

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Халилов Варис Садрутдинович

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

3.1.24 - Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор А.А. Холин

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Современный взгляд на структурную эпилепсию, ассоциированную с опухолью головного мозга низкой степени злокачественности у детей.....	15
1.2. Данные об эпидемиологии, этиологии и патогенезе структурной эпилепсии при опухолях головного мозга	18
1.3. Современная классификация опухолей ЦНС, основные нововведения, коснувшиеся опухолей головного мозга низкой степени злокачественности	20
1.4. Этиологические факторы развития эпилепсии при опухолях головного мозга.....	36
1.5. Методы диагностики опухолей головного мозга низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией	44
1.5.1. Клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование	45
1.5.2. Электро-нейрофизиологические методы диагностики.....	47
1.5.3. Лучевые методы диагностики	54
1.5.4. Патоморфологическая и молекулярно-генетическая диагностика	60
1.6. Современные принципы лечения опухолей головного мозга ассоциированных с долгосрочной эпилепсией у детей	62
1.6.1. Консервативная терапия структурной эпилепсии.....	62
1.6.2. Хирургическое лечение структурной эпилепсии.....	66
1.6.3. Адъювантная терапия при опухолях низкой степени злокачественности	71
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	73
2.1. Общая характеристика обследованной группы пациентов.....	73
2.2. Методика и методы комплексного междисциплинарного и клинико-инструментального обследования пациентов.....	76
2.2.1. Клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование	78

2.2.2. Электрофизиологические методы обследования	79
2.2.3. Алгоритм комплексного радиологического обследования и методы лучевой диагностики	83
2.2.4. Междисциплинарное обсуждение результатов предоперационного обследования и тактики лечения пациентов.....	86
2.2.5. Хирургическое лечение.....	87
2.2.6. Методика забора и интраоперационной маркировки образцов патологической ткани для патоморфологического исследования	88
2.2.7. Постоперационный контроль	91
2.2.8. Адьювантная терапия.....	91
2.2.9. Методы статистической обработки результатов исследования	92
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА	94
3.1. Патоморфологические диагнозы и локализация в общей группе пациентов	94
3.2. Особенности локализации опухолей низкой степени злокачественности и ФКД 2б типа	107
3.3. Клиническая симптоматика при опухолях низкой степени злокачественности и ФКД 2б типа.....	113
3.4. Заключение	121
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ	126
4.1. Результаты консервативной противосудорожной терапии в общей группе пациентов	126
4.2. Результаты хирургического лечения эпилепсии в общей группе пациентов	143
4.3. Заключение	168
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ.....	174

5.1. Лучевая диагностика опухолей низкой степени злокачественности в общей группе пациентов	174
5.2. МРТ семиотика опухолей низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией.....	191
5.3. Методика забора и интраоперационной маркировки материала для патоморфологического и молекулярно-генетического тестирования	198
5.4. Заключение	213
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	217
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	244
ВЫВОДЫ	251
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	253
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	254
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	256
ПРИЛОЖЕНИЕ А Подраздел «Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли» классификации опухолей ЦНС 2021 года.....	294
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Классификация эпилептических приступов ILAE (Международная лига по борьбе с эпилепсией) 2017 года.....	296
ПРИЛОЖЕНИЕ В Исходы хирургического лечения эпилепсии по шкале Engel	297

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нейроэпителиальные опухоли низкой степени злокачественности, ассоциированные с долгосрочной эпилепсией (LEAT), являются вторым по распространенности патоморфологическим диагнозом после нарушений кортикального развития (НКР) у пациентов детского возраста прошедших процедуру хирургического лечения эпилепсии [114, 159, 260]. Несмотря на значительный прогресс лучевой и патоморфологической диагностики, обусловленный появлением новейших сверхвысокопольных МР-сканнеров, программного обеспечения, внедрением молекулярно-генетического тестирования, проблема достоверной верификации этих опухолей представляется актуальной и в настоящее время [150, 277].

С учетом того, что нейроэпителиальные опухоли низкой степени злокачественности имеют минимальную вероятность злокачественной трансформации, благоприятный прогноз при хирургическом лечении с высокими показателями выживаемости, на первый план при решении вопроса о стратегии оперативного вмешательства выходит избавление пациента от эпилептических приступов [9, 38].

В этом случае значительно возрастает роль лучевой и патоморфологической диагностики, основными задачами которых являются, раннее выявление опухоли, определение ее патоморфологической принадлежности 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 [9].

Несмотря на хорошо узнаваемые радиологические признаки объемного процесса 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 [37, 136, 224, 289]. 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 [2, 10, 146]. 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 адъювантной терапии после операции, которая может повлиять на исход эпилепсии. Вместе с тем, интерпретация опухоли в рамках группы LEAT, при наличии у нее потенциала к злокачественной трансформации несет очевидную угрозу для пациента [9, 18, 150, 224].

Несмотря на введение молекулярно-генетического тестирования при постановке диагноза опухоли, до настоящего времени существуют сложности патоморфологической интерпретации нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности [114, 277, 294]. Как правило, это происходит из-за схожих гистопатологических и пересекающихся генетических характеристик большинства опухолей LEAT, ошибок при интраоперационном заборе образцов, недостаточного количества или загрязнения операционного материала, предоставляемого для патоморфологического и молекулярно-генетического исследования [150, 159, 260, 277]. В настоящее время в мировой практике не существует согласованных методов забора операционного материала при проведении хирургических резекции опухолей, ассоциированных с эпилепсией, как и не предложено общих принципов визуализации при обнаружении эпилептогенного субстрата неясной этиологии у пациентов детского возраста [2, 18].

В этой связи оптимизация междисциплинарного взаимодействия специалистов лучевой диагностики, нейрохирургов, нейрофизиологов и патоморфологов, выработка стандартов радиологического обследования при обнаружении эпилеп-

тогенных 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 и выведение забора операционного материала на качественно новый уровень, 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:

1. Изучить патоморфологические диагнозы, частоту встречаемости, эпилептогенность и особенности локализации опухолей головного мозга в исследуемой группе пациентов.
2. Определить факторы влияющие на возникновение эпилепсии при опухолях в исследуемой группе пациентов.
3. Изучить особенности клинической картины при опухолях низкой степени злокачественности головного ассоциированных с долгосрочной эпилепсией.
4. Оценить эффективность консервативной терапии и результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с опухолями головного мозга низкой степени злокачественности.
5. Разработать модификацию протокола сканирования рутинной МРТ для выявления неоплазмы в структуре эпилептогенных субстратов неясной этиологии.

6. Уточнить особенности МР-семиотики опухолей низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией.

7. 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 «ганглиоглиома 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 мето-

дика 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 – узловый, 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, примени-

ем 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 дооперационных и интраоперационных факторов, влияющих на благоприятный исход хирургического лечения, проводился с применением критериев χ^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 имени Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 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, нейропсихологических, электрофизиологических и лучевых методов обследования 146 пациентов детского возраста с опухлями 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 низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией у детей.

Апробация работы

Материалы и положения диссертации доложены на 2nd International Conference Spine and Spinal disorders and 6th International Conference Neurology and neuromuscular diseases (July 24–26, 2017 Rome, Italy), на 32nd International Epilepsy Congress (ILAE) (Barcelona, Spain 2nd-6th September 2017), на IV Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, 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 «Ра-

диология – 2023» 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

Данная научная работа выполнена автором самостоятельно. Автором определена тактика научного исследования, разработаны дизайн исследования, 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 методики забора и интраоперационной маркировки образцов патологического материала, сравнение предоперационных результатов лучевой диагностики и патоморфологического исследования. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка результатов, полученных при выполнении настоящей работы. Автором лично 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 забо-

леваниях 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 была опубликована 15 печатных работ, в том числе 15 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ. В публикациях освещены проблемы диагностики и лечения опухолей, различных мальформаций ассоциированных с эпилепсией, тяжелых эпилептических энцефалопатий.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современный взгляд на структурную эпилепсию, ассоциированную с опухолями головного мозга низкой степени злокачественности у детей

В 2014 году международной противоэпилептической лигой (International League Against Epilepsy – ILAE), было дано определение эпилепсии, которая трактовалась как заболевание головного мозга, соответствующее любому из следующих состояний: два и более неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступа с интервалом более суток; один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива (равному или более 60 %) после двух неспровоцированных эпилептических приступов в последующие 10 лет; подтвержденный диагноз эпилептического синдрома [161]. На настоящий момент, после обновления классификации в 2017 г., эпилепсию по этиологии можно разделить на структурные, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные, и формы неизвестной причины. Структурная эпилепсия обусловлена тем, что в ткани головного мозга, присутствует субстрат, который является основой эпилептогенеза.

С внедрением в общую практику высокопольных МР-томографов и новейших нейрофизиологических методов, существенно возрос процент хирургического лечения структурной эпилепсии. В подавляющем большинстве случаев причиной эпилептической хирургии являются склероз гиппокампа (СГ), который является наиболее распространённым среди взрослых пациентов, фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) и особая группа опухолей, которые преобладают у пациентов детского возраста [260]. В 2017 году I. Blumcke с соавторами, представили результаты работы, в которой изучили более девяти с половиной тысяч образцов резецированной ткани головного мозга детей и взрослых, прооперированных по поводу структурной эпилепсии, из 36 медицинских учреждений различных

стран за период с 1990–2014 гг. Надо отметить, что при обобщении результатов, в обеих группах, где взрослые значительно преобладали над детьми (6900 против 2623 соответственно), опухоли низкой степени злокачественности занимали третье место, пропустив вперед лишь СГ и ФКД [159]. В настоящее время образования, ассоциирующиеся с эпилепсией, входят в подраздел последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ «глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли» и соответствуют 1 либо 2 степени злокачественности [184, 260].

Структурная эпилепсия является дебютным, основным, а в некоторых случаях, и единственным клиническим проявлением этих опухолей, и как правило приводит к хирургическому лечению, даже несмотря на отсутствие прогрессии [21, 39]. При этом их потенциал к развитию эпилептических приступов настолько преобладает над иными клиническими проявлениями, что в 2003 году С. Luukken, с соавторами, объединили их в неофициальную группу опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией (в мировой литературе Long-term Epilepsy Associated Tumors/Low-grade Epilepsy Associated Tumors – LEAT) [260, 303]. Более того, для дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли (ДНЭО) и ганглиоглиомы, специалисты стали применять термин «эпилептома», который полностью отображает их специфическое клиническое и биологическое поведение [159, 173]. Они как правило индуцируют фокальные, трудно поддающиеся консервативной терапии приступы, феноменология которых обладает широким полиморфизмом и нередко указывает на локализацию опухоли [17, 39, 143].

Механизмы эпилептогенеза при опухолях на настоящий момент не до конца не изучены, и причина превращения нормального мозга в эпилептизированный, склонный к рецидивирующим приступам, все еще ждет разъяснения [277]. Были предложены две основные гипотезы; «тумороцентрическая» и «эпилептоцентрическая», где первая утверждала о прямом участии опухолевой ткани в развитии эпилепсии, тогда как вторая делала ответственной за это, перитуморальную инфильтрированную кору [39, 277]. А после опубликования последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года, широко обсуждается влияние наличия

определенных молекулярно-генетических aberrаций на развитие эпилепсии [184]. Хорошо известно, что риск развития эпилепсии наиболее высок в детском, подростковом и юношеском возрасте. Возможно, это связано с предрасположенностью функционально незрелого мозга к приступам за счет повышенной возбудимости и реакции на провоцирующие факторы (гипертермия, вакцинация и т.д.) [15, 57, 124]. А когда структурной основой эпилептогенеза являются внутримозговые новообразования, которые сами по себе сложные и тяжело поддающиеся терапии нозологические единицы, присоединение приступов и других клинических проявлений эпилепсии, значительно снижает качество жизни таких пациентов [17, 124].

Течение эпилепсии и развитие неопластического процесса у детей имеют существенные различия по сравнению со взрослыми пациентами. Контроль и лечение опухолей у пациентов детского возраста осложняется общей незрелостью организма ребенка, необычными реакциями на противосудорожные препараты (ПСП), побочными эффектами от взаимодействия с препаратами, применяемыми при адъювантной терапии и последствиями лучевой терапии [17, 225]. Однако, есть и другое мнение, что в результате общих патогенетических механизмов этих заболеваний, противоопухолевая терапия может способствовать контролю над приступами, а ПСП могут оказывать благотворное воздействие на опухоли, при определенных условиях. Однако, надо заметить, что данное предположение актуально только в случае с глиальными опухолями [160]. Учитывая все вышеперечисленное, наблюдением и лечением таких пациентов должна заниматься междисциплинарная группа специалистов. И основной их задачей является адаптация противосудорожной терапии к индивидуальным особенностям пациента с целью ограничения возможных побочных эффектов, нежелательных лекарственных взаимодействий и получения адекватного терапевтического эффекта [156].

Помимо этого, эпилепсии, индуцированные склерозом гиппокампа, ФКД или опухолями низкой степени злокачественности, заслуживают отдельного внимания ввиду их возможного потенциала к излечению с помощью процедуры эпилептической хирургии [9, 22, 161]. Влияние радикальности удаления опухоли и

необходимости резекции перитуморальной ткани на контроль приступов до настоящего времени требуют уточнения. Вместе с тем, опухоль и зона эпилептогенеза (ЗЭ) могут затрагивать функционально значимые зоны коры, при которых тотальность резекции может сопровождаться выраженным неврологическим дефицитом. Но в целом максимально радикальное или тотальное удаление опухоли и ЭЗ, показало себя эффективным в избавлении от эпилептических приступов [34, 39, 131]. Тем не менее, такая стратегия ведения пациента, которая подразумевает под собой исключительно хирургическое лечение, не является безоговорочной и должна решаться в каждом случае индивидуально. Предложение о хирургическом лечении молодого пациента с динамически стабильным эпилептогенным субстратом, в случае контроля консервативной терапией, может вызывать серьезную озабоченность у родителей. Это требует адекватной оценки лечащими специалистами связанных с операцией рисков, коллегиального решения и информированного согласия родителей/опекунов и самого пациента при дееспособности [277].

1.2. Данные об эпидемиологии, этиологии и патогенезе структурной эпилепсии при опухолях головного мозга

В настоящее время в мире насчитывается более 70 миллионов пациентов с эпилепсией, и ее распространенность обычно достигает максимума среди лиц в возрасте от 1 года до 50 лет [149]. На западе, в странах с развитой экономикой, социальной инфраструктурой и промышленностью, число вновь выявленных случаев заболевания эпилепсией в год, приблизительно составляет 33,3–82 случая на 100 000 человек. Тогда как, в отдельных, развивающихся странах и странах третьего мира регистрируется до 187 случаев на 100 тысяч [26, 248, 282].

Так по данным норвежских исследователей, заболеваемость эпилепсией у детей в их регионе составляет около 144 человек на 100 000 населения, для младенцев в возрасте менее одного года и 58 / 100 000 соответственно, для детей

в возрасте от 1 до 10 лет. При этом, общая заболеваемость эпилепсией достигает 0,66 % у детей в возрасте 10 лет [163].

По данным анализа литературы, пик приходится на детей младше 15 лет, приблизительно 50,14 на 100 000 вновь выявленных случаев в год, как и в норвежском исследовании, пациенты до года лидируют с частотой 92,8 на 100 000 вновь выявленных случаев за год [26, 247]. Таким образом, максимальная заболеваемость эпилепсией встречается в возрасте до 1 года, и сохраняется на данном уровне до 12 лет, а вот уже у подростков в возрасте от 12 до 17 лет, она снижается более чем вдвое [248, 282].

Примерно у половины пациентов дебют заболевания приходится на возраст до 5 лет, в то время как у 75 % больных приступы появляются до достижения ими двадцатилетнего возраста [26]. Опухоли головного мозга являются вторым по распространенности онкологическим заболеванием у детей, после болезней кроветворной системы, и основной причиной смерти от онкологии в этом возрасте [12, 39, 142, 235]. При уровне заболеваемости онкологией в 25–35 случаев на 1 000 000 человек, первичные опухоли головного мозга составляют примерно 15–20 % всех детских новообразований [73, 171, 263, 308]. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется 1,4 случая на 100 000 детей в возрасте до 16 лет, или около 450 вновь выявленных опухолей [13].

Новообразования глиального ряда, являются наиболее часто встречаемым гистологическим типом неоплазии вне зависимости от возраста пациента и составляют примерно 30–40 % опухолей головного мозга у детей [263].

По данным анализа литературы опухоли вызывают от 10 до 15 % всех случаев структурной эпилепсии у взрослых и от 2 до 6 % у пациентов детского возраста [65, 69, 159, 277]. Нечастая встречаемость опухолей головного мозга как структурной основы эпилептогенеза у детей в сравнении с взрослыми, вероятно объясняется тем, что до 70 % интракраниальных новообразований у них локализуются под мозжечковым наметом [7].

Несмотря на то, что опухоли головного мозга, ассоциированные с эпилепсией, как правило низкой степени злокачественности и не имеют высокой леталь-

ности, приступы могут наблюдаться у детей с интракраниальным новообразованием всех гистологических подтипов и любой степенью анаплазии [34, 142, 164]. Если сравнивать работы посвященные эпилепсии при опухолях, выполненные в разные годы, то отчетливо прослеживается явное преобладание нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности над опухолями других гистологических подтипов и с иной степенью малигнизации (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Патоморфологическая принадлежность опухолей головного мозга ассоциированных с эпилепсией по данным литературы

Гистологический тип опухоли	Morris H.H., с соавт. 1993 [74]	Luyken C., с соавт. 2003 [303]	Ullrich N.J., с соавт. 2015 [164]	Slegers R.J & Blumcke I. 2020 [277]
Глиомы 1–2 степени злокачественности	21	88	110	272
Нейроглиальные опухоли	17	115	21	1286
Глиомы 3–4 степени злокачественности	–	4	7	43
Опухоли иной гистологической принадлежности	1	–	160	79
Всего	39	207	298	1680

Также, есть любопытные данные группы шведских исследователей, о том, что глионейрональные опухоли, ассоциированные с эпилепсией, могут встречаться чаще, чем сообщалось ранее в литературе, составляя до 13,5 % всех опухолей ЦНС у детей [121].

1.3. Современная классификация опухолей ЦНС, основные нововведения, коснувшиеся опухолей головного мозга низкой степени злокачественности

При сравнительном анализе классификаций ВОЗ от 2016 и 2021 гг., обращает на себя внимание, что наиболее значительные изменения претерпели нейроэпителиальные опухоли. Помимо появления нового раздела «глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли», пересмотру подверглись принципы

оценки градации злокачественности, основанные на внедрении в диагноз молекулярно-генетических aberrаций [19, 293] (Приложение А).

В отдельную группу выделены диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского типа, куда были включены недавно выявленные полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодых (ПНОНСЗМ) и ангиоцентрическая глиома (АГ), которая была переведена из подраздела «другие нейроэпителиальные опухоли» [236, 241, 293].

Формально, в пятое издание классификации не входят композитные нейроэпителиальные опухоли, которые имеют в своем составе смешанные морфологические признаки нескольких патоморфологических единиц. Однако они описаны в многих публикациях и имеют право на существование [21, 181, 242].

Хорошо известно, что наиболее эпилептогенными считаются глионейрональные опухоли и глиомы низкой степени злокачественности детского типа [29, 39, 142, 260, 277].

Толстых Н.В., с соавторами приводят данные, что эпилепсия развивается более чем у 95 % пациентов с глионейрональными опухолями и у 75 % пациентов с диффузными глиомами низкой степени злокачественности [35]. Эти данные коррелируют с результатами, полученными другими исследователями [39, 156].

В 2003 году опухоли, имеющие основным своим клиническим проявлением, долгосрочную фармакорезистентную эпилепсию и связанные с этим когнитивные нарушения, были выделены в отдельную группу LEAT [303]. Эта группа на протяжении 20 лет подвергалась периодической ревизии, и на настоящий момент, включает в себя глионейрональные опухоли и диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского типа.

В последнее время термин LEAT поставлен под сомнение. И действительно, современной концепцией хирургического лечения этих опухолей является как можно более раннее оперативное вмешательство, которое иногда проводится даже после единственного эпилептического приступа. Это делает термин «долгосрочная» эпилепсия («long-term epilepsy») неактуальным, поэтому все большую популярность приобретает название «нейроэпителиальные опухоли низкой степе-

ни злокачественности, ассоциированные с эпилепсией», без изменения аббревиатуры LEAT (Low-grade Epilepsy Associated Tumors – LEAT) [114]. Однако, с учетом настоящих реалий, большая часть опухолей не диагностируется в первые месяцы и даже годы после возникновения приступов, поэтому окончательно вывести из употребления термин «долгосрочная» эпилепсия, преждевременно.

В настоящее время нет единого мнения о составе группы опухолей LEAT, и в различных источниках в нее могут быть включены плеоморфные ксантоастроцитомы, диффузные глиомы детского типа с альтерацией МАРК, диффузные астроцитомы, олигодендроглиомы и недавно обнаруженные новые патоморфологические единицы ПНОНСЗМ и мультинодулярная вакуолизирующая нейрональная опухоль (МВНТ) [81, 184, 236, 244, 260, 293].

В настоящее время, наиболее актуальный спектр традиционных участников группы LEAT включает в себя ганглиоглиому, ДНЭО, папиллярную глионейрональную опухоль, МВНТ, диффузную астроцитому с альтерацией путей MYB/MYBL1, ангиоцентрическую глиому (АГ), ПНОНСЗМ и пилоцитарную астроцитому (ПА) [277, 293]. Под вопросом включения в группу, находятся диффузная глиома с альтерацией пути МАРК (ДГ с альтерацией пути МАРК) и диффузная глионейрональная опухоль без дальнейшего уточнения (ДГО БДУ), которая получила временную прописку в классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года [184, 186].

При анализе литературы на настоящий момент, образования, представленные выше, постепенно рассматриваются как традиционные члены группы LEAT [128, 187, 277]. Тем не менее, до сих пор существует дискуссия по поводу актуальности включения или исключения из группы плеоморфной ксантоастроцитомы (ПКА), папиллярной глионейрональной опухоли и других опухолей низкой степени злокачественности [18, 233, 277, 305].

Наиболее часто встречающимися опухолями в практике специалистов, занимающихся диагностикой и лечением структурной эпилепсии у детей и молодых пациентов, являются ганглиоглиомы и ДНЭО [21, 88, 150, 277]. Так, ганглиоглиомы и ДНЭО составляют до 70 % из 1680 опухолей, собранных в большой серии из 6747 пациентов в немецком справочном центре невропатологии и хирур-

гии эпилепсии, прошедших процедуру эпилептической хирургии [277]. В ряде других публикаций, посвященных эпилептогенным опухолям, также было отмечено существенное, количественное преобладание ганглиоглиом и ДНЭО, над другими доброкачественными новообразованиями у детей и молодых пациентов. Например, в некоторых работах, посвященных анализу литературы, авторы указывают на то, что ганглиоглиомы составляют до 50–60 % всех опухолей головного мозга у больных эпилепсией [159, 260, 292]. Несмотря на то, что эти опухоли встречаются чаще и хорошо изучены, дифференцировка ганглиоглиомы и ДНЭО может иметь определенные трудности в некоторых случаях, даже с учетом молекулярно-генетического тестирования [242, 257]. Таким образом, на настоящий момент они, как и другие опухоли из группы LEAT, все еще недостаточно хорошо изучены так как довольно редко встречаются в практике [184, 185].

Ганглиоглиома это глиейрональная опухоль, впервые описанная в 1926, которая соответствует 1 степени злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ (CNS WHO grade I) [181, 203]. Она не имеет двух клеточных компонента, один с нейрональной дифференцировкой диспластичных ганглиозных клеток и/или дисморфичных нейронов и второй составленный из неопластических глиальных элементов [21].

Классическая ганглиоглиома – это опухоль низкой степени злокачественности, несмотря на это, приблизительно в 3 % случаев она может трансформироваться в агрессивную анапластическую форму, соответствующую 3 степени злокачественности за счет малигнизации глиального компонента [21, 211, 277].

При изучении молекулярно-генетических особенностей, в различных публикациях прослеживается связь ганглиоглиомы и мутации BRAFV600F, при этом процент обнаружения ее в резецированных образцах существенно варьирует от 18 до 56 % [43, 63, 65, 184, 203, 316]. Есть мнение, что обнаружение мутации может влиять на некоторые клинико-патологические особенности, такие как, начало приступа, прогрессирование опухолевого процесса и исход эпилепсии. Например, Dahiya S, с соавторами в 2013 году [65] и Chen, X., с соавторами в 2017 году [62], обнаружили, что с мутацией BRAFV600E, была связана худшая выживаемость в

группах пациентов с ганглиоглиомами. Кроме того, Prabowo, A. S., с соавторами в 2015 году [175] исследовали группу пациентов с глионейрональными опухолями и наличием в них мутации BRAFV600E. Экспрессия BRAFV600E была выявлена в 38 из 93 (40,8 %) ганглиоглиом и в 23 случаях из 77 ДНЭО, что составило 29,8 %, и ее наличие было связано с худшим постоперационным контролем эпилепсии. Есть данные, что наличие этой мутации может быть ответственной и за развитие эпилепсии, и иметь связь с прогрессией неопластической ткани. В одной из публикаций приводятся данные об обнаружении случаев экспрессии BRAF глиальными клетками, говорящие о том, что клетки, несущие эту мутацию, остаются способными дифференцироваться как в нейрональные, так и в глиальные компоненты ганглиоглиомы [207]. Koh NY., с соавторами в 2018 году провели экспериментальное исследование на животных [60]. Они интегрировали мутацию BRAF V600E в развивающийся мозг мышей для изучения ее клеточного происхождения и функциональных последствий во время роста опухоли. Когда мутация была интегрирована в кластеры нейрональных клеток, у 90 % мышей через месяц после рождения развились спонтанные эпилептические приступы (частотой до 5 раз в день). А при интеграции BRAF V600E в линию глиальных клеток, был отмечен эффект прогрессирования опухоли [60].

Стоит также заметить, что мутация BRAF V600E чаще встречается при плеоморфной ксантоастроцитоме, а при ганглиоглиоме описано много других генетических мутаций, среди которых наиболее заметными были изменения сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAP-киназы). Так, в одном исследовании у 40 пациентов с ганглиоглиомами, были обнаружено множество генетических мутаций в различных процентных соотношениях; RAF1 (3 %), KRAS (5 %), NF1 (3 %), FGFR1 (5 %), FGFR2 (8 %), ABL2 (3 %), CDKN2A (8 %) и PTEN (3 %) [203]. Что, вероятно, обусловлено микшированной морфологией некоторых опухолей группы LEAT, затрудняющей применение молекулярно-генетического подхода для их классификации [277]. Несмотря на это, возможность фармакологического устранения мутации BRAF V600E ингибиторами киназы следующего поколения, открывает широкое поле для применения таргетной

терапии при ганглиоглиомах, которые трудно поддаются хирургическому лечению [277, 319]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования возможной роли мутаций BRAFV600E в биологической активности опухоли, феноменологии приступов и исходе эпилепсии после проведения процедуры эпилептической хирургии либо адъювантного лечения [61, 277].

В классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года есть любопытное дополнение при проведении дифференциального диагноза. В некоторых случаях требуется исключение ФКД II типа, что до настоящего времени было легко возможно с помощью обнаружения изменений в пути PI3K–АКТ/MTOR, высокоспецифичных для дисплазии [293]. Однако, в 2023 году были получены результаты ретроспективного анализа более 70 ганглиоглиом, в результате которого выявились случаи экспрессии этой мутации клетками опухоли. И ее наличие было связано с более худшим прогнозом исхода приступов, несмотря на степень радикальности резекции опухоли и эпилептогенного очага. Помимо этого, была сделана заявка на новую (третью) форму ганглиоглиомы, которая может характеризоваться; субарахноидальным ростом двухфазных глионейронных клеток, сложными вариантами соматических генов головного мозга в путях саркомы крысы, митоген-активируемой протеинкиназы (RAS-/MAP-киназы) и фосфоинозитид-3-киназы, протеинкиназы B, мишени рапамицина у млекопитающих (PIK3-AKT/mTOR), преимущественной локализацией в височной доле и неблагоприятным постоперационным исходом (т.е. возникновение судорог при динамическом наблюдении) несмотря на тотальность резекции [147].

ДНЭО впервые описана в 1988 году. Как правило она не сопряжена с наличием неврологического дефицита или общемозговой симптоматики, редко упоминается об ее малигнизации, однако является одной из наиболее частых причин проведения процедуры эпилептической хирургии. На настоящий момент имеет три морфологические формы простую, комплексную, неспецифическую (диффузную), и имеет первую 1 злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ [109, 224, 284, 288].

Простая форма ДНЭО представлена специфическими глионейрональными элементами (СГЭ), которые сформированы колоннами и тяжами, соседствующими с олигодендритоподобными клетками. Комплексная форма совмещает в себе СГЭ и глиальную порцию клеток в виде узлового или диффузного компонента. Глиальная порция комплексной формы ДНЭО в ряде случаев может имитировать структуру диффузных и отграниченных глиом низкой степени злокачественности [21, 284]. Для достоверной верификации данной формы требуется молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутаций в изоцитратдегидрогеназе (IDH1/IDH2), BRAF V600E, полной делеции короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 19 (1p/19q – коделеция) и FGFR1, в сочетании с результатами лучевой диагностики [21, 284].

При неспецифической или диффузной форме, СГЭ не определяются во всем объеме исследуемого материала. Она характеризуется слабой демаркацией и диффузностью кортикального поражения с размытыми нормальными анатомическими ориентирами. Глиальные компоненты, наблюдаемые при неспецифической ДНЭО, аналогичны тем, которые наблюдаются в глиальных узелках сложных форм, или напоминают диффузные компоненты, классической (простой) формы [284, 305]. И уже, в свою очередь, формулировка окончательного диагноза неспецифической ДНЭО возможна только при достоверном исключении других опухолей, прежде всего, диффузных глиом, как раз-таки с помощью цитогенетических и молекулярно-генетических методов [21, 98].

О том, что в клетках ДНЭО может быть обнаружен ген FGFR1 впервые сообщили Zhang, J., с соавторами в 2013 году [316]. Более поздние исследования также выявили наличие генетической аберрации FGFR1 в ДНЭО, так по данным Qaddoumi, I., с соавторами в 2016 году [148], у 18 из 22 пациентов, что составило 82 % от общего числа. Rivera, B., с соавторами [151], также в 2016 году, подтвердили вышеуказанные результаты и продемонстрировали наличие FGFR1 в 25 из 43 ДНЭО.

Slegers R.J., Blumcke I. [277], суммируя данные анализа литературы, отмечают, что изменения FGFR1 имеют приблизительную распространенность при

ДНЭО – 58–82 %. Однако, надо заметить, что изменения FGFR1, также могут встречаться в различных пропорциях у других нейроэпителиальных опухолей, таких как ганглиоглиомы, отграниченные и диффузные астроцитомы, и олигодендроглиомы [88, 148, 316].

В некоторых публикациях были представлены данные об обнаружении мутации BRAF V600E в ДНЭО [64, 284]. Была отмечена любопытная деталь, что по видимому, частота обнаружения мутации BRAF V600E в ДНЭО коррелировала с расположением опухоли и чаще встречалась при поражении височной доли. Помимо этого, было отмечено, что она была более распространена в классической форме, чем в неспецифической [284].

В литературе есть упоминания об отдельных случаях малигнизации ДНЭО, которая подтверждалась повышенным митозом, не характерным для низкой степени злокачественности. При том, что случаев рецидива или продолженного роста остаточной опухоли, встречается еще меньше, описан случай трансформации в глиобластому после 5 лет постоперационного наблюдения [21, 255, 288].

Пилоцитарная астроцитома была впервые описана в 1931 году Харви Кушингом и представляет собой отграниченную, медленно растущую астроцитарную опухоль, соответствующую первой степени злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ. В классификации 2021 года, ПА была отнесена в подраздел «отграниченные астроцитарные глиомы у детей» [293]. Она может встречаться на всем протяжении нейроаксиса, но излюбленным местом локализации считаются инфратенториальные структуры [52, 305].

Микроскопически ПА демонстрирует низкую глиальную пролиферацию с обширным фибриллярным матриксом, мелкими клетками без атипии, обширными кальцификатами и пилоидными участками, состоящими из биполярных веретенообразных клеток и волокон Розенталя [52, 193]. Почти все ПА относятся к первой степени злокачественности. Существует редкая форма «пиломиксоидная астроцитома», встречающаяся преимущественно в гипоталамо-хиазматической области у детей в возрасте до года, которой была присвоена 2 степень по классификации опухолей ЦНС ВОЗ.

Как показывает анализ литературы, ПА составляют примерно 5,1 % от всех глиом, обнаруживаемых у пациентов раннего детского возраста и подростков [83]. При этом, надо заметить, что до 75 % обнаруживаются в первые два десятилетия жизни и на их долю приходится до 15 % всех первичных опухолей головного мозга в этом возрасте [226, 238].

Одним из основных клинических проявлений супратенториальных ПА, наряду с общемозговой симптоматикой, неврологическим дефицитом и ликвородинамическими нарушениями, являются эпилептические приступы, нередко переходящие в хроническую эпилепсию [83, 193, 286, 305]. Несмотря на то, что инфратенториальная локализация опухоли у пациентов детского возраста встречается чаще (до 62 %), при расположении в больших полушариях, отмечается частое вовлечение височной доли [52]. Исходя из вышеперечисленных особенностей, многие авторы относят полушарные ПА к группе опухолей LEAT [184, 277, 305].

В некоторых случаях ПА может не иметь типичного для нее двухфазного состава. В таких случаях преобладают олигодендроглиальные или астроцитарные клетки без отличительных особенностей. Схожие морфологические особенности ПА, глиального компонента ганглиоглиомы или более агрессивной диффузной глиомы, могут существенно затруднять дифференциальный диагноз, особенно, если забор гистологического материала был проведен некорректно [21, 305]. Например, Collins V.P, с соавторами сталкивались со случаями локализации эпилептогенных опухолей в височной доле, которые после первой операции демонстрировали морфологическую картину ПА, а при повторной операции (удаление остаточной опухоли, либо рецидив), уже трактовалась как ганглиоглиома [83].

На молекулярно-генетическом уровне, ПА характеризуются потерей нормальной экспрессии гена нейрофибромина (NF1). Генетические аномалии NF1 уникальны для ПА, ассоциированных с нейрофиброматозом 1 типа, но они обычно не наблюдаются при спорадических вариантах этой опухоли и связаны с более благоприятным течением заболевания [52, 183, 193].

В дальнейшем при изучении молекулярно-генетических свойств ПА, было доказано, что наиболее часто встречаемым изменением было наличие слияния

между KIAA1549 и BRAF (более 70 %) [83, 107, 193]. Также, при анализе литературы были обнаружены упоминания экспрессии BRAF без слияния, включающие хорошо известную мутацию V600E, а также ряд небольших вставок, которые активируют передачу сигналов BRAF-киназы [83, 256].

Как правило, ПА имеют благоприятный прогноз после хирургического лечения. Прогрессирование в более злокачественные формы встречается в редких случаях, но возможно при наличии определенных морфологических и молекулярно-генетических особенностей. Например, есть мнение, что за агрессивное поведение ПА также может отвечать активация мутации BRAF V600E [145, 193, 305].

Многоузловая и вакуолизирующая нейрональная опухоль или МВНТ, это доброкачественная, нейрональная опухоль головного мозга, впервые описанная Huse J.T., с соавторами в 2013 году [206]. Изначально она рассматривалась как вариант ганглиоцитомы, а в дальнейшем была включена в классификацию опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года, как отдельное нейрональное образование 1 степени злокачественности [206, 292]. Микроскопически при МВНТ выявляются нейроэпителиальные клетки с заметной вакуолизацией стромы, расположенные в узелках, сгруппированных главным образом, на границе глубоких слоев коры и субкортикального белого вещества. При первом упоминании этой опухоли, была описана преимущественно височная локализация в 7 из 10 случаев [206]. Но в ряде других публикаций, часто упоминается лобная и теменная доли, как превалирующие в группах пациентов с МВНТ, и даже мультилобарная локализация [43, 252].

Биологическое поведение МВНТ, отличается стабильностью, и описывается некоторыми авторами, как схожее с поведением ДНЭО [309]. При анализе литературы, на настоящий момент, независимо от степени тотальности резекции, авторы не отмечали рецидива или продолженного роста опухоли [206, 252, 309]. Отсутствие пролиферации клеток, экспансивного или инфильтративного роста даже спровоцировали дискуссию о том, следует ли однозначно относить МВНТ к неоплазии и не является ли она вариантом НКР [205, 277].

Хотя изначально опухоль ассоциировалась с эпилептическими приступами, недавние наблюдения показали, что МВНТ часто можно обнаружить случайно, и

на настоящий момент, общепризнанным термином в упоминании этой опухоли является «оставь меня в покое» (“leave-me-alone lesion”) [202, 204, 206, 309].

В ряде публикаций отмечается, что головные боли были основным клиническим проявлением МВНТ у 16 пациентов из 33 в одном наблюдении, и у 7 пациентов из 11 в другом. В то же время, эпилептические приступы в этих же группах присутствовали у восьми и одного пациента соответственно [204, 252]. Несмотря на это в литературе МВНТ прочно ассоциируется с опухолями группы LEAT.

При изучении молекулярно-генетических особенностей МВНТ были выявлены любопытные факты. В группе из 7 пациентов с МВНТ, ни в одном случае не было выявлено мутации BRAF V600E. Однако, у одного пациента было обнаружено слияние FGFR2 [80]. Надо отметить, что во всех случаях с МВНТ, когда проводился генетически-молекулярный анализ, отсутствуют упоминания об обнаружении мутаций BRAF V600E [80, 205]. В другой группе из 8 пациентов, в 2 случаях были обнаружены генетические изменения BRAF, но отличные от V600E, еще у пяти выявили мутацию MAP2K1 и у одного FGFR2 [297]. Интересно то, что все эти генетические изменения сходятся на активации сигнального пути MAP-киназы и, есть мнение, что они связаны с прогрессией опухоли и возникающим в результате этого эпилептогенезом [60, 103, 184]. Кроме того, в недавнем исследовании из 10 пациентов с МВНТ не было выявлено генетических мутаций FGFR1 или MYB [205]. Таким образом, учитывая отсутствие этих изменений в МВНТ, молекулярно-генетический анализ, может быть полезным при проведении дифференциального диагноза этих опухолей и других образований из группы LEAT [258].

В 1998 Komori с соавторами, описали новый вариант смешанной глионейрональной опухоли, которая была включена в классификацию опухолей ЦНС ВОЗ от 2007 года, под названием папиллярная глионейрональная опухоль [222, 291]. Это, довольно редко встречающееся, новообразование первой степени злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ. Микроскопически состоят из GFAP-положительных астроцитов, выстилающих гиалинизированные сосуди-

стые псевдонасадки, положительных к синаптофизину межпапиллярных скоплений нейроцитов, нейронов и «ганглиоидных» клеток [184, 223]. Как правило папиллярная глионейрональная опухоль встречается у детей и молодых людей, эпилептические приступы были зарегистрированы у 30–50 % пациентов, и на их долю приходится примерно 0,1 % опухолей головного мозга, ассоциированных с эпилепсией [159].

В некоторых случаях, представляет собой серьезную диагностическую проблему, когда имеет схожую морфологию и иммунный фенотип с другими опухолями из группы LEAT [220, 221]. Идентификация специфических молекулярных изменений может быть полезна для дифференциации этих опухолей от морфологических имитаторов. Транслокация $t(9; 17)(q31; q24)$, приводящая к новому слиянию онкогена *SLC44A1-PRKCA* была выявлена во многих случаях при папиллярной глионейрональной опухоли [220, 223, 276].

Как уже упоминалось выше некоторые формы диффузные глиомы низкой степени злокачественности являются перманентными участниками группы LEAT. Этот вопрос остается дискуссионным, потому что большинство диффузных глиом соответствуют 2 степени злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ с гораздо более высокой частотой рецидива и малигнизации, чем традиционные представители группы LEAT, такие как ДНЭО или ганглиоглиома [128, 185, 277]. Вместе с тем, в ряде исследований, посвященных опухолям, ассоциированным с эпилепсией, авторы включали диффузные глиомы в дополнение к костяку традиционных образований из группы LEAT, особенно когда среди пациентов был значительный процент подростков или молодых пациентов [68, 81, 287, 303].

Эпилептические приступы являются наиболее распространенным проявлением диффузных глиом, и по данным некоторых авторов, эпилепсия может развиваться в 80–90 % случаев [218, 244]. Различия в клинко-патологических особенностях и биологическом поведении диффузных глиом низкой степени злокачественности у взрослых и детей были отмечены в ряде публикаций [233, 244, 303]. Именно исходя из этих наблюдений, в последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года, они были разделены на взрослый и детский типы.

Диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского типа, а именно ДА с альтерацией в генах MYB/MYBL1, ПНОНСЗМ и АГ считаются доброкачественными опухолями и соответствуют 1 степени злокачественности по классификации ВОЗ [293].

Некоторые авторы отмечают, что эти опухоли обладают множеством черт, характерных для новообразований группы LEAT [184, 277]. Например, полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых или ПНОНСЗМ, была описана Huse J., с соавторами в 2017 году, как отдельное эпилептогенное новообразование в спектре нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности у детей. Микроскопически ПНОНСЗМ характеризуется инфильтративным типом роста, преобладающим компонентом глиальных клеток, подобным олигодендроглиоме, и интенсивной экспрессией CD34 + [236]. В подавляющем большинстве они встречаются в молодом возрасте, основным клиническим проявлением являются эпилептические приступы, а излюбленным местом локализации признана височная доля, что делает их схожими с опухолями группы LEAT [27].

ПНОНСЗМ включены в классификацию опухолей ЦНС ВОЗ, в качестве отдельной морфологической единицы главным образом потому, что они представляют большую группу олигодендроглиальных новообразований низкой степени злокачественности у детей, и их следует отличать от других нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности с помощью анализа ДНК [184, 236, 293]. При проведении молекулярного анализа выявляются мутации BRAF V600E, слияние FGFR2 и слияние FGFR3 в различных пропорциях [184, 236].

Таковыми же общими чертами обладает и ангиоцентрическая глиома, которая была включена в классификацию опухолей ЦНС ВОЗ в 2007 году. Это редко встречающаяся опухоль, которая имеет основные признаки образований группы LEAT – низкую степень злокачественности, высокий процент ассоциации с эпилептическими приступами и детский или молодой возраст пациентов.

Морфологическая картина АГ характеризуется наличием биполярных веретенообразных клеток, которые располагаются вокруг кровеносных сосу-

дов. Опухоль при микроскопической оценке, как правило, не имеет границ, и часто встречается инфильтративный край, напоминающий диффузную инфильтрирующую астроцитому [241]. Также, в подавляющем большинстве случаев, обнаруживаются признаки ФКД в соседней коре. Так, в одном исследовании изменения кортикальной архитектоники классифицируемые в настоящее время как ФКД 3б типа, была обнаружены у четырех пациентов из пяти [192].

Как и другие традиционные члены группы LEAT, при молекулярно-генетическом тестировании АГ не демонстрируют наличия мутаций IDH1/IDH2. При геномном анализе, в подавляющем большинстве случаев при АГ обнаруживается характерное для диффузных глиом детского типа слияние генов с участием локуса MYB. При этом в большинстве случаев это довольно специфическое слияния слияние экзона 15 MYB с экзоном 5 QKI (MYB-QKI), что необычно для других глиом низкой степени злокачественности, и по-видимому, может служить хорошим диагностическим маркером АГ в сомнительных случаях [209, 241].

Диффузные астроцитомы детского типа с наличием альтераций в генах MYB/MYBL1 имеют 1 степень злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ и на настоящий момент относятся к опухолям группы LEAT, хотя ранее относились к диффузным астроцитомам 2 степени злокачественности. Вместе с тем, они значительно отличаются от диффузных астроцитом взрослого типа с наличием мутаций IDH1/2 [81, 227, 244]. Микроскопически ДА с альтерацией в генах MYB/MYBL1 характеризуется низким или умеренным увеличением клеточной плотности в слабо выраженном нейрофибрилярном матриксе. Опухолевые клетки обычно имеют мономорфные круглые ядра с мелкодисперсным хроматином и едва заметными ядрышками. Фибриллярный матрикс между опухолевыми клетками может иметь незначительные или обширные микрокистозные изменения. В некоторых опухолях наблюдаются рассеянные ранее существовавшие нейроны. Иногда они могут иметь меньшие по размеру, более конденсированные круглые ядра, напоминающие ядра олигодендроцитов. Могут наблюдаться смешанные изменения опухолевого матрикса с вкраплениями нейронов, напоминающие СГЭ при ДНЭО [170].

Клинически ДА с альтерацией в генах MYB/MYBL1 характеризуются трудно поддающимися консервативной терапии эпилептическими приступами, которые дебютируют в детском возрасте и скудной неврологической симптоматикой без признаков прогрессирования. Несмотря на то, что большинство этих образований были прооперированы во взрослом возрасте, пациенты демонстрируют отличную выживаемость, без случаев упоминания о прогрессии после операции, при длительном динамическом наблюдении [46, 184, 305].

На настоящий момент, классификация глиальных и глионейрональных новообразований головного мозга является развивающимся процессом, который больше не основывается исключительно на сочетании рентгенологических и гистологических признаков. Теперь он включает как генетические, так и эпигенетические aberrации, для более достоверной верификации подтипа опухоли и прогнозирования течения и исхода заболевания [19, 87, 293].

Фактически, на основании молекулярно-генетических aberrаций, обнаруженных в опухолях ЦНС, классификация пятого издания ВОЗ от 2021 года, отделила нейроэпителиальные опухоли низкой степени злокачественности от опухолей с более высокой степенью инфильтрации. Кроме того, большинство опухолей, поражающих кору головного мозга, в подгруппах «диффузных глиом низкой степени злокачественности детского типа», «отграниченных астроцитарных глиом» и «глионейрональных и нейрональных опухолей» характеризуются как доброкачественные образования с медленным паттерном роста, способные индуцировать долгосрочную эпилепсию, что позволяет рассматривать всех их представителей в спектре образований группы LEAT при наборе определенных характерных признаков [18, 184, 293].

Также, учитывая широкое внедрение геномного тестирования, обнаружение широкого спектра мутаций, помимо традиционного гистологического подхода при постановке диагноза, предпринимались попытки построить комплексную геномную классификацию нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с эпилепсией [88, 148, 184]. Qaddoumi I. с соавторами выделили три молекулярные подгруппы: группу, подобную ганглиоглиоме,

обусловленную изменениями мутации в протоонкогене B-Raf (BRAF V600E), группу с преобладанием олигодендроцитоподобных клеток в опухоли с наличием мутации рецептора фактора роста фибробластов 1 (FGFR1) и группу опухолей с астроцитарным и ангиоцентрическим паттернами и наличием мутации MYB [148].

Stone T.J. с соавторами [88] смогли идентифицировать две отдельные группы глионейрональных опухолей, которые лишь частично микроскопически, соответствовали действующей на тот момент классификации и определить патогенные мутации BRAF V600E и FGFR1 высокоспецифичные для каждой группы (Таблица 1.2). Более того, они выявили фенотипы, специфичные для клеточного состава опухоли, которые позволили определить их в отдельную группу [88].

Таблица 1.2 – Классификация опухолей группы LEAT на основании молекулярно-генетических aberrаций [88]

Гистологический тип	Частые патогенные мутации	Другие патогенные мутации
Глионейрональные опухоли группа 1	BRAF-V600E	Не определены
Глионейрональные опухоли группа 2	FGFR1	Не определены
Пилоцитарная астроцитома (ПА)	KIAA1549-BRAF fusion	BRAF-V600E
Плеоморфная ксантоастроцитома (ПКА)	BRAF-V600E	12,8
Ангиоцентрическая глиома (АГ)	MYB-QKI fusion	14,3 MYB-ESR1 fusion, QKI rearrangement
Мультинодулярная вакуолизирующая нейрональная опухоль (МВНТ)	Не определены	Не определены
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых (ПНОНСЗМ)	Не определены	BRAF-V600E, FGFR2 fusion, FGFR3 fusion

Эти наблюдения нуждаются в подтверждении на статистически значимых группах пациентов, с целью создания надежной классификационной системы, объединяющей гистопатологические и молекулярно-генетические данные, которые могут внести существенный вклад в разработку подходов и тактики терапии [277].

1.4. Этиологические факторы развития эпилепсии при опухолях головного мозга

Одним из наиболее распространенных клинических проявлений супратенториальных опухолей у детей являются эпилептические приступы. Они входят в перечень наиболее часто встречающихся симптомов, и уступают только цефалгии, тошноте, рвоте, нарушениям координации или походки и изменениям на глазном дне [39, 263].

По утверждению Ингмара Блюмке, фактически, любая опухоль головного мозга, вступающая во взаимодействие с неокортексом, может индуцировать эпилептические приступы, которые со временем могут трансформироваться в долгосрочную, трудно поддающуюся консервативной терапии эпилепсию [41].

Несмотря на значительное продвижение в изучении молекулярно-генетических aberrаций, приводящих к росту неопластических клеток и злокачественному прогрессированию, вопросы о том, как и почему у пациента с опухолью головного мозга возникает приступ, все еще нуждаются в уточнении [5, 184, 210, 277].

По мнению большинства исследователей, эпилептогенез у пациентов с опухолями головного мозга, вероятно, является продуктом множества факторов, вторичным по отношению к морфологии, локализации, обнаруженным мутациям и изменениям в перитуморальной ткани мозга [92, 184, 263, 312]. Вместе с тем, во множестве литературных источников, отмечается прямая зависимость гистологического типа опухоли и локализации в способности вызывать эпилепсию и некоторые новообразования определенного типа, как уже говорилось выше, даже именуются «эпилептомами» [159, 173, 277]. В разные годы, осуществлялись попытки просчитать взаимосвязь возникновения эпилепсии в зависимости от этих факторов, что отображено в таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Зависимость возникновения эпилепсии от морфологии, степени злокачественности и локализации опухоли

Тип опухоли	Частая локализация	Эпилептогенность	Источники
ДНЭО	височная	100 %	[215, 277, 293, 305]
Ганглиоглиома	височная	80–90 %	[132, 277, 293, 305]
Глиомы I–II степени (астроцитомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы)	височная	80 %	[132, 268, 293]
Плеоморфная ксантоастроцитома	височная	75 %	[234, 277, 293]
Глиомы III–IV степени (анapластические астроцитомы и олигодендроглиомы, глиобластомы)	лобная, лобно-височная	25–60 %	[94, 132, 293]
Менингиома	внемозговая	25–40 %	[292, 293]

Например, многие связывают это не с морфологическими особенностями, а с тем, что новообразования известные как эпилептогенные, соответствуют низкой степени злокачественности, а поэтому имеют значительно лучшие показатели выживаемости по сравнению с быстро прогрессирующими опухолями [39, 263, 312].

Однако, Ullrich N.J. с соавторами [164] обследовали 298 детей с опухолями головного мозга различной гистологической принадлежности и обнаружили, что только 23 пациента из 105 с глиомами низкой степени злокачественности (I–II степень) страдали от эпилепсии. В то же время, несмотря на то что злокачественные глиомы (III–IV степень) были обнаружены только у семи пациентов, пять из них страдали от эпилептических приступов. В этом же исследовании отмечается, что приступы встречались чаще среди опухолей, поражающих кору головного мозга (из которых большинство представляли образования глионейронального ряда), чем у опухолей средней линии и инфратенториальной локализации [164].

Надо отметить, что, хотя инфратенториальные опухоли значительно реже ассоциируются эпилепсией, приступы, как правило, возникают из-за прогрессирующих масс-эффекта, гидроцефалии или возможного метастазирования в ткань больших полушарий. Вместе с тем, их относительно частая встречаемость в педиатрической популяции по сравнению с супратенториальными опухолями, является значимым фактором возникновения эпилептических приступов у детей с опу-

холями головного мозга [164, 263]. Эти наблюдения, говорят о неоднозначности влияния морфологии, степени злокачественности и локализации на возникновение эпилепсии, хотя и безусловно заслуживают внимания и дальнейшего углубленного изучения.

На настоящий момент основными считаются три гипотезы эпилептогенеза, ориентированные на ведущую роль опухоли и эпилепсии (или «опухолецентрический» «эпилептоцентрический» подходы), а также, с недавнего времени на набор определённых молекулярно-генетических aberrаций [35, 218, 277, 312].

Подход, ориентированный на опухоль, основывается на том, что возникновение эпилептической активности обусловлено наличием самого образования, что недавно было подтверждено экспериментальной работой Koh Н.У., с соавторами [60]. Несмотря на то, что эксперимент был поставлен на животных, в различных публикациях, посвященных эпилептогенным опухолям, было отмечено, что почти у половины пациентов полный контроль над приступами достигался после тотальной резекции [184, 269]. Если обобщить все аспекты «тумороцентрической» гипотезы, то эпилепсия возникает в результате прямого механического воздействия опухоли на ткань мозга. Масс-эффект и перифокальный отек приводят к региональной внутричерепной гипертензии и соответственно церебральной гипоперфузии. Происходит локальное разрушение ткани мозга, ишемия и некроз, а также одновременная неоваскуляризация, которая может приводить к возникновению кровоизлияний и дальнейшим воспалительным изменениям. Хорошо описаны структурная реорганизация и функциональная деафферентация с привлечением астроцитов и микроглии, что дополнительно облегчает межклеточное взаимодействие и распространение эпилептической активности. Помимо этого, существует мнение о том, что глиальная опухоль может продуцировать вещества, которые оказывают влияние на окружающие ткани, что также может служить причиной возникновения эпилепсии [214, 217, 263]. Вместе с тем, стоит заметить, что «опухолецентрическая» гипотеза возникновения эпилепсии, более актуальна для глиом высокой степени злокачественности, которые склонны к быстрому про-

грессированию, а значит вызывают значительные повреждения ткани мозга, которые в свою очередь приводят к аномальной биоэлектрической активности [214].

Подход, ориентированный на эпилепсию («эпилептоцентрический»), основан на том, что изменения, приводящие к гипервозбудимости в перитуморальной коре, являются ключевым фактором ответственным за возникновение эпилептической активности. Другими словами, опухоли могут вызвать изменения нормальной биоэлектрической активности мозга, что в свою очередь может привести к возникновению эпилептических разрядов, так как нейроны могут стать гипервозбудимыми или синхронно разряжаться из-за изменений в перитуморальной ткани [184, 190].

В ряде публикаций описано множество изменений, которые потенциально влияют на микроокружение опухоли, глиальный и нейрональный гомеостаз. На настоящий момент, наиболее актуальными из них считаются: метаболические, морфологические, нейротрансмиттерные, иммунологические изменения, наличие продуктов распада крови, глиоза и некроза в перитуморальной ткани [230, 258, 263, 306].

Например, Хие М., с соавт. после анализа большой серии публикаций и пришли к выводу, что с большой вероятностью, это происходит из-за метаболических нарушений, а именно, дисбаланса глутаматергической и гамма-аминомасляной кислот, спровоцированного наличием глиальной опухоли. Нейротрансмиттер глутамат используется клетками глиомы в качестве фактора роста опухоли, за счет прогрессии клеточной анаплазии происходит постепенное повышение продукции глутамата в ткани опухоли. Затем следует повреждение ионотропных рецепторов глутамата и нарушение проницаемости ионных каналов, за счет чего повышается его концентрация в перитуморальной среде. Нарушенная опухолевыми клетками экспрессия переносчиков глутамата (включая систему цистин-глутаматного транспортера), также увеличивает его концентрацию во внеклеточной среде. Эти факторы при определенных условиях могут приводить к снижению мембранного потенциала покоя, приводящего к повышенной возбудимости нейронов, которые становятся склонными к чрезмерной активации, что в

итоге, выступает патофизиологическим матриксом возникновения эпилептической активности [25, 35, 160]. Однако такие экспериментальные исследования до сих пор проводились только на глиомах низкой степени злокачественности.

Нейроэпителиальные опухоли могут воздействовать на структуру и функцию синапсов и синаптических щелей, что может привести к нарушениям передачи сигналов между нейронами в результате изменения продукции протеинов, находящихся в опухолевой ткани [35, 139]. Нарушение внутриклеточного кислотно-основного равновесия (рН среды) в ткани опухоли и перитуморальном окружении, также могут участвовать в патогенезе эпилепсии [35, 265].

Есть мнение, что рН среда опухолевых клеток слабощелочная, тогда как в перитуморальной кортикальной пластинке она гораздо более щелочная, если сравнивать его с неповрежденной корой соседних регионов или контралатерального полушария [35, 152]. Изменение внеклеточной рН среды, нарушает проводимость ионных каналов калия, натрия и кальция, что в свою очередь, может повлиять на возникновение эпилептической активности [35, 263].

В другом исследовании, авторы привели гипотезу, что астроцитоз на фоне потери нейронов или прогрессирующая инфильтрация астроцитарными опухолевыми клетками провоцируют щелочной сдвиг рН среды в белом веществе, окружающем опухоль [56]. Все факторы, перечисленные выше, совместно или независимо друг от друга, создают множественные эффекты, воздействующие на возбудимость клеток [35].

Кроме того, астроциты играют важную роль в регуляции функции нейронов. Например, нарушение буферной и поддерживающей функции астроцитарной глии в измененной мозговой ткани либо зоне перитуморального отека и возникающая в результате дисфункция нейрональной возбудимости могут в итоге привести к эпилептическим приступам [263, 266]. Процесс возбуждения нейронов, при котором активный очаг генерации интериктальной эпилептиформной активности и приступов способствует возникновению аномальных нейронных сетей, в конечном итоге приводит к образованию зоны способной самостоятельно генерировать как межприступные разряды, так и судороги. Данный вторичный фокус может

возникать как вблизи первичного очага, так и в отдаленном месте. Таким образом, опухоли головного мозга могут представлять собой активный очаг генерации интериктальной эпилептиформной активности и эпилептических приступов, но в последующем способны генерировать и вторичные эпилептогенные очаги как вокруг опухолевого субстрата, так и на отдалении [263].

Еще одним фактором возможного возникновения приступов, может служить воспаление. Наличие опухоли может вызвать иммунные и воспалительные реакции в перитуморальной ткани изменяя баланс нейромедиаторов и провоспалительных молекул. Фактически, механическое разрушение нейронных сетей и дисбаланс ингибирующих и возбуждающих цитокинов способствует повышению локальной возбудимости, а значит, и возникновению эпилептической активности. Продукты распада крови, некротические ткани и глиоз внутри или вокруг опухоли могут способствовать возникновению межприступной эпилептиформной активности и припадков путем прямого раздражения или изменения микроокружения [263, 321].

В теорию об эпилептоцентрическом подходе, хорошо укладываются диспластические изменения коры, часто наблюдаемые рядом с опухолью при патоморфологическом исследовании резецированных образцов [24, 264]. Несмотря на то, что в разное время эпилептогенными считались микродизгенезии, нейрональные гетеротопии и ФКД, обнаруживаемые в перитуморальной коре, на настоящий момент, только кортикальные дисплазии являются общепризнанными опухолевыми ассоциатами способными генерировать или усиливать эпилептическую активность [5, 264, 290]. По сути это ФКД I типа, для которой характерны нарушения колумнарной (вертикальной) архитектоники неокортекса и/или гексаламинарной тангенциальной структуры выделенные в отдельную, комплексную подгруппу ФКД 3б типа в классификации ILAE 2011 года, из-за частой ассоциации с эпилептогенными опухолями [295].

Данные о частоте обнаружения диспластических изменений в перитуморальной коре при опухолях группы LEAT, имеют существенный разброс, но есть упоминания о том, что ассоциации с «эпилептомами» (ганглиogliома и ДНЭО)

доходят до 80 % случаев [37, 130, 277]. В свою очередь, эти данные ставят вопрос о патофизиологических процессах, лежащих в основе развития этих морфологических сущностей, и о том, какая из двух сосуществующих патологий, играет ведущую роль в возникновении эпилептических приступов [130]. В ряде публикаций приводятся любопытные наблюдения о том, что частота обнаружения перитуморальной ФКД напрямую зависит от того как, были выполнены резекция опухоли и последующий забор материала для патоморфологического исследования [21, 24, 130]. Несмотря на то, что дискуссия о роли перитуморальной ФКД в индукции эпилептической активности продолжается до настоящего времени, в литературе есть лишь несколько упоминаний о ФКД – ассоциированных опухолях из группы LEAT без эпилепсии [5, 189].

Третьим механизмом возникновения эпилептических приступов у пациентов с опухолями головного мозга, является наличие в них определенных молекулярно-генетических aberrаций [45]. До недавнего времени опухоли головного мозга классифицировались на основе их гистологического строения. Но с 2021 года, классификация проводится не только на основе патоморфологической картины, но и по наличию в ткани опухоли специфических генетических мутаций [35, 293].

Существует множество исследований проведенных на большом количестве пациентов, которые выделяют ряд генетических предикторов возникновения эпилепсии при опухолях головного мозга [110, 151, 175, 177, 215]. Например, было предположено, что наличие коделеции 1p/19q увеличивает риск развития эпилептических приступов при диффузных LGG детского типа [110, 196]. Также, рядом авторов, была выявлена связь мутаций IDH1/IDH2 в диффузных LGG и эпилептических приступов, как дебютного симптома опухоли. Помимо этого, есть мнение, об основополагающей роли этой мутации в возникновении эпилепсии при глиальных опухолях и различии феноменологии приступов в зависимости от ее распространенности [35, 273]. Мутации IDH1 и IDH2 кодируют два фермента, ответственных за цитоплазматическое и митохондриальное превращение альфа-кетоглутарата в фермент D-2-гидроксиглутарат (d-2-HG). Клетки глиомы проду-

цируют d-2-HG, который структурно напоминает глутамат, во внеклеточное пространство. В сочетании с нарушением поглощения и высвобождения самого глутамата клетками глиомы, это может привести к дисбалансу между торможением и возбуждением, а, следовательно, провоцировать эпилептические приступы [45, 62]. Вместе с тем, нужно заметить, что эти мутации не могут являться решающими факторами развития эпилепсии при опухолях, поскольку они отсутствуют у традиционных членов группы LEAT [140, 293, 295].

Есть мнение, что в опухолях группы LEAT, ответственными за возникновение эпилепсии могут быть молекулярные изменения обнаруженные в путях RAS/MAPK и PI3K/AKT/mTOR, в частности мутации FGFR1 и BRAF V600E [45, 60, 257]. Prabowo, A. S., с соавторами [63], в 2014 году, указывали на то, что мутация BRAF V600E обнаруженная в нейронально-глиальных опухолях, может определять более плохой прогноз не только в возможности рецидива опухоли, но и в отношении постоперационного исхода эпилепсии. de Jong JM., с соавторами [45], в 2022 году выпустили обзорную статью в которой указывают на наличие корреляции между изменениями в пути mTOR и возникновением эпилепсии, а также его потенциала в качестве терапевтической мишени при таргетной терапии. Hoffmann, L., с соавторами [147] в 2023 году выделили, подгруппу ганглиоглиом с атипией в глиальных и нейрональных клетках, неблагоприятным постоперационным исходом, которые характеризуются сложными генетическими изменениями в RPTN11 и RAS-/MAPK и / или mTOR. Только у 38 % постоперационный исход эпилепсии оценивался как первый по шкале Engel. И это заметно отличалось от группы ганглиоглиом с мутацией BRAFV600E, которые имели постоперационный исход Engel I в 85 % случаев.

Эти данные показывают важность продвижения междисциплинарного взаимодействия специалистов в разработке наилучших доступных схем классификации опухолей, отражающих и учитывающих все параметры этого сложного, ассоциированного заболевания. Фактически, интегрированные в последнюю классификацию опухолей ЦНС ВОЗ молекулярно-генетические изменения, все чаще определяют таргетную терапию. Образцы опухолевой ткани, подвергнутые ком-

плексному патоморфологическому и молекулярно-генетическому исследованию, уже в ближайшем будущем, могут помочь в достоверной верификации подтипа опухоли и возможных молекулярных мишеней в случае неудачной процедуры эпилептической хирургии.

1.5. Методы диагностики опухолей головного мозга низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией

Диагностика опухолей головного мозга низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией, требует междисциплинарного взаимодействия и мультимодального подхода, учитывая свойства двойной патологии. Нейрофизиологические и радиологические методы обследования пациентов, несомненно, имеют ведущую роль при выявлении опухолей головного мозга, и определения их заинтересованности в индукции эпилептических приступов [17, 34].

Проведение МРТ и видео-ЭЭГ мониторинга входит в число обязательных диагностических манипуляций при впервые возникшем эпилептическом приступе наряду со сбором клиничко-анамнестических данных [29, 40, 162]. Большое значение имеет своевременное назначение дополняющих друг друга методов диагностики и поэтапная корреляция их результатов, с применением специального алгоритма обследования пациентов с подозрением на структурную эпилепсию [23].

В некоторых случаях, требуется углубленное, мультимодальное обследование пациентов, особенно в рамках предоперационной подготовки. Такие обследования могут включать в себя высокоразрешающую МРТ по специальному протоколу, совмещение ее результатов с другими радиологическими методами, нейрофизиологические не/инвазивные методики диагностики с целью выявления четкой корреляции зоны начала приступа и локализации эпилептогенного поражения [37, 110, 201].

Результатом такого комплексного обследования должна стать концепция зоны эпилептогенеза, которая создается междисциплинарной группой при плани-

ровании стратегии хирургического лечения. ЗЭ считается кора, которая может генерировать эпилептические приступы и должна быть полностью удалена либо резецирована в максимальном объеме. Понятие ЗЭ включает в себя определение симптомогенной, ирритативной зон, зоны начала приступа и функционального дефицита, которые позволяют предположить ее локализацию и размеры [176].

Помимо этого, для достижения хороших результатов лечения не только опухоли, но и эпилепсии, в некоторых случаях применяется электрокортикография (ЭКоГ) метод интраоперационной регистрации эпилептической активности с коры в зоне интереса. Интраоперационное применение ЭКоГ позволяет резецировать области ЭЗ, выходящие за пределы визуализационных изменений и контролировать сохранность функционально значимых зон коры [34, 110, 271].

Заключительным этапом диагностики, существенно влияющим на тактику постоперационного ведения пациента, является получение достоверных результатов патоморфологического исследования и молекулярно-генетического тестирования, которые невозможны без адекватного забора и интраоперационной маркировки резецируемой ткани [9, 21].

1.5.1. Клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование

Изучение особенностей анамнеза, клинической картины эпилепсии, нарушений в неврологическом статусе и оценка соматического и психического состояния, является первым и важнейшим этапом диагностики у детей с опухолями головного мозга. Квалифицированный клинический осмотр и тщательно собранный анамнез во многих случаях позволяют выставить достоверный диагноз или значительно сузить дифференциальный ряд [16, 106]. При опросе пациента или его представителей, требуется получить достоверное описание феноменологии приступа и возможных предшествующих событий в виде ауры. Это может дать представление о локализации ЭЗ уже на этом этапе обследования [28]. Для этого, если пациент младшего детского возраста, может понадобиться помощь родителей или

свидетелей приступа. Как правило и пациенты, и их родители хорошо помнят последний эпизод. В настоящее время для определения типов приступов, применяется рабочая классификация типов приступов ILAE от 2017 года [167].

Основой клинического осмотра пациентов с эпилепсией является тщательное изучение неврологического статуса, с целью выявления даже минимального неврологического дефицита, который может свидетельствовать в пользу структурной формы эпилепсии. Подробно фиксируются все нарушения, выявленные со стороны высших психических функций, в двигательной, чувствительной сфере и черепно-мозговых нервов. Также, важным этапом клинического осмотра, является определение доминантного полушария. При осмотре пациента сразу после эпилептического приступа, возможно обнаружение транзиторного неврологического дефицита, указывающего на локализацию ЗЭ [16, 246].

Важное место в предоперационном обследовании пациентов с эпилепсией занимает нейропсихологическая оценка, позволяющая собрать информацию о состоянии эмоционально-волевой сферы, высших корковых функций и личностных особенностях [16, 55, 262]. До настоящего времени она в основном использовалась для анализа когнитивных способностей ребенка до операции, выявления и сопоставления функционально значимых зон коры с расположением ЗЭ. Базовое обследование включало в себя оценку вербальной и невербальной памяти, интеллекта. Анализ полученных данных проводился с привлечением результатов мультимодального, междисциплинарного обследования и позволял с высокой вероятностью прогнозировать потенциальные риски и пользу хирургического лечения [28, 157, 158, 246].

Появление новейших методов структурной и функциональной визуализации головного мозга, а также сложных методов анализа кривых ЭЭГ, сместило основное направление нейропсихологического обследования с топической диагностики на прогнозирование динамики изменения высших психических функций и контроля эффективности хирургического вмешательства [55, 158, 246]. Постоперационные нейропсихологические показатели включают оценку функциональной целостности и резервных возможностей неизменной ткани мозга, степени ее

функциональной пластичности, контроля над приступами и изменений в тактике противосудорожной терапии (ПСТ) [153, 246, 317].

Рекомендации по стандартам нейропсихологического тестирования пациентов с эпилепсией в рамках предоперационного обследования и постоперационного наблюдения, были опубликованы Комиссией ILAE занимающейся изучением методов диагностики [165, 166].

Надо заметить, что не существует значимых различий в рекомендациях для пациентов разного возраста, у которых эпилепсия ассоциирована с опухолью или иной структурной патологией мозга. А вот для детей, нейропсихологическое обследование имеет ряд существенных отличий, так как для них неприменимы стандарты локализации функционально значимых зон коры у взрослых. При дебюте эпилепсии в раннем детском возрасте, корковые функции могут подвергаться реорганизации или атипичному развитию. Семиология эпилептического приступа не всегда может свидетельствовать в пользу определенной локализации ЗЭ, а их широкий полиморфизм и общая структурная незрелость детского мозга, могут скрывать очаговую симптоматику [16].

1.5.2. Электро-нейрофизиологические методы диагностики

Электро-нейрофизиологические методы являются основой диагностики структурной эпилепсии при опухолях, и широко используются в целях; определения формы эпилепсии, топографической корреляции опухоли и ЗЭ в рамках предоперационной подготовки, интраоперационного сопровождения и при оценке исхода заболевания [9, 28, 38].

Рутинная электроэнцефалография (ЭЭГ) – это удобный и относительно недорогой способ, позволяющий изучить физиологические паттерны аномальной возбудимости коры головного мозга и проводится всем пациентам с подозрением на эпилепсию. Помимо невысокой цены процедуры, к плюсам рутинной ЭЭГ можно отнести доступность, наличие стандартов и рекомендаций для ее проведе-

ния и достаточное количество подготовленных специалистов [16, 31]. Однако, ее применение при диагностике эпилепсии ассоциированной с опухолями, имеет ряд существенных ограничений. Поскольку значительная площадь кортикальной пластинки больших полушарий, особенно в мезиальных отделах височных долей, не покрывается стандартной схемой размещения электродов, она может быть мало информативна при локализации опухоли в амигдало-гиппокампальном регионе. Короткая продолжительность рутинной ЭЭГ также, является не менее существенным ограничением, потому что может не позволить обнаружить эпилептиформные разряды в межприступном периоде, особенно если опухоль расположена в глубинных отделах полушарий [16, 162, 278].

Золотым стандартом при обследовании пациентов с подозрением на эпилепсию, является видео ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) ночного или дневного сна. ВЭМ ночного сна с международной схемой наложения электродов 10 x 20 и синхронной видеозаписью событий регистрирует диагностически значимую клиническую информацию более чем в 80 % случаев [16]. Продолжительная и непрерывная запись позволяет распознать даже редкие эпилептиформные знаки, которые могут быть не выявлены или пропущены при проведении менее продолжительной, рутинной ЭЭГ. Эпилептиформная активность во время сна выявляется чаще, чем в бодрствовании, помимо этого продолжительная запись может дать развернутую и объективную информацию о локализации и латерализации ЗЭ [115].

При подготовке к хирургическому лечению, можно значительно повысить чувствительность стандартного ВЭМ. Это достигается путем увеличения количества электродов сверх стандартной схемы 10–20 с добавлением электродов вокруг ушей, а также на щеках и шее [116, 246, 304]. В настоящее время при проведении интенсивного предоперационного мониторинга применяются схемы с наложением от 128 до 256 электродов. Также, можно варьировать продолжительность предоперационного исследования в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, но в среднем, она составляет от 24 до 72 часов [198]. На этом этапе обследования ВЭМ должен четко идентифицировать зоны раздражения, начала

приступов на кривых ЭЭГ и симптомогенную зону с помощью анализа видеозаписи [246, 311].

В одном исследовании, сравнивающем результаты применения различных неинвазивных методов при процедуре эпилептической хирургии, авторы делают вывод о том, что на основании данных МРТ ВР и ЭЭГ ВР была получена наивысшая прогностическую ценность в отношении положительного исхода эпилепсии [320].

Еще одним, неинвазивным нейрофизиологическим методом регистрации эпилептической активности является магнитоэнцефалография (МЭГ) – основанная на измерении магнитных полей с волосистой части головы, которые, в свою очередь генерируются электрической активностью нейронов коры головного мозга [28, 246]. Магнитные поля, генерируемые корой, мало подвержены артефактам от окружающих экстрааксиальных тканей в отличие от стандартного ВЭМ, что без каких-либо помех позволяет выявлять эпиактивность даже в труднодоступных регионах головного мозга [176].

Применение МЭГ с целью локализации эпилептической активности у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией описано во множестве литературных источников. Есть несколько исследований, которые показывают, что в некоторых случаях МЭГ может служить хорошей альтернативой прехирургическому ЭЭГ ВР, при регистрации приступной, межприступной эпилептической активности и зоны начала приступа. Например, Agirre-Arrizubieta Z., с соавторами, оценивали чувствительность МЭГ на основании анализа одновременной записи с интраоперационной электрокортикографией (ЭКoГ) и получили совпадение результатов более чем в 50 % случаев [168]. Следует отметить, что в литературе есть лишь единичные упоминания о применении МЭГ при эпилептогенных опухолях [197, 280]. Любопытное замечание сделали Patt S., с соавторами в 2000 году. Они обнаружили, что эпилептическая активность при глиомах и глионейрональных опухолях может топографически различаться. Например, они описывают, что для глиом, в отличие от глионейрональных опухолей, характерно наличие зоны с самым высоким эпилептогенным потенциалом по границе образования [280].

Несмотря на то, что МЭГ хорошо зарекомендовала себя как альтернативный неинвазивный метод, некоторые технические особенности и крупногабаритное оборудование, требующиеся для ее проведения, а также высокая стоимость, делают ее менее удобной и доступной, чем тот же многосуточный ВЭМ [28, 176].

