комплексный подход при визуализации и патоморфологическом исследовании, показывает высокую эффективность при диагностике опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Разработанная модификация протокола рутинной МРТ в режиме реального времени, является эффективным инструментом идентификации опухолей низкой степени злокачественности, позволяющим определить неопластическую природу эпилептогенных субстратов неясной этиологии, предположить степень ее злокачественности и значительно сократить дифференциальный ряд. Высокая диагностическая эффективность модификации, позволяет рассматривать ее как безопасную альтернативу более дорогостоящим, и сопряженным с определенными рисками, методам визуализации.

2. Проведенное изучение радиологической семиотики структурной архитектоники опухолей низкой степени злокачественности ассоциированных с эпилепсией, с подразделением на 3 основных типа: 1 тип – кистозно-солидный, 2 тип – узловой, 3 тип – диспластический, позволяет унифицировать критерии визуализации опухолей LEAT для применения в общей практике, снижая субъективный фактор при анализе и описании изображений.

3. Разработанная методика забора и интраоперационной маркировки образцов патологического материала позволяет с высокой вероятностью провести патоморфологическое и молекулярно-генетическое исследование согласно стандартам классификации опухолей ЦНС ВОЗ, что в свою очередь оказывает непосредственное влияние на достоверность окончательного диагноза, снижение диагностических ошибок и стратегию постоперационного ведения таких пациентов.

#### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов данной научной работы обоснована крупной выборкой пациентов, достаточным объемом клинического материала, применением современных клинических и инструментальных методов обследования. Статистическая обработка результатов, полученных в работе, производилась на объектно-ориентированном высокоуровневом языке программирования общего назначения с динамической строгой типизацией и автоматическим управлением памяти Python. Визуализация осуществлялась при помощи табличных редакторов (Excel), пакета программ статистического анализа Statistica 5,5 for Windows. Статистический анализ включал описательную статистику для всех

переменных: вычисление групповых средних значений, стандартного отклонения, моды и медианы. Учитывая то, что в исследуемой выборке распределение по заданным признакам отличалось от нормального, использовались непараметрические методы. Применялись методы оценки достоверности различий показателей и средних величин, корреляционного анализа. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ факторов, влияющих на развитие эпилепсии и факторов, влияющих на благоприятный исход хирургического лечения, проводился с применением критериев  $\chi^2$  Пирсона для данных, частоты которых превышали 2, и точного двустороннего критерия Фишера для остальных.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты проведенной научной работы, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации, применяются в клинической практике при обследовании детей в отделении лучевой диагностики ФНКЦ Детей и подростков ФМБА России, в процессе обучения студентов и курсантов кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. академика Л.О. Бадаляна ИНН ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). Разработанная методика забора и интраоперационной маркировки образцов патологического материала внедрена в практику в отделении патологической анатомии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

### **Методология и методы исследования**

Настоящая диссертационная работа основана на комплексном анализе результатов клинико-неврологических, нейropsихологических, электрофизиологических и лучевых методов обследования 146 пациентов детского возраста с опухолями головного мозга низкой степени злокачественности и ФКД 2б типа. Помимо тщательного анализа результатов дооперационного междисциплинарного обследования были проанализированы эффективность консервативной терапии, результаты хирургического лечения эпилепсии и результаты патоморфологического и молекулярно-генетического исследования в корреляции с данными предоперационной лучевой диагностики. В ходе выполнения данной научной работы, была разработана и применена модификация протокола рутинной МРТ с использованием новейших импульсных последовательностей, МР-методик и томографов последней генерации. При патоморфологическом исследовании были выполнены все рекомендации последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года с использованием молекулярно-генетического тестирования, разработана и апробирована методика забора и интраоперационной маркировки образцов патологического материала. Проведена корреляция

полученных результатов с данными зарубежной и отечественной литературы посвященной диагностике и лечению опухолей группы LEAT.

### **Апробация работы**

Материалы и положения диссертации доложены на 2<sup>nd</sup> International Conference Spine and Spinal disorders and 6<sup>th</sup> International Conference Neurology and neuromuscular diseases (July 24–26, 2017 Rome, Italy), на 32<sup>nd</sup> International Epilepsy Congress (ILAE) (Barcelona, Spain 2<sup>nd</sup>-6<sup>th</sup> September 2017), на IV Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия» 10–13 февраля 2021 г., на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов 8–10 ноября 2021 г., на XV Юбилейном Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021» 25–27 мая 2021 г., на XVI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022». 24–26 мая 2022 г., на VII междисциплинарном конгрессе «Доброхотовские чтения» 14 октября 2022 г., г. Махачкала), на XVIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024» 28–30 мая 2024 г., на XIX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2025» 27–29 мая 2025 г.

### **Личный вклад автора**

Диссертация выполнена автором самостоятельно. Автором определена тактика научного исследования, разработаны дизайн, задачи и цели. В ходе выполнения работы получены результаты, имеющие существенное научно-практическое значение. Автором проведен анализ результатов клинических нейропсихологических, нейрофизиологических исследований, самостоятельно проведены анализ и интерпретация результатов рутинной МРТ с контрастным усилением и модификацией рутинного протокола в режиме реального времени. Автором лично проведен отбор пациентов для проведения забора и интраоперационной маркировки образцов патологического материала, сравнение результатов лучевой диагностики и патоморфологического исследования. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов, проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации, выполнены и опубликованы печатные работы.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения, представленные в диссертационной работе, соответствуют паспорту специальности 3.1.24. – «Неврология», п.13 Неврология эпилепсии и пароксизмальных нарушений сознания. Эпилепсия (этиология, эпилептогенез,

патофизиология, диагностика, лечение). Эпилептические приступы при заболеваниях центральной нервной системы. Эпилептические энцефалопатии. Пароксизмальные двигательные расстройства и нарушения сознания. П. 19 Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии. Разработка алгоритмов исследования пациентов с сосудистыми, нейродегенеративными, демиелинизирующими и другими заболеваниями нервной системы, используя современные методики нейровизуализации (функциональная МРТ, МРТ трактография, КТ и МРТ перфузия, МР спектроскопия). Ультразвуковые, электрофизиологические, патоморфологические методы исследования центральной и периферической нервной системы.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 15 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ и индексируемых в международной базе Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема исследований, описания результатов собственных исследований, заключения по полученным результатам, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 65 рисунками. Библиографический указатель содержит 40 отечественных и 281 зарубежных публикаций.

## **ОБЩЕЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика больных и методы исследования**

Для решения поставленных задач проведен набор 146 пациентов со структурным поражением головного мозга, разделенных на основную группу из 112 детей с опухолями низкой степени злокачественности и группу сравнения из 34 детей с ФКД 2б типа.

Критерии включения пациентов были следующими:

- Возраст от 0 до 18 лет на момент дебюта эпилепсии, обнаружения опухоли или ФКД 2б типа по данным лучевой диагностики.
- Наличие опухоли головного мозга низкой степени злокачественности супратенториальной локализации, входящей в раздел «Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли» классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года (основная группа).
- Наличие ФКД 2б типа по классификации НКР ILAE от 2022 года (группа сравнения).

Критериями исключения являлись:

- Пациенты старше 18 лет на момент дебюта эпилепсии, обнаружения опухоли или ФКД 2 типа по данным лучевой диагностики.

- Пациенты с опухолями головного мозга высокой степени злокачественности.

- Пациенты с внутримозговыми эпилептогенными субстратами, которые по результатам патоморфологического исследования не соответствовали критериям включения в работу.

В таблице 1 и на рисунке 1 представлено распределение пациентов общей группы по гендерной принадлежности и возрастным группам.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастным группам и полу

Возрастная группа (лет)	Общая группа пациентов n = 146					
	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.*	Отн.**	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
0–1	4	3 %	6	4 %	10	7 %
1–7	34	23 %	16	11 %	50	34 %
7–18	53	36 %	33	23 %	86	59 %
Всего	91	62 %	55	38 %	146	100 %

Примечание: \*Абс. – абсолютный показатель (количество пациентов); \*\*Отн. – относительный показатель (доля от общего количества пациентов в %).

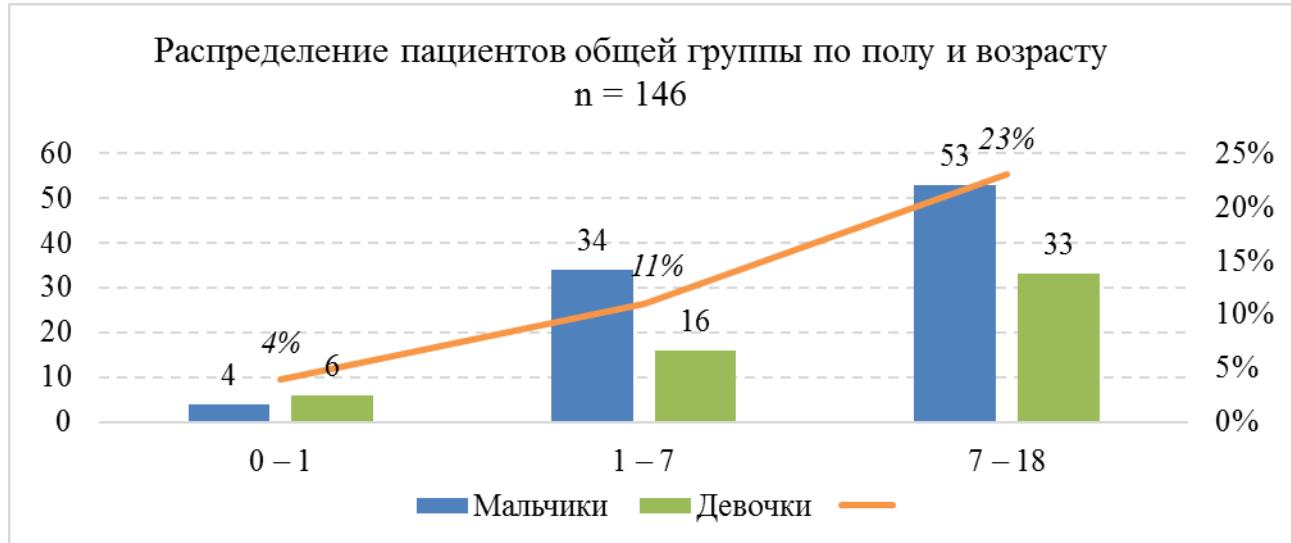


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрастным группам и полу

Набор в группу сравнения ( $n = 34$ ) пациентов с ФКД 2б типа, был продиктован схожими возрастными клиническими, и в некоторых случаях радиологическими особенностями этой структурной патологии с опухолями группы LEAT. Помимо этого, принципы ведения и лечения таких пациентов, также во многом схожи, поэтому сравнение опухолей головного мозга низкой степени злокачественности у детей с ФКД 2б типа, представляется актуальным. У 132/146 (90 %) пациентов общей группы была диагностирована структурная эпилепсия. В 98/132 (74 %) случаях структурной основной эпилепсии являлись опухоли, в 34/132 (26 %) случаях ФКД 2б типа.

### **Методика и методы комплексного междисциплинарного и клинико-инструментального обследования пациентов**

Клиническое обследование пациентов включало в себя: изучение анамнеза жизни, анамнеза заболевания, соматического и неврологического статусов, результатов нейрофизиологических и лучевых методов исследования. Предоперационное обследование пациентов включало в себя мультимодальную радиологическую диагностику, состоявшую из трех этапов. На 1 этапе, диагностировались опухоли с типичными радиологическими характеристиками и ФКД 2 типа по результатам рутинной МРТ с контрастным усилением (КУ). На 2 этапе проводилась модификация протокола рутинной МРТ с целью выявления опухолей, не имеющих типичных радиологических характеристик и проведения дифференциального диагноза между опухолями и ФКД 2 типа. На 3 этапе проводилась ПЭТ/КТ для исключения злокачественной опухоли, проведения дифференциального диагноза в сомнительных случаях по результатам первых двух этапов.

У пациентов с эпилепсией проводился анализ проведенных ранее нейрофизиологических исследований, МРТ и семиологии приступов для определения ЗЭ. При недостаточной информативности либо неочевидной корреляции их результатов, проводились многосуточные неинвазивные/инвазивные ВЭМ с целью уточнения данных, определяющих тактику хирургического лечения. Перед операцией проводился междисциплинарный консилиум для выработки оптимальной хирургической стратегии для каждого случая и минимизации возможных рисков. Операции были проведены по поводу структурной эпилепсии, а также, по нейроонкологическим и витальным показаниям. После операции анализировались виды и радикальность операции, результаты патоморфологического и молекулярно-генетического исследований, исход заболевания на основании динамических лучевых нейрофизиологических методов диагностики на дистанции не менее 6 месяцев.

## **Клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование**

Исследование неврологического статуса пациентов осуществлялось в соответствии со стандартной схемой осмотра неврологического пациента (Бадалян Л.О. 2021). Протоколировались возраст обнаружения опухоли или манифестации эпилепсии, симптомы приступов и длительность заболевания. При изучении симптомологии эпилептических приступов применялась редакция классификации ILAE от 2017 года. У пациентов с эпилепсией проводилось распределение приступов в зависимости от частоты, на ежедневные приступы (один эпизод и более в день), еженедельные приступы (не менее одного эпизода в неделю), ежемесячные приступы и реже (не менее одного эпизода в месяц) и ремиссия приступов.

Исследование уровня развития пациентов в возрасте от 1 до 12 лет с, проводилось в виде интервью родителей или официальных опекунов, с применением пяти шкал методики Developmental Profile 3 (DP3). У детей старшего возраста (12–17 лет) применялась Шкала Vineland Adaptive Behavior Scales III (VABS – III) (Sullivan J. et al. 2022).

