

*На правах рукописи*

**АШХАЦАВА**

Турна Игоревна

**ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ  
НА ТЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ  
ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

3.1.24. Неврология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинский наук, доцент **Калинин Владимир Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Бурд Сергей Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета; профессор кафедры.

**Власов Павел Николаевич** – доктор медицинский наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко; профессор кафедры.

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, Российская Федерация, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165-Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

**Хивинцева Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Первичные опухоли головного мозга – группа различных по гистологическому строению, степени злокачественности, клиническому течению опухолей головного мозга, общим для которых является происхождение из тканей и оболочек центральной нервной системы. Под термином «глиальные опухоли» (глиомы) подразумевают опухоли астроцитарного, олигодендроглиального, смешанного происхождения, ганглиоглиомы. Первичные опухоли головного мозга составляют около 2% от всех опухолей человека (Мацко Д.Е. и соавт., 2017; Измайлов Т.Р. и соавт., 2020). Несмотря на то, что в последние годы активно внедряются новые методы диагностики, результаты лечения глиом все еще остаются не утешительными, отражаясь в низких показателях общей выживаемости (Жукова Т.В. и соавт., 2024; Горяинов С.А. и соавт., 2025; Jiang H. et al., 2019). Частота трехлетней выживаемости при глиомах низкой степени злокачественности не превышает 34,6%, а при глиобластомах – 6,0-7,5% (Карабут Р.Ю. и соавт., 2021; Tamimi A.F. et al., 2017; Lange F. et al., 2021).

Обнаружение мутаций в определенных генах опухоли произвело революцию в понимании патогенеза многих типов глиом и впоследствии привело к появлению классификации, управляемой биомаркерами, которая в современной практике дополняет гистологический диагноз. Обнаружение в опухолевой ткани мутаций в генах изоцитрат-дегидрогеназы - 1, - 2 (IDH1 и IDH2) стало переломным моментом в изучении глиобластомы и привело к пониманию ее биологии (Карташев А.В., Якубович Е.И., 2016; Кит О.И. и соавт., 2017; Liu A. et al., 2016). Крайне важным нововведением текущей классификации является отказ от такой нозологии, как «глиобластома с мутацией в генах IDH». Теперь эти опухоли обозначаются как «астроцитомы с мутацией в генах IDH, grade 4» (Sejda A. et al., 2022). Выявление молекулярно-генетических свойств злокачественной глиомы требует изучения не только особенностей течения опухолевого процесса, но и определения роли мутации IDH1 в возникновении и особенностях протекания опухоль-ассоциированной эпилепсии, поскольку эпилептические припадки являются частым симптомом глиальных опухолей и встречаются в дебюте заболевания в 15-35% случаев, а при его

прогрессировании – с частотой до 45-50% (Носов Г.А. и соавт., 201; Прокудин М.Ю., 2024; Ijzerman-Korevaar M. et al., 2018).

**Степень разработанности темы исследования.** В литературе освещены вопросы распространенности эпилептических припадков, как одного из частых симптомов при первичных опухолях головного мозга, в том числе при глиомах (Власов П.Н. и соавт., 2009, 2011; Fisher L. et al., 2014; Мухачева М.В., 2016; Митрофанова Л.Б. и соавт., 2023). Отмечено, что при глиомах низкой степени злокачественности 70–90% пациентов страдают эпилептическими припадками на момент выявления опухоли, тогда как при глиобластоме приступы встречаются реже – до 60% (Fan X. et al., 2018; Lange F. et al., 2021). При этом только в единичных работах представлен анализ особенностей течения опухоль-ассоциированной эпилепсии у больных с верифицированным молекулярно-генетическим профилем. Структура и степень выраженности неврологического дефицита, уровень когнитивного и эмоционального функционирования, аспекты качества жизни в исследованиях рассматриваются, как правило, в группах больных с глиомами и с опухоль-ассоциированной эпилепсией изолированно (Михайлов В.А. и соавт., 2010; Лебедева А.В. и соавт., 2021; Liu F. et al., 2018; Dinapoli L. et al., 2021; Stahl P. et al., 2022). Между тем, современные классификационные подходы диктуют обоснованность изучения клинических особенностей протекания опухоли в зависимости от наличия или отсутствия эпилептических припадков.

Роль структурной эпилепсии и влияние противоэпилептических препаратов как модифицирующих факторов не только функционального состояния больного, но и течения самого опухолевого процесса рассматривается в ряде современных работ (Прокудин М.Ю. и соавт., 2024; Муфазалова Л.Ф., 2025; Pallud J. et al., 2014; Lange F. et al., 2019). Представляется актуальным расширение представлений о возможном влиянии опухоль-ассоциированной эпилепсии на течение глиом, характеризующихся наличием или отсутствием мутации изоцитрат-дегидрогеназы (IDH<sup>+</sup> и IDH<sup>-</sup>).

Знание молекулярных механизмов канцерогенеза дает возможность персонализированного подхода к лечению глиомы головного мозга. Комплексная клиническая оценка больных с астроцитомой GR4 IDH<sup>+</sup> и глиобластомой IDH<sup>-</sup>

головного мозга и создание модели прогноза течения заболевания для системы принятия врачебных решений является актуальной задачей на современном этапе.

**Цель исследования:** оптимизировать тактику ведения больных и прогнозирование течения заболевания при астроцитомах GR4 IDH+ и глиобластомах IDH- головного мозга со структурной эпилепсией и без нее.

**Задачи исследования.**

1. Проанализировать частоту структурных эпилепсий у больных с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- головного мозга.

2. Изучить структуру припадков и противоэпилептическую терапию у больных с различной локализацией астроцитом GR4 IDH+ и глиобластом IDH-.

3. Выявить взаимосвязь между выраженностью неврологического дефицита у больных с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- с наличием или отсутствием структурной эпилепсии.

4. Оценить изменение функционального состояния больных с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- со структурной эпилепсией и без нее.

5. Разработать модель прогноза течения астроцитом GR4 IDH+ и глиобластом IDH- головного мозга для системы принятия врачебных решений.

**Научная новизна исследования.** Проведен комплексный анализ течения астроцитом GR4 IDH+ и глиобластом IDH- при наличии или отсутствии структурной эпилепсии с оценкой эффективности применения противоэпилептических препаратов. На основании полученных данных сделаны выводы о влиянии структурной эпилепсии на выживаемость пациентов с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- головного мозга. Создана модель прогноза трехлетней выживаемости больных с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- головного мозга со структурной эпилепсией и без нее.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Проведен сравнительный анализ показателей оценочных шкал у пациентов с различными вариантами глиобластом, стадиями течения заболевания и проводимого лечения. Дана оценка эффективности применения противоэпилептических препаратов при глиобластомах головного мозга и возможности их влияния на прогноз

выживаемости, что будет способствовать оптимизации реабилитационного процесса и качества жизни пациентов с глиобластомами головного мозга. На основании проведенного исследования сформирована доказательная база, позволяющая повысить эффективность существующих схем терапии опухоль-ассоциированной структурной эпилепсии.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Методология диссертационного исследования основана на комплексной оценке клинической картины заболевания у больных с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- в динамике (36 месяцев) с наличием структурной эпилепсии и без нее с помощью ряда валидных клинических шкал. Работа выполнена в дизайне проспективного контролируемого исследования с использованием клинических и статистических методов. В исследование включено 167 пациентов с диагностированными астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH-.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Структурная эпилепсия отмечается у 43,1% больных со злокачественными глиальными опухолями головного мозга вне зависимости от локализации опухоли в полушариях большого мозга, но наиболее часто – в лобной (72,2% при астроцитоме GR4 IDH+) и височной (44,4% при глиобластоме IDH-) долях. Локализация опухоли в лобной доле чаще сопровождается билатеральными тонико-клоническими припадками.

