

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АШХАЦАВА

Турна Игоревна

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ НА ТЕЧЕНИЕ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА

3.1.24. Неврология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
доктор медицинских наук,  
доцент В.А. Калинин

Самара – 2025

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БТКП – билатеральные тонико-клонические припадки  
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения (WHO)  
 Гр – грей (доза лучевой нагрузки)  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
 КТ – компьютерная томография  
 М0 – визит начала исследования  
 М6 – визит месяц 6  
 М12 – визит месяц 12  
 М24 – визит месяц 24  
 М36 – визит месяц 36  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 Н/Д – нет данных  
 НМИЦ – Национальный Медицинский Исследовательский Центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко  
 ОВ – общая выживаемость  
 ОДЗН – отек диска зрительного нерва  
 ПОГМ – первичные опухоли головного мозга  
 ПЦР – полимеразная цепная реакция  
 ПЭП – противоэпилептические препараты  
 РНК – рибонуклеиновая кислота  
 ЦНС – центральная нервная система
- CTBRUS – Central Brain Tumor Registry of the United States – Центральный регистр опухолей Соединенных Штатов Америки  
 CBZ – карбамазепин  
 ECIS – European Cancer Information System  
 ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – Шкала оценки общего состояния онкологического больного  
 GR4 – grade 4 (четвертая степень злокачественности)  
 HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии  
 HGG – глиомы высокой степени злокачественности  
 IDH+ ферменты изоцитратдегидрогеназы есть  
 IDH- ферменты изоцитратдегидрогеназы отсутствуют  
 LEAT – long-term epilepsy associated tumors  
 LVT – леветирацетам  
 MMSE – Mini-Mental State Examination – Краткая шкала оценки психического статуса  
 NANO – The neurologic assessment in neuro-oncology – Шкала неврологической оценки в нейроонкологии  
 TNM – tumor, nodus, metastasis – классификация злокачественных опухолей  
 ОХС – окскарбазепин  
 VAP – вальпроевая кислота

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Эпидемиология и современная классификация глиальных опухолей голового мозга .....	13
1.2. Клинические и диагностические особенности глиальных опухолей головного мозга. Гистоморфологические и генетические характеристики .....	19
1.3. Особенности структурной эпилепсий, ассоциированных с опухолями головного мозга. Противозлептическая терапия и контроль опухолевого роста .....	29
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений .....	39
2.2. Дизайн исследования .....	41
2.3. Методы исследования .....	42
2.3.1. Клинико-неврологическое исследование .....	42
2.3.2. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга .....	43
2.3.3. Тестирование по шкале Карновского.....	44
2.3.4. Шкала оценки общего состояния онкологического больного .....	45
2.3.5. Тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии .....	45
2.3.6. Тестирование по краткой шкале оценки психического статуса .....	46
2.3.7. Гистоморфологическое исследование.....	47
2.3.8. Полимеразная цепная реакция .....	47
2.4. Методы статистической обработки результатов исследования .....	48
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ .....	50
3.1. Клиническая характеристика больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- при включении в исследование .....	50
3.2. Функциональный статус больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- в течение исследования.....	55
3.3. Клиническая характеристика больных со структурной эпилепсией.....	62

Резюме .....	66
ГЛАВА 4. ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ СО СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ И БЕЗ НЕЕ .....	69
4.1. Особенности течения структурной эпилепсии, ассоциированной с глиомами головного мозга .....	69
4.2. Течение заболевания у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии.....	72
4.3. Течение заболевания у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией .....	82
4.4. Течение заболевания у пациентов с глиобластомой IDH- без структурной эпилепсии.....	84
4.5. Течение заболевания у пациентов с глиобластомой IDH- со структурной эпилепсией .....	85
Резюме .....	86
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ .....	90
5.1. Структурная эпилепсия и прогноз выживаемости пациентов с глиобластомами.....	90
5.2. Разработка модели прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+.....	93
5.3. Разработка модели прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH-.....	97
Резюме .....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	107
ВЫВОДЫ .....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	116
ЛИТЕРАТУРА .....	117
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	140

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Нейроонкология – раздел медицины, возникший и развивающийся на стыке онкологии, нейрохирургии и неврологии, занимающийся изучением опухолей головного и спинного мозга, мозговых оболочек, черепных нервов, спинномозговых корешков и периферических нервов в плане этиологии и патогенеза, закономерностей их роста и развития, методов профилактики, диагностики и лечения – нейрохирургического, лучевого и химиотерапевтического (Мацко Д.Е. и соавт., 2017).