## **Электрофизиологические методы обследования**

Пациентам с эпилепсией ( $n = 132$ ) проводились ВЭМ ночного либо дневного сна, на дооперационном этапе, в комплексе предоперационного обследования, и в постоперационном периоде, каждые 6–12 месяцев. Пациентам без эпилепсии ( $n = 14$ ) было проведен ВЭМ в комплексе предоперационного обследования. Записи ВЭМ проводились по международной схеме расположения электродов 10–20, на приборах BiolaNS425 (НПФ «Биола», Москва), «Энцефалан-видео» РМ-ЭЭГ-19/26 «Энцефалан-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог), Grass-Telefactor Beehive и Aura (США). В случаях, когда не удавалось идентифицировать ЗЭ, или результаты ВЭМ и лучевых методов исследования плохо коррелировали между собой, проводился многосугубочный ВЭМ по международной схеме 10–10. С этой целью применялись электроэнцефалографы Biola NS 432 и NS 450 (НПФ «Биола», Москва), а также Nihon Kohden 1200K (Япония). В дополнение к мониторингу применялись функциональные пробы (фотостимуляция, гипервентиляция), депривация сна, в некоторых случаях, отмена или снижение дозировки ПЭП за 1–3 суток, с цельюprovokации приступов. Инвазивные методики регистрации эпилептической активности с коры головного мозга (ИЭЭГ) проводились у 19 пациентов. Основанием для введения в обследование ИЭЭГ были несовпадение симптомологии приступов с результатами рутинного либо интенсивного ВЭМ или результатами лучевой диагностики, вовлечение в зону основного поражения и ЗЭ функционально значимых зон коры и для исключения нескольких независимых эпилептогенных очагов. Решение о проведении актуального, применительно к

индивидуальным особенностям пациента инвазивного метода, принималось в составе междисциплинарной группы. Потенциальная значимость и риски инвазивных методик, в каждом индивидуальном случае, обсуждались с родителями, опекунами или официальными представителями пациента. Стерео ЭЭГ-мониторинг (СЭЭГ) проводился у 13 пациентов. Аналогичные малоинвазивные хирургические манипуляции проводились при применении субдуральных полосчатых электродов и решеток в 6 случаях. Многосуточное мониторирование проводилось на дистанции 3–7 дней. Вада-тест проводился 9 пациентам с локализацией патологического очага в височной доле, для определения доминантного по речи полушария и оценки риска речевых и мнестических нарушений после операции.

### **Алгоритм комплексного радиологического обследования и методы лучевой диагностики**

Всем пациентам, проводилась рутинная МРТ с КУ в рамках комплексного предоперационного обследования. Если на этом этапе диагностики обнаруживались типичные радиологические признаки опухоли, ребенок направлялся на консилиумное обсуждение результатов комплексного обследования для выбора оптимальной хирургической стратегии. При обнаружении радиологических признаков ФКД 2 типа, в режиме реального времени принималось решение о модификации рутинного протокола МРТ с целью проведения дифференциального диагноза с опухолью низкой степени злокачественности. После этого проводилась корреляция полученных изображений, по результатам которой изменения трактовались как опухоль либо ФКД 2 типа. В случаях, когда по результатам модификации протокола рутинной МРТ не представлялось возможным провести дифференциальный диагноз между ФКД 2 типа и опухолью, или, когда были получены признаки возможной злокачественности, дополнительно проводилась ПЭТ-КТ. В первые 72 часа после операции выполнялась МРТ или МСКТ с КУ, и в последующем МРТ каждые 6–12 месяцев.

Для детей младшего возраста и пациентов с когнитивными нарушениями проводилась МРТ с анестезиологическим пособием (методика седации севофлураном). МРТ проводилась на томографах Signa Creator и Discovery 750 W (General Electric США) с напряжением магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл соответственно. Рутинное исследование проводилось с толщиной среза 5 и 3 мм и шагом сканирования 2–4 мм с включением в протокол импульсных последовательностей T1, T2 (PROPELLER нивелирование двигательных, потоковых артефактов), FLAIR, DWI с матрицей изображения 512 x 512 пикселей. Контрастирование проводилось полумолярными (гадопентенат димеглюмина) и одномолярными (гадобутрол) препаратами на основе солей гадолиния. В 65 случаях

проводилась модификации протокола сканирования рутинной МРТ в режиме реального времени, с включением дополнительных МР-методик и импульсных последовательностей; бесконтрастная (ASL), контрастная (DSC) МР-перфузии, трактография (DTI), с переносом намагниченности (SWAN). В 16 случаях пациентам проводилась МРТ ВР по протоколу эпилептического сканирования, с применением 3D-последовательностей с толщиной среза 1,0 мм, шагом сканирования 0,1 мм, в импульсных последовательностях T1 FSPGR и FLAIR CUBE, T2 в коронарной и аксиальной плоскостях на срезе 2,0 мм, с гиппокампальным позиционированием срезов и импульсная последовательность (SWAN). Анестезиологическое пособие проводилось в 53 случаях с применением амагнитных наркозно-дыхательных аппаратов Aestiva-5 (General Electric США) и Blease Genius MRI (Spacelabs Healthcare США).

МСКТ головного мозга проведена в 1-2 случаях на 128 срезовом сканере Philips Ingenuity Elite (Philips Нидерланды) и 4 срезовом сканере Lightspeed 4 (General Electric США). Гибридная ПЭТ/КТ с 11C-МЕТ и 18F-ФДГ была выполнена 14 пациентам на томографе Siemens Biograph 40 (Siemens Medical Solutions, США) с реконструкцией изображений по протоколу 3D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) и применением низкодозовой МСКТ для коррекции. Оценивался индекс накопления (ИН) радиофармпрепарата (РФП) в патологической зоне с максимальной и минимальной метаболической активностью в корреляции с непораженной паренхимой мозга.

### **Междисциплинарное обсуждение результатов предоперационного обследования и тактики лечения пациентов**

Результаты комплексного предоперационного обследования были обсуждены на междисциплинарном консилиуме, в составе невролога-эпилептолога, нейрофизиолога, нейрохирурга, рентгенолога, и в некоторых случаях, психолога и педиатра. Проводилась оценка корреляции результатов с формой эпилепсии, семиологией эпилептических приступов для создания концепции ЗЭ. Исходя из разработанной концепции ЗЭ определялась стратегия процедуры эпилептической хирургии. Пациенты без эпилепсии были прооперированы по нейроонкологическим, паллиативным и витальным показаниям.

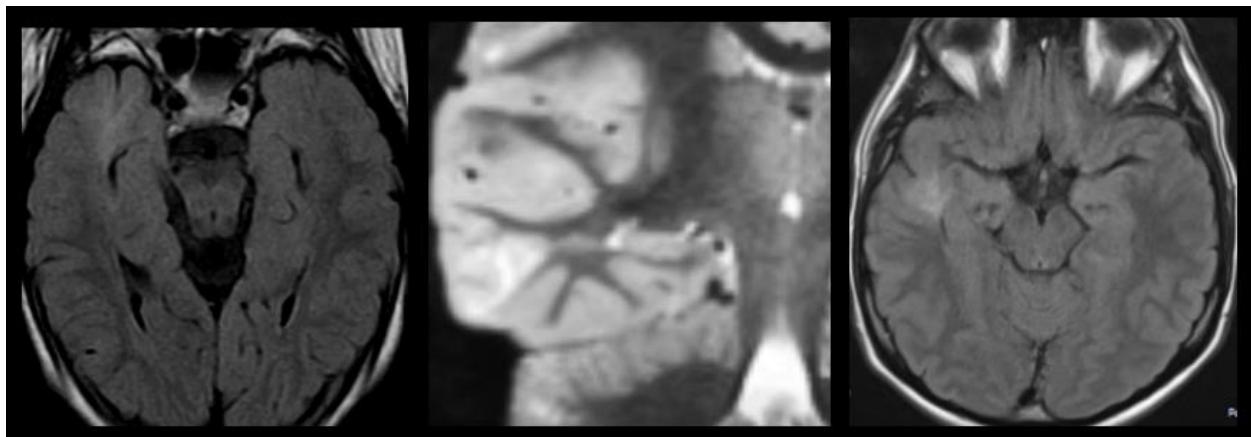
### **Хирургическое лечение**

В 111 случаях была проведена эпилептическая хирургия, в 31 случае операции по нейроонкологическим показаниям, в 4 случаях стереотаксические биопсии (СТБ) и СТБ в сочетании с вентрикуло-перитонеальным шунтированием (ВПШ). Повторные операции были выполнены в 19 случаях, еще 3 пациентам потребовалась третья операция.

Интраоперационная электрокортикография (ЭКоГ) проводилась в 33 случаях с целью картирования функционально значимых зон коры и контроля полноты резекции ЭЗ, когда не было достигнуто конкордантности на этапе предоперационного обследования. При процедуре ЭКоГ применялись стерильные полосчатые субдуральные электроды с 6, 10, 16 и 32 контактами, на приборах «Natus Protector Cohden» и «Medtronic Eclipse» (Япония). ЭКоГ проводилась до, непосредственно вовремя, и после проведения процедуры эпилептической хирургии.

#### **Методика забора и интраоперационной маркировки образцов патологической ткани для патоморфологического исследования**

В исследовании, помимо бессистемной биопсии операционного материала, у 31 пациентов проводился забор и интраоперационное маркирование образцов по специально разработанной методике. Суть предложенной методики заключается в анализе результатов дооперационной МРТ, после которого определялся круг кандидатов для проведения забора материала для патоморфологического исследования (Рисунок 2). Далее, при комплексном предоперационном обследовании пациента, проводилась оценка возможности проведения интраоперационного забора по предложенной методике исходя из размеров, локализации, вовлечения функционально значимых зон коры.



**Рисунок 2 – Радиологические критерии патологических субстратов для забора по специальной методике. Диффузный тип структуры патологического внутримозгового субстрата или обязательное вовлечение субкортикального и глубинного белого вещества. Все патологические субстраты с наличием «трасмантийного» распространения от стенки бокового желудочка до кортикальной пластиинки**

Для интраоперационной маркировки тканей применялись иссечение тканей субстрата несколькими кусками определенного размера с маркировкой швовым материалом различной

цветовой гаммы для достоверной дифференцировки фрагментов коры, субкортикального, глубинного белого вещества, и при наличии, «трансмантийного» признака, с погружением тканей в три пронумерованные либо подписанные пробирки с формалином (Рисунок 3). Помимо этого, применялось иссечение тканей субстрата единым куском с интраоперационной маркировкой коры, субкортикального, глубинного белого вещества, и при наличии, «трансмантийного» признака, с погружением промаркованного материала в одну емкость или пробирку с формалином в зависимости от его объема.

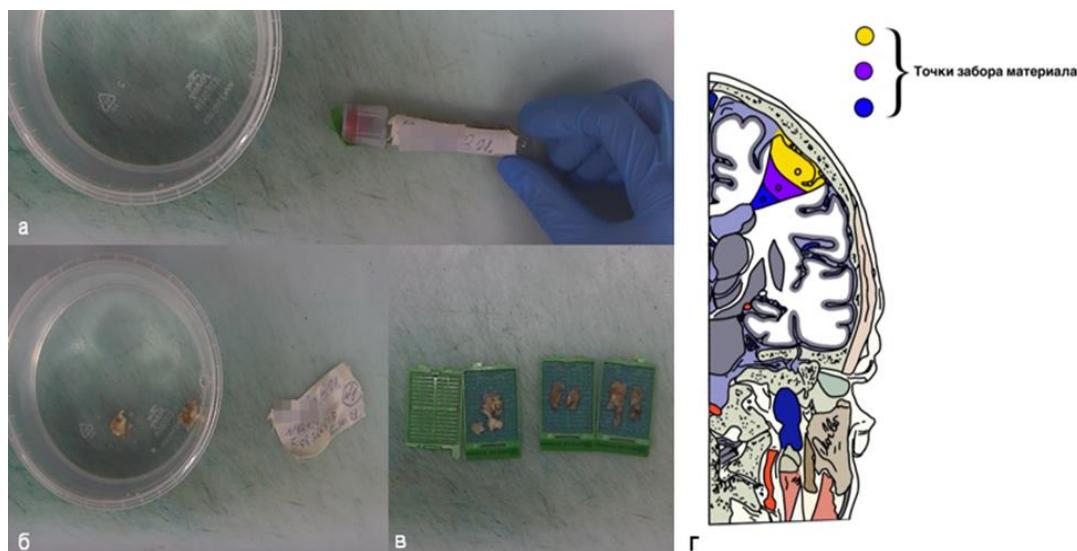


Рисунок 3 – Методика забора патологической ткани с интраоперационной маркировкой. В отдельные пробирки помещены фрагменты коры, субкортикального и глубинного белого вещества либо «трансмантийного» признака (а). Подготовка фрагментов тканей для гистологической проводки и заливки в отдельные парафиновые блоки (б, в). Схема интраоперационного забора и точек маркировки материала для проведения патоморфологического исследования по стандартам классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 (г).

В патологоанатомической лаборатории предоставленные в растворе 10 % забуференного формалина фрагменты операционного материала вырезались перпендикулярно. Полученные кусочки ткани укладывались в гистологические кассеты. Далее материал подвергался фиксации в кассетах в растворе 10 % забуференного формалина, фрагменты ткани заливались парафином. Из парафиновых блоков изготавливались срезы на предметное стекло. Из готовых микропрепараторов, окрашенных гематоксилином и эозином, выбирался препарат и соответствующий ему парафиновый блок для назначения ИГХ окрасок. ИГХ исследование проводилось с антителами к: глиальному фибрillярному кислому белку (клон EP672Y), синаптофизину (клон MRQ-40), белку нейрофиламентов (клон

2F11), виментину (клон V9, CD34 (клон QBEnd/10), хромогранину А (клон (LK2H10), NeuN (клон A60), NSE (клон MRQ-55), S100 (клон 4C49), Ki-67 (клон 30-9), Технология иммунного типирования обеспечивались системой детекции UltraViewUniversal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems, Inc.).

В 112 случаях проводилось молекулярно-генетическое исследование на наличие точечных мутаций генов BRAF V600E, IDH1/2, а также слияния генов BRAF:KIAA1549. Формулировка диагнозов проводилась в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года и классификацией НКР ILAE от 2022 года.

### **Методы статистической обработки результатов исследования**

Статистический анализ включал описательную статистику для всех переменных: вычисление групповых средних значений, стандартного отклонения, моды и медианы. Учитывая то, что в исследуемой выборке распределение по заданным признакам отличалось от нормального, использовались непараметрические методы. Использовали методы оценки достоверности различий показателей и средних величин, корреляционного анализа. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка полученных данных производилась на объектно-ориентированном высокуюровневом языке программирования общего назначения с динамической строгой типизацией и автоматическим управлением памяти Python. Визуализация осуществлялась при помощи табличных редакторов (Excel), пакета программ статистического анализа Statistica 5,5 for Windows.