2. Течение злокачественных глиальных опухолей различного молекулярно-генетического профиля характеризуется возникновением различных типов эпилептических припадков, выраженностью неврологического дефицита, функционального статуса, эмоционального состояния.

3. Моделирование прогноза трехлетней выживаемости больных со злокачественными глиомами головного мозга, в том числе отягощенными структурной эпилепсией, позволяет прогнозировать тип течения заболевания и персонализировать подходы к ведению пациента.

**Личное участие автора в получении результатов.** Диссертантом лично сформулированы цель и задачи исследования, получены научные результаты, изложенные в диссертации. На всех этапах работы самостоятельно проведено неврологическое обследование всех больных, выполнен анализ полученных данных и их статистическая обработка, оформлен текст научных публикаций и диссертации. На основании проведенного исследования и полученных результатов достоверно обоснованы выводы и представлены практические рекомендации.

**Степень достоверности полученных результатов.** Достоверность полученных результатов основывается на изучении и глубоком анализе в ходе исследования достаточного по объему фактического материала и использовании высокоинформативных методов клинического и инструментального обследования с применением критериев доказательной медицины. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения SPSS для Windows (версия 26.0).

**Внедрение в практику.** Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, нейрохирургического, неврологического и реабилитационного отделений ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, в лекционный курс и практические занятия со студентами и ординаторами кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Апробация результатов исследования.** Материалы исследования доложены на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию отделений химиотерапии и онкогинекологии Якутского республиканского онкологического диспансера (Якутск, 2019), The IX Annual International Scientific-Practical Conference «Medicine Pressing Questions» (Baku, 2020), научно-практической конференции «Три кита клинической онкологии: как лечите вы?» (Санкт-Петербург, 2023), IX Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического звена», посвященная 50-летию ГБУЗ СО «ГПИ №1» (Тольятти, 2025).

**Публикации по теме диссертации.** По результатам исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 2 – в журналах, рекомендованных ВАК

Минобрнауки РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций по специальности 3.1.24. Неврология, из них 1 статья в международной базе данных - Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Особенности течения структурных эпилепсий, ассоциированных с опухолями головного мозга», и двух программ для ЭВМ «Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с глиобластомой» и «Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с астроцитомой».

**Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (гос. регистрация № 123021000034-8).

**Соответствие паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование соответствует п. 13. «Неврология эпилепсии и пароксизмальных нарушений сознания. Эпилепсия (этиология, эпилептогенез, патофизиология, диагностика, лечение). Эпилептические приступы при заболеваниях центральной нервной системы»; п. 16. «Нейроонкология. Злокачественные и доброкачественные опухоли центральной и периферической нервной системы, мозговых оболочек. Этиология, патогенез, диагностика. Реабилитационное лечение после хирургического пособия»; п. 20 «Лечение неврологических больных и нейрореабилитация. Медикаментозные и немедикаментозные, физические, психотерапевтические, психологические методы лечения, реабилитация при болезнях центральной, периферической и вегетативной нервной системы, исследование качества жизни и социализации неврологических больных, организация врачебной и реабилитационной помощи пациентам с заболеваниями нервной системы. Лечение и реабилитация после оперативных вмешательств на центральной, периферической и автономной нервной системе, в том числе последствий этих вмешательств» паспорта научной специальности 3.1.24. Неврология.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 147 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала

и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 23 рисунками. Указатель литературы включает 179 источников, из них 88 отечественных и 91 – зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материал и методы исследования.** В исследование было включено 167 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет, среди которых было 95 мужчин (56,9%) и 72 женщины (43,1%) с верифицированными глиальными опухолями головного мозга, проходивших лечение в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в период с 2018 по 2024 гг. Все пациенты удовлетворяли критериям включения и невключения в исследование. Пациенты были разделены на две группы: с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- в соответствии с классификацией опухолей головного мозга (2021).

После выполнения гистоморфологического и молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани, полученной в момент оперативного вмешательства, пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия мутации IDH1R132H: группа с астроцитомой с мутацией IDH1R132H (IDH+) GR4 и группа с глиобластомой без мутации IDH-. В группу с астроцитомой IDH+ GR4 включено 32 / 167 (19,2%) больных, из них 22 (68,8%) мужчины и 10 (31,2%) женщин. В группу с глиобластомой IDH- вошло 135 / 167 (80,8%) пациентов, из них 73 (54,1%) мужчины и 62 (45,9%) женщины. Группы были сопоставимы по гендерному распределению (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов в группах по гендерному признаку

Группы	Общее количество		Астроцитома GR4 IDH+ (n = 32)		Глиобластома IDH- (n = 135)		p - значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Мужчины	95	56,9	22	68,8	73	54,1	0,191
Женщины	72	43,1	10	31,2	62	45,9	
Итого	167	100,0	32	100,0	135	100,0	

Работа выполнена в виде клинического проспективного контролируемого исследования. Начальной точкой для пациентов группы исследования определен день оперативного вмешательства по поводу первичной опухоли головного мозга.

Конечной точкой исследования явились данные шкал на момент его завершения в 36 месяцев наблюдения или летального исхода. По наличию или отсутствию эпилептических припадков (структурная фокальная эпилепсия) каждая группа была разделена на две подгруппы, как это видно на рис. 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Наряду с клиничко-неврологическим исследованием с участием эпилептолога всем пациентам проводились осмотры онколога, нейрохирурга, офтальмолога; осуществлялась нейровизуализация с необходимой частотой; послеоперационное гистоморфологическое исследование, полимеразная цепная реакция и молекулярное секвенирование. У всех пациентов на этапах исследования проводилась оценка по шкалам Карновского, оценки общего состояния онкологического больного (ECOG), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), краткой шкале оценки психического статуса (MMSE).

Статистический анализ данных проведен с использованием языка программирования Python 3, редактора кода Visual Studio Code, прикладных библиотек Pandas, SciPy, Statsmodels. Характер распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Сравнение количественных данных между двумя независимыми группами проводили с использованием критерия Манна-Уитни, между тремя и более группами с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Сравнение качественных признаков между независимыми группами проводили с использованием критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Построение графиков осуществляли с использованием библиотек Seaborn, Matplotlib и Statannotations. Статистически значимыми признавали различия, при которых уровень

статистической значимости  $p$  менее 0,05 ( $p < 0,05$ ). Разработку моделей машинного обучения для бинарной классификации прогноза 3-летней смертности проводили с использованием библиотеки PyCaret для языка программирования Python 3, а также с использованием программ Jamovi и JASP.