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. (Измайлов Т.Р. и соавт., 2020).

По данным Central Brain Registry of the United States, показатель заболеваемости доброкачественными и злокачественными опухолями головного мозга в 2014–2017 годах составила 24,25 случаев на 100 тыс. населения, а наиболее часто встречающейся (14,3% всех опухолей) злокачественной опухолью была глиобластома (Ostrom Q.T. et al., 2021). В Российской Федерации заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы в 2017 г. составила 6,03 для мужчин и 5,50 случаев для женщин на 100 тыс. населения. Смертность же составила 5,68 для мужчин и 5,17 для женщин на 100 тыс. населения (Каприн А.Д. и соавт., 2018).

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).

Морфологический диагноз всегда являлся основным фактором прогноза и дифференцированного подхода к лечению. Обнаружение мутаций в определенных генах опухоли произвело революцию в понимании патогенеза многих типов глиом и впоследствии привело к классификации, управляемой биомаркерами, которая в современной практике дополняет гистологический диагноз. Текущее 5-е издание классификации 2021 г. (WHO CNS5) отражает использование сложных гистологических и молекулярных подходов для установления окончательного патологоанатомического диагноза и классификации опухолей головного мозга.

Обнаружение 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). Изменение свойств фермента, участвующего в цикле Кребса, запускает процесс продукции измененного метаболита R(-)-2-гидроглутарата, который в клетках вызывает гиперметиляцию клеточного генома. Таким образом реализуется механизм, влияющий на ряд клеточных программ и осуществляющий эпигенетический контроль процесса развития опухоли. Крайне важным нововведением текущей классификации является отказ от такой нозологии, как «глиобластома с мутацией в генах IDH». Теперь эти опухоли обозначаются как «астроцитома с мутацией в генах IDH, grade 4» (Sejda A. et al., 2022). Выявление молекулярно-генетических свойств диффузной глиомы требует изучения не только особенностей течения опухолевого процесса, но и определения роли мутации IDH1 в возникновении и особенностях протекания опухоль-ассоциированной эпилепсии.

Распространенным симптомом глиальных опухолей являются эпилептические припадки, которые 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, что является актуальной задачей.

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- 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 противосудорожную 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- с 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 противосудорожных 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.

**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 основе 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-.

### **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, а также 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 комплекса», посвященная 50-летию ГБУЗ СО «ТГП №1» (Тольятти, 2025).

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. Получено 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), и двух программ для ЭВМ №2025684694 Российская Федерация «Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с астроцитомой» (заявка № 2025683853 от 18.08.2025, зарег. 16.09.2025) и №2025684093 Российская Федерация «Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с глиобластомой» (заявка № 2025683331 от 12.08.2025, зарег. 11.09.2025).

**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.

**Объем и структура 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.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1. Эпидемиология и современная классификация глиальных опухолей головного мозга

Первичные опухоли головного мозга (ПОГМ) – 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 часть ПОГМ астроцитарного, олигодендроглиального, смешанного происхождения, ганглиоглиомы (Измайлов Т.Р. и соавт., 2020).

Среди всех опухолей человека первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) составляют около 2% с показателями распространенности 2,4 случая на 100 000 населения. Наиболее распространенным гистологическим видом ПОГМ является менингиома (39,0%), за которой следуют глиомы – 35,5% и опухоли гипофиза (15,5%). Глиобластома составляет 14,3% от всех ПОГМ (Ostrom Q.T. et al., 2021). В последние годы отмечен заметный рост частоты возникновения глиальных опухолей, до 50% из которых составляют глиобластомы, что заставляет продолжать поиск решения проблем лечения больных со злокачественными глиомами (Насхлеташвили Д.Р. и соавт., 2011; Дяченко А.А., 2013; Смолин А.В. и соавт., 2014; Жукова Т.В. и соавт., 2024). В Европе первично выявленные опухоли ЦНС за 2018 год в Англии составили 8,9; во Франции – 10,2; в Германии – 8,7; в России – 6,6 случаев на 100 000 населения (ECIS (European Cancer Information System – ECIS, 2018).

Согласно отчету Национальной службы регистрации и анализа рака (NCRAS) от 2021 г., в период с 1995 по 2017 гг. в Англии было зарегистрировано 133 669 ПОГМ у взрослых. Глиобластома была наиболее частым подтипом опухоли (31,8%), за ней следовала менингиома (27,3%). Стандартизованная по возрасту заболеваемость глиобластомой увеличилась с 3,27 на 100 000 населения в год в 1995 г. до 7,34 у мужчин в 2013 г. и с 2,00 до 4,45 у женщин.