### **Результаты исследования**

Все 112 (100 %) опухолей, обнаруженные у пациентов были низкой степени злокачественности (1–2), и соответствовали новому подразделу классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года «глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли». Глиальные опухоли были обнаружены у 45/112 (40 %) пациентов, глионейрональные опухоли (ГНО) у 67/112 (60 %) пациентов. Среди глиом были верифицированы 24 диффузные глиомы детского типа, 20 отграниченных глиом и 1 супратенториальная эпендимома, которая в новой классификации интегрирована в подраздел «глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли». Среди глионейрональных опухолей (ГНО), ганглиоглиомы и ДНЭО были представлены в подавляющем количестве случаев – 59 (88 %) из 67 случаев, они также составляли более половины – 53 % 59/112 всех случаев среди опухолей, включенных в исследование.

Среди ГНО в 2/67 (3 %) случаях были обнаружены патологические внутримозговые субстраты с микшированными клеточными элементами ганглиоглиомы и ФКД 2б типа. Данное сочетание микроскопических и иммуногистохимических признаков неоплазии и кортикальной дисплазии, до настоящего времени не описано в мировой литературе и с помощью молекулярно-генетического тестирования было интегрировано в работу как ганглиоглиома 1 степени злокачественности с атипичным гистопатологическим фенотипом. В 19 из 112 случаев (17 %), опухоли ассоциировались с фокальной кортикальной дисплазией (ФКД 3б типа по классификации НКР ПАЕ 2022 года). В 84 % случаев ФКД 3б типа были обнаружены в ассоциации с ГНО и в 16 % случаев, при глиомах.

У 98/112 (88 %) пациентов с опухолями наблюдались эпилептические приступы, при этом ГНО чаще ассоциировались с эпилепсией 91 %, чем глиомы 82 % с достоверностью различий  $p > 0.05$ . В группе сравнения все 34 ФКД 2б типа во всех 100 % случаев ассоциировались с эпилепсией (Рисунок 4). Также, надо отметить, что во всех 19 (100 %) случаях обнаружения ФКД 3б типа, у пациентов с опухолями наблюдались эпилептические приступы

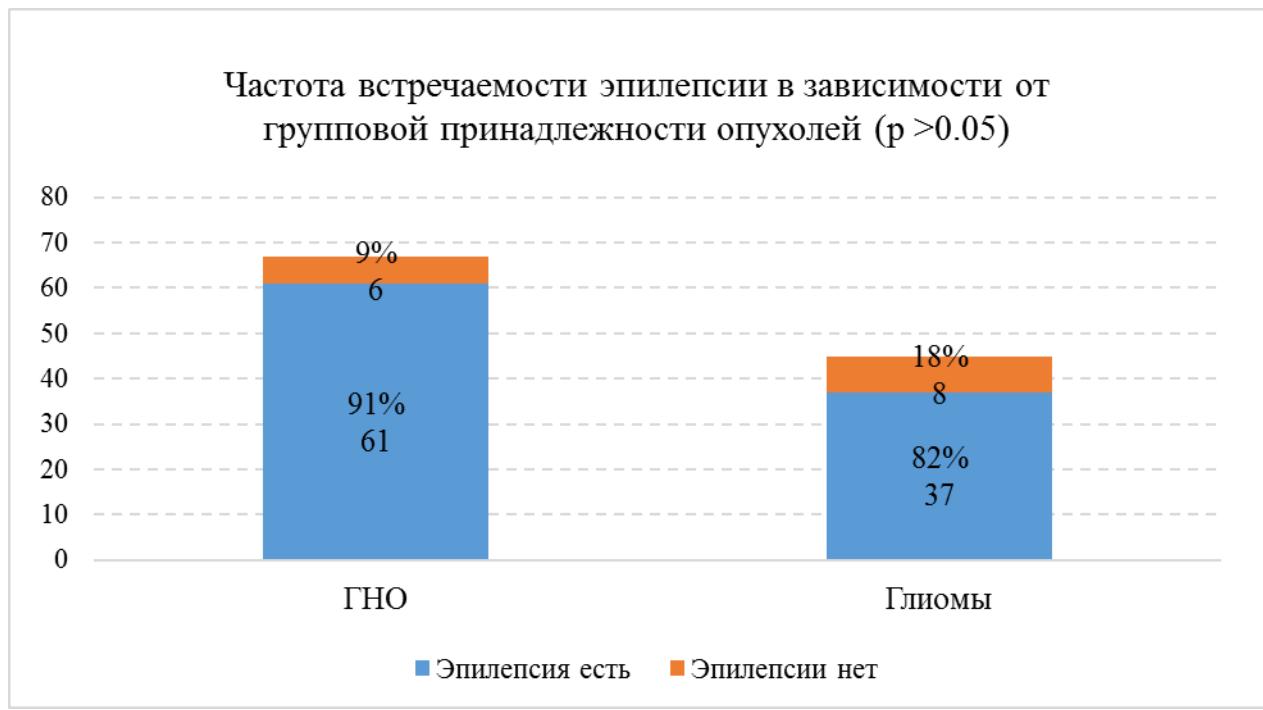


Рисунок 4 – Эпилептогенность опухолей в основной группе пациентов в зависимости от групповой принадлежности

Средний возраст дебюта эпилепсии в общей группе пациентов составил  $6.7 \pm 4.1$  года. В основной группе пациентов  $7.6 \pm 5.0$  года с модой 11 и медианой 8, в группе сравнения 5.8

± 3.1 года. Подробное распределение опухолей основной группы пациентов по патоморфологической принадлежности, степени злокачественности и частоте ассоциации с эпилепсией представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Патоморфологический диагноз, степень злокачественности и эпилептогенность опухолей в основной группе пациентов

Патоморфологический диагноз*	Количество	Степень злокачественности	Эпилепсия	Достоверность (р)
<b>Глиомы</b>	45	1–2	37	$p > 0.05$
<i>Диффузные</i>	24	1–2	21	
ДА с альтерацией в генах MYB/MYBL1	2	1	2	
АГ	1	1	1	
ПНОНЗМ	4	1	4	
ДГ с альтерацией МАРК пути	17	Не определена (1–2)	14	
<i>Отграниченные</i>	20	1–2	15	
ПА	13	1	10	
ПКА	7	2	5	
Супратенториальная эпендимома	1	2	1	$p > 0.05$
<b>Глионейрональные опухоли</b>	67	1–2	61	
Гангиоглиома	35	1	32	
ДИГ	1	1	1	
ДИА	1	1	0	
ДНЭО	24	1	23	
ДГО БДУ (временная единица)	5	1	4	
ДЛГО	1	2	1	

*Примечание:* \*в таблице и далее по тексту ДА – диффузная астроцитома, АГ – ангиоцентрическая глиома, ПНОНСЗМ – полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности, ДГ – диффузная глиома, ПА – пилоцитарная астроцитома, ПКА – плеоморфная ксантоастроцитома, ДИГ – десмопластическая инфантильная гангиоглиома, ДИА – десмопластическая инфантильная астроцитома, ДНЭО – дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, ДГО БДУ – диффузная глионейрональная опухоль без дальнейшего уточнения, ДЛГО – диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль.

В основной группе ( $n = 112$ ), опухоли наиболее часто локализовались в височной доле – 48/112 (43 %) случаях, в лобной доле – 22/112 (20 %) случаях, в затылочной доле – 2/112 (2 %) случаях, и в 17/112 (15 %) случаях опухоль локализовалась мультилобарно. При разделении по групповой принадлежности, височная локализация отмечалась в 15/45 (33 %) случаях при глиомах, в 33/67 (49 %) при ГНО, лобная локализация в 11/45 (24 %) и 11/67 (16 %), теменная в 11/45 (24 %) и в 12/67 (18 %), затылочная в 0/45 (0 %) и 2/67 (3 %), мультилобарная в 8/45 (18 %) и в 9/67 (13 %), случаях соответственно. В группе сравнения ( $n = 34$ ) наиболее часто при ФКД 2б типа отмечалась лобная локализация в 22/34 (65 %) случаях, височная в 5/34 (15 %) случаях, теменная в 3/34 (9 %) случаях, затылочная 1/34 (3 %) случаях и мультилобарная в 3/34 (9 %) случаях. Надо заметить, что при мультилобарной локализации, не отмечалось крупных размеров ФКД 2б типа, все они располагались на границе лобных и теменных долей (Таблица 3).

Таблица 3 – Лобарная локализация структурных изменений в общей группе пациентов

Локализация	Глиомы	Глионейрональные опухоли	ФКД 2б типа
Височная доля	15/45 (33 %)	33/67 (49 %)	5/34 (15 %)
Лобная доля	11/45 (24 %)	11/67 (16 %)	22/34 (65 %)
Теменная доля	11/45 (24 %)	12/67 (18 %)	3/34 (9 %)
Затылочная доля	0/45 (0 %)	2/67 (3 %)	1/34 (3 %)
Мультилобарная	8/45 (18 %)	9/67 (13 %)	3/34 (9 %)
Итого	45 (100 %)	67 (100 %)	34 (100 %)

Таблица 3 демонстрирует, что были получены достоверные различия локализации в основной группе и группе сравнения. У пациентов основной группы преобладала локализация опухолей в височной доле – 43 % случаев ( $p = 0.95$ ), тогда как у пациентов группы сравнения, ФКД 2б типа преимущественно локализовались в лобной доле – 65 % ( $p = 0.97$ ). При разделении основной группы по групповой принадлежности опухолей, доминирующая височная локализация при ГНО встречалась в 49 % случаев, тогда как при глиомах 33 % случаев.

В основной группе, при анализе локализации по отношению к кортикальной пластинке больших полушарий, изолированная кортикальная локализация опухолей была

отмечена у 15/112 (13 %) пациентов, локализация в кортикалльной пластинке с вовлечением субкортикального белого вещества (кортикально/субкортикальная) отмечалась у 82/112 (73 %) пациентов, и глубинная локализация без вовлечения кортикалльной пластинки отмечалась у 15/112 (13 %).

В группе сравнения, ФКД 2б типа в 7/34 (21 %) случаях имели изолированную локализацию в кортикалльной пластинке, и в 27/34 (79 %) случаях отмечалось вовлечение субкортикального белого вещества, с распространением на глубинное перивентрикулярное белое вещество одной из долей – в 14 случаях («трансмантийный» признак). Локализация структурных изменений в общей группе пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Взаимодействие структурных изменений с корой больших полушарий в общей группе пациентов

Локализация	Глиомы	ГНО	ФКД 2б типа
Кора	3/45 (7 %)	12/67 (18 %)	7/34 (21 %)
Кортикально/субкортикальная	30/ 45 (67 %)	52/67 (78 %)	27/34 (79 %)
Глубинная	12/45 (27 %)	3/67 (4 %)	0/34 (0 %)
Итого	45 (100 %)	67 (100 %)	34 (100 %)

Таблица 4 демонстрирует подавляющее преобладание кортикалльной и кортикально/субкортикалльной локализации в общей группе пациентов – 121/146 (83 %), при этом, было отмечено, что глионейрональные опухоли чаще имеют взаимодействие с корой чем глиомы – в 64/67 (57 %) случаях и 33/45 (29 %) случаях, соответственно.

На основании полученных результатов, было проанализировано влияние различных факторов на возникновение эпилепсии в основной группе пациентов, включающих; пол пациентов, возраст дебюта эпилептических приступов, патоморфологическая и групповая принадлежность опухоли, локализация в одной из долей мозга, наличие или отсутствие взаимодействия с кортикалльной пластинкой и наличие ФКД 3б типа в соседней с опухолью коре. Наиболее значимыми факторами, достоверно влияющими на возникновение эпилепсии в основной группе пациентов, являлись; локализация опухоли в височной доле ( $p < 0.1$ ), глионейрональная природа опухоли ( $p < 0.01$ ), взаимодействие с кортикалльной пластинкой ( $p < 0.001$ ), наличие ассоциации опухоли с ФКД 3б типа ( $p < 0.01$ ). Подробно, результаты анализа факторов, влияющих на возникновение эпилепсии у пациентов основной группы показано в таблице 5.

Таблица 5 – Факторы и их влияние на возникновение эпилепсии в основной группе пациентов

Фактор, влияющий на возникновение эпилепсии в основной группе	Достоверность (p)	$\chi^2$ расчётное значение	$\chi^2$ критическое значение (с уровнем значимости $\alpha$ )
Глиомы	0.035*	1.3	5.6 (>0.05)
Глионейрональные опухоли	<b>0.275*</b>	<b>7.34</b>	<b>5.99 (&lt;0.01)</b>
ФКД 3б типа	<b>0.22*</b>	<b>5.06</b>	<b>3.49 (&lt;0.01)</b>
Височная локализация	<b>0.950*</b>	<b>0.59</b>	<b>0.19 (&lt;0.1)</b>
Лобная локализация	0.007*	0.17	0.31 (>0.05)
Теменная локализация	0.695*	0.09	0.35 (>0.05)
Затылочная локализация	0.124*	0.30	0.86 (>0.05)
Мультилобарная локализация	0.9605*	0.80	1.20 (>0.05)
Кортикально/субкортикальная локализация	<b>0.729*</b>	<b>30.89</b>	<b>1.88 (&lt;0.001)</b>
Глубинная локализация	1**	-	-
Пол пациента	0.035*	3.32	5.63 (>0.05)
Возраст дебюта эпилептических приступов	0.771*	0.045	2.8 (>0.05)

Примечание: \*критерий  $\chi^2$  Пирсона, \*\*точный двусторонний критерий Фишера, выделение жирным значимых факторов.

Наиболее частым клиническим симптомом в общей группе являлись эпилептические приступы, которые встречались у пациентов в 90 % случаях. Далее, по частоте встречаемости, на значительном удалении располагались следующие клинические симптомы; ЗПРР – 25 % случаев, очаговые симптомы – 21 % случаев, общемозговые симптомы в 14 % случаев и поведенческие нарушения в 12 % случаях. Эпилептические приступы чаще встречались при ФКД 2б типа и ГНО – в 34 (100 %) и 61/67 (91 %) случаях, соответственно, против 37/45 (83 %) случаев при глиомах. Общемозговая симптоматика и очаговый неврологический дефицит различной степени выраженности, превалировали у пациентов с глиомами 35 % и 38 % случаев соответственно, тогда как у пациентов с ГНО только в 6 % и 8 % случаев, соответственно. В группе сравнения, не было отмечено наличия у пациентов общемозговой симптоматики, а очаговые симптомы встречались в 18 % случаев. ЗПРР чаще встречались при ГНО и ФКД – в 27 % и 32 % случаев, соответственно, тогда как при глиомах,

только в 18 % случаев. Нарушения поведения в основной группе пациентов встречались в относительно равной пропорции – в 9 % случаев при глиомах и в 7 % случаев при ГНО, но преобладали в группе сравнения 18 % случаев. Сочетание одного или нескольких клинических симптомов, чаще встречалось при глиомах в 26/45 (58 %) случаях, тогда как у пациентов с ГНО и ФКД 2 б типа – в 24/67 (36 %) и 18/34 (53 %) случаях соответственно. Таким образом, в общей группе пациентов, общемозговые и очаговые симптомы достоверно чаще встречались у пациентов с глиомами ( $p = 0.018$ ), и гораздо реже встречались у пациентов с ГНО и ФКД 2б типа. В свою очередь, у пациентов с ГНО и ФКД 2б типа, достоверно чаще ( $p = 0.001$ ) отмечалась задержка психоречевого развития (Рисунок 5).