**Результаты исследования.** Проведен сравнительный анализ между группами пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH-. Выявлены статистически значимые различия по локализации опухоли ( $p = 0,033$ ). Так, в группе с астроцитомой GR4 IDH+ преобладающей локализацией была лобная доля (56,2%), значительно реже опухоль поражала теменную (21,9%) и височную (15,6%) доли полушарий большого мозга. В группе с глиобластомой IDH- опухоль чаще возникала в височной доле (40,0%), реже – в лобной (27,4%), теменной (17,0%) и затылочной (5,2%) долях. Анализ динамики тяжести неврологических нарушений показал, что достоверные различия между больными с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- выявлены только на момент включения в исследование (M0) – 5,0 (4,0; 8,0) против 7,0 (5,0; 9,0) баллов ( $p = 0,023$ ). Наблюдение в течении 36 месяцев показало, что неврологический дефицит по шкале NANO нарастал в обеих группах в каждом временном интервале к 6, 12, 24, 36 месяцу ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,052$ ), но достоверных различий в выраженности неврологического дефицита на каждом временном отрезке не выявлено. Все выжившие пациенты к 36 месяцу наблюдения имели значимую разницу по баллам шкалы NANO: от 6,0 до 17,0 с медианой 10,0 баллов у больных с астроцитомой GR4 IDH+ и от 7,0 до 15,0 с медианой 7,0 – с глиобластомой IDH-.

Оценка функционального статуса в динамике по шкале ECOG показала прогрессивное нарастание дефицита в обеих группах к 6 месяцу (M6) после включения в исследование. У пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ медиана балльной оценки осталась прежней – 2 балла, но увеличился межквартильный размах, и была показана статистическая значимость различий в сравнении с исходной оценкой ( $p = 0,002$ ). Через 12 месяцев (M12) после включения в исследование у большинства пациентов тяжесть функционального дефицита статистически значимо выросла до 3,0 (2,0; 5,0) баллов в сравнении с полугодовым периодом ( $p < 0,001$ ). Больные стали испытывать трудности в самообслуживании, большую часть периода бодрствования проводили сидя в кресле или

в лежачем положении. При оценке через 24 месяца (M24) от исходного периода медиана балльной оценки составила 5,0 (3,0; 5,0) баллов, что характеризовало высокую летальность пациентов на этом этапе и было статистически значимо выше, чем в предыдущий период ( $p < 0,001$ ). У пациентов с глиобластомой IDH- функциональное состояние значительно ухудшилось уже через 6 месяцев от исходного уровня и достигло 3,0 (2,0; 5,0) баллов ( $p < 0,001$ ). Большинство выживших на этом этапе пациентов испытывали трудности в самообслуживании, а с M24 были прикованы к постели. Динамика нарушений функционального статуса совпадает с выраженностью неврологического дефицита, ограничивающего мобильность и социальную адаптацию больных. Значимых различий в группах с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) выявлено не было, но в обеих группах клинически выраженные тревога и депрессия были выявлены в период до M12. У выживших пациентов к 24-36 месяцу наблюдения клинически выраженная тревога и депрессия не были отмечены в обеих группах.

Эпилептические припадки в клинике опухоли были диагностированы у 72 / 167 (43,1%) пациентов, причем в 44 (26,3%) наблюдениях они имели только фокальный характер, а в 44 (26,3%) случаях имели место фокальные с трансформацией в билатеральные тонико-клонические припадки. Тип эпилептического припадка коррелировал с локализацией опухоли в одной из долей полушария большого мозга. У больных с астроцитомой GR4 IDH+ наиболее частой локализацией была лобная доля – 56,3%, поэтому чаще наблюдались лобные моторные приступы с нарушением сознания. Кроме того, выявлены статистически значимые различия по трансформации припадков в билатеральные тонико-клонические. Чаще трансформация наблюдалась в группе больных с астроцитомой GR4 IDH+ – 50,0%, чем в группе больных с глиобластомой IDH- – 20,7% ( $p = 0,002$ ). Подобное различие объясняется особенностями распространения эпилептической активности в головном мозге при локализации эпилептического очага в лобной доле.

Эффективность противоэпилептических препаратов (ПЭП) у больных со злокачественными новообразованиями головного мозга является очень сложным для оценки вопросом, поскольку сам характер роста или рецидивирования опухоли,

комбинированное лечение подразумевают изменения в перитуморальной области и, соответственно, в эпилептогенной зоне коры головного мозга. В настоящем исследовании добиться ремиссии припадков удалось только у 8,3% больных в обеих группах без статистически значимых различий. 76,6% из них получали карбамазепин. Следует отметить, что у 22,2% больных уменьшение частоты припадков, их трансформация и / или наступление ремиссии совпало с рецидивом опухоли. Таким образом, структурная эпилепсия у больных со злокачественными глиальными опухолями является клинически важным синдромом, чувствительным к проводимому лечению основного заболевания (резекция опухоли, лучевая и химиотерапия), а также отражает стабильность достигнутых результатов лечения и время наступления рецидива. Наблюдаемые пациенты были распределены в 4 подгруппы:

- с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии – 14 больных;
- с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией – 18 больных;
- с глиобластомой IDH- без структурной эпилепсии – 81 больной;
- с глиобластомой IDH- со структурной эпилепсией – 54 больных.

Клиническая характеристика подгрупп представлена в табл. 2.

Группа 1 с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии представлена 14 больными с медианой возраста 39,0 (34,0; 45,5) лет. В этой группе было максимальное количество выживших к 36 месяцу наблюдения – 28,6%. От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до рецидива прошло 10,0 (6,0; 35,5) месяцев, что является самым большим периодом среди всех групп. По локализации у 35,7% больных опухоль была в лобной доле, что было сравнимо со второй группой. К окончанию исследования (M36) неврологический дефицит достигал 10,0 (7,0; 18,5) баллов и был более выраженным, чем в других группах (рис. 2). В первые 6 месяцев показатели функционального состояния на фоне проводимого лечения практически не изменялись: M0 – 2,0 (1,0; 2,75) и M6 – 2,0 (1,25; 3,0) балла соответственно по ECOG, но на визитах M24 и M36 разброс результатов у выживших пациентов был максимальным по сравнению с другими группами: 4,0 (2,25; 5,0) и 5,0 (2,5; 5,0) баллов, как это представлено на рис. 3. Когнитивные функции в первой группе на протяжении всего исследования сохранялись на уровне нормы у 75-80% пациентов.