Заболеваемость менингиомами также увеличилась с 1,89 до 3,41 на 100 000 у мужчин и с 3,40 до 7,46 у женщин. Заболеваемость другими астроцитарными и неклассифицированными опухолями головного мозга снизилась в период с 1995 по 2007 гг. и после этого оставалась стабильной (Wanis H.A. et al., 2021).

Заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов ЦНС в России на 2017 г. составила 6,03 для мужчин и 5,50 случаев для женщин на 100 000 населения. Смертность же составила 5,68 для мужчин и 5,17 для женщин на 100 000 населения (Каприн А.Д. и соавт., 2018). Различие среднего возраста между заболевшими мужчинами и женщинами при новообразованиях головного мозга составило 3 года (Когония Л.М., 2012). Выявлены различия в данных по заболеваемости в разных территориальных образованиях России. К примеру стандартизированный показатель заболеваемости первичными опухолями ЦНС в 2011 г. в Архангельской области составил 6,2 на 100 000 мужского населения и 4,8 на 100 000 женского населения, в городе Санкт-Петербург – 5,4 на 100 000 мужского и 4,6 на 100 000 женского населения. В период с 2000 по 2011 гг. пик заболеваемости пришелся на возраст 60-69 лет (Мерабишвили В.М. и соавт., 2014). Заболеваемость первичными опухолями головного мозга в Ростовской области за 2015 г. составила 4,1 на 100 000 населения (Балязин-Парфенов И.В. и соавт., 2016).

Одним из важных эпидемиологических показателей при опухолях различной локализации является продолжительность жизни на фоне заболевания, в том числе после проведения лечения (Мартынов Р.С. и соавт., 2024). В онкологии чаще всего используется показатель общей выживаемости, отражающий долю пациентов, оставшихся в живых в течение определенного периода времени после постановки диагноза или после лечения. Он рассчитывается как время от начала лечения до смерти по любой причине, или до последнего наблюдения за пациентом. В течение последних лет отмечено, что частота 3-летней выживаемости при глиобластоме все еще остается низкой, несмотря на увеличение медианы общей выживаемости вдвое (Jiang H. et al., 2019; Жукова Т.В. и соавт., 2024; Горяинов С.А. и соавт., 2025). По данным

А.Ф.Тамими et al. (2017) показатель трехлетней общей выживаемости составил 7,54%, а пятилетней выживаемости – менее 5%. По мнению F. Lange et al. (2021) общая 5-летняя выживаемость составляет 6,8%, что является одним из худших прогнозов во всем онкологическом спектре.

Анализируя течение глиом низкой степени злокачественности (G1-2) после рецидива у 41 больного, Р.Ю. Карабут и соавт. (2021) показали, что среднее время рецидива составило 46,4 месяца, общая выживаемость пациентов составила 72 месяца. Показатели однолетней выживаемости составили 82,5%, трехлетней – 36,4%. Медиана общей выживаемости после лечения рецидива составила 35 месяцев, при этом возраст и пол больных, а также гистологическая структура первичной опухоли не влияют на появление рецидива и клинический исход.

В исследовании, проведенном на базе Челябинского областного центра онкологии и ядерной медицины, проанализировавшем течение рецидивировавших глиобластом в период 2005 по 2020 гг., медиана общей выживаемости составила 24 месяца. Показатели общей выживаемости одногодичной – 95,4%, двухгодичной – 47,7%, трехгодичной – 30,8%. Медиана общей выживаемости после лечения рецидива для всех пациентов составила 13 месяцев. Прогностически благоприятными факторами были проведение повторного хирургического вмешательства и возраст (Сарычева М.М. и соавт., 2021).

Согласно данным С.А. Горяинова и соавт. (2017), при глиобластомах после микрохирургического удаления медиана безрецидивного периода составила 36 месяцев, 12-месячный период безрецидивной выживаемости достигнут у 72 (86%) больных, 24 месяцев – у 57 (68%) больных, 36 месяцев – у 45 (54%) больных. Общая выживаемость 48, 60 и 84 месяцев была достигнута у 23%, 15% и 6% пациентов соответственно. Исследуя феномен «долгожительства» (более трех лет общей выживаемости) у пациентов с глиобластомой, авторы показали, что увеличивает благоприятный прогноз молодой возраст, супратенториальное расположение опухоли, высокий индекс Карновского до операции, факт хирургического лечения.

В случае возникновения рецидива повторная резекция, повторная лучевая терапия и более агрессивная химиотерапия также были предикторами увеличения общей выживаемости (Горяинов С.А. и соавт., 2017, 2025).