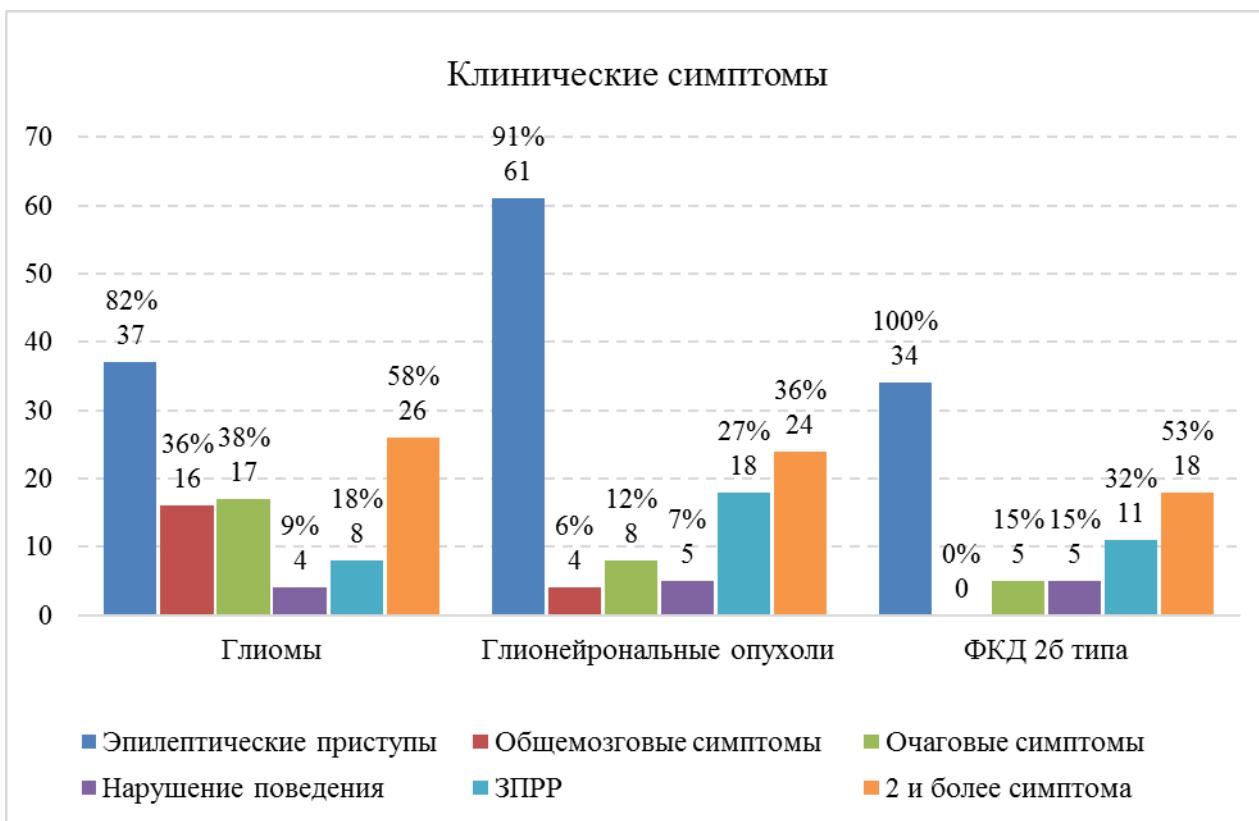


Рисунок 5 – Распределение клинических симптомов в основной группе и группе сравнения

Таким образом, в общей группе пациентов, наряду с приступами, у пациентов с глиомами достоверно чаще встречались общемозговые и очаговые симптомы ( $p = 0.21$ ), несмотря на низкую степень злокачественности. В свою очередь, у пациентов с ГНО и ФКД 2б типа, после приступов, достоверно чаще ( $p = 0.01$ ) преобладали задержки психоречевого развития.

Эпилептические приступы в качестве моносимптома встречались у 14/45 (9 %) пациентов с глиомами, у 37/65 (57 %) пациентов с ГНО и у 16/34 (47 %) пациентов из группы

сравнения. При ГНО, эпилептические приступы были единственным клиническим симптомом более чем в половине случаев – 57 %, при ФКД 2б типа чуть менее чем в половине случаев – 47 %, тогда как при глиомах, уже в 31 % случаев. Вместе с тем, следует отметить, что вторым по частоте встречаемости клиническим симптомом в основной группе пациентов, были очаговые, которые наблюдались только в 4/45 (9 %) случаях при глиомах и в 2/67 (3 %) случаях при глионейрональных опухолях. В группе сравнения иные клинические симптомы в качестве единственного клинического проявления ФКД 2б типа не отмечались. В основной группе, в качестве дебютного симптома эпилептические приступы наблюдались у 65 % пациентов с глиомами и у 87 % пациентов с ГНО. В группе сравнения, эпилептические приступы наблюдались у 82 % пациентов в качестве дебютного симптома заболевания. Подробно, клинические проявления в качестве единственного и дебютного симптомов в общей группе пациентов показаны в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Частота встречаемости клинических проявлений в качестве моносимптома у пациентов общей группы

Моносимптом	Глиомы	Глионейрональные опухоли	ФКД 2б типа
Эпилептический приступ	14/45 (31 %)	37/67 (57 %)	16/34 (47 %)
Общемозговой симптом	1/45 (2 %)	2/67 (3 %)	0/34 (0 %)
Очаговый симптом	4/45 (9 %)	2/67 (3 %)	0/34 (0 %)
Итого	45 (100 %)	67 (100 %)	34 (100 %)

Таблица 7 – Частота встречаемости дебютных симптомов в общей группе пациентов

Дебютный симптом	Глиомы	Глионейрональные опухоли	ФКД 2б типа
Эпилептический приступ	29/45 (65 %)	58/67 (87 %)	28/34 (82 %)
Общемозговой симптом	10/45 (22 %)	4/67 (6 %)	0/34 (0 %)
Очаговый симптом	6/45 (13 %)	2/67 (3 %)	0/34 (0 %)
ЗПРР	0/45 (0 %)	2/67 (3 %)	6/34 (18 %)
Итого	45 (100 %)	67 (100 %)	34 (100 %)

Семиология эпилептических приступов у пациентов в общей группе ( $n = 132$ ) обладала значительным полиморфизмом, в анамнезе у пациентов наблюдалось от 1 до 6 типов приступов. Все типы приступов, которые встречались у пациентов с эпилепсией в общей группе, были разделены на фокальные немоторные в 86 (65 %) случаях, фокальные моторные в 83 (63 %) случаях и приступы с трансформацией в БТКП в 65 (49 %) случаях согласно классификации ILAE 2017 года. Фокальные немоторные приступы преобладали в основной группе пациентов – 69 % случаев, тогда как в группе сравнения преобладали фокальные моторные приступы в 79 % случаев (таблица 8).

Таблица 8 – Распределение фокальных приступов в общей группе пациентов согласно классификации, ILAE 2017 года

Тип приступа	Основная группа ( $n = 98$ )	Группа сравнения ( $n = 34$ )
Фокальные немоторные	68/98 (69 %)	18/34 (53 %)
Фокальные моторные	56/98 (57 %)	27/34 (79 %)

Трансформация эпилептических приступов в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) наблюдалась у 58 % пациентов общей группы, в 53/65 (82 %) случаях в основной группе и в 12/65 (18 %) случаях в группе сравнения. В большинстве случаев – 48 (74 %) из 65 отмечались БТКП с фокальным началом, при этом у 28/48 (58 %) пациентов трансформация в БТКП происходила из фокальных немоторных приступов, еще у 20/48 (42 %) пациентов из фокальных моторных приступов. У 17/65 (26 %) пациентов отмечались БТКП с неизвестным началом. Лобарная локализация внутримозгового эпилептогенного субстрата в общей группе пациентов, являлась определяющей для типа приступов. Отмечалось преобладание у пациентов фокальных немоторных приступов при локализации структурных изменений в височных долях в основной группе и группе сравнения – 59 % и 28 % соответственно. Были получены достоверные значения ( $p = 0.805$ ), что фокальные моторные приступы и трансформация приступов в БТКП, чаще встречаются при локализации в лобных долях, как в основной группе, так и в группе сравнения.

Консервативную противосудорожную терапию (ПСТ) получали все 132 пациента с эпилепсией включенных в исследование. Эффективность консервативной терапии оценивалась ретроспективно на протяжении не менее 12 месяцев до операции, и не менее 6 месяцев после операции. В 12 (9 %) из 132 случаев, пациенты получали ПСП на дистанции

менее 1 года до операции и были исключены из анализа эффективности ПСТ для статистической достоверности результатов. Оценка эффективности терапии проводилась на дистанции 6 и 12 месяцев. Пациенты получали ПСП в виде моно и комбинированной терапии. Терапия считалась эффективной если достигалась ремиссия приступов или было отмечено снижение частоты приступов на 50 % и более. У 31 (35 %) из 88 пациентов основной группы включенных в анализ, отмечались ежедневные приступы, у 30 (34 %) еженедельные, у 27 (30 %) ежемесячные и реже. У 22 (69 %) пациентов группы сравнения, включенных в анализ, наблюдались ежедневные приступы, еженедельные у 5 (16 %), ежемесячные и реже у 4 (13 %) и у 1/32 (3 %) пациента не отмечалось приступов.

Пациенты основной группы получали ПСП виде монотерапии в 37 (42 %) случаях, комбинированную ПСТ получали в 51 (58 %) случае. В группе сравнения 10 (31 %) пациентов получали монотерапию и 22 (69 %) пациента получали ПСП в комбинации. Вальпроат натрия, был наиболее часто применяемым ПСП при монотерапии в основной группе пациентов – 18/37 (49 %) случаев, вторым по частоте применения был окскарбазепин – 9/37 (24 %) случаев. В группе сравнения наиболее часто применяемым ПСП был окскарбазепин – 3/10 (30 %). Вальпроат натрия, также был наиболее часто применяемым препаратом в комбинированной терапии у пациентов основной группы – 31/51 (61 %). Вторым по частоте применения в комбинированной терапии был леветирацетам – 11/51 (22 %) случаев. В группе сравнения, также наиболее часто применяемым ПСП при комбинированной терапии, был вальпроат натрия – 11/22 (50 %) случаев. Вторым по частоте встречаемости при комбинированной терапии в группе сравнения, был окскарбазепин – 7/22 (32 %) случаев.

Через 6 месяцев наблюдения эффект от ПСТ наблюдался у 16/88 (18 %) пациентов основной группы, в 9/88 (10 %) случаях, было отмечено снижение частоты приступов на 50 % и более, в 7/88 (8 %) случаях была достигнута ремиссия. У 72/88 (82 %) пациентов приступы оставались резистентными к противосудорожной терапии. В 8/16 (50 %) случаях, ответ на проводимую ПСТ был достигнут на монотерапии и наиболее эффективным препаратом был окскарбазепин, в 4/16 (25 %) случаях, еще в 3/16 (19 %) случаях, эффект был получен на монотерапии вальпроатом натрия и у 1/16 (6 %) пациента при приеме клоназепама. Комбинированная терапия также была эффективна у 8/16 (50 %) пациентов. Наиболее эффективными комбинациями были сочетания с леветирацетамом – у 4/16 (25 %) пациентов. Вальпроат натрия оказался одним из препаратов эффективной комбинации у 3/16 (19 %), при этом у 1 пациента отмечалось сочетание вальпроата натрия и леветирацетама. Еще в 1 (6 %)

случае, эффективной оказалась комбинация топирамата и карbamазепина. При изучении динамики частоты приступов, ежедневные приступы трансформировались в еженедельные и ежемесячные и реже у 5 и 2 пациентов соответственно, еще в 2 случаях была достигнута ремиссия. Еженедельные приступы в 2 случаях трансформировались в ежемесячные и реже и в 1 случае у пациента была достигнута ремиссия. При приступах, встречавшихся ежемесячно и реже, у 4 пациентов отмечалась ремиссия на дистанции 6 месяцев наблюдения. Динамика частоты приступов на фоне приема моно и комбинированной ПСТ представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика частоты приступов в первые 6 месяцев в основной группе ( $n = 88$ ) на фоне приема ПСП

Частота приступов	Число пациентов ( $n = 88$ )		Достоверность (р)
	При включении	Через 6 месяцев	
Ежедневные	31	22	
Еженедельные	30	32	
Ежемесячные и реже	27	27	
Нет приступов	0	7	

В группе сравнения за первые 6 месяцев наблюдения, эффект от ПСТ был отмечен у 5/32 (16 %) пациентов, при этом снижение частоты приступов на 50 % и более у 4/32 (13 %) пациентов и у 1/32 (3 %) пациента была отмечена ремиссия приступов. В 27/32 (84 %) случаях приступы у пациентов группы сравнения оставались резистентными к ПСТ. У 3/5 (60 %) пациентов, удалось достигнуть эффекта при проведении мототерапии в 1/5 (20 %) случае при применении вальпроата натрия, в 1/5 (20 %) случае карбамазепина и еще в 1/5 (20 %) случае окскарбазепина. У 2/5 (40 %) пациентов, эффект был получен при применении комбинированной терапии. При анализе динамики частоты приступов на дистанции первых 6 месяцев, ежедневные приступы трансформировались в еженедельные у 3 пациентов и у 1 пациента в ежемесячные и реже. У 1 пациента с ежемесячными приступами была достигнута ремиссия. Вместе с тем, надо заметить, что у 1 пациента с ремиссией на момент включения в исследование, контроль над приступами был потерян через 3 месяца после наблюдения, с трансформацией частоты приступов в еженедельные (Таблица 9).