Таблица 2

## Клиническая характеристика групп пациентов

Признак	Значение	Астроцитома GR4 IDH+ (n=32)				Глиобластома IDH- (n=135)				p-value* (только значимые)
		1. Без структурной эпилепсии (n=14)		2. Со структурной эпилепсией (n=18)		3. Без структурной эпилепсии (n=81)		4. Со структурной эпилепсией (n = 54)		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Пол	Мужской	9	64,3	13	72,2	45	55,6	28	51,9	0,448**
	Женский	5	35,7	5	27,8	36	44,4	26	48,1	
Возраст, лет	Me (Q1; Q3)	39,0 (34,0; 5,5)		39,0 (30,5; 6,5)		54,0 (46,0; 59,0)		53,0 (44,25; 58,0)		p <sub>k-w</sub> < 0,001
Выжившие / умершие, n (%)	Выживших	4	28,6	4	22,2	9	11,1	9	16,7	0,252
	Умерших	10	71,4	14	77,8	72	88,9	45	83,3	
Время от постановки диагноза до рецидива (месяцев)	Me (Q1; Q3)	10,0 (6,0; 35,5)		6,0 (4,25; 16,0)		4,0 (0,75; 9,0)		6,0 (2,0; 9,0)		p <sub>k-w</sub> = 0,039
Операция (О) Химиотерапия (Х) Лучевая терапия (Л)	О+Х+Л	14	100,0	16	88,9	78	96,3	43	79,6	p <sub>3-4</sub> = 0,008*****
	О+Л	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	13,0	
	О+Х	0	0,0	2	11,1	3	3,7	4	7,4	
Количество месяцев выживания с даты постановки диагноза	Me (Q1; Q3)	36,0 (13,0; 42,75)		12,5 (7,0;36,0)		8,0 (3,0; 15,0)		9,0 (3,25;17,25)		p <sub>k-w</sub> = 0,003 p <sub>1-3</sub> = 0,005*** p <sub>1-4</sub> = 0,019***
Локализации	Височ. доля	3	21,4	2	11,1	30	37,0	24	44,4	0,090
	Лоб. доля	5	35,7	13	72,2	22	27,2	15	27,8	
	Тем. доля	4	28,6	3	16,7	17	21,0	6	11,1	
	Ствол мозга	2	14,3	0	0,0	5	6,2	6	11,1	
	Затыл. доля	0	0,0	0	0,0	5	6,2	2	3,7	
	Остр. доля	0	0,0	0	0,0	1	1,2	1	1,9	
	Мозжечок	0	0,0	0	0,0	1	1,2	0	0,0	
Головная боль	Наличие	11	78,6	10	55,6	50	61,7	31	57,4	0,502**
Общая слабость	Наличие	2	14,3	2	11,1	13	16,0	4	7,4	0,499
ОДЗН	Наличие	5	35,7	2	11,1	9	11,1	6	11,1	0,079**
Двигательные нарушения	Наличие	4	28,6	5	27,8	30	37,0	14	25,9	0,555**
Атаксия	Наличие	5	35,7	5	27,8	34	42,0	26	48,1	0,464**
Нарушение чувствительности	Наличие	3	21,4	1	5,6	11	13,6	5	9,3	0,497
Афазия	Наличие	0	0,0	1	5,6	23	28,4	12	22,2	p <sub>1-3</sub> = 0,114
Когнитивные нарушения	Наличие	3	21,4	2	11,1	21	25,9	15	27,8	0,571
Билатеральные тоникоклонические приступы	Наличие	0	0,0	16	88,9	0	0,0	28	51,9	p <sub>2-4</sub> = 0,032*****
Фокальные приступы	Наличие	0	0,0	10	55,6	0	0,0	34	63,0	p <sub>2-4</sub> = 1,000*****

Примечание: \* - точный критерий Фишера, если не указано иное, \*\* - критерий Хи-квадрат, \*\*\* - критерий Данна с поправкой Бонферрони, \*\*\*\* - точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони, \*\*\*\*\* - критерий Хи-квадрат с поправкой Бонферрони, p<sub>k-w</sub> – критерий Краскела-Уоллиса