Инвазивные методики электрофизиологического обследования пациентов с эпилептогенными опухолями, применяются в случаях отсутствия достаточной уверенности в достоверности результатов неинвазивных методов, или если они демонстрируют плохую корреляцию результатов. Также, их применение необходимо в случаях, когда ЭЗ или опухоль расположены в непосредственной близости от функционально значимых зон коры головного мозга [28, 95, 246]. Помимо этого, важно отметить, что топография ЭЗ может выходить за границы опухоли, определенные лучевыми методами диагностики. Также известны случаи, когда ЗЭ обнаруживалась за пределами опухоли, в соседних регионах гомолатерального полушария. Например, при локализации опухоли в медиальных отделах височной доли, эпилептиформная активность может регистрироваться в коре контралатерального полушария. Локализация опухоли на границе теменной и затылочной долей, может мимикрировать электро-клинические паттерны лобной формы эпилепсии на кривых ЭЭГ [38].

По определению Baumgartner С., с соавторами, инвазивные методы ЭЭГ (ИЭЭГ) относятся к так называемой второй фазе мультимодального предоперационного обследования [246]. Наиболее распространенными инвазивными методиками при хирургическом лечении эпилептогенных опухолей являются имплантация субдуральных либо глубинных электродов и проведение интраоперационной ЭКоГ. Решение об использовании того или иного метода принимается исходя из локализации опухоли, результатов неинвазивных исследований и возможностей доступа к зоне интереса [28, 38, 246].

Внутри мозговые глубинные электроды или стерео-ЭЭГ (СЭЭГ)

Пациенту под общей анестезией, через подготовленные микротрефинационные отверстия имплантируются от 5 до 18 многоконтактных электродов в зону интереса [246]. Особую ценность метода по сравнению с неинвазивным ВЭМ и да-

же интраоперационной ЭКоГ, представляет возможность анализа биоэлектрической активности мозга, вне анестезиологического пособия, на протяжении нескольких суток. [38, 261]. Имплантация электродов обязательно проводится под контролем различных систем нейронавигации, стереотаксических рамных аппаратов или роботизированных установок. Каждый конкретный электрод подбирается индивидуально, в соответствии с локализацией и анатомической областью. Планирование траекторий имплантации электродов должно быть всесторонне проработано и подбирается исходя из индивидуальных особенностей локализации опухоли и возможной ЭЗ [28, 311].

Мнения нейрохирургов о том, в каких случаях следует применять СЭЭГ у пациентов с эпилептогенными опухолями, в большинстве случаев совпадают. У пациентов с экстратемпоральной эпилепсией инвазивная методика необходима только в том случае, если опухоль и возможная зона перитуморальных изменений не может быть полностью резецирована из-за близкого соседства либо вовлечения функционально значимых зон коры. В этих случаях следует провести картирование функционально значимых зон коры, для определения связи с очагом поражения, зонами раздражения и возникновения приступа, для оптимального расширения резекции [176].

Если опухоль инфильтрирует медиальные отделы недоминантой височной доли, а пациент длительное время страдает от частых и тяжелых эпилептических приступов, амигдало-гиппокампальный комплекс следует включать в резекцию. При локализации опухоли в доминантной височной доле, большинство специалистов склоняются к сохранению медиальных отделов, если они не вовлечены в процесс [38, 261].

Субдуральные электроды

Это полосчатые электроды или плоские мембраны «решетки», которые путем краниотомии укладываются на поверхность головного мозга. Как правило, применение «полосок» и «решеток» оправдано, когда ЭЭ и опухоль локализуются близко к поверхности мозга, т.к. метод чувствителен к регистрации патологической активности с поверхности извилин [176, 261]. Глубинная локализация зоны

интереса, значительно снижает информативность субдуральных электродов, и поэтому, в некоторых случаях применяют гибридную ИЭЭГ, которая совмещает использование глубинных и субдуральных электродов [28, 246].

Другие инвазивные методики

Помимо широко используемых в практике глубинных и субдуральных электродов, в арсенале нейрохирургов и эпилептологов присутствуют иные методы инвазивной регистрации эпилептической активности. Например, в некоторых случаях проводится ИЭЭГ овального отверстия с многоконтактными, обычно двухсторонними электродами, ориентированными параллельно длинной оси гиппокампа. Как правило, этот метод применяется при локализации зоны интереса в мезиальных отделах височной доли, но имеет меньшую информативность по сравнению с другими видами ИЭЭГ, ввиду ограниченности зоны имплантации, если ЭЗ выходит за пределы темпороинсулярной области. Также, в редких случаях применяется имплантация эпидуральных электродов, которые позволяют регистрировать патологическую активность из нескольких областей коры, которые могут располагаться в разных долях и даже полушариях [95, 246].

Несмотря на диагностическую значимость инвазивных методов, надо всегда помнить о рисках и осложнениях, связанных с необходимостью краниотомии или наложением микротрефинационных отверстий. Jun T. Park с соавторами, проводят прямую корреляцию риска постоперационных осложнений и количества имплантированных электродов [311]. Повторное хирургическое, способы фиксации электродов на волосистой части головы создают риски занесения инфекции и возникновения ликвореи [28]. Следует отметить, что риск возникновения постоперационных осложнений, значительно выше при имплантации субдуральных «полосок» и «решеток», если сравнивать этот метод с СЭЭГ. Вероятно, поэтому во многих ведущих центрах, занимающихся проблемой хирургического лечения эпилепсии, СЭЭГ, является методом первого выбора [246, 261]. Вместе с тем, риск постоперационных осложнений, представляет меньшую опасность, если принимать во внимание наличие фармакорезистентной эпилепсии с тяжелыми инвалидизирующими приступами.

Латерализующий интракаротидный тест Вада является отдельным малоинвазивным методом, который применяется для определения доминантного по речи полушария и оценки риска речевых и мнестических нарушений после операции. Процедура имитирует последствия операции на головном мозге за счет временной инактивации одного из полушарий мозга путем инъекции препаратов барбитуровой группы короткого действия или анестетиков ультракороткого действия в правую или левую сонные артерии [28, 195].

Перед проведением тестирования, выполняется ангиография интракраниальных сосудов с целью исключения мальформаций и для оценки коллатерального кровотока. Затем болюсно вводят препарат (чаще всего амобарбитал и пропофол) с расчетом дозировки в зависимости от веса пациента, во внутреннюю сонную артерию с помощью катетера для создания контралатеральной гемиплегии и развития замедления биоэлектрической активности в исследуемом полушарии [195]. Для этого, одновременно с инъекцией проводится ВЭМ для регистрации тета-дельта замедления над полушарием и исключения эпилептических приступов, которые могут помешать оценке. Тестирование начинается сразу после появления пареза в противоположной верхней конечности и соответствующих изменений на кривых ЭЭГ. Сначала тестируется гомолатеральное эпилептогенному поражению полушарие, на случай, если будет необходимость преждевременного прерывания процедуры [89, 194]. Аналогичную процедуру можно повторить на противоположной стороне не ранее чем через 30 минут.

В настоящее время в литературе есть упоминания о применении суперселективного теста Вада, при котором инъекция анестетика выполняется в среднюю мозговую артерию одного из полушарий мозга. Kakinuma K., с соавторами, приводят данные о том, что суперселективный тест Вада у пациентов с эпилепсией, более чем в 95 % типичных случаев позволяет определить доминантное полушарие при помощи одной инъекции, что делает процедуру более эффективной и комфортной [51]. Несмотря на то, что Вада тест, до сих пор является золотым стандартом при латерализации речи, возможны серьезные осложнения при его проведении. С различной частотой могут наблюдаться церебральные инфаркты,

расслоение стенки сонной артерии, кровотечение из места введения катетера и аллергическая реакция на контрастное вещество в 0,3 % случаев [58, 195].

1.5.3. Лучевые методы диагностики

Бесспорным золотым стандартом визуализации опухолей ЦНС и структурной основы эпилепсии является МРТ головного мозга [7, 8, 29, 36, 314]. В большинстве случаев, визуализация неопластического процесса в церебральной паренхиме не представляет особой сложности по данным рутинной МРТ с контрастным усилением, т.к., он имеет ряд специфических радиологических критериев хорошо известных, и в достаточной степени описанных в литературе. Как правило опухоли головного мозга биологически активны, имеют тенденцию к прогрессии, обладают симптомами «плюс-ткань», масс-эффектом в различной степени выраженности и перифокальной реакцией. Также, довольно часто опухоли головного мозга контрастопозитивны, и в ряде случаев, имеют довольно специфические паттерны контрастного усиления [7, 34].

В противоположность этому, опухоли головного мозга низкой степени злокачественности, ассоциированные с эпилепсией, в ряде случаев могут не иметь вышеуказанных специфических радиологических критериев. Помимо этого, они способны мимикрировать радиологическую картину неопухолевых патологических состояний в ткани головного мозга, что существенно усложняет проведение дифференциального диагноза и влияет на тактику ведения пациента [21].

Ввиду сложностей, возникающих при проведении дифференциального диагноза, и даже, верификации неопластического процесса, рутинный протокол МРТ может быть малоинформативным, особенно если опухоли группы LEAT демонстрируют диффузные паттерны роста [21, 108]. Например, по результатам рутинного протокола, в некоторых случаях, невозможно достоверно дифференцировать опухоль LEAT с диффузным типом структуры и ФКД II типа, так как они могут демонстрировать схожую МРТ картину [24, 37, 146, 224].

С целью повысить специфичность визуализации применяются модификации рутинного протокола сканирования, дополнительные импульсные последовательности и мультимодальный подход при обследовании таких пациентов [6, 21, 30, 31, 36]. Непрерывный прогресс, направленный на повышение мощностей магнитно-резонансных и компьютерных томографов, внедрение новейшего программного обеспечения, позволяют значительно улучшить диагностику эпилептогенных опухолей со стертыми радиологическими признаками неоплазии. Оптимальное применение модифицированных протоколов МРТ, компьютерной томографии (КТ), и в ряде случаев позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяет не только с большой вероятностью определить генез изменений, но и делать предположение о вероятной гистологической принадлежности неопластического процесса, и даже, степени злокачественности [2, 27, 50, 201].

Протокол рутинной МРТ при диагностике опухолей головного мозга включает в себя импульсные последовательности T1 T2, T2-FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения (DWI) в трех плоскостях с толщиной среза менее 5 мм, а также, трехмерную импульсную последовательность 3D T1 с толщиной среза 1 мм, и должен быть выполнен на томографе с напряжением магнитного поля не менее 1,5 Тесла (Тл) [24].

Целесообразно включение в рутинный протокол импульсных последовательностей с градиентным эхо-излучением T2 GRE или 3D SWI (SWAN), которые имеют преимущество в визуализации кальция и продуктов распада крови как частых спутников опухоли. В обязательном порядке рекомендуется применение контрастного усиления и проведение постконтрастных серий в трех плоскостях в импульсной последовательности T1 и трехмерной импульсной последовательности 3D T1. Последняя хорошо зарекомендовала себя в визуализации малофокусных опухолевых поражений за счет минимальной толщины среза сканирования и возможности 3D реконструкции изображений в нужной плоскости, даже при нарушении позиционирования срезов при исследовании [6, 21, 91].

В некоторых случаях, опухоли из группы LEAT могут обладать малыми размерами и залегают в труднодоступных для рутинной МРТ анатомических ре-

гионах мозга. Протокол эпилептического сканирования HARNESS-MRI (the harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences magnetic resonance imaging), это унифицированный набор импульсных последовательностей при эпилепсии, оптимизированный для томографов с напряжением магнитного поля 1,5 и 3 Тл [37].

Этот протокол был одобрен рабочей группой ILAE по нейровизуализации и в 2019 году адаптирован Российской противоэпилептической лигой (РПЭЛ) для обеспечения наиболее качественного исследования при минимальном наборе импульсных последовательностей, доступных в большинстве медицинских учреждений различных стран мира. Обязательным условием при его проведении являются сочетание высокого разрешения в виде минимальной толщины среза и шага сканирования, высокой контрастности изображений и оптимального соотношения сигнал/шум [31, 254].

Протокол состоит из трех импульсных последовательностей: двух трехмерных с изотропным вокселем равным 1 мм^3 в T1 и FLAIR и двухмерной T2 турбо спин-эхо, ориентированной перпендикулярно длинной оси гиппокампа, с толщиной среза не более 2 мм. При подозрении на наличие опухоли, протокол HARNESS-MRI должен быть дополнен контрастным усилением и импульсными последовательностями с градиентным эхо-излучением (T2 GRE или SWI/SWAN), которые имеют преимущество в визуализации кальция как частого спутника опухоли [31, 97, 254].

Диффузионно-тензорная импульсная последовательность (трактография DTI) применяется для анализа состояния и топографии проводящих путей в головном и спинном мозге. У пациентов с опухолями DTI применяется в прехирургической диагностике, с целью предположения вероятной степени злокачественности, при использовании инвазивных методов регистрации эпилептической активности и планирования хирургической стратегии [101, 108, 200].

Основываясь на результатах диффундирования молекул воды вдоль миелиновой оболочки нервных волокон проводящих путей, которое реагирует на любые тканевые барьеры способные изменять вектор его направления, выделяют не-

сколько возможных вариантов поведения трактов при наличии опухоли: дислокация, инфильтрация, деструкция и отек [108, 315].

Основным типом поведения проводящих путей при опухолях из группы LEAT является дислокация и деформация трактов в зоне интереса, в отличие от инвазивных, злокачественных глиом, для которых преимущественно характерны инфильтрация либо разрушение трактов [108, 200].

Бесконтрастная МР-перфузия (Arterial Spin Labeling – ASL) – неинвазивный метод, основанный на радиочастотной маркировке спинов артериальной крови, которая позволяет регистрировать прохождение спинов в веществе мозга и путем построения карт количественного измерения церебрального кровотока (CBF), оценивать перфузию здоровой и пораженной ткани в абсолютных величинах [33, 155, 318].

В ряде публикаций, отмечена достоверная корреляция изменений скорости (CBF) и объема (CBV) кровотока в глиальных опухолях со степенью их злокачественности. На основании полученных результатов авторы получили возможность дифференцировать глиомы 1–2 степени злокачественности для которых характерно отсутствие изменений, или в редких случаях, слабое повышение перфузии, от 3 и 4 степени, которые имеют высокие значения. Вместе с тем, надо заметить, что большинство сообщений, посвящены анализу перфузионных характеристик глиальных опухолей мозга и проводится на группах пациентов старшей возрастной группы [154, 155, 307].

При анализе литературы посвященной исследованию МР-перфузии при опухолях группы LEAT, обращает на себя внимание, их атипичное поведение несмотря на низкую степень злокачественности. Так в одной публикации, авторы, изучая перфузионные характеристики при опухолях головного мозга у детей отметили, что пять из шести кортикальных ганглиоглиом демонстрировали повышение перфузии относительно коры контролатерального полушария, несмотря на то что являются опухолями первой степени злокачественности. А шестая ганглиоглиома локализовалась инфратентриально, в области наиболее подверженной артефактам при МР-перфузии. В этой же публикации описывается характерная

для ДНЭО особенность, состоящая в ее пониженной перфузии [50]. В последнее время, о том, что опухоли группы LEAT могут иметь повышенную перфузию, сообщается в ряде публикаций [2, 21, 237, 310].

На настоящий момент для изучения метаболической активности внутри-мозговых опухолей, оценки результатов лечения и прогноза исхода заболевания, все чаще применяется ПЭТ совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) [8]. Это гибридная, радионуклидная методика исследования, основанная на принципах функциональной и молекулярной визуализации в сочетании с применением разнообразных индикаторов для изучения анатомо-морфологических особенностей органов и биохимических процессов в тканях *in vivo* [8, 249]. Наиболее частое применение в клинической практике получили радиофармацевтические препараты (РФП) ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ) и ^{11}C -метионин (^{11}C -MET) [249, 302].

Несмотря на то, что сообщений о внедрении ПЭТ/КТ в повседневную практику нейроонкологов становится все больше, работ, направленных на изучение поведения эпилептогенных опухолей у детей в рамках применения этого метода, все еще недостаточно. Так Phi, J.H., с соавторами, продемонстрировали значимость ПЭТ при дифференциальной диагностике эпилептогенных поражений. Они отмечали достоверные различия значений фиксации ^{11}C -MET у пациентов с ФКД, DNET и пациентов с ганглиоглиомами [136].

В другом исследовании, ПЭТ/КТ с ^{11}C -MET позволила успешно дифференцировать DNET от других эпилептогенных опухолей. В отличие от нормального поглощения метионина в ДНЭО, ганглиоглиомы и педиатрические глиомы демонстрировали умеренную или выраженную фиксацию РФП [42]. О том, что ганглиоглиомы могут отличаться умеренной или высокой фиксацией РФП при ПЭТ/КТ сообщалось и в других публикациях [9, 27, 302]. Однако, в более ранних публикациях сообщается о том, что ганглиоглиомы могут не только копировать МРТ характеристики ФКД 2 типа, но и иметь сходные с ними значения фиксации РФП [146].

Функциональная МРТ (ФМРТ) отображает гемодинамическую реакцию на электрическую активность нейронов, в зависимости от уровня насыщения крови

кислородом. Другими словами, в ответ на увеличение активности нейронов происходит изменение перфузии в зоне интереса, что приводит к локальному повышению концентрации оксигемаглобина. В свою очередь это отображается на релаксационных характеристиках ткани в зоне интереса, и даже незначительное повышение перфузии путем постпроцессинговой обработки может помочь в определении функционально значимых зон коры [176, 246].

Как правило, ФМРТ применяется в предоперационной диагностике опухолей, для идентификации функционально значимых зон коры и прогнозирования послеоперационных двигательных, речевых и мнестических нарушений [67, 274].

В практических рекомендациях, выпущенных Американской академией неврологии указывается, что латерализация языка на основе ФМРТ соответствовала латерализующему интракаротидному амобарбитальному тесту Вада с совпадением до 81–87 %, при мезиальной височной и экстратемпоральных формах эпилепсии. Однако, при локализации опухоли в латеральных отделах височной доли коэффициент совпадения был значительно ниже [239]. Вероятно, этим объясняется то, что ФМРТ стала альтернативой тесту Вада при латерализации речи во многих специализированных центрах хирургического лечения эпилепсии [67, 274]. Также, согласно практическим рекомендациям, ФМРТ, может быть эффективна для прогнозирования постоперационного речевого дефицита у пациентов, перенесших резекцию височной доли [239].

Последние исследования направлены на мультимодальный и даже мультидисциплинарный подход, сочетающий в себе результаты ФМРТ, DTI и МЭГ при прогнозировании постоперационных речевых и двигательных нарушений [90, 93]. Babajani-Feremi A., с соавторами пришли к выводу, что модель ФМРТ МЭГ построенная с помощью искусственного интеллекта, была оптимальной в точности прогнозирования, даже по сравнению с новейшими инвазивными методами [243].

1.5.4. Патоморфологическая и молекулярно-генетическая диагностика

Достоверная патоморфологическая верификация опухолей головного мозга низкой степени злокачественности, ассоциированных с эпилепсией является неотъемлемым фактором, влияющим на успешность лечения неопластического процесса и контроля над приступами.

Патоморфологическая диагностика опухолей головного мозга подразумевает под собой изучение микроскопических особенностей в сочетании с проведением иммуногистохимического, а при необходимости и молекулярно-генетического исследования (ИГХ) [3, 9]. Как правило, комбинация этих методов отвечает основным задачам постановки патогистологического диагноза в соответствии с 5 изданием классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. В эти задачи входит определение конкретного типа опухоли, ее групповой принадлежности, степени злокачественности и потенциала к возможности анапластической трансформации. В сложных диагностических случаях, при прогнозировании исхода заболевания и актуальности назначения таргетной терапии, дополнительно применяется молекулярно-генетическое тестирование [45, 277, 319].

Патоморфологическая диагностика, и соответственно, классификация некоторых детских опухолей низкой степени злокачественности, представляют определенные трудности из-за их морфологической гетерогенности [88, 184, 277]. Например, некоторые глионейрональные опухоли могут иметь микроскопические признаки характерных для иных типов опухолей данной группы, а нередко – и других гистологических групп, таких как отграниченные и диффузные глиомы детского типа. Хіе М., с соавт. провели анализ литературы и обнаружили, что смешанные клеточные компоненты различных нейроэпителиальных опухолей могут наблюдаться в 5–20 % случаев [21, 148, 184, 242].

Помимо этого, как уже говорилось ранее, до сих пор не разработаны единые стандарты забора материала для патоморфологического исследования из резецированной ткани. Из-за схожести глиального компонента у множества опухолей низкой степени злокачественности, при некорректном заборе, возможна неверная

трактовка патоморфологического диагноза [21, 184]. Это, в свою очередь, может приводить к назначению не влияющих на прогноз адъювантного лечения при гипердиагностике диффузных глиом, имеющих потенциал к малегнизации. Вместе с тем, трактовка патоморфологического диагноза в пользу традиционного члена группы LEAT или диффузной глиомы детского типа, несет очевидные риски для жизни, при более высокой склонности опухоли к прогрессии [9].

Для повышения достоверности патоморфологического диагноза опухолей из группы LEAT были опробованы комбинации различных методов забора материала и диагностики. Например, применяется патоморфологическое исследование образцов, полученных путем резекции патологического очага единым блоком или с помощью различных, многочисленных видов биопсийного забора [185, 305]. ИГХ исследование полученных образцов с окрашиванием с помощью анти-тел к CD34, S100, MAP2, GFAP, NeuN и синаптофизин может быть полезно при проведении дифференциального диагноза, но оценка экспрессии указанных антигенов не всегда позволяет однозначно трактовать результаты [305].

С недавнего времени применение комбинации патоморфологических, иммунологических и молекулярных методов диагностики для опухолей из группы LEAT, стало широко обсуждаться в международной научной среде [88, 148]. По итогам этих обсуждений, некоторые специфические молекулярно-генетические признаки для диагностики нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности были интегрированы в действующую на тот момент классификации опухолей ЦНС ВОЗ [292]. Однако, они не были систематизированы и проанализированы из-за невысокой частоты встречаемости опухолей из группы LEAT, а многие молекулярно-генетические aberrации являются общими для многих традиционных членов этой группы. Несмотря на эти неоднозначные данные, все же требуется дальнейшее изучение и интеграция комбинации патоморфологической и молекулярной информации в многоуровневом диагностическом формате для более точной и всесторонней классификации опухолей из группы LEAT [184, 185, 293].

1.6. Современные принципы лечения опухолей головного мозга ассоциированных с долгосрочной эпилепсией у детей

1.6.1. Консервативная терапия структурной эпилепсии

Своевременное и адекватное назначение противосудорожной терапии (ПСТ) при опухолях головного мозга сопряжено с определенными трудностями. При выборе противосудорожного препарата (ПСП) крайне важно взвешивать и просчитывая возможные нежелательные эффекты от приема ПЭП, их взаимодействие с лекарственными препаратами и лучевой терапией, которые часто применяются при лечении агрессивных опухолей [119, 312]. Например, эффективность ПСТ может быть снижена из-за наличия у пациента эффекта множественной лекарственной устойчивости, побочных эффектов и потенциального взаимодействия ПЭП между собой при политерапии и непрогнозируемого взаимодействия с адъювантной терапией [119, 127]. В свою очередь, плохо контролируемые судороги и побочные эффекты, связанные с приемом ПЭП, могут оказывать негативное влияние на самочувствие и качество жизни пациента. В таких случаях, из-за разнообразия клинических проявлений и ответа на терапию, возрастает важность индивидуализированного подхода к лечению эпилепсии индуцированной глиальными опухолями и новообразованиями из группы LEAT в каждом конкретном случае. Потому выбор конкретного ПЭП производится с учетом побочных эффектов препарата, сопутствующих заболеваний у пациента, феноменологии приступов и схемы противоопухолевого лечения, если оно назначается [96].

Эффективность первичного профилактического назначения ПЭП при опухолях, до сих пор вызывает множество разногласий среди специалистов. Согласно нескольким рекомендациям, пациенты не должны получать первичную профилактику эпилептических приступов [133, 134]. Например, в недавно обновленных методических рекомендациях общества нейроонкологии и европейской ассоциации нейроонкологии (SNO/EANO) советуют избегать профилактического использова-

ния ПЭП у пациентов с опухолями головного мозга без приступов в анамнезе. При этом, пациентам с опухолями головного мозга, у которых наблюдался даже единичный эпилептический приступ, следует назначать ПЭП из-за высокого риска развития повторных эпизодов [134, 251, 279]. Hauff N.S & Storstein A., рекомендуют профилактический прием ПЭП всем пациентам с опухолями головного мозга после первого эпилептического приступа [156]. При изучении литературы, вне зависимости от давности публикаций, большинство авторов склоняются к выводу, что у пациентов с новообразованием головного мозга, превентивное назначение ПЭП не обладает существенным эффектом в качестве профилактики дебюта эпилептических приступов. Из-за отсутствия доказательств эффективности и наличия потенциальных побочных эффектов, они рекомендуют воздерживаться от назначения ПЭП в профилактических целях пациентам с опухолями головного мозга. Кроме того, они пришли к выводу, что у пациентов, перенесших операцию по поводу опухоли головного мозга, которые не имели приступов, но принимали ПЭП, целесообразно прекращение приема противосудорожных препаратов в раннем постоперационном периоде [59, 96, 240, 279]. Вместе с тем, несмотря на такие рекомендации, до настоящего времени назначение ПЭП пациентам с опухолями головного мозга, которые не страдают от приступов, является обычным явлением, несмотря на отсутствие доказательств того, что потенциальная польза может перевешивать побочные эффекты [279].

Данные об эффективности и переносимости ПСТ у пациентов с опухолью головного мозга, в настоящее время отсутствуют, хотя они могли бы послужить отличным руководством для врачей при выборе конкретных препаратов при моно или политерапии [119, 174]. Специалисты, занимающиеся проблемами консервативного лечения эпилепсии, ассоциированной опухолью головного мозга, как правило, отдают предпочтение новым препаратам. Выбор конкретного ПЭП для пациентов с эпилепсией индуцированной опухолью, определяется множеством факторов, включая доступность, переносимость, эффективность, сопутствующие заболевания, стоимость, простоту применения, схемы титрования, фармакокинетические характеристики, а также предпочтения врачей [96, 119, 126]. Существует

общее мнение, что ПЭП с минимальным или отсутствующим лекарственным взаимодействием, такие как леветирацетам, ламотриджин, перампанел, бриварацетам, зонисамид и лакозамид, являются предпочтительнее препаратов, индуцирующих ферменты, таких как фенobarбитал, фенитоин или карбамазепин. Помимо этого, их хорошая совместимость с препаратами химиотерапии и более благоприятный профиль побочных эффектов, также делают их предпочтительнее по сравнению с более старыми, индуцирующими ферменты препаратами [96, 119, 126, 231, 313].

Вальпроевая кислота, долгое время была препаратом первого выбора у пациентов с эпилептогенными опухолями. Есть мнение, что препараты вальпроевой кислоты помимо борьбы с приступами, обладают противоопухолевым эффектом. Однако, это предположение не было подтверждено при анализе проспективных исследований, посвященных влиянию ПЭП на выживаемость при глиобластоме [102]. При назначении вальпроевой кислоты надо учитывать побочные эффекты, включающие увеличение массы тела, энцефалопатию и дисфункцию тромбоцитов. Кроме того, вальпроевая кислота является ингибитором фермента CYP450, приводящим к межлекарственным взаимодействиям и повышенной токсичности препаратов химиотерапии [126]. Ввиду таких побочных эффектов и низких показателей контроля приступов по сравнению с другими ПЭП, на настоящий момент, вальпроаты не являются препаратами первого выбора для монотерапии эпилепсии при опухоли [119]. Однако, вальпроаты могут быть хорошим вариантом при подборе политерапии в сочетании с леветирацетамом у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией [117, 120].

В настоящее время, все больше исследователей приходит к выводу, что леветирацетам становится наиболее часто назначаемым ПЭП у пациентов с эпилептогенными опухолями. Вероятно, это обусловлено хорошей переносимостью и возможностью быстрого титрования дозы [231]. При опросе членов EANO, 90 % респондентов назвали леветирацетам препаратом первого выбора при лечении эпилепсии, обусловленной опухолью. Основными причинами такого выбора, были названы предполагаемая эффективность в снижении частоты приступов, ми-

нимум побочных эффектов в сравнении с другими ПЭП и совместимость с большинством курсов химиотерапии [245]. Однако при назначении леветирацетама, надо помнить о том, что он может провоцировать и индуцировать психические нарушения, поэтому настоятельно не рекомендуется назначать его пациентам, у которых эпилепсия сочетается с психиатрическим заболеванием. Для таких пациентов, препаратом первого выбора при монотерапии может стать бриварацетам, который сопоставим с леветерацетамом по фармакокинетическим свойствам, но гораздо более лучше переносится пациентами с психическими расстройствами [119, 231]. При анализе литературы в отношении монотерапии ПЭП, леветирацетам является наиболее эффективным препаратом первого выбора, с которым удалось добиться снижения частоты приступов до 50 % через 6 и 12 месяцев [118, 119, 179]. Похожие значения в снижении частоты приступов у пациентов с опухолями головного мозга при монотерапии, были отмечены у топирамата и окскарбазепина [119]. При сравнении эффективности леветирацетама и прегабалина в контроле над приступами, были отмечены схожие показатели снижения частоты приступов на дистанции 6 и 12 месяцев [178].

В литературе нет подтвержденных данных об эффективности монотерапии перампанелом и лакосамидом при эпилепсии, ассоциированной с опухолью [119]. Есть немногочисленные сообщения об эффективности применения перампанела и лакосамида в рамках политерапии. Так при схеме политерапии включающей лакосамид, снижения частоты приступов на 50 % удалось добиться у 66–77 % пациентов на дистанции 6 месяцев, также от 26 до 43 % пациентов, были свободны от приступов на той же временной дистанции [212, 216]. При политерапии с включением перампанела, частота случаев избавления от приступов колебалась от 31 % до 60 % на дистанции в 6 месяцев, а снижение частоты приступов на 50 % и более, составила до 92 % случаев [138, 190, 229, 272].

В мировой литературе встречаются, крайне ограниченные данные об эффективности применения ламотриджина у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с опухолью. Несмотря на то, что он является средством первой линии при лечении фокальных приступов, вызванных другими патологиями и не обладает

свойствами, индуцирующими ферменты, существуют лишь отдельные публикации об его эффективности при лечении пациентов с опухолями [126, 231, 313]. По-видимому, недостатки в виде необходимости медленного титрования дозы препарата, риск дерматологических реакций и побочные эффекты от взаимодействия с вальпроатами, перевешивают возможную терапевтическую пользу ламотриджина [119].

При изучении литературы посвященной лучшим комбинациям ПЭП при политерапии, не удалось найти достоверных данных позволяющих выделить какую-либо предпочтительную схему. Можно заметить, что леветирацетам входил в четыре, наиболее популярные схемы политерапии. Наиболее частыми комбинациями ПЭП, позволяющими оценить их эффективность на дистанции 6 месяцев, являются леветирацетам + фенитоин, леветирацетам + лакосамид, перампанел + леветирацетам и леветирацетам + вальпроаты. Eseonu C.I., с соавторами сообщили о том, что при использовании схемы политерапии включающей леветирацетам и фенитоин, частота случаев свободы от судорожных приступов доходила до 90 % на дистанции 6 месяцев. Вместе с тем, надо обязательно отметить, что такие результаты были достигнуты через 6 месяцев после хирургического лечения опухоли, которое, само по себе оказывает мощный противоэпилептический эффект [86]. В других публикациях наиболее популярной схемой политерапии было сочетание леветирацетама и вальпроатов, которая, в среднем, показала частоту прекращения приступов, достигающую до 60 % на дистанции 6 месяцев [117, 120].

1.6.2. Хирургическое лечение структурной эпилепсии

В современных реалиях, появляется все больше сообщений о превосходстве хирургического лечения эпилепсии индуцированной опухолью головного мозга над консервативной фармакотерапией. Проблема хирургии при опухолях головного мозга, состоит в том, что она довольно часто осуществляется по жизненным показаниям, из-за злокачественной трансформации или прогрессирующего невро-

логического дефицита. И в этом случае, онкологи и нейрохирурги уделяют мало внимания сопутствующей эпилепсии, хотя она является довольно частым, а иногда и дебютным клиническим симптомом опухоли [11, 120].

В отличие от общей массы образований мозга, при опухолях группы LEAT целью хирургического лечения является контроль над эпилептическими приступами и избавление от возможных осложнений в виде эпилептической энцефалопатии или задержки развития [38, 125]. Контроль над приступами достигается путем максимально возможной или тотальной резекции ЗЭ которая не всегда совпадает или может выходить за пределы визуальных границ опухоли [21, 176, 261].

Для достижения хороших результатов эпилептической хирургии, целесообразен междисциплинарный, комплексный подход к предоперационному обследованию пациента, выбор оптимальной нейрохирургической стратегии и грамотное ведение пациента в постоперационном периоде [131, 182]. На настоящий момент основными факторами, влияющими на успешность хирургического лечения эпилепсии при опухолях группы LEAT, являются наличие фокальной формы, тотальность резекции и короткая длительность заболевания [38]. Некоторые авторы сообщают о преимуществе хирургического вмешательства на ранних сроках обнаружения ассоциации опухоли и эпилепсии, связывая это, с более благоприятным прогнозом дальнейшего развития ребенка. Таким образом, младенец у которого была обнаружена эпилептогенная опухоль, прошедший процедуру эпилептической хирургии с тотальной резекцией в кратчайшие сроки с момента дебюта, имеет благоприятные прогнозы исхода заболевания [38, 85, 135, 267].

В настоящее время, существует все больше сообщений о том, что благоприятный исход операции, напрямую зависит от степени радикальности удаления опухоли и возможности корректировки объема резекции по ходу хирургического вмешательства [38, 129, 261]. Однако консенсус относительно оптимальной хирургической стратегии пока не достигнут. Например, ряд авторов считают обоснованным применение интраоперационной ЭКоГ у пациентов с экстрактемпорально расположенной опухолью, которая может вовлекать функционально значимые зоны

коры. В этом случае применение ЭКоГ может помочь в контроле объема резекции ЗЭ и избежать осложнений в виде неврологического дефицита [131, 141, 261].

В случае локализации опухоли в височной доле хирургическая стратегия представляется более сложной, объем резекции может варьировать от удаления опухоли в пределах визуальных изменений, до лобэктомии, когда зона поражения распространяется за пределы изменений по данным МРТ [9, 129]. В этом случае роль ЭКоГ в успешном исходе оперативного вмешательства остается спорной, и ряд авторов не отмечают дополнительных преимуществ от расширения резекции [85, 270, 300]. Учитывая, что рутинная ЭЭГ, феноменология приступов, и в некоторых случаях, инвазивные методы, не могут дать достоверного представления о возможном объеме резекции, рекомендуется проведение амигдалогиппокампэктомии либо передней височной лобэктомии, если опухоль локализуется в мезиальных отделах и переднем полюсе височной доли [9, 38, 129].

Расширение резекции, также может быть полезным в случае наличия у пациента диффузной формы опухоли группы LEAT, или ее ассоциации с ФКД, которые не всегда могут быть выявлены на МРТ [112, 129]. Такой подход представляется особенно актуальным при наличии у пациента тяжелых фармакорезистентных приступов и локализации опухоли в недоминантном полушарии. В таком случае, резекция гиппокампа не сопровождается значимыми мнестическими нарушениями или снижением качества жизни пациента [9, 38, 176].

Вместе с тем, как уже говорилось выше, инвазивные методы, в ряде случаев, могут существенно облегчить задачу на дооперационном этапе, при локализации опухоли в доминантном полушарии. Результаты прехирургической СЭЭГ могут предоставить больше информации чем интраоперационная ЭКоГ, потому что биоэлектрическая активность мозга регистрируется вне анестезиологического пособия [38].

Как уже говорилось ранее, Chassoux F., с соавторами провели сопоставление результатов МРТ и зоны эпилептической активности по данным СЭЭГ при различных гистологических подтипах ДНЭО и выявили хорошую корреляцию между простыми и сложными формами, тогда как диффузная форма демонстри-

ровала выход эпилептической активности за пределы визуальных изменений. Они предложили схему хирургического вмешательства на основе результатов прехирургической МРТ, которая подразумевала возможность очаговой резекции при простых и сложных ДНЭО, тогда как при диффузной форме рекомендовалась резекция с возможностью ее расширения под контролем ЭКоГ [110].

В последнее время, широкое распространение получают новые неинвазивные методики лечения структурной эпилепсии. Применительно к эпилептогенным опухолям, в некоторых случаях специалисты применяют стереотаксическую радиохирургию и лазерную интерстициальную термотерапию с МРТ навигацией [246].

Стереотаксическая радиохирургия в настоящее время в основном применяется при каллезотомии, лечении гамартом гипоталамуса и эпилептогенных опухолей. Метод основан на ионизирующем излучении, способном отрывать электроны от атомов или молекул, что приводит к разрыву и созданию новых химических связей или образованию свободных радикалов. В основном, в общей практике применяются линейные ускорители и гамма-нож с использованием радиоактивных элементов [259, 262].

Schröttner O., с соавторами разделили пациентов с опухолями, ассоциированными с долгосрочной эпилепсией на 2 группы по степени излучения, направленного на перитуморальные ткани. При ретроспективной оценке результатов, у пациентов в группе, получавшей высокие дозы исход эпилепсии, соответствующий 1–2 степени по шкале Engel составил 66 %, в сравнении с 42 % в группе, получавшей более низкие дозы. Это позволило авторам выдвинуть предположение о том, что для модификации эпилептогенных изменений в перитуморальной коре целесообразно применение более высоких доз [253].

Лазерная интерстициальная термотерапия под контролем МРТ, считается менее инвазивным методом по сравнению с традиционным нейрохирургическим вмешательством и заключается в селективной абляции опухолевых клеток с помощью теплового воздействия [213]. Лазер избирательно воздействует на ткань опухоли с помощью оптических волокон и может привести к образованию зоны фокальной абляции диаметром до 20 мм. Новейшее программное обеспечение и

МР томографы позволили значительно улучшить планирование траектории воздействия на очаги поражения и мониторировать процесс термической абляции в режиме реального времени. Эта процедура в основном использовалась при лечении гамартом гипоталамуса, ФКД, перивентрикулярной гетеротопии и мезиально-височной эпилепсии. Лазерная абляция является многообещающей альтернативой хирургическому вмешательству, поскольку она может избирательно удалять ЗЭ, избегая возможных побочных эффектов традиционной хирургии [153, 213].

Исходы хирургического лечения эпилепсии при опухолях оцениваются по шкале Engel, которая была принята на вооружение эпилептологами в 1993 году, является актуальной до настоящего времени (приложение В). Классификация основывается на наличии либо отсутствии эпилептических приступов, а также определении колебаний их частоты и тяжести, если не была достигнута полная ремиссия после операции [122]. При анализе литературы, исходы хирургического лечения эпилепсии при опухолях группы LEAT, укладываемые в I–II классы по шкале Engel, составляют до 86–89 % случаев [38, 182].

Вместе с тем, у классификации есть некоторые недостатки. Так, в первую группу включены пациенты как с приступами, так и без таковых, а большинство центров, занимающихся хирургическим лечением эпилепсии не сообщают о результатах с использованием подгрупп. Исходя из этого, фактическое количество пациентов полностью свободных от приступов часто неясно, а это является наиболее важной информацией как для клинических, так и для научных целей [250]. В различные годы комиссий ILAE по хирургии и классификации исходов эпилепсии, предлагались различные варианты доработки классической шкалы Engel и совсем иные принципы оценки исходов. Однако они не нашли широкого применения в общей практике [250, 219].

1.6.3. Адьювантная терапия при опухолях низкой степени злокачественности

В настоящее время стандарты применения адьювантной терапии при опухолях низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией у детей, претерпели существенные изменения. Протоколы лечения опухолей низкой степени злокачественности с благоприятным прогнозом были адаптированы под изменения в классификации опухолей ЦНС ВОЗ. Внедрение в классификацию обязательного определения молекулярно-генетического профиля опухолей привело к расширению медицинских возможностей адьювантной и таргетной терапии [82].

Как уже было сказано выше, случаи анапластической трансформации глиом низкой степени злокачественности у детей крайне редки. Broniscer A., с соавторами, приводят данные, что риск злокачественной трансформации при диффузной астроцитоме 2 степени злокачественности составляет менее 10 %. Частота у детей старшего возраста оказалась выше, чем у всех пациентов, но существенных различий выявлено не было, учитывая небольшой размер выборки [75]. Применение адьювантной терапии при глиомнейрональных опухолях таких как ганглиоглиома и ДНЭО рекомендуется только в неоперабельных случаях или при наличии анапластической трансформации. Как правило, эти опухоли поддаются тотальной резекции при пятилетней выживаемости, превышающей 90 % случаев [82, 285].

В связи с этим, сформировались общие принципы подхода к лечению таких опухолей, основанные на выполнении максимально радикальной резекции опухоли, с динамическим наблюдением остаточного фрагмента с помощью серийных МРТ исследований. При прогрессировании, проводить повторную операцию с последующей лучевой и адьювантной терапией, если не удастся выполнить тотальную резекцию опухоли [82, 180].

Как правило, лучевая терапия использовалась для первичного и паллиативного лечения. Однако традиционная фотонная лучевая терапия связана с несколькими долгосрочными побочными эффектами, включающими снижение когнитив-

ных функций, эндокринные нарушения и ангиопатии. Новейшие методы лучевой терапии, такие как конформная лучевая терапия и протонная лучевая терапия, позволяют избежать воздействия низких и средних доз радиации на здоровые участки мозга по сравнению с традиционной фотонной лучевой терапией [180].

Благодаря все более детальному пониманию молекулярных и генетических характеристик опухолей головного мозга у детей, терапия проводится путем категоризации опухолей, на основе интегрированных фенотипических и генотипических параметров, и доступен все больший спектр молекулярно-направленных методов лечения [292]. Например, лечение пилоцитарных астроцитом претерпело существенные изменения, когда было выявлено, что подавляющее большинство из них являются результатом генетических изменений в сигнальном пути MAPK, чаще всего в гене *BRAF*, который служит терапевтической мишенью [82, 84, 108, 301].

До настоящего времени оптимальные методы адъювантной терапии для пациентов детского возраста с глиомами не определены. Первые результаты новой лучевой терапии и препаратов, нацеленных на MAPK, были весьма многообещающими. Новые препараты, такие как ингибиторы BRAF и MEK, продемонстрировали высокую частоту ответа на лечение, хорошую выживаемость без прогрессирования и относительно приемлемую токсичность [66, 232]. Вместе с тем, многие вопросы, касающиеся таргетной терапии, остаются без ответа, например, какая продолжительность терапии является оптимальной, следует ли применять ее в качестве базовой терапии или в сочетании с другими препаратами, а также до сих пор не изучены отдаленные эффекты и токсичность [180]. Таким образом, до сих пор в общей практике химиотерапия или лучевая терапия (если это дети старшего возраста с ограниченными опухолями) остается стандартной терапией при глиомах низкой степени злокачественности у детей.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованной группы пациентов

Диссертация основана на анализе данных, полученных при комплексном обследовании, хирургическом лечении и постоперационном наблюдении 146 пациентов со структурным поражением головного мозга. Пациенты были разделены основную группу из 112 детей с опухолями головного мозга низкой степени злокачественности и группу сравнения из 34 детей с фокальной кортикальной дисплазией 26 типа (ФКД 26 типа), которые были подтверждены результатами патоморфологического и молекулярно-генетического исследований.

Диссертационная работа выполнена на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Заваденко Н.Н.) ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (ректор – д.б.н. академик РАН Лукьянов С.А.) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все пациенты были обследованы в рамках подготовки к хирургическому лечению и прооперированы в период с 2008 по 2024 гг., на клинических базах кафедры в отделениях психоневрологии (зав отделением, к.м.н. Ильина Е.С.), лучевой диагностики (зав отделением д.м.н., профессор Алиханов А.А) и нейрохирургии (зав отделением Пальм В.В.) филиала ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, республиканской детской клинической больницы (главный врач Путилина Екатерина Александровна).

Часть пациентов, включенных в работу, проходила комплексное предоперационное обследование амбулаторно в отделениях психоневрологии (зав отделением к.м.н. Садыкова А.В.) и лучевой диагностики (зав отделением Хижникова В.В.) ФНКЦ Детей и подростков ФМБА России (главный врач д.м.н. Зябкин Илья Владимирович).

Результаты патоморфологического исследования операционного материала всех пациентов, включенных в исследование, были пересмотрены в отделении патологической анатомии (зав отделением Кисляков А.Н.) Морозовской детской клинической больницы ДЗМ (главный врач к.м.н. Горев Валерий Викторович).

При включении в исследование было получено информированное согласие от родителей пациентов, их представителей и самих пациентов при достижении ими совершеннолетнего возраста.

Критерии включения пациентов были следующими:

1. Возраст от 1 до 18 лет на момент дебюта эпилепсии, обнаружения опухоли или ФКД 2б типа по данным лучевой диагностики.

2. Наличие опухоли головного мозга низкой степени злокачественности супратенториальной локализации, входящей в раздел «Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли» 5 издания классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года, верифицированной по результатам патоморфологического исследования (основная группа).

3. Наличие ФКД 2б типа по классификации нарушений кортикального развития ILAE от 2022 года, верифицированной по результатам патоморфологического исследования (группа сравнения).

Критериями исключения являлись:

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

2. Пациенты с опухолями больших полушарий головного мозга высокой степени злокачественности, верифицированными по результатам патоморфологического исследования.

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

С учетом крайне редкой встречаемости опухолей головного мозга низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией у детей, создана база данных, включающая пол и возраст пациента, анамнез жизни,

анамнез заболевания, формы эпилепсии и феноменологию эпилептических приступов, возраст обнаружения опухоли или ФКД, дебюта эпилепсии, данных неврологического, нейропсихологического осмотров, результаты электрофизиологической и лучевой диагностики, а также вид хирургического вмешательства и возраст пациента на момент его проведения, патоморфологический диагноз по классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года.

Из 146 пациентов, в 91 (62 %) случае пациенты были мужского пола и 55 (38 %) женского. В таблице 2.1 и на рисунке 2.1, представлено распределение пациентов общей группы по гендерной принадлежности и возрастным группам.

Таблица 2.1 – 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 %).

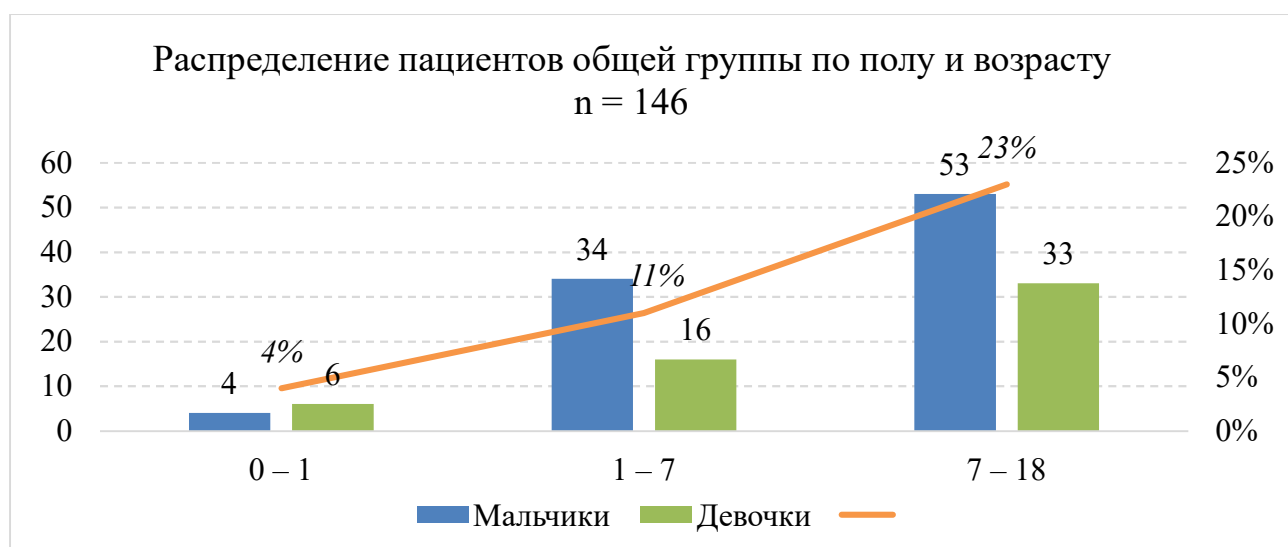


Рисунок 2.1 – Распределение пациентов по возрастным группам и полу

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 головного мозга низкой степени злокачественности у детей. 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. На этапе включения в работу, у всех 146 пациентов были выявлены структурные изменения по результатам лучевых методов исследования, которые трактовались как опухоли и ФКД 2 типа. По данным предоперационной лучевой диагностики, которая проводилась в три этапа, в основную группу были включены 104 пациента, а в группу сравнения 42 пациента. Все 146 пациентов перенесли хирургическое вмешательство и по результатам патоморфологического исследования резецированных тканей, было проведено окончательное распределение структурных изменений на основную группу ($n = 112$) и группу сравнения ($n = 34$).

У подавляющего количества пациентов в общей группе наблюдались эпилептические приступы, индуцированные структурным поражением головного мозга в 132/146 (90 %) случаях. В 98/132 (88 %) случаях структурной основной эпилепсии являлись опухоли, в 34/132 (100 %) случаях ФКД 2б типа, а их роль в индукции эпилептических приступов была подтверждена нейрофизиологическими (неинвазивными/инвазивными) методами диагностики.

2.2. 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 (рутинные ЭЭГ, ВЭМ) и лучевых (МРТ, МСКТ) методов исследования;

- у пациентов с эпилепсией проводилось выяснение возраста дебюта заболевания, особенностей его течения, семиологии и частоты приступов, фармакологического анамнеза на дистанции не менее 1 года до операции и изменений в течении заболевания на фоне проводимой антиэпилептической терапии.

Предоперационное обследование пациентов включало в себя мультимодальную радиологическую диагностику, состоявшую из трех этапов:

- на первом этапе диагностировались опухоли с типичными радиологическими характеристиками неопластического процесса и ФКД 2 типа по результатам рутинной МРТ с контрастным усилением. В некоторых случаях проводилась МРТ по протоколу эпилептического сканирования для уточнения распространенности патологических изменений и проведения нейронавигации;

- на втором этапе проводилась модификация протокола рутинной МРТ с целью выявления опухолей низкой степени злокачественности не имеющих типичных радиологических характеристик неопластического процесса и проведения дифференциального диагноза между опухолями и ФКД 2 типа;

- на третьем этапе проводилась ПЭТ/КТ для исключения злокачественной опухоли, проведения дифференциального диагноза между опухолью и ФКД 2 типа в сомнительных случаях по результатам первых двух этапов.

У пациентов с эпилепсией проводился анализ проведенных ранее неинвазивных нейрофизиологических исследований, МРТ и семиологии приступов для определения ЗЭ. При недостаточной информативности либо неочевидной корреляции результатов проведенных исследований, пациентам проводились многосуточные неинвазивные/инвазивные нейрофизиологические исследования с целью уточнения данных, определяющих тактику хирургического лечения.

Перед хирургическим вмешательством проводился междисциплинарный консилиум, на котором обсуждались результаты комплексного предоперационного обследования пациента с целью выработки оптимальной хирургической стратегии в каждом индивидуальном случае и минимизации возможных рисков.

Хирургические вмешательства, применяемые в исследовании, были проведены по поводу наличия у пациентов структурной эпилепсии, нейроонкологическим и витальным показаниям.

После операции анализировались виды и степень тотальности хирургического вмешательства, результаты комплексного патоморфологического и молекулярно-генетического исследований операционного материала, исход заболевания на основании динамических лучевых нейробиологических методов диагностики на дистанции не менее 6 месяцев.

Некоторым пациентам, после хирургического вмешательства назначались курсы адъювантной терапии, подбор которой был основан на размерах и локализации опухоли, радикальности выполненной операции, результатах комплексного патоморфологического и молекулярно-генетического исследования операционного материала.

2.2.1. Клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование

Исследование неврологического статуса пациентов осуществлялось в соответствии со стандартной схемой осмотра неврологического пациента [4]. Принимались во внимание отсутствие изменений в неврологическом статусе, наличие общемозговой симптоматики, менингеальных знаков и гипертензионного синдрома, признаки очагового поражения головного мозга, нарушения двигательных функций, чувствительности, экстрапирамидные нарушения и атаксия. Также, в ходе изучения неврологического статуса, оценивались возрастные нормы психоречевого и эмоционального развития. При анализе полученной информации принималось во внимание топографическое соответствие выявленного неврологического дефицита и локализации структурного поражения мозга.

Особое внимание уделялось возрасту обнаружения опухоли или манифестации эпилепсии, семиологии приступов и длительности течения заболевания. При изучении семиологии эпилептических приступов применялась редакция класси-

фикации ILAE от 2017 года (приложение Б). У пациентов с эпилепсией включенных в исследование проводилось распределение эпилептических 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);
- ремиссия приступов.

Исследование уровня развития пациентов в возрасте от 1 до 12 лет проводилось в виде интервью родителей или официальных опекунов, с применением пяти шкал методики Developmental Profile 3 (DP3). Шкалы включают оценку функционирования ребенка в области когнитивных и адаптивных способностей, оценку социально-эмоционального поведения, двигательных и коммуникативных навыков, на основании которых можно получить информацию об уровне его развития [123]. Опрос родителей и официальных опекунов проводилось не менее 2 раз в течении года до операции с интервалом в 6 и 12 месяцев и после операции, для определения степени задержки психо-речевого и интеллектуального развития и ответа на проведенное лечение.

У детей старшего возраста (12–17 лет) для оценки адаптивного поведения в сфере коммуникации, навыков повседневной жизни, социализации, двигательных навыков и дезадаптивного поведения применялась Шкала адаптивного поведения Vineland Adaptive Behavior Scales III (VABS – III) [169]. Исследование, также проводилось с помощью опроса родителей и официальных представителей пациентов не менее 2 раз в течении года до операции с интервалом в 6 и 12 месяцев и после операции.

2.2.2. Электрофизиологические методы обследования

Всем 146 пациентам, включенным в работу, было проведены нейрофизиологические исследования даже в случаях отсутствия эпилепсии в анамнезе и на момент хирургического вмешательства. Каждому пациенту с эпилепсией ($n = 132$)

проводились ВЭМ ночного либо дневного сна, на дооперационном этапе, на этапе прехирургического комплексного обследования, и в постоперационном периоде, каждые 6–12 месяцев. Пациентам без эпилепсии ($n = 14$) было проведен ВЭМ при подготовке к хирургическому вмешательству. Актуальность проведения дневного или ночного ВЭМ у пациентов с эпилепсией, определялась исходя из индивидуальных особенностей пациента, формы эпилепсии, семиологии, частоты приступов и вида планируемого хирургического вмешательства.

Записи ВЭМ дневного или ночного сна проводились по международной схеме расположения электродов 10–20, с применением приборов BiolaNS425 (НПФ «Биола», Москва), «Энцефалан-видео» РМ-ЭЭГ-19/26 «Энцефалан-РМ» (НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог), Grass-TelefactorBeehive и Aura (США). Визуальное наблюдение за пациентом во время исследования осуществлялось с помощью, соединенной с электроэнцефалографом видеокамеры (Рисунок 2.2 а, б).

В случаях, когда не удавалось идентифицировать ЗЭ, или результаты ВЭМ и лучевых методов исследования плохо коррелировали между собой, пациентам с эпилепсией требовалось проведение многосуточного 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) (Рисунок 2.2 в). Схема расположения электродов «10–10» при интенсивном мониторинге, позволяла уточнить характер межприступной ЭЭГ-активности и изменения кривой во время приступа (интериктальные и иктальные ЭЭГ-паттерны). В дополнение к мониторингу применялись функциональные пробы (фотостимуляция, гипервентиляция), депривация сна, в некоторых случаях, отмена или снижение дозировки ПЭП за 1–3 суток, с целью провокации приступов. Эти манипуляции проводились для определения точных границ ЗЭ, степени ее топографического совпадения с основным поражением и выбора стратегии хирургического лечения.

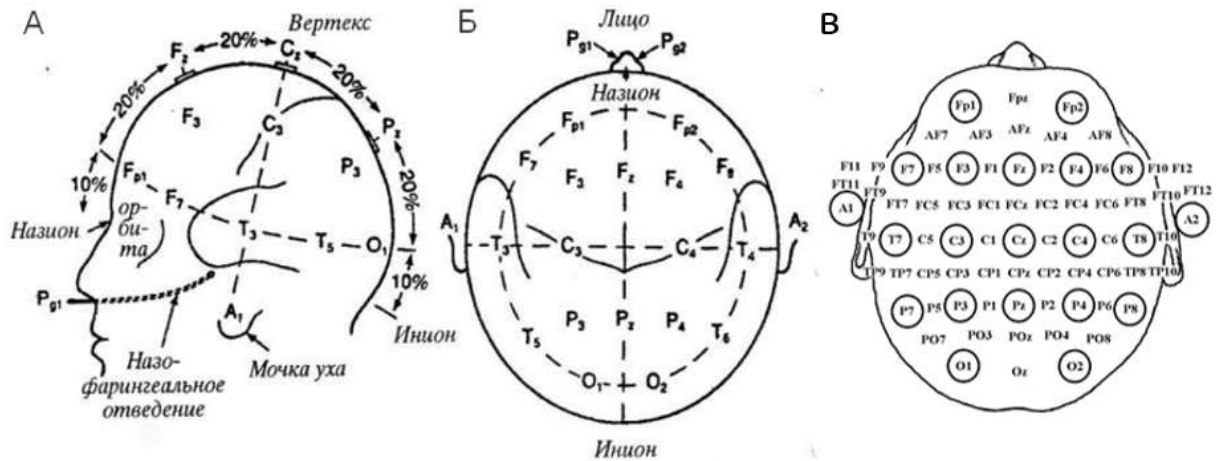


Рисунок 2.2 – Международные схемы расположения электродов 10–20 и 10–10, применяемые при рутинных ЭЭГ исследованиях, ЭЭГ-мониторингах (а, б), и в комплексе прехирургического обследования (в)

Примечание: По данной номенклатуре электроду Т3 соответствует электрод Т7, Т4 = Т8, Т5 = Р7, Т6 = Р8. Электроды, применяемые в рутинных ЭЭГ исследованиях и ЭЭГ-мониторингах обведены кругом (в).

При изучении результатов проводился анализ амплитудно-частотных параметров биоэлектрической активности мозга, его возбудимости, основных ритмов, патологических ЭЭГ-паттернов, уточнялась феноменология приступов. Основным критерием, влияющим на возможность и стратегию хирургического лечения, являлась верификация зоны начала приступа и выявление векторов распространения патологической активности во время приступа на этом этапе обследования.

Инвазивные методики регистрации эпилептической активности с коры головного мозга (ИЭЭГ) проводились у 19 пациентов. Основанием для введения в обследование инвазивных нейрофизиологических методик были:

- несовпадение семиологии приступов с результатами рутинного либо интенсивного ВЭМ или результатами лучевой диагностики;
- вовлечение в зону основного поражения и ЗЭ функционально значимых зон коры;
- для исключения нескольких независимых эпилептогенных очагов.

Решение о проведении актуального, применительно к индивидуальным особенностям пациента инвазивного метода, принималось в составе междисциплинарной группы, в условиях консилиумного обсуждения. Потенциальные значи-

мость и риски инвазивных методик, в каждом индивидуальном случае, обсуждались с родителями, опекунами или официальными представителями пациента.

Сtereo ЭЭГ-мониторинг (СЭЭГ) проводился у 13 пациентов. Под анестезиологическим пособием (эндотрахеальный наркоз) проводилась фиксация головы пациента в раме Мейфилда и регистрации пациента в навигационной системе. После обработки и отграничения операционного поля, накладывалось нужное количество микротрефинационных отверстий и проводилась имплантация инвазивных электродов в паренхиму мозга, в соответствии с построенной траекторией. Проксимальные концы («хвосты» электродов, выводились на поверхность и фиксировались лигатурами к кожным покровам. Аналогичные малоинвазивные хирургические манипуляции проводились при применении субдуральных полосчатых электродов и решеток в 6 случаях. Многосуточное мониторирование проводилось на дистанции 3–7 дней (Рисунок 2.3).

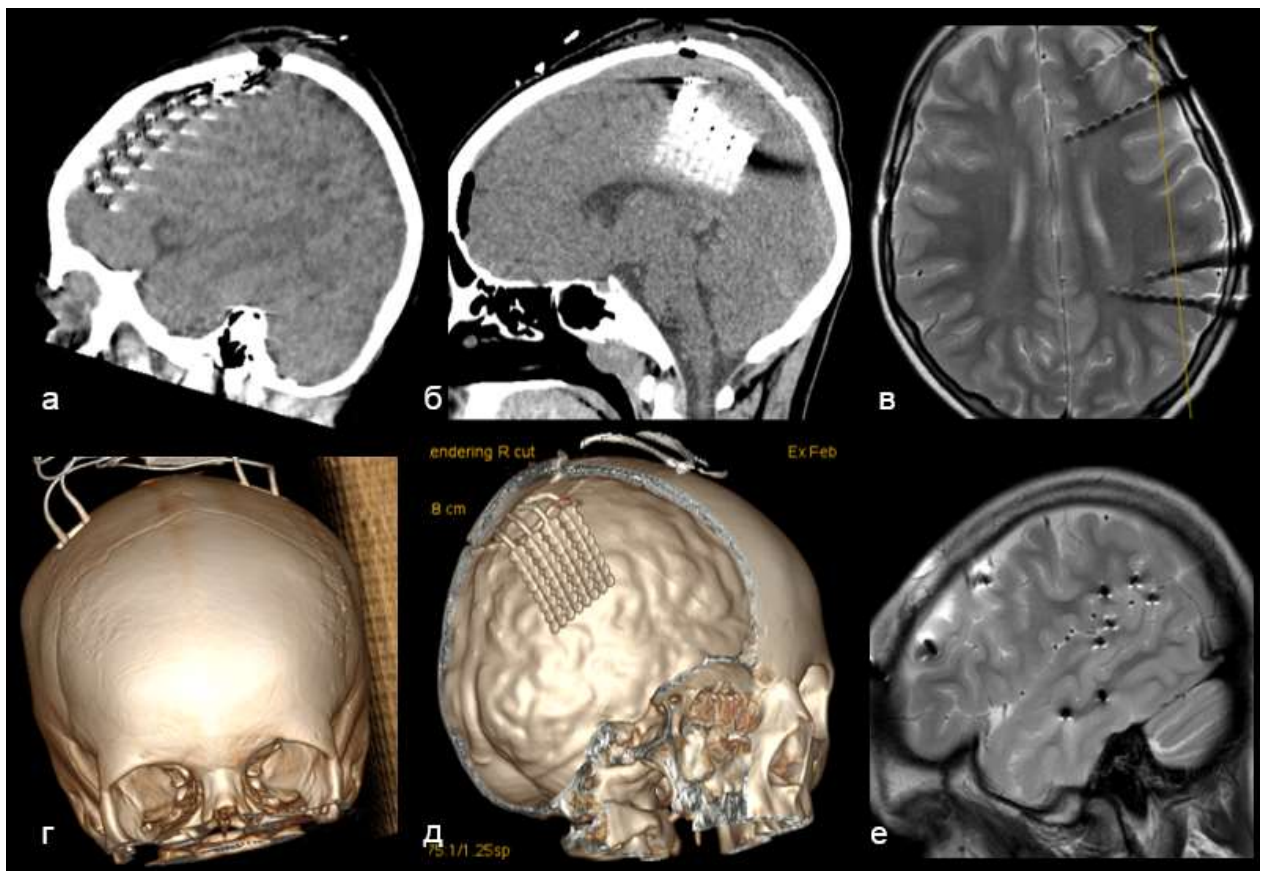


Рисунок 2.3 – Примеры инвазивных методов регистрации эпилептической активности. Субдуральные полосчатые электроды (а, г), субдуральные решетки (б, д), инвазивные электроды (СЭЭГ), имплантируемые в зону интереса (в, е)

Вада-тест проводился 9 пациентам с локализацией опухоли или эпилептогенного субстрата в височной доле, для определения доминантного по речи полушария и оценки риска речевых и мнестических нарушений после операции.

Под местной анестезией выполнялась пункция и катетеризация левой бедренной артерии, затем каротидная артериография слева в прямой проекции с применением йодсодержащего рентгеноконтрастного средства (йопромид) в дозировке, рассчитываемой исходя из массы тела пациента. Оценивалось контрастирование контралатеральных сосудов головного мозга. Далее проводилась инъекция пропофола в левую общую артерию. Затем, выполнялась каротидная артериография справа в прямой проекции, введение пропофола в правую общую сонную артерию. После инъекции пропофола оценивался уровень бодрствования и кооперации с пациентом, сохранность речи и степень контралатеральной гемиплегии.

2.2.3. Алгоритм комплексного радиологического обследования и методы лучевой диагностики

Всем пациентам, включенным в работу, проводилась рутинная МРТ с контрастным усилением в рамках комплексного прехирургического обследования. Обнаруженные внутримозговые патологические субстраты изучались во всех доступных для рутинного исследования МРТ импульсных последовательностях и плоскостях. Оценивались структура патологического субстрата, релаксационные характеристики патологической и неизменной ткани мозга, локализация, отношение к контрастному усилению, наличие либо отсутствие масс-эффекта и перифокальной реакции. 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 с ¹¹C-метионином и ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой. Не позднее чем через 72 часа после операции пациенту выполнялась МРТ или МСКТ с контрастным усилением, и в последующем динамические МРТ каждые 6–12 месяцев.

В ряде случаев, при локализации опухоли или ФКД 2 типа в непосредственной близости от магистральных интракраниальных сосудов и подозрении на неоваскуляризацию зоны интереса, дополнительно к рутинным исследованиям выполнялись бесконтрастная МР-ангиография и МСКТ-ангиография. Также, в единичных случаях МСКТ головного мозга применялась для проведения нейронавигации при хирургических вмешательствах, и в целях контроля имплантированных субдуральных электродов и решеток, принимая во внимание их несовместимость с проведением МРТ.

В рамках проведения протокола эпилептического сканирования, для детей младшего возраста и пациентов с когнитивными нарушениями проводилась МРТ с анестезиологическим пособием (методика седации севофлураном) с целью обеспечения обездвиженности пациента во время исследования.

МРТ проводилась на магнитно-резонансных томографах Signa Creator компании General Electric (США) и Discovery 750 W компании General Electric (США) с напряжением магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл соответственно. Рутинное исследование при применении высоко и супериндуктивных МР – систем (1,5/3,0 Тл), 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 и магнитной восприимчивости), FLAIR, DWI с матрицей изображения 512 x 512 пикселей. Внутривенное контрастное

усиление проводилось с применением полумолярных (гадопентенат димеглюмина) и одномолярных (гадобутрол) парамагнетиков на основе солей гадолиния.

В 65 случаях проводилась модификация 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 с высоким разрешением (МРТ ВР) по протоколу эпилептического сканирования, с применением комбинации импульсных последовательностей T2 (PROPELLER), FLAIR с толщиной среза 5 и 3 мм, трехмерных 3D-последовательностей с толщиной среза 1,0 мм, шагом сканирования 0,1 мм, в импульсных последовательностях T1 FSPGR и FLAIR CUBE. Дополнительно в протокол включались импульсные последовательности, взвешенная по T2 в коронарной и аксиальной плоскостях с толщиной среза не более 2,0 мм, и минимальным шагом сканирования (без потери адекватных значений соотношения сигнал/шум), со специальным гиппокамальным позиционирование срезов (ориентируются перпендикулярно и параллельно длинной оси гиппокампа) и импульсная последовательность (SWAN).

Анестезиологическое пособие проводилось в 53 случаях с применением амагнитных наркозно-дыхательных аппаратов Aestiva-5 компании General Electric (США) и Blease Genius MRI компании Spacelabs Healthcare (США) с оценкой жизненных функций в условиях магнитного резонанса на мониторах «Datex-Ochmeda 5\5» и «Maglife C Plus MRI».

В 102 случаях проводилась МСКТ головного мозга. Исследование выполнялось на 128 срезовом сканере Philips Ingenuity Elite компании Philips (Нидерланды) и 4 срезовом сканере Lightspeed 4 компании General Electric (США).

Гибридная ПЭТ/КТ с ^{11}C -МЕТ и ^{18}F -ФДГ была выполнена 14 пациентам с дифференциальным диагнозом злокачественной опухоли, опухоль/ФКД 2 типа по результатам, полученным после проведения МСКТ, рутинной МРТ с контрастным усилением и модификация протокола рутинной МРТ в режиме реального времени.

Исследование выполнялась 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, включающего как серое, так и белое вещество.

ФМРТ была выполнена 2 пациентам с целью локализации моторного и речевого центров в доминантном полушарии при планировании хирургической стратегии. С учетом отсутствия достаточной выборки пациентов для достоверной оценки и демонстрации роли ФМРТ в определении локализации двигательного и речевого центров, диагностическая значимость и чувствительность метода не определялись. Исследования выполнялись на томографе Siemens MAGNETOM Skyra 3T.

2.2.4. Междисциплинарное обсуждение результатов предоперационного обследования и тактики лечения пациентов

Результаты клинико-неврологического осмотра, нейропсихологического тестирования, проведенных радиологических, нейрофизиологических неинвазивных исследований на этапе прехирургического комплексного обследования были обсуждены на междисциплинарном консилиуме, в составе невролога-эпилептолога, нейрофизиолога, нейрохирурга, рентгенолога, и в некоторых случаях, психолога и педиатра.

На основании полученных результатов проводилась оценка их корреляции с формой эпилепсии, семиологией эпилептических приступов для создания концепции ЗЭ. Исходя из разработанной концепции ЗЭ определялась стратегия процедуры эпилептической хирургии в индивидуальном порядке для каждого пациента.

Пациентам с эпилепсией, у которых не было достигнуто достоверной корреляции результатов радиологических и нейрофизиологических неинвазивных

методов диагностики, а также с сомнительными результатами нейропсихологического тестирования, было рекомендовано проведение интраоперационных методик для уточнения ЗЭ и картирования функционально значимых зон коры.

Пациенты без эпилепсии были прооперированы по нейроонкологическим, паллиативным и витальным показаниям.

2.2.5. Хирургическое лечение

Всем 146 пациентам, включенным в исследование, были выполнены различные типы хирургических вмешательств. 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). У 19 пациентов были выполнены повторные операции и еще 3 пациентам потребовалось третье хирургическое вмешательство в связи с возобновлением приступов либо продолженным ростом/рецидивом опухоли.

Исходя из показаний у 33 пациентов процедура эпилептической хирургии сопровождалась интраоперационной электрокортикографией (ЭКоГ) с использованием многоканальных полосчатых электродов. В зависимости от показаний, ЭКоГ применялась с целью картирования функционально значимых зон коры и контроля полноты резекции ЭЗ, в тех случаях, когда не было достигнуто конкордантности на этапе предоперационного обследования путем сопоставления результатов лучевой диагностики, неинвазивных/инвазивных электрофизиологических методов и феноменологии приступов.

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. После резекции ЗЭ проводилась контрольная

запись ЭКоГ с пограничных областей кортикальной пластинки. При сохранении эпилептиформных знаков, проводилась расширенная резекция до полной их редукции, либо максимально возможная в рамках сохранения функционально значимых зон коры.

2.2.6. Методика забора и интраоперационной маркировки образцов патологической ткани для патоморфологического исследования

В исследовании, помимо бессистемной биопсии операционного материала, у 31 пациента 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 2.4). Далее, при комплексном предоперационном обследовании пациента, проводилась оценка возможности проведения интраоперационного забора по предложенной методике исходя из размеров, локализации, вовлечения функционально значимых зон коры.

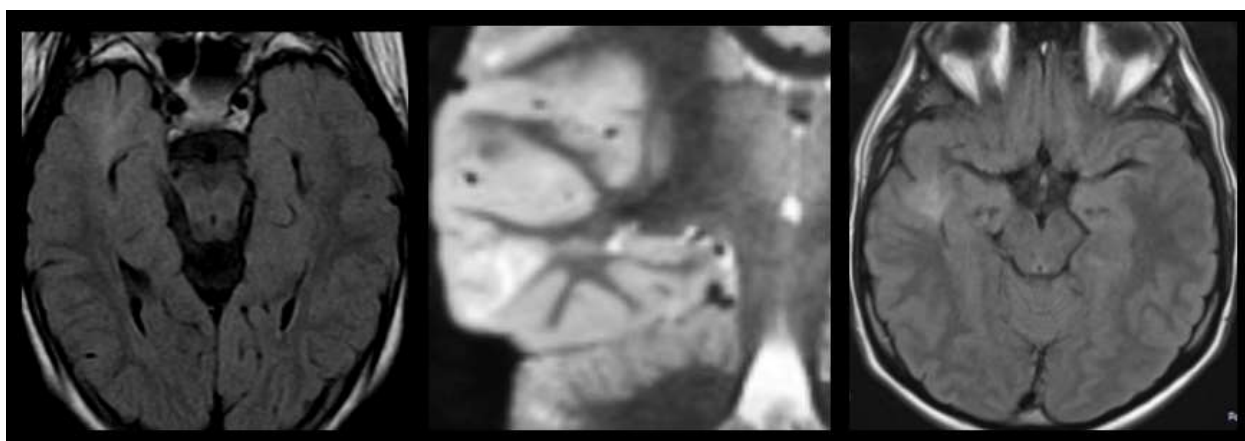


Рисунок 2.4 – Радиологические критерии патологических субстратов для забора по специальной методике. Диффузный тип структуры патологического внутримозгового субстрата или обязательное вовлечение субкортикального и глубинного белого вещества. Все патологические субстраты с наличием «трасмантийного» распространения от стенки бокового желудочка до кортикальной пластинки

Для интраоперационной маркировки тканей применялись два варианта:

1. Иссечение тканей субстрата несколькими кусками определенного размера с маркировкой шовным 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 2.5).

2. Иссечение тканей субстрата единым куском с интраоперационной маркировкой шовным материалом различной цветовой гаммы коры, субкортикального, глубинного белого вещества, и при наличии, «трансмантийного» признака, с погружением промаркированного материала в одну емкость или пробирку с формалином в зависимости от его объема.