Таблица 10 – Динамика частоты приступов в первые 6 месяцев в группе сравнения (n = 32)

Частота приступов	Число пациентов n = 32		Достоверность (р)
	При включении	Через 6 месяцев	
Ежедневные	22	18	р = 0.0564
Еженедельные	5	9	
Ежемесячные и реже	4	4	
Нет приступов	1	1	

При анализе историй болезни общей группы пациентов через 12 месяцев, отмечался феномен «ускользания» у 6 из 16 пациентов из основной группы, ответивших на терапию в первые 6 месяцев. При этом у 2 пациентов с ремиссией на фоне приема комбинированной терапии приступы возобновились с прежней ежедневной и еженедельной частотой, еще у 4 пациентов с приступами ежемесячными и реже отмечалось учащение приступов до еженедельных. У 10 пациентов с отмеченным эффектом от терапии на протяжении предыдущих 6 месяцев сохранялась прежняя частота приступов.

При оценке эффективности консервативной терапии на дистанции 12 месяцев, в основной группе пациентов эффект отмечался у 19/88 (22 %) пациентов, в 11/88 (13 %) случаях снижение частоты приступов на 50 % и более, в 8/88 (9 %) случаях отмечалась ремиссия. У 69/88 (78 %) пациентов приступы отмечались с прежней частотой. У 8/19 (42 %) пациентов, эффект был достигнут при применении монотерапии. Наиболее эффективным препаратом был валпроат натрия, в 4/19 (21 %), еще у 4 пациентов отмечался эффект на монотерапии окскарбазепином – 1/19 (5 %), ламотриджином – 1 (5 %), клоназепамом – 1 (5 %) и карбамазепином – 1 (5 %) случае. У 11/19 (58 %) пациентов эффект был достигнут при применении комбинированной терапии. Комбинации с применением валпроата натрия были эффективны в 4/19 (21 %) случаях. Комбинации с применением перампанела были эффективны в 3/19 (16 %) случаях, с леветирацетамом, также в 3 (16 %) случаях, при этом надо отметить, что у 1 пациента эффективной была комбинация перампанела и леветирацетама. На фоне терапии, у 2 пациентов отмечалась динамическая трансформация ежедневных приступов в еженедельные, у 4 пациентов еженедельные приступы трансформировались в ежемесячные и реже. Ремиссии удалось добиться у 1 пациента с еженедельными приступами и у 2 пациентов с приступами, которые наблюдались ежемесячно и реже (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика частоты приступов через 12 месяцев в основной группе (n = 88)

Частота приступов	Число пациентов (n = 88)		Достоверность (p)
	При включении	Через 12 месяцев	
Ежедневные	31	21	$p = 0.782$
Еженедельные	30	35	
Ежемесячные и реже	27	25	
Нет приступов	0	8	

В группе сравнения, после 12 месяцев наблюдения у 9/32 (28 %) пациентов было отмечено снижение частоты приступов на 50% и более, в остальных 23/32 (72 %) случаях не удалось достигнуть какого-либо значимого эффекта от терапии антиконвульсантами. У 5/9 (56 %) пациентов, удалось добиться эффекта при применении монотерапии, в 2/9 (22 %) случаях при приеме топирамата, еще по одному пациенту принимали валпроат натрия – 1/9 (11 %), окскарбазепин – 1/9 (11 %) и карбамазепин – 1/9 (11 %). У 4/9 (44 %) пациентов удалось добиться эффекта на комбинированной терапии, по одному пациенту принимали комбинации; валпроат натрия и окскарбазепин – 1/9 (11 %), валпроат натрия, карбамазепин и ламотриджин – 1/9 (11 %), ламотриджин и окскарбазепин 1/9 (11 %), леветирацетам и топирамат – 1/9 (11 %). При анализе динамики частоты приступов на дистанции 12 месяцев, у 2 пациентов с достигнутым эффектом ранее, был отмечен феномен «ускользания», в 1 случае у пациента с ремиссией, вновь возникли эпилептические приступы с прогрессией частоты до еженедельных и у 1 пациента с еженедельными приступами была отмечена прогрессия до ежедневных. У 3 пациентов с отмеченным эффектом от терапии на протяжении предыдущих 6 месяцев сохранялась прежняя частота приступов (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика частоты приступов через 12 месяцев в группе сравнения (n = 32)

Частота приступов	Число пациентов (n = 32)		Достоверность (p)
	При включении	Через 12 месяцев	
Ежедневные	22	17	$p = 0.99$
Еженедельные	5	7	
Ежемесячные и реже	4	8	
Нет приступов	1	0	

В целом, при ретроспективном изучении консервативной противосудорожной терапии в основной группе и группе сравнения на дистанции 12 месяцев, не было получено данных о ее достаточной эффективности. Несмотря на неоднократные смены схем приема противосудорожных препаратов и титрации доз, резистентность эпилептических приступов к терапии оставалась стабильно высокой. Приступы сохранялись у 80/88 (91 %) пациентов в основной группе и у всех 32 (100 %) пациентов из группы сравнения, при этом, ежедневные приступы наблюдались у 21/88 (24 %) и у 17/32 (53 %) пациентов соответственно.

Хирургическое вмешательство перенесли все 146 (100 %) пациентов общей группы. Возраст оперативного вмешательства в общей группе пациентов составил  $10,5 \pm 5,5$  года (Таблица 4.13). В 112/146 (77 %) случаях была проведена хирургия эпилепсии, в 30/146 (21 %) случаях операция была проведена по нейроонкологическим показаниям, еще в 4/146 (3 %) по витальным и паллиативным показаниям. Повторное хирургическое вмешательство по поводу рецидива опухоли или эпилепсии потребовалось 24/146 (16 %) пациентам. Еще в 3/24 (13 %) случаях, пациентам, перенесшим повторное хирургическое вмешательство по поводу рецидива приступов, из-за отсутствия ожидаемого эффекта понадобилась третья операция (Таблица 13).

Таблица 13 – Виды хирургических вмешательств в общей группе пациентов

Вид хирургического лечения	Основная группа	Группа сравнения
Хирургия эпилепсии	77/112 (69 %)	34/34 (100 %)
Нейроонкологическая хирургия	31/112 (28 %)	0/34 (0 %)
Ликворошунтирующие операции и СТБ	4/112 (4 %)	0/34 (0 %)
Повторная операция	19/112 (17 %)	4/34 (18 %)
Третья операция	1/112 (1 %)	2/34 (9 %)

Таблица 13 демонстрирует, что в общей группе пациентов преобладала хирургия эпилепсии – 111/146 (76 %) случаев. При разделении на группы, хирургия эпилепсии также преобладала у пациентов опухолями – 77/112 (69 %) случаев. Таким образом, хирургическое лечение эпилепсии было основным показанием для проведения операции у пациентов с опухолями. Средний возраст пациентов в общей группе на момент хирургического вмешательства составил  $10,5 \pm 5,5$  года. Средняя продолжительность течения эпилепсии с момента дебюта в общей группе пациентов составила  $5,0 \pm 3,74$  года (Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение пациентов по длительности течения эпилепсии до операции в основной группе и группе сравнения

Длительность течения эпилепсии	Количество пациентов (n = 132)	
	Основная группа	Группа сравнения
<1 года	15/98 (15 %)	9/34 (26 %)
1–3 лет	45/98 (46 %)	11/34 (33 %)
3–5 лет	16/98 (16 %)	2/34 (6 %)
<5 лет	22/98 (23 %)	12/34 (35 %)
Всего	98 (100 %)	34 (100 %)

Таблица 14 демонстрирует, что в основной группе, длительность заболевания была в диапазоне от 1 года до 3 лет (46 %). В группе сравнения, у наибольшего количества пациентов продолжительность заболевания составляла более 5 лет (35 %).

У 77/98 (79 %) пациентов основной группы, была выявлена конкордантность результатов нейрофизиологических исследований, МРТ и симиологии приступов, позволившая сформировать концепцию зоны эпилептогенеза (ЗЭ). У 66 (86 %) из 77 пациентов, ЗЭ была выявлена с помощью неинвазивных методов, в 30/77 (39 %) случаях при проведении ВЭМ и 36/77 (47 %) случаях при проведении пролонгированных ВЭМ. В 11/77 (14 %) случаях, выбор стратегии хирургического лечения и объема резекции, был определен после проведения инвазивных многосуточных ВЭМ. Во всех 77 (100 %) случаях конкордантности результатов, пациентам была проведена хирургия эпилепсии. В группе сравнения у 31/34 (91 %) пациента была выявлена конкордантность результатов комплексного предоперационного исследования. У 28/34 (82 %) пациентов конкордантность была получена при применении неивазивных методов. Еще у 6/34 (18 %) пациентов понадобилось применение инвазивных методов, которые позволили определить стратегию и объем хирургического вмешательства у 3/6 (50 %) пациентов. В 3/34 (9 %) случаях, у пациентов с отсутствием конкордантности, стратегия хирургического лечения была определена тяжестью течения эпилепсии, результатами МРТ и симиологией приступов. У 21/98 (21 %) пациента из основной группы операции были проведены по нейроонкологическим показаниям (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты предоперационных нейрофизиологических исследований.

Нейрофизиологический метод	Выявлена зона эпилептогенеза (ЗЭ)	
	Основная группа	Группа сравнения
ВЭМ	30/77 (39 %)	12/31 (39 %)
Пролонгированный ВЭМ	36/77 (47 %)	14/31 (45 %)
Инвазивный ВЭМ	11/77 (14 %)	3/31 (9 %)
Всего	77 (100 %)	31 (100 %)

У пациентов с эpileпсией в основной группе, были выполнены следующие виды хирургических вмешательств: височные резекции в 32/98 (33 %) случаях, тотальная резекция опухоли в 53/98 (54 %) случаях, и субтотальная резекция опухоли в 16/98 (16 %) случаях. В группе сравнения выполнялись следующие виды хирургических вмешательств; лобэктомии (лобные и передние медиальные височные лобэктомии с амигдалогиппокампэктомией) в 8/34 (24 %) случаях, тотальная резекция патологического очага в 20/34 (59 %) случаях, субтотальная резекция патологического очага в 6/34 (18 %) случаях (Рисунок 6).

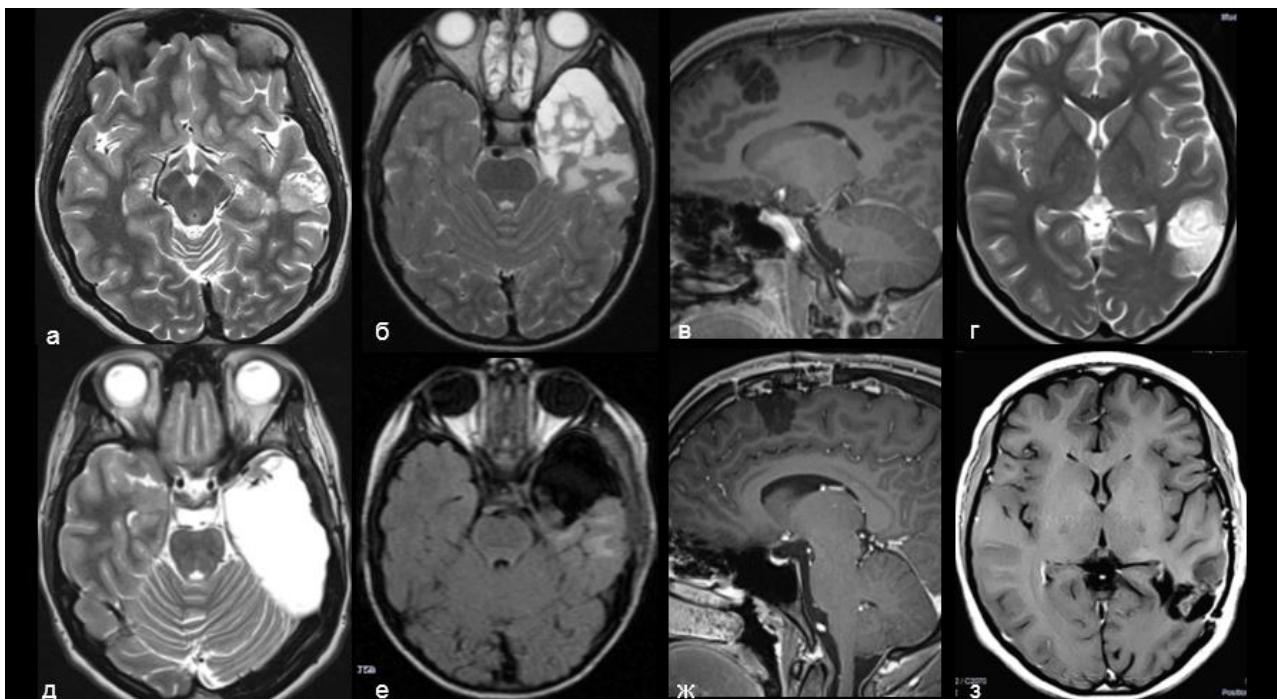


Рисунок 6 – Виды хирургических вмешательств, проводимых у пациентов в основной группе.

Височная лобэктомия слева, выполненная с расширением объема резекции при наличии у пациента композитной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности, ассоциированной с ФКД 3б типа (а, д). Височная лобэктомия слева (передняя медиальная височная лобэктомия и амигдалогиппокампэктомия) при ганглиоглиоме (б, е). Тотальная резекция опухоли при ДНЭО парасагиттальных отделов правой лобной доли (в, ж).

Субтотальная резекция опухоли при мультилобарной локализации ганглиоглиомы на стыке височной и теменной долей левого полушария (г, з).