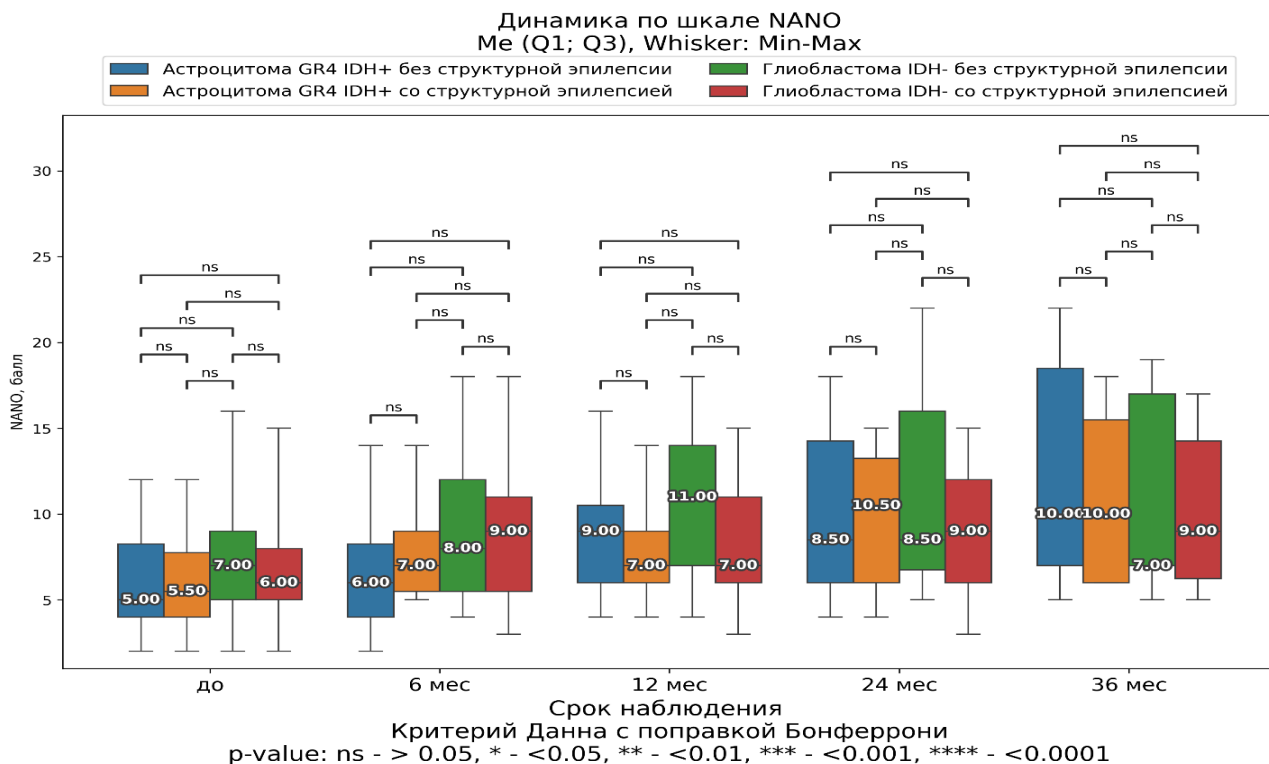


Рисунок 2. Динамика клинической картины, согласно критериям NANO

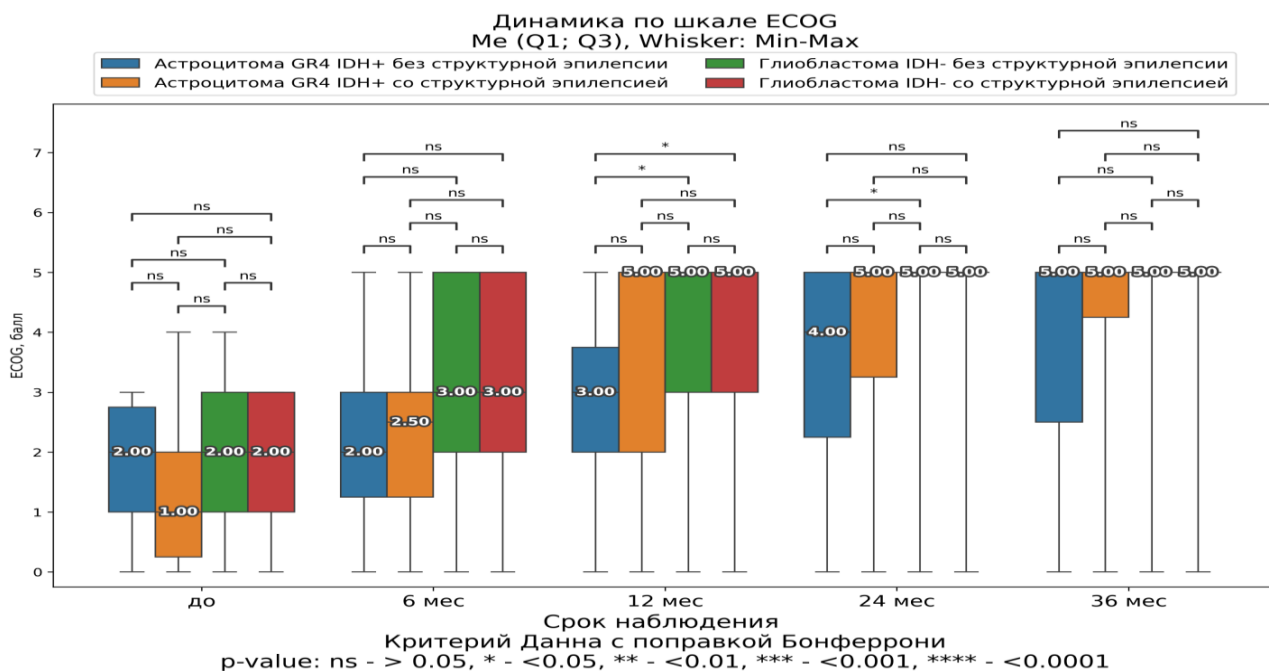


Рисунок 3. Динамика показателей функционального состояния по шкале ECOG

Клинически значимая тревожность и депрессия зафиксированы у одного пациента в момент включения в исследование – 7,1% и у одного пациента при осмотре на М12 – 10,0% (рис. 4 и 5).

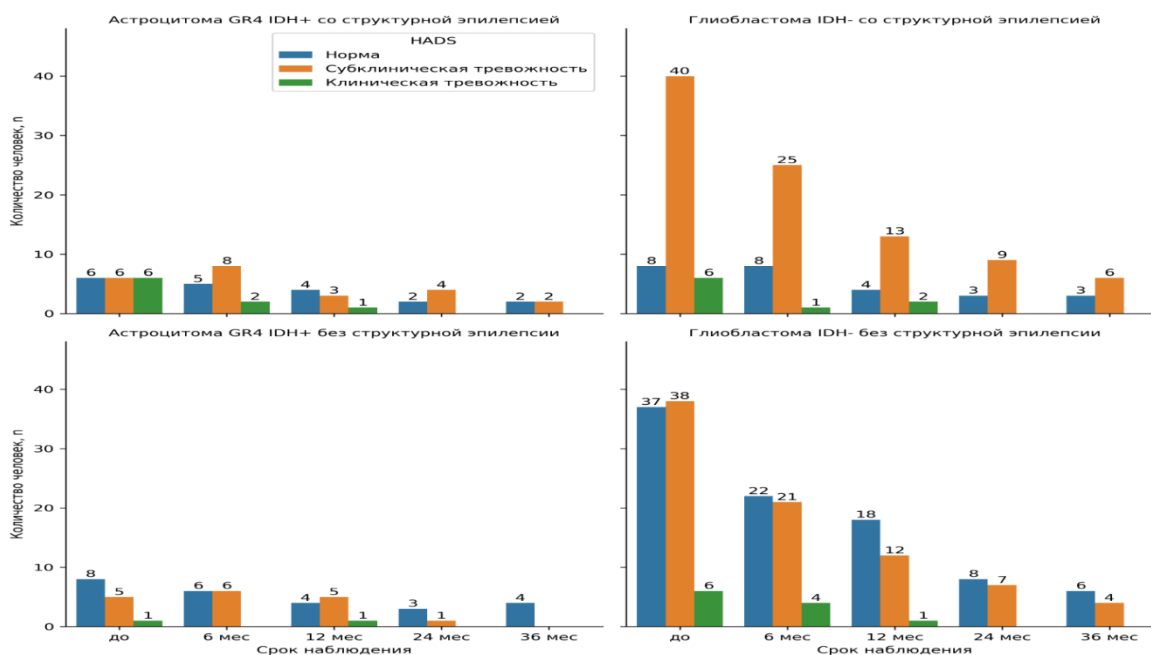


Рисунок 4. Динамика психоэмоционального состояния пациентов по шкале HADS (тревожность)

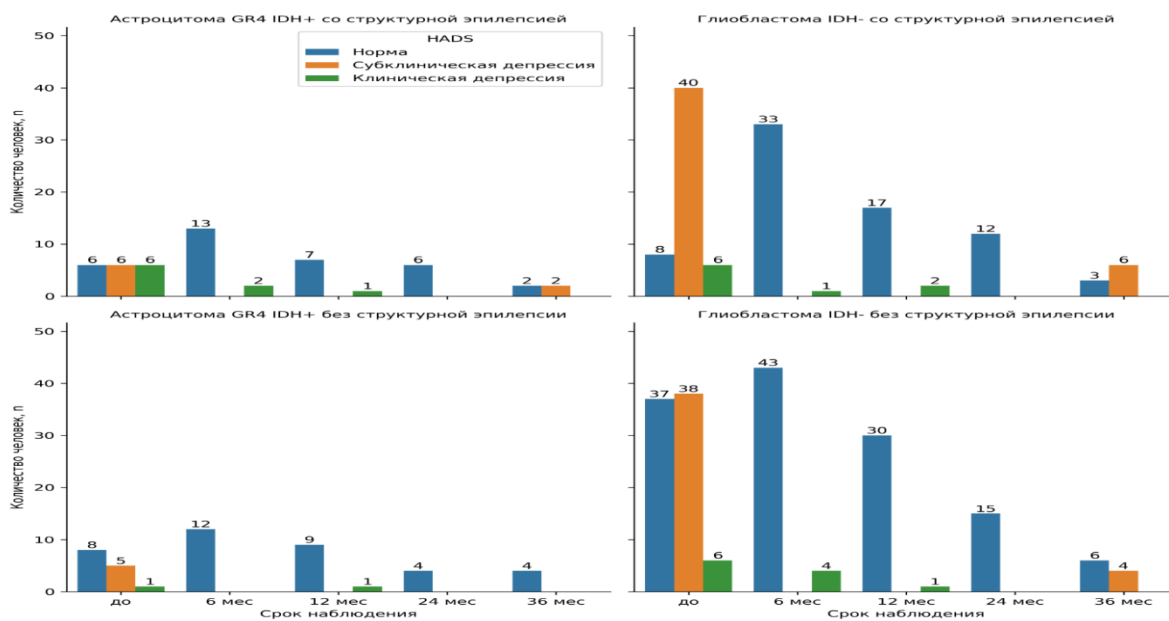


Рисунок 5. Динамика психоэмоционального состояния пациентов по шкале HADS (депрессия)