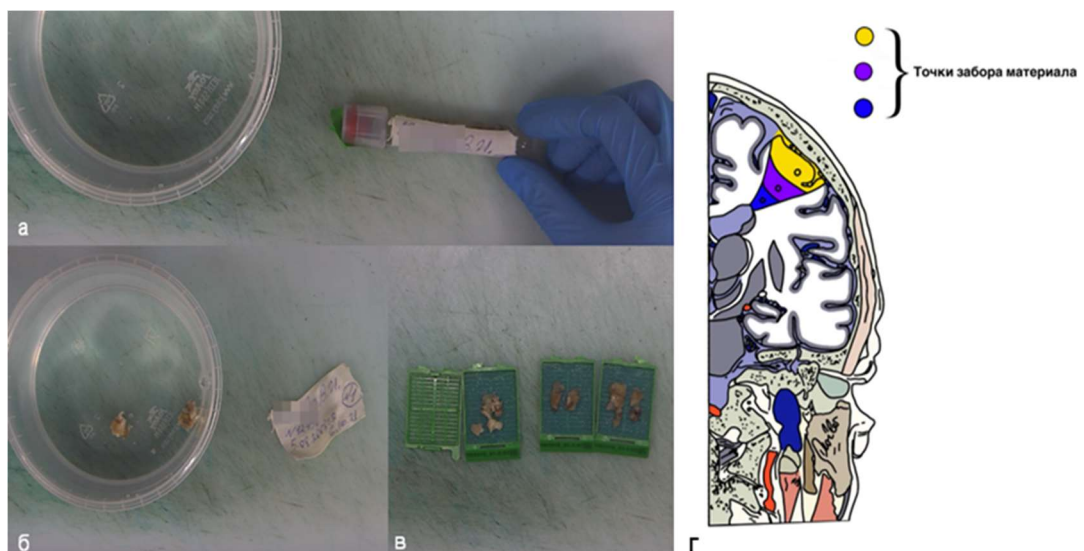


Рисунок 2.5 – Методика забора патологической ткани с интраоперационной маркировкой. В отдельные пробирки помещены фрагменты коры, субкортикального и глубинного белого вещества либо «трансмантийного» признака (а). Подготовка фрагментов тканей для гистологической проводки и заливки в отдельные парафиновые блоки (б, в). Схема интраоперационного забора и точек маркировки материала для проведения патоморфологического исследования по стандартам классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 г.

Патоморфологическое исследование операционного материала было проведено всем 146 пациентам. 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, после чего проводилась гистологическая проводка для дегидратации образцов и их пропитывания парафином. После завершения проводки фрагменты ткани заливались парафином, в результате этого формировались парафиновые блоки. Из полученных парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировались на предметное стекло. Затем, срезы на предметных стеклах окрашивались гематоксилином и эозином и покрывались предметными стеклами в автоматическом стейнере/коверслиппере. Готовые микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином, оценивались врачом-патологоанатомом с помощью микроскопа в прямом проходящем свете, по результатам данного анализа выбирался препарат и соответствующий ему парафиновый блок для назначения ИГХ окрасок.

ИГХ исследование проводилось с антителами к: глиальному фибриллярному 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 исследование образцов патологического материала, залитых в парафин на предмет определения молекулярно-генетического профиля с целью уточнения дифференциального диагноза, определения тактики постоперационного наблюдения пациентов и возможного применения молекулярно-таргетной терапии.

Исследование проводилось методами FISH, полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, а также ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ – ПЦР). Ткани исследовались на наличие точечных мутации генов BRAF V600E, IDH1/2, а также слияния генов BRAF:KIAA1549.

Формулировка патоморфологических диагнозов проводилась в соответствии с 5 изданием классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года и классификацией нарушений кортикального развития ILAE от 2022 года.

2.2.7. Постоперационный контроль

После проведения хирургического вмешательства, все пациенты проходили комплексное обследование, включающее оценку неврологического статуса, результаты электрофизиологического и радиологического обследования.

По результатам лучевой диагностики проводилась оценка наличия или отсутствия постоперационных осложнений, тотальности удаления опухоли. Постоперационная МСКТ головного мозга в первые 72 часа проводилась у 92 пациентов, еще в 54 случаях была выполнена рутинная МРТ с контрастным усилением. Большинство пациентов с эпилепсией продолжали прием ПЭП с коррекцией схем и дозировок, с последующей отменой терапии в ряде случаев. В раннем постоперационном периоде оценивались соматический и неврологический статус, наличие или отсутствие постоперационных осложнений. Динамические МРТ проводились всем пациентам с верифицированными опухолями на дистанции 6–12 месяцев, и далее, сроки динамического контроля корректировались в зависимости от патоморфологического заключения, результатов молекулярно-генетического тестирования, наличия остаточного фрагмента либо продолженного роста опухоли. Всем пациентам после операции проводилось не менее одного ВЭМ ночного или дневного сна, пациентам с эпилепсией динамические ВЭМ проводились в различные сроки исходя из индивидуальных особенностей и постоперационного контроля приступов (в среднем через 3–6–12 месяцев).

2.2.8. Адьювантная терапия

У 6 пациентов применялась противоопухолевая адьювантная терапия. Решение о проведении адьювантной терапии принималось по результатам консилиума из специалистов с обязательным включением онколога, если у пациента диагностировалась неоперабельная опухоль или опухоль с потенциальной возможностью злокачественной трансформации.

В основном применялись инфузионные курсы в виде индукционной противоопухолевой ХТ по протоколу SIOP LGG 2004, после хирургического лечения если опухоль была удалена не полностью, при продолженном росте, либо в неоперабельных случаях.

С учетом отсутствия достаточной выборки пациентов для достоверной оценки и демонстрации роли адъювантной терапии в лечении опухолевого процесса и ее влияния на постоперационных исход эпилепсии, результаты лечения не были учтены в работе.

2.2.9. 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 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.

При оценке факторов, влияющих на возникновение эпилепсии в основной группе пациентов, применялись Критерий χ^2 Пирсона – непараметрический метод, который позволяет оценить статистическую значимость различий двух или нескольких качественных показателей, точный двусторонний критерий Фишера – непараметрический метод, который используется для сравнения двух и более относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, имеющего два значения.

При расчёте чувствительности, специфичности и диагностической точности модификации протокола рутинной МРТ в режиме реального времени применялись следующие формулы:

- для расчёта чувствительности:

$$Se = ИП / ИП + ЛО; \quad (2.1)$$

- для расчёта специфичности:

$$Sp = ИО / ЛП + ИО; \quad (2.2)$$

- для расчёта диагностической точности:

$$Ac = ИП + ЛО / ИП + ЛП + ЛО + ИО, \quad (2.3)$$

где ИП – это истинно положительный результат;

ЛП – ложноположительный результат;

ИО – истинно отрицательный результат;

ЛО – ложноотрицательный результат.

В корреляционном анализе оценивались порядковые данные, поэтому использовался при анализе коэффициент Кенделла. При сравнении использовался непараметрический критерий для двух независимых выборок Манна-Уитни.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

3.1. Патоморфологические диагнозы и локализация в общей группе пациентов

Общая группа пациентов ($n = 146$) состояла из 91 (62 %) мальчика и 55 (38 %) девочек в возрасте от 1 месяца до 17 лет к началу наблюдения, со средним возрастом $8,6 \pm 4,9$ года. Пациенты были разделены на основную группу с опухолями 112/146 (77 %) и группу сравнения 34/146 (23 %) с ФКД 2б типа.

Постановка патоморфологических диагнозов в основной группе ($n = 112$) проводилась согласно последней редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года [293]. Все опухоли обладали низкой степенью злокачественности (1–2 степень), и входили в подраздел «Глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли».

По результатам патоморфологической и молекулярно-генетической диагностики, в основной группе пациентов в 45/112 (40 %) случаях были верифицированы глиомы, в 67/112 (60 %) случаях были верифицированы глионейрональные опухоли (ГНО). Согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ, глиомы были разделены на диффузные глиомы детского возраста 24/45 (53 %) и отграниченные 20/45 (45 %), еще в 1/45 (2 %) случае была обнаружена супратенториальная эпендимома 2 степени злокачественности, которая включена в подраздел «Глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли» при последней редакции.

Диффузные глиомы детского возраста, в основном были представлены диффузными глиомами с альтерацией пути МАРК 17/24 (71 %) случаях, которые имеют неопределенную степень злокачественности (1–2), согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Характерные микроскопические и иммуногистохимические признаки ДГ с альтерацией пути МАРК, представлены на рисунке 3.1.

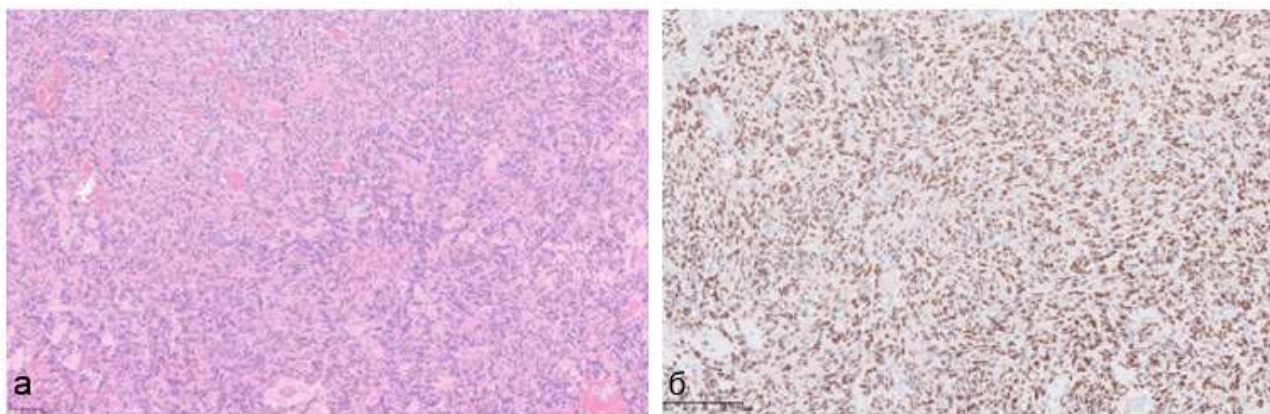


Рисунок 3.1 – Диффузная глиома педиатрического типа низкой степени злокачественности с изменением пути МАРК (степень злокачественности формально не определена). Опухоль с диффузным типом роста, с очень низкой митотической активностью, отсутствием некрозов и патологической пролиферации сосудов (а). Клетки опухоли тотально экспрессируют OLIG2 (б)

Второй, по частоте встречаемости диффузной глиомой детского возраста, была полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых (ПНОНСЗМ) – 4/24 (17 %). Которая соответствует 1 степени злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Отличительной особенностью опухоли является тотальная экспрессия белка CD34 и низкая митотическая активность (Рисунок 3.2).

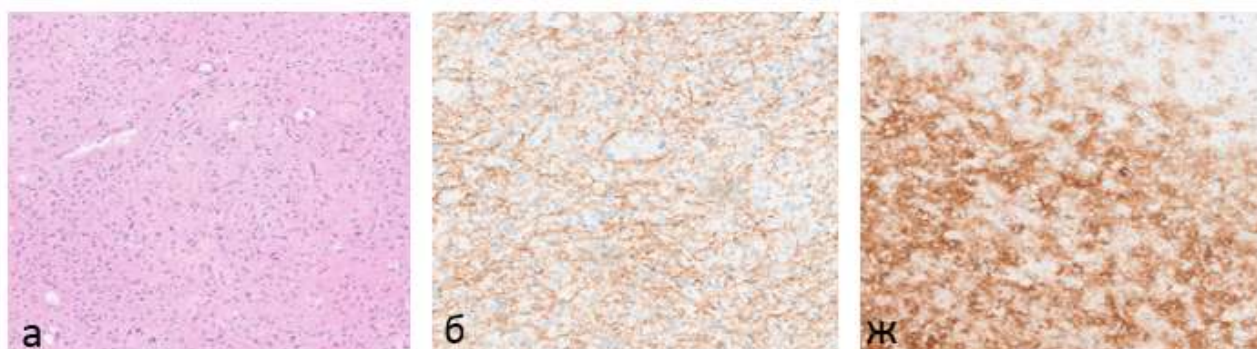


Рисунок 3.2 – ПНОНСЗМ. Определяются опухолевые клетки среднего и крупного размера с наличием полиморфных ядер, часть клеток морфологически сходны с олигодендроцитами (а). Диффузный рост опухоли среди аксонов подтверждается реакцией с антителом к neurofilament protein (б). Выраженная экспрессия клетками опухоли CD34 является характерным признаком ПНОНСЗМ позволяющим отличить ее от других нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности со схожими микроскопическими элементами (в)

Диффузная астроцитома с альтерацией в генах MYB/MYBL1 была обнаружена у 2/24 (8 %) пациентов. Опухоль имеет 1 степень злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Микроскопические и иммуногистохимические особенности опухоли представлены на рисунке 3.3.

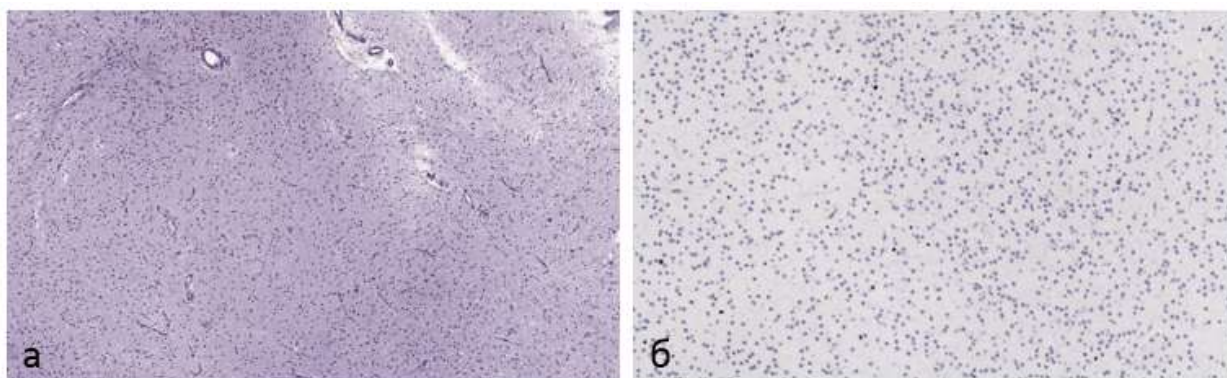


Рисунок 3.3 – ДА с альтерацией в генах MYB/MYBL1. Опухоль низкой клеточности с диффузным типом роста, построенная из мономорфных клеток.

Гистологически является глиомой низкой степени злокачественности (а). Характерным признаком для глиомы с изменением MYB или MYBL-1 является отсутствие экспрессии в клетках опухоли OLIG2 (б)

Ангиоцентрическая глиома (АГ) была выявлена в 1/24 (4 %) случаев. Опухоль относится к диффузным глиомам детского возраста и соответствует 1 степени злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года. Характерные микроскопические признаки АГ представлены на рисунке 3.4.

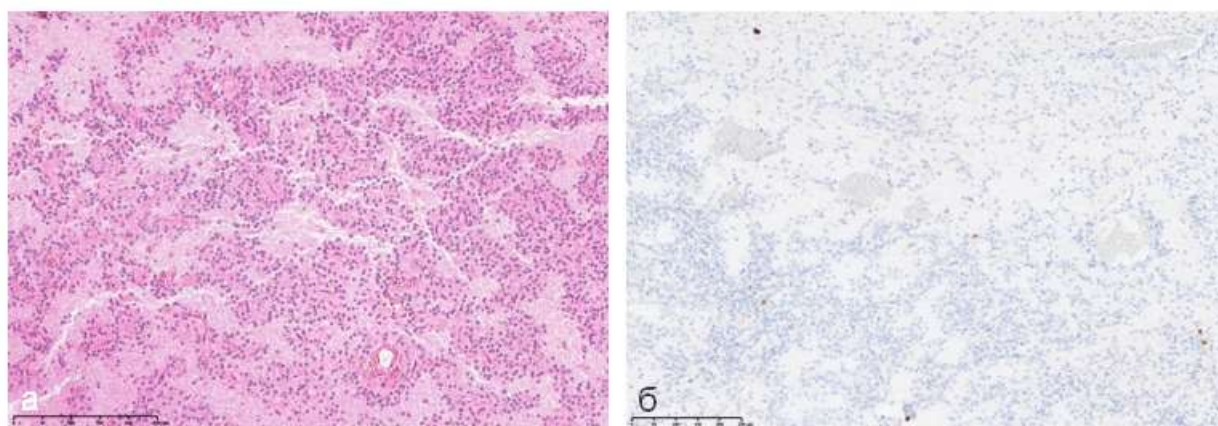


Рисунок 3.4 – Ангиоцентрическая глиома. Опухолевые клетки демонстрируют ангиоцентрические скопления высокоспецифичные для АГ (а). Отмечается очень низкий индекс пролиферативной активности (Ki-67) (б)

Среди 20 отграниченных глиом, пилоцитарная астроцитома (ПА) была выявлена у 13/20 (65 %) пациентов. Опухоль имеет 1 степень злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Характерные микроскопические признаки опухолей представлены на рисунках 3.5 и 3.6.

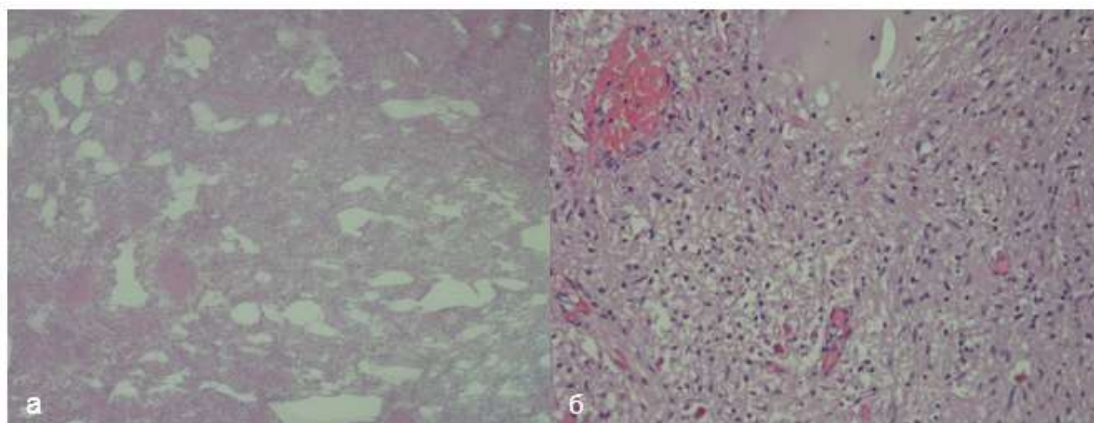


Рисунок 3.5 – Пилоцитарная астроцитома (ПА) – преимущественно отграниченная от ткани ЦНС опухоль бифазного строения, где «компактные» участки перемежаются «рыхлыми» зонами с миксоматозом и микрокистами (а).

Клеточный состав обладает полиморфизмом, в том числе, может быть представлен вытянутыми пилоидными клетками, также встречаются волокна Розенталя. Митотическая активность очень низкая (б)

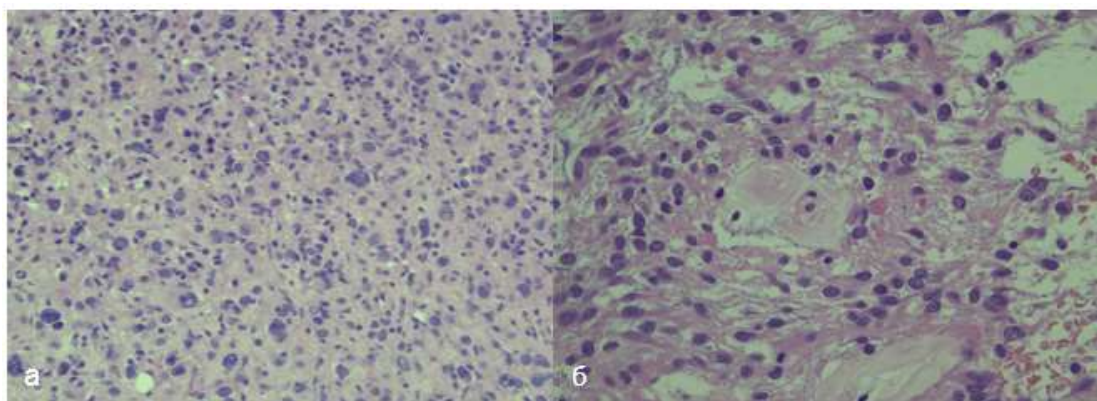


Рисунок 3.6 – Плеоморфная ксантоастроцитома – опухоль построена из полиморфных клеток крупного и среднего размера. Встречаются многоядерные клетки и отдельные клетки с «пенистой» цитоплазмой. Количество митозов является определяющим фактором для определения степени злокачественности (а). В отличие от пилоцитарной астроцитомы в РХА чаще встречаются не волокна Розенталя, а эозинофильные гранулярные тельца (б)

В 7/20 (35 %) случаях, отграниченные глиомы были представлены плеоморфными астроцитомами (ПКА), которые соответствовали 2 степени злокачественности

по классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 года. Отличительной особенностью плеоморфной ксантоастроцитомы является определение злокачественности опухоли по количеству митозов. У всех пациентов было выявлено количество митозов, которое позволило определить их как 2 степень злокачественности.

Глионейрональные опухоли (ГНО) были обнаружены в 67 случаях, в подавляющем большинстве случаев они были представлены ганглиоглиомами и дизэмбриопластическими нейроэпителиальными опухолями в 35/67(54 %) и 24/67 (36 %) случаях соответственно. Также были обнаружены 5/67 (7 %) диффузных глионейрональных опухолей без дальнейшего уточнения (ДГО БДУ), 1/67 (1 %) десмопластическая инфантильная ганглиоглиома (ДИГ), 1/67 (1 %) десмопластическая инфантильная астроцитома (ДИА), 1/67 (1 %) локальная внутримозговая форма диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли (ДЛГО).

Ганглиоглиома в 33 случаях были представлены классическими вариантами опухоли с двумя клеточными пулами (глиальный и нейрональный), в 2 случаях ганглиоглиомами с атипичным гистопатологическим фенотипом, сочетающим в себе признаки ФКД 2б типа и еще в 1 случае десмопластической инфантильной ганглиоглиомой с наличием трёх клеточных пулов (астроцитарного, нейронального и примитивного нейроэктодермального). Среди 24 ДНЭО были обнаружены все три формы, описанные в литературе на настоящее время. Характерные для классической ганглиоглиомы и простой, комплексной и неспецифической форм ДНЭО микроскопические признаки представлены на рисунке 3.7.

Среди глионейрональных новообразований были обнаружены 4/67 (4 %) опухоли, с микшированными микроскопическими элементами классической ганглиоглиомы и простой формы ДНЭО. Такие субстраты классифицируются в литературе как композитные нейроэпителиальные опухоли 1 степени злокачественности. Эти нейроэпителиальные новообразования низкой степени злокачественности, на настоящий момент не входят в классификацию опухолей ЦНС ВОЗ, поэтому, при постановке патоморфологического диагноза согласно последней редакции классификации, такие субстраты интегрировались в работу по преобладающим микроскопическим элементам одной из опухолей.

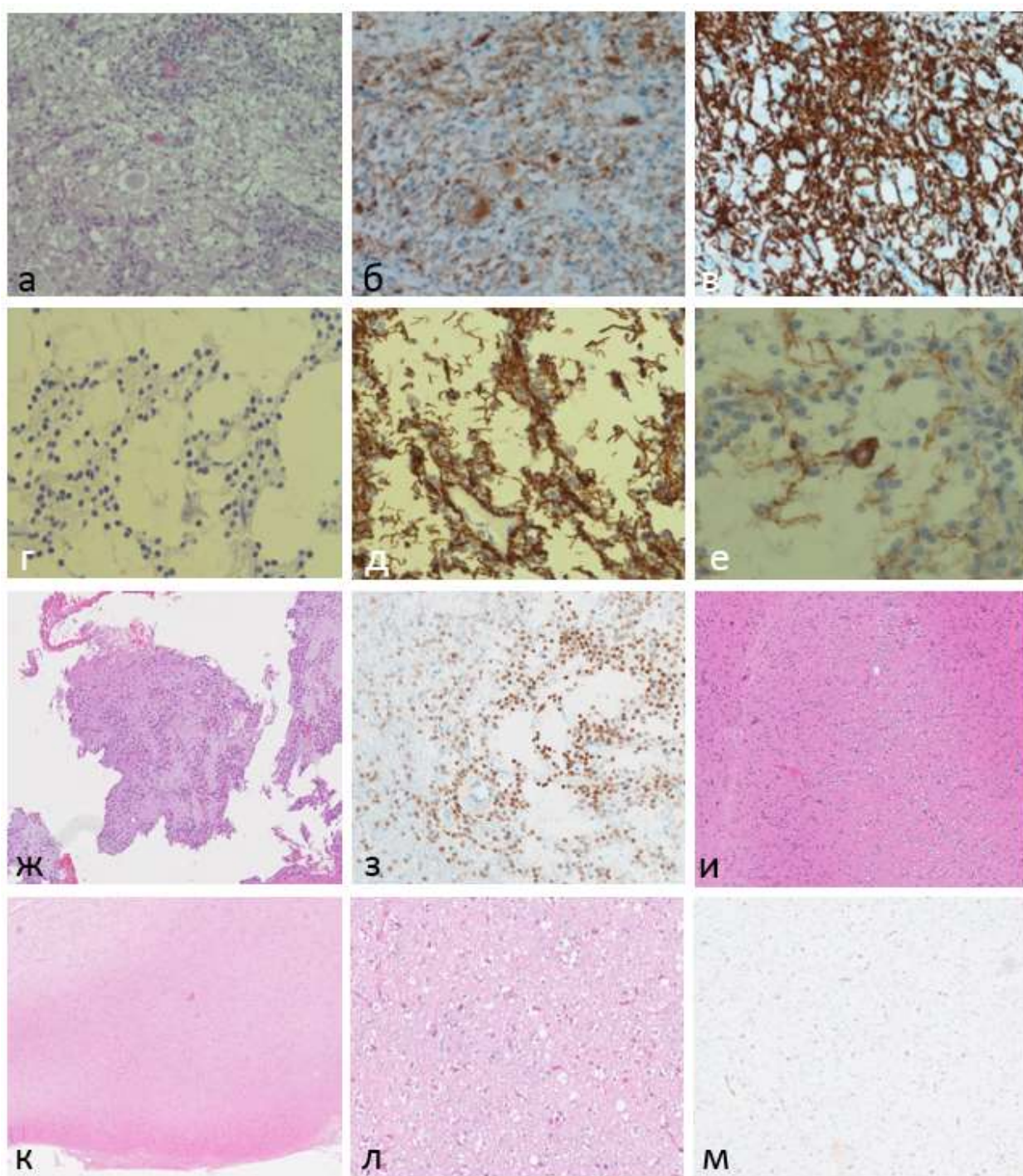


Рисунок 3.7 – Микроскопические и иммуногистохимические признаки ганглиоглиомы и ДНЭО

Примечание: Ганглиоглиома – определяются крупные опухолевые ганглиозные клетки, между которыми локализуются неопластические клетки глиального пула опухоли (а). Ганглиозные клетки, дисморфичные нейроны и их отростки экспрессируют синаптофизин (б). Экспрессия GFAP глиальной порцией опухоли (в). Простая форма ДНЭО – специфические глиальные элементы окружают микрокисты, в которых выявляются «флотирующие» нейроны (г). «Флотирующие» нейроны и их аксоны экспрессируют белок нейрофиламента (д). Глиальный компонент опухоли экспрессирует глиальный фибриллярный кислый белок (е). Комплексная форма ДНЭО – в части опухоли визуализируются параллельно ориенти-

рованные столбцы олигодендроглиоподобных клеток, между которыми просматриваются пространства, выполненные мукоидным матриксом, в котором встречаются единичные нейроны. Данные структуры составляют специфические глионейрональные элементы, которые являются патогномоничными для простой формы ДНЭО (ж). Глиальные клетки, формирующие столбцы специфических глионейрональных элементов, экспрессируют OLIG2 (з). В других участках опухоли специфические глионейрональные элементы не обнаружены. В таких зонах опухоль выглядит как диффузно растущая глиома и напоминает олигодендроглиому (левая часть поля) и астроцитому (правая часть поля). Сочетание таких фокусов и специфических глионейрональных элементов в других зонах опухоли позволяет трактовать данную форму ДНЭО как комплексную (и). Диффузная форма ДНЭО – опухоль переменной клеточности, состоящая из узлов неопластических глиальных клеток. При этом, не обнаруживаются специфические глионейрональные элементы, встречающиеся при простой и комплексной формах (к). Опухолевые клетки в основном представлены олигодендроглиальными элементами (л). Преобладание олигодендроглиальных клеточных элементов характерно при ПНОНСЗМ, однако отсутствие экспрессии опухолевыми клетками CD34 исключает данный тип опухоли (м).

Во всех 4 случаях (100 %) композитных нейроэпителиальных опухолей преобладали клеточные элементы ганглиоглиомы, поэтому они интегрировались в работу как ганглиоглиомы. Микроскопические и иммуногистохимические особенности композитной глионейрональной опухоли представлены на рисунке 3.8.

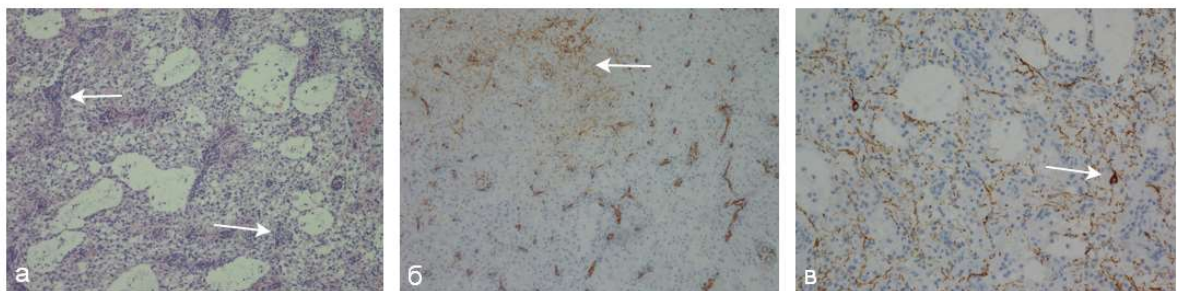


Рисунок 3.8 – Композитная глионейрональная опухоль, обладающая гистопатологическими и иммуногистохимическими признаками, большая часть которых соответствует ганглиоглиоме, и в меньшей степени ДНЭО. Наличие многочисленных эозинофильных гранулярных телец и периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов (стрелки) характерных для ганглиоглиомы (а). Дополнительный критерий ганглиоглиомы, иммунное окрашивание звездчатых клеток опухоли с анти-CD34, что не наблюдается в ДНЭО. Иммуногистохимическая реакция с анти-CD34 (стрелка) в периферийных отделах опухоли (б). Иммуногистохимическая реакция с антителом к белку нейрофиламентов, наоборот, демонстрирует типичный паттерн ДНЭО – наличие в микрокистозных полостях «плавающих нейронов» (стрелка) (в)

Для диффузных глионейрональных опухолей без дальнейшего уточнения (ДГО БДУ), отличительной особенностью являлось наличие олигодендроподобных клеток, диффузно-инфильтративный, кортикальный паттерн роста и отсутствие конкретных микроскопических критериев характерных для ДНЭО и ганглиоглиомы. Эти опухоли получили временную прописку в классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года и соответствуют 1 степени злокачественности. Характерные микроскопические признаки ДГО БДУ представлены на рисунке 3.9.

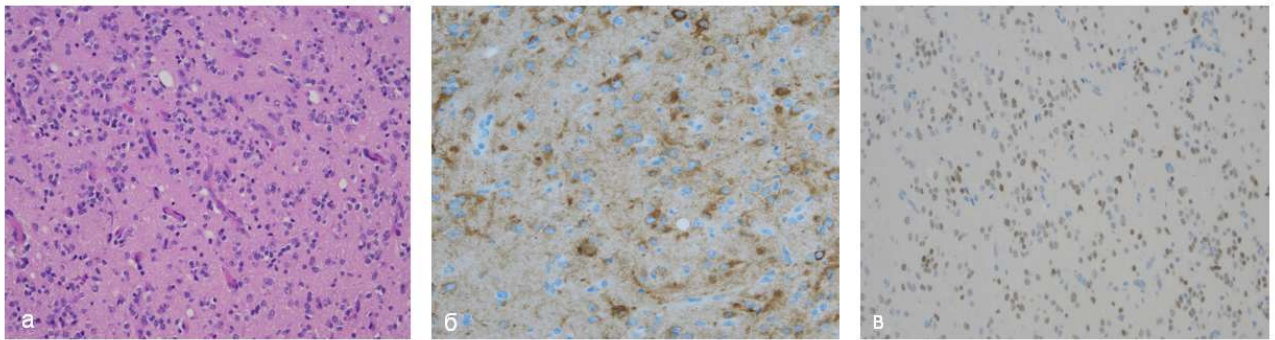


Рисунок 3.9 – Микроскопические признаки диффузной глионейрональной опухоли без дальнейшего уточнения (ДГО БДУ). Опухоль построена из клеток среднего размера с округлыми ядрами и амфифильной цитоплазмой. Межклеточный матрикс фибриллярный, в нём встречаются вакуоли. Окраска гематоксилином и эозином x200 (а). Неопластические клетки экспрессируют chromogranin A. Иммунное окрашивание x200 (б). Значительная часть клеток опухоли экспрессирует OLIG2. Иммунное окрашивание x200 (в). Заключение: смешанная глионейрональная опухоль 1 степени злокачественности БДУ

В 1/67 (1 %) случае была обнаружена редкая, локальная внутримозговая форма диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли (ДЛГО) 2 степени злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ. Опухоль не имела выраженного лептоменингеального распространения и основная порция локализовалась в медиальных отделах левой височной доли.

Микроскопическая картина локальной внутримозговой ДЛГО схожа с множеством глиальных и глионейрональных опухолей и только проведение молекулярно-генетического тестирования позволило выделить ее среди широкого спектра нейроэпителиальных опухолей. Микроскопические признаки ДЛГО представлены на рисунке 3.10.

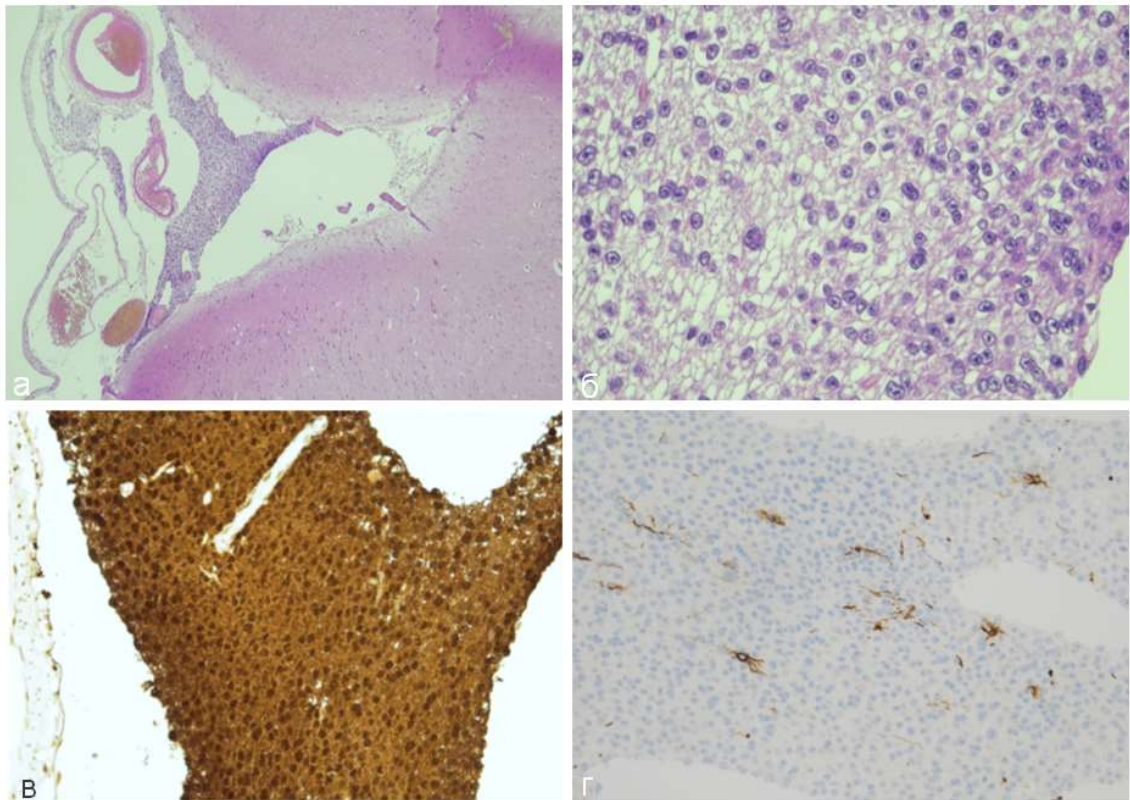


Рисунок 3.10 – Локальная, внутримозговая форма ДЛГО. Поверхностный отдел конечного мозга и лептоменингеально распространяющаяся опухоль (а). Клетки опухоли с оптически пустой цитоплазмой, напоминают олигодендроциты (б). Клетки опухоли диффузно экспрессируют S100. Иммунное окрашивание (в). Экспрессия GFAP только в реактивных астроцитах. Иммунное окрашивание (г)

В 2 случаях были обнаружены внутримозговые субстраты, демонстрировавшие в своей структуре хаотично смешанные микроскопические признаки ганглиоглиомы с двумя клеточными пулами и ФКД 2б типа. Отличительной особенностью этих субстратов было то, что клеточные элементы ФКД 2б типа не располагались в соседней с опухолью коре, и не имели четкой дифференцировки от неопластических клеток.

Ранее такие микшированные субстраты не были описаны в литературе и для определения их в основную группу пациентов понадобилось проведение молекулярно-генетического тестирования, после которого они были интегрированы в работу как ганглиоглиомы с атипичным гистопатологическим фенотипом 1 степени злокачественности. Микроскопическая картина выявленных субстратов представлена на рисунке 3.11.

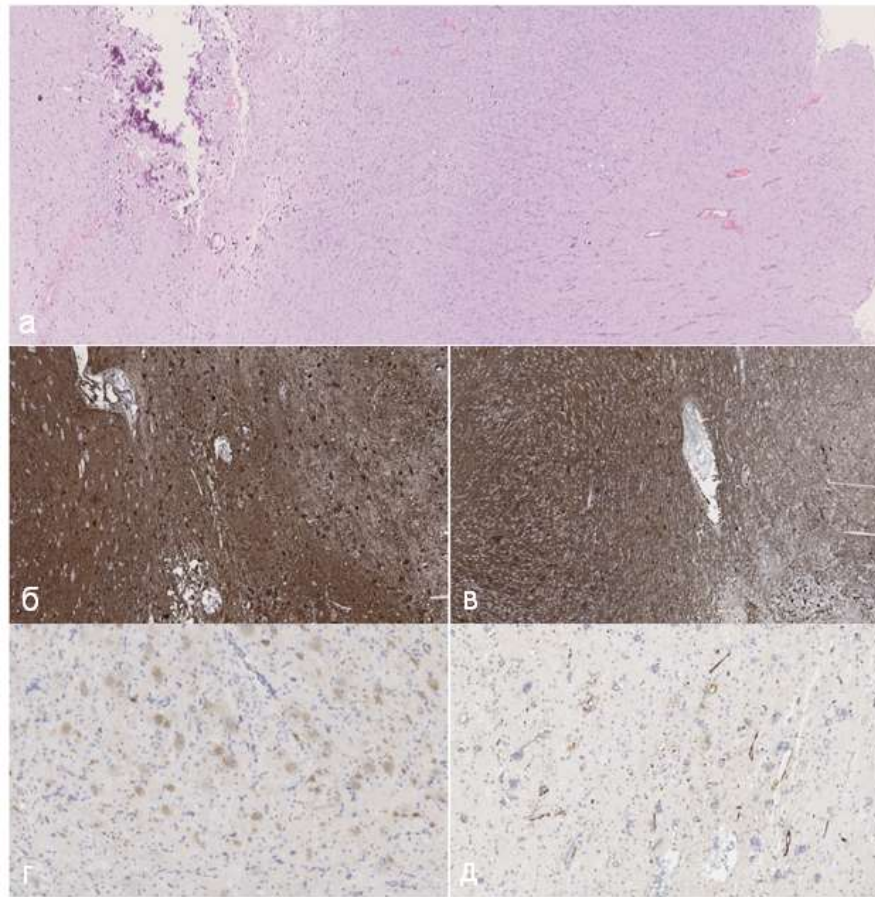


Рисунок 3.11 – Ганглиоглиома с атипичным гистопатологическим фенотипом. Кортикальная пластинка (справа) с грубым нарушением гистоархитектоники. В коре и субкортикальном белом веществе множественные баллонные клетки и единичные дисморфичные нейроны, что специфично для ФКД 26 типа. В этом же поле определяются ганглиозные и ганглиозноподобные клетки и микрокальцинаты, что характерно для ганглиоглиомы (а). Экспрессия баллонными клетками vimentin (б) и экспрессия NF телами дисморфичных нейронов (в), признаки характерные для ФКД 26 типа. Экспрессия chromogranin A ганглиозными и ганглиозноподобными клетками (г) и экспрессия CD34 отростчатыми нейрональными клетками (д), являются характерными иммуногистохимическими признаками ганглиоглиомы

В 19/112 (17 %) случаях в основной группе пациентов были обнаружены микроскопические признаки ФКД 1 типа в коре по соседству с опухолью. В случае такой ассоциации, диагнозы трактовались как ФКД 3б типа по классификации нарушений кортикального развития ILAE 2022 года [299], с указанием патоморфологического типа опухоли как основного поражения (Рисунок 3.12). В 16/19 (84 %) случаях ФКД 3б типа были обнаружены в ассоциации с глионейрональными опухолями и в 3/19 (16 %) случаях при глиомах.

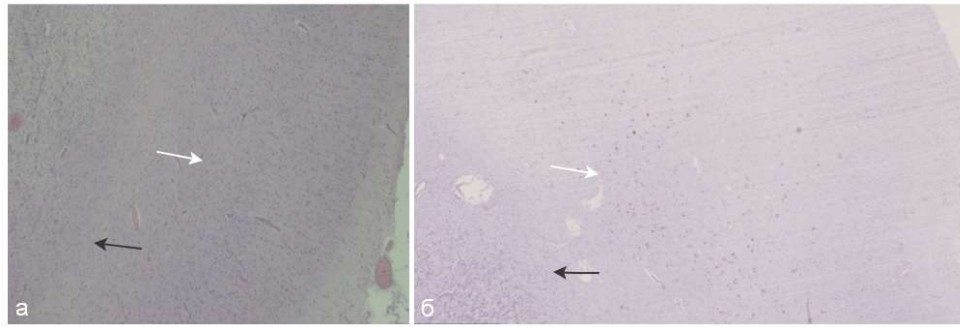


Рисунок 3.12 – Глионейрональные опухоли, ассоциированные с ФКД 3б типа.

Опухоль имеет морфологические и иммунофенотипические признаки ганглиоглиомы и ДНЭО (черные стрелки), в соседней коре (белые стрелки) отмечается нарушение гексаламинарной структуры. Заключение: композитная нейроэпителиальная опухоль 1 степени злокачественности. ФКД 3б типа (а). Опухоль (черная стрелка) непосредственно прилегает к кортексу (белая стрелка), в котором нарушена гексаламинарная архитектура и обнаруживаются микрокальцинаты. Заключение: ДНЭО 1 степени злокачественности. ФКД 3б типа (б)

Постановка патоморфологических диагнозов в группе сравнения ($n = 34$) проводилась в соответствии классификацией нарушений кортикального развития ПЛАЕ от 2022 года [299]. У всех 34 (100 %) пациентов были выявлены микроскопические признаки ФКД 2б типа.

Микроскопически, все ФКД 2б типа демонстрировали локальную или регионарную размытость границ между серым и белым веществом, грубые нарушения гистоархитектоники и гексаламинарной структуры кортикальной пластинки. Дистрофичные нейроны разного калибра, локализованные в коре и баллонные клетки, которые обнаруживались как в кортикальной пластинке, так и в субкортикальном белом веществе, являлись основной отличительной особенностью этого типа дисплазии. Типичная микроскопическая картина ФКД 2б типа представлена на рисунке 3.13.

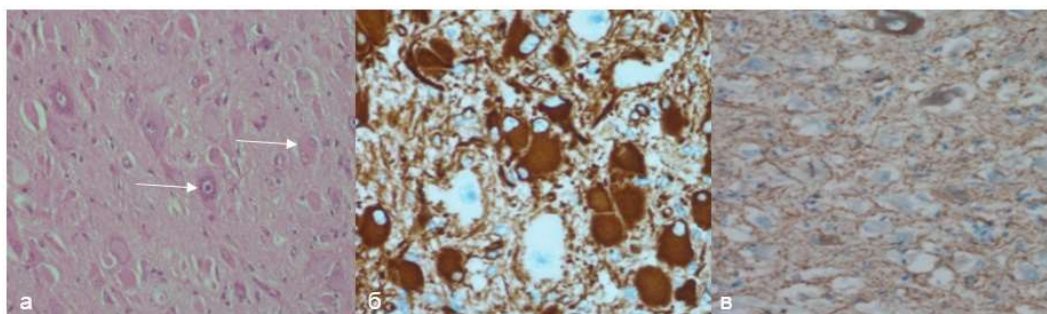


Рисунок 3.13 – ФКД 2б типа. Дистрофичные нейроны и баллонные клетки (стрелки) а. Экспрессия vimentin баллонными клетками (б). Позитивное окрашивание дистрофичных нейронов в реакции с анти-neurofilament protein (с)

При анализе частоты встречаемости эпилепсии в общей группе пациентов, приступы наблюдались у 132/146 (90 %) пациентов. Среди пациентов основной группы опухоли ассоциировались с эпилепсией в 98/112 (88 %) случаях, в группе сравнения эпилепсия наблюдалась во всех 34 (100 %) случаях. При разделении опухолей по групповой принадлежности, с эпилепсией ассоциировались 37 (82 %) из 45 глиом и 61 (91 %) из 67 глионейрональных опухолей (Рисунок 3.14).

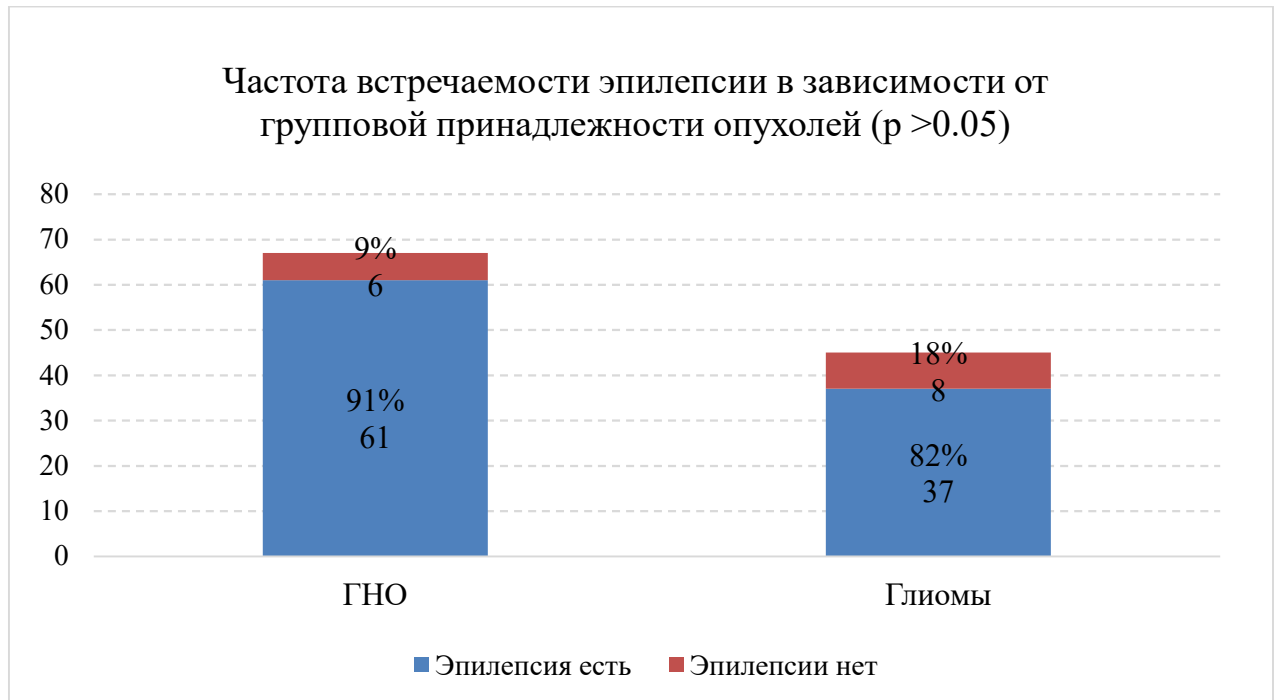


Рисунок 3.14 – Эпилептогенность опухолей в основной группе пациентов в зависимости от групповой принадлежности

Средний возраст дебюта эпилепсии в общей группе пациентов составил $6,7 \pm 4,1$ года (7,8 и 5,3). При разделении на основную группу и группу сравнения – $7,6 \pm 5,0$ года и $5,8 \pm 3,1$ года соответственно.

В основной группе пациентов наибольшее количество детей было представлено в возрастной группе от 7 до 18 лет, в группе сравнения наиболее чаще дебют эпилептических приступов происходил в возрастной группе от 1 года до 7 лет. Подробно, распределение по возрастным группам дебюта эпилепсии у пациентов основной группы и группы сравнения представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение возраста дебюта эпилепсии в общей группе

Возраст дебюта эпилепсии	Количество пациентов (n = 132)	
	Основная группа	Группа сравнения
<1 года	14/98 (14 %)	12/34 (35 %)
1–7 года	28/98 (29 %)	20/34 (59 %)
7 > лет	56/98 (57 %)	2/34 (6 %)
Всего	98 (100 %)	34 (100 %)

Подробное распределение опухолей основной группы пациентов по патоморфологической принадлежности, степени злокачественности и частоте ассоциации с эпилепсией представлено в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Патоморфологический диагноз, степень злокачественности и эпилептогенность опухолей в основной группе пациентов

Патоморфологический диагноз*	Количество	Степень злокачественности	Эпилепсия	Достоверность (p)
Глиомы	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	
Глионейрональные опухоли	67	1–2	61	p > 0.05
Ганглиоглиома	35	1	32	
ДИГ	1	1	1	
ДИА	1	1	0	
ДНЭО	24	1	23	

Продолжение таблицы 3.2

Патоморфологический диагноз*	Количество	Степень злокачественности	Эпилепсия	Достоверность (p)
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 ганглиоглиома, ДИА – десмопластическая инфантильная астроцитома, ДНЭО – дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, ДГО БДУ – диффузная глионейрональная опухоль без дальнейшего уточнения, ДЛГО – диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль.

3.2. Особенности локализации опухолей низкой степени злокачественности и ФКД 2б типа

Локализация структурных изменений в общей группе (n = 146), оценивалась исходя из анатомической области больших полушарий и отношения к кортикальной пластинке. За анатомическую область принималась локализация в одной из долей больших полушарий. Термин «мультилобарная» применялся при локализации структурных изменений на границе долей мозга, либо при нечеткой демаркации (размытости границ) патологической и здоровой тканей, вовлекающей две и более долей. При оценке вовлеченности кортикальной пластинки, оценивалась изолированная кортикальная, кортикально/субкортикальная и глубинная локализации структурных изменений в полушарии мозга (Рисунок 3.15).

В основной группе (n = 112), опухоли наиболее часто локализовались в височной доле – 48/112 (43 %) случаев, в лобной доле – 22/112 (20 %) случаев, в затылочной доле – 2/112 (2 %) случая, и в 17/112 (15 %) случаях опухоль локализовалась мультилобарно. При разделении по групповой принадлежности, височная локализация отмечалась в 15/45 (33 %) 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.

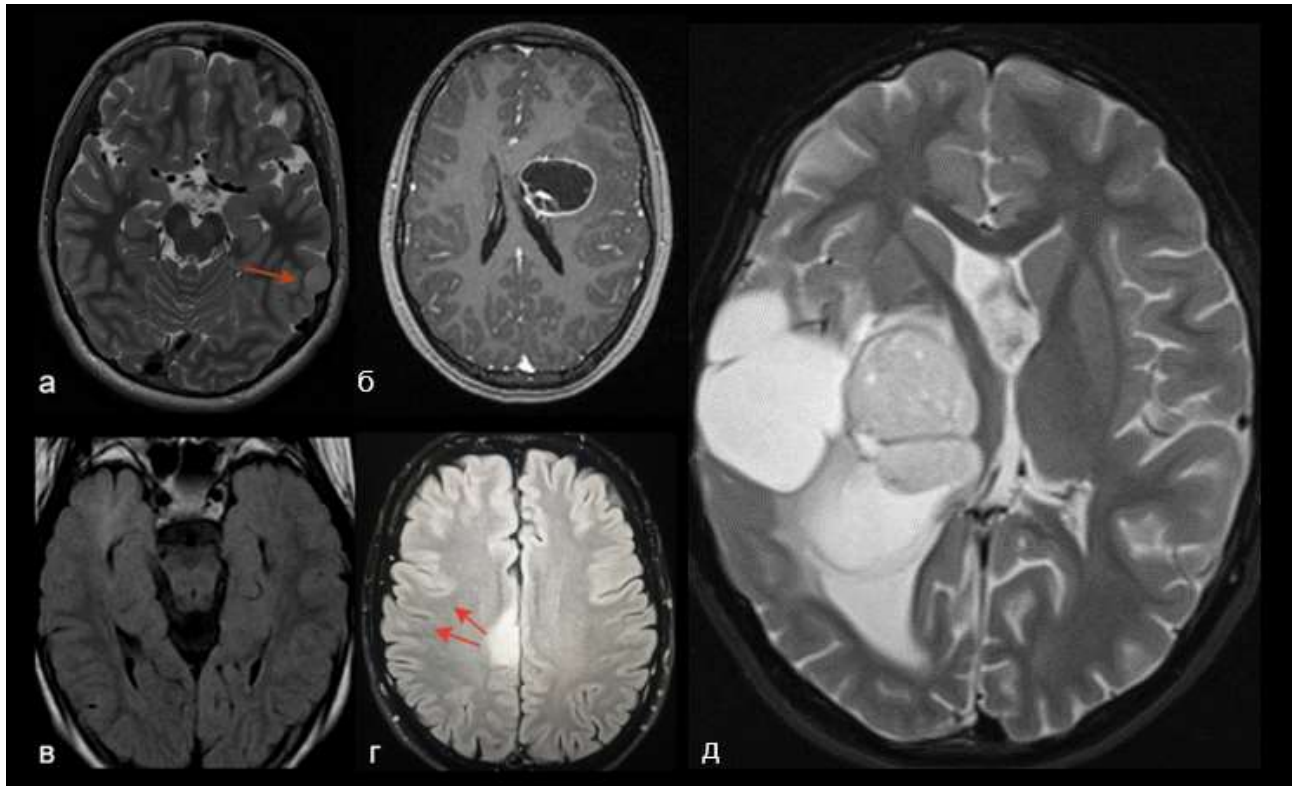


Рисунок 3.15 – Примеры локализации опухолей. Локализация по отношению к кортикальной пластинке – кортикальная (а), глубинная (б), кортикально/субкортикальная (в). Локализация относительно отношения к анатомической области – лобарная (а, б, в), мультилобарная малых размеров на границе лобной и теменной долей (г) мультилобарная больших размеров вовлекающая 2 и более анатомических областей полушария (б)

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 (Рисунок 3.15 г). Локализации структурных изменений в общей группе пациентов представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Лобарная локализация структурных изменений в общей группе пациентов

Локализация	Глиомы	Глионейрональные опухоли	ФКД 26 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 3.4 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 ($p = 0.95$), у пациентов группы сравнения, ФКД 26 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 коре с вовлечением субкортикального белого вещества (кортикально/субкортикальная) отмечалась у 82/112 (73 %) пациентов, и глубинная локализация без вовлечения коры отмечалась у 15/112 (13 %).

В группе сравнения, ФКД 26 типа в 7/34 (21 %) случаях имели изолированную локализацию в коре, 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 3.4.

Таблица 3.4 – Взаимодействие структурных изменений с корой больших полушарий в общей группе пациентов

Локализация	Глиомы	ГНО	ФКД 26 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 3.4 демонстрирует подавляющее преобладание кортикальной и кортикально/субкортикальной локализации в общей группе пациентов 121/146 (83 %), при этом, глионейрональные опухоли чаще имеют взаимодействие с корой чем глиомы – в 64/67 (57 %) 33/45 (29 %) случаях, соответственно.

При височной локализации опухоли эпилептические приступы наблюдались в 46/48 (96 %) случаях, при лобной в 21/22 (95 %) случаях, при теменной в 20/23 (87 %) случаях, при затылочной 2/2 (100 %) случаях, при мультилобарной в 9/17 (53 %) случаях.

При кортикальной локализации опухоли, во всех 15/15 (100 %) случаях у пациентов отмечалось наличие эпилептических приступов, при кортикально/субкортикальной локализации в 77/82 (93 %) случаях, при глубинной локализации в 9/15 (60 %). Подробно, лобарная локализация и отношение к кортикальной пластинке опухолей у пациентов с эпилептическими приступами показана в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Локализация опухолей, ассоциированных с эпилепсией в основной группе

Локализация опухоли	Височная доля	Лобная доля	Теменная доля	Затылочная доля	Мультило- барные
Кортикальная локализация	2/46 (4%)	7/21 (33%)	4/20 (20%)	1/2 (50%)	1/9 (11%)
Кортикально/субкортикальная	42/46 (91%)	11 (23%)	16/20 (80%)	1/2 (50%)	7/9 (78%)
Глубинная локализация	2/46 (4%)	3/21 (14%)	0/20 (0%)	0/0 (0%)	1/9 (11%)
Итого	46 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	2 (100%)	9 (100%)

В основной группе опухоли, ассоциированные с ФКД 3б типа, во всех 19/19 (100 %) случаях были обнаружены у пациентов с эпилептическими приступами. В 16/19 (84 %) случаях они были выявлены при глионейрональных опухолях – 8 ганглиоглиом, 6 ДНЭО, 1 диффузная глионейрональная опухоль без дальнейшего уточнения, 1 диффузная лептоменингеальная, глионейрональная опухоль и в 3 случаях при глиомах – 1 диффузная глиома с альтерацией МАРК пути, 1 пилоцитарная астроцитома, 1 диффузная астроцитома с альтерацией в генах MIB/MIBL1. Локализация опухолей, при которых были обнаружены ФКД 3б типа была преимущественно височной – 13/19 (69 %) случаев, еще в 3/19 (15%) случаях отмечалась мультилобарная локализация, в 2/19 (11 %) теменная локализация и в 1/19 (5 %) случае затылочная.

На основании полученных данных, в работе был проведен анализ зависимости возникновения эпилепсии в основной группе пациентов от ряда факторов; патоморфологической и групповой принадлежности опухолей, пола пациентов, возраста дебюта эпилептических приступов, долевого локализации опухолей и их отношения к кортикальной пластинке (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Факторы и их влияние на возникновение эпилепсии в основной группе пациентов

Фактор влияющий на возникновение эпилепсии в основной группе	Достоверность (p)	χ^2 расчётное значение	χ^2 критическое значение (с уровнем значимости α)
Глиомы	0.035*	1.3	5.6 (>0.05)
Глионейрональные опухоли	0.275*	7.34	5.99 (<0.01)
ФКД 3б типа	0.22*	5.06	3.49 (<0.01)
Височная локализация	0.950*	0.59	0.19 (<0.1)
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	0.729*	30.89	1.88 (<0.001)

Продолжение таблицы 3.6

Фактор влияющий на возникновение эпилепсии в основной группе	Достоверность (p)	χ^2 расчётное значение	χ^2 критическое значение (с уровнем значимости α)
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 χ^2 Пирсона, **точный двусторонний критерий Фишера, выделение жирным значимых факторов.

Критерий χ^2 Пирсона – это непараметрический метод, который позволяет оценить статистическую значимость различий двух или нескольких качественных показателей.

В том случае, если полученное значение критерия χ^2 больше критического, делаем вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым данными при соответствующем уровне значимости (то есть, если расчётное χ^2 больше критического, значит, например, опухоль в височной доле влияет на возникновение эпилепсии, а если меньше, например, то в теменной доле опухоль не влияет на эпилепсию).

Точный двусторонний критерий Фишера – это непараметрический метод, который используется для сравнения двух и более относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, имеющего два значения.

Если значение точного двустороннего критерия Фишера меньше критического, делается вывод о наличии статистически значимых различий частоты исхода в зависимости от воздействия фактора риска (то есть, если p больше 0.05, глубинная локализация, то она не влияет на эпилепсию).

Исследуемые данные являлись качественными не повторными признаками, поэтому применялся критерий χ^2 Пирсона для данных, частоты которых превышали 2, и точный двусторонний критерий Фишера для остальных.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(n_{\text{эмпир}} - n_{\text{теор}})^2}{n_{\text{теор}}} \quad (3.1)$$

$$P = \frac{\frac{R_1!R_2!C_1!C_2!}{N!}}{O_{11}!O_{12}!O_{21}!O_{22}!} \quad (3.2)$$

Таким образом, наиболее значимыми факторами, 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 корой ($p < 0.001$), наличие ассоциация с ФКД 3б типа ($p < 0.01$).

3.3. Клиническая симптоматика при опухолях низкой степени злокачественности и ФКД 2б типа

В общей группе пациентов ($n = 146$) оценивались следующие клинические симптомы: эпилептические приступы, общемозговая симптоматика (головная боль, головокружение, тошнота, рвота), очаговая симптоматика (гемипарез, нистагм, атаксия, поражения ЧМН и т.д.), задержка психоречевого развития (ЗПРР), нарушение поведения.

В общей группе пациентов эпилептические приступы наблюдались в 132/146 (90 %) случаях, ЗПРР в 37/146 (25 %) случаях, очаговая симптоматика в 30/146 (21 %) случаях, общемозговая симптоматика в 20/146 (14 %), поведенческие нарушения в 18/146 (12 %) случаях. Еще в 1 (0,7 %) случае, в основной группе пациентов опухоль была случайной находкой, обнаруженной на МРТ головного мозга в ходе комплексного обследования у пациента с дебютом аутоиммунного нервно-мышечного заболевания (миастения гравис). В 68/146 (47 %) случаях, у пациентов отмечалось сочетание двух или более клинических симптомов из перечисленных выше. Подробное распределение клинических симптомов в основной группе и группе сравнения представлено в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Распределение клинических симптомов в общей группе пациентов

Клинические симптомы	Глиомы	Глионейрональные опухоли	ФКД 2б типа
Эпилептические приступы	37/45 (82 %)	61/67 (91 %)	34/34 (100 %)
Общемозговые симптомы	16/45 (35 %)	4/67 (6 %)	0/34 (0 %)
Очаговые симптомы	17/45 (38 %)	8/67 (12 %)	5/34 (18 %)
Нарушение поведения	4/45 (9 %)	5/67 (7 %)	5/34 (18 %)
ЗППР	8/45 (18 %)	18/67 (27 %)	11/34 (32 %)
2 и более симптома	26/45 (58 %)	24/67 (36 %)	18/34 (53 %)

Таблица 3.7 демонстрирует, что эпилептические приступы были основным клиническим симптомом, встречающимся в общей группе пациентов. При этом они чаще встречались при ФКД 2б типа и ГНО – в 100 % и 91 % случаев, соответственно, против 82 % случаев у глиом. Общемозговая симптоматика и очаговый неврологический дефицит различной степени выраженности, преобладали у пациентов с глиомами 35 % и 38 % случаев соответственно, тогда как у пациентов с глионейрональными опухолями в 6 % и 8 % случаев, соответственно. В группе сравнения, не было отмечено наличия у пациентов общемозговой симптоматики, а очаговые симптомы встречались в 18 % случаев. В свою очередь, ЗППР чаще встречались при глионейрональных опухолях 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 58 % случаях, тогда как у пациентов с ГНО и ФКД 2 б типа – в 36 % и 18/34 (53 %) случаях соответственно.

Таким образом, в общей группе пациентов, наряду с эпилептическими 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 эпилептических приступов, достоверно чаще ($p = 0.01$) преобладали задержки психоречевого развития (Рисунок 3.16).

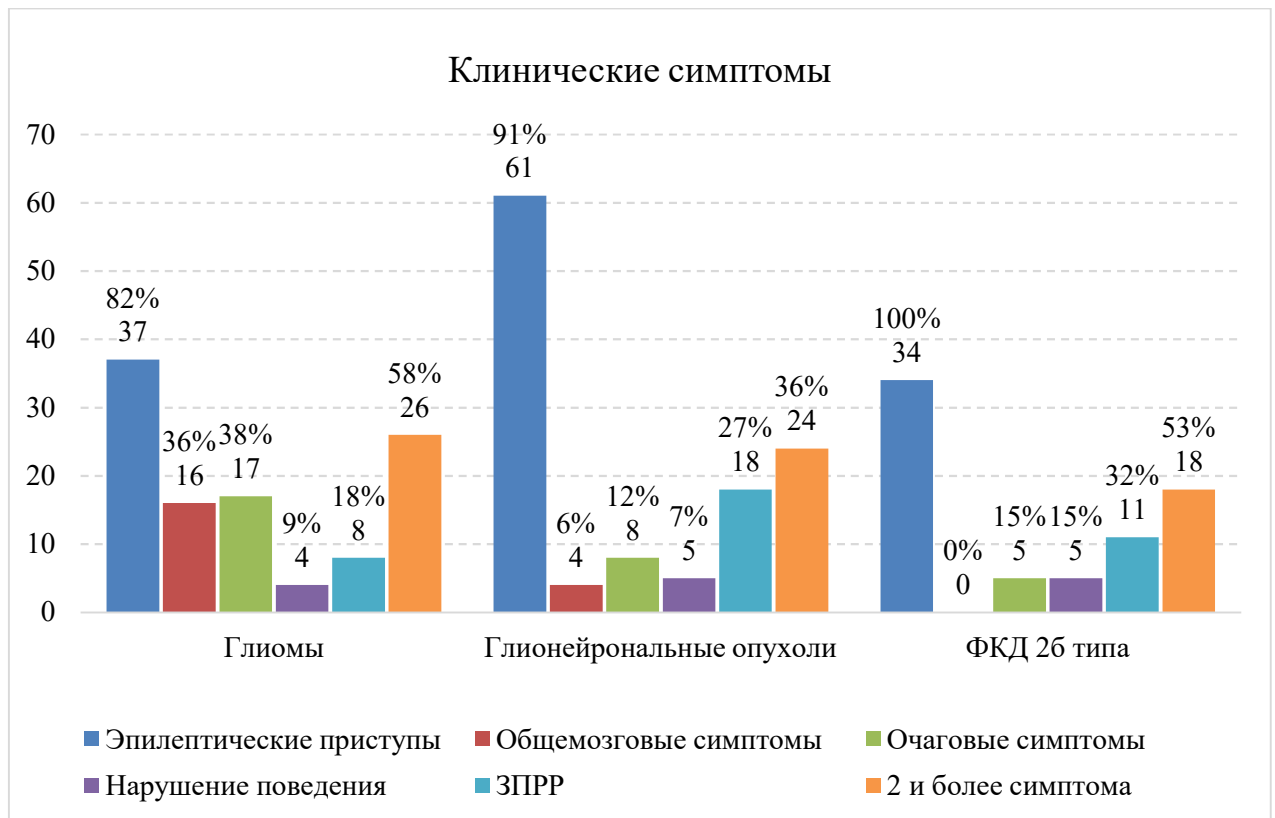


Рисунок 3.16 – Распределение клинических симптомов в основной группе и группе сравнения

У пациентов общей группы, отмечалось наличие единственного клинического симптома (моносимптом) в 76/146 (52 %) случаях, при опухолях в 60/112 (54 %) случаях, при ФКД 2б типа в 16/34 (47 %) случаях. Эпилептические приступы в качестве моносимптома встречались у 14/45 (31 %) пациентов с глиомами, у 37/65 (57 %) пациентов с глионейрональными опухолями и у 16/34 (47 %) пациентов из группы сравнения. Моносимптомы из группы общемозговых, встречались у 1/45 (2 %) пациента с глиомой и у 2/67 (3 %) пациентов с глионейрональными опухолями, очаговые моносимптомы у 4/45 (9 %) пациентов с глиомами и у 2/67 (3 %) пациентов с глионейрональными опухолями. Общемозговые и очаговые моносимптомы не встречались в группе сравнения. Также, в обеих группах отсутствовали ЗППР в качестве единственного симптома структурного поражения головного мозга. Подробно частота моносимптомов в общей группе пациентов изложена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – 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 3.8 демонстрирует, что при глионейрональных опухолях эпилептические приступы были единственным клиническим симптомом более чем в половине случаев 57 %, при ФКД 2б типа чуть менее чем в половине случаев – 44 %, тогда как как при глиомах, уже в 31 % случаев. Вместе с тем, следует отметить, что вторым по частоте встречаемости единственным клиническим симптомом опухоли были очаговые, которые наблюдались только в 9 % случаях при глиомах и в 3 % случаях при глионейрональных опухолях.

В основной группе, в качестве дебютного симптома эпилептические приступы наблюдались у 87/112 (78 %) пациентов, общемозговая симптоматика (головная боль, головокружение, выбухание большого родничка) встречалась у 14/112 (13 %) пациентов, очаговые симптомы (атаксия, гемипарез, монопарез, косоглазие, нистагм, дисфония) в 8/112 (7 %) случаях и ЗПРР в 2/112 (2 %) случаях. Как уже отмечено выше, еще у 1 пациента опухоль была случайной находкой.

В группе сравнения, помимо эпилептических приступов, которые были дебютным симптомом в 28 из 34 случаев (82 %), в качестве дебютного симптома заболевания фигурировала ЗПРР отмеченная у 6/34 (18 %) пациентов. Иных дебютных симптомов, таких как очаговые либо общемозговые, у пациентов с ФКД 2б типа не отмечалось. Подробно, дебютные симптомы при групповом разделении опухолей и в группе сравнения представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – 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 %)
ЗППР	0/45 (0 %)	2/67 (3 %)	6/34 (18 %)
Итого	45 (100 %)	67 (100 %)	34 (100 %)

Таблица 3.9 демонстрирует явное превалирование эпилептических приступов в качестве дебютного симптома заболевания над другими клиническими проявлениями в общей группе пациентов 115/146 (79 %) случаев. При этом, отмечалось примерно равное соотношение эпилептических приступов в качестве дебютного симптома при глионейрональных опухолях у пациентов из основной группы и у пациентов с ФКД 2б типа из группы сравнения 87 % и 82 % соответственно, тогда как при глиомах у 65 % пациентов.

Семиология эпилептических приступов у пациентов в общей группе (n = 132) обладала значительным полиморфизмом, в анамнезе у пациентов наблюдалось от 1 до 6 типов приступов. Подробно семиология приступов и их частота встречаемости в основной группе и группе сравнения представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Типы приступов в общей группе пациентов с эпилепсией

Тип приступа	Группа основная (n = 98)	Группа сравнения (n = 34)
Фокальные немоторные диалептические	33/98 (34 %)	8/34 (24 %)
Фокальные немоторные когнитивные	1/98 (1 %)	0/34
Фокальные немоторные сенсорные (иктальные парестезии)	2/98 (2 %)	2/34 (6 %)
Фокальные немоторные аффективные	2/98 (2 %)	1/34 (3 %)
Фокальные немоторные сенсорные (зрительные галлюцинации или иктальный амавроз)	6/98 (6 %)	0/34

Продолжение таблицы 3.10

Тип приступа	Группа основная (n = 98)	Группа сравнения (n = 34)
Фокальные немоторные афатические	6/98 (6 %)	0/34
Фокальные немоторные (эпигастральная аура)	2/98 (2 %)	0/34
Фокальные немоторные эмоциональные (геластические)	2/98 (2 %)	3/34 (9 %)
Фокальные немоторные атонические	5/98 (5 %)	1/34 (3 %)
Фокальные немоторные вегетативные	5/98 (5 %)	3/34 (9 %)
Фокальные немоторные (иктальные вертиго)	2/98 (2 %)	0/34
Фокальные немоторные (дежавю)	2/98 (2 %)	0/34
Фокальные моторные гиперкинетические	1/98 (1 %)	1/34 (3 %)
Фокальные моторные гемиклонические	14/98 (14 %)	9/34 (26 %)
Фокальные моторные версивные	13/98 (13 %)	7/34 (21 %)
Фокальные моторные с автоматизмами	15/98 (15 %)	5/34 (15 %)
Билатеральные моторные тонические	13/98 (13 %)	5/34 (15 %)
Билатеральные тонико-клонические приступы (вторично-генерализованные)	53/98 (54 %)	12/34 (35 %)

Все типы приступов, которые встречались у пациентов с эпилепсией в общей группе, были разделены на фокальные немоторные в 86/132 (65 %), фокальные моторные в 83/132 (63 %) случаях и приступы с трансформацией в БТКП в 65/132 (49 %) случаях, согласно классификации приступов ILAE от 2017 года [167] с дополнениями (приложение Б). Подробно, распределение приступов в основной и группе сравнения показаны в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – 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 %)

Таблица 3.11 демонстрирует, что в целом, фокальные немоторные приступы преобладали в основной группе пациентов 69 % случаев, тогда как в группе сравнения преобладали фокальные моторные приступы в 79 % случаев.

Трансформация эпилептических приступов в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) наблюдалась у 65 (58 %) из 132 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, что было обусловлено редкой частотой приступов, недостаточной информацией о последовательности развития приступов описанных родителями пациентов и предоставленных медицинских документов с места жительства. Подробно, информация о распределении БТКП в общей группе пациентов показана в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Распределение БТКП в общей группе пациентов

Тип приступа	Основная группа	Группа сравнения
БТКП из моторных приступов	22/53 (42 %)	6/12 (50 %)
БТКП из немоторных приступов	17/53 (32 %)	3/12 (25 %)
БТКП с неизвестным началом	14/53 (26 %)	3/12 (25 %)
Всего	53 (100 %)	12 (100 %)

В основной группе и группе сравнения была проанализирована взаимосвязь определенного типа приступов с локализацией структурных изменений в полушариях головного мозга. В основной группе пациентов, фокальные немоторные приступы, чаще встречались при локализации в височных долях – 38/68 (56 %) случаев, фокальные моторные приступы преобладали при локализации опухоли в лобных долях – 21/56 (38 %) случая. Трансформация в БТКП чаще всего происходила при локализации опухолей в лобных долях – 18/53 (34 %) случаев. Подробно ча-

стота встречаемости типа приступов при локализации опухоли в больших полушариях, показана в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Распределение приступов в зависимости от локализации в основной группе

Локализация	Фокальные немоторные приступы	Фокальные моторные приступы	БТКП
Височная	38/68 (56 %)	15/56 (27 %)	11/53 (21 %)
Лобная	13/68 (19 %)	21/56 (38 %)	18/53 (34 %)
Теменная	6/68 (9 %)	17/56 (30 %)	15/53 (28 %)
Затылочная	2/68 (3 %)	0/56 (0 %)	2/53 (4 %)
Мультилобарная	9/68 (13 %)	3/56 (5 %)	7/53 (13 %)
Всего	68 (100 %)	56 (100 %)	53 (100 %)

В группе сравнения, при анализе взаимосвязи определенного типа приступов с лобарной локализацией, обращает на себя внимание, что фокальные немоторные приступы чаще встречались при височной локализации – 5/18 (28 %), фокальные моторные приступы и трансформация в БТКП, чаще встречались при лобной локализации – 17/27 (63 %) и 7/12 (58 %), соответственно. Подробно, частота встречаемости типа приступов от локализации представлена в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Распределение приступов в зависимости от локализации в группе сравнения

Локализация	Фокальные немоторные приступы	Фокальные моторные приступы	БТКП
Височная	5/18 (28 %)	2/27 (7 %)	2/12 (17 %)
Лобная	4/18 (23 %)	17/27 (63 %)	7/12 (58 %)
Теменная	3/18 (17 %)	5/27 (19 %)	2/12 (17 %)
Затылочная	2/18 (12 %)	0/27 (0 %)	0/12 (0 %)
Мультилобарная	4/18 (23 %)	3/27 (11 %)	1/12 (8 %)
Всего	68 (100 %)	56 (100 %)	53 (100 %)

Таблицы 3.13 и 3.14 демонстрируют что 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 – 56 % и 28 % соответственно. В свою очередь, фокальные моторные приступы, и трансформация приступов в БТКП, достоверно чаще ($p = 0.805$) встречаются при локализации в лобных долях, как в основной группе 38 % и 34 % случаев, так и в группе сравнения в 63 % и 58 % случаев, соответственно.