Положительное влияние более агрессивного лечения подтверждается исследованием, в котором проведен анализ 102 пациентов с глиобластомой головного мозга с 2009 по 2019 гг. Среди пациентов более молодого возраста, ранее получавших более интенсивную лекарственную терапию с ежедневным приемом Темозоломида (более 6 курсов химиотерапии), выживаемость составила более 3-х лет в 19,6%, что свидетельствует об эффективности комплексной терапии (Воинов Н.Е. и соавт., 2022). Наряду с молодым возрастом и использованием интенсивной терапии темозоламидом, в качестве положительных прогностических факторов отмечается также низкая экспрессия гена *MGMT* (Мацко М.В. и соавт., 2019).

Согласно отчету СТBRUS от 2021 г., в период с 2014 по 2018 г. пятилетняя относительная выживаемость после диагностики злокачественной опухоли головного мозга и других опухолей ЦНС составила 66,9%. Выживаемость после постановки диагноза злокачественной опухоли головного мозга и другой опухоли ЦНС была самой высокой у лиц в возрасте 0-14 лет (84,1%) и в возрасте 15-39 лет (84,7%) по сравнению с лицами в возрасте 40+ лет (65,6%). Пятилетняя относительная выживаемость после диагностики доброкачественной опухоли головного мозга и других опухолей ЦНС составила 92,1%. Выживаемость после постановки диагноза доброкачественной опухоли головного мозга и другой опухоли ЦНС была самой высокой у больных в возрасте 15-39 лет (98,3%) и в возрасте 0-14 лет (97,5%) по сравнению с 90,7% у больных в возрасте от 40 лет и старше (Quinn T.O. et al., 2021).

В исследовании A. Ramos-Fresnedo et al. (2022), проведенном в штате Флорида с ноября 2017 г. по октябрь 2021 г, освещается вопрос общей выживаемости пациентов с глиобластомой головного мозга в зависимости от варианта гена *IDH*. В анализ включены пациенты, перенесшие адъювантную химиолучевую терапию (n = 708, 643 пациента с IDH- и 63 пациента с IDH+).

Медиана безрецидивной выживаемости составила при IDH- 8 месяцев, при IDH+ – 13 месяцев ( $p = 0,0237$ ), а медиана общей выживаемости при IDH- 21 месяц по сравнению с 26 месяцами при IDH+ ( $p = 0,435$ ).

В исследуемой проблематике ПОГМ центральными остаются вопросы классификации опухолей. Выявление специфических особенностей ПОГМ, таких как локализация, морфология, степень злокачественности всегда являлось основанием, на котором строится вся дальнейшая тактика ведения пациента. Так в 1935 г. американским нейрохирургом Харви Уильямсом Кушингом была предложена топографо-анатомическая классификация ПОГМ. Согласно расположению, все опухоли головного мозга подразделяются на супратенториальные (над мозжечковым наметом) и субтенториальные (опухоли задней черепной ямки). Среди супратенториальных опухолей выделяют опухоли долей мозга (лобной, теменной, височной, затылочной), опухоли боковых и третьего желудочков, мозолистого тела, пинеальной и гипофизарной областей. Субтенториальные опухоли подразумевают новообразования мозжечка, опухоли мостомозжечкового угла, IV желудочка, ствола мозга.

Согласно Международной Классификации Болезней (МКБ-10), ПОГМ кодируются следующим образом:

C70 – Злокачественное новообразование мозговых оболочек.

C71 – Злокачественное новообразование головного мозга.

C72 – Злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов ЦНС.

D32 – Доброкачественное новообразование мозговых оболочек.

D33 – Доброкачественное новообразование головного мозга и других отделов центральной нервной системы.

D43 – Новообразование не определенного или неизвестного характера головного мозга и ЦНС.

Важным аспектом верификации диагноза в онкологии является гистоморфологическое исследование. Традиционно оцениваются морфологические признаки клеточной атипии, изменение размеров ядра, формы,

митотической активности, плотности клеток, характерных архитектурных особенностей, сосудистых свойств и некроза клеток. Это по-прежнему основа диагностического подхода, что является значимым для подавляющего большинства опухолей, включая опухоли головного мозга. Однако недавние совместные усилия крупных исследовательских консорциумов привели к открытию ряда ключевых мутаций, вариаций количества копий хромосом и эпигенетических изменений в опухолях головного мозга, что поставило под сомнение клиническую значимость традиционного диагностического подхода.