Группа 2 с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией включала 18 человек, к М36 выжило 22,2% больных. Средний возраст во второй группе составил 39,0 (30,5; 46,5) лет, что значимо не отличалось от первой группы. От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до момента рецидива прошло 6,0 (4,25; 16,0) месяцев, что значительно меньше, чем в первой группе. По локализации у

72,2% больных была опухоль лобной доли, что указывает на максимальную epileptogenicность этой области. Темп нарастания неврологических нарушений во второй группе был выше, чем в первой (рис. 2). По шкале общего состояния ECOG функциональное состояние статистически значительно ухудшалось с 1,0 (0,25; 2,0) баллов на M0, что является самым низким уровнем функциональных ограничений, до 5,0 (2,0; 5,0) баллов уже к M12, и менее 60 баллов по Шкале Карновского у 57,3% выживших больных к M36, как это видно на рис. 3. Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у трети пациентов на M0 – 33,3%, что является максимальным среди всех групп, и затем постепенно снижались к осмотру на M12 до 13,3% выживших пациентов в группе (рис. 4 и 5).

Группа 3 с глиобластомой IDH- без структурной эпилепсии включала 81 человека, выжило к M36 9 пациентов (11,1%) – самый низкий показатель общей выживаемости. Медиана возраста в третьей группе составила 54,0 (46,0; 59,0) лет, она явилась самой возрастной группой в исследовании. От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до момента рецидива прошло в среднем 4,0 (0,75; 9,0) месяца – самый короткий безрецидивный период среди всех четырех групп. По шкалам общего состояния ECOG и Карновского функциональное состояние статистически значительно ухудшалось к M24: до 5,0 (5,0; 5,0) баллов по ECOG (рис. 3) и менее 60 баллов по Шкале Карновского у 36,4% выживших больных к M36. Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у 7,4% пациентов в момент включения в исследование, у 8,5% всех пациентов на осмотре M12 и до 3,2% – на M24 (рис. 4 и 5).

Группа 4 с глиобластомой IDH- со структурной эпилепсией включала в себя 54 человека, к M36 выжило 9 пациентов – 16,7%. Медиана возраста в четвертой группе составила 53,0 (44,25; 58,0) лет. От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до момента рецидива прошло в среднем 6,0 (2,0; 9,0) месяцев. По локализации у 44,4% больных была опухоль височной доли. По шкале NANO больные в описываемой группе уже на момент M0 имели неврологический дефицит 6,0 (5,0; 8,0) баллов, который к M6 достигал 9,0 (5,5; 11,0) и M36 – 9,0 (6,25; 14,25) баллов (рис. 2), что говорит о быстром нарастании неврологических симптомов. По шкалам общего состояния ECOG и Карновского функциональное состояние

статистически значимо ухудшалось к 24 месяцу наблюдения: до 5,0 (5,0; 5,0) по ECOG (рис. 3), что совпадает с динамикой функционального дефицита в третьей группе и менее 60 баллов по Шкале Карновского у 50,0% выживших больных уже с 6 месяца наблюдения. Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у 11,1% пациентов в момент включения в исследование, у 2,9% на М6 и у 10,5% всех выживших пациентов на осмотре на М12 (рис. 4 и 5).

Таким образом, трехлетняя выживаемость в группах с астроцитомой GR4 IDH+ была ниже у пациентов со структурной эпилепсией (22,2% против 28,6%); в группах с глиобластомой IDH- выживаемость была выше у пациентов со структурной эпилепсией (16,7% против 11,1%). Больные со структурной эпилепсией обеих групп в начале исследования имели клинически выраженную тревогу и депрессию, которая уменьшалась у выживших пациентов ко второму году наблюдения. Пациенты со структурной эпилепсией обеих групп имели практически одинаковый промежуток времени до рецидива опухоли – 6,0 (4,25; 16,0) и 6,0 (5,0; 8,0) месяцев соответственно. У больных с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии он был максимальным – 10,0 (7,0; 18,5), а с глиобластомой IDH- без структурной эпилепсии – самым коротким – 4,0 (0,75; 9,0) месяца. Самый высокий темп нарастания неврологического дефицита по шкале NANO наблюдался в группе с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией и без нее, что коррелировало со снижением функционирования.

Для поддержания уровня качества жизни пациентов с глиомой необходим максимальный контроль над эпилепсией, предпочтительно – выход в ремиссию. Эпилепсия, ассоциированная с глиомой, имеет тяжелый клинический фенотип с переменным, но в целом плохим ответом на ПЭП, но с положительным эффектом успешного противоопухолевого лечения и показателем общей выживаемости. Этот клинический профиль имеет специфическую патофизиологическую основу, которая, по-видимому, кроется в молекулярно-биологических внутриопухолевых изменениях, нарушениях микроокружения вокруг опухоли с формированием эпилептического очага с перестройкой функционирования как локальной, так и всей сети головного мозга и формированием эпилептической системы (Повереннова И.Е., 1991; Карлов В.А., 2015).

Таким образом, неоднозначное взаимное влияние опухоли и эпилептогенных структурных изменений в коре головного мозга ставит задачу моделирования выживаемости пациентов с описываемой патологией и возможности влияния на исход опухоль-ассоциированной эпилепсии. На рис. 6 представлена ROC-кривая модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+. Разработанная модель обладает высоким уровнем чувствительности (0,91) и специфичности (0,83) и позволяет прогнозировать 3-летнюю выживаемость пациентов с астроцитомой GR4 IDH+.