3.4. Заключение

Общая группа пациентов ($n = 146$) состояла из 91 (62 %) мальчика и 55 (38 %) девочек в возрасте от 1 месяца до 17 лет к началу наблюдения, со средним возрастом на момент включения в работу $8,6 \pm 4,9$ года. Пациенты были разделены на основную группу 112/146 (77 %) с опухолями и группу сравнения 34/146 (23 %) с ФКД 2б типа.

Все 112 (100 %) опухолей, обнаруженные у пациентов были низкой степени злокачественности (1–2), и соответствовали новому подразделу классификации опухолей ЦНС 2021 года «глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли». Глиальные опухоли были обнаружены у 45/112 (40 %) пациентов, 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, 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 глионейрональных опухолей в 2/67 (3 %) случаях были обнаружены патологические внутримозговые субстраты

с микшированными клеточными элементами ганглиоглиомы и ФКД 2б типа. Данное сочетание неопластических и диспластических микроскопических признаков, до настоящего времени не было описано в мировой литературе и было с помощью молекулярно-генетического тестирования интегрировано в работу как ганглиоглиомы с атипичным гистопатологическим фенотипом. В 19 из 112 случаев (17 %), опухоли ассоциировались с фокальной кортикальной дисплазией (ФКД 3б типа). В 84 % случаев ФКД 3б типа были обнаружены в ассоциации с глионейрональными опухолями и в 16 % случаев, при глиомах.

У 98/112 (88 %) пациентов с опухолями наблюдались эпилептические приступы, при этом глионейрональные опухоли 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. Средний возраст дебюта эпилепсии в общей группе пациентов составил 6.7 ± 4.1 года. В основной группе пациентов 7.6 ± 5.0 года с модой 11 и медианой 8, в группе сравнения 5.8 ± 3.1 года.

Наиболее частой лобарной локализацией опухолей была височная – 48 (43 %) случаев, при этом в подавляющем большинстве случаев, опухоли имели взаимодействие с кортикальной пластинкой больших полушарий располагаясь либо в коре, либо кортикально/субкортикально – в 13 % и 73 % случаев, соответственно. Глубинное залегание опухолей без взаимодействия с корой больших полушарий было отмечено всего в 15 из 112 случаев, что составило 13 % от общего числа.

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 кортикальной пластинкой и наличие ФКД 3б типа в соседней с опухолью коре. Наиболее значимыми факторами, достоверно влияющими на возникновение эпилепсии в общей группе пациентов, являлись; локализация опухоли в височной доле ($p < 0.1$), глионейрональ-

ная природа опухоли ($p < 0.01$), взаимодействие с корой ($p < 0.001$), наличие ассоциация с ФКД 3б типа ($p < 0.01$).

Наиболее частым симптомом опухоли и ФКД 2б типа в общей группе являлись эпилептические приступы, которые встречались у пациентов в 132 случаях из 146, что составило 90 % случаев от общего числа. 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 (91 %) случаях, соответственно, против 37 (83 %) случаев при глиомах. Общемозговая симптоматика и очаговый неврологический дефицит различной степени выраженности, преобладали у пациентов с глиомами 35 % и 38 % случаев соответственно, тогда как у пациентов с глионейрональными опухолями 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 глионейрональных опухолях 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.

Эпилептические приступы в качестве моносимптома встречались у 14/45 (9 %) пациентов с глиомами, у 37/65 (57 %) пациентов с глионейрональными опухолями и у 16/34 (47 %) пациентов из группы сравнения. При глионейрональных

опухолях 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 общей группы 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 78 % пациентов, общемозговые симптомы встречались у 13 % пациентов, очаговые симптомы в 8/112 (7 %) случаях и ЗППР в 2 % случаев. В группе сравнения, эпилептические приступы наблюдались у 82 % пациентов в качестве дебютного симптома заболевания, также у 6/34 (18 %) пациентов отмечались ЗППР. Иных дебютных симптомов у пациентов с ФКД 2б типа не отмечалось.

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 неоторные в 86 (65 %) случаях, фокальные моторные в 83 (63 %) случаях и приступы с трансформацией в БТКП в 65 (49 %) случаях согласно классификации ИЛАЕ 2017 года. Фокальные неоторные приступы преобладали в основной группе пациентов – 69 % случаев, тогда как в группе сравнения преобладали фокальные моторные приступы в 79 % случаев.

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 неоторных 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.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

4.1. Результаты консервативной противосудорожной терапии в общей группе пациентов

Консервативную противосудорожную терапию (ПСТ) получали все 132 пациента с эпилепсией в общей группе пациентов. Эффективность ПСТ оценивалась ретроспективно на протяжении не менее 12 месяцев до операции, и не менее 6 месяцев после операции. В 12 (9 %) из 132 случаев (10 пациентов из основной группы и 2 из группы сравнения), пациенты получали терапию противосудорожными препаратами (ПСП) на дистанции менее 1 года до операции и были исключены из анализа эффективности ПСТ для статистической достоверности результатов. Дистанция наблюдения до операции была разбита на временные отрезки 6 и 12 месяцев, во время которой проводилась оценка эффективности ПСТ назначенной пациентам. Пациенты получали от 1 до 3 ПСП в виде моно и комбинированной терапии. Терапия считалась эффективной если достигалась ремиссия приступов или было отмечено снижение частоты приступов на 50 % и более.

Эпилептические приступы наблюдались у всех 88 пациентов из основной группы, при этом у 31/88 (35 %) пациента отмечались ежедневные приступы, у 30/88 (34 %) еженедельные, у 27/88 (30 %) ежемесячные и реже. В группе сравнения, ежедневные приступы наблюдались у 22/32 (69 %) пациентов, еженедельные у 5/32 (16 %), ежемесячные и реже у 4/32 (13 %) и у 1/32 (3 %) пациента не отмечалось приступов (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Частота приступов в основной группе и группе сравнения при включении в исследование

Частота приступов	Основная группа	Группа сравнения
Ежедневные	31/88 (35 %)	22/32 (69 %)
Еженедельные	30/88 (34 %)	5/32 (16 %)

Продолжение таблицы 4.1

Частота приступов	Основная группа	Группа сравнения
Ежемесячные и реже	27/88 (31 %)	4/32 (13 %)
Приступов нет	0	1/32 (3 %)

При включении в исследование 37/88 (42 %) пациентов основной группы получали ПСП в виде монотерапии и 51/88 (58 %) пациент получал комбинированную ПСТ. В группе сравнения 10/32 (31 %) пациентов получали ПСП в виде монотерапии и 22/32 (69 %) получали ПСП в комбинации.

Наиболее часто применяемым ПСП при монотерапии в основной группе был вальпроат натрия, который принимали 18/37 (49 %) пациентов, вторым по частоте применения был окскарбазепин, который получали 9/37 (24 %) пациентов. Далее по мере убывания располагались; карбамазепин 6/37 (16 %) пациентов, ламотриджин 2/37 (5 %) пациента и по 1 пациенту получали барбитурат – 1/37 (3 %) и клоназепам – 1/37 (3 %). В группе сравнения 3/10 (30 %) пациентов получали окскарбазепин, 2/10 (20 %) – вальпроат натрия, 2/10 (20 %) – карбамазепин, 2/10 (20 %) – топирамат. Подробно применяемые ПСП в качестве монотерапии в общей группе пациентов, представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – ПСП применявшиеся в качестве монотерапии в основной группе и группе сравнения

Препараты монотерапии	Основная группа	Группа сравнения
Вальпроат натрия	18/37 (49 %)	2/10 (20 %)
Окскарбазепин	9/37 (24 %)	3/10 (30 %)
Карбамазепин	6/37 (16 %)	2/10 (20 %)
Ламотриджин	2/37 (5 %)	0/0 (0 %)
Топирамат	0/37 (0 %)	2/10 (20 %)
Барбитурат	1/37 (3 %)	0/0 (0 %)
Клоназепам	1/37 (3 %)	0/0 (0 %)
Всего	37 (100 %)	10 (100 %)

В основной группе наиболее часто применяемым препаратом при комбинированной ПСП, также являлся вальпроат натрия у 31/51 (61 %) пациента. В комбинации с вальпроатом натрия наиболее часто применялись карбамазепин – у 5 (10 %) пациентов, леветирацетам – у 5 (10 %) пациентов, ламотриджин – у 5 (10 %) пациентов и топирамат – у 5 (10%) пациентов, также комбинация с окскарбазепином встречалась у 4 (8 %) пациентов. Вторым по частоте применения в комбинированной терапии у пациентов основной группы был леветирацетам, который в различных комбинациях встречался у 11/51 (22 %) пациентов. Подробно, комбинированная терапия в общей группе пациентов представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Комбинированная терапия в основной группе

Препараты комбинированной ПСТ	Основная группа
Вальпроат натрия + карбамазепин	5/51 (10 %)
Вальпроат натрия + леветирацетам	5/51 (10 %)
Вальпроат натрия + ламотриджин	5/51 (10 %)
Вальпроат натрия + топирамат	5/51 (10 %)
Вальпроат натрия + окскарбазепин	4/51 (8 %)
Вальпроат натрия + перапанел	1/51 (2 %)
Вальпроат натрия + бензодиазепин	1/51 (2 %)
Леветирацетам + карбамазепин	3/51 (6 %)
Леветирацетам + ламотриджин	3/51 (6 %)
Леветирацетам + окскарбазепин	1/51 (2 %)
Ламотриджин + перапанел	2/51 (4 %)
Ламотриджин + карбамазепин	2/51 (4 %)
Топирамат + карбамазепин	3/51 (6 %)
Топирамат + окскарбазепин	1/51 (2 %)
Карбамазепин + перампанел	1/51 (2 %)
Окскарбазепин + нитразепам	1/51 (2 %)
Барбитурат + фенитоин	1/51 (2 %)
Вальпроат натрия + карбамазепин + ламотриджин	1/51 (2 %)
Вальпроат натрия + карбамазепин + топирамат	1/51 (2 %)

Продолжение таблицы 4.3

Препараты комбинированной ПСТ	Основная группа
Вальпроат натрия + окскарбазепин + перампанел	1/51 (2 %)
Вальпроат натрия + леветирацетам + окскарбазепин	1/51 (2 %)
Вальпроат натрия + безадиазепин + топирамат	1/51 (2 %)
Леветирацетам + окскарбазепин + зонисамид	1/51 (2 %)
Леветирацетам + карбамазепин + клоназепам	1/51 (2 %)

В группе сравнения, также наиболее часто применяемым ПСП при комбинированной терапии, был вальпроат натрия – у 11/22 (50 %) пациентов. Вторым по частоте встречаемости при комбинированной терапии в группе сравнения, был окскарбазепин – у 7/22 (32 %) пациентов. Подробно, комбинированная терапия в группе сравнения представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Комбинированная терапия в группе сравнения

Препараты комбинированной ПСТ	Группа сравнения
Вальпроат натрия + карбамазепин	4/22 (20 %)
Вальпроат натрия + леветирацетам	2/22 (9 %)
Вальпроат натрия + топирамат	1/22 (5 %)
Вальпроат натрия + окскарбазепин	1/22 (5 %)
Окскарбазепин + зонисамид	1/22 (5 %)
Окскарбазепин + ламотриджин	1/22 (5 %)
Окскарбазепин + леветирацетам	1/22 (5 %)
Леветирацетам + топирамат	2/22 (9 %)
Леветирацетам + клоназепам	1/22 (5 %)
Леветирацетам + ламотриджин	1/22 (5 %)
Фенитоин + перампанел	1/22 (5 %)
Вальпроат натрия + ламотриджин + леветирацетам	1/22 (5 %)
Вальпроат натрия + лакосамид + окскарбацепин	1/22 (5 %)
Вальпроат натрия + карбамазепин + ламотриджин	1/22 (5 %)
Окскарбазепин + ламотриджин + зонисамид	2/22 (9 %)
Окскарбазепин + ламотриджин + руфинамид	1/22 (5 %)

При анализе историй болезни общей группы пациентов за первые 6 месяцев наблюдения, из-за сохраняющихся приступов проводился подбор комбинаций и доз ПСП, у 71 пациента в основной группе и 28 пациентов в группе сравнения, коррекция только доз у 9 и 4 пациентов, соответственно.

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.

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, встречающихся ежемесячно и реже, у 4 пациентов отмечалась ремиссия на дистанции 6 месяцев наблюдения. Подробно динамика частоты приступов на фоне приема моно и комбинированной ПСТ представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Динамика частоты приступов в первые 6 месяцев в основной группе (n = 88) на фоне приема ПСП

Частота приступов	Число пациентов (n = 88)		Достоверность (p)
	При включении	Через 6 месяцев	
Ежедневные	31	22	p = 0.675
Еженедельные	30	32	
Ежемесячные и реже	27	27	
Нет приступов	0	7	

При этом надо отметить, что в половине случаев – 8/16 (50 %), ответ на проводимую ПСТ был достигнут на монотерапии и наиболее эффективным препаратом был окскарбазепин, в 4/16 (25 %) случаях, у 2 пациентов была отмечена ремиссия, у 2 пациентов снижение частоты приступов на 50 % и более. Еще в 3/16

(19 %) случаях, эффект в виде: ремиссии в 2 случаях и снижения приступов на 50 % в 1 случае, – был получен на монотерапии вальпроатом натрия. У 1/16 (6 %) пациента ремиссия через 6 месяцев наблюдения была получена при приеме клоназепама.

Комбинированная терапия на дистанции 6 месяцев также была эффективна у 8/16 (50 %) пациентов основной группы. Наиболее эффективными комбинациями были сочетания с леветирацетамом – у 4 (25 %) из 16 пациентов. Вальпроат натрия оказался одним из препаратов эффективной комбинации у 3 (19 %) из 16 пациентов, при этом у 1 пациента отмечалось сочетание вальпроата натрия и леветирацетама. Еще в 1 (6 %) случае, эффективной на дистанции 6 месяцев оказалась комбинация топирамата и карбамазепина. Подробно, эффективные препараты моно и комбинированной ПСТ на дистанции 6 месяцев в основной группе пациентов, представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Моно и комбинированная ПСТ, эффективная на дистанции 6 месяцев наблюдения в основной группе

Препараты моно и комбинированной ПСТ	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Оскарбазепин	4	25 %
Вальпроат натрия	3	19 %
Клоназепам	1	16 %
Леветирацетам + ламотриджин	1	6 %
Леветирацетам + окскарбазепин + зонисамид	1	6 %
Леветирацетам + карбамазепин + клоназепам	1	6 %
Леветирацетам + вальпроат натрия	1	6 %
Вальпроат натрия + карбамазепин	1	6 %
Вальпроат натрия + ламотриджин	1	6 %
Вальпроат натрия + окскарбазепин	1	6 %
Топирамат + карбамазепин	1	6 %

В группе сравнения за первые 6 месяцев наблюдения, эффект 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 (таблица 4.5).

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. Подробно динамика частоты приступов на фоне приема моно- и комбинированной ПСТ представлена в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Динамика частоты приступов в первые 6 месяцев в группе сравнения (n = 32)

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

У 3/5 (60 %) пациентов, удалось достигнуть эффекта при проведении мототерапии противосудорожными препаратами, 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 снижения частоты приступов на 50 % и более был получен при применении комбинированной терапии. Подробно препараты, применявшиеся в моно и комбинированной ПСТ у пациентов группы сравнения в первые 6 месяцев наблюдения представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Моно и комбинированная ПСТ, эффективная на дистанции 6 месяцев наблюдения в группе сравнения

Препараты моно и комбинированной ПСТ	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Окскарбазепин	1	20 %
Вальпроат натрия	1	20 %
Карбамазепин	1	20 %
Леветирацетам+ламотриджин	1	20 %
Вальпроат натрия+карбамазепин	1	20 %
Всего	5	100 %

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.

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. Динамика частоты приступов через 12 месяцев наблюдения в основной группе представлена в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Динамика частоты приступов через 12 месяцев в основной группе (n = 88) на фоне приема ПСП

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	

У 8/19 (42 %) пациентов, получавших монотерапию, в 2 случаях отмечался ответ в виде снижения приступов на 50 % и более, и еще в 6 случаях ремиссия. Наиболее эффективным препаратом был вальпроат натрия, в 4/19 (21 %) случаях, который привел к снижению частоты приступов на 50 % и более у 2 пациентов и еще у 2 была достигнута ремиссия. При этом, у одного из пациентов в первые 6 месяцев наблюдения отмечалось снижение частоты приступов на 50 % и более, а ремиссия наступила через 12 месяцев, а у второго пациента ремиссия отмечалась на протяжении всех 12 месяцев. Еще у 4 из 19 пациентов отмечался эффект на монотерапии окскарбазепином в 1 (5 %) случае, ламотриджином в 1 (5 %) случае, клоназепамом в 1 (5 %) случае и карбамазепином в 1 (5 %) случае.

У 11 из 19 (58 %) пациентов получавших комбинированную терапию, эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более отмечался в 9 случаях и еще в 2 случаях удалось добиться ремиссии. Комбинации с применением вальпроата натрия были эффективны в 4/19 (21 %) случаях, у 2 пациентов отмечалось сочетание вальпроата натрия с ламотриджином, у 1 пациента с топираматом и еще у 1 с клоназепамом. 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. Подробно, эффективные схемы моно и комбинированной ПСТ на дистанции 12 месяцев в основной группе пациентов, представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Моно и комбинированная ПСТ эффективная на дистанции 12 месяцев наблюдения в основной группе

Препараты моно и комбинированной ПСТ	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Вальпроат натрия	4	21 %
Оскарбазепин	1	5 %
Ламотриджин	1	5 %
Карбамазепин	1	5 %
Клоназепам	1	5 %
Вальпроат натрия + ламотриджин	2	11 %
Вальпроат натрия + топирамат	1	5 %
Вальпроат натрия + клоназепам	1	5 %
Ламотриджин + леветирацетам	1	5 %
Ламотриджин + перампанел	1	5 %
Леветирацетам + перампанел	1	5 %
Леветирацетам + окскарбазепин	1	5 %
Карбамазепин + перампанел	1	5 %
Карбамазепин + топирамат	1	5 %
Оскарбазепин + клоназепам	1	5 %
Всего	19	100 %

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.

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.

На фоне терапии, у 2 пациентов отмечалась трансформация ежедневных приступов в еженедельные и у 4 пациентов еженедельные приступы трансформировались в ежемесячные и реже (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – 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	

У 5/9 (56 %) пациентов, удалось добиться эффекта снижения частоты приступов на 50 % и более при применении монотерапии, в 2/9 (22 %) случаях при приеме топирамата, еще по одному пациенту принимали вальпроат 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; вальпроат натрия и окскарбазепин – 1/9 (11 %), вальпроат натрия, карбамазепин и ламотриджин – 1/9 (11 %), ламотриджин и окскарбазепин 1/9 (11 %), леветирацетам и топирамат – 1/9 (11 %). Подробно, эффективные ПСП в моно и комбинированной терапии у пациентов группы сравнения представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Моно и комбинированная ПСТ эффективная через 12 месяцев наблюдения в группе сравнения

Препараты моно и комбинированной ПСТ	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Топирамат	2	22 %
Окскарбазепин	1	11 %
Вальпроат натрия	1	11 %

Продолжение таблицы 4.12

Препараты моно и комбинированной ПСТ	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Карбамазепин	1	11 %
Вальпроат натрия + окскарбазепин	1	11 %
Вальпроат натрия + карбамазепин + ламотриджин	1	11 %
Леветирацетам + топирамат	1	11 %
Ламотриджин + окскарбазепин	1	11 %
Всего	9	100 %

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 79/88 (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.

Наиболее показательный пример резистентности исследуемых пациентов к ПСТ показан на примере пациента К. 18 лет, который страдал от частых эпилептических приступов на протяжении 15 лет наблюдения.

Пример 1. Пациент К 18 лет. Фокальная структурная эпилепсия. ФКД 26 типа левой лобной доли. Жалобы при поступлении на ежедневные приступы частотой 1–3 в неделю, чаще во время сна.

Анамнез жизни: Ребенок от первой беременности, беременность и роды протекали без осложнений, раннее развитие по возрасту, семейный анамнез по эпилепсии не отягощен. Ребенок посещает среднюю общеобразовательную школу, успевает с трудом.

Анамнез заболевания: Дебют приступов с 3,5 лет. Приступы по типу замирания, с поворотом туловища влево и искажением левой половины лица, длительностью от 10 секунд до 1 минуты. Приступы повторялись 7–10 раз в сутки. Ребё-

нок госпитализирован в областную детскую больницу, где было проведено обследование, по результатам ВЭМ выявлена эпилептиформная активность в лобных отведениях (Рисунок 4.1), назначен ПСП: вальпроат натрия, с доведением дозы до 1000 мг/сут. Отмечалась ремиссия в течении следующих 6 месяцев, родителями самостоятельно отменен ПСП.

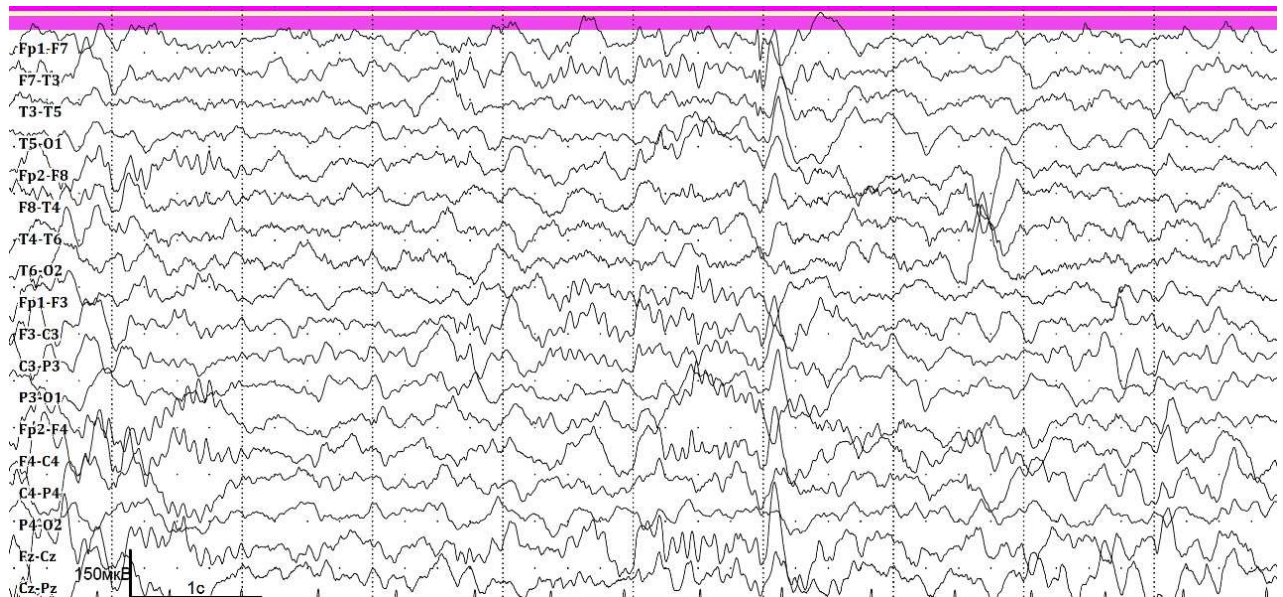


Рисунок 4.1 – Пациент К. запись ЭЭГ в 3,5 летнем возрасте на фоне приема вальпроата натрия. Комплексы пик-волна, в левой центрально-передневисочно-нижнелобной области (C3T3F7), с распространением на вертексные отведения

В 4,2 года возобновление приступов с прежней частотой до 7 раз в сутки (чаще во время сна), назначена комбинированная ПСТ: вальпроат натрия 1000 мг/сут, ламотриджин 25 мг/сут, без существенного эффекта. Проведено постепенное снижение дозы и отмена вальпроата натрия, в схему введен топирамат до 50 мг/сут, отмечалось учащение приступов до 15–20 эпизодов в сутки, с увеличением продолжительности. Проведена коррекция терапии, вновь введен вальпроат натрия 900 мг/сут, отменен ламотриджин и увеличена доза топирамата до 100 мг/сут. На фоне комбинации вальпроата натрия и топирамата отмечалась ремиссия приступов в течение 1 года.

В 5,5 лет появились единичные эпизоды левосторонних версивных ночных, а затем и дневных приступов, присоединение гиперкинетических приступов, с тенденцией к серийному течению.

Проводилось стационарное лечение, коррекция ПСП под контролем клинической переносимости и концентрации препаратов в крови, в этот период концентрация вальпроевой кислоты была выше токсического порога. На фоне резкой отмены вальпроата натрия, у ребенка возник статус гиперкинетических приступов, резкое учащение ночных левосторонних версивных приступов, была подключена гормональная пульс-терапия с положительным эффектом в виде купирования приступов, назначен леветирацетам в монотерапии в дозе 1200 мг/сут.

В 6,5 лет резкое учащение приступов до 20 в сутки, ребенок был госпитализирован, проведено быстрое титрование дозы леветирацетама до 2500 мг/сут, без существенного эффекта. В течение недели нарастание частоты приступов до 30–40 приступов в сутки, изменение поведения, отсутствие речи. По результатам ВЭМ – электроэнцефалографический паттерн эпилептического статуса, назначена пульс-терапия дексаметазоном с подключением фенobarбитала, с положительным эффектом. На фоне снижения приступов до 10–15 мг/сут, леветирацетам отменён, в терапию введен окскарбазепин 600 мг/сут. Проведена рутинная МРТ головного мозга на аппарате с низкой индукцией магнитного поля (0,4 Тесла), структурной патологии, ответственной за эпилептогенез не выявлено. На протяжении 2 лет на фоне монотерапии окскарбазепином отмечались ежедневные приступы: фокальные немоторные сенсорные (аура); фокальные моторные версивные (левосторонние); БТКП с неизвестным началом; фокальные левосторонние тонические.

В 9,5 лет ребенок обследован в Германии, где при проведении ВЭМ была выявлена бифронтальная эпилептиформная активность, в фазе ночного сна зарегистрирован иктальный паттерн, исходящий из левой лобной области. При проведении МРТ ВР по протоколу эпилептического сканирования были обнаружены структурные изменения в левой лобной доле, которые при корреляции с результатами ВЭМ были трактованы как ФКД 2 типа (Рисунок 4.2).

Родителям пациента было предложено проведение хирургического лечения с целью избавления ребенка от приступов, разъяснены причины резистентности приступов к ПСП, происхождение структурной основы эпилептогенеза и возможное формирование когнитивного дефицита. По результатам собеседования, роди-

тели приняли решение воздержаться от операции и продолжить подбор ПСП. За время госпитализации была проведена коррекция дозы окскарбазепина до 300 мг в сутки, рекомендовано введение зонисамида, руфинамида, лакосамида.

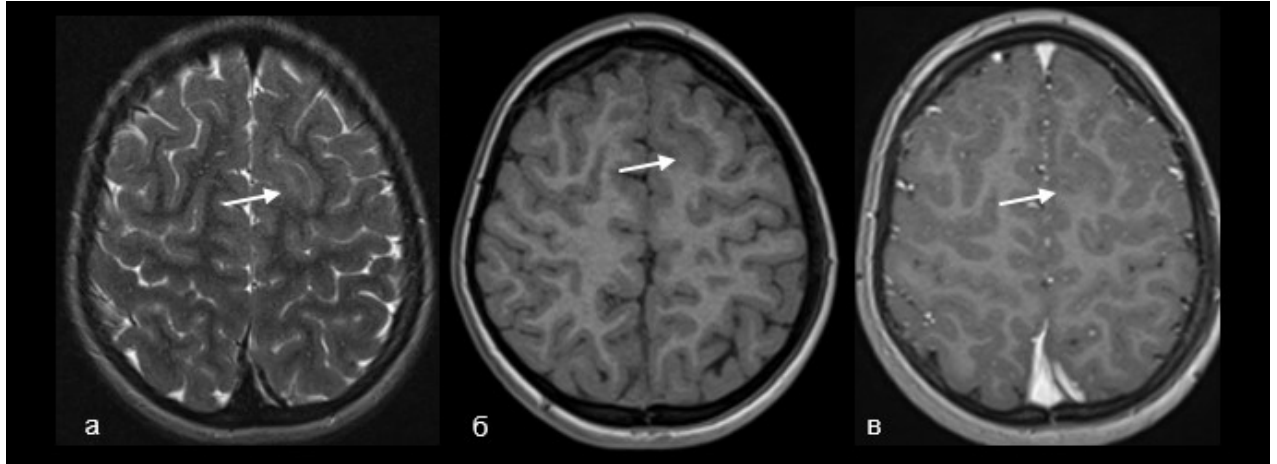


Рисунок 4.2 – Пациент К. МРТ по протоколу эпилептического сканирования с контрастным усилением. На изображениях импульсных последовательностей, взвешенных по T2 и T1 определяется локальный участок повышения сигнала в коре и субкортикальном белом веществе верхней лобной извилины слева. Отмечается локальная сглаженность серо-белой дифференциации в кортико-медуллярной зоне и утолщение коры (а, б). При контрастировании, патологической аккумуляции контрастного агента в зоне интереса не выявлено (в)

В последующем пациенту проводился подбор ПСП и титрация доз принимаемых препаратов, без существенного эффекта. Были опробованы схемы с окскарбазепином и руфинамидом, отмена руфинамида и титрация дозы окскарбазепина до 450 мг в сутки, что привело к непродолжительной ремиссии приступов на 6 месяцев.

В возрасте 16 лет отмечалась прогрессия частоты приступов до 5–10 в сутки, проведен динамический ВЭМ (длительностью 8 часов), по результатам которого отмечалась отрицательная динамика (Рисунок 4.3). Проведена коррекция ПСП, с присоединением к окскарбазепину ламотриджина и зонисамида, без существенного эффекта. При титрации доз ПЭП: окскарбазепин 1050 мг в сутки, ламотриджин 125 мг в сутки и зонисамид 300 мг в сутки, – отмечалось улучшение в виде купирования дневных приступов и снижения частоты до 2–3 раз в неделю. Вместе с тем, сохранялись ночные приступы и частая трансформация в БТКП при

пробуждении, отмечались повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, эпизоды депрессивного настроения.

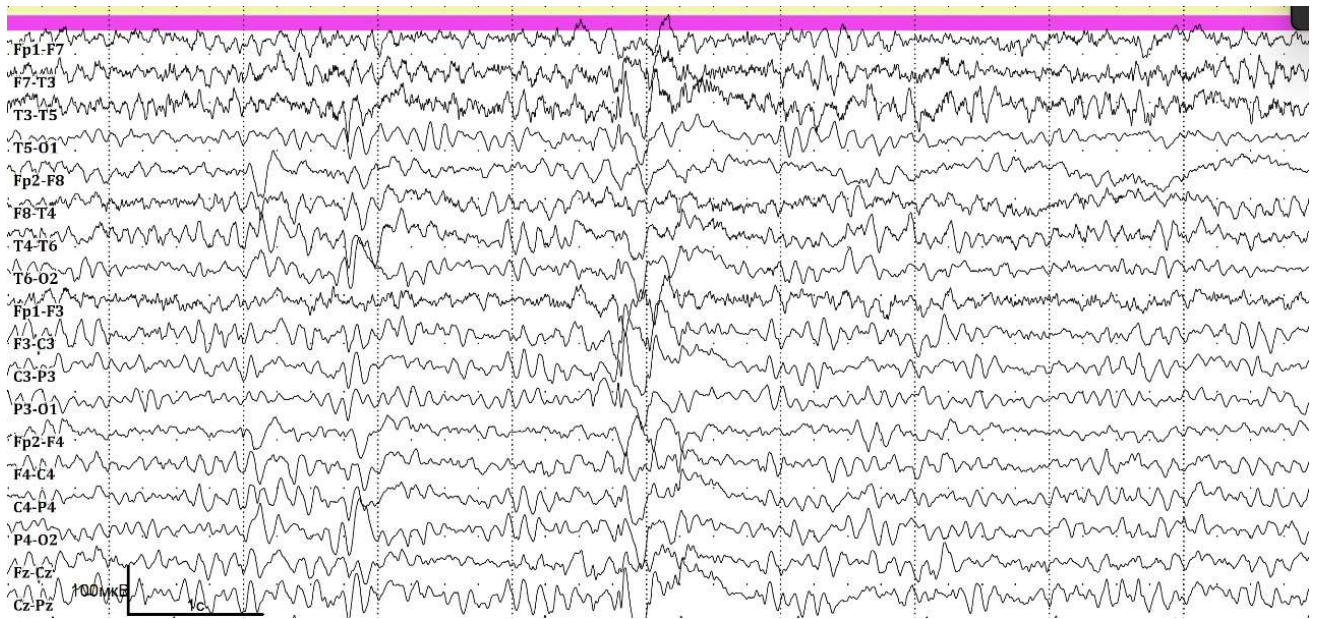


Рисунок 4.3 – Пациент К. запись ЭЭГ в 16-летнем возрасте на фоне приема комбинированной терапии. Комплексы пик-волна в левой центральной области, с распространением левополушарно, в структуре короткого неритмичного замедления, с тенденцией к диффузному распространению

В 17-летнем возрасте, при проведении динамической МРТ была отмечена трансформация структуры ранее выявленного очага в левой лобной доле, в связи с чем было предположено наличие у пациента нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности (Рисунок 4.4). Родителям пациента была рекомендована консультация нейрохирурга. После проведения собеседования с родителями и пациентом, с учетом выявленной динамической трансформации структурных изменений в левой лобной доле и резистентного течения эпилепсии, было принято решение о проведении хирургического вмешательства.

В 18 лет пациенту проведено хирургическое лечение «микрохирургическое удаление опухоли левой лобной доли головного мозга под нейрофизиологическим контролем с интраоперационным пробуждением». В раннем послеоперационном периоде осложнений не выявлено, эпилептических приступов не отмечалось. По результатам постоперационной МРТ данных за остаточный фрагмент образования не получено (Рисунок 4.5).

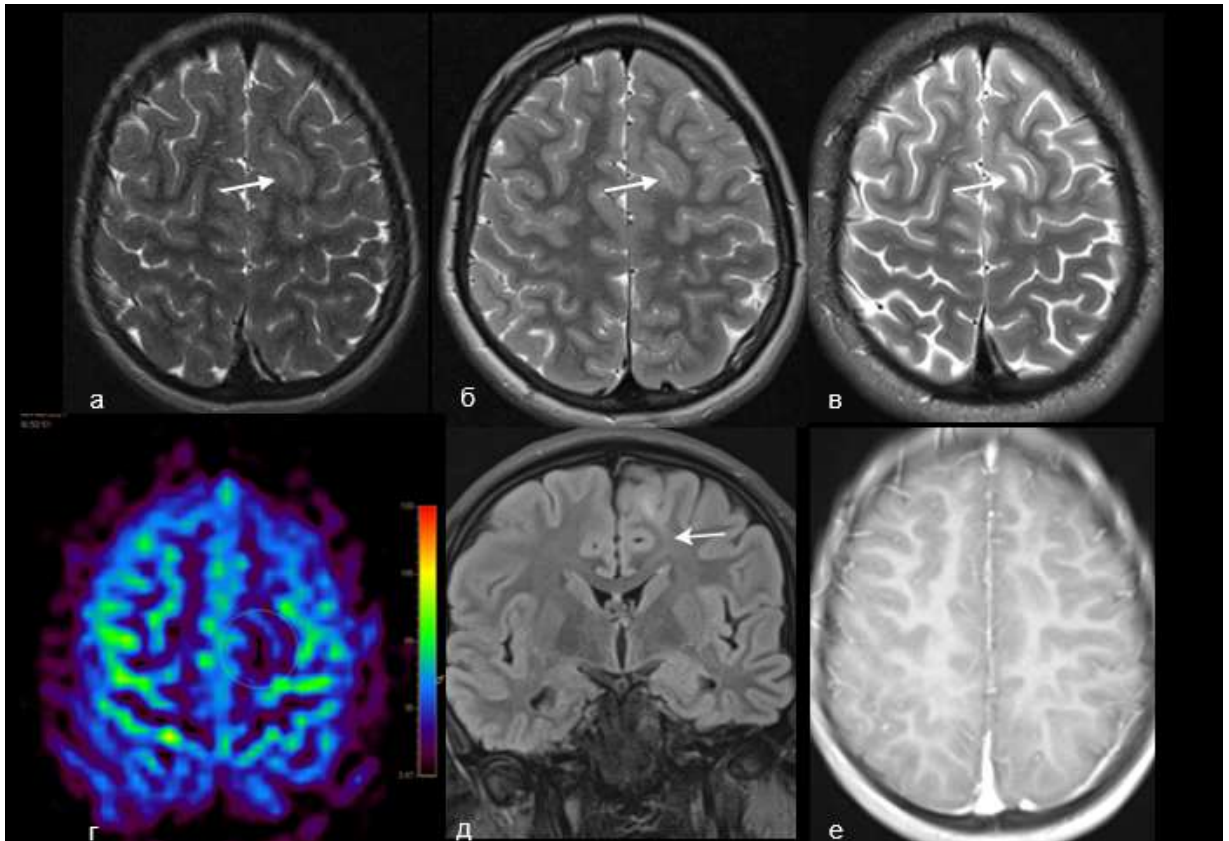


Рисунок 4.4 – Пациент К. результаты динамических МРТ в 9, 13 и 17-летнем возрасте. На динамических изображениях импульсной последовательности, взвешенной по T2, отмечается трансформация очага с появлением отчетливой кистозной полости в его структуре и изменения сигнальных характеристик (стрелки). Вместе с тем, убедительных признаков изменения размеров патологического очага не определяется (а, б, в). По данным бесконтрастной МР-перфузии определяется локальное снижение кровотока в структуре очага (г), в импульсной последовательности FLAIR определяется отчетливый «трансмантийный» признак (д). При контрастировании, патологической аккумуляции контрастного агента не отмечено (е)

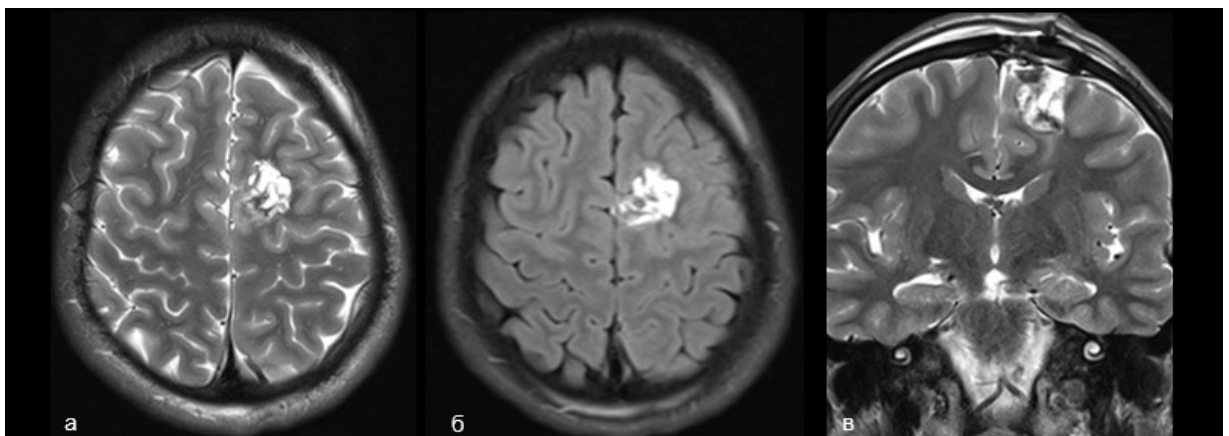


Рисунок 4.5 – Пациент К. Постоперационная МРТ. Определяется зона постоперационных кистозно-глиозных изменений в левой лобной доле. Картина тотальной резекции патологического очага (а, б, в)

По результатам патоморфологического исследования у пациента верифицирована фокальная кортикальная дисплазия 2б типа. При проведении ВЭМ (длительность 8 часов), данных за наличие эпилептиформной активности, эпилептических приступов не получено (Рисунок 4.6).

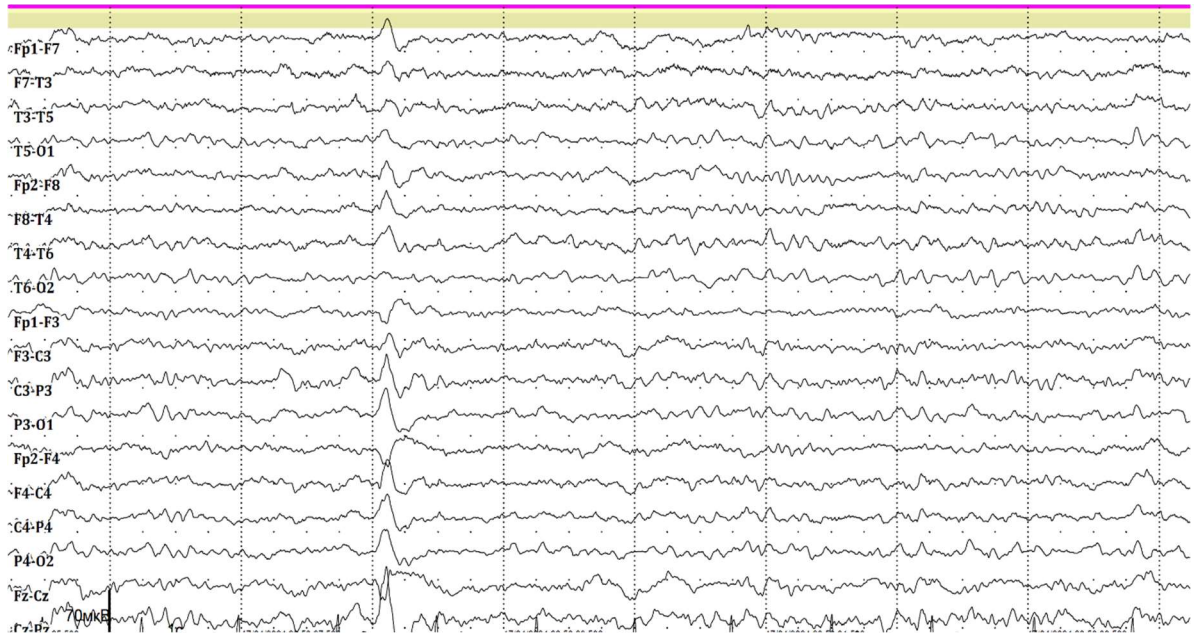


Рисунок 4.6 – Пациент К. Запись ЭЭГ через 6 месяцев после операции. Основной ритм и физиологические паттерны бодрствования в пределах возрастной нормы, хорошей реактивности и правильных зональных характеристик.

Эпилептиформная активность в состоянии бодрствования и сна не выявлена.

Эпилептические приступы за период записи не зарегистрированы

Пациент выписывается в удовлетворительном состоянии, под наблюдение эпилептолога с рекомендацией, продолжить прием ПСП постоянно длительно. Постоперационный катамнез 4 года. Отмена ПСП через 3 года. Исход эпилепсии Engel 1a.

4.2. Результаты хирургического лечения эпилепсии

в общей группе пациентов

Хирургическое вмешательство перенесли все 146 (100 %) пациентов общей группы. Решение о проведении определенного вида хирургического лечения принималось на основании анализа данных динамического наблюдения, комплексно-

го предоперационного обследования пациентов и по результатам междисциплинарного обсуждения его результатов. Возраст оперативного вмешательства в общей группе пациентов составил $10,5 \pm 5,5$ года (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Распределение пациентов, перенесших хирургическое лечение по возрастным группам

Возраст пациента на момент операции	Количество пациентов (n = 146)	
	Основная группа	Группа сравнения
< 1 года	17/112 (15 %)	12/34 (35 %)
1–7 года	34/112 (30 %)	20/34 (59 %)
7 > лет	61/112 (54 %)	2/34 (6 %)
Всего	112/112 (100 %)	34 (100 %)

Таблица 4.13 демонстрирует что пациенты основной группы в большинстве случаев были прооперированы в возрасте от 7 лет и старше (61/112 54 %), тогда как в группе сравнения основной группе и в возрасте от 1 года до 7 лет (59 %) в группе сравнения.

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 эпилептических приступов, из-за отсутствия ожидаемого эффекта понадобилась третья операция (клинический пример 3). Подробно, виды хирургических вмешательств в основной группе пациентов и группе сравнения показаны в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – 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 %)

Продолжение таблицы 4.14

Вид хирургического лечения	Основная группа	Группа сравнения
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 4.14 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 низкой степени злокачественности.

Как уже было сказано ранее, средний возраст дебюта эпилепсии в общей группе пациентов составил $7,6 \pm 5,0$ года. Средний возраст пациентов в общей группе на момент хирургического вмешательства составил $10,5 \pm 5,5$ года. Средняя продолжительность течения эпилепсии с момента дебюта и до хирургического вмешательства в общей группе пациентов составила $5,0 \pm 3,74$ года. Подробно, распределение пациентов по длительности течения заболевания показано в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – 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 4.15 демонстрирует, что у большинства пациентов основной группы, длительность заболевания до момента хирургического лечения была в диапа-

зоне от 1 год до 3 лет (46 %), при этом только у 15 % этот показатель составил менее 1 года. В группе сравнения, у наибольшего количества пациентов продолжительность заболевания составляла более 5 лет (35 %).

Всем пациентам с эпилепсией в общей группе ($n = 132$) были проведены нейрофизиологические неинвазивные и инвазивные исследования в комплексе предоперационного обследования. У 77/98 (79 %) пациентов основной группы, была выявлена конкордантность результатов нейрофизиологических исследований, картины МРТ и семиологии приступов, позволившая определить латерализацию и локализацию зоны эпилептогенеза (ЗЭ). У 66 (86 %) из 77 пациентов, ЗЭ была выявлена с помощью неинвазивных нейрофизиологических методик, в 30/77 (39 %) случаях при проведении видео-ЭЭГ мониторингов (ВЭМ) и 36/77 (47 %) случаях при проведении многосуточных ВЭМ, которые позволили определить стратегию хирургического лечения и объем резекции, без применения инвазивных нейрофизиологических методик (пример 2). В 11/77 (14 %) случаях, выбор стратегии хирургического лечения и объема резекции, был определен после проведения инвазивных многосуточных ВЭМ с имплантацией глубинных электродов (стерео-ЭЭГ) а также, субдуральных электродов и решеток (пример 3). Поводом для проведения инвазивных ВЭМ, было расхождение результатов неинвазивных нейрофизиологических методов, картины МРТ и семиологии приступов. Во всех 77 (100 %) случаях обнаружения конкордантности результатов неинвазивных и инвазивных ВЭМ, картины МРТ и семиологии приступов, пациентам было проведено хирургическое лечение эпилепсии.

В группе сравнения у 31/34 (91 %) пациента была выявлена конкордантность результатов неинвазивных и инвазивных нейрофизиологических исследований, методов лучевой диагностики и семиологии приступов. У 28/34 (82 %) пациентов конкордантность была получена при применении неинвазивных методов, которые позволили определить стратегию и объем хирургического лечения эпилепсии. Еще у 6/34 (18 %) пациентов понадобилось применение инвазивных нейрофизиологических методик, которые позволили определить стратегию и объем хирургического вмешательства у 3/6 (50 %) пациентов.

В 3/34 (9 %) случаях, у пациентов с расхождением результатов неинвазивных, инвазивных многосуточных ВЭМ, МРТ и семиологии приступов, стратегия хирургического лечения была определена тяжестью течения эпилепсии, результатами лучевой диагностики и семиологией приступов. Подробно, результаты применения нейрофизиологических методов исследования в структуре комплексного предоперационного обследования пациентов показаны в таблице 4.16.

Таблица 4.16 – Результаты предоперационных нейрофизиологических исследований в общей группе пациентов (n = 132)

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 21/98 (21 %) пациента из основной группы операции были проведены по нейроонкологическим показаниям. В 2/21 (10 %) случаях, у пациентов с расхождением результатов неинвазивных, инвазивных многосуточных ВЭМ, МРТ и семиологии приступов, стратегия хирургического лечения была определена результатами лучевой диагностики и семиологией приступов. Еще у 19/21 (90 %) пациентов стратегия хирургического лечения определялась по результатам лучевой диагностики, при наличии прогрессии опухоли и подозрении на высокую степень злокачественности. При этом, по результатам неинвазивных нейрофизиологических исследований (ВЭМ) в 9/21 (43 %) случаях была выявлена эпилептиформная активность в полушарии где локализовалась опухоль (пример 4), в 7/21 (33 %) случаях была обнаружена билатеральная эпилептиформная активность, которые не позволили достоверно определить ЗЭ при сопоставлении с результатами МРТ и семиологией приступов. Еще в 3/21 (14 %) случаях, у пациентов не было выявлено эпилептиформной активности при наличии в анамнезе редких приступов и радиологических признаков агрессивной опухоли.

У пациентов с эпилепсией 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 (Рисунок 4.7). Надо заметить, что объем височных резекций зависел от степени вовлеченности в область структурных изменений функционально значимых зон коры и локализации опухоли в доминантном полушарии. Подробно, распределение видов хирургического вмешательства у пациентов основной группы, показаны в таблице 4.17.

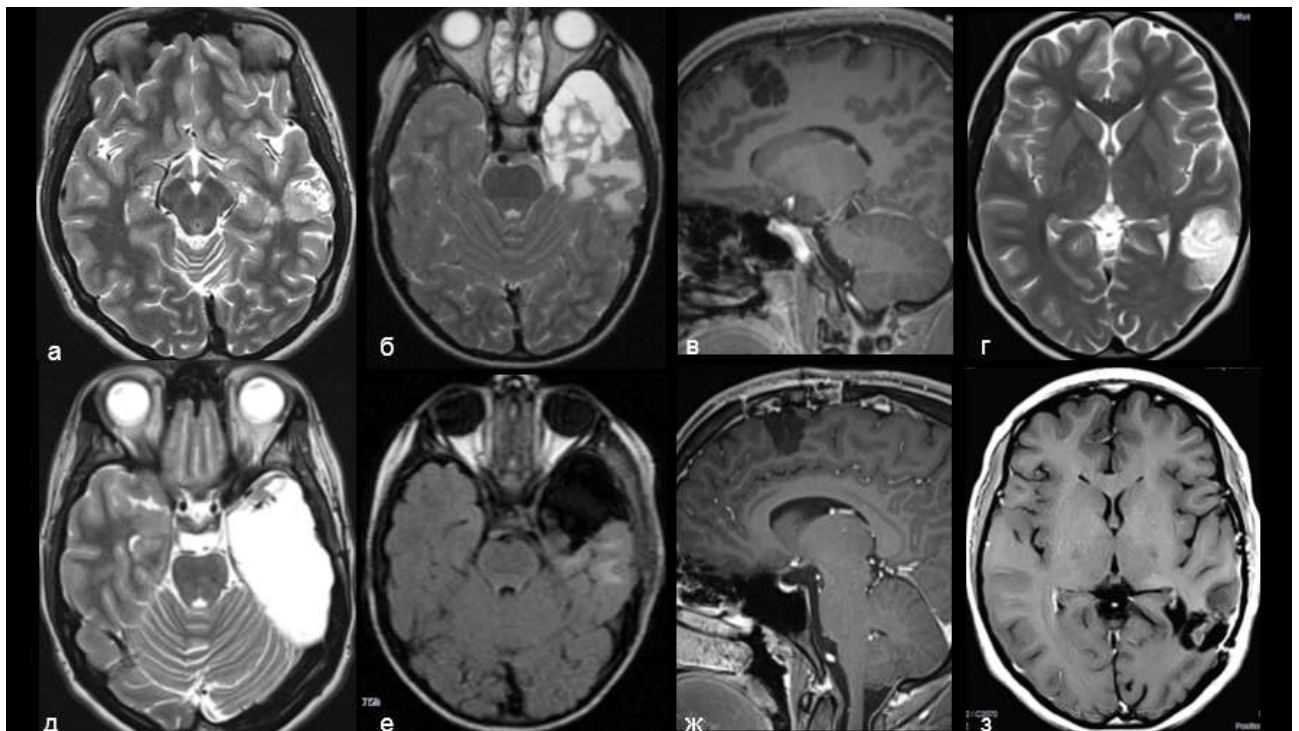


Рисунок 4.7 – Виды хирургических вмешательств, проводимых у пациентов в основной группе. Височная лобэктомия слева, выполненная с расширением объема резекции при наличии у пациента композитной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности, ассоциированной с ФКД 3б типа (а, д). Височная 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

Таблица 4.17 – Распределение исходов эпилепсии в зависимости от вида хирургического лечения в основной группе пациентов

Вид хирургического вмешательства	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Височные резекции	32	33 %
Тотальная резекция опухоли	50	51 %
Субтотальная резекция опухоли	16	16 %
Всего	98	100 %

У пациентов в группе сравнения выполнялись следующие виды хирургических вмешательств; лобэктомия (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 4.8).

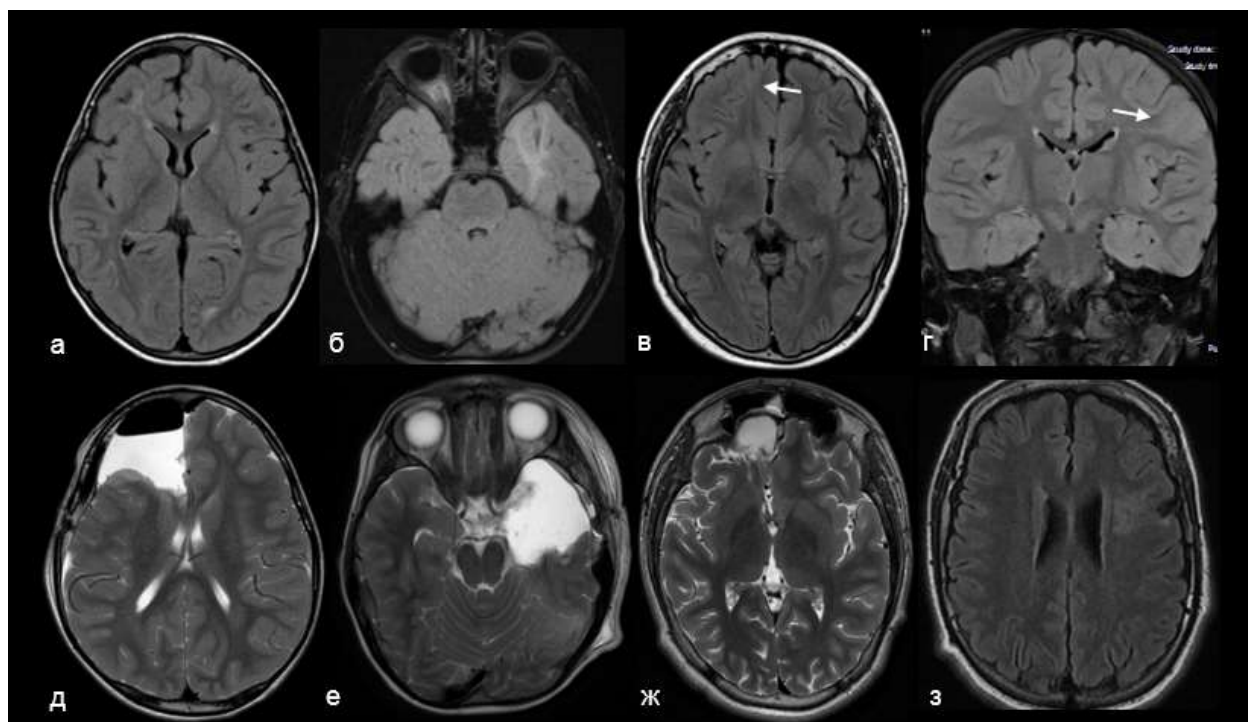


Рисунок 4.8 – Виды хирургических вмешательств в группе сравнения. Лобэктомии – лобная (а, д) и передняя медиальная височная лобэктомия с амигдалогиппокампэктомией (б, е). Тотальная (радикальная) резекция очага (в, ж). Субтотальная резекция очага (г, з)

Подробно, распределение видов хирургического вмешательства у пациентов в группе сравнения, показаны в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Распределение исходов эпилепсии в зависимости от вида хирургического лечения в основной группе пациентов

Вид хирургического вмешательства	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Лобэктомии	8	24 %
Тотальная резекция очага	20	59 %
Субтотальная резекция очага	6	18 %
Всего	34	100 %

В общей группе пациентов, с целью уточнения границ ЗЭ и вовлеченности функционально значимых зон коры, хирургические вмешательства проводились под контролем интраоперационной электрокортикографии (ЭКоГ), которая проводилась до, в ходе, и после резекции. В основной группе пациентов ЭКоГ была проведена у 27/98 (28 %) пациентов, в группе сравнения у 6/34 (18 %) пациентов.

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, Engel 1b – у 11/98 (11 %) пациентов, Engel 2 у – 6/98 (6 %) пациентов, Engel 3 – у 2/98 (2 %) пациентов, и еще у 3/98 (3 %) пациентов исход классифицировался как Engel 4.

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, исход классифицированный как Engel 2 у – 3/34 (9 %) пациентов, Engel 3 – у 3/34 (9 %) пациентов, и Engel 4 – у 1/34 (3 %) пациентов. Подробно, исходы хирургического лечения эпилепсии в общей группе пациентов представлены в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – 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 зависимости благоприятного исхода хирургического лечения эпилепсии в общей группе пациентов ($n = 132$), в зависимости от ряда прехирургических и интраоперационных факторов: возраста дебюта эпилепсии, возраста пациентов на момент операции, длительности течения эпилепсии от дебюта до хирургии, вида и объема хирургического вмешательства, применения инвазивных прехирургических и интраоперационных нейрофизиологических методов (таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Анализ влияния факторов на благоприятный исход хирургического лечения эпилепсии в общей группе пациентов (n = 132)

Корреляционный анализ			
Факторы	r	T _{кр}	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 _{эм}	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, наиболее значимым 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, которые имеют меньшее влияние, но также заслуживают внимания: 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.

Ниже приведены примеры пациентов, перенесших эпилептическую хирургию и прооперированных по нейроонкологическим показаниям.

Пример 2. Пациентка К. 14 лет. Направляющий диагноз: Объемное образование головного мозга правой теменной доли, предположительно ДНЭО. Структурная эпилепсия.

Жалобы на приступы, сопровождающиеся кратковременной потерей сознания, частотой от 4 до 7 раз в месяц.

Ранний период развития протекал без особенностей, пациентка росла и развивалась соответственно возрастным нормам. В возрасте 13 лет впервые отмече-

ны 2 эпизода потери сознания. Через 3 месяца на фоне гипертермии развились серийные билатеральные тонико-клонические приступы, до 7 раз в сутки. Ребенок был госпитализирован в детскую областную больницу по месту жительства. При комплексном обследовании был проведен ВЭМ (4 часа), по результатам которого данных за наличие эпилептиформной активности, иктальных событий не получено. По данным МРТ выявлено объемное образование в правой теменной доле, не накапливающее контрастный препарат. Во время госпитализации была назначена противосудорожная терапия – вальпроат натрия с титрацией дозы до 900 мг в сутки (схема приема – 300 мг 3 раза в сутки). В следующие 12 месяцев у пациентки, несмотря на подбор ПСП и титрацию доз (окскарбазепин, левитирацетам), отмечался полиморфизм семиологии приступов: фокальные моторные атонические (изолированные потери сознания с оседанием), редкие билатеральные тонико-клонические приступы с неизвестным началом; фокальные немоторные сенсорные приступы (эпилептические вертиго) – частотой от 1 раза в неделю до 2 раз в сутки.

В возрасте 14 лет пациентка была госпитализирована для дообследования и решения вопроса о проведении хирургического лечения.

При комплексном обследовании соматический статус пациентки без особенностей, неврологический статус без признаков значимого дефицита высших психических, чувствительных и двигательных функций.

При нейропсихологическом обследовании – пациентка контактная, адекватная. Экспрессивная и импрессивная речь сформированы. Психическое развитие соответствует возрастной норме, школьную программу усваивает. Отмечаются быстрая утомляемость и отвлечение при выполнении задания, снижение произвольного запоминания условий задания. При исследовании пространственного гнозиса определяются элементы зеркальности. Выявляется негрубые инертность и нарушение пространственной организации движений при исследовании динамического праксиса. Выявлены нарушение избирательности мнестической деятельности и замедленность запоминания при исследовании слухоречевой памяти.

При проведении МРТ с контрастным усилением, выявлено контраст негативное дополнительное образование, локализованное преимущественно в коре теменной доли правого полушария и имеющее радиологические признаки ДНЭО (Рисунок 4.9). При сравнении с предыдущим исследованием, проведенным по месту жительства, не отмечалось динамических трансформации размеров и изменения конфигурации дополнительного образования.

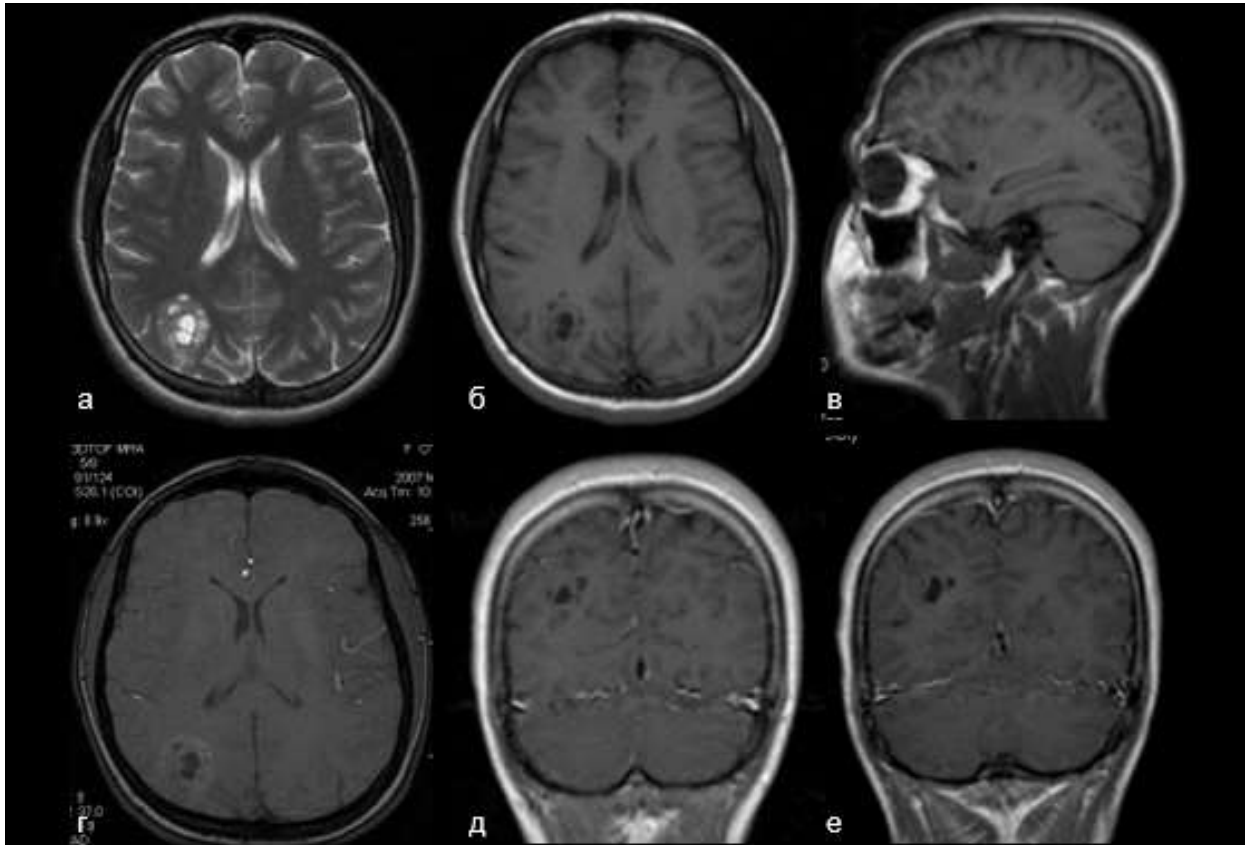


Рисунок 4.9 – Пациентка К. 14 лет. В коре правой теменной доли, определяется дополнительное образование с мультикистозной структурой, повышенным сигналом в импульсной последовательности, взвешенной по T2 и пониженным сигналом в импульсной последовательности, взвешенной по T1. Образование без признаков перифокальной реакции с наличием минимального масс-эффекта в пределах извилины (а, б, в). Образование не накапливает контрастный препарат (в, г, д)

При проведении ВЭМ (8 часов) эпилептиформной активности, эпилептических приступов за время записи не отмечалось. В ходе записи было отмечено периодическое неритмичное региональное замедление в правой височно-центрально-теменной области, усиливающееся при гипервентиляции. В связи

с негативными результатами ВЭМ, пациентке показано проведение пролонгированного (многосуточного) ВЭМ с отменой терапии.

При проведении многосуточного ВЭМ, дополнительно к стандартной схеме расположения электродов по системе 10–20, произведена установка дополнительных электродов по схеме 10–10 в теменно-затылочных областях обоих полушарий. На вторые сутки мониторинга в ходе записи бодрствования сразу после завершения гипервентиляционной пробы был зафиксирован фокальный немоторный сенсорный приступ (эпилептическое вертиго) с иктальной активностью в правом задневисочно-теменно-затылочном регионе (Рисунок 4.10).



Рисунок 4.10 – Пациентка К. 14 лет. ЭЭГ бодрствование, сразу после окончания пробы с гипервентиляцией: появление в правой задневисочно-теменно-затылочной области (Т6 Р4 О2 и Р2 Р6 РО4 РО8 СР6) ритмичного замедления частотой 3.5 Гц, с быстрой трансформацией в ритмичные комплексы пик-волна, частотой 3 Гц, с распространением битемпоро-парието-окципитально и на правую лобно-центральную область, – фокальный немоторный сенсорный приступ (эпилептическое вертиго)

На вторые сутки мониторингирования, во время ночного сна зарегистрировано 6 субклинических иктальных паттернов, исходящих из правой задневисочно-теменно-затылочной области с распространением битемпоро-парието-окципитально и на правую лобно-центральную область (Рисунок 4.11).

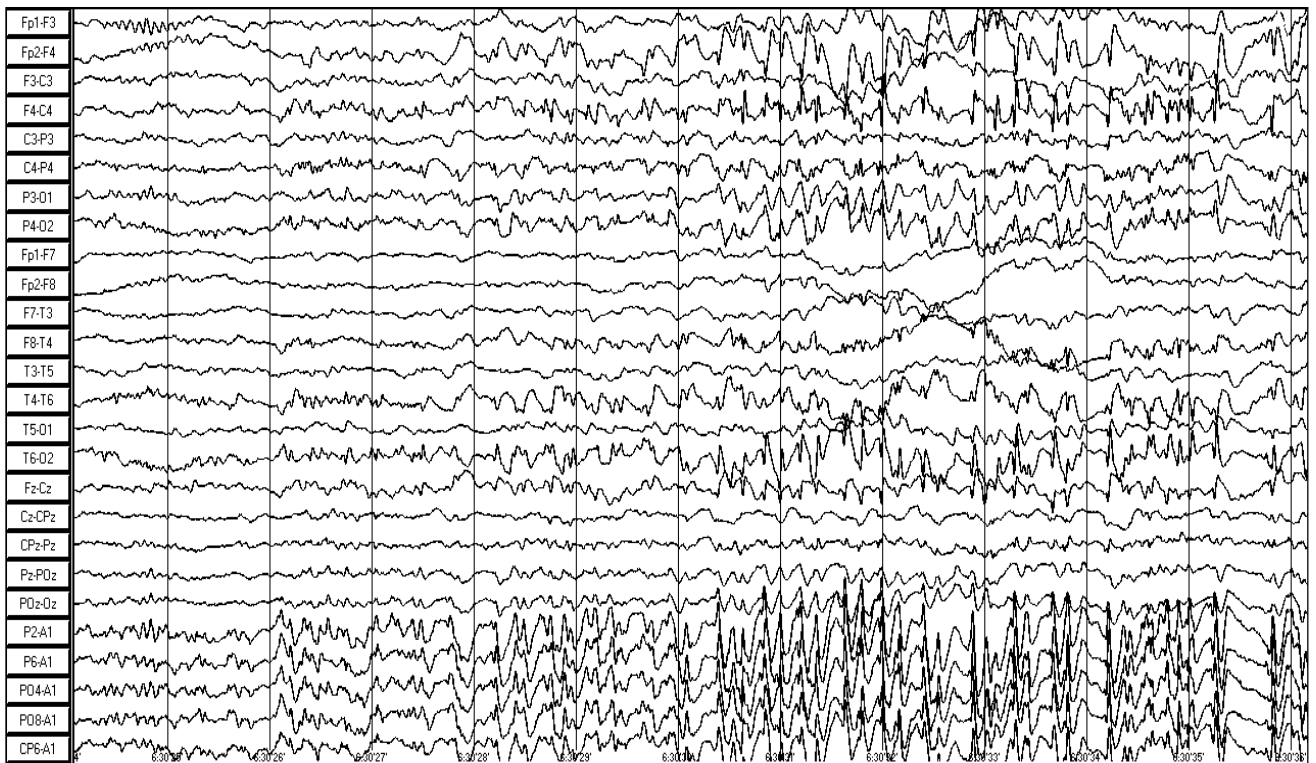


Рисунок 4.11 – Пациентка К. 14 лет. Запись ЭЭГ сна. Субклинический иктальный паттерн, исходящий из правой задневисочно-теменно-затылочной области с распространением битемпоро-парието-окципитально и на правую лобно-центральную область

Междисциплинарный консилиум: при комплексном обследовании пациентки обнаружено динамически стабильное дополнительное образование правой теменной доли, предположительно ДНЭО. С учетом доказанной конкордантности результатов МРТ, нейрофизиологических исследований, семиологии приступов и резистентности эпилепсии к базовым ПСП препаратам, пациентке К. показано хирургическое лечение эпилепсии.

В эту же госпитализацию пациентке проведено хирургическое вмешательство «Удаление объемного образования правой теменной доли под контролем интраоперационной электрокортикографии, с применением операционного микроскопа и микрохирургической техники. При проведении ЭКоГ, наложен кортикографический электрод на визуально неизмененную кору правой теменной доли, проведена кортикальная резекция с учётом последовательно проводившейся ЭКоГ до исчезновения специфических паттернов (Рисунок 4.12).

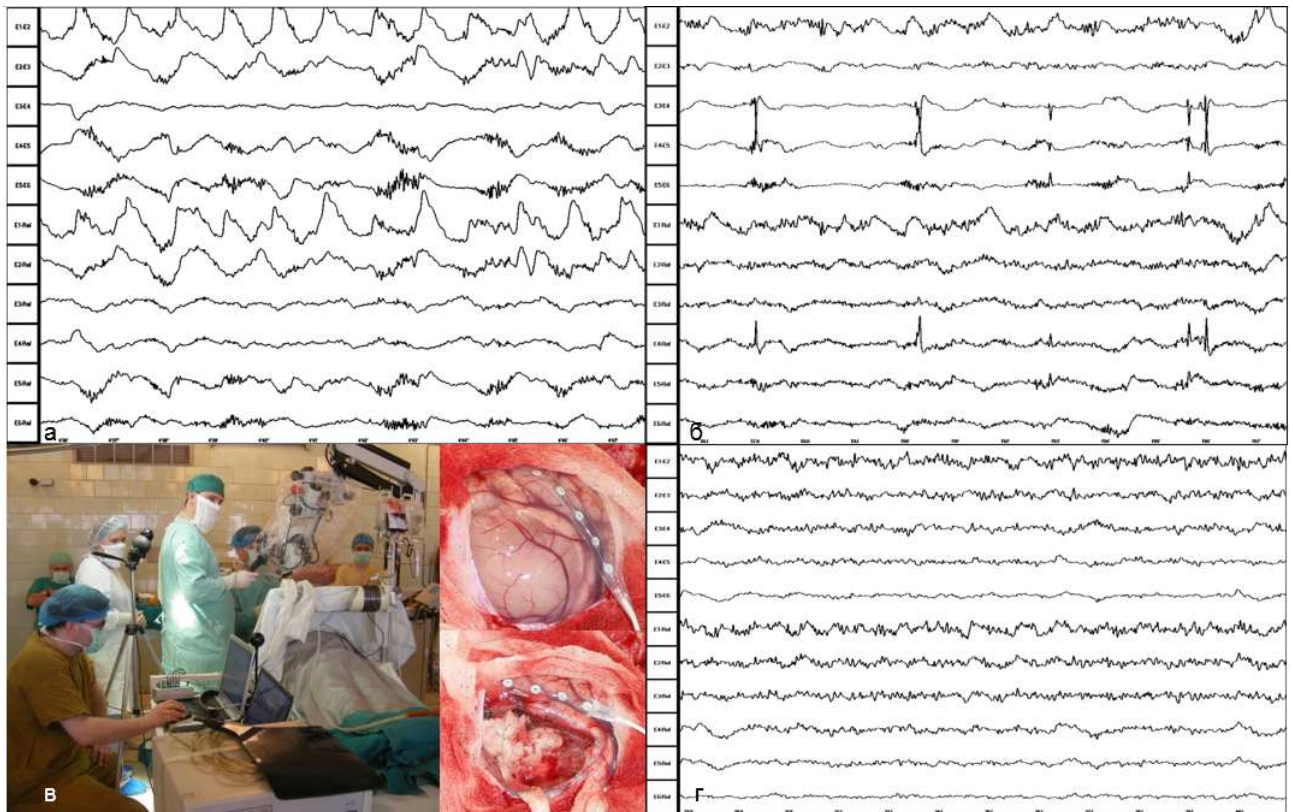


Рисунок 4.12 – Пациентка К. 14 лет – интраоперационная ЭКоГ. Запись предрезекционной ЭКоГ. Электроды уложены на визуально неизмененную кору правой теменной доли в зоне опухоли. Регистрируется продолженное неритмичное замедление над неизменённой корой по переднемедиальным отделам (электроды 1 и 2) и нижней границе опухоли (электроды 5 и 6). Также, регистрируется супрессия биоэлектрической активности (электроды 3 и 4) – «молчащая зона» над опухолью (а). Междисциплинарная бригада в составе нейрофизиологов и нейрохирургов при проведении хирургии эпилепсии. Кортикографические электроды, расположенные на поверхности мозга до и после резекции (в). Запись ЭКоГ после первого этапа резекции. Эпилептиформная активность (пики, комплексы пик-волна) под электродом Е4 (в). Запись ЭКоГ после завершения резекции. Эпилептиформная активность в зоне хирургического вмешательства и над соседней неизмененной корой не определяется (г)

В раннем постоперационном периоде эпилептических приступов не зарегистрировано, отмечалась гомонимная гемианапсия слева, с регрессом в течение 2 недель наблюдения.