В общей группе пациентов, с целью уточнения границ ЗЭ и вовлеченности функционально значимых зон коры, хирургические вмешательства проводились под контролем ЭКоГ у 27/98 (28 %) пациентов основной группы и у 6/34 (18 %) пациентов в группе сравнения. Исход хирургического лечения эпилепсии в общей группе пациентов ( $n = 132$ ), оценивался по шкале Engel с постоперационным катамнезом не менее 1 года. Полученные результаты были классифицированы как благоприятные исходы у пациентов с отсутствием приступов после операции (Engel 1a), и неблагоприятные исходы, когда не удалось достигнуть полной свободы от приступов (Engel 1b – 4). В общей группе пациентов благоприятные исходы были отмечены у 103/132 (78 %) пациентов, неблагоприятные исходы отмечались у 29 (22 %) пациентов. В основной группе удалось достигнуть полной свободы от приступов у 76/98 (78 %) пациентов (Engel 1a). Неблагоприятные исходы хирургического лечения эпилепсии отмечались у 22/98 (22 %) пациентов. В группе сравнения, пациенты были полностью свободны от приступов после операции в 27/34 (79 %) случаях, что классифицировалось как благоприятный исход (Engel 1a). Неблагоприятные исходы хирургического лечения эпилепсии отмечались у 7/34 (21 %) пациентов (Таблица 16).

Таблица 16 – Исход эпилепсии по шкале Engel в общей группе пациентов

Исход хирургического лечения эпилепсии	Основная группа		Группа сравнения	
	Количество пациентов		Количество пациентов	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Engel 1a	76	78 %	27	79 %
Engel 1b	11	11 %	0	0 %
Engel 2	6	6 %	3	9 %
Engel 3	2	2 %	3	9 %
Engel 4	3	3 %	1	3 %
Всего	98	100 %	34	100 %

На основании полученных результатов, в данной научной работе был проведен анализ благоприятного исхода хирургического лечения эпилепсии в общей группе пациентов ( $n = 132$ ), в зависимости от ряда предоперационных и интраоперационных факторов: возраста

дебюта эпилепсии, возраста на момент операции, длительности течения эпилепсии до операции, вида и объема хирургического вмешательства, применения инвазивных прехирургических и интраоперационных нейрофизиологических методов (Таблица 17).

Таблица 17 – Анализ влияния факторов на благоприятный исход хирургического лечения эпилепсии в общей группе пациентов ( $n = 132$ )

Корреляционный анализ			
Факторы	r	T <sub>кр</sub>	Значимость на уровне p = 0,05
Длительность течения – Выход по шкале Engel	0,82*	0,11	значимый
Резекция – Выход по шкале Engel	0,55*	0,12	значимый
Возраст дебюта – Выход по шкале Engel	0,53*	0,11	значимый
Возраст операции – Выход по шкале Engel	-0,04*	0,12	не значимый
Сравнение выборок	U <sub>эм</sub>	p	различия на уровне p = 0,05
Инвазивный ВЭМ	1728**	0	не существенные
Применение ЭКоГ	893**	0	не существенные

*Примечание:* \* коэффициент Кендалла, \*\* критерий Манна-Уитни

Таким образом, по результатам анализа, фактором, влияющим на благоприятный исход хирургического лечения эпилепсии, являлась длительность течения заболевания ( $r = 0,82$ ,  $T_{кр} = 11$ ) – чем меньше длительность, тем выше вероятность благоприятного исхода. Также, было выявлено 2 фактора, имеющих меньшее влияние: объем резекции ( $r = 0,55$ ,  $T_{кр} = 0,12$ ) и возраст дебюта эпилепсии ( $r = 0,53$ ,  $T_{кр} = 11$ ) – тотальная резекция с большой вероятностью приводит к благоприятному исходу, как и ранний возраст дебюта.

В работе был проведен 3-х этапный алгоритм предоперационной лучевой диагностики с целью выявления неоплазии, проведения дифференциального диагноза опухоль/ФКД 2 типа и описания радиологической симптоматики выявленных опухолей. На 1 этапе по результатам рутинной МРТ с КУ, структурные изменения в 81/146 (55 %) случае демонстрировали типичные для внутримозговой опухоли радиологические признаки. В 65 (45 %) случаях изменения трактовались как ФКД 2 типа, из них в 23 (35 %) случаях, было высказано предположение о ФКД 2б типа, за счет наличия «трансмантийного» признака. Наиболее часто встречающимся признаком было, контрастирование в 52/81 (64 %) случаях, далее располагались объемный эффект 42/81 (52 %), кальцинаты 15/81 (19 %), перитуморальный отек 15/81 (19 %) и прогрессия размеров 7/81 (9 %). При сопоставлении результатов лучевой

диагностики и патоморфологического исследования, типичные признаки были обнаружены в 41/45 (91 %) случаях при глиомах и в 40/67 (60 %) случаях при ГНО. (Рисунок 7).

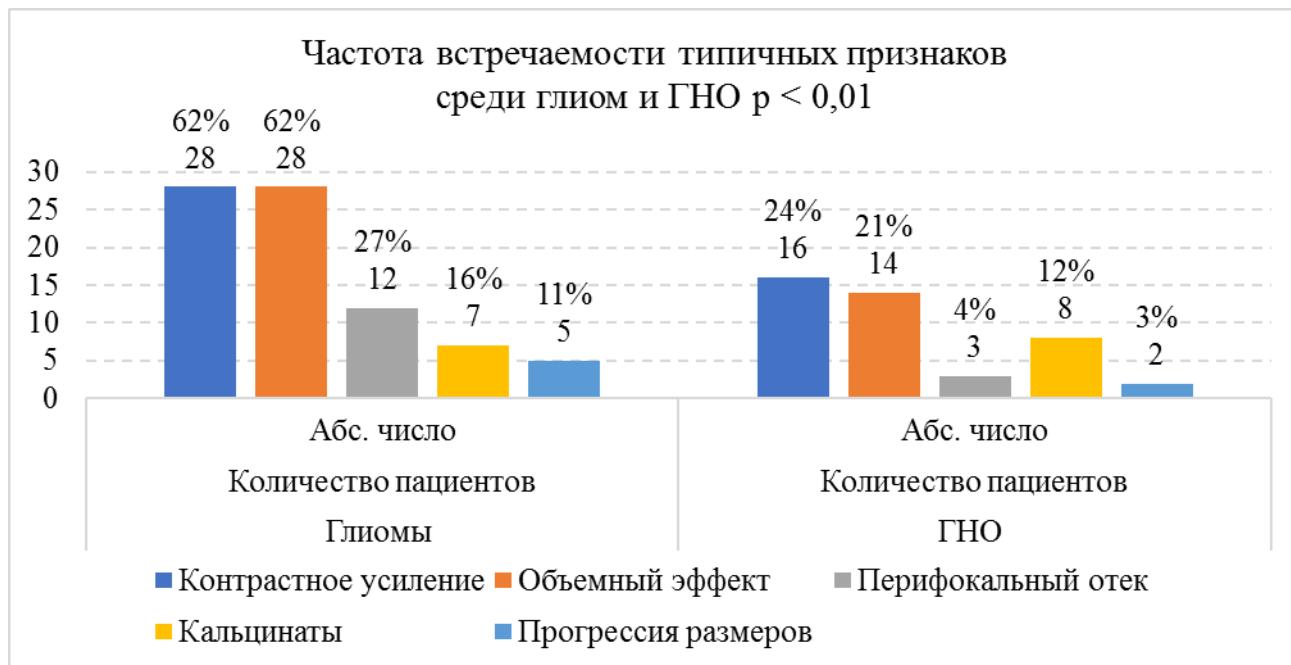


Рисунок 7 – Распределение типичных признаков в зависимости от групповой принадлежности опухоли

На 2 этапе лучевой диагностики, всем 65 (100%) пациентам у которых изменения трактовались как ФКД 2 типа, была проведена модификация рутинной МРТ с КУ в режиме реального времени. Суть модификации заключалась в комбинации изображений рутинной МРТ с КУ с результатами контрастной/бесконтрастной МР – перфузии (ASL/DSC), МР – трактографии (DTI), импульсной последовательности SWI/SWAN, анализе результатов, полученных при их совмещении и предположение о происхождении изменений. Методика ASL/DSC показала локальную и регионарную гиперперфузию в 7/65 (11 %) случаях, которая трактовалась как наличие опухоли. В 13/65 (20 %) нормальная перфузия в структуре субстратов при сравнении с корой контралатерального полушария, также трактовалась в пользу опухоли (Рисунок 8). В 45/65 (69 %) случаях было выявлено снижение перфузии. При анализе изображений SWAN, в 4/45 (9 %) случаях были выявлены кальцинаты, что позволило склониться к опухоли, несмотря на типичную радиологическую картину ФКД 2 типа. В 41/45 (91 %) случаях патологические субстраты с гипоперфузией, были трактованы как ФКД 2 типа (Рисунок 9).

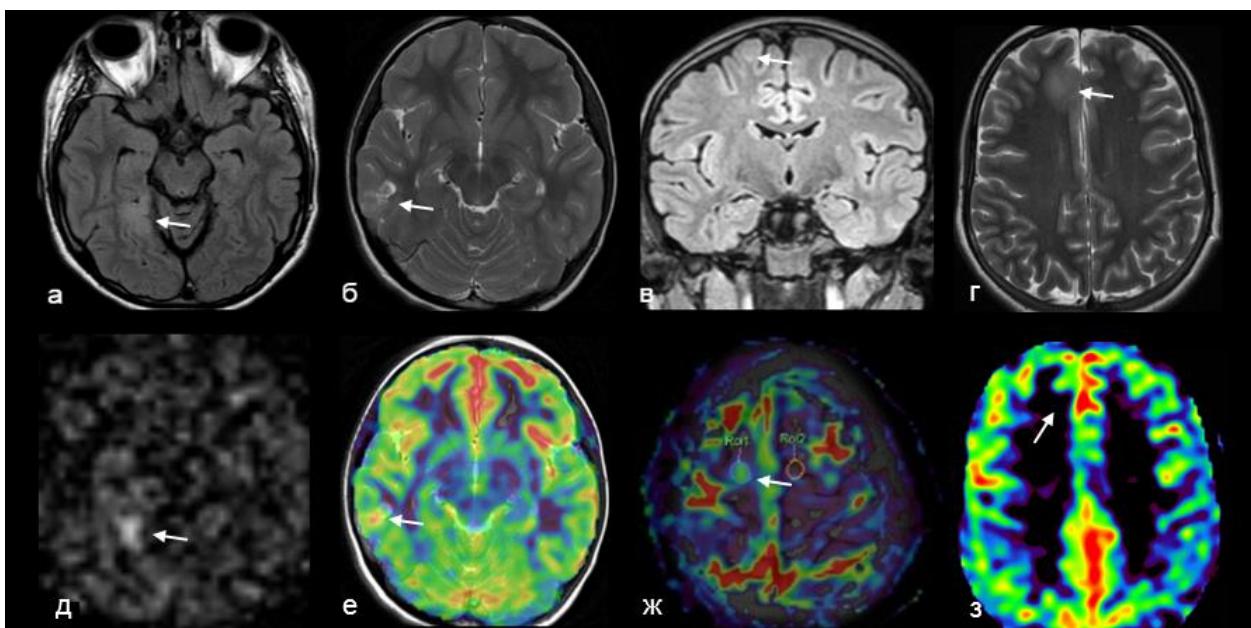


Рисунок 8 – Результаты МР – перфузии при модификации. Повышение перфузии в структуре патологического субстрата неясной этиологии, во всех случаях совпало с наличием опухоли низкой степени злокачественности. Диффузная глиома с альтерацией МАРК пути (а, д), ПНОНСЗМ (б, е), ДГО БДУ (в, ж). Нормальная перфузии в структуре субстрата, также, во всех случаях трактовалось как наличие опухоли. Нормальная перфузия при ДГО БДУ (г, з).

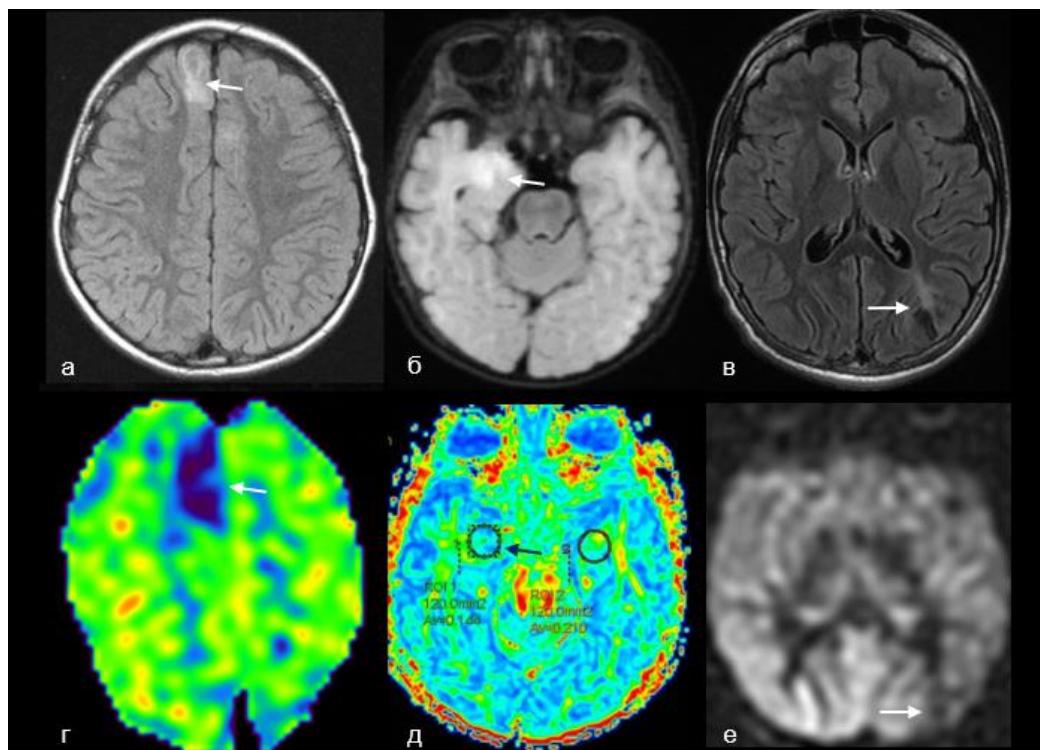


Рисунок 9 – Результаты МР – перфузии при модификации. Пониженные значения перфузии в структуре эпилептогенного субстрата неясной этиологии, демонстрировали как ФКД 2 типа, так и опухоли низкой степени злокачественности. ФКД 2б типа в левой лобной доле (а, г), ДНЭО правой височной доли (б, д), ганглиоглиома левой теменной доли (в, е).