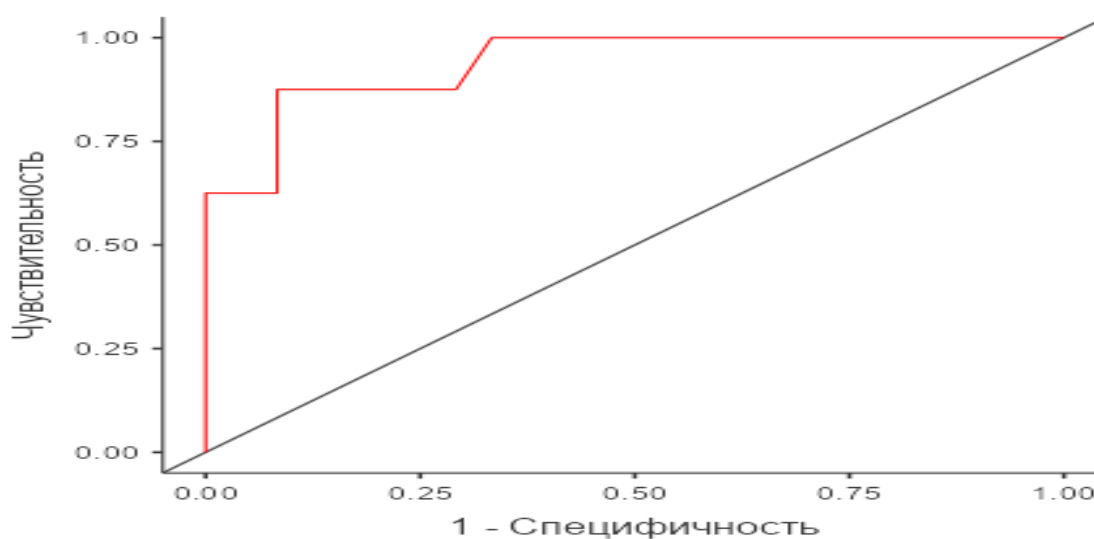


Рисунок 6. ROC-кривая модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+

На следующем этапе исследования с целью разработки модели лучшего качества с учетом отобранных параметров для прогноза исхода у пациентов с глиобластомой IDH- был сформирован сбалансированный по классам (смерть, выживание) набор показателей, состоящий из данных о 36 пациентах, среди которых 18 умерли в течение 3 лет и 18 выжили. Данные о выживших пациентах были включены в полном объеме из исходного набора данных, а умершие пациенты были отобраны случайным образом из того же массива данных. Сформированный набор данных был разделен на обучающий и тестовый в соотношении 70:30 (25 и 11 наблюдений соответственно). Далее было разработано 17 моделей машинного обучения. Лучшими моделями по значению площади под ROC-кривой и F1-score на тестовом наборе данных стали логистическая регрессия (Logistic Regression) и

наивный байесовский классификатор (Naive Bayes). Поскольку модель логистической регрессии легче интерпретируема, было принято решение для дальнейшей оценки использовать эту модель (рис. 7).

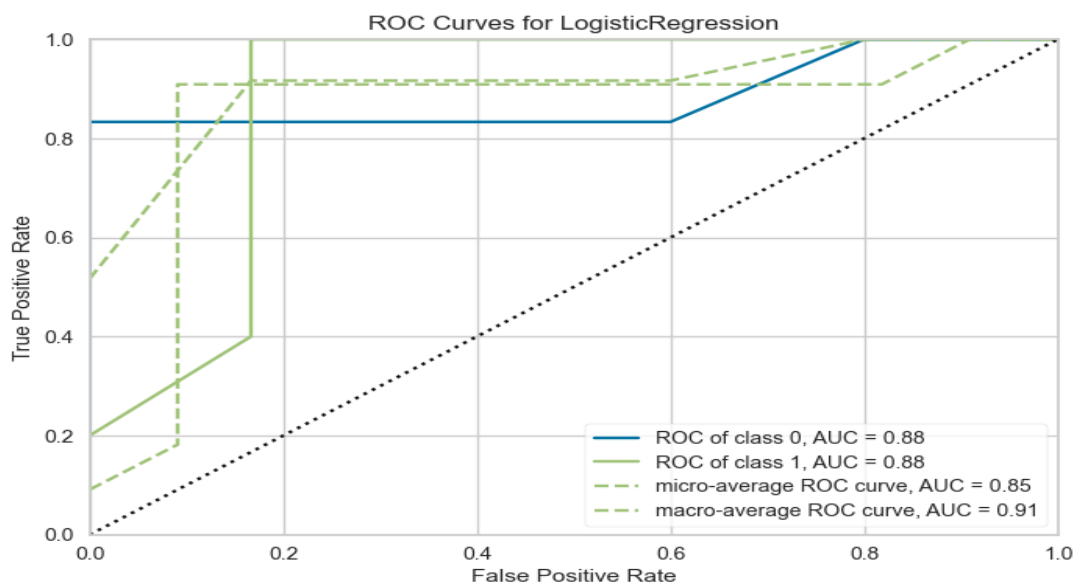


Рисунок 7. ROC-кривая модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH-

Созданная модель позволяет прогнозировать исход заболевания для пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH-. По результатам анализа у пациентов с глиобластомой IDH- можно сказать, что наличие фокальных припадков снижает риск 3-летней смерти (коэффициент модели логистической регрессии отрицательный при прогнозировании исхода «смерть»), у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ отмечается обратный эффект – наличие фокальных эпилептических припадков увеличивает риск 3-летней смерти (коэффициент модели логистической регрессии положительный).

Исследование показало, что противозепилептические препараты значимого вклада в прогнозирование исхода не внесли. Тем не менее, следует отметить, что их выбор в терапии структурной эпилепсии был однообразен. Новые препараты, теоретически перспективные в отношении глиом высокого грейда, у проанализированных пациентов практически не использовались. В подавляющем большинстве (93,2%) это был карбамазепин, левитирацетам, реже – препараты вальпроевой кислоты. Указанные препараты применялись как в монотерапии, так и в качестве дуотерапии в обеих группах, вероятно поэтому четкого их влияния на исход заболевания при моделировании выявлено не было.

## ВЫВОДЫ

1. Структурная эпилепсия у больных с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- головного мозга возникает в 43,1% наблюдений. У 26,3% пациентов отмечаются только фокальные эпилептические припадки; в 26,3% наблюдений имеют место фокальные припадки с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы.

2. Локализация опухоли у больных с астроцитомой GR4 IDH+ чаще всего (72,2%) была в лобной доле, и припадки характеризовались наличием моторных и гипермоторных автоматизмов на фоне нарушенного сознания. У пациентов с глиобластомой IDH- наиболее часто (44,4%) отмечалась опухоль височной доли с височными фокальными приступами без нарушения и с нарушением сознания. Трансформация в билатеральные тонико-клонические приступы наблюдалась в группе больных с астроцитомой GR4 IDH+ в 50,0%, а в группе больных с глиобластомой IDH- в 20,7% ( $p = 0,002$ ).

3. Выраженность неврологического дефицита по шкале неврологической оценки в нейроонкологии (NANO) у пациентов с структурой эпилепсией нарастает значительно быстрее, чем у больных без эпилептических припадков. К 36 месяцу наблюдения неврологический дефицит при астроцитоме GR4 IDH+ достигал наибольшей выраженности – 10,0 (7,0; 18,5) баллов. У больных с глиобластомой IDH- неврологический дефицит к моменту начала исследования уже был 6,0 (5,0; 8,0) баллов, а к 6 месяцу наблюдения достигал 9,0 (5,5; 11,0) баллов и сохранялся высоким до момента окончания исследования – 9,0 (6,25; 14,25).