При проведении контрольной МРТ с контрастным усилением: определяется зона постоперационных изменений в правой теменной доле, данных за остаточный фрагмент образования не получено (Рисунок 4.13).

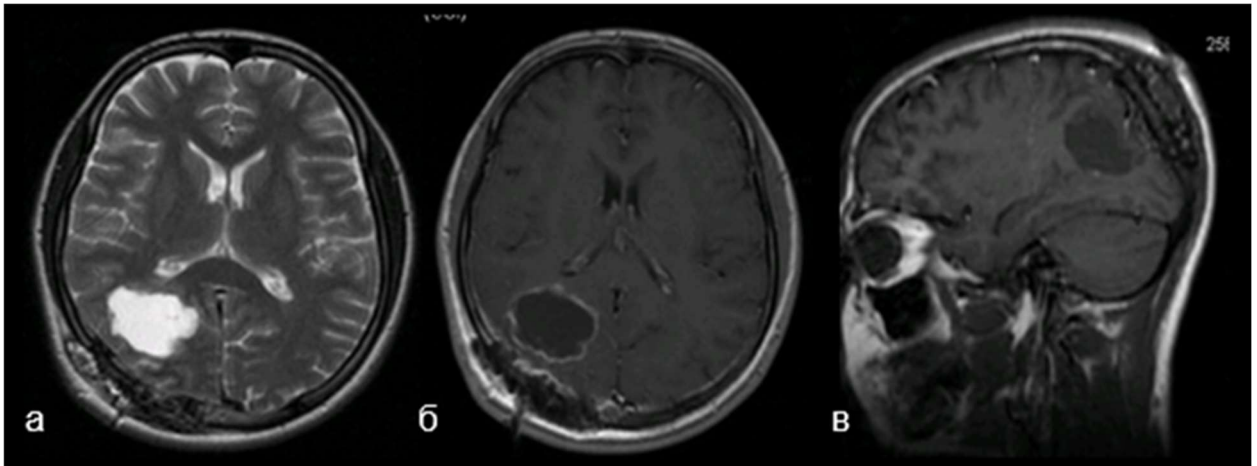


Рисунок 4.13 – Пациентка К. 14 лет. Постоперационная МРТ с контрастным усилением. МРТ демонстрирует зону постоперационных кистозно-глиозных изменений с признаками тотального удаления опухоли. При контрастном усилении, отмечается реактивное контрастное усиление по границам ложа удаленной опухоли и в зоне костно-пластических изменений в правой теменной области (а, б, в)

По данным ВЭМ (продолжительность 8 часов), выполненного через 2 недели после операции: основной ритм и физиологические паттерны бодрствования в пределах возрастной нормы, хорошей реактивности и правильных зональных характеристик. Эпилептиформная активность в состоянии бодрствования и сна не выявлена. Эпилептические приступы за период записи не зарегистрированы. В неврологическом статусе данных за наличие очагового неврологического дефицита не отмечается. При повторном нейропсихологическом обследовании – пациентка контактна, поведение адекватное, отмечается незначительная положительная динамика в структуре высших психических процессов.

По результатам патоморфологического исследования верифицирована ганглиоглиома 1 степени злокачественности.

Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием ПСП постоянно, провести динамические МРТ с контрастным усилением через 6 месяцев и далее через каждые 12 месяцев, а также контроль ВЭМ через 6 месяцев. На настоящее время послеоперационный катамнез составляет 13 лет. Отмена ПСП через 3 года после операции. Приступов не отмечается – исход эпилепсии Энгель 1а.

Пример 3. Пациент Б. 16 лет, с диагнозом ДНЭО левой височной доли, структурная эпилепсия, состояние после повторного хирургического вмешательства. Жалобы на приступы от 1 до 7 в сутки.

Ребенок без отягощенного перинатального анамнеза, до 12 лет рос и развивался соответственно возрастным нормам. С 12 лет родители стали замечать особенности в поведении ребенка: «медлительный, флегматичный, неэмоциональный», в связи с чем обратились к неврологу по месту жительства, который назначил комплексное обследование. При проведении МРТ в левой височной доле были выявлены структурные изменения, изначально расцененные как паразитарные кисты (Рисунок 4.14). Ребенок был направлен к инфекционисту, по результатам консультации было назначено дообследование.

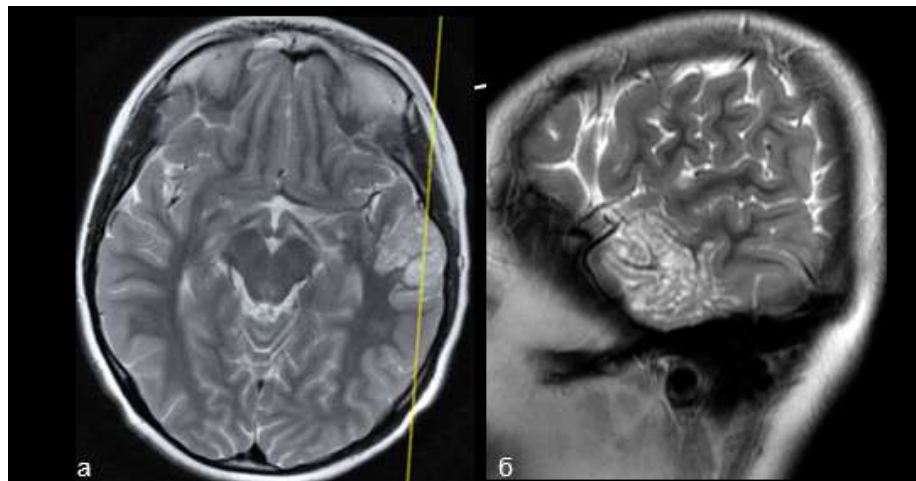


Рисунок 4.14 – Пациент Б. МРТ головного мозга. В левой височной доле определяется мультикистозная дополнительная структура, локализованная преимущественно в коре, вклинивающаяся в подлежащее субкортикальное белое вещество (а, б)

Через 6 месяцев, при перегреве на солнце, родители впервые отметили эпизод замирания. Затем эпизоды замираний участились до 10 раз в сутки. При изучении видеозаписи с телефона: ребенок прекращает произвольную деятельность (снимает наушники, садится на диван), определяется отчетливое оскудение мимики, расширение глаз («starring»), гиперсаливация, подергивание правого угла рта, с последующим вовлечением правой руки. По описанию пациента: «Как будто все происходит от 3-го лица, звуки слышны, как в вакууме». По месту жительства па-

пациенту проводился подбор ПСП, с переходом на комбинированную схему окскарбазепин и леветирацетам, без существенного эффекта.

В возрасте 13 лет пациенту было проведено хирургическое лечение «микрохирургическое удаление опухоли с интраоперационным пробуждением». По результатам патоморфологического исследования операционного материала, верифицирована ДНЭО 1 степени злокачественности. По результатам постоперационной МРТ отмечалась субтотальная резекция опухоли левой височной доли. Рекомендовано продолжить прием ПСП постоянно. На фоне приема ПСП, через месяц после операции, у пациента развилась серия приступов прежней кинематики. При проведении ВЭМ зарегистрирована эпилептиформная активность в левой центрально-височной области.

В возрасте 13 лет 6 месяцев пациенту проведена повторная операция «микрохирургическое удаление опухоли левой височной доли» без интраоперационного пробуждения. По данным постоперационной МРТ сохраняются остаточные фрагменты опухоли левой височной доли на фоне постоперационных кистозно-глиозных изменений (Рисунок 4.15). Рецидив эпилептических приступов прежней кинематики через 1 месяц после операции. По данным динамического ВЭМ (длительность 8 часов), зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в левой височной области, в сочетании с брешь-эффектом.

При междисциплинарном обсуждении результатов повторных операций, с учетом остаточного фрагмента опухоли и рецидива эпилептических приступов прежней кинематики, рекомендовано хирургическое вмешательство под контролем ЭКоГ в области медиальных отделов височной доли и гиппокампа. При регистрации эпилептиформной активности в зоне проведения ЭКоГ целесообразно проведение транссекции гиппокампа. При собеседовании, родителями пациента принято решение воздержаться от третьего хирургического вмешательства.

В дальнейшем у пациента наблюдались приступы прежней кинематики с частотой от 2–3 в сутки до 1–2 в неделю на фоне подбора ПСП с неоднократными сменами ПСП и титрацией доз. В 15-летнем возрасте отмечались прогрессия частоты приступов и увеличение их продолжительности. При контрольных МРТ признаков прогрессии остаточных фрагментов опухоли не отмечалось.

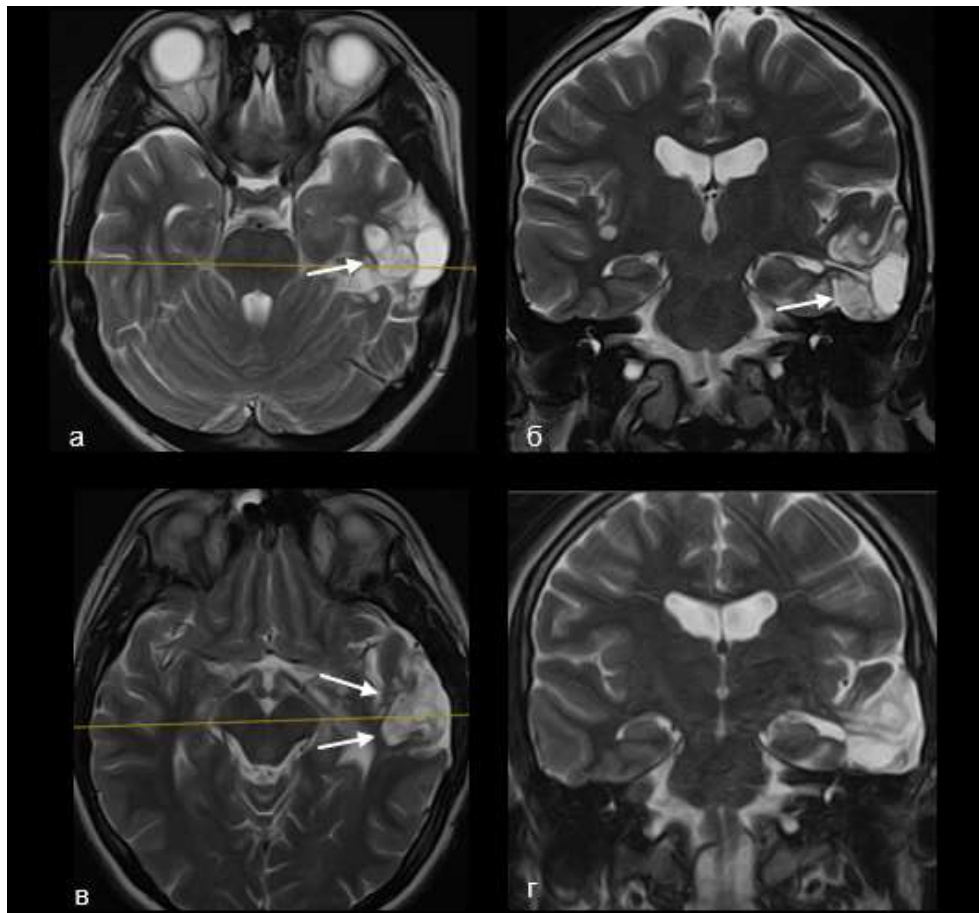


Рисунок 4.15 – Пациент Б. МРТ головного мозга после первой и повторной операций. МРТ после первой операции демонстрирует парциальную резекцию опухоли левой височной доли с сохранением значительного объема остаточной опухоли (стрелки). Также определяется визуально неизменный гиппокамп (а, б). МРТ после повторной операции демонстрирует остаточный фрагмент опухоли (стрелки). Левый гиппокамп визуально неизменен (в, г)

Во время очередной госпитализации родителям пациента вновь было предложено рассмотреть хирургическое лечение эпилепсии. При проведении междисциплинарного консилиума, пациенту со структурной фармакорезистентной эпилепсией, обусловленной наличием остаточной опухоли левой височной доли, после повторных хирургических вмешательств, показано проведение инвазивного пролонгированного мониторинга (СЭЭГ) для определения объема необходимой резекции. С учетом доминантного полушария пациенту были показаны консультации нейролингвиста и нейропсихолога для оценки возможных последствий расширения резекции в области речевых зон. В эту же госпитализацию проведена имплантация 12 глубинных электродов в оба полушария с последующей записью иктальных событий (Рисунок 4.16).

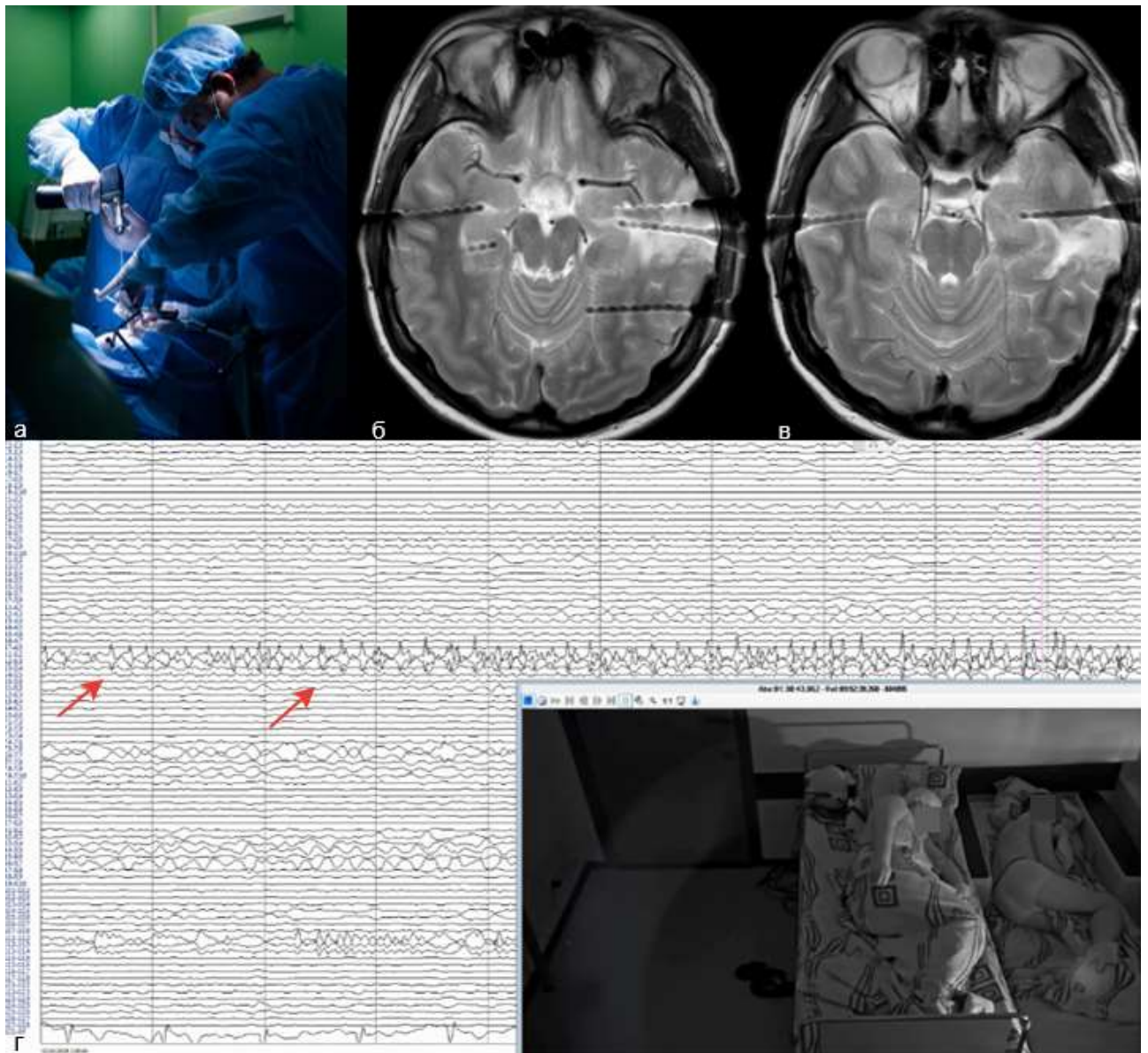


Рисунок 4.16 – Пациент Б. имплантация глубинных электродов (СЭЭГ). Междисциплинарная бригада специалистов в составе нейрохирургов и нейрофизиологов проводит имплантацию глубинных электродов (а). Контрольная МРТ демонстрирует, что глубинные электроды имплантированы в области согласно размеченной траектории (б, в). Запись инвазивной ЭЭГ в стадии ночного сна: регистрируется иктальный паттерн под электродами, установленными в левый гиппокамп

При анализе полученных результатов инвазивной ЭЭГ было зарегистрировано 4 эпизода приступов и были выявлены векторы распространения эпилептической активности, выходящие за пределы зоны постоперационных изменений и вовлекающие область гомолатерального гиппокампа. Полученные результаты инвазивной ЭЭГ позволили уточнить объем планируемой резекции ЗЭ и разработать стратегию хирургического вмешательства. Пациенту была показана височная

лобэктомия с интраоперационным пробуждением и применением нейрофизиологического мониторинга для картирования функционально значимых зон коры.

Через полтора месяца, в возрасте 16 лет и 4 месяца, пациенту было проведено хирургическое вмешательство «передняя медиальная височная лобэктомия с амигдалогиппокампэктомией слева, интраоперационным пробуждением и картированием речевых зон коры». В раннем постоперационном периоде осложнений, связанных с речевым дефицитом, и эпилептических приступов не отмечалось. Постоперационная МРТ демонстрировала последствия височной лобэктомии слева (Рисунок 4.17).

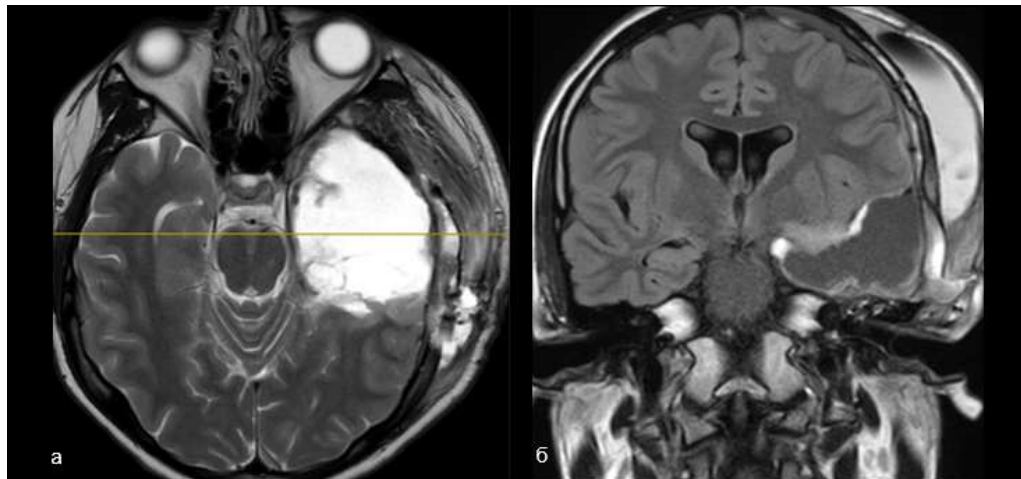


Рисунок 4.17 – Пациент Б. 16 лет, МРТ после 3 операции. На представленных изображениях определяется зона постоперационных изменений в левой височной области, отсутствие остаточных фрагментов образования и гомолатерального гиппокампа (а, б)

По данным постоперационного ВЭМ (длительность 8 часов), выполненного через месяц после операции: основной ритм и физиологические паттерны бодрствования в пределах возрастной нормы; эпилептиформной активности в состоянии бодрствования и в состоянии сна не выявлено; эпилептические приступы за период записи не зарегистрированы.

Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием ПСП постоянно, провести динамические МРТ с контрастным усилением через 6 и далее через каждые 12 месяцев, контроль ВЭМ через 6 месяцев. На настоящее время послеоперационный катамнез составляет

7 лет. Отмена ПЭП через 4,5 года после операции. Приступов не отмечается – исход эпилепсии Engel 1a.

Пример 4. Пациентка Д., 10 лет. Опухоль левой височной доли, структурная височная эпилепсия.

Ребенок без отягощенного перинатального анамнеза, девочка росла и развивалась соответственно возрастным нормам. Дебют приступов в возрасте 9 лет при пробуждении: билатеральный тонико-клонический приступ с неизвестным началом. Далее у пациентки отмечался полиморфизм приступов: билатеральные тонико-клонические приступы с неизвестным началом, правосторонние фокальные моторные приступы по гемитипу (гемиконвульсивные), правосторонние фокальные моторные приступы версивные, фокальные немоторные приступы (аффективные ауры тревоги и страха, неприятного внутреннего ощущения).

Проводился подбор ПСП, монотерапия паглюфералом, затем ламотриджином, на фоне приёма препаратов частота приступов возросла до 1–2 раз в сутки, временный эффект в виде снижения частоты приступов до 1–3 раз в месяц на фоне комбинированной терапии вальпроатом натрия и леветиратцетамом с последующим феноменом «ускользания» и возобновлением прежней частоты приступов через 7 месяцев после выхода на терапевтические дозы препаратов. В связи с ухудшением состояния, пациентка была госпитализирована в детскую больницу по месту жительства для обследования и подбора ПСП. При проведении МРТ с контрастным усилением была обнаружена опухоль в левой височной доле, активно накапливающая контрастный препарат, с высоким потенциалом прогрессии (Рисунок 4.18).

При проведении ВЭМ (длительность 8 часов) была обнаружена эпилептиформная активность в левом полушарии (Рисунок 4.19). Учитывая результаты МРТ, пациентка была консультирована нейрохирургом. По результатам консультации и после проведения междисциплинарного консилиума, пациентке было показано хирургическое лечение опухоли, несмотря на снижение частоты приступов до 1–2 раз в неделю на фоне замены комбинированной терапии вальпроатом натрия и леветирацетамом на карбамазепин в качестве монотерапии с титрацией дозы до 1200 мг/сутки.

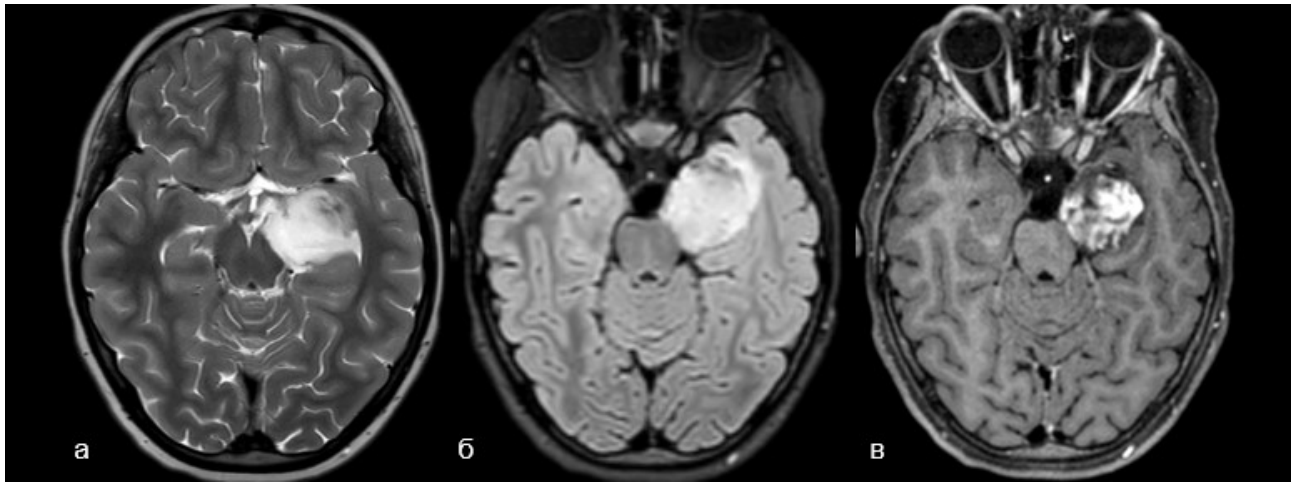


Рисунок 4.18 – Пациентка Д. 9 лет, МРТ с контрастным усилением. В медиальных отделах левой височной доли определяется объемное образование с повышенными сигналами в импульсных последовательностях, взвешенных по T2 и FLAIR, с наличием перифокальной реакции и масс-эффекта в пределах медиального височного комплекса, гомолатеральных ножки мозга, и частично подкорковых узлов (а, б). При контрастном усилении образование активно накапливает контрастный препарат (в)

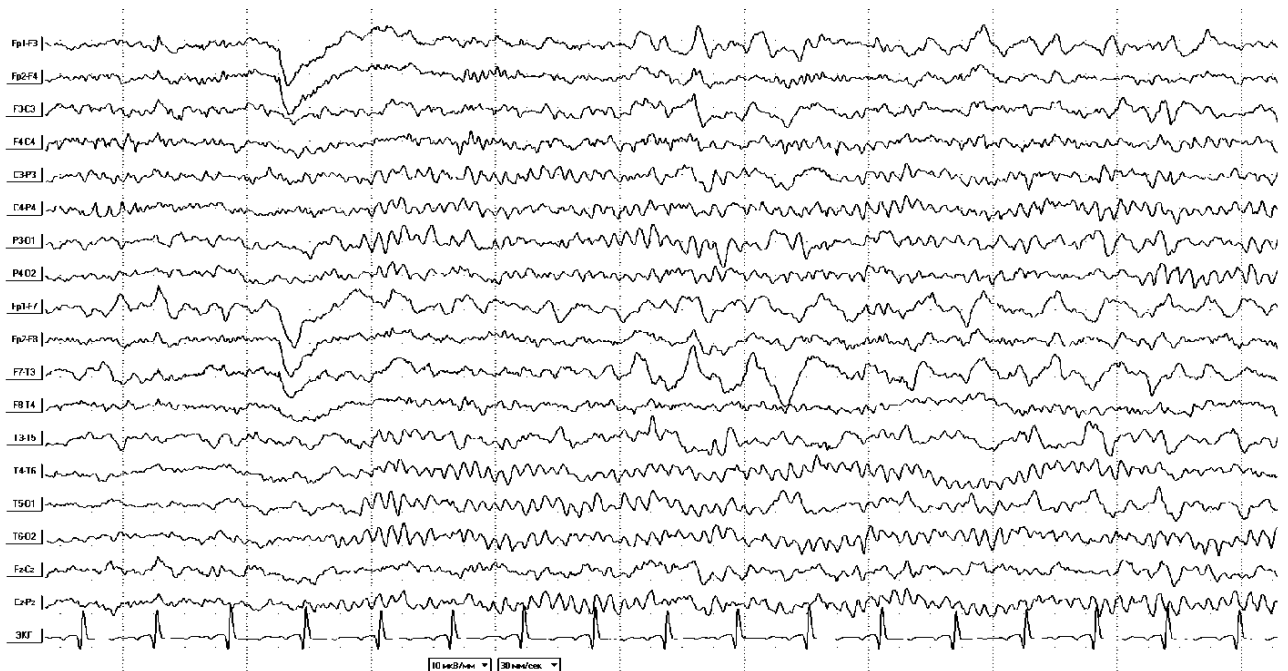


Рисунок 4.19 – Пациентка Д. 9 лет. ЭЭГ бодрствования до операции. Продолженное неритмичное дельта-замедление с включением региональных полифазных и комплексов острая-медленная волна в левой передневисочно-нижнелобной области (Т3-F7), с распространением на лобные отведения

В возрасте 10 лет 3 месяцев пациентка госпитализирована для проведения хирургического лечения. При обследовании: соматический статус без особенностей; неврологический статус: сглаженность правой носогубной складки, опущение угла рта справа; чувствительность не нарушена; мышечные тонус и сила в конечностях в норме; сухожильные рефлексы без четкой разницы сторон; высшие психические функции не нарушены.

При проведении предоперационного междисциплинарного консилиума, с учетом доминантного левого полушария, пациентке показано хирургическое вмешательство с интраоперационным пробуждением и картированием речевых зон коры.

По результатам постоперационной МРТ, определяется зона постоперационных изменений в левой височной доле без признаков остаточных фрагментов опухоли (Рисунок 4.20).

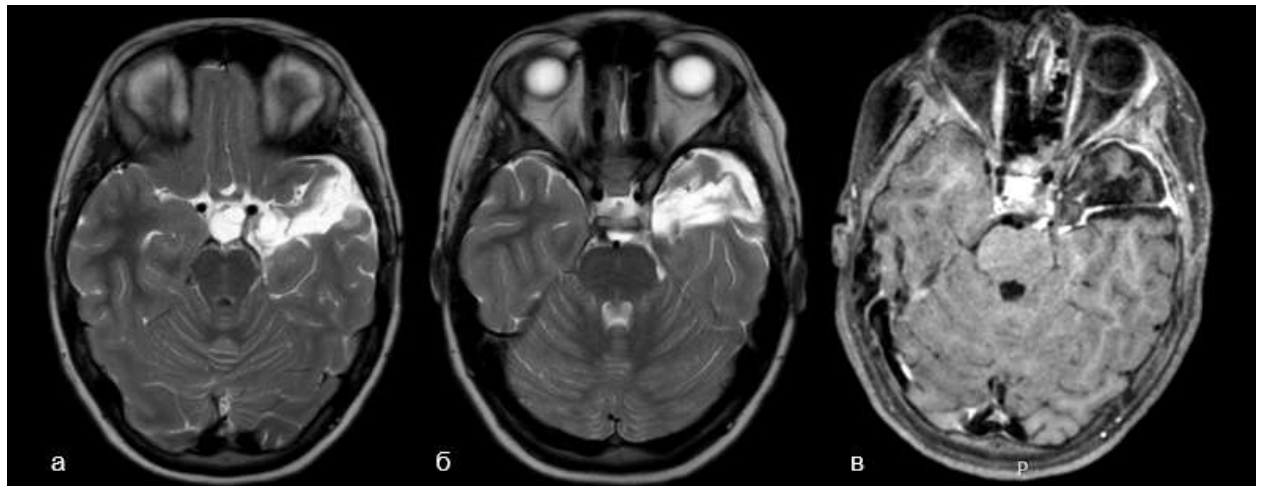


Рисунок 4.20 – Пациентка Д. 10 лет. МРТ после операции. Постоперационная МРТ демонстрирует зону постоперационных изменений в левой височной доле и тотальную резекцию опухоли медиального комплекса с сохранением гиппокампа и переднего полюса (а, б, в)

В раннем постоперационном периоде осложнений не выявлено, эпилептических приступов не отмечалось. При проведении постоперационного ВЭМ эпилептиформной активности, эпилептических приступов не зарегистрировано (Рисунок 4.21).

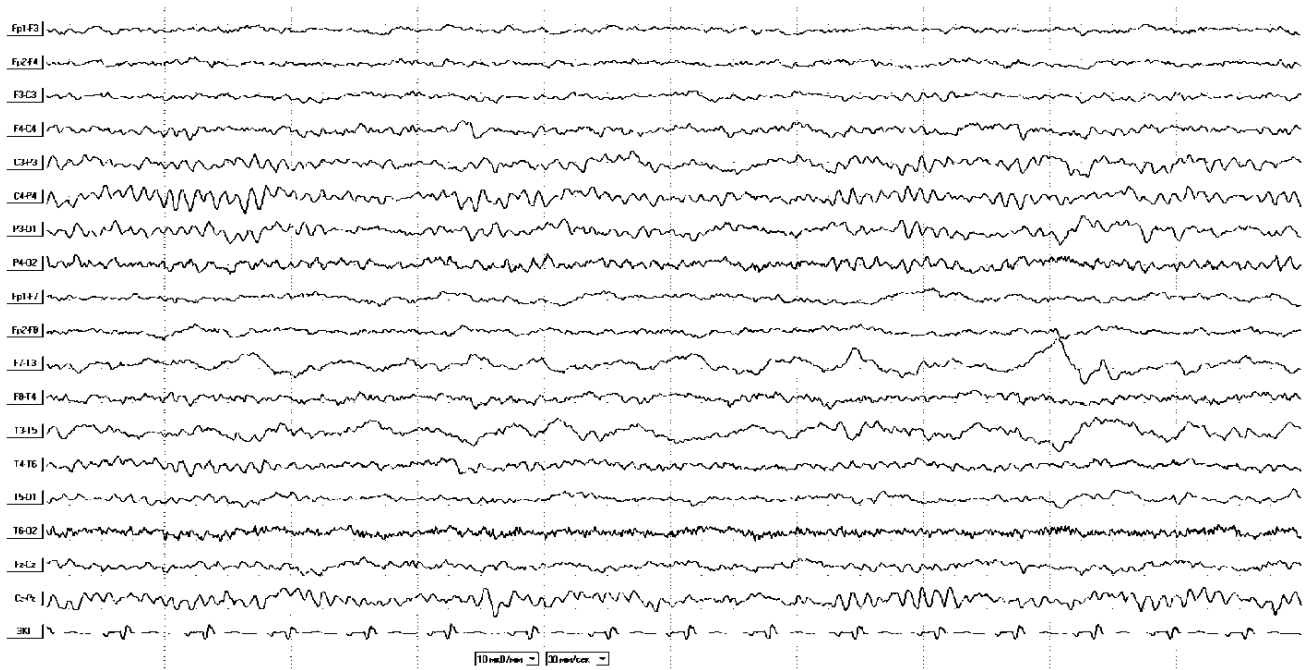


Рисунок 4.21 – Пациентка Д.10 лет. Запись ЭЭГ бодрствования спустя 2 недели после операции. Продолженное неритмичное дельта-замедление в левой передневисочной области. Отсутствие эпилептиформных разрядов. Медикаментозный фон: окскарбазепин 900 мг/сутки

При повторном нейропсихологическом обследовании: Состояние высшей психической сферы стабильное. Отмечается небольшое снижение объёма кратковременной памяти. Выявляются изменения в структуре высших психических процессов в виде дисфункции глубинных отделов головного мозга.

По результатам патоморфологического исследования операционного материала верифицирована BRAF-позитивная опухоль с повышенной пролиферативной активностью, которая соответствует диффузной глиоме низкой степени злокачественности (1–2) с нарушением сигнального пути MAPK (ДГ с альтерацией пути MAPK).

Пациентка выписывается домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение нейрохирурга и невролога-эпилептолога.

После выписки пациентке даны рекомендации продолжить прием ПСП (окскарбазепин 900 мг в сутки), контроль МРТ через 3 месяца с последующим увеличением сроков динамики до 6 месяцев. На фоне приема противосудорожных препаратов приступов не отмечается – исход эпилепсии Engel 1a. Постоперационный катамнез 2 года, на терапии.

4.3. Заключение

Консервативную 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 в 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 карбамазепина.

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 монотерапии 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 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 вальпроат 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 вальпроата натрия были эффективны в 4/19 (21 %) случаях. Комбинации с применением перампаналя 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 перампаналя и леветирацетама.

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. 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. У 5/9 (56 %) пациентов, удалось добиться эффекта при применении монотерапии, в 2/9 (22 %) случаях при приеме топирамата, еще по одному пациенту принимали вальпроат 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 комбина-

ции; вальпроат натрия и окскарбазепин – 1/9 (11 %), вальпроат натрия, карбамазепин и ламотриджин – 1/9 (11 %), ламотриджин и окскарбазепин 1/9 (11 %), леветирацетам и топирамат – 1/9 (11 %).

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 эпилептических приступов, из-за отсутствия ожидаемого эффекта понадобилась третья операция.

У 77/98 (79 %) пациентов основной группы, была выявлена конкордантность результатов нейрофизиологических исследований, картины МРТ и семиологии приступов, позволившая определить латерализацию и локализацию зоны эпилептогенеза (ЗЭ). У 66 (86 %) из 77 пациентов, ЗЭ была выявлена с помощью неинвазивных нейрофизиологических методик, в 30/77 (39 %) случаях при проведении видео-ЭЭГ мониторингов (ВЭМ) и 36/77 (47 %) случаях при проведении многосуточных 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 обнаружения конкордантности ре-

зультатов комплексного предоперационного обследования, пациентам было проведено хирургическое лечение 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 неинвазивных методов, которые позволили определить стратегию и объем хирургического лечения эпилепсии. Еще у 6/34 (18 %) пациентов понадобилось применение инвазивных нейрофизиологических методик, которые позволили определить стратегию и объем хирургического вмешательства у 3/6 (50 %) пациентов. В 3/34 (9 %) случаях, у пациентов с расхождением результатов неинвазивных, инвазивных многосуточных ВЭМ, МРТ и семиологии приступов, стратегия хирургического лечения была определена тяжестью течения эпилепсии, результатами лучевой диагностики и семиологией приступов. У 21/98 (21 %) пациента из основной группы операции были проведены по нейроонкологическим показаниям.

У пациентов с эпилепсией 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. У пациентов 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. 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 неблаго-

приятные 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,

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 прехирургических и интраоперационных факторов: возраста дебюта эпилепсии, возраста пациентов на момент операции, длительности течения эпилепсии от дебюта до хирургии, вида и объема хирургического вмешательства, применения инвазивных прехирургических и интраоперационных нейрофизиологических методов и наличия билатеральных тонико-клонических приступов у пациентов. Факторами, достоверно влияющими на благоприятный исход хирургического лечения эпилепсии при опухолях низкой степени злокачественности и ФКД 2б типа, являлись возраст дебюта эпилепсии ($p = 0.03$), возраст на момент операции ($p = 0.01$), продолжительность заболевания ($p = 0.12$).

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

5.1. Лучевая диагностика опухолей низкой степени злокачественности в общей группе пациентов

Все 146 пациентов из общей группы, имели структурные изменения головного мозга, расценённые при включении в исследование, как опухоли и фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) 2 типа. Вне зависимости от ранее проведенных радиологических исследований, все пациенты были обследованы с помощью методов лучевой диагностики во время наблюдения, при подготовке к хирургическому лечению и в рамках постоперационного наблюдения. Основными задачами, поставленными перед лучевыми методами обследования, были; выявление опухолей, проведение дифференциального диагноза опухоль/ФКД 2 типа и описание радиологической семиотики выявленных опухолей. Лучевая диагностика выполнялась по специальному алгоритму, который был подразделен на 3 этапа (Рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 – Алгоритм лучевой диагностики, применяемый при комплексном предоперационном обследовании пациентов, включенных в исследование

На первом этапе, всем 146 пациентам проводилась рутинная МРТ головного мозга с контрастным усилением (КУ), которая выявила структурные изменения в ткани головного мозга в 146 случаях. У 81/146 (55 %) пациентов общей группы, отмечались характерные радиологические признаки внутримозговой опухоли; контрастное усиление, объемный эффект, перифокальный отек, кальцинаты, прогрессия размеров (Рисунок 5.2).

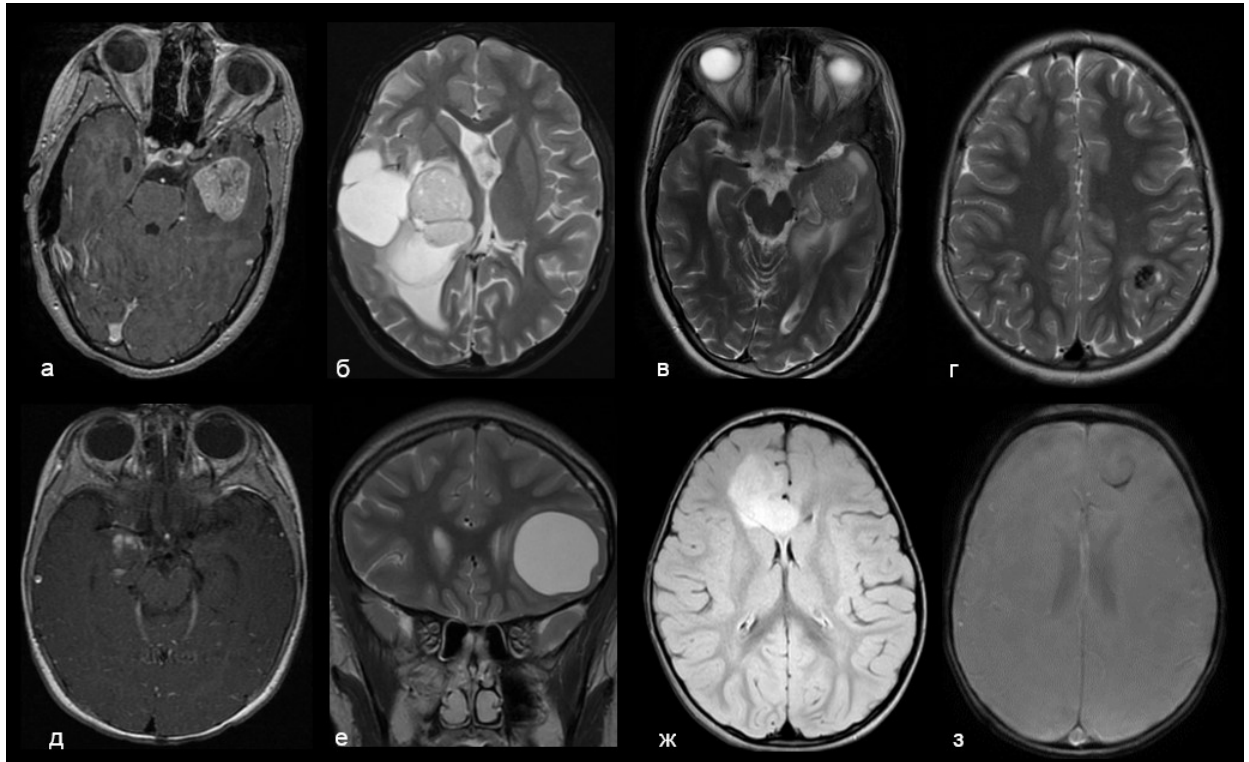


Рисунок 5.2 – Типичные радиологические признаки внутримозговой опухоли: Контрастное усиление (а, д), объемный эффект (б, е), перитуморальный отек (в, ж), кальцинаты в структуре опухоли (г, з)

Наиболее часто встречающимся признаком опухоли было, контрастное усиление, которое было выявлено 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 %).

Контрастное усиление при глиомах было отмечено в 28/45 (62 %) случаях, при ГНО в 16/67 (24 %) случаях. Надо заметить, что в некоторых случаях, только наличие контрастного усиления в структуре патологического очага, позволяло предположить наличие у пациента опухоли (Рисунок 5.3).

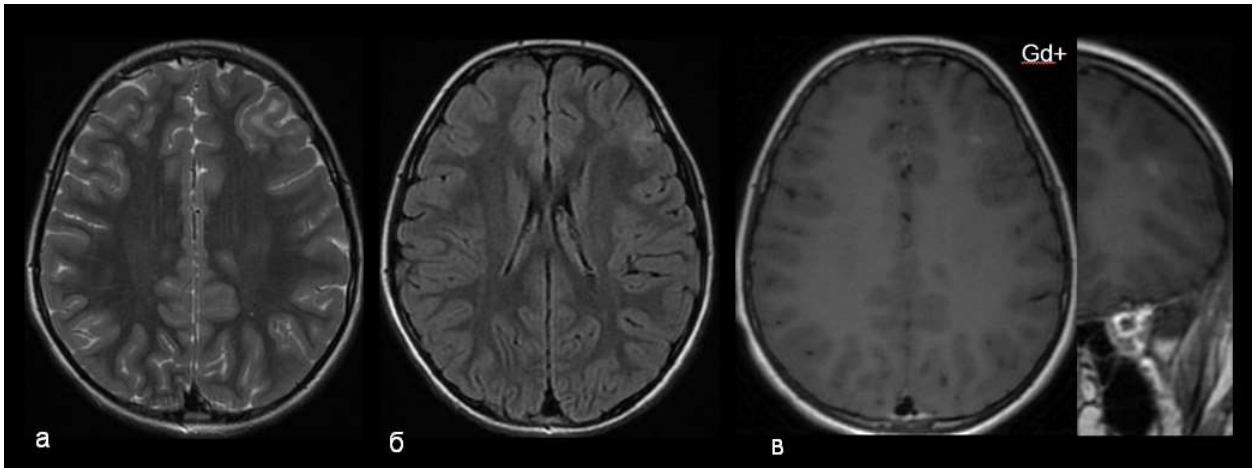


Рисунок 5.3 – Ганглиоглиома 1 степени злокачественности. Участок структурных изменений в левой лобной доле с типичными радиологическими признаками ФКД 2 типа (локальное нарушение сулькации, серо-белой демаркации и наличие «трансмантийного» признака). На изображениях рутинной МРТ не отмечается масс-эффекта и перифокального отека (а, б). При контрастном усилении отмечается очаговое накопление контрастного препарата в структуре субстрата, что говорит в пользу его неопластического происхождения (в)

Масс-эффект был выявлен в 28/45 (62 %) случаях при глиомах и в 14/67 (21 %) случаях при ГНО, кальцинаты в 7/45 (16 %) случаях при глиомах и в 8/67 (12 %) случаях при ГНО, перифокальный отек в 12/45 (27 %) случаях при глиомах и в 3/67 (4 %) случаях при ГНО, прогрессия размеров в 5/45 (11 %) и 2/67 (3 %) соответственно.

При сопоставлении результатов предоперационной лучевой диагностики и патоморфологического исследования, типичные признаки были обнаружены в 41/45 (91 %) случаях при глиомах и в 40/67 (60 %) случаях при глионейрональных опухолях (ГНО).

Совокупность 2-х и более радиологических признаков встречалась в 11/45 (24 %) случаях при глиомах и в 5/67 (7 %) случаях при ГНО, совокупность 3-х признаков, в 8/45 (18 %) и 3/67 (4 %) соответственно. Максимальная совокупность из 4-х признаков, встречалась только при глиомах, и отмечалась лишь в 4/45 (4 %) случаях. В 31/112 (28 %) у пациентов общей группы не было отмечено типичных радиологических признаков опухоли. Результаты первого этапа лучевой диагностики обобщены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Частота встречаемости типичных признаков среди глиом и ГНО

Радиологический признак	Глиомы		ГНО	
	Количество пациентов		Количество пациентов	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Контрастное усиление	28	62 %	16	24 %
Объемный эффект	28	62 %	14	21 %
Перифокальный отек	12	27 %	3	4 %
Кальцинаты	7	16 %	8	12 %
Прогрессия размеров	5	11 %	2	3 %

Таблица 5.2 и рисунок 5.4 демонстрируют, что глиомы в подавляющем большинстве случаев – 91 %, имели типичные признаки опухоли, тогда как ГНО имели типичные признаки в 60 % случаев. В группе сравнения, во всех 34 (100 %) случаях, не отмечалось наличия типичных признаков опухоли.

Таблица 5.2 – Типичные радиологические признаки опухоли в общей группе пациентов

Структурная патология	Глиомы	ГНО	ФКД 26 типа
Типичные признаки опухоли	41/45 (91 %)	40/67 (60 %)	0/34 (0 %)
Совокупность 2 признаков	11/45 (24 %)	5/67 (7 %)	0/34 (0 %)
Совокупность 3 признаков	8/45 (18 %)	3/67 (4 %)	0/34 (0 %)
Совокупность 4 признаков	9/45 (8 %)	0/67 (0 %)	0/34 (0 %)
Нет признаков	9/45 (8 %)	27/67 (40 %)	34/34 (100 %)
Всего	45 (100 %)	67 (100 %)	34 (100 %)

На втором этапе лучевой диагностики у 65/146 (45 %) пациентов из общей группы не наблюдалось вышеописанных, характерных радиологических признаков опухоли при проведении рутинной МРТ с КУ. В 23 (35 %) из 65 случаев, было высказано предположение о наличии у пациентов ФКД 26 типа, основанием для такого диагноза послужило наличие у патологического субстрата «трансмантийного» признака (Рисунок 5.5).

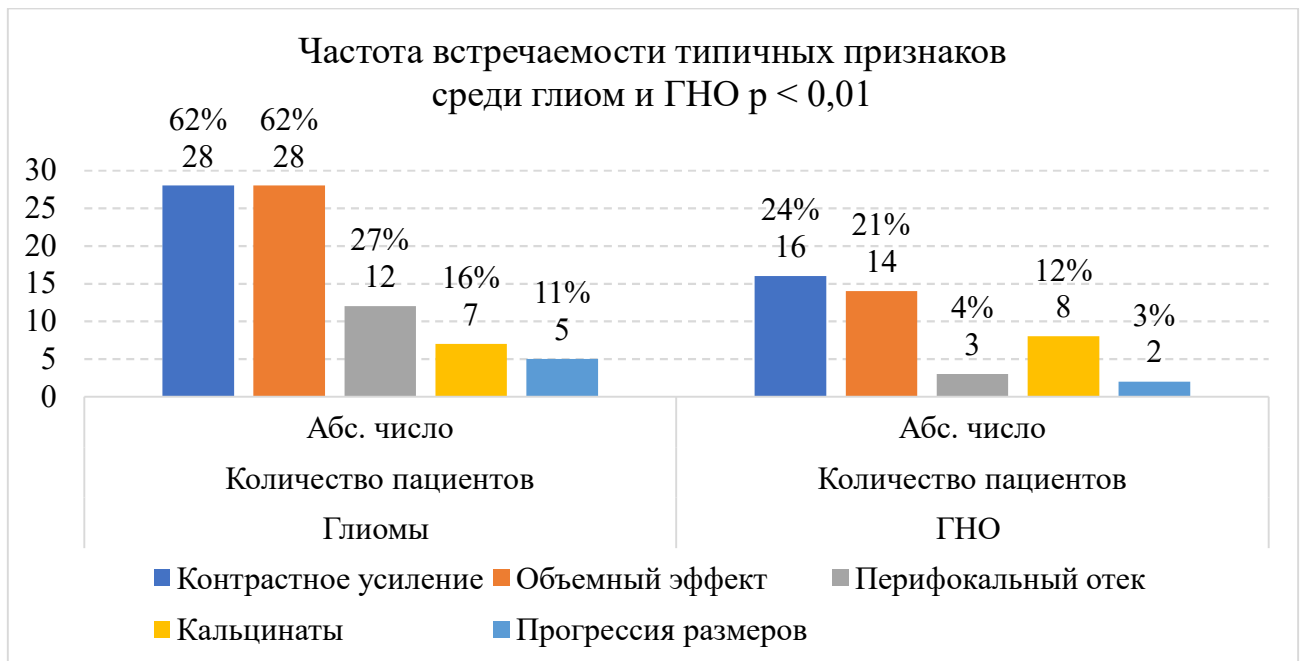


Рисунок 5.4 – Распределение типичных признаков в зависимости от групповой принадлежности опухоли

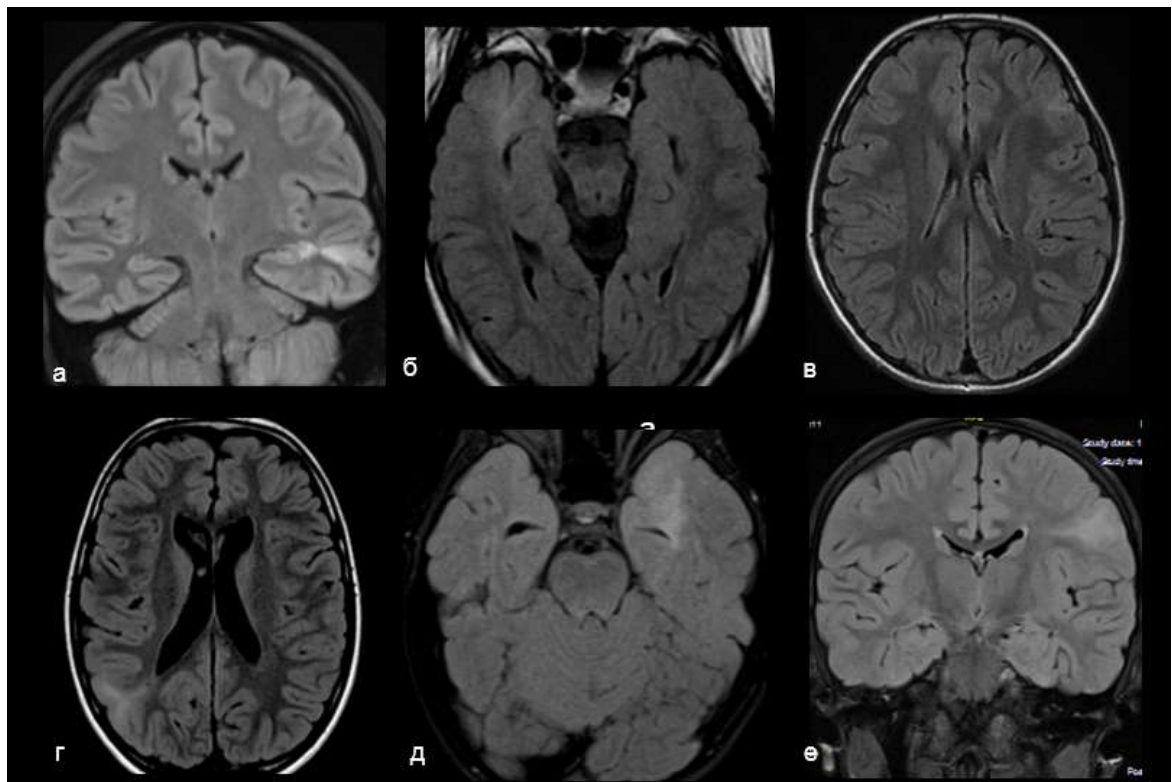


Рисунок 5.5 – Патологические внутримозговые субстраты с направляющим диагнозом ФКД 2б типа по результатам первого этапа лучевой диагностики. Субстраты характеризовались локальными участками патологического сигнала в коре больших полушарий с трансмантийным распространением в сторону гомолатерального рога бокового желудочка. При сопоставлении с результатами патоморфологического исследования операционного материала были выявлены опухоли – ганглиоглиома (а), ДНЭО (б), ганглиоглиома (в) и ФКД 2б типа (г, д, е)

В 42/65 (65 %) случаях на основании полученных изображений, проводился дифференциальный диагноз между ФКД 2 типа и возможным наличием нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности (Рисунок 5.6).

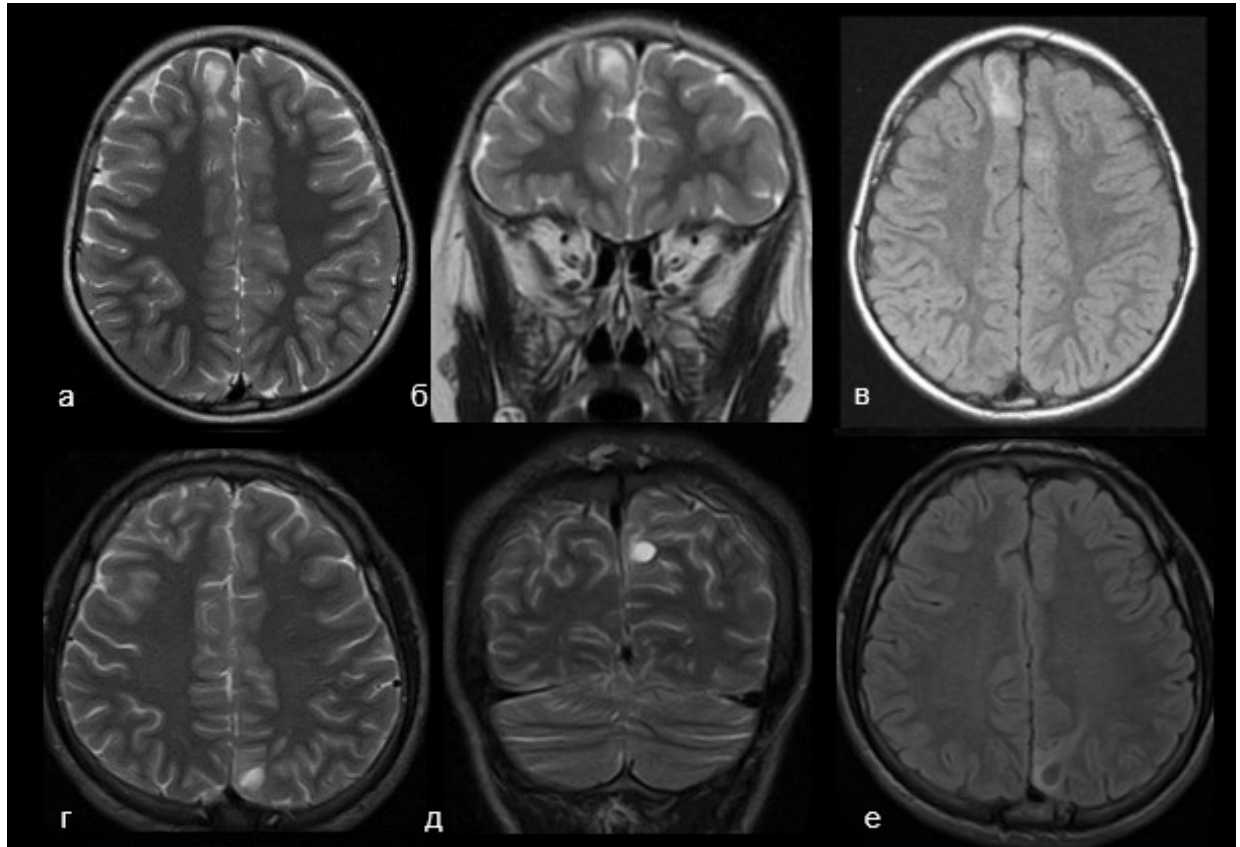


Рисунок 5.6 – Патологические внутримозговые субстраты с дифференциальным диагнозом ФКД 2 типа/опухоль по данным рутинной МРТ с КУ. Субстраты характеризовались идентичными сигналами во всех рутинных импульсных последовательностях, локальным или регионарным утолщением коры в зоне интереса, сглаженностью серо-белой демаркации в кортико-медуллярной зоне, наличием единичных либо множественных кистозных включений. Во всех случаях отсутствовали накопление контрастного вещества и иные типичные для опухоли радиологические характеристики. Патоморфологический диагноз после операции – ФКД 2б типа (а, б, в), ганглиоглиома (г, д, е)

В ходе комплексного предоперационного обследования, всем 65 пациентам с радиологическими признаками ФКД 2б типа и дифференциальным диагнозом – ФКД 2 типа/опухоль, была проведена модификация протокола сканирования рутинной МРТ с КУ в режиме реального времени. Целью модификации являлось обнаружение в структуре патологического субстрата радиологических признаков опухоли.

Суть модификации заключалась в комбинации импульсных последовательностей рутинной МРТ с контрастным усилением, контрастной/бесконтрастной МР – перфузии (ASL/DSC), МР – трактографии (DTI), импульсной последовательности с переносом намагниченности (SWI/SWAN), анализе результатов, полученных при их совмещении и предположение о происхождении изменений на дооперационном этапе.

По результатам проведения контрастной/бесконтрастной МР-перфузии, локальное и регионарное повышение кровотока в зоне интереса было выявлено в 7/65 (11 %) случаях, что однозначно трактовалось как наличие неопластической ткани [2]. При последующем сопоставлении результатов модификации с результатами патоморфологического исследования, во всех 7 (100 %) случаях было подтверждено наличие опухоли (Рисунок 5.7).

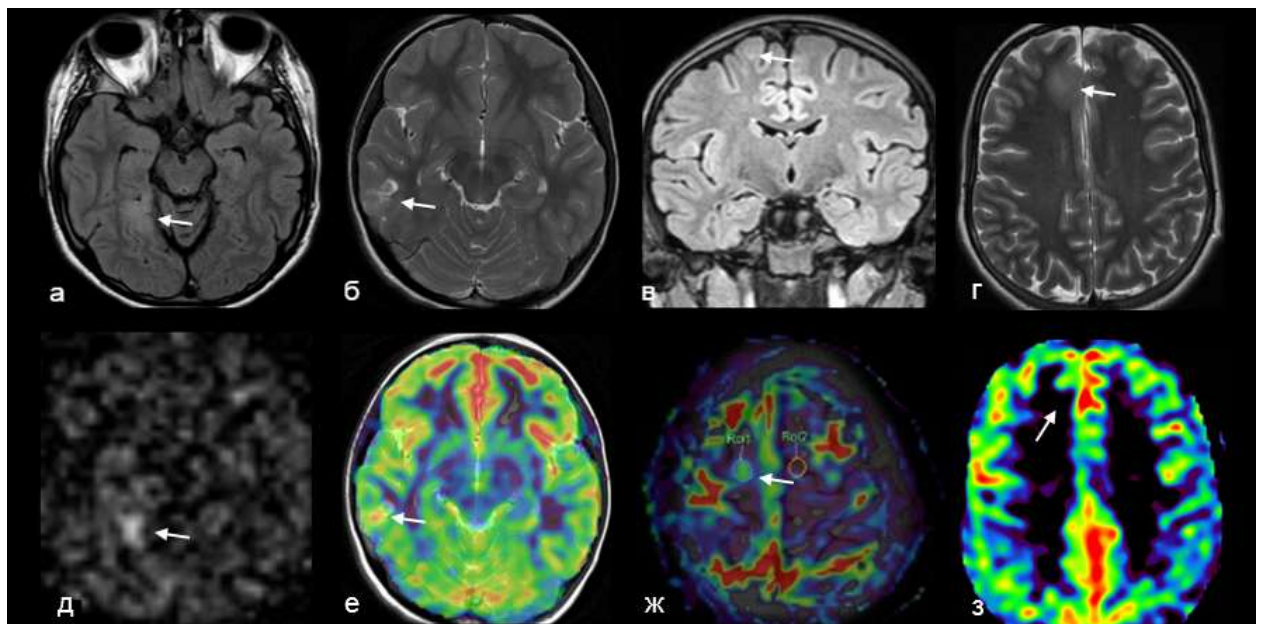


Рисунок 5.7 – Результаты МР – перфузии при модификации. Повышение перфузии в структуре внутримозгового патологического субстрата неясной этиологии, во всех случаях совпало с наличием опухоли низкой степени злокачественности. Диффузная глиома с альтерацией МАРК пути (а, д), полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых (б, е), смешанная глионейрональная опухоль без дальнейшего уточнения (БДУ) (в, ж). Отсутствие изменения перфузионных характеристик в структуре эпилептогенного субстрата (изоперфузия), также, во всех случаях трактовалось как наличие опухоли. Нормальная перфузия при смешанной глионейрональной опухоли БДУ (г, з)

В 13/65 (20 %) случаях внутримозговые патологические субстраты не демонстрировали значимых изменений перфузии в своей структуре при сравнении с корой и субкортикальным белым веществом контралатерального полушария. Такие результаты, вкуче с данными литературы [2], радиологической картиной, полученной при рутинной МРТ и клиническими проявлениями, также трактовались как наличие неопластической ткани в структуре субстрата. При последующей корреляции с результатами патоморфологического исследования, в 12/13 (92 %) случаях была подтверждена опухоль, еще в 1/13 (8 %) случае изоперфузионными характеристиками обладала ФКД 2б типа (Рисунок 5.7 г, з).

Очаговое или регионарное снижение перфузии в структуре патологического внутримозгового субстрата была выявлено у 45/65 (69 %) пациентов. В этом случае, основываясь на данных литературы [49, 50], структурные изменения трактовались как ФКД 2 типа с дифференциальным диагнозом ДНЭО (Рисунок 5.8).

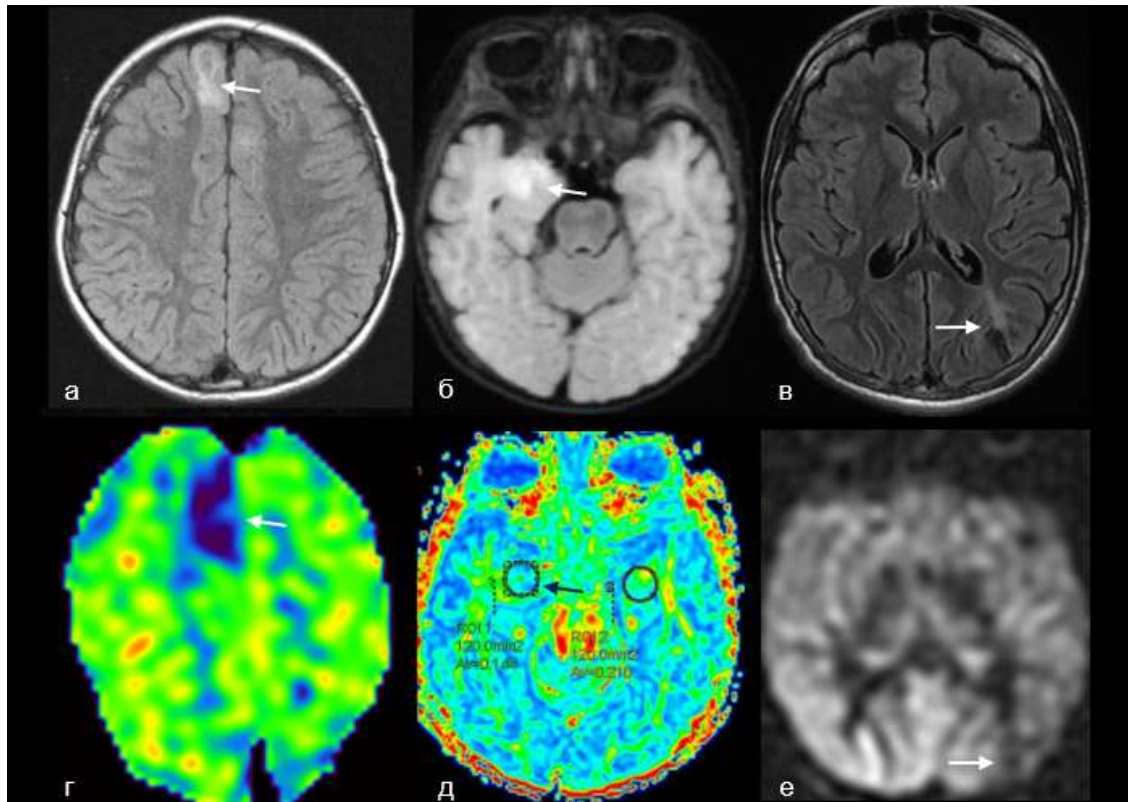


Рисунок 5.8 – Результаты МР – перфузии при модификации. Пониженные значения перфузии в структуре эпилептогенного субстрата неясной этиологии, демонстрировали как ФКД 2 типа, так и опухоли низкой степени злокачественности. ФКД 2б типа в левой лобной доле (а, г), ДНЭО медиальных отделов правой височной доли (б, д), ганглиogliома левой теменной доли (в, е)

При анализе изображений импульсной последовательности с переносом намагниченности (SWAN) дополняющей модификацию, в 4/45 (9 %) случаях в структуре патологических внутримозговых субстратов с пониженной перфузией определялись кальцинаты, что позволило предположить наличие опухоли, несмотря на типичную радиологическую картину ФКД 2б типа по данным рутинной МРТ с КУ (Рисунок 5.9).

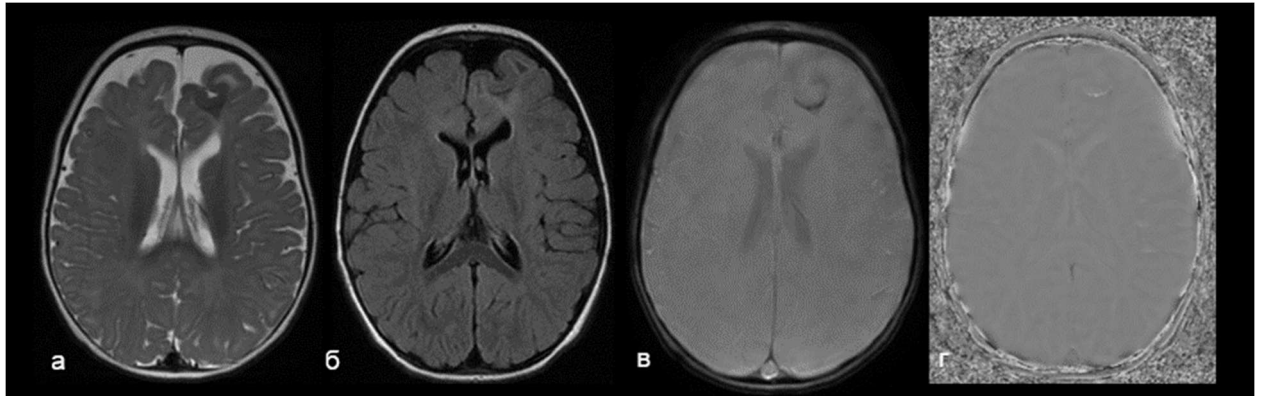


Рисунок 5.9 – Результаты применения импульсной последовательности с переносом намагниченности (SWAN). В левой лобной доле определяется патологический субстрат с типичной картиной ФКД 2б типа по данным изображений рутинной МРТ с КУ. Отмечается контрастнегативное, локальное утолщение коры, сглаженность серо/белой демаркации в кортико-медуллярной зоне и «трансмантийный» признак (а, б). При применении модификации, на изображениях SWAN, в структуре патологического субстрата определяется крупный кальцинат не обнаруженный на рутинных изображениях, который несмотря на типичную радиологическую картину ФКД 2б типа, пониженную перфузию трактовался как опухоль низкой степени злокачественности, с маловероятным дифференциальным диагнозом одиночного тубера в рамках проявлений туберозного склероза (в, г). Патоморфологический диагноз: ганглиоглиома с атипичным гистопатологическим фенотипом

В оставшихся 41/45 (91 %) случаях внутримозговые патологические субстраты с пониженной перфузией, были трактованы как ФКД 2 типа. При корреляции результатов модификации с результатами патоморфологического исследования, опухоли были верифицированы в 8/41 (20 %) случаях. В остальных 33/41 (80 %) случаях по результатам патоморфологического исследования были верифицированы ФКД 2б типа (Рисунок 5.8). Надо отметить, что опухоли с гипоперфузионными характеристиками были представлены ДНЭО в 8 случаях, ган-

глиоглиомами в 3 случаях, и еще в 1 случае – диффузной астроцитомой с альтерацией путей MYB/MYBL1 (ДА с альтерацией путей MYB/MYBL1).

Трактография (DTI), во всех 65 (100 %) случаях демонстрировала деформацию и отклонение трактов в области локализации внутримозгового патологического субстрата, без признаков инфильтрации и разрушения (в том числе и ФКД 2б типа) (Рисунок 5.10).

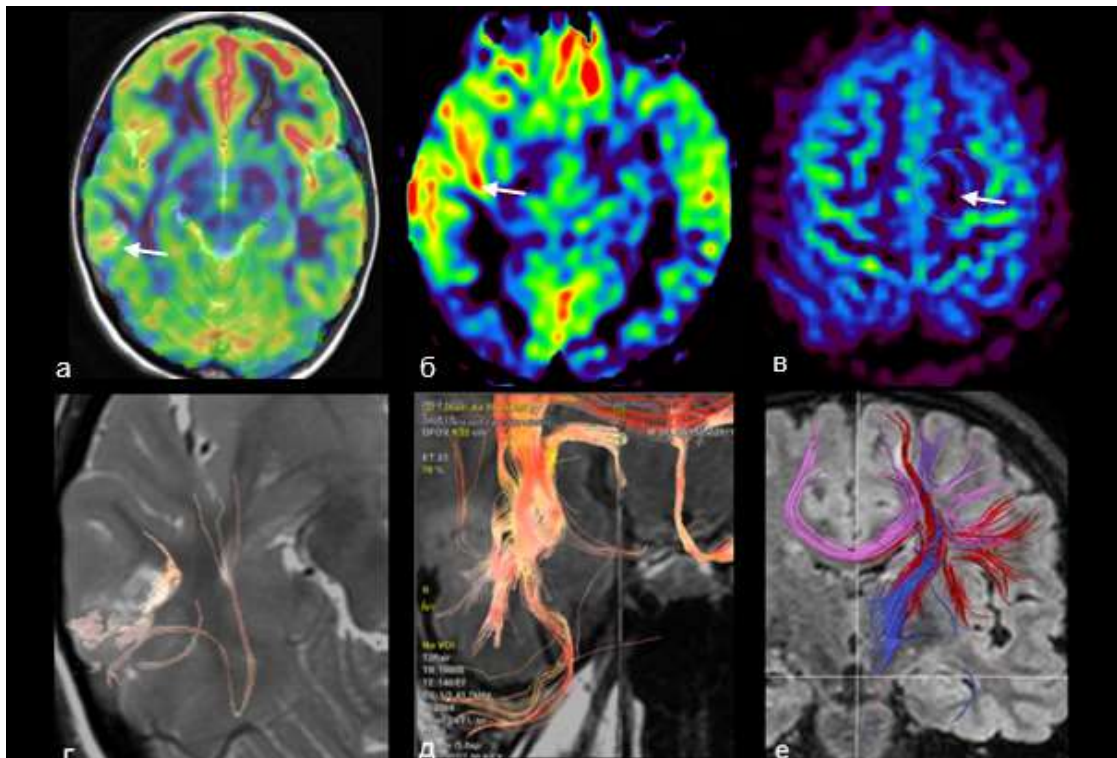


Рисунок 5.10 – Результаты трактографии. Во всех случаях наличия патологического субстрата неясной этиологии определялась деформация и отклонение трактов при полной сохранности, полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у молодых (ПНОНСЗМ) правой височной доли (а, г), ганглиоглиома правой височной доли (б, д), ФКД 2б типа в левой лобной доле (в, е)

При совмещении изображений, полученных при трактографии и МР-перфузии, именно сохранность трактов при обнаружении повышенной перфузии в структуре 7 патологических внутримозговых субстратов, позволила склониться в сторону наличия у пациента опухоли, именно низкой степени злокачественности.

Из 65 патологических внутримозговых субстратов, трактованных на первом этапе лучевой диагностики как ФКД 2 и 2б типов, при проведении модификации

протокола рутинной МРТ с КУ в режиме реального времени, в 24/65 (37 %) случаях изменения были расценены как опухоли, в оставшихся 41/65 (63 %) случаев, как ФКД 2 типа по результатам модификации рутинной МРТ с КУ в режиме реального времени. При сопоставлении с результатами патоморфологического исследования, в 23/24 (96 %) случаях трактовки структурных изменений в рамках опухоли, гистологически была подтверждена опухоль и в 1/24 (4 %) случае ФКД 26 типа (пациент с нормальной перфузией в зоне интереса). В свою очередь, в 33 (80 %) из 41 случая, когда изменения трактовались как ФКД 26 типа, гистологически были подтверждены ФКД 26 типа и еще в 8/41 (20 %) случаях опухоли (пациенты с гипоперфузией). Подробно, результаты модификации рутинной МРТ с КУ в режиме реального времени, представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Результаты модификации рутинной МРТ в режиме реального времени

Предоперационный диагноз	Количество наблюдений	Результат модификации	Гистологический диагноз
ФКД 2 б типа	n = 65 (100%)	Признаки опухоли – 24/65 (37%)	Опухоль – 23/24 (96%) ФКД 26 типа – 1/24 (4%)
ФКД 2 типа/опухоль		Признаки ФКД 26 типа – 43/65 (63%)	ФКД 26 типа – 33/41 (80%) Опухоль – 8/41 (20%)

Таким образом, с помощью модификации рутинной МРТ в режиме реального времени, удалось выявить опухоль в 23/31 (74 %) случаях, когда она была расценена как ФКД 2 типа на 1 этапе лучевой диагностики.