При корреляции результатов модификации и патоморфологического исследования, опухоли были верифицированы во всех 7 (100 %) случаях при наличии гиперперфузии. Вместе с тем, в 1 (8%) из 13 случаев нормальной перфузии, которые были расценены как опухоли, гистологически была верифицирована ФКД 2б типа. Из 41 случая обнаружения пониженной перфузии, которые были трактованы как ФКД 2б типа, в 8/41 (20 %) случаях были верифицированы опухоли. Таким образом, по результатам проведения модификации рутинной МРТ с КУ в режиме реального времени, удалось дополнительно выявить 23 опухоли, которые на первом этапе лучевой диагностики трактовались как ФКД 2 типа. На основании полученных результатов, была проанализирована диагностическая значимость разработанной модификации рутинной МРТ в режиме реального времени, которая показала, что она обладает чувствительностью  $Se = 23 / (23 + 8) * 100 \% = 74 \%$  и специфичностью  $Sp = 33 / (33 + 1) * 100 \% = 97 \%$  в идентификации опухолей, а диагностическая точность модификации составляет  $Ac = 23 + 33 / (23 + 8 + 33 + 1) * 100 \% = 86 \%$  (Таблица 18).

Таблица 18 – Данные для расчета диагностической эффективности модификации

Результат модификации рутинной МРТ с КУ	Положительный	Отрицательный
Положительный	<b>Истинно положительный</b> 23 (модификация выявила опухоль, которая затем была подтверждена патоморфологией)	<b>Ложно положительный</b> 1 (модификация выявила опухоль, которая затем не была подтверждена патоморфологией)
Отрицательный	<b>Ложно отрицательный</b> 8 (модификация не выявила опухоль, при этом патоморфологически подтверждена опухоль)	<b>Истинно отрицательный</b> 33 (модификация не выявила опухоль, патоморфологически подтверждена ФКД 2б типа)

ПЭТ-КТ с <sup>11</sup>C-МЕТ и <sup>18</sup>F-ФДГ была проведена у 14/146 (10%) пациентов на 3 этапе. С учетом ограниченных возможностей, ПЭТ-КТ была проведена как дополнение к модификации рутинной МРТ с КУ в 7/14 (50 %) случаях для уточнения степени злокачественности обнаруженной опухоли и в 7/14 (50 %) случаях при дифференциальному диагнозе ФКД 2б типа/опухоль. В 7 случаях повышенная МР-перфузия в структуре патологического субстрата при модификации рутинной МРТ с КУ, являлась основанием для проведения ПЭТ-КТ, с целью исключения опухоли высокой степени злокачественности. Дифференциальный диагноз проводился на основании анализа значений индекса накопления (ИН) радиофармпрепарата (РФП) в структуре патологического субстрата и коре аналогичного региона контралатерального полушария. Во всех 7 (100 %) случаях,

патологические субстраты демонстрировали метаболизм в диапазоне 1,3–1,7 ИН, что характерно для опухолей низкой степени злокачественности. В 7 случаях пониженной МР-перфузии в структуре патологического субстрата, ПЭТ-КТ выполнялась для проведения дифференциального диагноза между ФКД и опухолью низкой степени злокачественности. Полученные значения ИН ( $>1$ ), соответствовали гипометаболизму более характерному для ФКД, однако не исключающему наличие ДНЭО. При сопоставлении с результатами патоморфологического исследования в 5/7 (71 %) случаях гипоперфузии были подтверждены ФКД 2б типа, еще в 2/7 (29 %) случаях ДНЭО.

При анализе радиологической семиотики опухолей, структурная архитектоника подразделялась на кистозно-солидный (1 тип), узловый (2 тип) и диспластический (3 тип) типы. 1 и 2 типы структурной архитектоники были выявлены в 69/112 (62 %) и в 19/112 (17 %) случаях, они не обладали специфичностью в групповой и патоморфологической принадлежности, встречаясь в приблизительно равных пропорциях при глиомах и ГНО. Вместе с тем, 3 тип (диспластический) был выявлен в 24/112 (21 %) случаях, и было отмечено его преобладание при ГНО в 18/24 (75 %) (Рисунок 10).

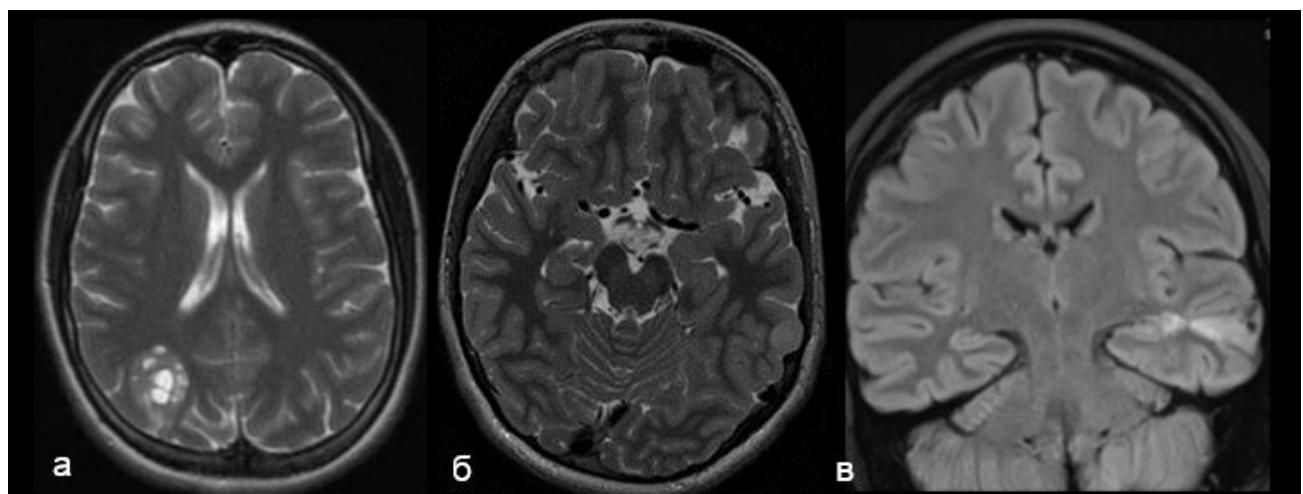


Рисунок 10. Типы структурной архитектоники опухолей низкой степени злокачественности в основной группе пациентов. При 1 типе, опухоль демонстрирует картину кистозно-солидного поражения с различными по размерам кистами и узловыми фрагментами опухолевой ткани – ганглиоглиома правой теменной доли (а). При 2 типе, опухоль демонстрирует картину солидного (узлового) поражения локализованного в коре, на границе серого и белого вещества или в глубинных структурах полушарий. Узел может быть хорошо ограничен от нормальной ткани мозга либо представлять в виде утолщения коры – ДГО БДУ левой височной доли (б). При 3 типе, опухоль демонстрирует локальный или регионарный участок утолщения коры, сглаженность серо-белой демаркации и повышение сигнала в кортико-медуллярной зоне – ганглиоглиома левой височной доли (в).

В 1 типе структурной архитектоники, отдельно выделялся «мультикистозный» подтип (Рисунок 10 – а), ввиду описанной в литературе специфичности такой МРТ картины для ДНЭО, во всех 20 (100 %) случаях по результатам лучевой диагностики была предположена ДНЭО. При сравнении с результатами патоморфологического исследования, этот подтип встречался как при глиомах – в 7/20 (35 %) случаях, так и при ГНО – в 13/20 (65 %) случаях и только в 7 (35 %) случаях из 20 были патоморфологически верифицированы ДНЭО. В общей группе пациентов «трансмантийный» признак (Рисунок 10 – в), был выявлен в 31/146 (21 %) случае, в 17/112 (15 %) случаях при опухолях и в 14/34 (41 %) случаях при ФКД 2б типа. Таким образом, с учетом результатов, полученных в наблюдаемой группе пациентов с опухолями, сомнительной представляется высокая специфичность «трансмантийного» признака для ФКД 2б типа. Данный паттерн наблюдался у 17 пациентов, что составило 15 % от общего числа, и в 11 случаях именно его наличие послужило поводом ошибочной интерпретации опухоли как ФКД 2б типа на 1 этапе диагностики. В том же ключе, следует рассматривать и «высокую» специфичность «мультикистозного» подтипа для ДНЭО, так как из 20 случаев только в 7 (35 %) были в последующем верифицированы ДНЭО.

Забор операционного материала для постановки диагноза согласно рекомендациям классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, в 29/146 (20 %) случаях был проведен по специально разработанной методике с интраоперационной маркировкой фрагментов коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного» признака. В остальных 117/146 (80 %) случаях биопсия проводилась бессистемно, исходя из тактики и объема хирургического вмешательства и на усмотрение нейрохирургов. По результатам патоморфологического и имmunогистохимического (ИГХ) исследования было проведено распределение пациентов общей группы ( $n = 146$ ) в основную группу  $n = 110$ , в группу сравнения  $n = 34$ , еще в 2 случаях были выявлены патологические субстраты с микшированными микроскопическими и ИГХ признаками глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа. В основной группе были верифицированы глиомы в 46 случаях; диффузные глиомы детского типа в 18/46 (39 %) случаях, ДГО БДУ в 4/46 (9 %) случаях, диффузные глиомы взрослого типа (олигодендроглиомы) в 2/46 (4 %) случаях, отграниченные глиомы в 20/46 (40 %) случаях и 1/46 (2 %) эпендимома. ГНО были выявлены в 66 случаях.

Молекулярно-генетическое тестирование проводилось в 112/146 случаях, в 110 случаях при опухолях и в 2 случаях обнаружения субстратов с микшированными микроскопическими и ИГХ признаками глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа. Тестирование полученных образцов на наличие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделации,

BRAF V600E, BRAF/KIAA1549, получилось информативным в 68/112 (61 %) случаях. При предоставлении операционного материала, забранного по разработанной методике и единым блоком (en-block), когда для исследования предоставлялся крупный фрагмент резецированной опухоли или часть доли с опухолью, получилось провести молекулярно-генетическое тестирование в 11 из 11 (100 %) и 17/17 (100 %) случаях, соответственно. Тогда как, при предоставлении операционного материала фрагментами (от 1 до 10) резецированной ткани разного размера, только в 40 (48 %) из 84 случаев молекулярно-генетическое тестирование было признано информативным (Рисунок 11). Мутации IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделация не были выявлены ни в одном из 68 случаев, мутация BRAF V600E была выявлена в 31/68 (46 %) случае и слияние мутаций BRAF/KIAA1549 в 8/68 (12 %) случае (Таблица 19).

		
11/11 (100%) единий фрагмент (en-block) патологической ткани	17/17 100% маркированные фрагменты коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного» признака	40/84 (48%) фрагменты патологической ткани разного размера (от 1 до 10 фрагментов)

Рисунок 11 – Варианты предоставления операционного материала для исследования. Операционный материал единым фрагментом (en-block) части доли мозга с патологическим очагом (а). Маркированные фрагменты коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного» признака полученные по разработанной методике забора операционного материала (б). Фрагменты патологической ткани разного размера (от 1 до 10) (в).

Таблица 19 – Частота обнаружения мутаций при информативных исследованиях

Мутация	Информативное исследование	Выявлена мутация
IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделация	68	0 (0 %)
BRAF V600E	68	31 (45 %)
BRAF/KIAA1549	68	8 (12 %)

В 5/68 (7 %) случаях, обнаружение мутации BRAF V600E позволило уточнить патоморфологический диагноз. В 4/5 случаях обнаружение мутации BRAF V600E и отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеций, при ДГО БДУ, вкупе с микроскопическими и ИГХ особенностями, позволили исключить агрессивные диффузные глиомы взрослого типа и классифицировать их как диффузные глиомы детского типа (в 3 случаях ДГ с альтерацией пути МАРК и в 1 случае как ПНОНСЗМ). В 1/5 случае, отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции и обнаружение мутации BRAF V600E, позволило исключить агрессивную диффузную глиому взрослого типа (олигодендроглиому) и классифицировать эту опухоль как диффузную глиому детского типа (ДГ с альтерацией пути МАРК). В 3/68 (4 %) случаях обнаружение мутации BRAF/KIAA1549 в ткани опухоли позволило уточнить патоморфологический диагноз. В 2/3 случаях, обнаружение мутации BRAF/KIAA1549 в структуре патологических субстратов с микшированными микроскопическими признаками глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа, достоверно подтверждало их неопластическую сущность. С учетом обнаружения мутации и наличия специфических микроскопических и ИГХ признаков, субстраты были классифицированы как ганглиоглиомы 1 степени злокачественности с атипичным гистопатологическим фенотипом. В 1/3 случае отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции в опухоли, имевшей микроскопические признаки олигодендроглиомы и обнаружение мутации BRAF/KIAA1549 позволило верифицировать локальную внутримозговую форму ДЛГО.

В 26/68 (38 %) случаях, отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеций при обнаружении мутации BRAF V600E, вкупе с микроскопическими и ИГХ особенностями, позволило достоверно подтвердить 13 ганглиоглиом, 5 ДГ с альтерацией пути МАРК, 3 ПКА, 3 ПА и 2 ПНОНСЗМ. В 5/68 (7 %) случаях отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеций при обнаружении мутации BRAF/KIAA1549 в ткани опухоли, вкупе с микроскопическими и ИГХ особенностями, позволило достоверно подтвердить наличие ПА в 5 случаях.

Таким образом, проведение молекулярно-генетического тестирования позволило во всех 68 (100 %) случаях исключить агрессивные диффузные глиомы взрослого типа, в 8/68 (12 %) случаях уточнить заключительный диагноз и в 31/68 (45 %) случае подтвердить патоморфологический диагноз в основной группе пациентов согласно рекомендациям классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. На основании этих результатов было проведено окончательное распределение пациентов в основную группу и группу сравнения.

Наиболее значимым результатом применения методики интраоперационной маркировки и забора операционного материала, явилось выявление, классификация и интеграция в работу ганглиоглиомы 1 степени злокачественности с атипичным гистопатологическим фенотипом (Рисунок 12).