Обнаружение мутаций в определенных генах произвело революцию в понимании патогенеза многих типов глиом, и впоследствии привело к классификации, управляемой биомаркерами, которая в современной практике не только дополняет, но и все больше отвергает гистологический диагноз (Измайлов и соавт., 2016). В 2016 г. «Морфологическая классификация ВОЗ опухолей ЦНС» вышла в новой редакции. В основу классификации положено не только гистологическое строение, но и его наиболее значимая молекулярно-генетическая характеристика или хромосомная aberrация (Мацко Д.Е., Имянитов Е.Н., 2017). Однако из-за быстро растущего объема информации о высокоэффективных молекулярных нейроонкологических и клинических исследованиях появилась потребность в дополнительном пересмотре классификации. Таким образом, в 2018-2020 гг. был сформирован консорциум для информирования о молекулярных и практических подходах к опухолям ЦНС (сIMPACT-NOW). Группа ученых опубликовала семь промежуточных обновлений, которые составляют основу последней, 5-й классификации ВОЗ. Текущее 5-е издание ВОЗ CNS 2021 г. (WHO CNS5) отражает использование сложных гистологических и молекулярных подходов для установления окончательного патологоанатомического диагноза и классификации опухолей головного мозга (Louis D.N. et al., 2021).

Классификация опухолей ЦНС имеет следующую конструкцию (Улитин А.Ю. и соавт., 2023, 2024):

1. Морфологический вид опухоли

2. Четырехзначный код, согласно Международной классификации болезней по онкологии (МКБ-О от 2000 г.)

3. «Биологическое поведение опухоли» от 0 до 3.

4. Молекулярно-генетические данные.

Биологическое поведение опухоли закодировано как (Кобяков Г.Н. и соавт., 2016):

/0 для доброкачественных опухолей;

/1 для пограничных или с неясным поведением;

/2 для раков *insitu* и интраэпителиальной неоплазии III степени злокачественности;

/3 для злокачественных опухолей (Приложение 1).

Для первичных опухолей ЦНС одним из наиболее важных классификационных признаков является морфологический диагноз, в частности, степень злокачественности опухоли (Grade I-IV). Градация основана на выявлении в микроскопической картине препарата опухоли одного из следующих признаков: ядерный атипизм, митоз, пролиферация эндотелия, некрозы (Anttila A. et al., 1996; Zheng T. et al., 2001):

Grade I – нет ни одного из указанных признаков.

Grade II – наличие одного из указанных признаков (атипия ядер, могут допускаться единичные митозы).

Grade III – в опухоли много митотических фигур.

Grade IV – выраженная пролиферация эндотелия сосудов, наличие некрозов.

Важно отметить, что классификация TNM (tumor, nodus, metastasis) не применяется для первичных опухолей ЦНС. Решающим фактором в тактике лечения и прогнозе заболевания является морфологический диагноз (Кобяков Г.Н. и соавт., 2019).

## **1.2. Клинические и диагностические особенности глиальных опухолей головного мозга. Гистоморфологические и генетические характеристики**

Клиническая картина ПОГМ представлена общемозговой и очаговой симптоматикой. Неврологический дефицит определяется локализацией и

объемом новообразования. Хронология последовательного появления неврологической симптоматики отражает характер и особенности опухолевого роста. Первичные локальные очаговые симптомы – ранние клинические проявления, обусловленные компрессией участков головного мозга, прилежащих к новообразованию. Вторичные очаговые симптомы – симптомы «на отдалении» возникают вследствие распространения отека, ишемии мозговой ткани, или дальнейшего роста опухоли. В зависимости от степени удаления очага различают симптомы «по соседству» (коллатеральные) и «на отдалении» (отдаленные).

Начальными проявлениями опухолевого роста могут выступать симптомы раздражения (гиперфункции) сдавливаемого участка мозговой ткани, которые в дальнейшем будут замещаться симптомами выпадения, характерными для ишемических процессов в тканях. Общемозговая симптоматика в большинстве случаев связана с повышением внутричерепного давления и развитием отека головного мозга. Последующее развитие опухолевого процесса приводит к дислокации мозговых структур и формированию синдромов вклинения (Голубев В.Л., 2013; Сорокин Ю.Н. и соавт., 2013).