На основании полученных результатов была проведена оценка диагностической эффективности рутинной МРТ с КУ дополненной модификацией в режиме реального времени при обнаружении радиологических признаков опухоли. С этой целью применялся критерий распределения пациентов в основную группу и группу сравнения, так как для достоверного расчета чувствительности и специфичности необходимо наличие нецелевой патологии, чему соответствовали ФКД 26 типа. На этапе постановки патоморфологического диагноза происходило окончательное распределение пациентов по группам и сравнение полученных результатов. Подробно, данные для расчёта диагностической эффективности показаны в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Данные для расчета диагностической эффективности

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

При расчёте чувствительности, специфичности и диагностической эффективности общепринятыми формулами, было выявлено, что модификация рутинной МРТ с КУ проведенная в режиме реального времени обладает чувствительностью 74 % и специфичностью 97 % в идентификации опухолей, а диагностическая эффективность модификации составляет 86 %.

Чувствительность $Se = 23 / (23 + 8) * 100 \% = 74 \%$.

Специфичность $Sp = 33 / (33 + 1) * 100 \% = 97 \%$.

Диагностическая точность $Ac = 23 + 33 / (23 + 8 + 33 + 1) * 100 \% = 86 \%$.

Результаты 3 этапа лучевой диагностики

ПЭТ-КТ с применением РФП 11С-MET и 18 F-ФДГ была проведена у 14/146 (10%) пациентов в рамках 3 этапа алгоритма лучевой диагностики. С учетом ограниченных возможностей в применении радионуклидных исследований, ПЭТ-КТ была проведена как дополнение к модификации рутинной МРТ с КУ. В и в 7/14 (50 %) случаях для уточнения степени злокачественности обнаруженной опухоли и 7/14 (50 %) случаях при сомнительных результатах (дифференциальный ряд ФКД 2б типа/опухоль).

В 7 случаях повышенная МР-перфузия в структуре внутримозгового 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 полу-

шария. Во всех 7 (100 %) случаях, патологические субстраты демонстрировали повышенный метаболизм с ИН в диапазоне 1,3–1,7, что соответствовало повышенному метаболизму, характерному для опухолей низкой степени злокачественности. Эти результаты позволили исключить из дифференциального диагноза опухоли высокой степени злокачественности, что было впоследствии подтверждено результатами патоморфологического исследования. В других 7 случаях пониженная МР-перфузия в структуре внутримозгового патологического субстрата при модификации рутинной МРТ с КУ, являлась основанием для проведения ПЭТ-КТ, с целью проведения дифференциального диагноза между ФКД и опухолью низкой степени злокачественности. Полученные при ПЭТ-КТ значения ИН составляли менее 1, что соответствовало гипометаболизму в структуре патологического субстрата более характерному для ФКД, однако не исключающему наличие ДНЭО. При сопоставлении с результатами патоморфологического исследования в 5 (71 %) из 7 случаев были подтверждены ФКД 2б типа, еще в 2/7 (29 %) случаях были обнаружены микроскопические признаки опухоли (ДНЭО). Таким образом, на основании полученных результатов не было выявлено существенных преимуществ применения ПЭТ-КТ. Подробные результаты 2 и 3 этапов алгоритма лучевой диагностики приведены в таблице 5.5.

Пример 5. Пациент С. 26 лет, был под динамическим наблюдением на протяжении 10 лет, после того как в 16 летнем возрасте в ходе комплексного обследования по поводу дебюта аутоиммунного нервно-мышечного заболевания (*myasthenia gravis*), при проведении МРТ головного мозга, в правой височной доле была обнаружена случайная находка – внутримозговой патологический субстрат неясной этиологии в правой височной доле. Субстрат демонстрировал радиологические критерии ФКД 2б типа в виде локального участка утолщения коры, сглаженности серо-белой дифференциации в кортико-медуллярной зоне, «трансмантийного» признака. При введении контрастного препарата, в структуре субстрата не отмечалось патологической аккумуляции. Несмотря на отсутствие у пациента жалоб на эпилептические приступы, структурные изменения в правой височной доле были расценены как ФКД 2б типа (Рисунок 5.11).

Таблица 5.5 – Результаты 2 и 3 этапов предоперационной лучевой диагностики

Диагноз после рутинной МРТ с КУ	Кол-во	Результаты модификации рутинного протокола				Диагноз после модификации рутинной МРТ с КУ	Кол-во	ПЭТ-КТ 11-С-МЕТ	Кол-во	Патоморфологический диагноз *	Кол-во
		ИП ASL/DSC		ИП DTI деформация	ИП SWI +						
ФКД 2 тип / опухоль	42	Гиперперфузия	5	деформация	-	Опухоль без уточнения	5	Гиперметаболизм ИН >2	5	Ганглиоглиома	3
										ПА	1
										ДГО БДУ	1
		Гипоперфузия	29	деформация	2	ФКД 2 тип	27	Гипометаболизм ИН >1	3	Ганглиоглиома	1
										ФКД 26 типа	20
										ДА МУВ/МУВL1	1
										ДНЭО	4
						ДНЭО	2	Не проведена		ДНЭО	2
		Изоперфузия	8	деформация	-	Опухоль без уточнения	8	Не проведена		Ганглиоглиома	4
										ДГ с альтерацией МАРК пути	2
										ДГО БДУ	2
ФКД 26 тип	23	Гиперперфузия	2	деформация	-	Опухоль без уточнения	2	Гиперметаболизм ИН <2	2	Ганглиоглиома	1
										ПНОНСЗМ	1
		Гипоперфузия	16	деформация	2	ФКД 26 тип ДНЭО	14 2	Гипометаболизм ИН >1	4	ФКД 26 типа	12
										ДНЭО	2
										Ганглиоглиома	2
		Изоперфузия	5	деформация	-	Опухоль без уточнения	5	Не проведена		ФКД 26 типа	1
										Ганглиоглиома	3
										ДГО БДУ	1

Примечание: *расшифровку аббревиатур опухолей смотреть в примечании к таблице 3.2.

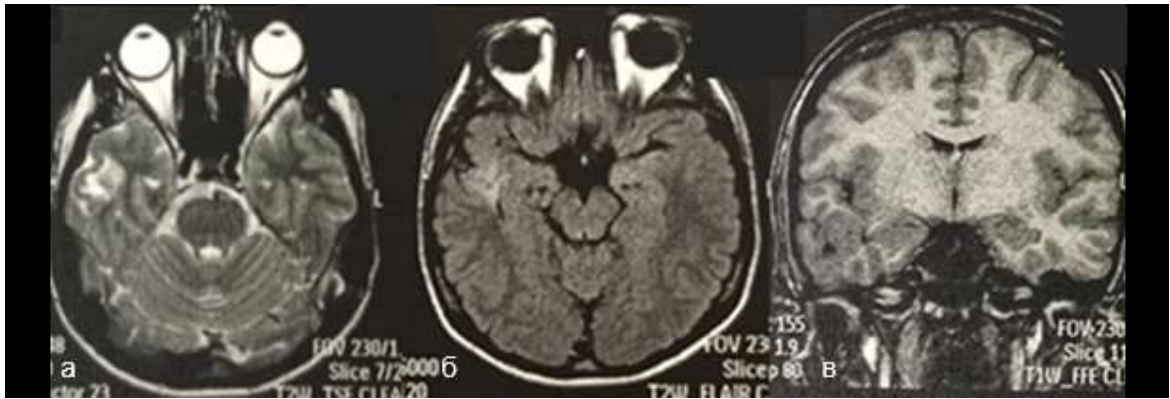


Рисунок 5.11 – Пациент С. результаты рутинной МРТ в 14-летнем возрасте. Определяется внутримозговой патологический субстрат с повышением сигнала в импульсных последовательностях T2 и FLAIR, понижением сигнала в T1, локальным нарушением сулькации, серо-белой демаркации, трансмантально распространяющийся от стенки бокового желудочка до коры латеральных отделов правой височной доли (а, б, в). Типичные для опухоли контрастное усиление, перифокальный отек, масс-эффект не наблюдаются

При выполнении динамических рутинных МРТ с КУ, обнаруженный внутримозговой патологический субстрат не претерпел существенных изменений конфигурации, структуры и размеров на протяжении 10 лет наблюдения, что также говорило в пользу диспластического происхождения структурных изменений (Рисунок 5.12).

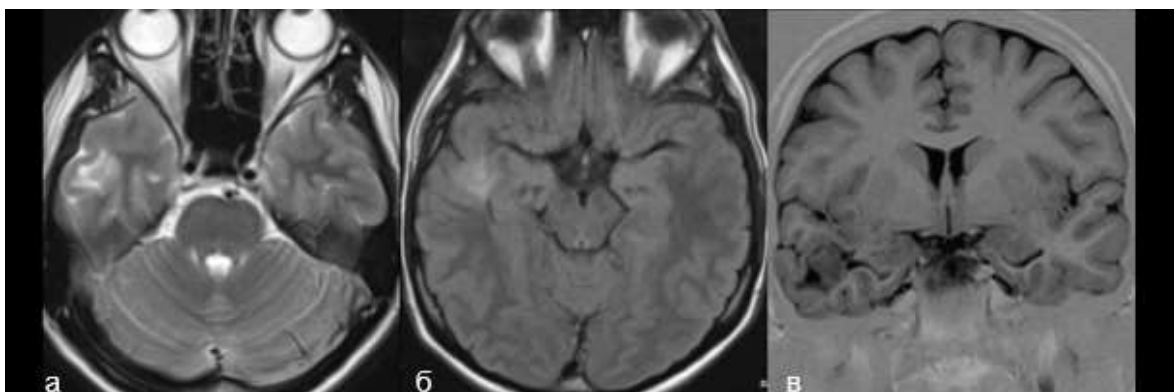


Рисунок 5.12 – Пациент С. результаты рутинной МРТ в 26-летнем возрасте. На протяжении 10 лет динамического наблюдения, не отмечается прогрессии внутримозгового патологического субстрата в правой височной доле (а, б, в)

За время наблюдения, с учетом предположительного диагноза ФКД 2 типа, пациенту были проведены неоднократные ВЭМ (длительностью 4 и 8 часов), несмотря на отсутствие приступов в анамнезе. Целью проведения ВЭМ ночного и

дневного сна являлся поиск скрытых эпилептиформных знаков и исключение динамического ухудшения показателей биоэлектрической активности мозга. По результатам динамических ВЭМ, не было обнаружено типичных эпилептиформных знаков за время записи бодрствования и сна, основной ритм и физиологические паттерны бодрствования в пределах возрастной нормы. Обнаруженное региональное неритмичное замедление в тета- и дельта-диапазоне в правой височной области, регистрировалось во всех случаях и не претерпело существенных изменений при динамике.

В 26-летнем возрасте при выполнении динамической рутинной МРТ с КУ, пациенту была проведена модификация протокола сканирования в режиме реального времени. На фоне стабильности размеров и конфигурации внутримозгового патологического субстрата неясной этиологии, как и прежде не накапливающего контрастный препарат, было выявлено значительное повышение перфузии в зоне интереса при этом тракты оставались сохранными несмотря на деформацию. На изображениях в импульсной последовательности с переносом намагниченности SWI демонстрировала развитую сосудистую сеть по границе и в структуре патологического субстрата. Полученные результаты модификации при междисциплинарном обсуждении были признаны сомнительными, вместе с тем, результаты МР-перфузии (выраженное завышение) не коррелировали результатами МР-трактографии и динамических рутинных МРТ головного мозга с КУ. Пациенту для подтверждения предположения о наличии опухоли и уточнения степени ее злокачественности была дополнительно назначена ПЭТ-КТ с 11С-MET (Рисунок 5.13 а, б, в, г, д).

По результатам ПЭТ-КТ было подтверждено наличие неопластической ткани за счет повышенного метаболизма 11С-MET в структуре субстрата. С учетом значений ИН (равного 1,7), в заключении было высказано предположение о наличии нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности. После комплексного предоперационного обследования, пациенту было проведено хирургическое вмешательство «резекция опухоли правой височной доли под контролем нейрофизиологического мониторинга (Рисунок 5.13 е).

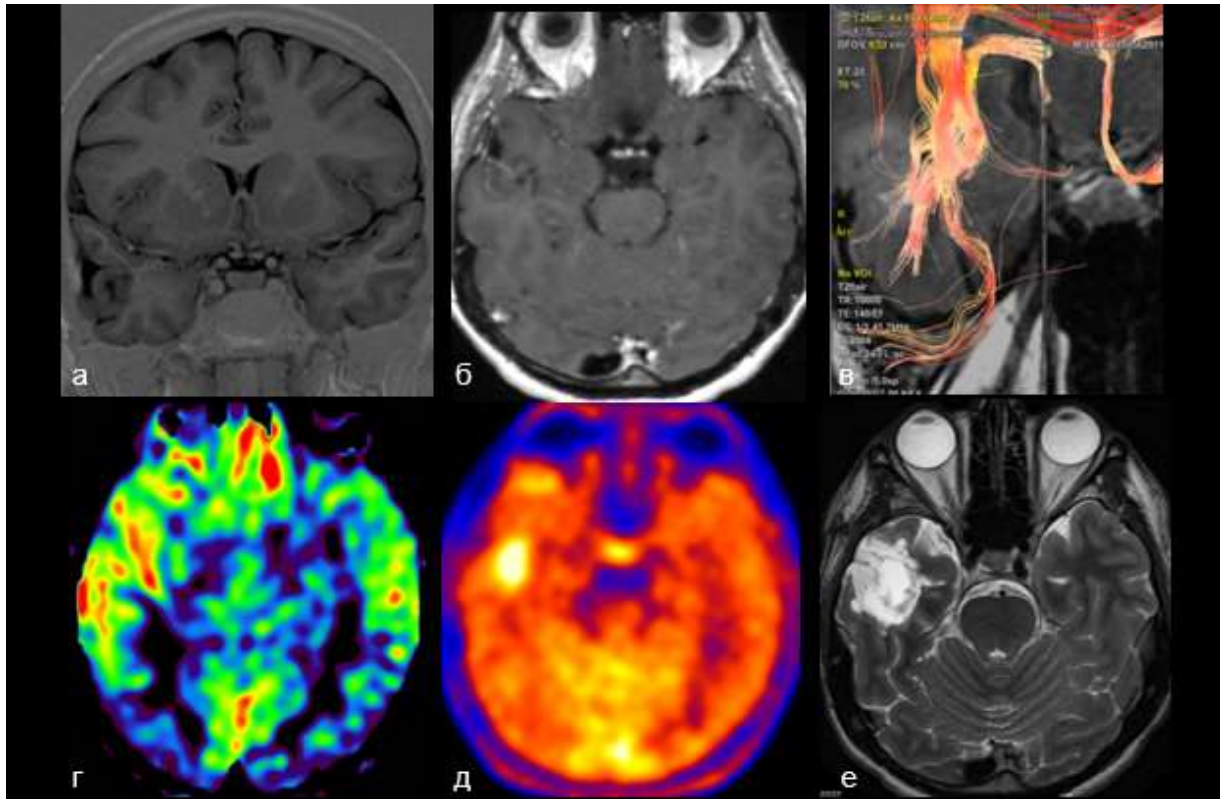


Рисунок 5.13 – Пациент С. 26 лет, результаты рутинной МРТ с КУ, модификации в режиме реального времени и ПЭТ-КТ. На изображениях рутинной МРТ, в импульсной последовательности, взвешенной по T1 ISO SPC, выявляется локальный участок нарушения сулькации в правой височной доли с неравномерным утолщением коры и наличием «кортикальной ямки» типичного симптома для ФКД 2 типа (а). Как и при предыдущих динамических рутинных МРТ с КУ, не отмечается патологической аккумуляции контрастного агента в структуре патологического очага. Вместе с тем, выявляется развитая сосудистая сеть, хорошо видная при контрастном усилении (б). На изображениях МР-трактографии, определяется деформация трактов в зоне интереса и их обеднение, без признаков инфильтрации или разрушения (в). На изображениях МР-перфузии определяется высокий кровоток в зоне интереса в правой височной доле (г). При проведении ПЭТ-КТ определяется повышенный метаболизм РФП в структуре патологического очага, характерный для нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности (д). МРТ после операции, демонстрирует тотальную резекцию опухоли правой височной доли (е)

По результатам патоморфологического исследования операционного материала была верифицирована ганглиоглиома 1 степени злокачественности. Таким образом, применение трехэтапного алгоритма лучевой диагностики пациенту с патологическим внутримозговым субстратом неясной этиологии, позволило предположить, а затем и подтвердить наличие опухоли низкой степени злокачественности после 10 лет наблюдения.

5.2. МРТ семиотика опухолей низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией

В работе было проведен анализ радиологической семиотики опухолей низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией. Исходя из результатов, полученных при лучевой диагностике, все опухоли из основной группы можно было разделить на 3 типа структурной архитектоники: 1 тип – кистозно-солидный, 2 тип – узловый, 3 тип – диспластический.

При анализе частоты встречаемости радиологических типов структуры опухолей в зависимости от патоморфологического диагноза, в основной группе преобладал кистозно-солидный тип структурной архитектоники опухоли, который был выявлен в 69/112 (62 %) случаях, опухоли, укладывающиеся в понятие узлового типа, были обнаружены в 19/112 (17 %) случае и еще в 24/112 (21 %) случаях, опухоли демонстрировали диспластический тип структурной архитектоники.

Таблица 5.6 – Частота встречаемости типов структурной архитектоники опухолей в основной группе пациентов

Тип структурной архитектоники опухоли	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Кистозно-солидный тип архитектоники опухоли	69	62 %
Узловой тип структурной архитектоники опухоли	19	17 %
Диспластический тип структурной архитектоники опухоли	24	21 %
Всего	112	100 %

На изображениях МРТ кистозно-солидный тип структуры опухоли, обладает близкими к ликворным сигнальными характеристиками кистозного компонента в импульсных последовательностях, взвешенных по T1 и T2 (Рисунок 5.14 б, в, д, е), тогда как во FLAIR сигналы от содержимого в различной степени неоднородно повышены (Рисунок 5.14 а, г). Кисты могут быть как единичными, так и множественными, различного калибра, сгруппированными и располагаться в некотором

удалении от основного узла. Узловой (солидный) компонент представлен мягкотканым сигналом в импульсных последовательностях, взвешенных по T2 и T1, или в различной степени гиперинтенсивным в импульсных последовательностях, взвешенных по T2 и FLAIR и гипоинтенсивным в T1 сигналом (Рисунок 5.14 а, б, в). Размеры узлового компонента могут варьировать от крупных до мелких, которые могут убедительно не визуализироваться на фоне кистозной порции опухоли (Рисунок 5.14 а, г, д, е).

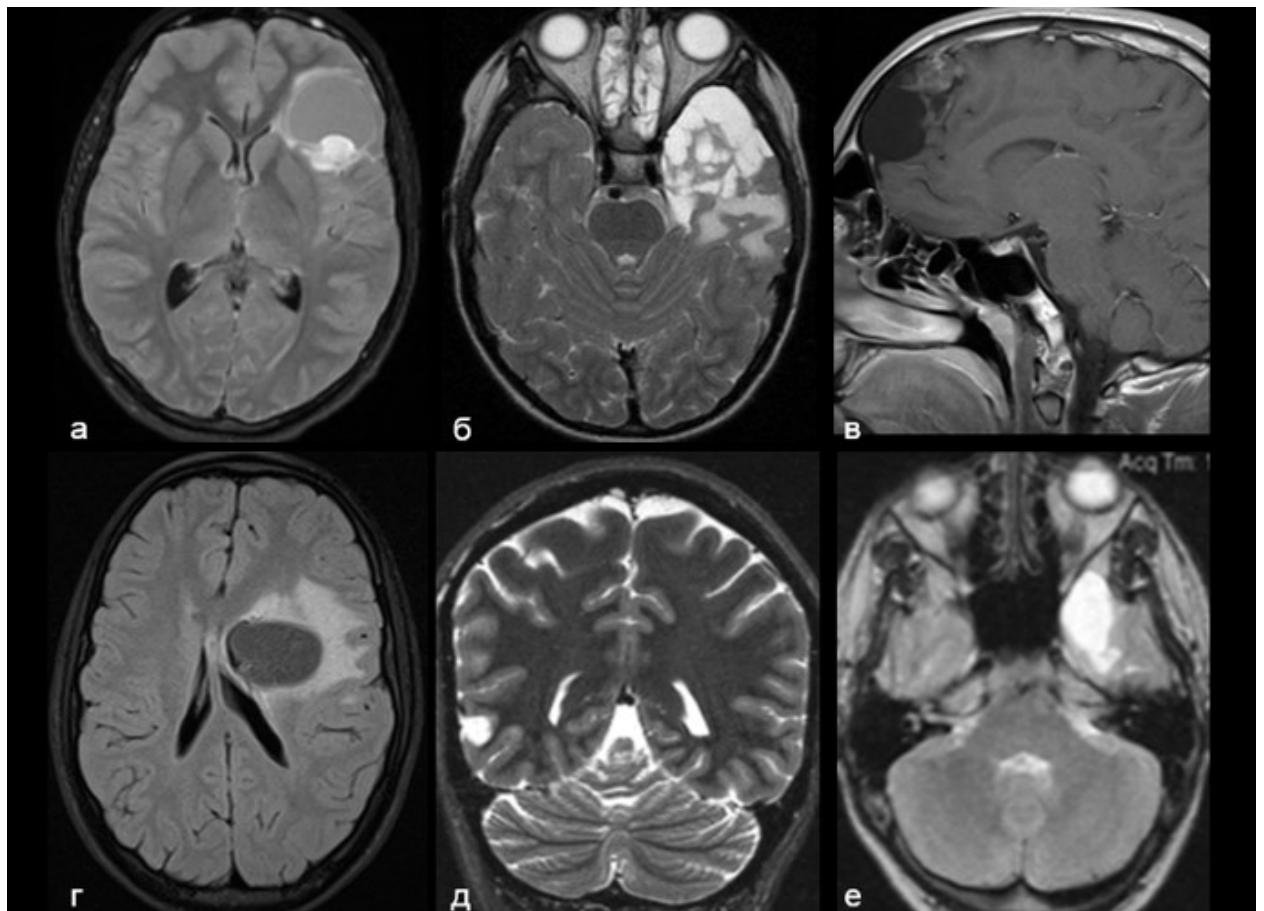


Рисунок 5.14 – Кистозно-солидный тип структуры опухоли. Определяются кисты разного калибра, единичные и множественные, с наличием узлового фрагмента различного размера (а, б, в, г). В структуре которых не всегда достоверно определялся мелкий солидный компонент (д, е)

На изображениях МРТ, узловой тип строения опухоли представлен локальным или мультилобарным участком патологической ткани, в подавляющем большинстве случаев, довольно четко отграниченным от здоровой паренхимы мозга (Рисунок 5.15 а, б, г, е).

При узловом типе структурной архитектоники опухоли, сигналы варьировали от мягкотканого до повышенного в импульсной последовательности, взвешенной по T2, мягкотканого и гипоинтенсивного в импульсной последовательности, взвешенной по T1, но всегда были в различной степени гиперинтенсивны во FLAIR (Рисунок 5.15 д). В некоторых случаях наблюдался сосудистый матрикс в структуре образования, перифокальный отек и масс-эффект различной степени выраженности (Рисунок 5.15 б, г, е).

Узловой тип структуры опухоли, может выглядеть как локальный участок утолщения коры в зоне интереса (Рисунок 5.15 а, в, д), отличный от здоровой ткани мозга только за счет изменения сигнала в импульсной последовательности FLAIR и наличия симптома «+ткань» различной степени выраженности (Рисунок 5.15 д).

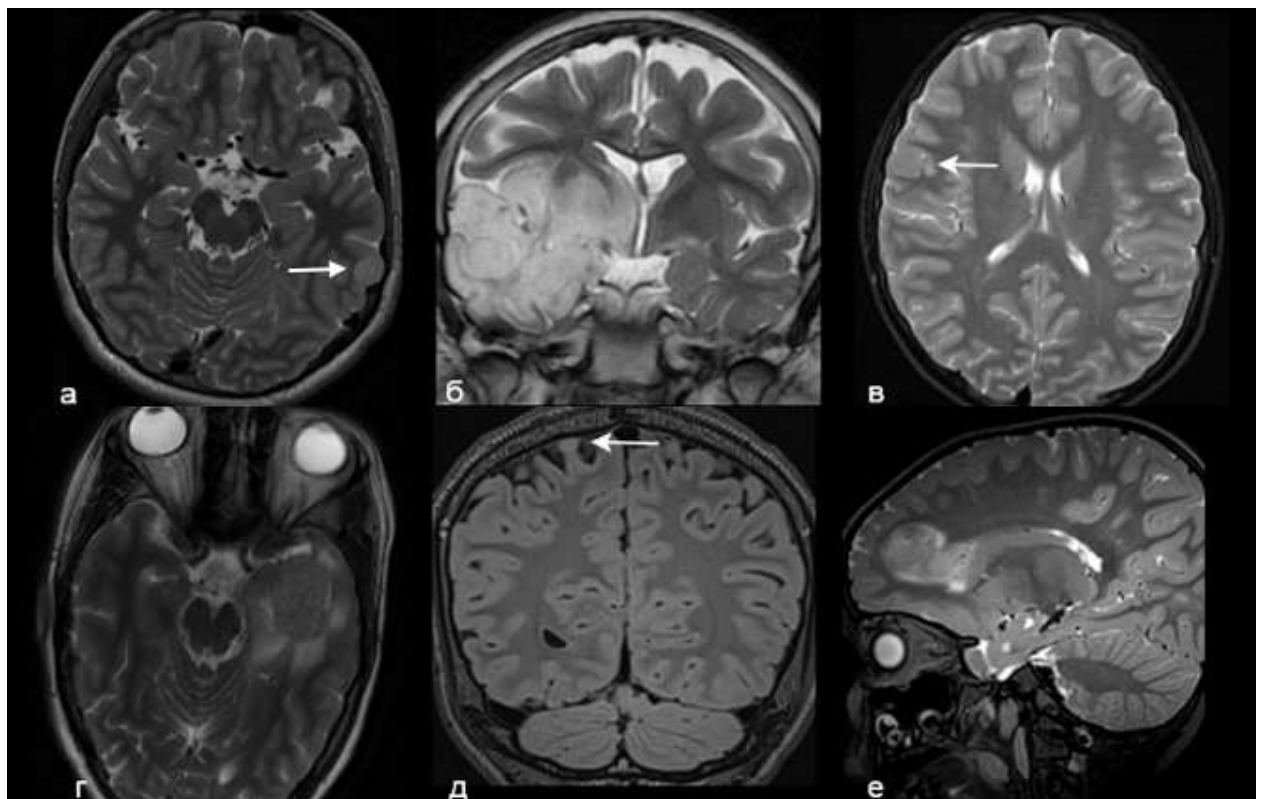


Рисунок 5.15 – Узловой тип структурной архитектоники опухоли. Опухолевые узлы были разных размеров и локализовались в коре (а, в, д), на границе белого и серого вещества в кортико-медуллярной зоне (б, е) или в глубинном белом веществе (г). Узел может быть четко отграничен от ткани мозга (а, б, г, е), также, может выглядеть как локальное утолщение коры (в, д)

Диспластический тип структуры, характеризовался сглаженностью границы между патологической и здоровой тканями мозга за счет нарушения серо-белой демаркации в кортико-медуллярной зоне, фокальным или региональным утолщением кортикальной пластинки в зоне интереса и частым распространением в субкортикальное и глубинное белое вещество (Рисунок 5.16). В 10/24 (42 %) случаях, наблюдалось распространение опухоли от бокового желудочка до коры с основным узлом поражения – «трансмантийный» признак (Рисунок 5.16 а, б, г, д, е).

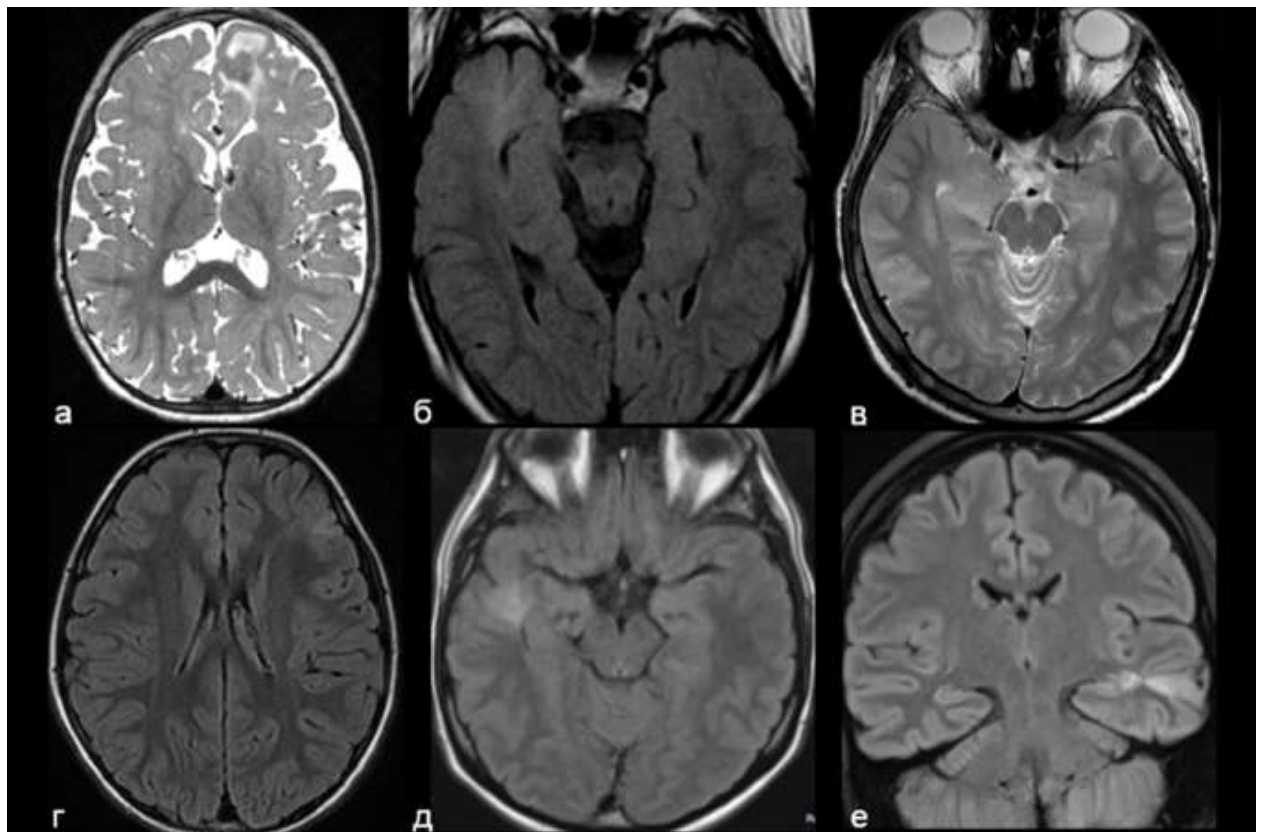


Рисунок 5.16 – Диспластический тип строения опухоли. Опухолевый компонент четко не дифференцируется, представлен в виде утолщения коры, повышение сигнала в кортико-медуллярной зоне с микшированием серо-белой демаркации (в).

Часто присутствует «трансмантийное» распространение опухоли от стенки бокового желудочка до локально или регионарно измененной коры (а, б, г, д, е)

Релаксационные характеристики опухолевой ткани варьировали от мягкотканого до неоднородно повышенного в импульсной последовательности, взвешенной по T2 (Рисунок 5.16 а, в). Во всех случаях выявлялась различной степени гиперинтенсивность сигнала в импульсной последовательности FLAIR (Рисунок 5.16 б, г, д, е). В некоторых случаях в структуре обнаруживались единичные

псевдокистозные включения, представленные кавитацией субкортикального белого вещества и истинные кисты (Рисунок 5.16 е).

Кистозно-солидный тип структурной архитектоники опухоли был выявлен в 31/69 (45 %) случае при глиомах, и в 38/69 (55 %) случаях при ГНО. Узловой тип структурной архитектоники опухоли, был выявлен в 8/19 (42 %) случаях при глиомах и в 11/19 (58 %) случаях при ГНО. Диспластический тип структурной архитектоники опухоли, был выявлен в 6/24 (25 %) случаях при глиомах и в 18/24 (75 %) случаях при ГНО. Подробно, результаты встречаемости типа строения при опухолях низкой степени злокачественности приведены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Частота встречаемости типов структурной архитектоники в основной группе пациентов в зависимости от групповой принадлежности

Тип структурной архитектоники	Глиомы		ГНО	
	Количество пациентов		Количество пациентов	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Кистозно-солидный тип	31/69	45 %	38/69	55 %
Узловой тип	8/19	42 %	11/19	58 %
Диспластический тип	6/24	25 %	18/24	75 %

В кистозно-солидном типе структурной архитектоники опухоли, отдельно выделялся «мультикистозный» подтип, который был выявлен в 20 (29 %) из 69 случаев.

На изображениях МРТ при мультикистозном варианте структуры, опухоль состояла из множества сгруппированных кист разного калибра (преимущественно мелкокалиберных), которые в импульсной последовательности, взвешенной по T2, формировали довольно специфическую радиологическую картину, похожую на «мыльные пузыри». В подавляющем большинстве случаев, кисты локализовались в коре. При мультикистозном подтипе, не отмечалось четкой дифференцировки узлового компонента опухоли, как правило он был ограничен стенками кист (Рисунок 5.17). В некоторых случаях опухоли имели клиновидную форму с наличием «трансмантийного» распространения в сторону бокового желудочка (Рисунок 5.17 а).

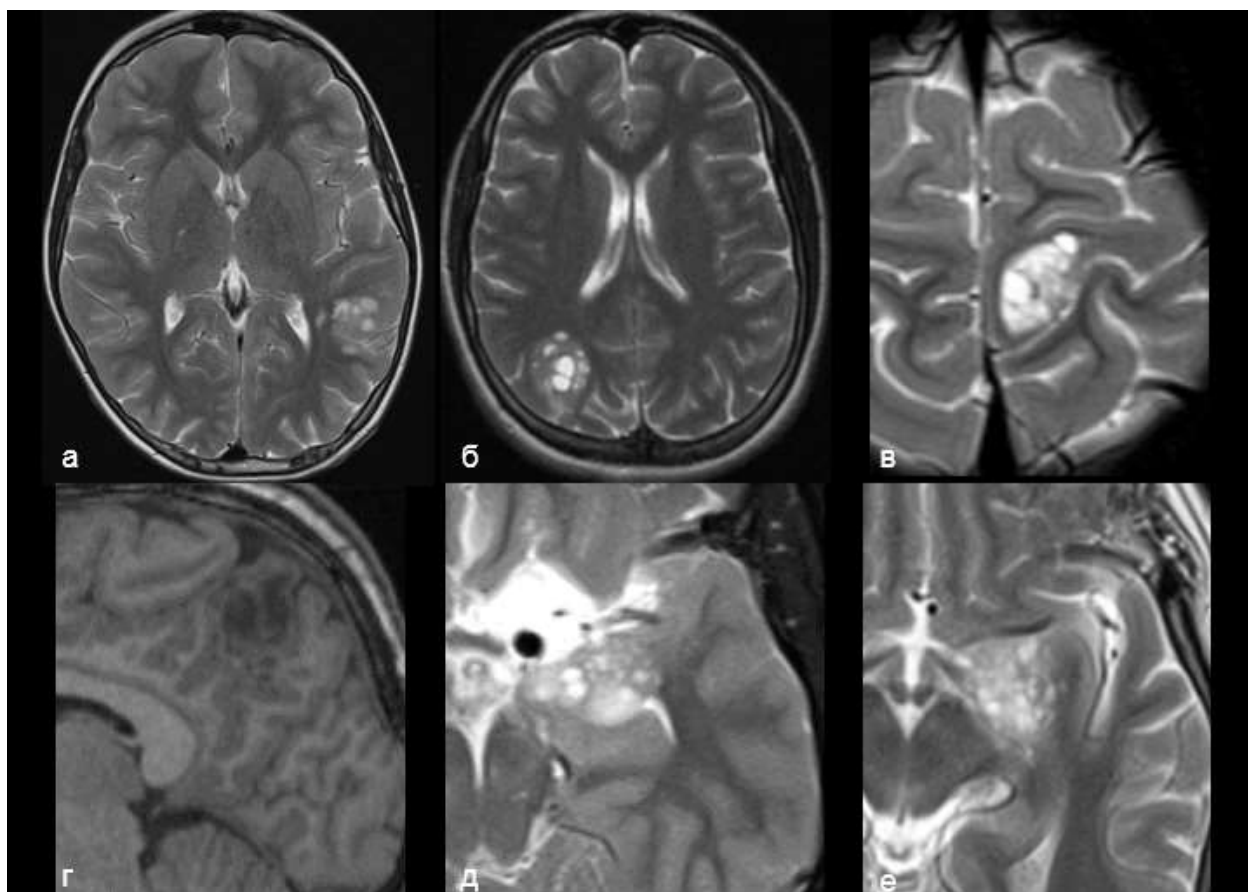


Рисунок 5.17 – «Мультикистозный» подтип кистозно-солидного строения опухоли. Множественные разнокалиберные кисты, сгруппированные в коре или на границе серого с ликворными сигналами от содержимого кист в импульсных последовательностях T2 и T1 (а, б, в, г) Разнокалиберные мелкие кисты и наличие хаотичных септ создает симптом «мыльных пузырей» (д, е)

«Мультикистозный» подтип кистозно-солидного варианта структурной архитектоники, был выявлен в 7/20 (35 %) случаях при глиомах и в 13/22 (65 %) случаях при ГНО. Наиболее часто этот подтип встречался при ДНЭО – 7/20 (35 %) случаев и при ганглиоглиомах – 5/20 (25 %). Подробно, информация о частоте встречаемости «мультикистозного» подтипа представлена в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Частота встречаемости «мультикистозного» подтипа в зависимости от патоморфологического типа опухоли

«Мультикистозный» подтип*	Количество пациентов	
	Абс. число	%
ДНЭО	7	35 %
Ганглиоглиома	5	25 %

Продолжение таблицы 5.8

«Мультикистозный» подтип*	Количество пациентов	
	Абс. число	%
ДГНСЗ с альтерацией МАРК пути	2	10 %
ПНОНСЗМ	2	10 %
ПА	1	5 %
ПКА	1	5 %
АГ	1	5 %
ДЛГО	1	5 %
Всего	20	100 %

Примечание: *расшифровку аббревиатур опухолей смотреть в таблице 3.3.

«Трансмантийный» признак был выявлен в 31/146 (21 %) случае у пациентов общей группы, в 14/34 (41 %) случаях при ФКД 2б типа и в 17/112 (15 %) случаях при опухолях.

По данным МРТ он характеризовался линейным участком повышенного сигнала в импульсных последовательностях, взвешенных по T2 и FLAIR, распространяющегося от стенки бокового желудочка до коры, в которой локализовалась основная порция опухоли (Рисунок 5.17 а, б, г, д, е).

«Трансмантийный» признак в основной группе, был обнаружен в 6/17 (35 %) случаях при глиомах и в 11/17 (65 %) случаях при ГНО. Подробно, данные о частоте встречаемости «трансмантийного» признака в общей группе пациентов обобщены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Частота встречаемости трансмантийного признака в общей группе пациентов

«Трансмантийный» признак*	Количество пациентов	
	Абс. число	%
Ганглиоглиома	7	23 %
ДНЭО	3	10 %
ДГНСЗ с альтерацией МАРК пути	2	6 %

Продолжение таблицы 5.9

«Трансмантийный» признак*	Количество пациентов	
	Абс. число	%
ДГО БДУ	1	3 %
ПНОНСЗМ	1	3 %
АГ	1	3 %
ФКД 2б типа	14	45 %
Всего	31	100 %

Примечание: *расшифровку аббревиатур опухолей смотреть в таблице 3.2.

5.3. Методика забора и интраоперационной маркировки материала для патоморфологического и молекулярно-генетического тестирования

По рекомендациям последней классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, диагноз устанавливается на основании патоморфологических и молекулярно-генетических признаков, полученных при исследовании операционного материала.

После проведения радиологического исследования был определен круг кандидатов из 31/146 (21 %) пациента общей группы, у которых были обнаружены патологические внутримозговые субстраты с наличием «трансмантийного» признака по данным МРТ. Во всех случаях, при любом виде хирургического вмешательства, был рекомендован забор патологической ткани по специально разработанной методике, которая заключалась в обязательном получении и маркировании фрагментов коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного» признака определённых размеров.

По итогам хирургического вмешательства забор материала по разработанной методике был проведен в 29/146 (20 %) случаях, в остальных 117/146 (80 %) случаях забор материала проводился бессистемно, в рамках индивидуальных особенностей в каждом конкретном случае, без каких-либо заранее обговоренных условий. Надо заметить, что во всех случаях при заборе материала, нейрохирурги,

в первую очередь руководствовались планируемым объемом резекции и наличием вовлеченных или лежащих рядом с патологическим субстратом функционально значимых зон коры.

Операционный материал для патоморфологического исследования был предоставлен в следующих вариантах; маркированными фрагментами коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного» признака (методика) в 29/146 (20 %) случаях, единым блоком патологической ткани или фрагментом доли (en-block) в 15/146 (10 %) случаях, и фрагментами патологической ткани разного размера (от 1 до 10 фрагментов) в 102/146 (70 %) случаях. Варианты операционного материала, предоставляемого для патоморфологического исследования представлены на рисунке 5.18.



Рисунок 5.18 – Варианты, в которых предоставлялся операционный материал 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)

На первом этапе, по результатам патоморфологического и иммуногистохимического исследования операционного материала, было проведено распределение пациентов общей группы ($n = 146$) на основную группу ($n = 110$), группу сравнения ($n = 34$) и еще 2 патологических внутримозговых субстрата имели микшированные микроскопические признаки глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа.

У 46 пациентов основной группы были верифицированы микроскопические и иммуногистохимические признаки диффузных глиом детского типа в 18/46 (39 %), диффузных глиом низкой степени злокачественности без дальнейшего уточнения (ДГНСЗ БДУ) в 4/46 (9 %) случаях и диффузные глиомы взрослого типа, которые были представлены олигодендроглиомами в 2/46 (4 %) случаях. В 20 (40 %) из 46 случаев, были верифицированы отграниченные глиомы и 1/46 (2 %) супратенториальная эпендимома. У 64 пациентов были верифицированы микроскопические и иммуногистохимические признаки глионейрональных опухолей, у 2 пациентов проводился дифференциальный диагноз между ганглиоглиомой и ФКД 2б типа.

У пациентов группы сравнения (n = 34), во всех 34 (100 %) случаях были выявлены микроскопические и иммуногистохимические признаки ФКД 2 б типа.

С учетом ограниченных возможностей проведения молекулярно-генетического тестирования, исследование операционного материала проводилось на предмет наличия мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции, BRAF V600E и слияния мутаций BRAF/KIAA1549, в 112 (100 %) случаях, во всех 110 случаях верифицированных опухолей и 2 случаях обнаружения внутримозговых патологических субстратов с микшированными микроскопическими признаками глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа.

Молекулярно-генетическое тестирование операционного материала в группе сравнения не проводилось.

Операционный материал был предоставлен единым блоком (en-block) в 11/112 (10 %) случаях, маркированными фрагментами коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного признака (методика) в 17/112 (15 %) случаях, фрагментами (от 1 до 10) резецированной ткани разного размера в 84/112 (75 %) случаях.

В 68/112 (61 %) случаях результаты молекулярно-генетического тестирования были признаны информативными и подлежащими интерпретации, еще в 44/112 (39 %) случаях были признаны неинформативными из-за количества и качества операционного материала, предоставленного для исследования.

Исследование операционного материала по стандартам рекомендованным классификацией опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, было проведено в 11/11 (100 %) случаях забора материала по методу en-block, в 17/17 (100 %) случаях применения методики и в 40/84 (48 %) случаях забора от 1 до 10 фрагментов резецированной ткани. Результаты сравнения методов забора операционного материала изложены в таблице 5.10.

Таблица 5.10 – Сравнение информативности методов забора патологической ткани при проведении исследования по стандартам классификации 2021 года

Операционный материал	Количество исследований	Информативное исследование	Абс. %
Единый фрагмент (en-block) патологической ткани	11	11	100 %
Маркированные фрагменты коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного» признака	17	17	100 %
Фрагменты (от 1 до 10) патологической ткани	84	40	48 %

Мутации IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеция не были выявлено ни в одном из 68 случаев (0 %).

Мутация BRAF V600E, была обнаружена в 31/68 (45 %) информативных молекулярно-генетических тестирований, мутация BRAF/KIAA1549, была обнаружена в 8 (12 %) случаях (Таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Частота обнаружения мутаций при информативных исследованиях

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

Обнаружение мутации BRAF V600E в ткани опухоли, в 5/68 (7 %) случаях проведения молекулярно-генетического тестирования, позволило уточнить патоморфологический диагноз. В 4 случаях обнаружение мутации BRAF V600E и от-

сутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеций, при диффузных глиомах низкой степени злокачественности (БДУ), вкупе с микроскопическими и иммуногистохимическими особенностями, позволили исключить агрессивную форму диффузной глиомы и классифицировать эти опухоли как диффузные глиомы детского типа (в 3 случаях ДГ с альтерацией пути MAPK и еще в 1 случае как ПНОНСЗМ). В 1 случае, отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции и обнаружение мутации BRAF V600E, вкупе с микроскопическими и иммуногистохимическими особенностями, позволило исключить диффузную глиому взрослого типа (олигодендроглиому) и классифицировать эту опухоль как диффузную глиому детского типа (ДГ с альтерацией пути MAPK).

Обнаружение мутации BRAF/KIAA1549 в ткани опухоли, в 3/68 (4 %) случаях проведения молекулярно-генетического тестирования, позволило уточнить патоморфологический диагноз. В 2 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 признаков, субстраты были классифицированы как ганглиоглиомы с атипичным гистопатологическим фенотипом. Еще в 1 случае отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции в опухоли имевшей микроскопические признаки диффузной глиомы взрослого типа (олигодендроглиомы) и обнаружение мутации BRAF/KIAA1549 позволило склониться к заключительному диагнозу локальной внутримозговой формы диффузной лептоменингеальной опухоли и определить ее в группу глионейрональных опухолей.

Отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеций при обнаружении мутации BRAF V600E, вкупе с микроскопическими и иммуногистохимическими особенностями, позволило достоверно подтвердить патоморфологический диагноз в 26/68 (38 %) случаях, 13 ганглиоглиом, 5 диффузных глиом с альтерацией пути MAPK, 3 плеоморфные ксантоартроцитомы, 3 пилоцитарные астроцитомы и 2 полиморфные нейроэпителиальные опухоли низкой степени злокачественности у молодых.

Отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделаций при обнаружении мутации BRAF/KIAA1549 в ткани опухоли, вкупе с микроскопическими и иммуногистохимическими особенностями, позволило подтвердить патоморфологический диагноз в 5/68 (7 %) случаях при пилоцитарных астроцитомах.

Таким образом, проведение молекулярно-генетического тестирования позволило во всех 68 (100 %) случаях исключить агрессивные диффузные глиомы низкой степени злокачественности 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.

Глиомы были верифицированы в 45 случаях и классифицировались как диффузные глиомы детского типа в 24 случаях. В 20 из 46 случаев, были верифицированы отграниченные глиомы и 1 супратенториальная эпендимома.

ГНО были верифицированы у 67 пациентов, в 33 ганглиоглиомы, 24 ДНЭО, 5 диффузных глионейрональных опухолей БДУ, 1 десмопластическая инфантильная ганглиоглиома, 1 диффузная инфантильная астроцитома, 1 диффузная глионейрональная лептоменингеальная опухоль и 2 ганглиоглиомы с атипичным гистопатологическим фенотипом.

Подробная информация о результатах молекулярно-генетического тестирования и окончательном диагнозе у пациентов основной группы, представлена в таблице 5.12.

Наиболее значимым результатом модификации рутинного протокола МРТ в режиме реального времени и применения методики интраоперационной маркировки и забора операционного материала, явилось выявление и классификация 2 патологических внутримозговых субстратов, имевших микшированную микроскопическую картину глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа.

Таблица 5.12 – Результаты молекулярно-генетического тестирования опухолей у пациентов из основной группы (n = 112)

Предварительный диагноз	Кол-во	IDH 1/2, 1p/19q – коделеция	BRAF V600E	BRAF/KIAA1549	Окончательный диагноз*	Кол-во
ДАНСЗ, МУВ/ MYBL1	2	2–0	2–0	2–0	ДАНСЗ, МУВ/ MYBL1	2
АГ	1	0–0	1–0	1–0	АГ	1
ПНОНСЗМ	3	3–0	3–2	3–0	ПНОНСЗМ	3
ДГНСЗ, МАРК пути	8	8–0	5–0	8–0	ДГНСЗ, МАРК пути	13
ПА	13	8–0	8–3	8–5	ПА	13
ПКА	7	4–0	4–3	4–0	ПКА	7
Эпендимома	1	1–0	1–0	1–0	Эпендимома	1
ДГНСЗ БДУ**	4	4–0	4–4	4–0	ПОНЗМ***	1
					ДГНСЗ МАРК пути***	3
Олигодендроглиома**	2	2–0	2–1	2–1	ДГНСЗ МАРК пути***	1
					ДЛГО***	1
Ганглиоглиома	33	18–0	18–13	18–0	Ганглиоглиома	33
ДИГ	1	1–0	1–0	1–0	ДИГ	1
ДИА	1	1–0	1–0	1–0	ДИА	1
ДНЭО	1	11–0	11–0	11–0	ДНЭО	1
ДГО БДУ	5	4–0	4–0	4–0	ДГО БДУ	5
Опухоль/ФКД 2б типа	2	2–0	2–0	2–2	Ганглиоглиома с атипичным гистопатологическим фенотипом***	2
Всего	112	68/0	68/31	68/8		112

Примечание: *расшифровку аббревиатур опухолей смотреть в примечании к таблице 3.2; **ошибочный диагноз по данным патоморфологического исследования; ***диагноз уточнен на основании молекулярно-генетического тестирования

Пример 6. Пациентка Н. возраст 1 год и 10 месяцев, с направляющим диагнозом структурная, фармакорезистентная эпилепсия. ФКД 2б типа. Жалобы на ежедневные эпилептические приступы, задержку моторного развития. Ребенок без отягощенного перинатального анамнеза, Апгар 8/9. Дебют эпилептических приступов в 2-х месячном возрасте, фокальных моторных версивных приступов, с заведением глаз вправо продолжительностью до 30 секунд с постприступным сном. В течение первых суток, днем было отмечено 2 эпизода подобных приступов и 1 эпизод трансформации в БТКП с неизвестным началом во время ночного сна. Пациентка была госпитализирована по СМП в областную детскую клиническую больницу, с направляющим диагнозом «эписиндром», где проводился подбор ПСТ без существенного эффекта.

С ежедневными фокальными приступами, пациентка была госпитализирована в федеральный центр, для дообследования и подбора ПСТ. При проведении ВЭМ (длительность 8 часов) была зарегистрирована эпилептическая активность в лобно-височных и лобно-центральных отведениях слева, без признаков генерализации. При проведении МРТ головного мозга с контрастным усилением, были выявлены структурные изменения левой лобной доли, которые были трактованы как ФКД 2б типа (Рисунок 5.19). На фоне подбора ПСТ и титрации доз препаратов удалось добиться ремиссии приступов, пациентка была выписана из стационара под наблюдение epileптолога по месту жительства.

В возрасте 5 месяцев, приступы возобновились с прежней частотой (до 3–6 раз в сутки) с изменением семиологии, проводился подбор ПСТ с неоднократной сменой ПЭП в моно и комбинированной терапии. Эпилептологом по месту жительства родителям было разъяснена тяжесть течения эпилепсии при структурном поражении мозга и рекомендовано хирургическое лечение. При повторной госпитализации в федеральный центр, у пациентки отмечались эпилептические приступы частотой до 6 раз в сутки, моторные версивные с частой трансформацией в БТКП, задержка психо-речевого развития. При проведении ВЭМ (длительность 8 часов), регистрировалась региональная эпилептиформная активности в лобно-височных областях с доминантным фокусом слева.

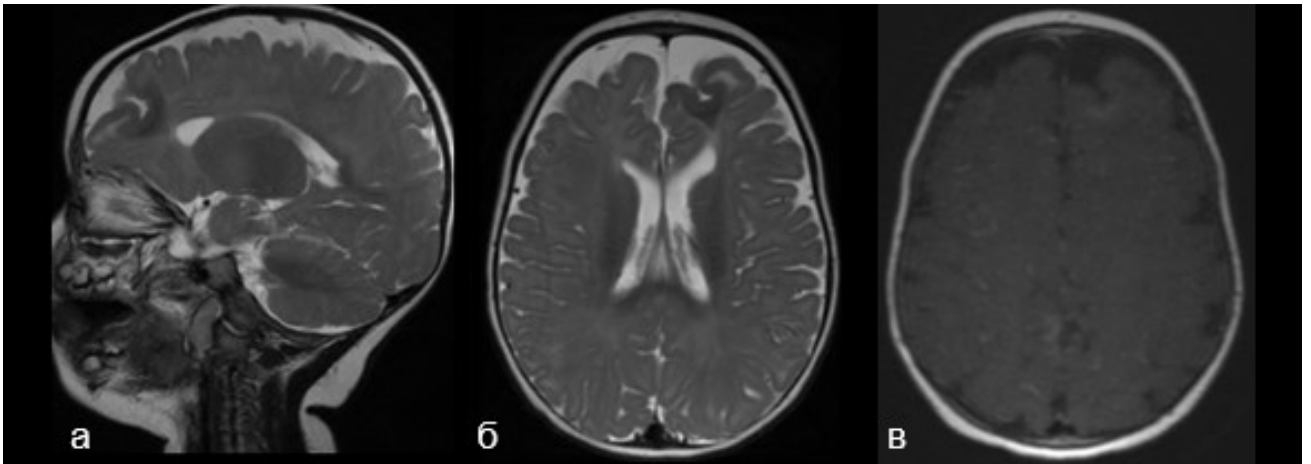


Рисунок 5.19 – Пациентка Н., рутинная МРТ с контрастным усилением в 2-х месячном возрасте. На фоне общей структурной незрелости, определяется региональное нарушение сулькации, неравномерное утолщение коры полюса левой лобной доли с наличием «трансмантийного» распространения от стенки переднего рога бокового желудочка в импульсной последовательности, взвешенной по T2 (а, б). При контрастном усилении, патологического накопления контрастного агента в зоне интереса не определяется (в)

В ходе междисциплинарного консилиума, пациентке было показано хирургическое лечение. При комплексном предоперационном обследовании, с учетом регистрации билатеральной эпилептиформной активности пациентке был проведен многосуточный ВЭМ, в ходе которого были зарегистрированы иктальные паттерны, исходящие из левой лобной области с распространением бифронтотемпорально на правое полушарие. При проведении рутинной МРТ с КУ, структурные изменения демонстрировали радиологическую картину характерную для ФКД 2 б типа, наличие трансмантийного признака, сглаженности серо-белой демаркации, оставались стабильными в конфигурации, не накапливали контрастный препарат. Единственным отличием были изменения сигнальных характеристик, обусловленные процессами созревания мозга. При проведении модификации протокола рутинной МРТ в режиме реального времени, в структуре субстрата выявлен кальцинат, наличие которого не встречается при ФКД 2б типа (Рисунок 5.20).

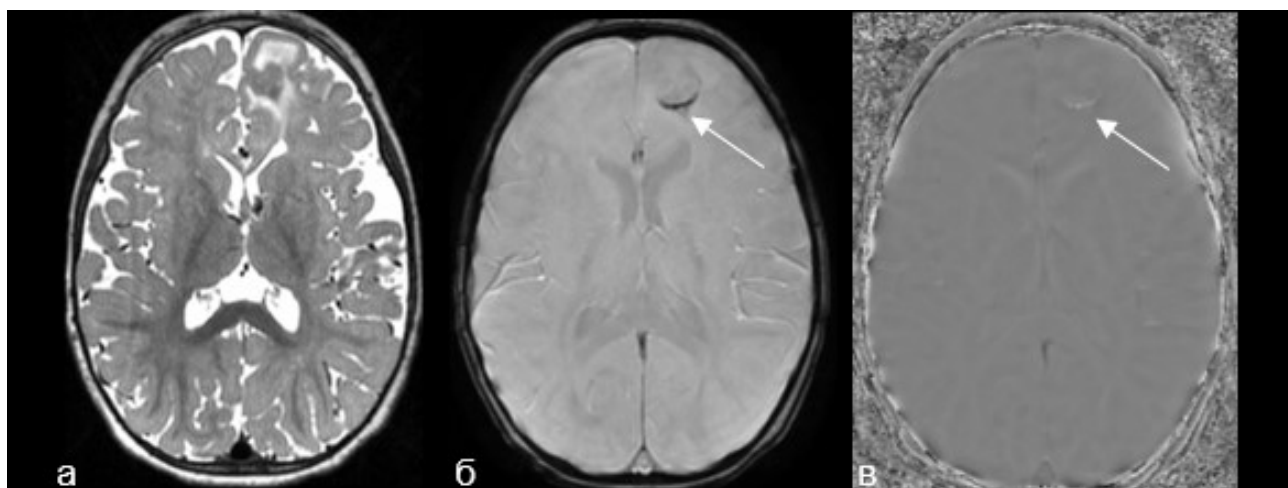


Рисунок 5.20 – Пациентка Н. динамическая рутинная МРТ, с модификацией протокола в режиме реального времени в возрасте 1 год и 2 месяца.

На изображениях импульсной последовательности, взвешенной по T2, определяется регионарный участок патологического сигнала в левой лобной доле, распространяющийся от переднего рога левого бокового желудочка до неравномерно утолщенной коры, сглаживающий серо-белую демаркацию в кортико-мдулярной зоне (а). В импульсной последовательности с переносом намагниченности (SWAN), отмечается наличие участка выпадения сигнала, характерное как для отложений кальция, так и для крупного кальцината в кортико-медулярной зоне (стрелка) (б). На фазовой проекции импульсной последовательности SWAN с минимальной интенсивностью, подтверждается наличие кальция в структуре патологического субстрата (стрелка), который имеет высокие сигналы по сравнению с сосудами (в)

По результатам модификации рутинного протокола МРТ было высказано предположение о неопластическом генезе структурных изменений с дифференциальным диагнозом единичного тубера (при туберозном склерозе).

В эту же госпитализацию пациентке проведено хирургическое вмешательство, «микрохирургическое удаление нарушения кортикального развития левой лобной доли головного мозга», проведен забор операционного материала и интраоперационная маркировка фрагментов коры, субкортикального белого вещества и трансмантийного признака.

В раннем постоперационном периоде приступов отмечено не было, по результатам постоперационного ВЭМ (длительность 8 часов), эпилептиформной активности, эпилептических приступов не зарегистрировано. Пациентка выписана из стационара под наблюдение невролога с рекомендациями продолжить ПСТ постоянно, длительно.

При патоморфологическом исследования операционного материала, выявлены микроскопические и иммуногистохимические признаки классической ганглиоглиомы 1 степени злокачественности с двумя клеточными пулами и ФКД 26 типа микшированные в хаотичном порядке (Рисунок 5.21).

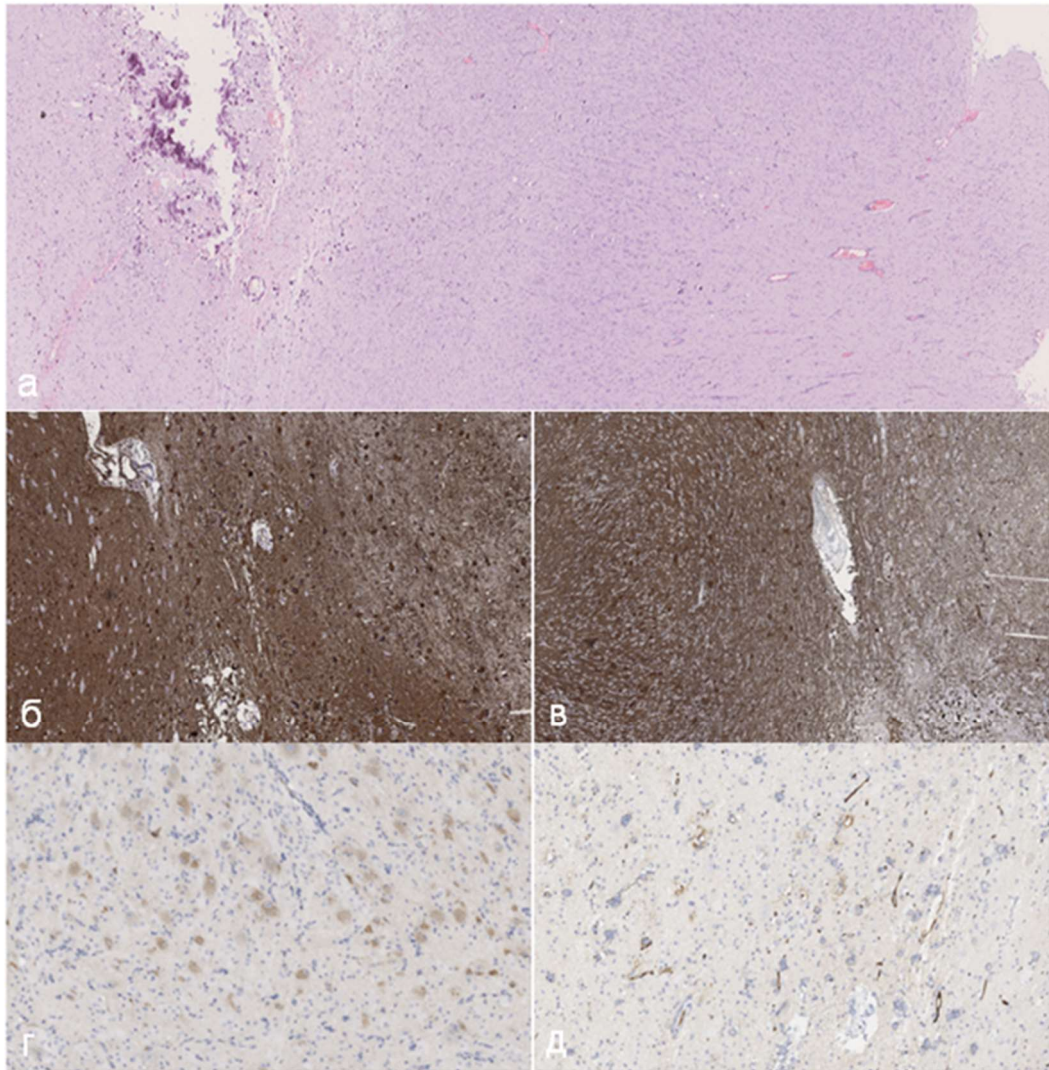


Рисунок 5.21 – Пациентка Н. микроскопическая картина микшированных признаков глионейрональной опухоли и ФКД 26 типа. Выраженное нарушение нормальной гистоархитектоники коры, с наличием в измененной коре и подлежащем белом веществе многочисленных баллонных клеток и единичных дисморфичных нейронов (высокоспецифичных для ФКД 26 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 26 типа. Ганглиозные и ганглиозноподобные клетки экспрессируют chromogranin A (г). Экспрессия CD34 отростчатыми нейрональными клетками, характерный иммуногистохимический маркер ганглиоглиомы (д)

Обнаруженные ганглиозные, ганглиозноподобные клетки, экспрессирующие chromogranin A, реакция немногочисленных отростчатых клеток с антителом к CD34 и наличие кальцинатов формировали типичную картину ганглиоглиомы, многочисленные дисморфичные NF-позитивные нейроны и vimentin-позитивные баллонные клетки, типичную картину ФКД 26 типа. Результаты патоморфологического исследования не позволяли однозначно утверждать о неопластической природе выявленных микроскопических признаков.

С целью уточнения диагноза было проведено дополнительное молекулярно-генетическое тестирование операционного материала. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) не выявил мутаций IDH 1/2, 1p/19q – коделеции BRAF V600E, вместе с тем была обнаружена мутация BRAF/KIAA1549. Наличие мутации BRAF/KIAA1549 обнаруженной в клетках патологического субстрата с микшированной патоморфологической картиной ганглиоглиомы 1 степени злокачественности, однозначно говорило в пользу неопластического происхождения субстрата и позволило классифицировать его как ганглиоглиому с атипичным гистопатологическим фенотипом.

Пример 7. Пациент С. 5 лет, направляющий диагноз структурная фокальная эпилепсия. ФКД 26 типа. До 4-х лет, пациент рос и развивался соответственно возрастным нормам. В 4-х летнем возрасте дебют эпилептических приступов; фокальные моторные гипомоторные (остановка текущей деятельности с нарушением сознания), фокальные моторные адверсивные (адверсия глаз вверх, поворот головы вправо), длительностью до 1 минуты, с постприступным сном.

Родители обратились к epileptологу по месту жительства, проводился подбор ПСТ в моно и комбинированной терапии, без эффекта. В течение года несмотря на прием ПЭП, отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессии частоты приступов до 1–2 раз в сутки. Пациент неоднократно проходил обследование и лечение в стационаре по месту жительства, где ему был выставлен диагноз фокальная, структурная эпилепсия. По результатам ВЭМ (длительность 8 часов) была выявлена эпилептиформная активность в правой височно-затылочной области, радиологическое обследование головного мозга проведено не было.

В возрасте 5 лет, пациент направлен в федеральный центр, для обследования и подбора ПСТ. При проведении ВЭМ (длительность 8 часов), была зарегистрирована эпилептиформная активность в правой затылочно-задневисочной области, с распространением на теменную. При проведении рутинной МРТ головного мозга был выявлен патологический субстрат в правой височной доле имевший радиологические признаки ФКД 2 типа. В режиме реального времени, протокол сканирования был дополнен контрастным усилением и модификацией, по результатам которой, выявленный субстрат в правой височной доле трактовался как ФКД 2б типа (с учетом наличия «трансмантийного» признака (Рисунок 5.22). За время госпитализации проведен подбор ПСТ, пациент выписан под наблюдение эпилептолога по месту жительства с рекомендацией проведения консультации нейрохирурга. На фоне приема ПЭП отмечалась ремиссия приступов на дистанции 2,5 месяца.

В возрасте 5 лет и 8 месяцев приступы возобновились с прежней частотой до 1–2 раз в сутки. Пациент был госпитализирован в нейрохирургическое отделение федерального центра для обсуждения возможности хирургического лечения. В отделении был проведен многосуточный ВЭМ, в ходе которого были выявлены иктальные паттерны, исходящие из зоны интереса. При проведении междисциплинарного консилиума, с учетом наличия структурных изменений в правой височной доле конкордантности результатов МРТ, ВЭМ и семиологии приступов, резистентности приступов к ПСТ, было принято решение о проведении хирургического лечения.

В эту же госпитализацию пациенту проведено хирургическое вмешательство, «микрохирургическая резекция порока развития правой височной доли головного мозга», проведен забор операционного материала и интраоперационная маркировка фрагментов коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного» признака.

В раннем постоперационном периоде приступов отмечено не было. По данным постоперационного ВЭМ (длительность 8 часов), эпилептиформной активности, эпилептических приступов за время записи не зарегистрировано. Пациент выписан из стационара под наблюдение невролога по месту жительства с рекомендациями продолжить ПСТ постоянно, длительно.

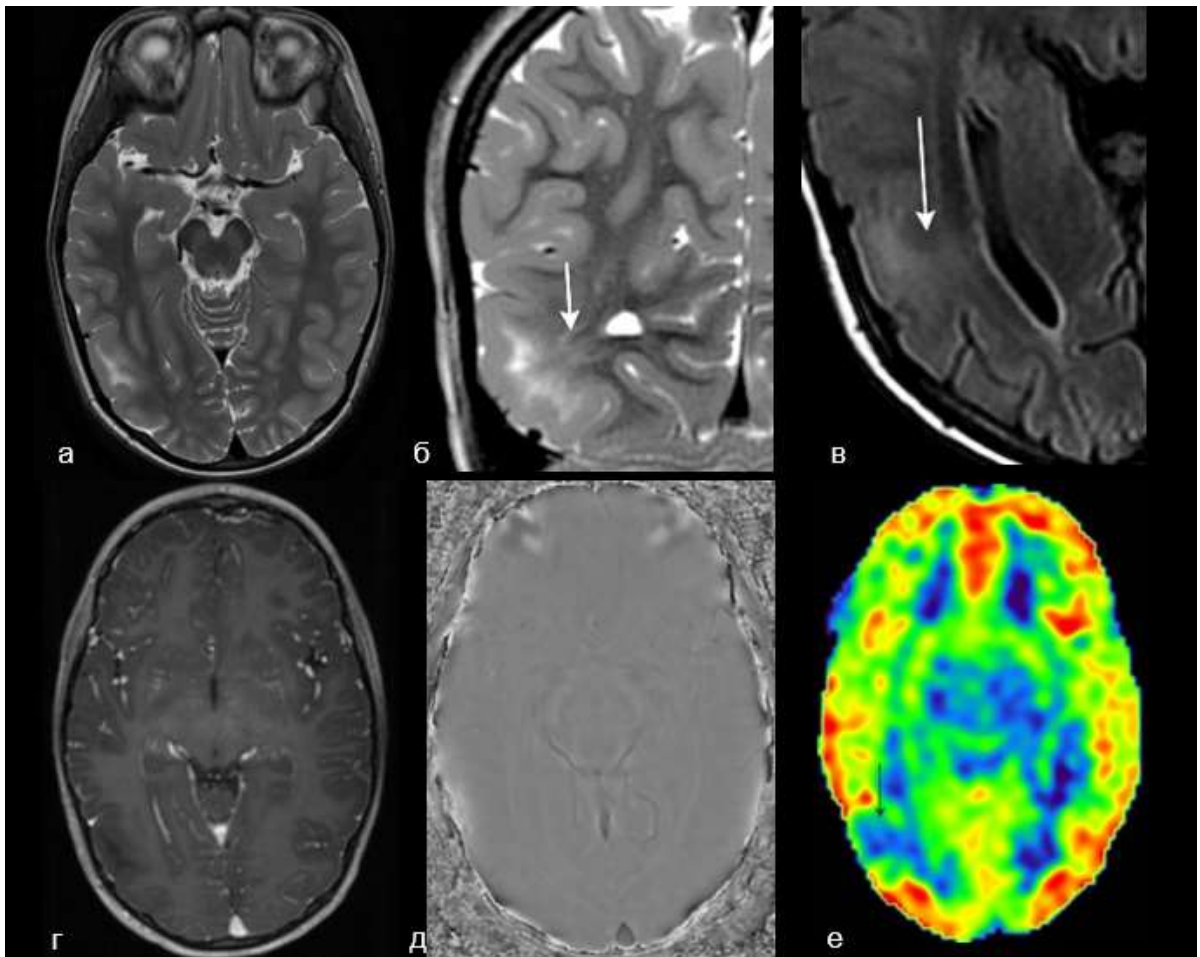


Рисунок 5.22 – Пациент С. рутинная МРТ головного мозга с КУ и модификацией. В правой височной доле на границе с затылочной определяется контрастнегативный, внутримозговой патологический субстрат с повышенными сигналами в T2 и FLAIR, локальным утолщением коры, сглаженностью серо-белой демаркации в кортико-медуллярной зоне и наличием «трансмантийного» признака (стрелки) (а, б, в, г). При модификации, на изображениях в импульсной последовательности с переносом намагниченности (SWAN), данных за наличие кальцинатов и неоваскуляризации в структуре субстрата не получено (д). На изображениях бесконтрастной МР – перфузии (ASL) определяется участок гипоперфузии, топографически совпадающий с патологическим субстратом (стрелка) (е)

При патоморфологическом исследовании операционного материала были выявлены хаотично микшированные клеточные элементы ФКД 2б типа и глионейрональной опухоли 1 степени злокачественности. В этом случае, были обнаружены микроскопические признаки специфичные для ФКД 2б типа – наличие немногочисленных баллонных клеток в коре. Вместе с тем, отмечалось отсутствие типичных для ФКД 2б типа, крупных дисморфичных нейронов. При иммуногистохимическом исследовании, большинство нейронов коры экспрессировали

chromogranin A, что характерно для ганглиозных клеток при ганглиоглиоме (Рисунок 5.23). С целью уточнения диагноза было проведено дополнительное молекулярно-генетическое тестирование резецированной ткани. Исследование методом ПЦР достоверно исключило наличие мутаций IDH 1/2, 1p/19q – коделеции, BRAF V600E и BRAF/KIAA1549. Однако, при проведении молекулярно-генетического тестирования методом ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), была выявлена экспрессия химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF exon25::exon9*.