4. Функциональное состояние (по шкале общего состояния ECOG) пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией статистически значимо ухудшается с 1,0 (0,25; 2,0) балла в момент включения в исследование, что является самым низким уровнем функциональных ограничений, до 5,0 (2,0; 5,0) баллов уже к 12 месяцу наблюдения, опережая темп прогрессирования у больных с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии. У пациентов с глиобластомой IDH- и структурной эпилепсией функциональное состояние статистически значимо ухудшается к 24 месяцу наблюдения – до 5,0 (5,0; 5,0) баллов, что совпадает с динамикой нарастания функционального дефицита в группе пациентов с глиобластомой IDH- без структурной эпилепсии.

5. Созданная модель прогноза 3-летней выживаемости позволяет прогнозировать исход для пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- со специфичностью 0,83 и чувствительностью 0,91. Наличие фокальных припадков у пациентов с глиобластомой IDH-

является протективным фактором, снижающим риск 3-летней смертности, а у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ отмечается обратный эффект – увеличение риска.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Высокая распространенность структурной эпилепсии у больных со злокачественными глиомами головного мозга требует своевременной диагностики эпилептических припадков и начала противэпилептической терапии. При выборе тактики противэпилептической терапии необходимо учитывать более высокий риск возникновения билатеральных тонико-клонических приступов у больных с астроцитомой GR4 IDH+.

2. Результат молекулярно-генетической идентификации глиальной опухоли головного мозга должен учитываться при планировании реабилитационных мероприятий. У больных с астроцитомой GR4 IDH+ дополнительные меры медицинской, психологической и социальной поддержки могут планироваться к 6-12 месяцу с момента проведения комплексной терапии опухоли, а с глиобластомой IDH- уже на первом этапе лечения.

3. Пациенты со структурной эпилепсией на фоне астроцитомы GR4 IDH+ и глиобластомы IDH- имеют более высокий уровень тревоги и депрессии на этапе проведения комплексного лечения опухоли и являются кандидатами для назначения специфической противотревожной и антидепрессивной терапии.

4. При выборе тактики ведения пациента целесообразно использовать модель прогноза 3-х летней выживаемости больных со злокачественными глиальными опухолями головного мозга. Объем и сроки начала паллиативной помощи должны определяться в соответствии с индивидуальным прогнозом.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Выявление молекулярно-генетических свойств злокачественной глиомы требует изучения не только особенностей течения опухолевого процесса, но и определения роли мутации IDH1 в возникновении и особенностях протекания опухоль-ассоциированной эпилепсии. Прогнозирование исхода заболевания и персонифицированный подход к управлению течением заболевания позволит улучшить результаты лечения. В связи с этим мы в дальнейшем планируем изучение влияния новых и новейших противэпилептических препаратов на течение структурной эпилепсии и на риски рецидива опухоли у больных с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- для улучшения качества модели прогнозирования выживаемости.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ашхацава Т.И. Актуальные вопросы клиники первичных опухолей головного мозга / Т.И. Ашхацава, М.Ю. Татарина, Л.М. Когония и др. // Медицинский совет. – 2019. – № 19. – С. 181-188. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-19-181-188.
2. Ашхацава Т.И. Клинико-неврологическая картина первичных опухолей головного мозга / Т.И. Ашхацава // «Современные тенденции развития онкологической службы с учетом региональных особенностей». Сборник тезисов межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию отделений химиотерапии и онкогинекологии Якутского республиканского онкологического диспансера. 2019. – С. 47-50.
3. Ашхацава Т.И. Клинико-неврологические параллели первичных опухолей головного мозга / Т.И. Ашхацава, М.Ю. Татарина, Л.М. Когония // Abstracts of The IX Annual International Scientific-Practical Conference; Medicine Pressing Questions. Baku. 2020. – С. 56.
4. Ашхацава Т.И. Современные подходы молекулярно-генетической диагностики глиобластом с точки зрения клинициста / Т.И. Ашхацава, Л.М. Татарина, Л.М. Когония [и др.] // Вопросы онкологии. – 2021. – Т.67. №1. – С. 13-19. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1.
5. Ашхацава Т.И. Что мы знаем о молекулярно-биологических особенностях EGFR при глиобластомах и немелкоклеточном раке легких? / Л.М. Когония, М.С. Губенко, Т.И. Ашхацава // Медицинский совет. 2022. – Т.16. №9. – С. 126-130. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-9-126-130.
6. Ашхацава, Т. И. Перспективы поиска патогенетически обоснованной терапии эпилепсии, ассоциированной с глиомой головного мозга / Т. И. Ашхацава, В. А. Калинин, А.В. Якунина, И.Е. Повереннова // Вестник РГМУ. – 2025. – №5. С. 45-48. DOI: 10.24075/vrgmu.2025.051
7. Ашхацава Т.И. Глиома головного мозга и структурная фокальная эпилепсия: патогенетическая общность возникновения и подходов к терапии // Сборник материалов IX Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы амбулаторно-поликлинического комплекса», посвященная 50-летию ГБУЗ СО «ТПП №1». Тольятти. 2025. – С. 10-12.

## АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025684093 Российская Федерация. Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с глиобластомой: заявка № 2025683331 от 12.08.2025 : зарег. 11.09.2025 / В.А. Калинин, А.В. Якунина, Т.И. Ашхацава, А.О. Рубаненко, О.А. Рубаненко [и др.]; Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент).
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025684694 Российская Федерация. Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с астроцитомой: заявка № 2025683853 от 18.08.2025 : зарег. 16.09.2025 / В.А. Калинин, А.В. Якунина, Т.И. Ашхацава, А.О. Рубаненко, О.А. Рубаненко [и др.]; Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент).
3. Свидетельство о регистрации базы данных №2025623676 Российская Федерация. «Особенности течения структурных эпилепсий, ассоциированных с опухолями головного мозга»: заявка № 2025623414 от 02.09.2025: зарег. 05.09.2025 / В.А. Калинин, А.В. Якунина, Т.И. Ашхацава, П.В. Дубровин, О.А. Рубаненко, [и др.]; Федеральная служба по интеллектуальной собственности (Роспатент).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

М0 – визит начала исследования

М24 – визит месяц 24

М6 – визит месяц 6

М36 – визит месяц 36

М12 – визит месяц 12

НМИЦ – Национальный Медицинский Исследовательский Центр нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко

ПЭП – противосудорожные препараты

ESOG – Eastern Cooperative Oncology Group – Шкала оценки общего состояния онкологического больного

GR4 – 4 степень злокачественности

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scal – госпитальная шкала тревоги и депрессии

IDH+ ферменты изоцитратдегидрогеназы есть

IDH- ферменты изоцитратдегидрогеназы отсутствуют

NANO – The neurologic assessment in neuro-oncology – Шкала неврологической оценки в нейроонкологии

Научное издание

**Ашхацава**

Турна Игоревна

**ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ  
НА ТЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ  
ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.24. Неврология

Отпечатано с оригинал-макета

в типографии МИАЦ

443095 г. Самара, ул. Ташкентская, 159

Подписано в печать 15.01.2026 г.

Формат 60 x 84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Объем 1 усл. печ. л.

Тираж 100 экз.