Большое количество работ посвящено изучению симптомов ПОГМ. Так в Ростовской области было проведено крупное исследование, при котором на догоспитальном этапе был проведен анализ состояния больных первичными опухолями головного мозга на момент их поступления в нейрохирургический стационар (n = 2039). Большинство ПОГМ на ранних этапах проявляли себя появлением головной боли – у 787 больных (40,13%) и эпилептических припадков – у 305 больных (15,55%), чаще фокальных (78% всех эпилептических припадков). Реже первым симптомом ПОГМ было повышение внутричерепного давления – у 137 больных (6,99%). В 98 случаях (5,0%) опухоли головного мозга проявляли себя различной степенью снижения остроты зрения. Относительно часто в качестве первого симптома развивающейся ПОГМ была атаксия – у 82 больных (4,18%) и парезы конечностей – у 80 больных (4,08%) (Носов Г.А. и соавт., 2018).

Сходные данные были получены группой ученых из Нидерландов, которые провели систематический обзор литературы с использованием баз данных нескольких лечебных учреждений за период времени с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2017 г. Авторами выявлено, что пятью наиболее распространенными симптомами глиом на диагностическом этапе были когнитивный дефицит (36%), судороги (35%), головная боль (31%), головокружение (24%) и моторный дефицит (22%). На этапе лечения и последующего наблюдения наиболее распространенными симптомами являются судороги (37%), тошнота / рвота (23%), когнитивный дефицит (18%), усталость (14%), зрительные нарушения (13%) и анорексия (13%). Тошнота / рвота чаще встречается при системном лечении, чем после операции. В фазе окончания жизни наиболее распространены сонливость – 81%, усталость – 50%, афазия – 48%, судороги – 45%, когнитивный дефицит – 44% и моторный дефицит – 44% (Ijzerman-Korevaar M. et al., 2018).

Наиболее частым видом злокачественных ПОГМ являются глиобластомы. Глиобластома – наиболее агрессивная и наиболее распространенная злокачественная опухоль головного мозга, поражающая взрослых людей. Средний возраст при постановке диагноза составляет около 65 лет, а уровень заболеваемости – 3,23 случая на 100 000 человек. Средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 10–15 месяцев, а предполагаемая двухлетняя выживаемость – 8-25% (Жукова Т.В. и соавт., 2025; Brown P.D. et al., 2006). Следовательно, пациенты с глиобластомой представляют собой уязвимую группу с более выраженными симптомами депрессии и болезненными расстройствами по сравнению с пациентами с другими злокачественными заболеваниями. Сообщается, что у пациентов с опухолью головного мозга распространенность депрессии составляет примерно 21%, и считается, как правило, что она выше, чем у пациентов с другими опухолевыми поражениями (Liu F. et al., 2018).

В другой научной работе, проведенной в Швеции, группой ученых был исследован уровень тревоги и депрессии у пациентов с глиобластомой головного мозга гг. (n = 234). Пациенты заполняли анкеты, в которых сообщали сами до

операции, через 3 недели после операции (когда пациенты получали лучевую терапию), через 12 недель после операции (при получении химиотерапии) и затем каждые 6 месяцев до двух лет после операции. Самый высокий риск появления симптомов тревоги у них был в двух временных точках: через три недели после операции – 83% и через восемнадцать месяцев после операции, когда этот показатель увеличивался до 90% (Stahl P. et al., 2022). Еще в одной работе L. Dinaroli et al. (2021) провели оценку психологической помощи пациентам с глиобластомой головного мозга в период с января 2016 г. по апрель 2017 г. В исследование было включено 59 пациентов (33 мужчины, 26 женщин) со средним возрастом  $54,6 \pm 13,5$  года. Оценка состояния пациентов проводилась с помощью шкал: термометр стресса, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) и функциональная оценка противораковой терапии в начале исследования, в середине исследования, после лучевой терапии и через 3 месяца после лучевой терапии. В этой же работе проанализирован психологический профиль. На исходном уровне все пациенты были поделены на группы: пациенты «без дистресса» ( $n = 26 - 44,1\%$ ; HADS < 13, DT < 4) и пациенты, «страдающие дистрессом» ( $n = 33 - 55,9\%$ ; HADS  $\geq 14$ ). Всем больным проведена послеоперационная лучевая терапия, которую доводили до суммарной дозы 60 Гр (диапазон 54–60 Гр). Из 59 пациентов 47 (79,7%) одновременно получали темозоламид. Согласно проведенному статистическому анализу, средняя общая выживаемость пациентов с глиобластомой головного мозга составила 20,3 месяца (95% ДИ [17,5–Н/Д]) со средним временем наблюдения 29,2 месяцев (95% ДИ [22,4–40,6]). Важно отметить, что пациенты «без дистресса» показали более длительную общую выживаемость ( $p = 0,013$ ), чем пациенты «в состоянии дистресса» ( $p = 0,0001$ ).