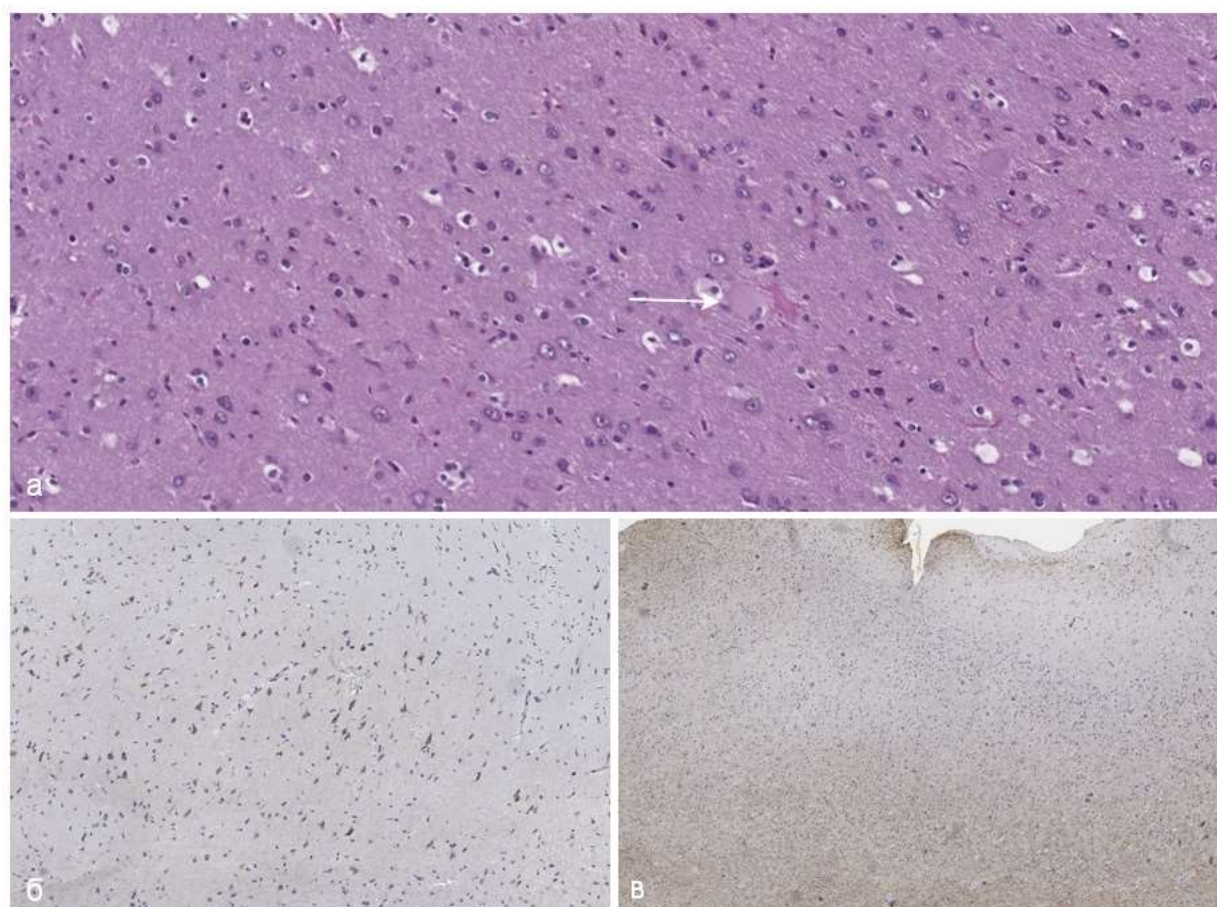


Рисунок 5.23 – Пациент С. патоморфологическая картина с микшированными признаками глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа. При микроскопическом исследовании отмечается абнормальная гексаламинарная структура коры. Кора представлена клетками соответствующими нормальным нейронам. Типичные дисморфичные нейроны и ганглиозные клетки не определяются, вместе с тем, определяются немногочисленные баллонные клетки (стрелка), специфические для ФКД 2б типа (а). При иммуногистохимическом исследовании, отмечается тотальная экспрессия chromogranin A нейронами коры, что является подтверждением неопластической сущности нейронов коры и специфично для ганглиозных клеток б). Отсутствие типичных дисморфичных нейронов, подтверждает реакция с анти-NF (в)

Таким образом, проведение забора и интраоперационной маркировки операционного материала, предоставленного для патоморфологического исследования, позволило провести его согласно последним рекомендациям классификации опухолей ЦНС 2021 года. В свою очередь, при проведении молекулярно-генетического тестирования были выявлены мутации, которые позволили подтвердить неопластическую природу в обоих случаях, и по-видимому, обнаружить ранее не описанную в литературе патоморфологическую единицу, которая была классифицирована как ганглиogliома с атипичным гистопатологическим фенотипом.

5.4. Заключение

В работе был проведен 3-х этапный алгоритм предоперационной лучевой диагностики с целью выявления опухолей, проведения дифференциального диагноза опухоль/ФКД 2 типа и описание радиологической семиотики выявленных опухолей.

На 1 этапе по результатам рутинной МРТ с КУ, выявленные структурные изменения у пациентов общей группы демонстрировали типичные для внутримозговой опухоли радиологические признаки в 81/146 (55 %) случае, в 65 (45 %) случаях изменения трактовались как ФКД 2 типа.

На 2 этапе, после проведения разработанной модификации рутинной МРТ в режиме реального времени, с включением импульсных последовательностей ASL/DSC, DTI и SWI (SWAN) и параллельным анализом результатов, полученных при их совмещении, дополнительные радиологические маркеры опухолевого процесса были выявлены еще в 23 случаях, таким образом признаки опухоли были определены уже у 104/146 (75 %) пациентов. Проведение 3 этапа с включением в алгоритм ПЭТ-КТ в 14 случаях сомнительных результатах модификации, подтвердил наличие опухоли у 7/14 (50 %) определенных в основную группу на основании результатов модификации, еще в 7/14 (50 %) по данным ПЭТ-КТ дифференциальных диагнозов проводился между ФКД 2 типа и ДНЭО.

При расчёте диагностической эффективности модификации рутинной МРТ с КУ при идентификации опухолей, было показано, что она обладает чувствительностью 74 % и специфичностью 97 % а диагностической точностью 86 %.

При анализе радиологической семиотики опухолей, структурная архитектура подразделялась на кистозно-солидный (1 тип), узловой (2 тип) и диспластический (3 тип) типы. 1 и 2 типы структурной архитектуры 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 %).

В 1 типе структурной архитектуры, отдельно выделялся «мультикистозный» подтип, 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, был выявлен в 31/146 (21 %) случае, в 17/112 (15 %) случаях при опухолях и в 14/34 (41 %) случаях при ФКД 2б типа.

Забор операционного материала для постановки гистологического 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 иммуногистохимического исследования было проведено распределение пациентов общей группы (n = 146) в ос-

новную группу $n = 110$, в группу сравнения $n = 34$, еще в 2 случаях были выявлены патологические субстраты с микшированными микроскопическими и иммуногистохимическими признаками глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа. В основной группе были верифицированы глиомы в 46/110 среди них, диффузные глиомы детского типа в 18/46 (39 %) случаях, диффузные глиомы низкой степени злокачественности без дальнейшего уточнения в 4/46 (9 %) случаях, диффузные глиомы взрослого типа в 2/46 (4 %) случаях, отграниченные глиомы в 20/46 (40 %) случаях и 1/46 (2 %) эпендимомы. Глионейрональные опухоли 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 иммуногистохимическими признаками глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа. Тестирование полученных образцов на наличие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции, 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 мозга 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.

Мутации IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеция 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.

Вкупе с микроскопической картиной опухолей, молекулярно-генетическое тестирование позволило во всех 68 (100 %) случаях исключить агрессивные диффузные глиомы взрослого типа 8/68 (12 %) случаях уточнить диагноз и в 31/68 (45 %) случаях подтвердить ранее поставленный патоморфологический диагноз. Отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции и наличие мутаций BRAF

V600E, BRAF/KIAA1549, позволили исключить наличие диффузных глиом взрослого типа в 2 случаях и классифицировать патоморфологические диагнозы как диффузную глиому детского типа в 1 случае и еще в одном случае как глионейрональную опухоль. Отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции и наличие мутации BRAF V600E, позволили классифицировать 4 диффузные глиомы низкой степени злокачественности без дальнейшего уточнения как диффузные глиомы детского типа. Отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции и наличие мутации BRAF/KIAA1549, в 2 случаях позволило классифицировать обнаруженные субстраты с микшированными микроскопическими и иммуногистохимическими признаками глионейрональной опухоли и ФКД 26 типа как ганглиоглиомы с атипичным гистопатологическим фенотипом.

Обнаружение мутаций BRAF V600E, BRAF/KIAA1549, позволило подтвердить патоморфологический диагноз диффузных глиом детского типа в 7 случаях, отграниченных глиом в 6 случаях и глионейрональных опухолей в 13 случаях.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на последние достижения в изучении и лечении опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией у детей, до сих пор не до конца определен патоморфологический спектр этих образований, механизмы развития эпилепсии и не выработаны единых междисциплинарных стандартов диагностики этой сложной двойной патологии.

Актуальность данной научной работы заключается в том, что в ней был проведен междисциплинарный подход и комплексная оценка клинической составляющей, результатов консервативного и хирургического лечения, лучевой и патоморфологической диагностики опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией у детей. Данная научная работа представляется особенно актуальной в связи с большой выборкой пациентов с этой редко встречающейся у детей двойной патологией, отсутствием в РФ аналогичных исследований с таким разнообразием верифицированных опухолей низкой степени злокачественности и внедрением инновационных диагностических алгоритмов, соответствующих современным тенденциям, направленным на междисциплинарный подход.

Привлечение внимания специалистов к обязательности мультимодального и междисциплинарного подхода должно существенно повысить диагностические возможности каждого метода и снизить вероятность диагностических ошибок, от которых напрямую зависит тактика ведения таких пациентов и благоприятный исход как неопластической, так и неврологической составляющей этой сочетанной патологии.

Пациенты, включённые в работу ($n = 146$), были разделены на основную группу, куда входили 112 пациентов с опухолями низкой степени злокачественности и группу сравнения, где были собраны 34 пациента с ФКД 26 типа. Гендерная принадлежность и возраст пациентов распределились следующим образом – 91 (62 %) мальчик и 55 (38 %) девочек в возрасте от 1 месяца до 17 лет к началу

наблюдения, со средним возрастом на момент включения в исследование $8,6 \pm 4,9$ года.

Все опухоли основной группы, были представлены новым разделом классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, который объединяет в себе глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли [293]. Глиомы были верифицированы в 45 (40 %) случаях, глионейрональные опухоли (ГНО) в 67 (60 %) случаях. Глиомы подразделялись на диффузные глиомы детского типа в 24/45 (53 %) случаях в 20 (45 %) случаях ограниченными глиомами и в 1 (2 %) случае была верифицирована эпендимома. В свою очередь, диффузные глиомы детского типа подразделялись на диффузные глиомы с альтерацией МАРК пути (ДА с альтерацией МАРК пути) – 17/24 (71 %), полиморфные нейроэпителиальные опухоли низкой степени злокачественности у молодых (ПНОНСЗМ) – 4/24 (17 %), диффузные астроцитомы с альтерацией в генах MIB/MIBL1 (ДА с альтерацией в генах MIB/MIBL1) – 2/24 (8 %) и ангиоцентрическую глиому (АГ) – 1/24 (4 %). Ограниченные глиомы были представлены пилоцитарными астроцитомами (ПА) в 13/20 (65 %) случаях и в 7/20 (35 %) случаях плеоморфными ксантоастроцитомами (ПКА). Глионейрональные опухоли, в большинстве случаев были представлены ганглиоглиомами и дизэмбриопластическими нейроэпителиальными опухолями (ДНЭО) в 35/67 (54 %) и 24/67 (36 %) случаях соответственно, далее располагались диффузные глионейрональные опухоли без дальнейшего уточнения (ДГО БДУ), временно включенные в классификацию опухолей ЦНС ВОЗ, которые были обнаружены в 5/67 (7 %) случаях, десмопластическая инфантильная ганглиоглиома в 1/67 (1 %) случае, десмопластическая инфантильная астроцитома в 1/67 (1 %) случае и диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль в 1/67 (1 %) случае. В подавляющем большинстве, опухоли соответствовали 1 степени злокачественности – 86/112 (77 %), опухоли 2 степени злокачественности были обнаружены в 8/112 (7 %) случаях, вместе с тем, в 17/112 (16 %) случаях ДГ с альтерацией МАРК пути степень злокачественности была неопределенной (1–2).

Все вышеуказанные опухоли за исключением 1 супратенториальной эпендимомы и 1 ДЛГО упоминаются в работах, которые были посвящены нейроэпи-

телиальным опухолям низкой степени злокачественности ассоциированными с эпилепсией (LEAT). При этом, надо заметить, что спектр патоморфологических единиц, включаемых в эту неофициальную группу до конца не очерчен и претерпевает значительные изменения, за исключением традиционных участников, таких как ганглиоглиомы и ДНЭО [21, 184, 260, 277]. Эпендимома и локальная форма ДЛГО были включены в работу, потому что они соответствовали основным критериям группы опухолей, ассоциированных с эпилепсией, локализовались в коре, были низкой степени злокачественности, обнаружены у детей и не сочетались с неврологическими изменениями [260]. Стоит отдельно упомянуть локальную внутримозговую форму ДЛГО. Это редкая форма описана в единичных литературных источниках, во всех случаях упоминается в ассоциации со структурной эпилепсией, отсутствием неврологического дефицита и неверно поставленным диагнозом при патоморфологическом исследовании, который был пересмотрен после проведения молекулярно-генетического тестирования ткани опухоли [99, 100]. В данной научной работе локальная внутримозговая форма ДЛГО, также была верифицирована только с помощью молекулярно-генетического тестирования, скрываясь под маской более агрессивной олигодендроглиомы. Вкупе с данными литературы, схожими клиническим и радиологическими проявлениями обнаруженной у пациента опухоли, было высказано предположение о том, что локальная внутримозговая форма ДЛГО может быть включена в спектр эпилептогенных опухолей при обнаружении новых похожих случаев [18].

Как уже было сказано выше, несмотря на разногласия некоторых авторов по патоморфологическому составу опухолей группы LEAT, ганглиоглиомы и ДНЭО во всех случаях указываются как традиционные их представители и всегда количественно преобладают над любыми другими представителями во множестве наблюдений [88, 150, 184, 277]. В изучаемой группе пациентов с опухолями, ганглиоглиомы и ДНЭО также преобладали над всеми другими и наблюдались у 59/112 (53 %) пациентов основной группы. Помимо этого, были выявлены 4/112 (4 %) композитные нейроэпителиальные опухоли, сочетавшие в себе микроскопические и иммуногистохимические признаки как ганглиоглиомы, так и ДНЭО.

Данная патоморфологическая единица не интегрирована в последнюю классификацию опухолей ЦНС ВОЗ, однако все чаще встречается в публикациях [21, 181, 242]. В данной научной работе, по преобладающим микроскопическим и иммуногистохимическим элементам как ганглиоглиомы 1 степени злокачественности во всех 4 случаях.

ФКД 3б типа были выявлены у 19/112 (17 %) пациентов, включенных в исследование, в 16 (84 %) случаях они ассоциировались с глионейрональными опухолями и в 3 (16 %) случаях с глиомами. В литературе, встречаемость ФКД 3б типа при опухолях группы LEAT может достигать до 80 % [130]. Такой, относительно невысокий процент (17 %) обнаруженных ФКД 3б типа в исследованной группе пациентов может объясняться бессистемным проведением биопсии при операциях. Вместе с тем, надо заметить, что некоторые авторы упоминают разброс частоты встречаемости ФКД 3б типа в 20–75 % [264, 277]. Также, в подавляющем большинстве случаев, ФКД 3б типа упоминаются в связи с глионейрональными опухолями, однако обнаружение ФКД 3б типа при глиомах не является казуистикой [241].

Среди обнаруженных в исследовании диффузных глиом детского типа, выделенных в отдельную подгруппу в классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, заслуживают внимания недавно открытая патоморфологическая единица — ПНОНСЗМ, которая была обнаружена у 4 пациентов и крайне редко встречающаяся ангиоцентрическая глиома, которая была верифицирована в 1 случае. Несмотря на то, что количество этих патоморфологических единиц, описанных в мировой литературе, не превышает 100 случаев, они прочно ассоциируются с понятием эпилептогенных опухолей [1, 236, 241].

Эпилептические приступы в общей группе пациентов наблюдались в 132 (90 %) из 146 случаях, в основной группе эпилептогенными были 98 (88 %) опухолей низкой степени злокачественности. При разделении основной группы с эпилепсией ассоциировались 61/67 (91 %) глионейрональная опухоль и 37/45 (82 %) глиом. Похожие результаты эпилептогенности нейроэпителиальных опухолей приводят в своей публикации Толстых Н.В., с соавторами, которые проанализи-

ровав множественные источники, и на основании собственных результатов, утверждают, что эпилепсия развивается более чем в 95 % случаев у пациентов с ГНО и не менее чем в 75 % случаев у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности [35]. О высокой эпилептогенности нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности указывают в своих публикациях множество авторов [39, 156, 159]. Наличие эпилепсии, развивающейся в детском или юношеском возрасте, является отличительной особенностью этих опухолей, которая послужила основным фактором для выделения их в отдельную группу LEAT [303]. Помимо эпилепсии, дебютирующей обычно в детском возрасте, низкой степени злокачественности и определенного патоморфологического спектра, для опухолей группы LEAT характерны определенные локализационные особенности.

Локализация опухолей в данной научной работе была преимущественно височной – 48/112 (43 %) случаев, далее по мере убывания опухоли располагались в теменных долях – 23 /112 (21 %) случая, лобных долях – 22/112 (20 %) случаев, в затылочных долях – 2/112 (1 %) случая, и в 17/112 (15 %) случаях опухоль локализовалась мультилобарно. При разделении по групповой принадлежности, доминирующая височная локализация чаще встречалась при глионейрональных опухолях чем при глиомах в 33/67 (49 %) и 15/45 (33 %) соответственно.

В противоположность опухолям, в группе сравнения ($n = 34$) наиболее часто при ФКД 26 типа отмечалась лобная локализация в 22/34 (65 %) случаях, тогда как височная только в 5/34 (15 %) случаях. Теменная и мультилобарная локализации в 3/34 (9 %) и 3/34 (9 %) случаях, соответственно и в 1/34 (3 %) случае затылочная. Надо заметить, что в данной научной работе были получены достоверные различия локализации в основной группе и группе сравнения. У пациентов основной группы преобладала локализация опухолей в височной доле в 43 % случаев ($p = 0.95$), у пациентов группы сравнения, ФКД 26 типа преимущественно локализовались в лобной доле 65 % ($p = 0.97$).

Эти результаты совпадают с данными литературы, во множестве источников локализация в височной доле является доминирующей в представленных выборках пациентов, а некоторые авторы считают ее одним из ведущих признаков

опухолей группы LEAT [159, 187, 277, 303]. В отличие от опухолей группы LEAT, литературные источники, посвященные изучению особенностей ФКД 2 типа, свидетельствуют о предрасположенности этого типа дисплазии к лобной локализации [159, 295]. В крупнейшем многоцентровом исследовании, в котором приняли участие 580 пациентов с различными типами ФКД, отмечалось неравномерное распределение дисплазий в коре головного мозга с преобладанием лобной локализации вне зависимости от типа. При этом, отмечалась прямая корреляция ФКД 26 типа с локализацией в лобных долях, с акцентом на верхних лобных извилинах [53]. Таким образом, исходя из полученных результатов, определенная локализация эпилептогенного субстрата неясной этиологии может стать дополнительным маркером неопластического и диспластического процессов в рамках предоперационной диагностики.

В настоящее время, критерии опухолей группы LEAT претерпели некоторую трансформацию, и помимо частой локализации в височной доле появилась обязательная взаимосвязь с кортикальной пластинкой больших полушарий [260]. У пациентов общей группы было проанализировано взаимодействие выявленных структурных изменений с корой больших полушарий. В основной группе взаимодействие с корой отмечалось у 97 (86 %) из 112 опухолей, при этом изолированная кортикальная локализация отмечалась в 15 (13 %) случаях, локализация в коре с вовлечением субкортикального белого вещества (кортикально/субкортикальная) – в 82 (73 %) случаях. Локализация опухоли в глубинных отделах полушарий без вовлечения коры отмечалась у 15 (13 %).

В группе сравнения, ФКД 26 типа в 7/34 (21 %) случаях имели изолированную локализацию в коре, и в 27/34 (79 %) случаях отмечалось вовлечение субкортикального белого вещества, с распространением на глубинное перивентрикулярное белое вещество одной из долей в виде «трансмантийного» признака в 14 случаях.

В данной научной работе была проанализирована зависимость возникновения эпилепсии в основной группе пациентов от ряда факторов; возраста и пола пациентов, возраста дебюта эпилептических приступов, групповой принадлежности опухоли, локализации опухоли и взаимодействия с кортикальной пластинкой.

После проведения статистического анализа общепринятыми методами, наиболее значимыми факторами, влияющими на возникновение эпилепсии в наблюдаемой группе пациентов, являлись; локализация опухоли в височной доле ($p < 0.1$), глионейрональная природа опухоли ($p < 0.01$), взаимодействие с корой ($p < 0.001$) и наличие ассоциация с ФКД 3б типа ($p < 0.01$).

Возникновение эпилепсии при локализации опухоли в височной доле, основано на двух гипотезах: растущих волокон и дремлющих корзинчатых В-клеток, объясняющих формирование эпилептической активности за счет первичной гибели М-клеток нейроглии. В результате гибели М-клеток, активируются G-клетки нейроглии, что ведет за собой состояние гипервозбуждения и гиперчувствительности ассоциированных с ними нейронов. В свою очередь, М-клетки количественно преобладают в гиппокампальных регионах мозга, а при нейроэпителиальных опухолях низкой степени злокачественности превалирует именно височная локализация [35]. Вместе с тем, несмотря на достоверность полученных результатов в заинтересованности височной локализации опухоли в эпилептогенезе, заслуживает внимания тот факт, что в группе сравнения височная локализация ФКД 2б типа отмечалась только в 15 % случаев, при этом эпилептогенность ФКД равнялась 100 %.

Помимо локализации, большинством исследователей выделяется прямая зависимость возникновения эпилепсии от гистологического типа опухоли и некоторые глионейрональные образования имеют неофициальное название «эпилептома» [159, 173, 277]. Нейроны глионейрональных опухолей, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией, имеют сходство с нейронами неокортекса в экспрессии различных рецепторов и ферментов. Эта особенность может подтверждать предположение, что опухоли получившие неофициальное название «эпилептомы» (ганглиоглиомы и ДНЭО), могут обладать собственным эпилептогенным потенциалом [35]. В наблюдаемой группе пациентов глионейрональные опухоли имели более высокую эпилептогенность – 61/67 (91 %) в отличие от глиом – 37/45 (82 %), и в подавляющем большинстве 59/67 (88 %), были представлены ганглиоглиомами и ДНЭО, что также может говорить об обоснованности данного предположения.

Опухоли в исследуемой группе пациентов, в подавляющем большинстве случаев имели взаимодействие с корой – 97/112 (86 %), этот факт подтверждает меткое замечание Fischer R.S о том, что любая опухоль, имеющая взаимодействие с кортикальной пластинкой может приводить к развитию эпилептических приступов [161]. Полученные результаты соответствуют критериям «эпилептоцентрической» гипотезы возникновения эпилепсии при опухолях, которая представляет доказательство ключевой роли, инфильтрированной перитуморальной коры в формировании эпилептического очага за счет метаболического дисбаланса глутаматэргических и гамма-аминомаслянных процессов [184, 260].

В «эпилептоцентрическую» гипотезу, хорошо укладываются диспластические изменения перитуморальной коры, связанные нарушением колумнарной (вертикальной) архитектоники и/или гексаламинарной тангенциальной структуры выделенные в отдельную, комплексную подгруппу ФКД 3б типа. Этот тип дисплазии был выделен в отдельную группу в 2011 году и практически всегда упоминается среди факторов, влияющих на возникновение эпилепсии при опухолях группы LEAT [24, 264, 295]. В данной научной работе ФКД 3б типа были обнаружены в 19/112 (17 %) случаях и во всех случаях ассоциировались с эпилепсией.

Распространенность ФКД 3б типа при опухолях, ассоциированных с эпилепсией варьирует в диапазоне 25–80%, поэтому вопрос о том, какая из двух патологий, играет ведущую роль в возникновении приступов, до настоящего времени представляется актуальным [130, 260, 277]. Низкий процент обнаруженных ФКД 3б типа у пациентов исследуемой группы (17 %) может быть обусловлен, как бессистемным забором операционного материала у большинства пациентов, так и быть подтверждением неоднозначности ее роли в развитии эпилепсии несмотря на полученную достоверность.

В данной научной работе, клинические симптомы, связанные с опухолями, в целом соответствовали данным отечественной и иностранной литературы. Наиболее частым симптомом в общей группе пациентов были эпилептические приступы, наблюдавшиеся в 132/146 (90 %) случаев, в 98/112 (88 %) случаях при опухолях и в 34/34 (100 %) случаев при ФКД 2б типа. Эпилептические приступы

были единственным симптомом опухоли в 60/112 (54 %) случаях и дебютным симптомом в 87/112 (78 %) случаях. О том, что эпилептические приступы являются основным, а во многих случаях единственным симптомом опухолей низкой степени злокачественности у пациентов детского возраста говорится во множестве литературных источников [114, 156, 159, 173, 184, 303]. Помимо этого, если брать все патоморфологические варианты супратенториальных опухолей, встречающихся у пациентов детского возраста, эпилептические приступы входят в перечень наиболее часто встречающихся симптомов, и уступают только общемозговым и очаговым симптомам, а также изменениям глазного дна [39, 263].

У пациентов общей группы помимо эпилептических приступов, отмечалось наличие задержки психоречевого развития (ЗПРР) в 37/146 (25 %) случаях, очаговая симптоматика в 30/146 (21 %) случаях, общемозговая симптоматика в 20/146 (14 %), поведенческие нарушения в 18/146 (12 %) случаях.

Общемозговая симптоматика и очаговый неврологический дефицит различной степени выраженности, чаще встречались у пациентов с глиомами 35 % и 38 % случаев соответственно, тогда как у пациентов с глионейрональными опухолями только в 6 % и 8 % случаев, соответственно. ЗПРР чаще встречались при глионейрональных опухолях – в 27 % случаях, соответственно, тогда как при глиомах, только в 18 % случаях. Нарушения поведения в основной группе пациентов встречались в относительно равной пропорции – в 9 % случаев при глиомах и в 7 % случаев при ГНО. Сочетание одного или нескольких клинических симптомов, чаще встречалось при глиомах в 58 % случаях, тогда как у пациентов с ГНО и ФКД 2 б типа – в 36 % и 18/34 (53 %) случаях соответственно.

Эти результаты вступают в противоречие с обновленными критериями опухолей группы LEAT для которых в настоящее время характерно отсутствие какого-либо неврологического дефицита, сенсорных нарушений и прочих неврологических проявлений [260]. Вместе с тем, несмотря на то что эти опухоли в подавляющем большинстве имеют 1 степень злокачественности, они все же, являются структурным поражением головного мозга и поэтому данный критерий обновленных характеристик опухолей группы LEAT представляется спорным. В большин-

стве публикаций, посвященных опухолям этой группы, ЗПРР и различные поведенческие нарушения, указываются как сопутствующие эпилепсии клинические проявления [114, 173, 263, 303].

Талабаев М. В., с соавторами приводят аналогичные, полученным в данной научной работе, результаты. Они обследовали 36 пациентов детского возраста с опухолями головного мозга преимущественно низкой степени злокачественности, у которых на первом месте среди симптомов выделялись эпилептические приступы, на втором располагались общемозговые симптомы и на третьем очаговые [14]. Помимо этого, в группе сравнения, несмотря на то что ФКД 2б типа являются абсолютно доброкачественными структурными поражениями, в 18 % случаев у пациентов присутствовали очаговые симптомы, а в 32 % случаев ЗПРР различной степени выраженности.

Надо заметить, что при анализе симптомов, встречавшихся в общей группе, наряду с эпилептическими 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, достоверно чаще ($p = 0.01$) преобладали ЗПРР. Это наблюдение может стать дополнительным диагностическим маркером, помогающим дифференцировать глиомы и глионейрональные опухоли на этапе предоперационного обследования.

Семиология эпилептических приступов у пациентов в общей группе обладала значительным полиморфизмом, в анамнезе у пациентов наблюдалось от 1 до 6 типов приступов. Приступы были разделены на фокальные немоторные в 86/132 (65 %), фокальные моторные в 83/132 (63 %) случаях и приступы с трансформацией в БТКП в 65/132 (49 %) случаях, согласно последней классификации приступов ILAE от 2017 года. Следует отметить, что часто родные и сами пациенты предъявляли жалобы на БТКП и фокальные моторные приступы, не обращая внимание на наличие бессудорожных типов приступов, которые идентифицировались при целенаправленном сборе анамнеза с дополнительными вопросами и объяснением.

Трансформация эпилептических приступов в БТКП наблюдалась 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. Отмечалось преобладание у пациентов фокальных немоторных приступов при локализации структурных изменений в височных долях в основной группе и группе сравнения – 56 % и 28 % соответственно. В свою очередь, фокальные моторные приступы, и трансформация приступов в БТКП, достоверно чаще ($p = 0.805$) встречались при локализации в лобных долях, как в основной группе, так и в группе сравнения. Таким образом, было отмечено, что локализация структурного поражения в общей группе пациентов, являлась определяющей для типа приступов. Аналогичные данные приводят в своем исследовании Zhang, X., с соавторами, они утверждают, что очаги поражения в лобной доле, как правило приводят к возникновению билатеральных тонико-клонических приступов, а очаги поражения в височной и теменной долях чаще вызывают фокальные немоторные и моторные приступы [77].

Ретроспективное изучение результатов применения противосудорожной терапии (ПСТ) на протяжении 12 месяцев до хирургического лечения, показало ее низкую эффективность как в основной группе, так и в группе сравнения. Через 6 месяцев наблюдения эффект от ПСТ наблюдался у 16/88 (18 %) пациентов основной группы, в виде снижения частоты приступов на 50% и более в 9/88 (10 %) случаях, ремиссии 7/88 (8 %) случаях, при этом в 72/88 (82 %) случаях приступы оставались резистентными к ПСТ. В группе сравнения за первые 6 месяцев наблюдения, эффект от ПСТ был отмечен у 5/32 (15 %) 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.

В основной группе у 8/16 (50 %) пациентов, ответ на проводимую ПСТ был достигнут на монотерапии, комбинированная терапия на дистанции 6 месяцев также была эффективна у 8/16 (50 %) пациентов. В группе сравнения у 3/5 (60 %) пациентов, удалось достигнуть эффекта при проведении монотерапии, у 2/5 (40 %) пациентов эффект снижения частоты приступов на 50% и более был получен при применении комбинированной ПСТ.

Через 12 месяцев, в основной группе пациентов эффект от ПСТ отмечался у 19/88 (22 %) пациентов, при этом в 11/88 (13 %) случаях удалось добиться снижения частоты приступов на 50 % и более, еще в 8/88 (9 %) случаях отмечалась ремиссия. Вместе с тем, у 69/88 (78 %) пациентов приступы отмечались с прежней частотой. В группе сравнения 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 применения ПСТ.

В основной группе пациентов, наиболее эффективным препаратом на дистанции 12 месяцев наблюдения оказался вальпроат натрия, как в монотерапии в 4/19 (21 %), так и в комбинированной терапии 4/19 (21 %) случаях. Хотя в настоящее время, вальпроат натрия не является препаратом первого выбора для монотерапии эпилепсии при опухоли, однако, он может быть хорошим вариантом при подборе комбинированной ПСТ [117, 119, 120]. Комбинации с применением перампанела были эффективны в 3/19 (16 %) случаях, с леветирацетамом, также в 3/19 (16 %) случаях, при этом надо отметить, что у 1 пациента эффективной была комбинация перампанела и леветирацетама. Перампанел в исследовании применялся всего у 6 пациентов поэтому достоверно судить о его эффективности не представляется возможным. Вместе с тем, в ряде публикаций на более серьезных выборках пациентов, частота случаев избавления от приступов при комбинации с включением перампанела колебалась от 31 % до 60 % на дистанции в 6 месяцев, а снижение частоты приступов на 50 % и более, составила до 92 % случаев [138, 229, 230, 272]. По данным de Bruin M.E., с соавторами, которые провели глубокую аналитику литературы посвященной эффективности ПСТ при опухолях низкой степени злокачественности, леветирацетам обладал хорошими отзывами об эф-

фективности при применении в комбинациях с другими препаратами в 13 исследованиях [119].

В целом, при ретроспективном изучении консервативной противосудорожной терапии в общей группе пациентов 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. Вместе с тем, многие авторы отмечают растущее количество публикаций ПСП нового поколения, таких как леветирацетам, лакосамид, перампанел, окскарбазепин и топирамат и их возможной эффективности при правильно подобранных комбинациях и адекватной титрации доз. Эта активность показывает, что существует острая необходимость в разработке новых подходов в консервативной терапии эпилепсии при опухолях для улучшения прогноза и качества жизни пациентов до операции.

Хирургическое лечение было проведено всем 146 пациентам, включенным в исследование, при этом хирургия эпилепсии была выполнена 111 (76 %) из 146 пациентов. 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 низкой степени злокачественности. Только у 31 (28 %) пациента с опухолями операция была выполнена по онкологическим показаниям и еще у 4 (4 %) пациентов по витальным показаниям. Эти данные наглядно демонстрируют, что опухоли, представленные в работе, имели минимальную склонность к прогрессии и на первый план мишени хирургического вмешательства выходило избавление пациента от эпилептических приступов. Такую же концепцию демонстрируют множество исследований, посвященных этой проблеме [9, 38].

У 77/98 (79 %) пациентов основной группы, была выявлена конкордантность результатов нейрофизиологических исследований, картины МРТ и семио-

логии приступов при комплексном предоперационном обследовании, позволившая определить латерализацию и локализацию зоны эпилептогенеза (ЗЭ). У 66 (86 %) из 77 пациентов, ЗЭ была выявлена с помощью неинвазивных нейрофизиологических методик (ВЭМ многосуточный ВЭМ). В 11/77 (14 %) случаях, выбор стратегии хирургического лечения и объема резекции, был определен после проведения инвазивных многосуточных ВЭМ.

В группе сравнения у 31/34 (91 %) пациентов была выявлена конкордантность результатов неинвазивных и инвазивных нейрофизиологических исследований, методов лучевой диагностики и семиологии приступов. У 28/34 (82 %) пациентов конкордантность была получена при применении неинвазивных методов, которые позволили определить стратегию и объем хирургического лечения эпилепсии. Еще у 6/34 (18 %) пациентов понадобилось применение инвазивных нейрофизиологических методик, которые позволили определить стратегию и объем хирургического вмешательства у 3/6 (50 %) пациентов.

В целом, полученные результаты сопоставимы с результатами исследований, посвященных хирургическому лечению опухолей, ассоциированных с эпилепсией у детей. Так, Nagiawara K., с соавторами сообщают, что при анализе литературы обращает на себя внимание высокая конкордантность результатов неинвазивных методов регистрации эпилептической активности с изменениями, обнаруженными на МРТ и семиологией приступов. По их данным инвазивные методики с целью достоверной идентификации ЗЭ требуется только у 10 % от общего числа пациентов [283]. В исследовании Kuang S., с соавторами, приводятся данные о том, что неинвазивный ВЭМ (ВЭМ, многосуточный ВЭМ) позволил зарегистрировать иктальные паттерны у 60 % пациентов, включенных в исследование еще у 10 % пациентов иктальные паттерны, были выявлены после проведения инвазивных методов [76]. Вместе с тем, общее мнение по поводу влияния неинвазивных и инвазивных методов регистрации эпилептической активности, заключается в том, что они все-таки не могут достоверно локализовать границы ЗЭ и поэтому, их влияние на исход хирургического лечения эпилепсии остается спорным [76, 129, 283].

У пациентов с эпилепсией 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. У пациентов 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.

В общей группе пациентов, с целью уточнения границ ЗЭ и вовлеченности функционально значимых зон коры, хирургические вмешательства проводились под контролем интраоперационной электрокортикографии (ЭКоГ). В основной группе пациентов ЭКоГ была проведена у 27/98 (28 %) пациентов, в группе сравнения у 6/34 (18 %) пациентов.

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.

В литературе, результаты хирургического лечения эпилепсии в общей сложности коррелируют между собой. Частота благоприятных исходов хирурги-

ческого лечения эпилепсии варьирует в среднем от 85 % до 92 % [38, 76, 114, 128]. Kuang S., с соавторами наблюдали полное прекращение приступов (Engel 1a) у 91 % пациентов на первом году наблюдения. Правда уже на втором году наблюдения полный контроль над приступами составил 88 %, а через 5 лет 79 % [76]. Это говорит о том, что результаты хирургического лечения эпилепсии надо оценивать на более длительной дистанции чем в данной научной работе и с осторожностью относиться к полной отмене ПСТ. Таким образом, для достижения благоприятных результатов эпилептической хирургии, целесообразен междисциплинарный, комплексный подход к предоперационному обследованию пациента, выбор оптимальной нейрохирургической стратегии и грамотное ведение пациента в постоперационном периоде [131, 182].

Помимо исходов хирургического лечения эпилепсии в наблюдаемой группе пациентов, был проведен анализ дооперационных и интраоперационных факторов, влияющих на благоприятный исход хирургического лечения эпилепсии в общей группе пациентов ($n = 132$). Оцениваемые факторы включали в себя – возраст дебюта эпилепсии, возраст пациентов на момент операции, длительность течения эпилепсии до хирургии, вида и тотальности хирургического вмешательства, применения инвазивных прехирургических и интраоперационных нейрофизиологических методов. По результатам анализа, наиболее значимым фактором, влияющим на благоприятный исход хирургического лечения эпилепсии, являлась длительность течения эпилепсии ($r = 0,82$, $T_{кр} = 11$) – чем меньше длительность, тем выше вероятность благоприятного исхода. Также, было выявлено 2 фактора которые имеют меньшее влияние, но также заслуживают внимания: 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 настоящее время, утверждение, что в большинстве случаев благоприятный исход достигается при тотальных резекциях опухоли, не подвергается сомнению [9, 38, 76]. Некоторые авторы сообщают о преимуществе хирургического лечения эпилепсии при опухолях на ранних сроках обнаружения ассоциации этих

двух патологий, связывая это, с более благоприятным прогнозом контроля над приступами и нормального развития ребенка [38, 85, 135, 267]. Как раз с этим связывается трансформация термина LEAT произошедшая в современной литературе, так как в настоящее время хирургическое лечение эпилептогенных опухолей проводится в кратчайшие сроки, не дожидаясь перехода эпилепсии в хроническую форму [114, 260].

При проведении МРТ, все 146 пациентов из общей группы, имели структурные изменения головного мозга, расценённые при включении в исследование, как опухоли и ФКД 2 типа. По результатам первого этапа лучевой диагностики, заключавшейся в проведении пациентам рутинной МРТ с КУ, типичные радиологические признаки опухоли были выявлены у 81/146 пациента (55 %) у оставшихся 65/146 (45 %) пациентов изменения были трактованы как ФКД 2 типа. При сопоставлении результатов первого этапа лучевой диагностики и результатов патоморфологического исследования, типичные признаки чаще выявлялись при глиомах 41/45 (91 %), чем при глионейрональных опухолях – 40/67 (60 %). Наиболее часто встречающимся радиологическим симптомом опухоли было, контрастное усиление, которое было выявлено 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 %). Совокупность 2-х и более радиологических признаков опухоли встречалась в 31/81 (38 %) случае; из них в 23/31 (74 %) случаях при глиомах и 8/31 (26 %) случаях при ГНО. Максимальная совокупность из 4-х признаков, встречалась только при глиомах, и отмечалась лишь в 4/81 (5 %) случаях. Данные результаты показывают, что несмотря на низкую злокачественность, нейроэпителиальные опухоли в основной своей массе обладают типичными радиологическими признаками опухоли, которые были выявлены уже при проведении рутинной МРТ с КУ – 81/112 (72 %).

О том, что визуализация опухолей головного мозга в общей своей массе не представляет трудностей для стандартной МРТ с контрастным усилением говорится во множестве публикаций [7, 8, 29, 36, 314]. Даже опухоли низкой степени злокачественности могут обладать такими радиологическими признаками как

контрастное усиление, объемный эффект и перифокальный отек [8, 36]. Также, несмотря на низкую степень злокачественности, эти опухоли имеют тенденцию к прогрессии, с увеличением диаметра в среднем на 4 мм в год [14, 281]. В связи с этим, наблюдая у детей радиологическую картину агрессивной опухоли не всегда следует рассматривать ее как однозначно злокачественную, что и демонстрируют полученные результаты первого этапа лучевой диагностики в данной научной работе.

Вместе с тем, у 65/146 (45 %) пациентов общей группы не наблюдалось типичные радиологических признаки опухоли при проведении рутинной МРТ с КУ. С учетом картины МРТ, в 23 (35 %) из 65 случаев, было высказано предположение о наличии у пациентов ФКД именно 2б типа, основанием для которого, послужило наличие «трансмантийного» признака. В 42/65 (65 %) случаях структурные изменения были расценены как диспластические с предположением о наличии ФКД 2 типа, с дифференциальным диагнозом нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности. Такой дифференциальный диагноз, с учетом радиологической картины, которая была выявлена у патологических субстратов на настоящий момент представляется актуальным. В разное время, во множестве литературных источников отмечались трудности при проведении дефиниции между опухолью группы LEAT и фокальными кортикальными дисплазиями [2, 21, 146]. Всем 65 пациентам была проведена специально разработанная для данной научной работы, модификация протокола сканирования рутинной МРТ с КУ в режиме реального времени с включением методик: контрастной/бесконтрастной МР-перфузии (ASL/DSC), МР-трактографии (DTI) и импульсной последовательности с переносом намагниченности (SWI/SWAN) с обязательным анализом результатов, полученных при их совмещении.

Контрастная/бесконтрастная МР-перфузия, показала локальное и регионарное повышение кровотока в зоне интереса в 7/65 (11 %) случаях, трактовалось как наличие опухоли. В 13/65 (20 %) перфузия в структуре субстратов была нормальной при сравнении с корой контралатерального полушария, что также трактовалось в пользу наличия опухоли. В 45/65 (69 %) случаях было выявлено снижение

перфузии. При анализе изображений импульсной последовательности с переносом намагниченности (SWAN) дополняющей модификацию, в 4/45 (9 %) случаях были выявлены мелкие кальцинаты, что позволило склониться в сторону опухоли, несмотря на типичную радиологическую картину ФКД 2б типа по данным рутинной МРТ с КУ. В оставшихся 41/45 (91 %) случаях внутримозговые патологические субстраты с пониженной перфузией, были трактованы как ФКД 2 типа.

При корреляции результатов модификации с результатами патоморфологического исследования, опухоли были верифицированы во всех 7 (100 %) случаях при наличии гиперперфузии. Вместе с тем, из 13 случаев нормальной перфузии, которые были расценены как опухоли, в 1/13 (8 %) случаях гистологически были верифицированы ФКД 2б типа. Из 41 случая обнаружения пониженной перфузии, которые были трактованы как ФКД 2б типа, в 8/41 (20 %) случаях были верифицированы опухоли.

Применение методик контрастной и бесконтрастной МР-перфузии хорошо зарекомендовало себя при визуализации опухолей головного мозга. Помимо этого, с помощью этих методик можно не только выявить опухоль, но и предположить ее степень злокачественности и ответ на проводимую противоопухолевую терапию. Что было показано во множестве публикаций на пациентах взрослого возраста [154, 155, 307, 318]. Вместе с тем, существует не так много публикаций, посвященных анализу применения этих перфузионных методик у пациентов детского возраста, еще меньше публикаций посвящено опухолям группы LEAT. Между тем, те результаты, которые представлены в некоторых работах, представляются любопытными. Так большинству этих публикаций, сообщается об атипичных перфузионных свойствах опухолей группы LEAT, которые при низкой степени злокачественности могут иметь повышенную перфузию не свойственную доброкачественной опухоли [2, 21, 237, 310]. В данной научной работе, у 7 из 65 пациентов отмечалась повышенная перфузия, которая во всех случаях совпала с патоморфологическим диагнозом опухоли. При анализе литературы отмечается, что ФКД 2 типа практически во всех случаях сопряжены с пониженной перфузией и этот дополнительный радиологический критерий довольно давно добавлен к

основным, при визуализации этой патологии [49]. Вместе с тем, существуют упоминания, что ДНЭО также обладает пониженными перфузионными характеристиками и в некоторых случаях может копировать радиологическую картину ФКД [10, 50]. Поэтому, во всех случаях пониженной перфузии при проведении модификации протокола рутинной МРТ был выставлен дифференциальный диагноз с нейроэпителиальной опухолью низкой степени злокачественности. Комбинация методики МР-перфузии с изображениями импульсной последовательности (SWAN) позволило в 4 случаях предположить опухоль за счет кальцинатов, которые не характерны для ФКД, однако еще в 9 случаях опухоли полностью копировали радиологическую картину ФКД 2 типа, и не были распознаны. Также, следует особо отметить, что помимо ДНЭО пониженные значения перфузии демонстрировали ганглиоглиомы и диффузная глиома педиатрического типа, что говорит о том, что пониженная перфузия не является отличительным признаком именно ДНЭО среди опухолей группы LEAT. Отдельно стоит заметить, что в литературе существуют единичные публикации о том, что ФКД могут иметь нормальную перфузию [33]. Однако в них указывается малый размер ФКД и их трудная идентификация даже с помощью протокола эпилептического сканирования. В данной научной работе в 1 из 13 (8 %) случаев нормальной перфузии по итогам гистологического исследования была подтверждена ФКД 2б типа. Этот результат показывает, что вопрос с перфузионными свойствами ФКД 2б типа у пациентов детского возраста требует уточнения.

Применение МР-трактографии показало, что во всех 65 случаях тракты были деформированы и отклонены. Такая картина является патогномоничной для опухолей из группы LEAT, в отличие от инвазивных, злокачественных глиом, для которых преимущественно характерны инфильтрация либо разрушение трактов [108, 200]. Отсутствие инфильтрации и разрушения трактов, позволило исключить наличие злокачественной опухоли во всех 7 случаях, когда перфузия в опухолях была завышена. По результатам проведения модификации рутинной МРТ с КУ модификацией протокола в режиме реального времени, удалось дополнитель-

но выявить 23 опухоли, которые на первом этапе лучевой диагностики трактовались как ФКД 2 типа.

В данной научно работе была проанализирована диагностическая значимость разработанной модификации рутинной МРТ в режиме реального времени, которая показала, что она обладает чувствительностью 74 % и специфичностью 97 % в идентификации опухолей, а диагностическая точность модификации составляет 86 %, и с учетом доступности может стать альтернативой дорогостоящим методам визуализации.

В работе было проведен анализ радиологической семиотики опухолей низкой степени злокачественности у пациентов детского и молодого возраста. Исходя из результатов, полученных при лучевой диагностике, анализ показал, что все опухоли из основной группы подразделялись на 3 типа структурной архитектоники: 1 тип – кистозно-солидный, 2 тип – узловый, 3 тип – диспластический (диффузный). При анализе частоты встречаемости предложенных типов в основной группе, отмечалось преобладание кистозно-солидного типа, который был выявлен в 69/112 (62 %) случаях, узлового тип был обнаружен в 19/112 (17 %) случаях и еще в 24/112 (21 %) случаях, опухоли демонстрировали диспластический тип структурной архитектоники. При 1 типе, опухоль демонстрирует картину кистозно-солидного поражения с различными по размерам кистами и узловыми фрагментами опухолевой ткани. 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 отграничен от нормальной ткани мозга либо представлять в виде утолщения коры. При 3 типе, опухоль демонстрирует локальный или регионарный участок утолщения коры, сглаженность серо-белой демаркации и повышение сигнала в кортикомедуллярной зоне. Также, в 10/24 (42 %) случаях был обнаружен «трансмантийный» признак, который показывает актуальность применения термина «диспластический» по отношению к данному типу опухоли.

Попытки стандартизации радиологических критериев опухолей группы LEAT предпринимались и ранее, но только для определенных патоморфологиче-

ских единиц. Например, Chassoux F., с соавторами описывали подобные типы радиологических признаков, но характерные для ДНЭО [110]. Однако, позже подразделение на аналогичные радиологические типы структуры было описано при ганглиоглиомах [24]. На настоящий момент, существует предложение по унификации радиологических паттернов опухолей группы LEAT на основании зависимости типа структурной архитектоники от наличия определенной мутации в клетках опухоли [150]. Однако, предложенная в данной научной работе унификация для всех опухолей группы LEAT представляется более актуальной с учетом того, что частота выявления мутаций значительно варьирует, а в последнее время отмечается, что одни и те же мутации встречаются при различных по гистологической принадлежности опухолях [184].

Также, с учетом результатов, полученных в наблюдаемой группе пациентов с опухолями, сомнительным представляется высокая специфичность «трансмантийного» признака для ФКД 26 типа [20]. Данный паттерн наблюдался у 17 пациентов из основной группы, что составило 15 % от общего числа, и в 11 случаях именно его наличие послужило поводом ошибочной интерпретации опухоли как ФКД 26 типа на 1 этапе диагностики. В том же ключе, следует рассматривать и «высокую» специфичность мультикистозного подтипа кистозно-солидного варианта архитектоники, который ранее в литературе ассоциировался только с ДНЭО [108, 109, 110, 284]. «Мультикистозный» подтип был выявлен у 20 пациентов основной группы, при этом только у 7 (35 %) из них были верифицированы ДНЭО. Таким образом, при обнаружении данного подтипа, стоит с осторожностью относиться к однозначной трактовке диагноза ДНЭО на дооперационном этапе у пациентов с приступами.

В данной научной работе был разработан и апробирован метод забора патологического материала с интраоперационной маркировкой образцов, предоставляемых для патоморфологического исследования. Дело в том, что на настоящий момент, патоморфологическая диагностика опухолей головного мозга подразумевает под собой комплексное изучение микроскопических особенностей в сочетании с проведением иммуногистохимического и молекулярно-генетического ис-

следования образцов патологической ткани [3, 9]. Как правило, комбинация этих методов отвечает основным задачам постановки патогистологического диагноза в соответствии с 5 изданием классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года [293].

Суть метода заключался в том, что после проведения радиологического исследования был определен круг кандидатов из 31/146 (21 %) пациента общей группы, у которых были обнаружены патологические внутримозговые субстраты с наличием «трансмантийного» признака. При наличии возможности, во время резекции патологического очага нейрохирурги должны были выделить и маркировать фрагменты коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного» признака определенных размеров. По итогам хирургического вмешательства забор материала по разработанной методике получилось провести в 29/146 (20 %) случаях, в остальных 117/146 (80 %) случаях забор материала проводился бессистемно, в рамках индивидуальных особенностей в каждом конкретном случае, без каких-либо заранее обговоренных условий. Операционный материал для патоморфологического исследования был предоставлен в следующих вариантах; маркированными фрагментами коры, субкортикального белого вещества и глубинного белого вещества («трансмантийного» признака) в 29/146 (20 %) случаях, единым блоком патологической ткани или фрагментом доли (en-block) в 15/146 (10 %) случаях, и фрагментами патологической ткани разного размера (от 1 до 10 фрагментов) в 102 (70 %) случаях.

По результатам патоморфологического и иммуногистохимического исследования операционного материала, было проведено распределение пациентов общей группы ($n = 146$) на основную группу ($n = 110$), группу сравнения ($n = 34$) и еще 2 патологических внутримозговых субстрата имели микшированные микроскопические признаки глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа. С учетом ограниченных возможностей проведения молекулярно-генетического тестирования, исследование операционного материала проводилось на предмет наличия мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции, BRAF V600E и слияния мутаций BRAF/KIAA1549, во всех 110 случаях верифицированных опухолей и 2 случаях обнаружения внутримозговых патологических субстратов с микшированными

микроскопическими признаками глионейрональной опухоли и ФКД 26 типа. Молекулярно-генетическое тестирование операционного материала в группе сравнения не проводилось.

Операционный материал для молекулярно-генетического тестирования, был предоставлен единым блоком (en-block) в 11/112 (10 %) случаях, маркированными фрагментами коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного признака» в 17/112 (15 %), фрагментами (от 1 до 10) резецированной ткани разного размера в 84/112 (75 %) случаях.

В 68/112 (61 %) случаях результаты молекулярно-генетического тестирования были признаны информативными и подлежащими интерпретации, еще в 44/112 (39 %) случаях результаты молекулярно-генетического тестирования были признаны неинформативными из-за количества и качества операционного материала, предоставленного для исследования. При этом, информативность методов en-block и разработанной методики была равна 100 %, тогда как при заборе операционного материала фрагментами разного размера, информативность метода была равна 48 %, то есть информативными были только 40 из 84 образцов.

Такая же проблема существует и в мировой практике, о том, что постановка окончательного диагноза может быть затруднена из-за отсутствия стандартов забора материала, ошибок при интраоперационном заборе образцов, недостаточного количества или загрязнения материала, предоставляемого для патоморфологического исследования, упоминается в множестве публикаций [150, 159, 260, 277]. В исследовании Меликяна А.Г., с соавторами у 15 из 152 пациентов отсутствовал достоверный патоморфологический диагноз из-за недостаточного количества опухолевого материала или же его деформации за счет коагуляции [38].

У пациентов исследуемой группы, мутации IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеция не были выявлено ни в одном из 68 случаев (0 %), BRAF V600E, была обнаружена в 31/68 (46 %) случае, BRAF/KIAA1549, была обнаружена в 8 (12 %) случаях. Отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции, позволило во всех 68 случаях исключить более агрессивные опухоли, такие как диффузные IDH-мутантные глиомы, для которых эта мутация является специфическим призна-

ком [9]. Отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции и наличие в ткани опухоли мутаций BRAF V600E, BRAF/KIAA1549, позволило в 8/68 (12 %) случаях уточнить заключительных диагноз и в 31/68 (46 %) случае подтвердить патоморфологический диагноз в основной группе пациентов согласно рекомендациям классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года. Обнаружение мутации BRAF V600E в ткани опухоли, в 5 случаях проведения молекулярно-генетического тестирования, позволило уточнить патоморфологический диагноз. В 4 случаях обнаружение мутации BRAF V600E и отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеций, при диффузных глиомах низкой степени злокачественности без дальнейшего уточнения, вкупе с микроскопическими и иммуногистохимическими особенностями, позволили исключить агрессивную форму диффузной глиомы и классифицировать эти опухоли как диффузные глиомы детского типа (в 3 случаях ДГ с альтерацией пути MAPK и еще в 1 случае как ПНОНСЗМ). В 1 случае, отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции и обнаружение мутации BRAF V600E, вкупе с микроскопическими и иммуногистохимическими особенностями, позволило исключить диффузную глиому взрослого типа (олигодендроглиому) и классифицировать эту опухоль как диффузную глиому детского типа (ДГ с альтерацией пути MAPK). Наличие в диффузных глиомах с альтерацией пути MAPK мутации BRAF V600E считается определяющим фактором при постановке этого диагноза, вкупе с неопределенной степенью злокачественности [291]. Также и для ПНОНСЗМ, наличие этой мутации и тотальная экспрессия белка CD 34, позволяет дифференцировать ее среди других опухолей группы LEAT с которыми она схожа в некоторых микроскопических признаках [27, 236].

Обнаружение мутации BRAF/KIAA1549 в ткани опухоли, в 3 случаях проведения молекулярно-генетического тестирования, позволило уточнить патоморфологический диагноз. В 2 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 признаков, субстраты были классифицированы как

ганглиоглиомы с атипичным гистопатологическим фенотипом. Еще в 1 случае отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции в опухоли имевшей микроскопические признаки диффузной глиомы взрослого типа (олигодендроглиомы) и обнаружение мутации BRAF/KIAA1549 позволило склониться к заключительному диагнозу локальной внутримозговой формы диффузной лептоменингеальной опухоли и определить ее в группу глионейрональных опухолей. Эта мутация является определяющей при постановке диагноза ДЛГО в особо сложных случаях, когда у опухоли отсутствует лептоменингеальное распространение по нейроакси-су являющееся ее специфическим радиологическим признаком. Гетерогенный клеточный состав неотличим от других глионейрональных опухолей и некоторых агрессивных глиом, поэтому особенно важным представляется возможность проведения молекулярно-генетического тестирования [18, 99, 100].

Наиболее существенным достижением предложенного метода забора и интраоперационной маркировки в данной научной работе, является верификация новой патоморфологической единицы, классифицированной с помощью молекулярно-генетического тестирования как ганглиоглиома с атипичным гистопатологическим фенотипом. По результатам патоморфологического диагноза не представлялось возможным однозначно утверждать о неопластической или диспластической природе обнаруженной сущности. Именно обнаружение мутации BRAF/KIAA1549 в структуре патологических субстратов с микшированными микроскопическими признаками глионейрональной опухоли и ФКД 2б типа, позволило поставить окончательных диагноз и классифицировать его в рамках неоплазии. Случаи обнаружения в соседней с глионейрональной опухолью коре ФКД 2 типа, хоть и достаточно редкие, но все же описаны в литературе. На настоящий момент такая ассоциация трактуется как двойная патология [159]. При этом отмечается, что дисплазия залегает в соседствующей с опухолью коре. В случае обнаруженных субстратов хаотичное расположение неопластических и диспластических элементов без убедительной дифференцировки ранее не встречалось в доступных для анализа литературных источниках. Благодаря проведению забора материала по предложенной методике было проведено комплексное исследование

резецированной ткани, что могло быть недоступным при бессистемно проведенной биопсии.

Таким образом, предложенная методика является перспективной и дальнейшие изыскания с оптимизацией техники и отбора пациентов должны быть продолжены. Учитывая полученные результаты на относительно небольшой когорте пациентов, можно предполагать, что при расширении количества наблюдений получится достоверно подтвердить прямую зависимость достоверности диагноза от соблюдения стандартов при заборе материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией является одной из актуальных проблем детской эпилептологии. Существование новейших методов нейровизуализации, нейрофизиологического обследования и все возрастающая доступность молекулярно-генетических исследований, и одновременно, отсутствие системного мультимодального подхода к их применению явились основанием для проведения данной научной работы.

Изучение патоморфологического спектра опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией позволило установить, что они в 100 % случаев соответствуют новому разделу классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, который включает в себя глиомы, глионейрональные и нейрональные опухоли. Глиомы выявлены у 45/112 (40 %) пациентов, глионейрональные опухоли у 67/112 (60 %) пациентов. Наличие в подавляющем большинстве случаев 1 степени злокачественности (76 %), эпилептических приступов (88 %), локализации в височной доле (43 %), взаимодействия с корой (86 %) в сочетании со средним возрастом пациентов ($8,6 \pm 4,9$), не оставляет сомнений, что опухоли, выявленные в данном исследовании, соответствуют образованиям группы LEAT.

Проведенный анализ зависимости возникновения эпилепсии в основной группе пациентов от ряда факторов, показал, что наиболее значимыми факторами, влияющими на возникновение эпилепсии в наблюдаемой группе пациентов, являлись; локализация опухоли в височной доле ($p < 0.1$), глионейрональная природа опухоли ($p < 0.01$), взаимодействие с корой ($p < 0.001$) и наличие ассоциации с ФКД 3б типа ($p < 0.01$). Эти результаты более соответствуют одной из двух основных гипотез возникновения эпилепсии при опухолях – «эпилептоцентрической», что является серьёзным основанием выдвигать ее на ведущие позиции учитывая выборку пациентов в данной научной работе.

При анализе клинических проявлений, было установлено, что эпилептические приступы являются основным симптомом опухолей низкой степени злокачественности и встречаются в 91 % при глионейрональных опухолях и в 82 % при глиомах. Помимо этого эпилептические приступы в качестве единственного симптома отмечены в 55 % при глионейрональных опухолях и в 31% при глиомах, в качестве дебютного симптома в 87 % и 64 % случаях соответственно. При этом, существует явная предрасположенность к очаговым и общемозговым симптомам в сочетании с эпилепсией при глиомах 38 % и 36 % соответственно, тогда как при глионейрональных опухолях, чаще с эпилепсией ассоциировались ЗППР – 27 %. Также, стоит отметить, что в группе сравнения, эпилептические приступы чаще ассоциировались с ЗППР в 32 % случаев, что может говорить в пользу теории об общем происхождении глионейрональных опухолей и ФКД 2 типа, тогда как глиомы, несмотря на низкую степень злокачественности все-таки являются опухолями. Таким образом эти различия могут оказаться полезными при проведении дифференциального диагноза на дооперационном этапе.

Проведенный анализ ПСТ также очень важен, поскольку в отечественной литературе отсутствуют работы по изучению эффективности консервативной терапии при опухолях низкой степени злокачественности на сопоставимых выборках пациентов. Согласно результатам ретроспективного анализа, результатам 12 месячного дооперационного наблюдения приступы сохранялись у 91 % пациента основной группы и у 100 % пациентов в группе сравнения. При этом в лечении применялась как моно, так и комбинированная ПСТ. Выявленная в данной научной работе низкая эффективность консервативной терапии, показывает безальтернативность хирургического лечения эпилепсии обусловленной опухолью на настоящий момент, но отнюдь не бесперспективность разработки эффективных подходов к ПСТ с применением противосудорожных препаратов нового поколения.

Хирургическое лечение показало высокую эффективность в контроле над приступами, у 78 % пациентов основной группы и у 79 % пациентов группы сравнения удалось добиться полной свободы от приступов (Engel 1a) на протяжении

12 месяцев постоперационного наблюдения. Для достижения благоприятного исхода была проведена комплексная, междисциплинарная подготовка пациентов к хирургическому лечению с применением неинвазивных и инвазивных методов регистрации эпилептической активности, которая позволила выявить зону ответственную за эпилептогенез в 77/98 (79 %) случаях у пациентов основной группы и в 31/34 (91 %) случаях у пациентов группы сравнения. Благодаря этому удалось добиться тотальной резекции патологического очага в 54 % случаев в основной группе и в 59 % случаев в группе сравнения. При анализе зависимости благоприятного исхода хирургического лечения эпилепсии от ряда до и интраоперационных факторов, было выявлено, наиболее значимым фактором, влияющим на благоприятный исход хирургического лечения эпилепсии, являлась длительность течения эпилепсии ($r = 0,82$, $T_{кр} = 11$) – чем меньше длительность, тем выше вероятность благоприятного исхода. Также, было выявлено 2 фактора которые имеют меньшее влияние, но также заслуживают внимания: 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.

Таким образом, опираясь на данные литературы, подтверждается исключительная важность как можно более быстрой идентификации опухоли у пациентов с впервые возникшими приступами и проведение хирургического лечения в кратчайшие сроки для достижения благоприятного исхода и минимизации неврологических нарушений у пациентов детского возраста.

Предложенная в данной научной работе модификация протокола рутинной МРТ в режиме реального времени показала высокую эффективность в идентификации опухолей в особо сложных случаях дифференциального диагноза. Совмещение и анализ комбинации МР-методик бесконтрастной и контрастной МР-перфузий, МР-трактографии и импульсной последовательности (SWI/SWAN) проведенных во время проведения рутинной МРТ с КУ, позволило дополнительно выявить 22/31 (71 %) опухоли среди 65 патологических субстратов, трактованных в рамках ФКД 2 типа после первого этапа лучевой диагностики. Значитель-

ную роль в идентификации опухолевого процесса и дифференциальном диагнозе между опухолью и ФКД 2 типа, сыграла методика бесконтрастной и контрастной МР – перфузии. В 7/22 (32 %) аномально завышенная перфузия в структуре субстратов не оставляла сомнений в наличии неоплазии, в 11/22 (50 %) случаях нормальная перфузия вкупе с иными радиологическими симптомами также позволило заподозрить опухоль. Еще в 4/22 (18 %) случаях сниженная перфузия в структуре субстрата и выявленные кальцинаты с помощью импульсной последовательности SWI/SWAN, также позволили заподозрить опухоль, даже несмотря на классическую радиологическую картину ФКД 26 типа. Помимо этого, комбинация с изображениями МР-трактографии во всех 65 (100 %) случаях показала деформацию и отклонение трактов, что позволило исключить злокачественные опухоли в 7/7 (100 %) случаях аномально завышенной перфузии в структуре субстратов.

При анализе диагностической эффективности модификации протокола рутинной МРТ в режиме реального времени было доказано, что она обладает чувствительностью 71 % и специфичностью 94 % в идентификации опухолей у пациентов детского возраста, а диагностическая точность составляет 83 %, и с учетом доступности может стать альтернативой дорогостоящим методам визуализации.

Проведенный анализ изображений МРТ у пациентов основной группы, позволил выделить 3 визуализационных типа структурной архитектоники опухолей низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией: 1 тип – кистозно-солидный, 2 – тип узловой, 3 – тип диспластический. При 1 типе, который был обнаружен у 69/112 (62 %) пациентов, опухоль демонстрирует картину кистозно-солидного поражения с различными по размерам кистами и узловыми фрагментами опухолевой ткани. При 2 типе, который был обнаружен у 19/112 (17 %) пациентов, опухоль демонстрировала картину солидного (узлового) поражения локализованного в коре, на границе серого и белого вещества или в глубинных структурах полушарий. Узел может быть хорошо отграничен от нормальной ткани мозга либо представлять в виде утолщения коры. При 3 типе, который был обнаружен у 24/112 (21 %) пациентов, опухоль демонстрировала локальный или регионарный участок утолщения коры, сглаженность серо-белой демар-

кации и повышение сигнала в кортико-медуллярной зоне. Также, в 10/24 (42 %) был обнаружен «трансмантийный» признак, который показывает актуальность применения термина диспластический по отношению к данному типу опухоли. Проведенные ранее унификации радиологических признаков отдельных опухолей группы LEAT не давали целостного представления о всех гистопатологических единицах. Только в одном исследовании существует унификация радиологических критериев для большинства опухолей группы, но она основана на сопоставлении с наличием мутаций, и судя по всему не обладает достаточной специфичностью с учетом частоты встречаемости и гетерогенности обнаруживаемых мутаций.

Еще одним важным результатом анализа радиологических особенностей опухолей низкой степени злокачественности ассоциированных с долгосрочной эпилепсией, является обнаружение у пациентов основной группы «трансмантийного» признака в 17/112 (15 %), что ставит под сомнение высокая его высокую специфичность для ФКД 2б типа до настоящего времени продвигаемую в литературе. В том же ключе, следует рассматривать и «высокую» специфичность мультикистозного подтипа кистозно-солидного варианта архитектоники, который ранее в литературе ассоциировался только с ДНЭО. «Мультикистозный» подтип был выявлен у 20 пациентов основной группы, при этом только у 7 (35 %) из них были верифицированы ДНЭО.

Разработанная и апробированная в данной научной работе методика забора и интраоперационной маркировки образцов патологической ткани для гистологического исследования, также обладает высокой эффективностью. Тот факт, что отбор кандидатов для проведения методики проводился на основании радиологических критериев структурных поражений, обнаруженных у пациентов исследуемой группы, показывает высокую значимость междисциплинарного взаимодействия на всех этапах диагностики.

После проведения радиологического исследования был определен круг кандидатов из 31/146 (21 %) пациента общей группы, у которых были обнаружены патологические внутримозговые субстраты с наличием «трансмантийного» при-

знака. Забор материала по разработанной методике получилось провести в 29/146 (20 %) случаях, в остальных 117/146 (80 %) случаях забор материала проводился бессистемно. Целью методики являлось определение информативности методики при проведении комплексного изучения микроскопических особенностей в сочетании с проведением иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования образцов резецированной ткани.

Образцы для проведения комплексного исследования у пациентов основной группы были предоставлены единым блоком (en-block) в 11/112 (10 %) случаях, маркированными фрагментами коры, субкортикального белого вещества и «трансмантийного признака» в 17/112 (15 %), фрагментами (от 1 до 10) резецированной ткани разного размера в 84/112 (75 %) случаях.

В 68/112 (61 %) случаях результаты молекулярно-генетического тестирования были признаны информативными и подлежащими интерпретации, еще в 44/112 (39 %) случаях результаты молекулярно-генетического тестирования были признаны неинформативными из-за количества и качества операционного материала, предоставленного для исследования. При этом, информативность методов en-block и интраоперационной маркировки и забора была равна 100 %, тогда как при заборе операционного материала фрагментами разного размера, информативность метода была равна 48 %.

У пациентов исследуемой группы, мутации IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеция не были выявлены ни в одном из 68 случаев (0 %), BRAF V600E, была обнаружена в 31/68 (46 %) случаев, BRAF/KIAA1549, была обнаружена в 8 (12 %) случаях. Отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции, позволило во всех 68 случаях исключить более агрессивные опухоли, такие как диффузные IDH-мутантные глиомы, для которых эта мутация является специфическим признаком. Отсутствие мутаций IDH1/IDH2 и 1p/19q – коделеции и наличие в ткани опухоли мутаций BRAF V600E, BRAF/KIAA1549, позволило в 8/68 (12 %) случаях уточнить заключительных диагнозов и в 31/68 (46 %) случаев подтвердить патоморфологический диагноз в основной группе пациентов согласно рекомендациям классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года.

Наиболее существенным достижением предложенного метода забора и интраоперационной маркировки образцов для патоморфологического исследования в данной научной работе, является верификация новой патоморфологической единицы, классифицированной с помощью молекулярно-генетического тестирования как ганглиоглиома с атипичным гистопатологическим фенотипом. По результатам патоморфологического диагноза не представлялось возможным однозначно утверждать о неопластической или диспластической природе обнаруженной сущности. Именно обнаружение мутации BRAF/KIAA1549 позволило поставить окончательных диагноз и классифицировать его в рамках неоплазии. В случае обнаруженных субстратов хаотичное расположение неопластических и диспластических элементов без убедительной дифференцировки ранее не встречалось в доступных для анализа литературных источниках. Благодаря проведению забора материала по предложенной методике было проведено комплексное исследование резецированной ткани, что могло быть недоступным при бессистемном заборе.

Таким образом междисциплинарный, комплексный подход показывает высокую эффективность при диагностике опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией. Разработанные модификация протокола рутинной МРТ в режиме реального времени и методика забора и интраоперационной маркировки патологической ткани убедительно подтвердили их преимущество над применяемыми в общей практике методами визуализации и забора материала для патоморфологического исследования.

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 кортикальной 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. Основными факторами, влияющими на благоприятный исход хирургического лечения, являлись минимальная длительность течения эпилепсии ($r = 0,82$, $T_{кр} = 11$), тотальная резекция эпилептогенного очага ($r = 0,55$, $T_{кр} = 0,12$) и ранний возраст дебюта эпилепсии ($r = 0,53$, $T_{кр} = 11$).

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 семиотики 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 тестирования (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 нейрофизиологического исследования, МРТ картины, семиологии приступов и возможности тотального удаления патологического очага, следует обязательно проинформировать 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 в режиме реального времени при динамике.

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 коагуляции.

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

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

ЭЭГ – электроэнцефалография

ВЭМ – видео-электроэнцефалографический мониторинг

MPT BP – магнитно-резонансная томография с высоким разрешением

ILAE – International League Against Epilepsy (англ.) – международная лига по борьбе с эпилепсией

LEAT – Low-grade epilepsy-associated tumors (англ.) – опухоли низкой степени злокачественности ассоциированные с эпилепсией

FLAIR – fluid attenuation inversion recovery (англ.) – импульсная последовательность инверсия-восстановление 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. – DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-3-51-59.
2. Атипичные результаты МР-перфузии при диагностике опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией / Н. А. Медведева, В. С. Халилов, А. Н. Кисляков [и др.] // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 94–108. – DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-3-94-108.
3. Бабкина, А. В. Интраоперационная диагностика опухолей головного мозга: сравнительная характеристика цитологического и гистологического исследования глиом / А. В. Бабкина, О. И. Пацап // Лабораторная служба. – 2023. – № 12 (4). – С. 6–11. – DOI: 10.17116/labs2023120416.
4. Бадалян, Л. О. Детская неврология: учебное пособие / Л. О. Бадалян. – 6-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2021. – 608 с.
5. Верификация ганглиоглиомы ассоциированной с нейрональной гетеротопией у взрослого пациента без эпилепсии с применением мультимодального подхода к визуализации / В. С. Халилов, А. Н. Кисляков, А. А. Холин [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13, № 1. – С. 21–29. – DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-1-21-29.
6. Визуализация опухолей головного мозга: снова о стандартизированном МРТ-протоколе / Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин, А. И. Баталов [и др.] // Радиология – практика. – 2024. – № 1. – С. 66–84. – DOI: 10.52560/2713-0118-2024-1-66-84.
7. Визуализация эпилептогенных поражений мозга у детей / А. А. Алиханов, В. О. Генералов, А. А. Демушкина [и др.]. – М.: Видар, 2009. – 272 с.
8. Возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФЭТ у пациента с глиомой головного мозга (случай из практики и обзор литературы) / А. И. Пронин, М. Б. Долгушин,

А. С. Люосев [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 2. – С. 95–99. – DOI: 10.17116/oftalma201882295-99.

9. Глионейрональные опухоли, ассоциированные с эпилепсией / Д. Н. Копачев, Л. В. Шишкина, А. М. Шкатова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 4. – С. 127–134. – DOI: 10.17116/jnevro2022122041127.

10. 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. – DOI: 10.17116/jnevro202412405183.

11. Дифференциальный диагноз эпилептогенных супратенториальных опухолей головного мозга у детей / В. С. Халилов, А. А. Холин, Н. А. Медведева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 103–112.

12. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость, смертность) / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2010. – 256 с.

13. Калмыкова, Г. В. Особенности эпилепсии у детей с опухолями головного мозга / Г. В. Калмыкова, А. Ф. Неретина, Ж. Ю. Чефранова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № S1. – С. 54–59. – DOI: 10.14412/2074-2711-2015-1S-54-59.

14. Клинические проявления опухолей функционально значимых отделов коры головного мозга у детей / М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, Н. Е. Конопля [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2021. – № 1 (62). – С. 11–18.

15. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эпилепсии у детей / В. И. Гузева, Е. Д. Белоусова, В. А. Карлов [и др.] // Детская неврология: клинические рекомендации / под ред. В. И. Гузева. – М.: ООО «МК», 2014. – С. 265–327.

16. Котов, А. С. Фармакорезистентная эпилепсия: руководство для врачей / А. С. Котов, К. В. Фирсов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2022. – 160 с.
17. Лечение эпилепсии 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. Спецвыпуски. – 2016. – Т. 116, № 9–2. – С. 37–43. – DOI: 10.17116/jnevro20161169237-43.
18. 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. – DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-2-64-71.
19. Мацко, М. В. Нейроонкология, 2021. Краткий анализ новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы / М. В. Мацко, Е. Д. Мацко // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 88–100. – DOI: 10.21638/spbu11.2022.202.
20. Мухин, К. Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинко-электронейровизуализационные характеристики / К. Ю. Мухин // Русский журнал детской неврологии. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 8–24. – DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-8-24.
21. Нейрорадиологические и патоморфологические особенности опухолей, ассоциированных с эпилепсией / В. С. Халилов, А. А. Холин, А. Н. Кисляков [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – Т. 12, № 2. – С. 7–21. – DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-2-7-21.
22. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017) / Е. Д. Белоусова, Н. Н. Заваденко, А. А. Холин, А. А. Шарков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 7. – С. 99–106. – DOI: 10.17116/jnevro20171177199-106.

23. 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, № 3. – С. 31–47. – DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-23-39.

24. 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. – DOI: 10.17116/jnevro202012011190.

25. Очколяс, В. Н. Альтерация NMDA и AMPA рецепторов глутамата в патогенезе симптоматической эпилепсии при опухолях и сосудистых заболеваниях головного мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11, 14.01.18 / Очколяс Владислав Николаевич. – СПб., 2015. – 26 с.

26. Пизова, Н. В. Эпилепсия у детей: отдельные симптоматические (структурные) формы / Н. В. Пизова // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019. – № 3. – С. 104–111. – DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190623.

27. Полиморфная нейроэпиталиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста (PLNTY), новые радиологические особенности: клинический случай / В. С. Халилов, А. Н. Кисляков, Н. А. Медведева [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – Т. 13, № 3. – С. 88–96. – DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-3-88-96.

28. Предхирургическая диагностика у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией / А. А. Зуев, А. Л. Головтеев, Н. В. Педяш [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84, № 1. – С. 109–117. – DOI: 10.17116/neiro202084011109.