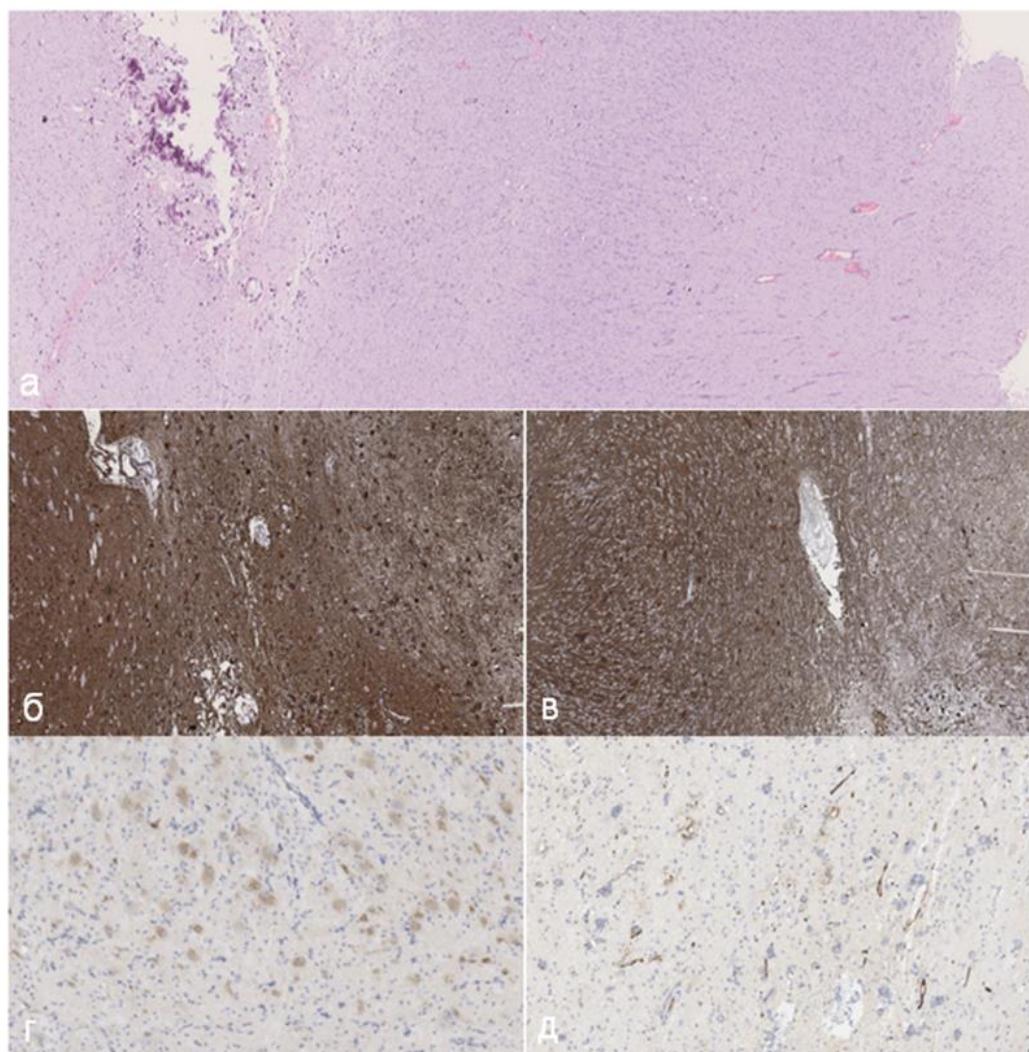


Рисунок 12 – Ганглиоглиома с атипичным гистопатологическим фенотипом Выраженное нарушение нормальной гистоархитектоники коры, с наличием в измененной коре и подлежащем белом веществе многочисленных баллонных клеток и единичных дисморфичных нейронов (высокоспецифичных для ФКД 2б типа) микшированных в хаотичном порядке с ганглиозными и ганглиозноподобными клетками и микрокальцинатами (а). При иммуногистохимическом исследовании определяется экспрессия баллонными клетками vimentin (б) и NF телами дисморфичных нейронов (в) характерных для ФКД 2б типа. Ганглиозные и ганглиозноподобные клетки экспрессируют chromogranin A (г). Экспрессия CD34 отростчатыми нейрональными клетками, характерный иммуногистохимический маркер ганглиоглиомы (д).

### **Выводы:**

1. Обнаруженные опухоли соответствовали новому подразделу классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года «глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли» в 100 % случаев. Глионейрональные опухоли верифицированы в 60 % случаев, глиомы в 40 % случаев и являлись структурной основой эпилепсии в 91 % и 82 % случаях, соответственно ( $p > 0.05$ ). Наиболее часто в основной группе пациентов встречалась височная локализация – 43 % ( $p = 0.95$ ), у пациентов группы сравнения лобная – 65 % ( $p = 0.97$ ).

2. Наиболее значимыми факторами, влияющими на возникновение эпилепсии в основной группе пациентов, являлись; наличие глионейрональной опухоли ( $p < 0.01$ ), локализация в височной доле ( $p < 0.1$ ), взаимодействие с кортикалной пластинкой ( $p < 0.001$ ) и наличие ассоциации опухоли с ФКД 3б типа ( $p < 0.01$ ).

3. Эпилептические приступы являлись основным клиническим симптомом в общей группе и отмечались в 90 % случаев. У пациентов с опухолями эпилептические приступы в 78 % случаев были дебютным симптомом и в 54 % случаях единственным клиническим проявлением. У пациентов с глиомами, достоверно чаще встречались общемозговые и очаговые изменения в неврологическом статусе ( $p = 0.21$ ), тогда как у пациентов глионейрональными опухолями и ФКД 2б типа, достоверно чаще наблюдалась задержка психоречевого развития ( $p = 0.01$ ).

4. Эффективность консервативной терапии в основной группе и группе сравнения на дистанции 12 месяцев предоперационного наблюдения составила 22 % и 28 % процентов соответственно. Благоприятные исходы хирургического лечения (Engel 1a) были достигнуты в 78 % случаев в основной группе и 79 % случаев в группе сравнения. Факторами, влияющими на благоприятный исход хирургического лечения, являлись минимальная длительность течения эпилепсии ( $r = 0,82$ ,  $T_{kp} = 11$ ), тотальная резекция эпилептогенного очага ( $r = 0,55$ ,  $T_{kp} = 0,12$ ) и ранний возраст дебюта эпилепсии ( $r = 0,53$ ,  $T_{kp} = 11$ ).

5. Разработанная модификация протокола рутинной МРТ в режиме реального времени, позволила выявить опухоль в 74 % (23/31) случаев, когда она была расценена как ФКД 2 типа по результатам рутинной МРТ с КУ. Диагностическая эффективность модификации в рамках выявления неопластического процесса составила: чувствительность (Se) – 74 %; специфичность (Sp) – 97 %; диагностическая точность (Ac) – 86 %.

6. Проведена унификация радиологической симиотики опухолей низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией, с выделением 3 типов

структурной архитектоники – «кистозно-узлового», «узлового» и «диспластического». Диспластический тип чаще встречается при глионейрональных опухолях – 75 % случаев. Наличие «трансмантийного» признака не может считаться специфическим радиологическим критерием ФКД 2б типа, так как он наблюдался в основной группе пациентов в 15 % случаев.

7. Разработанная методики забора и интраоперационной маркировки образцов патологической ткани, в 100 % случаев позволила выполнить патоморфологическое исследование операционного материала согласно рекомендациям классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Проведение молекулярно-генетического тестирование ( $n = 68$ ) позволило во всех 100 % случаях исключить агрессивные диффузные глиомы взрослого типа, в 12 % случаях уточнить диагноз и 45 % случаях подтвердить ранее поставленный патоморфологический диагноз.

### **Практические рекомендации:**

1. При обнаружении у пациентов детского возраста с эпилепсией структурного поражения, интерпретированного по данным МРТ как опухоль или ФКД, должна быть в обязательном порядке привлечена междисциплинарная группа специалистов в составе невролога, нейрофизиолога, рентгенолога и нейрохирурга. При конкордантности результатов ВЭМ, МРТ картины, семиологии приступов и возможности тотального удаления патологического очага, следует обязательно информировать родителей о важности проведения хирургического лечения в кратчайшие сроки для достижения оптимальных результатов.

2. При обнаружении на изображениях МРТ внутримозговых субстратов, имеющих радиологические признаки фокальной кортикальной дисплазии 2 типа, необходимо обязательное включение в протокол контрастного усиления и модификации протокола рутинной МРТ в режиме реального времени. Также, у пациентов с ранее выявленными ФКД 2 типа по данным рутинной МРТ, следует в обязательном порядке применять контрастное усиление и модификацию протокола рутинной МРТ при динамическом контроле.

3. На этапе анализа результатов комплексного предоперационного обследования и разработки стратегии хирургического лечения следует заранее определить возможность проведения забора и интраоперационной маркировки образцов для патоморфологического исследования. При невозможности проведения забора по разработанной методике, следует предоставить для патоморфологического исследования максимально возможный объем операционного материала, не подвергнутого кускованию и коагулации.

4. При проведении патоморфологического исследования, в обязательном порядке рекомендуется проведение иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования биоптатов. Наиболее важным представляется исключение наличия в патологической ткани мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделации с целью исключения агрессивных опухолей и определение возможного наличия мутаций BRAF V600E и BRAF/KIAA1549 с целью уточнения диагноза.

#### **Список публикаций по теме диссертации:**

1. **Халилов В.С.** Роль магнитно-резонансной визуализации в комплексном клинико-ЭЭГ-нейрорадиологическом обследовании при диагностике эпилептогенных опухолей головного мозга у детей. / В.С. Халилов, А.А. Холин, Н.А. Медведева и др.// **Неврологический журнал.** 2015; 20 (4): 36–45.
2. **Халилов В.С.** Лечение эpileпсии у детей с опухолями головного мозга. / А.А. Холин, В.С. Халилов, И.Г. Васильев и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2016. Т. 116. № 9-2. С. 37-43.
3. **Халилов В.С.** Особенности магнитно-резонансной картины некоторых эпилептогенных опухолей супратенториальной локализации у детей. / В.С. Халилов, А.А. Холин, Н.А. Медведева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2016. Т. 116. № 1. С. 56-63.
4. **Халилов В.С.** Применение низкоиндуктивной магнитно-резонансной томографии для визуализации структурных эпилептогенных поражений головного мозга у детей. / В.С. Халилов, А.А. Холин, Н.А. Медведева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2017. Т. 117. № 11. С. 84-90.
5. **Халилов В.С.** Особенности дифференциальной диагностики эпилептогенных аномалий развития головного мозга в условиях низкоиндуктивной магнитно-резонансной системы. / В.С. Халилов, А.А. Холин, Б.Р. Бакаева и др. // **Русский журнал детской неврологии.** 2018. Т. 13. № 4. С. 23-39.
6. **Халилов В.С.** Особенности нейрорадиологической картины ганглиоглиомы на примере 20 клинических случаев. / В.С. Халилов, А.А. Холин, Х.Ш. Газдиева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2020. Т. 120. № 11. С. 90-98.
7. **Халилов В.С.** Структурная основа эпилептогенеза у взрослого пациента: опыт комплексной диагностики. / В.С. Халилов, А.А. Холин, А.Н. Кисляков и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2021. Т. 121. № 6. С. 27-33.

8. **Халилов В.С.** Локальная внутримозговая форма диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли – новый представитель группы эпилептогенных новообразований? / В.С. Халилов, А.Н. Кисляков, А.А. Холин и др. // **Русский журнал детской неврологии.** 2024. Т. 19. № 2. С. 64-71.
9. **Халилов В.С.** Ангиоцентрическая глиома: клинико-патоморфологические и нейрорадиологические особенности редкой эпилептогенной опухоли (обзор литературы с описанием клинического случая). / В.С. Халилов, А.Н. Кисляков, О.А. Рылева и др. // **Русский журнал детской неврологии.** 2024. Т. 19. № 3. С. 51-59.
10. **Халилов В.С.** Дифференциальная диагностика эпилептогенных субстратов неясной этиологии с помощью модификации протокола стандартной МРТ. / В.С. Халилов, А.Н. Кисляков, Н.А. Медведева и др. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2024. Т. 124. № 5. С. 83-91.
11. **Халилов В.С.** Ганглиоглиома с атипичным гистопатологическим фенотипом или новая сущность группы эпилептогенных новообразований? / В.С. Халилов, А.Н. Кисляков, А.А. Кузнецова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2024. Т. 124. № 10. С. 67-73.
12. **Халилов В.С.** Атипичное клиническое проявление дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли. / В.С. Халилов, А.Н. Кисляков, Н.А. Медведева и др. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** 2024;18(3):109—115.
13. **Халилов В.С.** Атипичные результаты МР-перфузии при диагностике опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией. / Медведева Н.А., Халилов В.С., Кисляков А.Н., и др. // **REJR** 2022; 12(3):94-108.
14. **Халилов В.С.** Случай обнаружения патогномоничной МР-картины комплекса туберозного склероза центральной нервной системы у пациента без выявленных мутаций в специфических генах. // Медведева Н.А., Халилов В.С., Кисляков А.Н., и др. // **REJR.** 2023; 13 (1):78-86.
15. **Халилов В.С.** Дифференциальный диагноз эпилептогенных супратенториальных опухолей головного мозга у детей. / Халилов В.С., Холин А.А., Медведева Н.А., и др. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии** 2015; 60 (5): 103-112.

**Список сокращений:**

- ДА – диффузная астроцитома
- АГ – ангиоцентрическая глиома
- ПНОНСЗМ – полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности
- ДГ – диффузная глиома
- ПА – пилоцитарная астроцитома
- ПКА – плеоморфная ксантоастроцитома
- ДИГ – десмопластическая инфантильная ганглиоглиома
- ДИА – десмопластическая инфантильная астроцитома
- ДНЭО – дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль
- ДГО БДУ – диффузная глионейрональная опухоль без дальнейшего уточнения
- ДЛГО – диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль
- ФКД – фокальная кортикальная дисплазия
- ПСП – противосудорожные препараты
- ПСТ – противосудорожная терапия
- ЭКоГ – электрокортикография
- ВЭМ – видео-электроэнцефалографический мониторинг
- ILAE – International League Against Epilepsy (англ.) – международная лига по борьбе с эpileпсией
- LEAT – Low-grade epilepsy-associated tumors (англ.) – опухоли низкой степени злокачественности ассоциированные с эpileпсией
- FLAIR – fluid attenuation inversion recovery (англ.) – импульсная последовательность с подавлением сигнала от свободной жидкости
- SWI – Susceptibility Weighted Imaging (англ.) – импульсная последовательность с переносом намагниченности
- ASL – Arterial Spin Labeling (англ.) – метод бесконтрастной МР-перфузии
- DSC – Dynamic Susceptibility Contrast (англ.) – метод контрастной МР-перфузии
- DTI – Diffusion tensor imaging (англ.) – МР-трактография