В другом исследовании G. Lombardi et al. (2018) в институте онкологии Венето (Италия) также проведены исследования эмоционального статуса (HADS) и когнитивной функции (шкала MMSE) у пациентов с глиобластомой головного мозга с января 2013 г. по декабрь 2015 г. ( $n = 111$ ). Оценка производилась через 2 недели после операции и до начала сопутствующей

терапии, через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев от окончания лучевой терапии. Проводился корреляционный анализ когнитивной оценки с помощью шкалы MMSE, а также шкалы тревоги и депрессии опросника HADS с учетом возраста и пола пациента. Статистически значимые данные выявлены через 6 месяцев после лучевой терапии: увеличение по сравнению с исходным уровнем наблюдалось по шкале депрессии ( $p = 0,010$ ). Различия в когнитивной функции, оцениваемые в каждый момент времени, приводили к статистически значимому более низкому баллу для пациентов старше 65 лет через 9 месяцев после лучевой терапии ( $p = 0,0031$ ), при снижении балла у пациентов мужского пола на уровне 3 и 6 месяцев ( $p = 0,0026$  и  $0,0085$  соответственно). Пациенты женского пола имели клинически значимую более низкую депрессию через 9 месяцев после лучевой терапии по сравнению с пациентами мужского пола ( $\delta = 1,7$ ).

В этом контексте представляется интересным исследование, проведенное в клинике Mayo (США) в 2006 году, где на большом клиническом материале сообщалось о результатах проспективной оценки когнитивных функций с помощью MMSE у 1244 пациентов с глиомой высокой степени злокачественности, которые получали лучевую терапию и химиотерапию препаратом на основе нитрозоалкилмочевины. Процент пациентов без опухолевой прогрессии, которые имели значительное ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем, варьировал от 13% до 18%, оставаясь стабильным в течение 24-месячного периода наблюдения. Интересно, что снижение баллов MMSE было предиктором более быстрого времени до прогрессирования опухоли и предшествовало рентгенологическим изменениям. Медиана времени до прогрессирования составила 6,9 месяцев. Медиана выживаемости составила 11,2 месяцев, всего было зарегистрировано 1097 смертей. Доля пациентов без опухолевой прогрессии, у которых наблюдалось клинически значимое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем, была стабильной через 6, 12, 18 и 24 месяца после начала исследования (18%, 16%, 14% и 13% соответственно). Потеря более 3 баллов по шкале MMSE считалась клинически значимым ухудшением, а увеличение более

чем на 3 балла считалось клинически значимым улучшением. Пациенты со снижением когнитивных функций, как правило, были более старшего возраста – статистически значимо при 6-месячной ( $p = 0,001$ ) и 12-месячной оценке ( $p = 0,03$ ). Примечательно, что у пациентов с когнитивным снижением уменьшался безрецидивный период и увеличивались показатели смертности статистически значимо в 6, 12 и 18 месяцев соответственно, и через 6 и 12 месяцев по времени до прогрессирования, чем при стабильных показателях или при улучшении показателей MMSE (Brown P.D. et al., 2006).

Функциональная активность является вторым после показателя общей выживаемости критерием оценки эффективности проведения терапии. В Австралии с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2012 г. проводилось наблюдение за пациентами с глиобластомой. В анализ было включено 165 пациентов с медианой наблюдения 44,9 месяца (диапазон 25–60 месяцев), которые были поделены на группы старше 60 лет (64%) и старше 70 лет (36%). Топическое расположение опухоли определяли на основании предоперационных нейровизуализационных исследований. Глубокие поражения определяли в мозолистом теле, таламусе или стволе мозга. Более половины опухолей были лобно-височной локализации, 13% были многоочаговыми и 4% находились в пределах глубинных структур. У 83% пациентов шкала ECOG составляла 0-2 балла после операции, и только у 17% пациентов показатели ECOG составили 3–4 балла. Медиана общей выживаемости для всех пациентов по Каплану-Мейеру была 7,2 месяца (95% ДИ 4,53–9,94). Вероятность общей смертности составила 38% через 1 год, 18% через 2 года и 10% через 3 года. Значимыми благоприятными факторами были хорошие показатели ECOG (ЧСС 0,6; ДИ 0,47–0,83  $p = 0,001$ ), одностороннее поражение (ОР 0,53; ДИ 0,28–0,98  $p = 0,04$ ), хирургическая резекция (ОР 0,41; ДИ 0,24–0,71,  $p = 0,001$ ) и объем онкологического лечения – лучевая терапия (HR 0,4; CI 0,18–0,91  $p = 0,03$ ) плюс одновременное применение темозоломида (HR 0,21; CI 0,09–0,48  $p < 0,001$ ). Пациенты с ECOG 3–4 с большей вероятностью были старше ( $p = 0,03$ ). Важно отметить, что выживаемость также была значительно ниже у пациентов с ECOG

3-4 (медиана общей выживаемости – 1,3 месяца и 2-летняя выживаемость – 0%) по сравнению с ECOG 0–2 (медиана общей выживаемости – 11,3 месяца и 2-летняя выживаемость – 23 % (Gately L et al., 2016).