29. 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. – DOI: 10.17116/jnevro201711711184-90.

30. Протокол SISCOM в диагностике эпилепсии (первые данные) / О. Э. Карпов, О. Ю. Бронов, М. Н. Вахромеева [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 75–78. – DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.33.29.016.

31. Рекомендации Российской Противозэпилептической Лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии / Г. Н. Авакян, Д. В. Блинов, А. А. Алиханов [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 208–232. – DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.208-232.

32. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии российской противозэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ / сост. О. В. Беляев, Д. В. Самыгин // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 99–108.

33. Роль бесконтрастной МР-перфузии в идентификации потенциально эпилептогенных очагов у детей с фокальной эпилепсией / М. В. Полянская, А. А. Демускина, И. Г. Васильев [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 6–18. – DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.006-018.

34. Роль магнитно-резонансной визуализации в комплексном клинικο-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. – Т. 20, № 4. – С. 36–45.

35. Современные представления о патогенезе опухоль-ассоциированной эпилепсии / Н. В. Толстых, А. Ф. Гурчин, Н. Ю. Королева, И. Д. Столяров // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 13–25. – DOI: 10.17816/MAJ19213-25.

36. Современные стандарты МРТ-диагностики опухолевых поражений головного мозга / Н. Е. Захарова, И. Н. Пронин, А. И. Баталов [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84, № 3. – С. 102–112. – DOI: 10.17116/neiro202084031102.

37. 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. – DOI: 10.17116/jnevro202112106127.

38. Хирургическое лечение эпилепсии у детей с глioneйрональными опухолями головного мозга: морфология, МРТ-семиология и факторы, влияющие на исход / А. Г. Меликян, Л. В. Шишкина, П. А. Власов [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84, № 1. – С. 6–22. – DOI: 10.17116/neiro2020840116.

39. Хирургическое лечение эпилепсии, связанной с опухолями головного мозга у детей. Современное состояние проблемы / М. В. Талабаев, К. И. Венегас, С. Л. Куликова, А. Ю. Соловьева // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2020. – № 3-4/20. – С. 35–44.

40. Холин, А. А. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм злокачественных мигрирующих парциальных приступов младенчества / А. А. Холин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – Т. 4, № S1. – С. 48–53.

41. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors / I. Blumcke, E. Aronica, H. Urbach [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2014. – Vol. 128, № 1. – P. 39–54. – DOI: 10.1007/s00401-014-1288-9.

42. Accuracy of distinguishing between dysembryoplastic neuroepithelial tumors and other epileptogenic brain neoplasms with [^{11}C] methionine PET / S. Rheims, S. Rubi, S. Bouvard [et al.] // Neuro-Oncology. – 2014. – Vol. 16, № 10. – P. 1417–1426. – DOI: 10.1093/neuonc/nou022.

43. Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas / M. J. Dougherty, M. Santi, M. S. Brose [et al.] // Neurooncology. – 2010. – Vol. 12. – P. 621–630. – DOI: 10.1093/neuonc/noq007.

44. Advanced multiparametric magnetic resonance imaging of multinodular and vacuolating neuronal tumor / A. Lecler, V. Broquet, J. Bailleux [et al.] // European Journal of Neurology. – 2020. – Vol. 27, № 8. – P. 1561–1569. – DOI: 10.1111/ene.14264.

45. Altered Extracellular Matrix as an Alternative Risk Factor for Epileptogenicity in Brain Tumors / J. M. de Jong, D. W. M. Broekaart, A. Bongaarts [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 10. – Art. 2475. – DOI: 10.3390/biomedicines10102475.

46. An isomorphic subtype of long-term epilepsy-associated astrocytomas associated with benign prognosis / I. Blumcke, C. Luyken, H. Urbach [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2004. – Vol. 107. – P. 381–388. – DOI: 10.1007/s00401-004-0833-3.

47. Analysis of pilocytic astrocytoma by comparative genomic hybridization / D. Sanoudou, O. Tingby, M. A. Ferguson-Smith [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2000. – Vol. 82. – P. 1218–1222. – DOI: 10.1054/bjoc.1999.1066.

48. Angiocentric glioma: A case report and review of the literature / H. Wang, J. Zhu, P. Zhu, C. Luo // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2021. – Vol. 94. – P. 179–185. – DOI: 10.1016/j.jocn.2021.10.016.

49. Arterial spin labeling MRI: a step forward in noninvasive delineation of focal cortical dysplasia in children / T. Blauwblomme, N. Boddaert, N. Chemaly [et al.] // *Epilepsy Research*. – 2014. – Vol. 108, № 10. – P. 1932–1939. – DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.09.029.

50. Arterial Spin-Labeled Perfusion of Pediatric Brain Tumors / K. W. Yeom, L. A. Mitchell, R. M. Lober [et al.] // *American Journal of Neuroradiology* February. – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 395–401. – DOI: 10.3174/ajnr.A3670.

51. Assessment of language lateralization in epilepsy patients using the super-selective Wada test / K. Kakinuma, S. I. Osawa, K. Katsuse [et al.] // *Acta Neurochirurgica (Wien)*. – 2024. – Vol. 166, № 1. – Art. 77. – DOI: 10.1007/s00701-024-05957-8.

52. Astrocitoma y epilepsia. Caso clínico [Astrocytoma and epilepsy. Clinical case] / S. Moreno-Jiménez, K. A. Miranda-Fernández, M. García Gutiérrez [et al.] // *Cirugía y Cirujanos*. – 2017. – Vol. 85, № 5. – P. 419–423. – DOI: 10.1016/j.circir.2016.05.009. (Spanish)

53. Atlas of lesion locations and postsurgical seizure freedom in focal cortical dysplasia: A MELD study / K. Wagstyl, K. Whitaker, A. Raznahan [et al.] // *Epilepsia*. – 2022. – Vol. 63, № 1. – P. 61–74. – DOI: 10.1111/epi.17130.

54. Automated EEG source imaging: A retrospective, blinded clinical validation study / A. G. Baroumand, P. van Mierlo, G. Strobbe [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2018. – Vol. 129, № 11. – P. 2403–2410. – DOI: 10.1016/j.clinph.2018.09.015.
55. Baxendale, S. Beyond localization: the role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging / S. Baxendale, P. Thompson // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51, № 11. – P. 2225–2230. – DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02710.x.
56. Beaumont, A. The pathogenesis of tumour associated epilepsy / A. Beaumont, I. R. Whittle // *Acta Neurochirurgica (Wien)*. – 2000. – Vol. 142, № 1. – P. 1–15. – DOI: 10.1007/s007010050001.
57. Beghi, E. Epidemiologic aspects: lost in transition / E. Beghi, P. R. Camfield, C. S. Camfield // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55, № S3. – P. 3–7. – DOI: 10.1111/epi.12703.
58. Beimer, N. J. One center's experience with complications during the Wada test / N. J. Beimer, H. A. Buchtel, S. M. Glynn // *Epilepsia*. – 2015. – Vol. 56. – P. 110–113. – DOI: 10.1111/epi.13046.
59. Boarini, D. J. Postoperative prophylactic anticonvulsant therapy in cerebral gliomas / D. J. Boarini, D. W. Beck, J. C. VanGilder // *Neurosurgery*. – 1985. – Vol. 16, № 3. – P. 290–292. – DOI: 10.1227/00006123-198503000-00002.
60. BRAF somatic mutation contributes to intrinsic epileptogenicity in pediatric brain tumors / H. Y. Koh, S. H. Kim, J. Jang [et al.] // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24. – P. 1662–1668. – DOI: 10.1038/s41591-018-0172-x.
61. BRAF V600E mutation in neocortical posterior temporal epileptogenic gangliogliomas / M. Martinoni, G. Marucci, D. de Biase [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2015. – Vol. 22. – P. 1250–1253. – DOI: 10.1016/j.jocn.2015.02.016.
62. BRAF V600E mutation is a significant prognosticator of the tumour regrowth rate in brainstem gangliogliomas / X. Chen, C. Pan, P. Zhang [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2017. – Vol. 46. – P. 50–57. – DOI: 10.1016/j.jocn.2017.09.014.
63. BRAF V600E mutation is associated with mTOR signaling activation in glioneuronal tumors / A. S. Prabowo, A. M. Iyer, T. J. Veersema [et al.] // *Brain Pathology*. – 2014. – Vol. 24. – P. 52–66. – DOI: 10.1111/bpa.12081.

64. BRAF V600E mutations are frequent in dysembryoplastic neuroepithelial tumors and subependymal giant cell astrocytomas / D. Lee, Y. H. Cho, S. Y. Kang [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 111, № 3. – P. 359–364. – DOI: 10.1002/jso.23822.

65. BRAF(V600E) mutation is a negative prognosticator in pediatric ganglioglioma / S. Dahiya, D. H. Haydon, D. Alvarado [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2013. – Vol. 125. – P. 901–910. – DOI: 10.1007/s00401-013-1120-y.

66. BRAF/MEK double blockade in refractory anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma / D. Migliorini, D. Aguiar, M. I. Vargas [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88. – P. 1291–1293. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000003767.

67. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery / J. S. Duncan, G. P. Winston, M. J. Koepp [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2016. – Vol. 15, № 4. – P. 420–433. – DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00383-X.

68. Brain tumors in children with refractory seizures—a long-term follow-up study after epilepsy surgery / C. Wessling, S. Bartels, R. Sassen [et al.] // *Child's Nervous System*. – 2015. – Vol. 31. – P. 1471–1477. – DOI: 10.1007/s00381-015-2825-0.

69. Brogna, C. Brain tumors and epilepsy / C. Brogna, S. Gil Robles, H. Duffau // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2008. – Vol. 8. – P. 941–955. – DOI: 10.1586/14737175.8.6.941.

70. Central nervous system tumours: WHO Classification of Tumours / WHO Classification of Tumours Editorial Board. – 5th ed. – Lyon: World Health Organization, 2021. – 584 p.

71. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination / J. A. French, P. D. Williamson, V. M. Thadani [et al.] // *Annals of Neurology*. – 1993. – Vol. 34. – P. 774–780. DOI: 10.1002/ana.410340604.

72. Chassoux, F. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: where are we now? / F. Chassoux, C. Daumas-Duport // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № S9. – P. 129–134. – DOI: 10.1111/epi.12457.

73. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014 / E. Ward, C. DeSantis, A. Robbins [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2014. – Vol. 64, № 2. – P. 83–103 – DOI: 10.3322/caac.21219.

74. Chronic intractable epilepsy as the only symptom of primary brain tumor / H. H. Morris, M. L. Estes, R. Gilmore [et al.] // *Epilepsia*. – 1993. – Vol. 34, № 6. – P. 1038–1043. – DOI: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02131.x.

75. Clinical and molecular characteristics of malignant transformation of low-grade glioma in children / A. Broniscer, S. J. Baker, A. N. West [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – P. 682–689. – DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8213.

76. Clinical characteristics and surgical outcomes of low-grade epilepsy-associated brain tumors / S. Kuang, S. Zhang, Z. Cui [et al.] // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. – 2024. – Vol. 17. – Art. 17562864241237851. – DOI: 10.1177/17562864241237851.

77. Clinical characteristics of brain tumor-related epilepsy and factors influencing the identification of epilepsy-associated tumors / X. Zhang, L. Zheng, J. Duan [et al.] // *Acta Epileptologica*. – 2020. – Vol. 2, № 1. – Art. 25. – DOI: 10.1186/s42494-020-00034-w.

78. Clinical characteristics, treatment and prognosis of angiocentric glioma / G. Han, J. Zhang, Y. Ma [et al.] // *Oncology Letters*. – 2020. – Vol. 20. – P. 1641–1648. – DOI: 10.3892/ol.2020.11723.

79. Clinical management of diffuse low-grade gliomas / G. Lombardi, V. Barresi, A. Castellano [et al.] // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12. – Art. 3008. – DOI: 10.3390/cancers12103008.

80. Clinicopathological and molecular analysis of multinodular and vacuolating neuronal tumors of the cerebrum / E. Choi, S. I. Kim, J. K. Won [et al.] // *Human Pathology*. – 2019. – Vol. 86. – P. 203–212. – DOI: 10.1016/j.humpath.2018.11.028.

81. Cognitive features and surgical outcome of patients with long-term epilepsy-associated tumors (LEATs) within the temporal lobe / V. L. Vogt, J. A. Witt, D. Delev

[et al.] // *Epilepsy & Behavior*. – 2018. – Vol. 88. – P. 25–32. – DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.08.028.

82. Collins, K. L. Pediatric Low-Grade Gliomas / K. L. Collins, I. F. Pollack // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, № 5. – Art. 1152. – DOI: 10.3390/cancers12051152.

83. Collins, V. P. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers / V. P. Collins, D. T. W. Jones, C. Giannini // *Acta Neuropathologica*. – 2015. – Vol. 129, № 6. – P. 775–788. – DOI: 10.1007/s00401-015-1410-7.

84. Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. / A. Korshunov, J. Meyer, D. Capper [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2009. – Vol. 118, № 3. – P. 401–405. – DOI: 10.1007/s00401-009-0550-z.

85. Commission for Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsy surgery of «low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors»: A retrospective nationwide Italian study / M. Giulioni, G. Marucci, V. Pelliccia [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58, № 11. – P. 1832–1841. – DOI: 10.1111/epi.13866.

86. Comparative analysis of monotherapy versus duotherapy antiseizure drug management for postoperative seizure control in patients undergoing an awake craniotomy / C. I. Eseonu, F. Eguia, O. Garcia [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2018. – Vol. 128, № 6. – P. 1661–1667. – DOI: 10.3171/2017.1.JNS162913.

87. Comprehensive analysis of diverse low-grade neuroepithelial tumors with FGFR1 alterations reveals a distinct molecular signature of rosette-forming glioneuronal tumor / C. G. Lucas, R. Gupta, P. Doo [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – Art. 151. – DOI: 10.1186/s40478-020-01027-z.

88. Comprehensive molecular characterisation of epilepsy associated glioneuronal tumours / T. J. Stone, A. Keeley, A. Virasami [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2018. – Vol. 135, № 1. – P. 115–129. – DOI: 10.1007/s00401-017-1773-z.

89. Concordance between fMRI and Wada test for memory lateralization in temporal lobe epilepsy: a meta-analysis and systematic review / A. Massot-Tarrús, K. P. White, S. R. Mousavi [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. – 2020. – Vol. 107. – P. 1–8. – DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107065.

90. Connectivity-based parcellation of normal and anatomically distorted human cerebral cortex / S. Doyen, P. Nicholas, A. Poologaindran [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2022. – Vol. 43, № 4. – Art. 25728. – DOI: 10.1002/hbm.25728.

91. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials / B. Ellingson, M. Bendszus, J. Boxerman [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. 1188–1198. – DOI: 10.1093/neuonc/nov095.

92. Cowie, C. J. A. Peritumoral epilepsy: relating form and function for surgical success / C. J. A. Cowie, M. O. Cunningham // *Epilepsy and Behavior*. – 2014. – Vol. 38. – P. 53–61. – DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.05.009.

93. Dadario, N. Standardizing connectome-based brain tumor surgery through a network-based surgical nomenclature / N. Dadario, M. Ivan, M. Sughrue // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2023. – Vol. 161. – P. 657–659. – DOI: 10.1007/s11060-023-04249-y.

94. De Groot, J. F. High-grade gliomas / J. F. de Groot // *Continuum (Minneapolis, Minn)*. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 332–344. – DOI: 10.1212/01.CON.0000464173.58262.d9.

95. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques / P. Jayakar, J. Gotman, A. S. Harvey [et al.] // *Epilepsia*. – 2016. – Vol. 57, № 11. – P. 1735–1747. – DOI: 10.1111/epi.13515.

96. Dietrich, J. Antiepileptic drug therapy in brain tumor patients: a complex relationship / J. Dietrich // *Neuro-Oncology Practice*. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 83–84. – DOI: 10.1093/nop/npac010.

97. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping / F. Schweser, A. Deistung, B. W. Lehr, J. R. Reichenbach // *Medical Physics*. – 2010. – Vol. 37, № 10. – P. 5165–5178. – DOI: 10.1118/1.3481505.

98. Diffuse form of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: the histological and immunohistochemical features of a distinct entity showing transition to dysembryoplastic neuroepithelial tumour and ganglioglioma / I. Bodi, R. Selway, P. Bannister [et al.] // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2012. – Vol. 38, № 5. – P. 411–425. – DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01225.x.

99. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor in a Chinese adult: A novel case report and review of literature / H. Xu, F. Chen, H. Zhu [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. – 2020. – Vol. 120, № 2. – P. 247–256. – DOI: 10.1007/s13760-019-01262-9.

100. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor: A double misnomer? A report of two cases / R. Appay, M. Pages, C. Colin [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2020. – Vol. 8. – Art. 95. – DOI: 10.1186/s40478-020-00978-7.

101. Diffusion Tensor Tractography in the Presurgical Assessment of Cerebral Gliomas / Z. Farshidfar, F. Faeghi, M. Mohseni [et al.] // *Neuroradiology Journal*. – 2014. – Vol. 27, № 1. – P. 75–84. – DOI: 10.15274/NRJ-2014-10008.

102. Does valproic acid or levetiracetam improve survival in glioblastoma? A pooled analysis of prospective clinical trials in newly diagnosed glioblastoma / C. Happold, T. Gorlia, O. Chinot [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34, № 7. – P. 731–739. – DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6563.

103. Drosten, M. Targeting the MAPK pathway in KRAS-driven tumors / M. Drosten, M. Barbacid // *Cancer Cell*. – 2020. – Vol. 37. – P. 543–550. – DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.013.

104. Duffau, H. Diffuse low-grade glioma, oncological outcome and quality of life: A surgical perspective / H. Duffau // *Current Opinion in Oncology*. – 2018. – Vol. 30. – P. 383–389. – DOI: 10.1097/cco.0000000000000483.

105. Duffau, H. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach / H. Duffau, L. Taillandier // *Neurooncology*. – 2015. – Vol. 17. – P. 332–342. – DOI: 10.1093/neuonc/nou153.

106. Dumont-Driscoll, M. C. Foreword: too little, too late, too much, too long, just right? Reinforcing the importance of a thorough history and physical exam for correct diagnosis and ongoing patient management / M. C. Dumont-Driscoll // *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. – 2015. – Vol. 45, № 1. – P. 1–2. – DOI: 10.1016/j.cppeds.2014.12.003.

107. Duplication of 7q34 is specific to juvenile pilocytic astrocytomas and a hallmark of cerebellar and optic pathway tumours / K. Jacob, S. Albrecht, C. Sollier

[et al.] // British Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 101, № 4. – P. 722–733. – DOI: 10.1038/sj.bjc.6605179.

108. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor with atypical presentation: MRI and diffusion tensor characteristics / K. Paudel, S. Borofsky, R. V. Jones, L. M. Levy // Journal of Radiology Case Reports. – 2013. – Vol. 7, № 11. – P. 7–14. – DOI: 10.3941/jrcr.v7i11.1559.

109. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: A surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Report of thirty-nine cases / C. Daumas-Duport, B. W. Scheithauer, J. P. Chodkiewicz [et al.] // Neurosurgery. – 1988. – Vol. 23, № 5. – P. 545–556. – DOI: 10.1227/00006123-198811000-00002.

110. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: epileptogenicity related to histologic subtypes / F. Chassoux, E. Landré, C. Mellerio [et al.] // Clinical Neurophysiology. – 2013. – Vol. 124, № 6. – P. 1068–1078. – DOI: 10.1016/j.clinph.2012.11.015.

111. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms – a study of 40 cases / C. Daumas-Duport, P. Varlet, S. Bacha [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 1999. – Vol. 41, № 3. – P. 267–280. – DOI: 10.1023/a:1006193018140.

112. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors: What You Need to Know / S. Luzzi, A. Elia, M. Del Maestro [et al.] // World Neurosurgery. – 2019. – Vol. 127. – P. 255–265. – DOI: 10.1016/j.wneu.2019.04.056.

113. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: CT, MR findings and imaging follow-up: a study of 53 cases / R. Stanescu Cosson, P. Varlet, F. Beuvon [et al.] // Neuroradiology Journal. – 2001. – Vol. 28, № 4. – P. 230–240.

114. Early Epilepsy Surgery in Benign Cerebral Tumors: Avoid Your 'Low-Grade' Becoming a 'Long-Term' Epilepsy-Associated Tumor / C. Mann, N. Conradi, E. Neuhaus [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 19. – Art. 5892. – DOI: 10.3390/jcm11195892.

115. EEG source imaging of epileptic activity at seizure onset / C. C. Kuo, D. M. Tucker, P. Luu [et al.] // Epilepsy Research. – 2018. – Vol. 146. – P. 160–171. – DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.07.006.

116. EEG source localization: Sensor density and head surface coverage / J. Song, C. Davey, C. Poulsen [et al.] // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2015. – Vol. 256. – P. 9–21. – DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.08.015.
117. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme / M. Kerkhof, J. C. Dielemans, M. S. van Breemen [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2013. – Vol. 15, № 7. – P. 961–967. – DOI: 10.1093/neuonc/not057.
118. Efficacy and safety of Levetiracetam vs. other antiepileptic drugs in Hispanic patients with glioblastoma / A. F. Cardona, L. Rojas, B. Wills [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2018. – Vol. 136, № 2. – P. 363–371. – DOI: 10.1007/s11060-017-2660-0.
119. Efficacy of antiepileptic drugs in glioma patients with epilepsy: a systematic review / M. E. de Bruin, P. B. van der Meer, L. Dirven [et al.] // *Neuro-Oncology Practice*. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 501–517. – DOI: 10.1093/nop/npab030.
120. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures / M. S. van Breemen, R. M. Rijsman, M. J. Taphoorn [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2009. – Vol. 256, № 9. – P. 1519–1526. – DOI: 10.1007/s00415-009-5156-9.
121. Ehrstedt, C. Glioneuronal tumours in childhood. Clinical picture, long-term outcome and possible new treatments. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine / C. Ehrstedt. – Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 2019. – 66 p.
122. Engel Jr., J. V. N. P. Outcome with respect to epileptic seizures / J. V. N. P. Engel Jr. // *Surgical treatment of the epilepsies*. – 2nd ed. – New York: Raven Press Ltd., 1993. – P. 609–621.
123. Epilepsy and EEG Abnormalities in Children with Autism Spectrum Disorders / V. Sharma, A. G. Saini, P. Malhi, P. Singhi // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 89, № 10. – P. 975–982. – DOI: 10.1007/s12098-021-03928-w.
124. Epilepsy associated with supratentorial brain tumors under 3 years of life / G. Roberto, C. Alessandro, F. Francesca [et al.] // *Epilepsy Research*. – 2009. – Vol. 87, № 2–3. – P. 184–189. – DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2009.08.012.

125. Epilepsy biomarkers / J. Engel Jr., A. Pitkänen, J. A. Loeb [et al.] // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № S4. – P. 61–9. – DOI: 10.1111/epi.12299.

126. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anti-convulsant therapy / T. S. Armstrong, R. Grant, M. R. Gilbert [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 18, № 6. – P. 779–789. – DOI: 10.1093/neuonc/nov269.

127. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment / M. de Groot, J. C. Reijneveld, E. Aronica [et al.] // *Brain*. – 2012. – Vol. 135 (Pt. 4). – P. 1002–1016. – DOI: 10.1093/brain/awr310.

128. Epilepsy surgery for children with low-grade epilepsy-associated tumors: Factors associated with seizure recurrence and cognitive function / A. Ko, S. H. Kim, S. H. Kim [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2019. – Vol. 91. – P. 50–56. – DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.10.008.

129. Epilepsy surgery for low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumor of temporal lobe: a single-institution experience of 61 patients / Z. Zheng, H. Jiang, H. Wu [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2022. – Vol. 43, № 5. – P. 3333–3341. – DOI: 10.1007/s10072-021-05703-3.

130. Epilepsy surgery of focal cortical dysplasia-associated tumors / M. Cossu, D. Fuschillo, M. Bramerio [et al.] // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № 9. – P. 115–122. – DOI: 10.1111/epi.12455.

131. Epilepsy surgery related to pediatric brain tumors: Miami Children's Hospital experience / A. Fallah, A. G. Weil, S. Sur [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 675–680. – DOI: 10.3171/2015.4.PEDS14476.

132. Epilepsy-related brain tumors / Ö. Ertürk Çetin, C. İşler, M. Uzan, Ç. Özkara // *Seizure*. – 2017. – Vol. 44. – P. 93–97. – DOI: 10.1016/j.seizure.2016.12.012.

133. ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Stupp, M. Brada, M. J. van den Bent [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25, № S3. – P. 93–101. – DOI: 10.1093/annonc/mdu050.

134. European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Malignant Glioma. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and

glioblastoma / M. Weller, M. van den Bent, K. Hopkins [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15, № 9. – P. 395–403. – DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7.

135. European trends in epilepsy surgery / M. O. Baud, T. Perneger, A. Racz [et al.] // *Neurology*. – 2018. – Vol. 91, № 2. – P. 96–106. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000005776.

136. Evaluation of focal cortical dysplasia and mixed neuronal and glial tumors in pediatric epilepsy patients using 18F-FDG and 11C-methionine pet / J. H. Phi, J. C. Paeng, H.S. Lee [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2010. – Vol. 51, № 5. – P. 728–734. – DOI: 10.2967/jnumed.109.070920.

137. Evidence for a clinically distinct new subtype of grade II astrocytomas in patients with long-term epilepsy / J. Schramm, C. Luyken, H. Urbach [et al.] // *Neurosurgery*. – 2004. – Vol. 55. – P. 340–347. – DOI: 10.1227/01.NEU.0000129546.38675.1B.

138. Experience of low dose perampanel to add-on in glioma patients with levetiracetam-uncontrollable epilepsy / M. Chonan, R. Saito, M. Kanamori [et al.] // *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)*. – 2020. – Vol. 60, № 1. – P. 37–44. – DOI: 10.2176/nmc.oa.2018-0245.

139. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain-tumors and in the perilesional epileptic cortex / E. Aronica, J. A. Gorter, G. H. Jansen [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2001. – Vol. 101, № 5. – P. 449–459. – DOI: 10.1007/s004010000305.

140. Expression of neurodegenerative disease-related proteins and caspase-3 in glioneuronal tumours / A. S. Prabowo, A. M. Iyer, T. J. Veersema [et al.] // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2015. – Vol. 41. – P. 1–15. – DOI: 10.1111/nan.12143.

141. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors / D. J. Englot, M. S. Berger, N. M. Barbaro, E. F. Chang // *Epilepsia*. – 2012. – Vol. 53. – P. 51–57. – DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03269.x.

142. Fernández, I. S. Seizures caused by brain tumors in children / I. S. Fernández, T. Loddenkemper // *Seizures*. – 2017. – Vol. 44. – P. 98–107. – DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.028.

143. Fountas, K. *Epilepsy Surgery and Intrinsic Brain Tumor Surgery: A Practical Atlas* / K. Fountas, Z. Eftychia, E. Z. Kapsalaki. – Biopolis: Springer, 2017. – 321 p.
144. Frequent loss of chromosome 9, homozygous CDKN2A/p14(ARF)/CDKN2B deletion and low TSC1 mRNA expression in pleomorphic xanthoastrocytomas / R. G. Weber, A. Hoischen, M. Ehrler [et al.] // *Oncogene*. – 2007. – Vol. 26. – P. 1088–1097. – DOI: 10.1038/sj.onc.1209851.
145. Functional characterization of a BRAF insertion mutant associated with pilocytic astrocytoma / A. E. Eisenhardt, H. Olbrich, M. Roring [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 129, № 9. – P. 2297–2203. – DOI: 10.1002/ijc.25893.
146. Ganglioglioma mimicking transmantle focal cortical dysplasia in a two-year old child with intractable epilepsy / H. Holthausen, P. Winkler, T. Pieper [et al.] // *Aktuelle Neurologie*. – 2006. – Vol. 33, № S1. – P. 1446. – DOI: 10.1055/s-2006-953490.
147. Ganglioglioma with adverse clinical outcome and atypical histopathological features were defined by alterations in PTPN11/KRAS/NF1 and other RAS-/MAP-Kinase pathway genes / L. Hoffmann, R. Coras, K. Kobow [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2023. – Vol. 145, № 6. – P. 815–827. – DOI: 10.1007/s00401-023-02561-5.
148. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology / I. Qaddoumi, W. Orisme, J. Wen [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2016. – Vol. 131, № 6. – P. 833–845. – DOI: 10.1007/s00401-016-1539-z.
149. Geng, H. Development and validation of a nomogram for the early prediction of drug resistance in children with epilepsy / H. Geng, X. Chen // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – Art. 905177. – DOI: 10.3389/fped.2022.905177.
150. Genotype-relevant neuroimaging features in low-grade epilepsy-associated tumors / K. Iijima, H. Fujii, F. Suzuki [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2024. – Vol. 15. – Art. 1419104. – DOI: 10.3389/fneur.2024.1419104.
151. Germline and somatic FGFR1 abnormalities in dysembryoplastic neuroepithelial tumors / B. Rivera, T. Gayden, J. Carrot-Zhang [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2016. – Vol. 131, № 6. – P. 847–863. – DOI: 10.1007/s00401-016-1549-x.

152. Gerweck, L. E. Cellular pH gradient in tumour versus normal tissue-potential exploitation for the treatment of cancer / L. E. Gerweck, K. Seetharaman // *Cancer Research*. – 1996. – Vol. 56, № 6. – P. 1194–1198.
153. Getting the best outcomes from epilepsy surgery / V. N. Vakharia, J. S. Duncan, J.-A. Witt [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2018. – Vol. 83, № 4. – P. 676–690. – DOI: 10.1002/ana.25205.
154. Glioma Grading and Determination of IDH Mutation Status and ATRX loss by DCE and ASL Perfusion / C. Brendle, J. M. Hempel, J. Schittenhelm [et al.] // *Clinical Neuroradiology*. – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 421–428. – DOI: 10.1007/s00062-017-0590-z.
155. Grading of CNS Neoplasms Using Continuous Arterial Spin Labeled Perfusion MR Imaging at 3 Tesla / R. L. Wolf, J. Wang, S. Wang [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2005. – Vol. 22. – P. 475–482. – DOI: 10.1002/jmri.20415.
156. Hauff, N. S. Seizure Management and Prophylaxis Considerations in Patients with Brain Tumors / N. S. Hauff, A. Storstein // *Current Oncology Reports*. – 2023. – Vol. 25. – P. 787–792. – DOI: 10.1007/s11912-023-01410-8.
157. Helmstaedter, C. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues / C. Helmstaedter, J. A. Witt // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2012. – Vol. 107. – P. 437–459. – DOI: 10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7.
158. Hermann, B. Paradigm Shifts in the Neuropsychology of Epilepsy / B. Hermann, D. W. Loring, S. Wilson // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2017. – Vol. 23, № 9–10. – P. 791–805. – DOI: 10.1017/S1355617717000650.
159. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery / I. Blumcke, R. Spreafico, G. Haaker [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – P. 1648–1656. – DOI: 10.1056/NEJMoal703784.
160. Huberfeld, G. Seizures and gliomas – towards a single therapeutic approach / G. Huberfeld, C. J. Vecht // *Nature Reviews Neurology*. – 2016. – Vol. 12. – P. 204–216. – DOI: 10.1038/nrneurol.2016.26.

161. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R. S. Fischer, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // *Epilepsia*. – 2014. – Vol. 55, № 4. – P. 475–482. – DOI: 10.1111/epi.12550.

162. Importancia de la privacion de sueño como mecanismo activador de paroxismos epileptiformes intercriticos [The importance of sleep deprivation as a mechanism for activating interictal epileptiform paroxysms] / P. Navas, L. Rodríguez-Santos, E. Bauzano-Poley [et al.] // *Revue neurologique*. – 2016. – Vol. 62, № 7. – P. 289–295. (Spanish)

163. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: A nationwide cohort study / K. M. Aaberg, N. Gunnes, I. J. Bakken [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139, № 5. – Art. e20163908. – DOI: 10.1542/peds.2016-3908.

164. Incidence, risk factors, and longitudinal outcome of seizures in long-term survivors of pediatric brain tumors / N. J. Ullrich, S. L. Pomeroy, K. Kapur [et al.] // *Epilepsia*. – 2015. – Vol. 56, № 10. – P. 1599–1604 – DOI: 10.1111/epi.13112.

165. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults / S. Baxendale, S. J. Wilson, G. A. Baker [et al.] // *Epileptic Disorders*. – 2019. – Vol. 21, № 3. – P. 221–234. – DOI: 10.1684/epd.2019.1065.

166. Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Executive summary of the report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017-2021 / S. Baxendale, S. J. Wilson, G. A. Baker [et al.] // *Epilepsia*. – 2019. – Vol. 60, № 9. – P. 1794–1796. – DOI: 10.1111/epi.16309.

167. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types / R. S. Fisher, J. H. Cross, C. D'Souza [et al.] // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 531–542. – DOI: 10.1111/epi.13671.

168. Interictal magnetoencephalography and the irritative zone in the electrocorticogram / Z. Agirre-Arrizubieta, G. J. Huiskamp, C. H. Ferrier [et al.] // *Brain*. – 2009. – Vol. 132 (Pt. 11). – P. 3060–3071. – DOI: 10.1093/brain/awp137.

169. Interim results of adaptive functioning and neurodevelopment in BUTTERFLY – An observational study of children and adolescents with Dravet syndrome /

J. Sullivan, E. Wirrell, K. G. Knupp [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. – 2022. – Vol. 137 (Pt. A). – Art. 108955. – DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108955.

170. Isomorphic diffuse glioma is a morphologically and molecularly distinct tumor entity with recurrent gene fusions of MYBL1 or MYB and a benign disease course / A. K. Wefers, D. Stichel, D. Schrimpf [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2020. – Vol. 139, № 1. – P. 193–209. – DOI: 10.1007/s00401-019-02078-w.

171. Italian cancer figures, report 2012: cancer in children and adolescents / AIRTUM Working Group, CCM, AIEOP Working Group // *Epidemiologia & Prevenzione*. – 2013. – Vol. 37, № 1 S1. – P. 1–225.

172. Janmohamed, M. Pharmacoresistance – Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment / M. Janmohamed, M. J. Brodie, P. Kwan // *Neuropharmacology*. – 2020. – Vol. 168. – Art. 107790. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107790.

173. Japp, A. Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors / A. Japp, G. H. Gielen, A. J. Becker // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № S9. – P. 5–11. – DOI: 10.1111/epi.12436.

174. Kerrigan, S. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours / S. Kerrigan, R. Grant // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – Vol. 2011, № 8. – Art. CD008586. – DOI: 10.1002/14651858.CD008586.pub2.

175. Landscape of chromosomal copy number aberrations in gangliogliomas and dysembryoplastic neuroepithelial tumours / A. S. Prabowo, H. F. van Thuijl, I. Scheinin [et al.] // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 743–755. – DOI: 10.1111/nan.12235.

176. Large-scale brain networks and intra-axial tumor surgery: a narrative review of functional mapping techniques, critical needs, and scientific opportunities / T. F. Boerger, P. Pahapill, A. M. Butts [et al.] // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2023. – Vol. 17. – Art. 1170419. – DOI: 10.3389/fnhum.2023.1170419.

177. Lavoie, H. Regulation of RAF protein kinases in ERK signaling / H. Lavoie, M. Therrien // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 281–298. – DOI: 10.1038/nrm3979.

178. Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study / A. O. Rossetti, S. Jeckelmann, J. Novy [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 584–588. – DOI: 10.1093/neuonc/not170.

179. Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life / M. Maschio, L. Dinapoli, F. Sperati [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2011. – Vol. 104, № 1. – P. 205–214. – DOI: 10.1007/s11060-010-0460-x.

180. Lim, Y. J. Medical Treatment of Pediatric Low-Grade Glioma / Y. J. Lim // *Brain Tumor Research and Treatment*. – 2022. – Vol. 10, № 4. – P. 221–225. – DOI: 10.14791/btrt.2022.0039.

181. Long-term drug-resistant temporal lobe epilepsy associated with a mixed ganglioglioma and dysembryoplastic neuroepithelial tumor in an elderly patient / O. E. M. G. Schijns, J. Beckervordersandforth, L. Wagner, G. Hoogland // *Surgical Neurology International*. – 2016. – Vol. 7, № S9. – P. 243–246. – DOI: 10.4103/2152-7806.179583.

182. Long-term surgical outcomes of temporal lobe epilepsy associated with low-grade brain tumors / J. H. Phi, S. K. Kim, B. K. Cho [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, № 24. – P. 5771–5779. – DOI: 10.1002/cncr.24666.

183. Loss of NF1 alleles distinguish sporadic from NF1-associated pilocytic astrocytomas / L. Kluwe, C. Hagel, M. Tatagiba [et al.] // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2001. – Vol. 60, № 9. – P. 917–920. – DOI: 10.1093/jnen/60.9.917.

184. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors: Tumor spectrum and diagnosis based on genetic alterations / M. Xie, X. Wang, Z. Duan, G. Luan // *Frontiers in Neuroscience*. – 2023. – Vol. 16. – Art. 1071314. – DOI: 10.3389/fnins.2022.1071314.

185. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours – the 2016 WHO classification / I. Blümcke, E. Aronica, A. Becker [et al.] // *Nature Reviews Neurology*.

– 2016. – Vol. 12, № 12. – P. 732–740. – DOI: 10.1038/nrneurol.2016.173 scihub.se/10.1038/nrneurol.2016.173.

186. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours with a prominent oligodendroglioma-like component: The diagnostic challenges / A. Métais, R. Appay, M. Pagès [et al.] // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2022. – Vol. 48, № 2. – Art. e12769. – DOI: 10.1111/nan.12769.

187. Low-grade epilepsy-associated tumour management with or without pre-surgical evaluation: A multicentre, retrospective, observational study of postsurgical epilepsy outcome / A. J. Ristić, I. Mindruta, P. Dimova [et al.] // *Epileptic Disorders*. – 2020. – Vol. 22. – P. 555–562. – DOI: 10.1684/epd.2020.1195.

188. Low-grade glioneuronal tumors with FGFR2 fusion resolve into a single epigenetic group corresponding to ‘Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young’ / R. Gupta, C. G. Lucas, J. Wu [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2021. – Vol. 142. – P. 595–599. – DOI: 10.1007/s00401-021-02352-w.

189. MacLean, M. A. Focal Cortical Dysplasia Type IIIb with Oligodendroglioma in a Seizure-Free Patient / M. A. MacLean, A. S. Easton, G. E. Pickett // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 360–362. – DOI: 10.1017/cjn.2017.295.

190. Management of epilepsy in brain tumors / M. Maschio, U. Aguglia, G. Avanzini [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2019. – Vol. 40. – P. 2217–2234. – DOI: 10.1007/s10072-019-04025-9.

191. Manifestations of pilocytic astrocytoma: a pictorial review / D. Chourmouzi, E. Papadopoulou, M. Konstantinidis [et al.] // *Insights Imaging*. – 2014. – Vol. 5. – P. 387–402. – DOI: 10.1007/s13244-014-0328-2.

192. Marburger, T. Angiocentric glioma. A clinicopathologic review of 5 tumors with identification of associated cortical dysplasia / T. Marburger, R. Prayson // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2011. – Vol. 135, № 8. – P. 1037–1041. – DOI: 10.5858/2010-0668-OAR.

193. Marko, N. F. The molecular biology of WHO grade I astrocytomas / N. F. Marko, R. J. Weil // *Neuro-Oncology*. – 2012. – Vol. 14, № 12. – P. 1424–1431. – DOI: 10.1093/neuonc/nos257.
194. Massot-Tarrús, A. Comparing the intracarotid amobarbital test and functional MRI for the presurgical evaluation of language in epilepsy / A. Massot-Tarrús, S. R. Mousavi, S. M. Mirsattari // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2017. – Vol. 17. – P. 1–15. – DOI: 10.1007/s11910-017-0763-9.
195. Massot-Tarrús, A. Roles of fMRI and Wada tests in the presurgical evaluation of language functions in temporal lobe epilepsy / A. Massot-Tarrús, S. M. Mirsattari // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 884730. – DOI: 10.3389/fneur.2022.884730.
196. Matrix metalloproteinase-2 and -9 secreted by leukemic cells increase the permeability of blood-brain barrier by disrupting tight junction proteins / S. Feng, J. Cen, Y. Huang [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 8. – Art. e20599. – DOI: 10.1371/journal.pone.0020599.
197. MEG localization of spike sources in human patients with brain tumors / T. Birbilis, P. Anninos, I. Seimenis [et al.] // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 519–528. – DOI: 10.1142/S0219635214500150.
198. Mégevand, P. Electroencephalography, magnetoencephalography and source localization: Their value in epilepsy / P. Mégevand, M. Seeck // *Current Opinion in Neurology*. – 2018. – Vol. 31, № 2. – P. 176–183. – DOI: 10.1097/WCO.0000000000000545.
199. Molecular analysis of pediatric brain tumors identifies microRNAs in pilocytic astrocytomas that target the MAPK and NF- κ B pathways / T. A. Jones, J. N. Jeyapalan, T. Forsheo [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2015. – Vol. 3. – Art. 86. – DOI: 10.1186/s40478-015-0266-3.
200. MRI Tractography of Corticospinal Tract and Arcuate Fasciculus in HighGrade Gliomas Performed by Constrained Spherical Deconvolution: Qualitative and Quantitative Analysis / E. Mormina, M. Longo, A. Arrigo [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2015. – Vol. 36, № 10. – P. 1853–1858. – DOI: 10.3174/ajnr.A4368.

201. Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging / J. R. Fink, M. Muzi, M. Peck, K. A. Krohn // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2015. – Vol. 56, № 10. – P. 1554–1561. – DOI: 10.2967/jnumed.113.131516.
202. Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum / S. Fukushima, A. Yoshida, Y. Narita [et al.] // *Brain Tumor Pathology*. – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 131–136. – DOI: 10.1007/s10014-014-0198-9.
203. Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum is a clonal neoplasm defined by genetic alterations that activate the MAP kinase signaling pathway / M. Pekmezci, M. Stevers, J. J. Phillips [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2018. – Vol. 135. – P. 485–488. – DOI: 10.1007/s00401-018-1820-4.
204. Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum: a new “leave me alone” lesion with a characteristic imaging pattern / R. H. Nunes, C. C. Hsu, A. J. Da Rocha [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2017. – Vol. 38, № 10. – P. 1899–904. – DOI: 10.3174/ajnr.A5281.
205. Multinodular and vacuolating neuronal tumors in epilepsy: dysplasia or neoplasia? / M. Thom, J. Liu, A. Bongaarts [et al.] // *Brain Pathology*. – 2018. – Vol. 28. – P. 155–171. – DOI: 10.1111/bpa.12555.
206. Multinodular and vacuolating neuronal tumors of the cerebrum: 10 cases of a distinctive seizure-associated lesion / J. T. Huse, M. Edgar, J. Halliday [et al.] // *Brain Pathology*. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 515–524. – DOI: 10.1111/bpa.12035.
207. Mutant BRAF V600E protein in ganglioglioma is predominantly expressed by neuronal tumor cells / C. Koelsche, A. Wöhrer, A. Jeibmann [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2013. – Vol. 125. – P. 891–900. – DOI: 10.1007/s00401-013-1100-2.
208. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma / H. Chen, J. Judkins, C. Thomas [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, № 19. – P. 1805–1813. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000003911.
209. MYB-QKI rearrangements in angiocentric glioma drive tumorigenicity through a tripartite mechanism / P. Bandopadhyay, L. A. Ramkissoon, A. C. Resnick [et al.] // *Nature Genetics*. – 2016. – Vol. 48. – P. 273–282. – DOI: 10.1038/ng.3500.

210. Natale, G. Historical overview of the “Firing” liaison between brain tumors and epilepsy / G. Natale, F. Cucchiara, G. Bocci // *Neuroscientist*. – 2021. – Vol. 28. – P. 411–419. – DOI: 10.1177/1073858421992316.

211. Natural course and prognosis of anaplastic gangliogliomas: a multicenter retrospective study of 43 cases from the French Brain Tumor Database / L. M. Terrier, L. Bauchet, V. Rigau [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2017. – Vol. 19, № 5. – P. 678–688. – DOI: 10.1093/neuonc/now186.

212. NEOPLASM study: real-life use of lacosamide in patients with brain tumor-related epilepsy / V. Villanueva, R. Saiz-Diaz, M. Toledo [et al.] // *Epilepsy & Behavior*. – 2016. – Vol. 65. – P. 25–32. – DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.09.033.

213. Neurosurgical applications of MRI guided laser interstitial thermal therapy (LITT) / U. Salem, V. A. Kumar, J. E. Madewell [et al.] // *Cancer Imaging*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – Art. 65. – DOI: 10.1186/s40644-019-0250-4.

214. Nowell, M. Tumors in epilepsy / M. Nowell, A. Miserocchi, A. W. McEvoy // *Seminars in Neurology*. – 2015. – Vol. 35. – P. 209–217. – DOI: 10.1055/s-0035-1552628.

215. One hundred and one dysembryoplastic neuroepithelial tumors: an adult epilepsy series with immunohistochemical, molecular genetic, and clinical correlations and a review of the literature / M. Thom, A. Toma, S. An [et al.] // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2011. – Vol. 70, № 10. – P. 859–878. – DOI: 10.1097/NEN.0b013e3182302475.

216. Outcome of cancer-related seizures in patients treated with lacosamide / M. Toledo, A. Molins, M. Quintana [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 137, № 1. – P. 67–75. – DOI: 10.1111/ane.12809.

217. Pallud, J. Tumoral epileptogenicity: How does it happen? / J. Pallud, L. Capelle, G. Huberfeld // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № S9. – P. 30–34. – DOI: 10.1111/epi.12440.

218. Pallud, J. Diffuse low-grade glioma-related epilepsy / J. Pallud, G. M. McKhann // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 30. – P. 43–54. – DOI: 10.1016/j.nec.2018.09.001.

219. Panayiotopoulos, C. P. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution / C. P. Panayiotopoulos // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52, № 12. – P. 2155–2160. – DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03288.x.

220. Papillary glioneuronal tumor (PGNT) exhibits a characteristic methylation profile and fusions involving PRKCA / Y. Hou, J. Pinheiro, F. Sahm [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2019. – Vol. 137. – P. 837–846. – DOI: 10.1007/s00401-019-01969-2.

221. Papillary Glioneuronal Tumor With a Novel GPR37L1-PRKCA Fusion / J. S. Ahn, J. Ervin, T. J. Cummings [et al.] // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2021. – Vol. 80, № 10. – P. 1004–1006. – DOI: 10.1093/jnen/nlab055.

222. Papillary glioneuronal tumor: a new variant of mixed neuronal-glial neoplasm / T. M. D. Komori, B. W. Scheithauer, D. C. M. D. Anthony [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 1998. – Vol. 22, № 10. – P. 1171–1183. – DOI: 10.1097/00000478-199810000-00002.

223. Papillary glioneuronal tumors: histological and molecular characteristics and diagnostic value of SLC44A1-PRKCA fusion / M. Pages, L. Lacroix, A. Tauziede-Espariat [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2015. – Vol. 3. – Art. 85. – DOI: 10.1186/s40478-015-0264-5.

224. Pathology–MRI Correlations in Diffuse Low-Grade Epilepsy Associated Tumors / A. Al-Hajri, S. Al-Mughairi, A. Somani [et al.] // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. – 2017. – Vol. 76. – P. 1023–1033. – DOI: 10.1093/jnen/nlx090.

225. Patterns of Antiepileptic Drug Reactions in Children: A Multicenter Study / P. Sedighi, N. Khalili, N. Khalili [et al.] // *Iranian Journal of Child Neurology*. – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 133–143. – DOI: 10.22037/ijcn.v16i3.32872.

226. Pediatric Brain Tumor Genetics: What Radiologists Need to Know / J. Al-Rayahi, M. Zapotocky, V. Ramaswamy [et al.] // *Radiographics*. – 2018. – Vol. 38, № 7. – P. 2102–2122. – DOI: 10.1148/rg.2018180109.

227. Pediatric low-grade gliomas: How modern biology reshapes the clinical field / G. Bergthold, P. Bandopadhyay, W. L. Bi [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – Vol. 1845. – P. 294–307. – DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.02.004.

228. Pediatric low-grade gliomas: Next biologically driven steps / D. T. W. Jones, M. W. Kieran [et al.] // *Neurooncology*. – 2018. – Vol. 20. – P. 160–173. – DOI: 10.1093/neuonc/nox141.

229. Perampanel in brain tumor-related epilepsy: observational pilot study / M. Maschio, A. Zarabla, A. Maialetti [et al.] // *Brain and Behavior*. – 2020. – Vol. 10, № 6. – Art. e01612. – DOI: 10.1002/brb3.1612.

230. Perampanel in patients with brain tumor-related epilepsy in real-life clinical practice: a retrospective analysis / M. Maschio, G. Pauletto, A. Zarabla [et al.] // *International Journal of Neuroscience*. – 2019. – Vol. 129, № 6. – P. 593–597. – DOI: 10.1080/00207454.2018.1555160.

231. Perucca, E. Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy / E. Perucca // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № S9. – P. 97–104. – DOI: 10.1111/epi.12452.

232. Phase I study of vemurafenib in children with recurrent or progressive BRAFV600E mutant brain tumors: pacific pediatric neuro-oncology consortium study (PNOC-002) / T. Nicolaides, K. J. Nazemi, J. Crawford [et al.] // *Oncotarget*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1942–1952. – DOI: 10.18632/oncotarget.27600.

233. Phi, J. H. Clinical pearls and advances in molecular researches of epilepsy-associated tumors / J. H. Phi, S. K. Kim // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2019. – Vol. 62. – P. 313–320. – DOI: 10.3340/jkns.2019.0033.

234. Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? / C. Giannini, B. W. Scheithauer, P. C. Burger [et al.] // *Cancer*. – 1999. – Vol. 85, № 9. – P. 2033–2045.

235. Pollack, I. F. Childhood brain tumors: epidemiology, current management and future directions / I. F. Pollack, R. I. Jakacki // *Nature Reviews Neurology*. – 2011. – Vol. 7, № 9. – P. 495–506. – DOI: 10.1038/nrneurol.2011.110.

236. Polymorphous Low-Grade Neuroepithelial Tumor of the Young (PLNTY): An Epileptogenic Neoplasm With Oligodendroglioma-Like Components, Aberrant

CD34 Expression, and Genetic Alterations Involving the MAP Kinase Pathway / J. T. Huse, M. Snuderl, D. T. Jones [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2017. – Vol. 133, № 3. – P. 417–429. – DOI: 10.1007/s00401-016-1639-9.

237. Polymorphous Low-Grade Neuroepithelial Tumor of the Young as a Partially Calcified IntraAxial Mass in an Adult / J. C. Benson, D. Summerfield, C. Carr [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 573–578. – DOI: 10.3174/ajnr.A6500.

238. Posterior Fossa Tumors in Children: Radiological Tips & Tricks in the Age of Genomic Tumor Classification and Advance MR Technology / B. Kerleroux, J. Cottier, K. Janot [et al.] // *Neuroradiology Journal*. – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 46–53. – DOI: 10.1016/j.neurad.2019.08.002.

239. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology / J. P. Szaflarski, D. Gloss, J. R. Binder [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, № 4. – P. 395–402. – DOI: 10.1212/WNL.00000000000003532.

240. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / M. J. Glantz, B. F. Cole, P. A. Forsyth [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54, № 10. – P. 1886–1893. – DOI: 10.1212/wnl.54.10.1886.

241. Prayson, R. A. Angiocentric Glioma: A Review of Clinicopathologic Features / R. A. Prayson // *OBM Neurobiology*. – 2018. – Vol. 2, № 4. – P. 1–10. – DOI: 10.21926/obm.neurobiol.1804015.

242. Prayson, R. A. Composite ganglioglioma/dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathologic study of 8 cases / R. A. Prayson, K. M. Napekoski // *Human Pathology*. – 2012. – Vol. 43, № 7. – P. 1113–1118. – DOI: 10.1016/j.humpath.2011.08.023.

243. Predicting postoperative language outcome using presurgical fMRI, MEG, TMS, and high gamma ECoG / A. Babajani-Feremi, C. M. Holder, S. Narayana [et al.]

// Clinical Neurophysiology. – 2018. – Vol. 129, № 3. – P. 560–571. – DOI: 10.1016/j.clinph.2017.12.031.

244. Predictors of postoperative seizure outcome in low grade glioma: From volumetric analysis to molecular stratification / T. Ius, G. Pauletto, B. Tomasino [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12. – Art. 397. – DOI: 10.3390/cancers12020397.

245. Prescription preferences of antiepileptic drugs in brain tumor patients: an international survey among EANO members / P. B. van der Meer, L. Dirven, M. J. van den Bent [et al.] // Neuro-Oncology Practice. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 105–113. – DOI: 10.1093/nop/npab059.

246. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery / C. Baumgartner, J. P. Koren, M. Britto-Arias [et al.] // F1000Res. – 2019. – Vol. 8. – Art. F1000 Faculty Rev-1818. – DOI: 10.12688/f1000research.17714.1.

247. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy / G. Giussani, C. Franchi, P. Messina [et al.] // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55. – P. 1526–1533. – DOI: 10.1111/epi.12748.

248. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database / G. Giussani, C. Cricelli, F. Mazzoleni [et al.] // Neuroepidemiology. – 2014. – Vol. 43. – P. 228–232. – DOI: 10.1159/000368801.

249. Prognostic Value of MTV, SUVmax and the T/N Ratio of PET/CT in Patients with Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Zhang, X. Gao, G. Wei [et al.] // Journal of Cancer. – 2019. – Vol. 10, № 7. – P. 1707–1716. – DOI: 10.7150/jca.28605.

250. Proposal for a New Classification of Outcome with Respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery / H. G. Wieser, W. T. Blume, D. Fish [et al.] // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42. – P. 282–286. – DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x.

251. Pulman, J. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures / J. Pulman, J. Greenhalgh, A. G. Marson // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Vol. 2. – Art. CD007286. – DOI: 10.1002/14651858.CD007286.pub2.

252. Radiological and clinical features of multinodular and vacuolating neuronal tumor (MVNT) / E. Biyikli, M. Kursun, D. Altuntas [et al.] // *Egyptian Journal of Neurosurgery*. – 2023. – Vol. 38, № 1. – Art. 1. – DOI: 10.1186/s41984-022-00181-x.

253. Radiosurgery in lesional epilepsy: brain tumors / Schröttner O, Eder HG, Unger F [et al.] // *Stereotactic Functional Neurosurgery*. – 1998. – Vol. 70, № S1. – P. 50–56. – DOI: 10.1159/000056406.

254. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force / A. Bernasconi, F. Cendes, W. H. Theodore [et al.] // *Epilepsia*. – 2019. – Vol. 60. – P. 1054–1068. – DOI: 10.1111/epi.15612.

255. Recurrence and histological evolution of dysembryoplastic neuroepithelial tumor: A case report and review of the literature / L. V. Chao, X. B. Tao, K. J. Yang [et al.] // *Oncology Letters*. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 907–914. – DOI: 10.3892/ol.2013.1480.

256. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma / D. T. Jones, B. Hutter, N. Jager [et al.] // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45. – P. 927–932. – DOI: 10.1038/ng.2682.

257. Review: Challenges in the histopathological classification of ganglioglioma and DNT: microscopic agreement studies and a preliminary genotype-phenotype analysis / I. Blümcke, R. Coras, A. K. Wefers [et al.] // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 95–107. – DOI: 10.1111/nan.12522.

258. Review: Molecular characteristics of long-term epilepsy-associated tumours (LEATs) and mechanisms for tumour-related epilepsy (TRE) / T. J. Stone, R. Rowell, B. A. Jayasekera [et al.] // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2018. – Vol. 44. – P. 56–69. – DOI: 10.1111/nan.12459.

259. Rolston, J. D. Gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy / J. D. Rolston, M. Quigg, N. M. Barbaro // *Epilepsy Research and Treatment*. – 2011. – Vol. 2011. – Art. 840616. – DOI: 10.1155/2011/840616.

260. Rosemberg, S. Long-term epilepsy associated-tumors (LEATs): what is new? / S. Rosemberg // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2023. – Vol. 81, № 12. – P. 1146–1151. – DOI: 10.1055/s-0043-1777730.

261. Rosenow, F. Invasive EEG studies in tumor-related epilepsy: when are they indicated and with what kind of electrodes? / F. Rosenow, K. Menzler // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № S9. – P. 61–65. – DOI: 10.1111/epi.12446.

262. Ryvlin, P. Epilepsy surgery in children and adults / P. Ryvlin, J. H. Cross, S. Rheims // *Lancet Neurology*. – 2014. – Vol. 13, № 11. – P. 1114–1126. – DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70156-5.

263. Sánchez Fernández, I. Seizures caused by brain tumors in children / I. Sánchez Fernández, T. Loddenkemper // *Seizure*. – 2017. – Vol. 44. – P. 98–107. – DOI: 10.1016/j.seizure.2016.11.028.

264. Santos, M. V. Approach to cortical dysplasia associated with glial and glioneuronal tumors (FCD type IIIb) / M. V. Santos, R. S. de Oliveira, H. R. Machado // *Child's Nervous System*. – 2014. – Vol. 30. – P. 1869–1874. – DOI: 10.1007/s00381-014-2519-z.

265. Schaller, B. Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia in epileptogenesis / B. Schaller // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 111, № 2. – P. 75–83. – DOI: 10.1111/j.1600-0404.2004.00355.x.

266. Seifert, G. Astrocyte dysfunction in epilepsy / G. Seifert, G. Carmignoto, C. Steinhäuser // *Brain Research Reviews*. – 2010. – Vol. 63, № 1–2. – P. 212–221. – DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.10.004.

267. Seizure and cognitive outcomes after resection of glioneuronal tumors in children / A. M. Faramand, N. Barnes, S. Harrison [et al.] // *Epilepsia*. – 2018. – Vol. 59, № 1. – P. 170–178. – DOI: 10.1111/epi.13961.

268. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas / E. F. Chang, M. B. Potts, G. E. Keles [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 108, № 2. – P. 227–235. – DOI: 10.3171/JNS/2008/108/2/0227.

269. Seizure freedom rates and prognostic indicators after resection of gangliogliomas: A review / P. A. Bonney, C. A. Glenn, P. A. Ebeling [et al.] // *World Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 84. – P. 1988–1996. – DOI: 10.1016/j.wneu.2015.06.044.

270. Seizure outcome with surgical management of epileptogenic ganglioglioma: a study of 55 patients / W. H. Hu, M. Ge, K. Zhang [et al.] // *Acta Neurochirurgica (Wien)*. – 2012. – Vol. 154. – P. 855–861. – DOI: 10.1007/s00701-011-1259-z.

271. Seizure-onset regions demonstrate high inward directed connectivity during resting-state: An SEEG study in focal epilepsy / S. Narasimhan, K. B. Kundassery, K. Gupta [et al.] // *Epilepsia*. – 2020. – Vol. 61, № 11. – P. 2534–2544. – DOI: 10.1111/epi.16686.

272. Seizures and tumor progression in glioma patients with uncontrollable epilepsy treated with perampanel / S. Izumoto, M. Miyauchi, T. Tasaki [et al.] // *Anti-cancer Research*. – 2018. – Vol. 38, № 7. – P. 4361–4366. – DOI: 10.21873/anticancer.12737.

273. Short-term outcomes and predictors of post-surgical seizures in patients with supratentorial low-grade gliomas / H. Jiang, B. Liu, G. Deng [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 72. – P. 163–168. – DOI: 10.1016/j.jocn.2019.12.034.

274. Sidhu, M. K. Neuroimaging in epilepsy / M. K. Sidhu, J. S. Duncan, J. W. Sander // *Current Opinion in Neurology*. – 2018. – Vol. 31, № 4. – P. 371–378. – DOI: 10.1097/WCO.0000000000000568.

275. Siegel, R. L. Cancer Statistics, 2015 / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *Cancer Journal for Clinicians*. – 2015. – Vol. 65, № 1. – P. 5–29. – DOI: 10.3322/caac.21254.

276. SLC44A1-PRKCA fusion in papillary and rosette-forming glioneuronal tumors / M. Nagaishi, S. Nobusawa, N. Matsumura [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2016. – Vol. 23. – P. 73–75. – DOI: 10.1016/j.jocn.2015.04.021.

277. Slegers, R. J. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020 / R. J. Slegers, I. Blumcke // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – Art. 27. – DOI: 10.1186/s40478-020-00904-x.

278. Smith, S. J. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy / S. J. Smith // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76, № S2. – P. 2–7. – DOI: 10.1136/jnnp.2005.069245.

279. SNO and EANO practice guideline update: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors / T. Walbert, R. A. Harrison, D. Schiff [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2021. – Vol. 23, № 11. – P. 1835–1844. – DOI: 10.1093/neuonc/noab152.

280. Source localization and possible causes of interictal epileptic activity in tumor-associated epilepsy / S. Patt, J. Steenbeck, A. Hochstetter [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2000. – Vol. 7. – P. 260–269. – DOI: 10.1006/nbdi.2000.0288.

281. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma / A. Jakola, D. Bouget, I. Reinertsen [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2020. – Vol. 146, № 2. – P. 373–380. – DOI: 10.1007/s11060-020-03391-1.

282. Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: A meta-analysis / R. J. Lv, Q. Wang, T. Cui [et al.] // *Epilepsy Research*. – 2017. – Vol. 136. – P. 12–17. – DOI: 10.1016/j.eplesyres.2017.07.006.

283. Stereo-electroencephalography evidence of an eccentrically located seizure-onset zone around a polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young: illustrative case / K. Hagiwara, T. Kamada, S. O. Suzuki [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Case Lessons*. – 2022. – Vol. 3, № 17. – Art. CASE22106. – DOI: 10.3171/CASE22106.

284. Suh, Y.-L. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor / Y.-L. Suh // *Journal of Pathology and Translational Medicine*. – 2015. – Vol. 49, № 6. – P. 438–449. – DOI: 10.4132/jptm.2015.10.05.

285. Sukheeja, D. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: A rare brain tumor not to be misdiagnosed / D. Sukheeja, J. Mehta // *Asian Journal of Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 11, № 2. – Art. 174. – DOI: 10.4103/1793-5482.175643.

286. Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic, and flow cytometric study of 51 patients / P. A. Forsyth, E. G. Shaw, B. W. Scheithauer [et al.] // *Cancer*. – 1993. – Vol. 72, № 4. – P. 1335–1342. – DOI: 10.1002/1097-0142(19930815)72:4<1335::aid-cnrc2820720431>3.0.co;2-e.

287. Surgery for “Long-term epilepsy associated tumors (LEATs)”: Seizure outcome and its predictors / A. Radhakrishnan, M. Abraham, G. Vilanilam [et al.]

// Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2016. – Vol. 141. – P. 98–105. – DOI: 10.1016/j.clineuro.2015.12.020.

288. Surgical resection of dysembryoplastic neuroepithelioma tumor associated with epilepsy based on imaging classification / Y. Yao, D. Zhang, Y. Qi [et al.] // Neurological Research. – 2022. – Vol. 44, № 7. – P. 591–597. – DOI: 10.1080/01616412.2021.2024730.

289. Temporal lobe focal cortical dysplasia: MRI imaging using FLAIR shows lesions consistent with neoplasia / A. Modha, M. Vassilyadi, D. Keene [et al.] // Childs Nervous System. – 2000. – Vol. 16, № 5. – P. 269–277. – DOI: 10.1007/s003810050513.

290. Terminology and classification of the cortical dysplasias / A. Palmini, I. Najm, G. Avanzini [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 62, № 6 S3. – P. 2–8. – DOI: 10.1212/01.wnl.0000114507.30388.7e.

291. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler [et al.] // Acta Neuropathologica (Berl). – 2007. – Vol. 114. – P. 97–109. – DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4.

292. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary / D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2016. – Vol. 131. – P. 803–820. – DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.

293. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // Neurooncology. – 2021. – Vol. 23. – P. 1231–1251. – DOI: 10.1093/neuonc/noab106.

294. The clinical and pathological features of low-grade epilepsy-associated glioneuronal tumors / M. Xie, X. Wang, J. Qiao [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – Art. 18163. – DOI: 10.1038/s41598-022-22443-2.

295. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE. Diagnostic Methods Commission / I. Blumcke, M. Thom, E. Aronica [et al.] // Epilepsia. – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 158–174. – DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.

296. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis / L. Kalilani, X. Sun, B. Pelgrims [et al.] // *Epilepsia*. – 2018. – Vol. 59. – P. 2179–2193. – DOI: 10.1111/epi.14596.
297. The genetic landscape of ganglioglioma / M. Pekmezci, J. E. Villanueva-Meyer, B. Goode [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – Art. 47. – DOI: 10.1186/s40478-018-0551-z.
298. The genomic landscape across 474 surgically accessible epileptogenic human brain lesions / J. A. Lopez-Rivera, C. Leu, M. Macnee [et al.] // *Brain*. – 2022. – Vol. 146, № 4. – P. 1342–1356. – DOI: 10.1093/brain/awac376.
299. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission / I. Najm, D. Lal, M. Alonso Vanegas [et al.] // *Epilepsia*. – 2022. – Vol. 63, № 8. – P. 1899–1919. – DOI: 10.1111/epi.17301.
300. The impact of intraoperative electrocorticography on seizure outcome after resection of pediatric brain tumors: a cohort study / F. C. Robertson, N. J. Ullrich, P. E. Manley [et al.] // *Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 85. – P. 375–383. – DOI: 10.1093/neuros/nyy342.1.
301. The involvement of the MAPK pathway in pilocytic astrocytomas / D. Salles, S. F. Santino, D. A. Ribeiro [et al.] // *Pathology Research and Practice*. – 2022. – Vol. 232. – Art. 153821. – DOI: 10.1016/j.prp.2022.153821.
302. The Role of PET in Supratentorial and Infratentorial Pediatric Brain Tumors / A. Cistaro, D. Albano, P. Alongi [et al.] // *Current oncology (Toronto, Ont.)*. – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 2481–2495. – DOI: 10.3390/curroncol28040226.
303. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects / C. Luyken, I. Blümcke, R. Fimmers [et al.] // *Epilepsia*. – 2003. – Vol. 44, № 6. – P. 822–830. – DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.56102.x.
304. The standardized EEG electrode array of the IFCN / M. Seeck, L. Koessler, T. Bast [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2017. – Vol. 128, № 10. – P. 2070–2077. – DOI: 10.1016/j.clinph.2017.06.254.

305. Thom, M. Long-term epilepsy-associated tumors / M. Thom, I. Blümcke, E. Aronica // *Brain Pathology*. – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 350–379. – DOI: 10.1111/j.1750-3639.2012.00582.x.
306. Thomas, D. L. Neuropathology of surgically managed epilepsy specimens / D. L. Thomas, C. R. Pierson // *Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 88. – P. 1–14. – DOI: 10.1093/neuros/nyaa366.
307. Three-dimensional arterial spin labeling imaging and dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging value in diagnosing glioma grade prior to surgery / H. Ma, Z. Wang, K. Xu [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2017. – Vol. 13, № 6. – P. 2691–2698. – DOI: 10.3892/etm.2017.4370.
308. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994-2011 / H. E. Karim-Kos, M. Hackl, G. Mann [et al.] // *Cancer epidemiology*. – 2016. – Vol. 42. – P. 72–81. – DOI: 10.1016/j.canep.2016.03.015.
309. Two cases of multinodular and vacuolating neuronal tumour / I. Bodi, O. Curran, R. Selway [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2014. – Vol. 2. – Art. 7. – DOI: 10.1186/2051-5960-2-7.
310. Uncommon Glioneuronal Tumors: A Radiologic and Pathologic Synopsis / A. Vaz, M. S. Cavalcanti, E. B. da Silva Junior [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2022. – Vol. 43, № 8. – P. 1080–1089. – DOI: 10.3174/ajnr.A7465.
311. Utility of Stereoelectroencephalography in Children with Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor and Cortical Malformation / J. T. Park, G. F. Baca Vaca, J. Avery [et al.] // *Neurodiagnostic Journal*. – 2017. – Vol. 57. – Art. 3. – P. 191–210. – DOI: 10.1080/21646821.2017.1326270.
312. Van Breemen, M. S. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management / M. S. Van Breemen, E. B. Wilms, C. J. Vecht // *Lancet Neurology*. – 2007. – Vol. 6, № 5. – P. 421–430. – DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70103-5.
313. Vecht, C. J. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management / C. J. Vecht, M. Kerkhof, A. Duran-Pena // *Oncologist*. – 2014. – Vol. 19, № 7. – P. 751–759. – DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0060.

314. Verburg, N. State-of-the-art imaging for glioma surgery / N. Verburg, P. C. de Witt Hamer // *Neurosurgical Review*. – 2021. – Vol. 44, № 3. – P. 1331–1343. – DOI: 10.1007/s10143-020-01337-9.

315. White matter tract involvement in brain tumors: a diffusion tensor imaging analysis / P. S. Yen, B. T. Teo, C. H. Chiu [et al.] // *Surgical Neurology*. – 2009. – Vol. 72, № 5. – P. 464–469. – DOI: 10.1016/j.surneu.2009.05.008.

316. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas / J. Zhang, G. Wu, C. P. Miller [et al.] // *Nature Genetics*. – 2013. – Vol. 45. – P. 602–612. – DOI: 10.1038/ng.2611.

317. Witt, J. A. Neuropsychologist's (re-)view: Resective versus ablative amygdalohippocampectomies / J. A. Witt, C. Hoppe, C. Helmstaedter // *Epilepsy Research*. – 2018. – Vol. 142. – P. 161–166. – DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.08.017.

318. Wong, E. C. An introduction to ASL labeling techniques / E. C. Wong // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 1–10. – DOI: 10.1002/jmri.24565.

319. Yau, W. H. Combination of BRAF and MEK inhibition in BRAF V600E mutant low-grade ganglioglioma / W. H. Yau, M. Ameratunga // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 45. – P. 1172–1174. – DOI: 10.1111/jcpt.13112.

320. Yield of MRI, high-density electric source imaging (HD-ESI), SPECT and PET in epilepsy surgery candidates / A. M. Lascano, T. Perneger, S. Vulliemoz [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2016. – Vol. 127, № 1. – P. 150–155. – DOI: 10.1016/j.clinph.2015.03.025.

321. You, G. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment / G. You, Z. Sha, T. Jiang // *Seizure*. – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 153–159. – DOI: 10.1016/j.seizure.2011.12.016.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Подраздел «Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли» классификации опухолей ЦНС 2021 года

Таблица А.1 – Подраздел «Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли» классификации опухолей ЦНС 2021 года [293]

Диффузные глиомы у детей низкой степени злокачественности	Молекулярно-генетический профиль	Степень злокачественности
Диффузная астроцитома, с альтерацией в генах MYB или MYBL1	MYB и MYBL1	1
Ангиоцентрическая глиома	MYB	1
Полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности у молодых	BRAF и FGFR family	1
Диффузная глиома низкой степени злокачественности, с альтерацией MAPK пути	FGFR1 и BRAF	не определена
Отграниченные астроцитарные глиомы у детей		
Пилоцитарная астроцитома 9421/1	KIAA1549-BRAF, BRAF и NF1	1
Астроцитома высокой степени злокачественности с пилоидными чертами	BRAF, NF1, ATRX и CDKN2A/B (methyloме)	3
Плеоморфная ксантоастроцитома	BRAF и CDKN2A/B	3
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	TSC1 and TSC2	1
Хордоидная глиома		1
Астробластома с альтерацией в гене MN1		
Глионейрональные и нейрональные опухоли		
Ганглиоглиома	BRAF	1
Ганглиоцитома	Не определены	0
Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома 9412/1	Не определены	1
Десмопластическая инфантильная астроцитома 9412/1	Не определены	1
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	FGFR1	1

Продолжение таблицы А.1

Диффузные глиомы у детей низкой степени злокачественности	Молекулярно-генетический профиль	Степень злокачественности
Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомоподобными признаками, и кластерами ядер (временная единица)	Chromosome 14 (methyloме)	Не определена
Папиллярная глионейрональная опухоль	PRKCA	1
Розеткообразующая глионейронная опухоль	FGFR1, PIK3CA, and NF1	1
Миксоидная глионейронная опухоль	PDGFRA	1
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль	KIAA1549-BRAF fusion, 1p (methyloме)	3
Многоузловая и вакуолизированная нейрональная опухоль	MAPK pathway	0
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта — Дюкло)	PTEN	0
Центральная нейроцитома	Не определены	1
Экстравентрикулярная нейроцитома	FGFR (FGFR1-TACC1 fusion), IDH-wild-type	1
Липонейроцитома мозжечка	Не определены	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Классификация эпилептических приступов ILAE (Международная лига по борьбе с эпилепсией) 2017 года

Таблица Б.1 – Классификация эпилептических приступов ILAE (Международная лига по борьбе с эпилепсией) 2017 года [167]

<u>Фокальный дебют</u> В сознании Сознание нарушено	<u>Генерализованный дебют</u>	Неуточненный дебют
Моторный дебют Автоматизмы Атонические Клонические* Эпилептические спазмы Гиперкинетические* Тонические	Моторные Тонико-клонические Клонические Миоклонические Миоклонико-тонико-клонические Миоклонико-атонические Атонические Эпилептические спазмы	Моторные Тонико-клонические Эпилептические спазмы
Немоторный дебют Вегетативные Заторможенность поведенческих реакций Когнитивные Эмоциональные Сенсорные	Немоторные (абсансы) Типичные Атипичные Миоклонические Миоклония век	Немоторные Заторможенность поведенческих реакций
Билатеральные тонико-клонические с фокальным дебютом		Неклассифицированные**

Примечание: * состояние сознания не определяется; ** из-за малого количества информации или невозможности отнести к другим категориям приступов.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Исходы хирургического лечения эпилепсии по шкале Engel

Таблица В.1 – Исходы хирургического лечения эпилепсии по шкале Engel [122]

I класс. Отсутствие эпилептических приступов, отрицательно влияющих на качество жизни пациента: I А. Полное отсутствие эпилептических приступов. I В. Наличие у пациента эпилептических аур. I С. Наличие приступов, снижающих качество жизни пациента после операции, но их отсутствие в течение последних 2 лет. I D. Генерализованные эпилептические приступы только при отмене противосудорожных препаратов.
II класс. Редкие эпилептические приступы, снижающие качество жизни пациента: II А. Отсутствие эпилептических приступов, снижающих качество жизни пациента после операции, но присутствие редких приступов на момент оценки. II В. Редкие эпилептические приступы, снижающие качество жизни пациента. II С. Частые эпилептические приступы в послеоперационном периоде, но наличие редких на момент обследования. II D. Эпилептические приступы только во время сна.
III класс. Существенное улучшение: III А. Значительное снижение частоты эпилептических приступов. III В. Отсутствие эпилептических приступов, снижающих качество жизни пациента на протяжении не менее 2 лет после операции, но возобновление на момент обследования.
IV класс. Несущественное улучшение: IV А. Снижение частоты эпилептических приступов без улучшения качества жизни. IV В. Отсутствие динамики в частоте и тяжести эпилептических приступов. IV С. Учащение эпилептических приступов.