В другом исследовании было показано, что пациенты с глиобластомами нуждаются в психологической помощи и адекватном назначении противоэпилептических препаратов (ПЭП), так как в большинстве случаев появление эпилептических припадков становится эмоционально значимым и психотравмирующим как для пациента, так и для его родственников событием (Захарова М.Л., Иванов П.И., 2025).

Для проведения адекватного лечения необходима диагностика с использованием различных современных методик. Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России от 2021 г., существует обязательный объем обследований, необходимый для постановки диагноза и дальнейшего мониторинга состояния пациента: сбор анамнеза, оценка неврологического и соматического статуса, а также функционального статуса по шкале Карновского, МРТ головного и / или спинного мозга (в трех проекциях в стандартных режимах T1, T2, FLAIR, T1 с контрастированием) или КТ в случаях, когда МРТ не может быть выполнена; анализы крови (общеклинический, биохимический, свертывающей системы, на ВИЧ, гепатиты, при показаниях – на опухолевые маркеры), консультация нейрохирурга, офтальмолога на предмет глазодвигательных, зрительных нарушений, а также для оценки признаков внутричерепной гипертензии на глазном дне. В процессе лечения регулярно должен проводиться контроль эффективности: МРТ с контрастным усилением и без него в трёх проекциях, или в одной проекции с режимом SPGR с последующей реконструкцией, и в стандартных режимах (T1, T2, FLAIR, T1 с контрастированием). Частота выполнения зависит от гистологического диагноза и этапа лечения. Оценка динамики опухоли роста опухоли проводится согласно критериям RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology). При необходимости проводят дополнительные нейровизуализационные и функциональные исследования, консультации профильных специалистов.

Критерием выбора тактики терапии, а также прогноза течения заболевания служит гистоморфологическая характеристика биологического послеоперационного материала (Карташев А.В., 2013; Жукова Т.В. и соавт., 2024, 2025). По мнению Г.Н. Кобякова и соавт. (2019), основными задачами гистоморфологического исследования являются:

1. Гистологическая верификация опухоли в соответствии с классификацией опухолей ЦНС (ВОЗ 2016 г.) с указанием степени злокачественности (Grade I-IV).

2. Определение мутации генов *IDH1*, *IDH2*, *MGMT*, которое в настоящее время стало прогностически значимым критерием для пациентов с глиальными опухолями. Аббревиатура «NOS» используется при невозможности определения данных мутаций, а при высоком риске осложнений определение морфологического диагноза может не проводиться.

Современная классификация опухолей головного мозга предполагает широкий диагностический диапазон молекулярно-генетического тестирования более 20 генов, что свидетельствует о преобладании «молекулярного» подхода над гистологическим. Авторы считают, что обновляемая классификация опухолей будет базироваться исключительно на молекулярно-генетическом тестировании (Louis D.N. et al., 2021; Sejda A. et al., 2022; Torp S.H. et al., 2022).

Обнаружение мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*, кодирующих фермент изоцитрат-дегидрогеназу, стало переломным моментом в изучении глиобластом (Карташев А.В., Якубович Е.И., 2016; Кит О.И. и соавт., 2017; Liu A. et al., 2016). Мутации в генах *IDH1/IDH2*, были обнаружены в 2008 году в глиомах низкой степени злокачественности и во вторичных глиобластомах. Позднее исследователи обнаружили, что мутация *IDH1* является маркером астроцитом, олигоастроцитом, олигодендроглиом и вторичных глиобластом, но крайне редко (< 5%) – первичных глиобластом (Dunn G.P. et al., 2013). Это неожиданное открытие привело к новому пониманию биологии глиобластомы. Состояние гена показывает дифференциальную экспрессию между первичной и вторичной

глиобластомой и предсказывает вторичную глиобластому лучше, чем варианты других генов (Parsons D.W. et al., 2008; Прокудин М.Ю. и соавт., 2020).

Гены *IDH* кодируют ферменты изоцитратдегидрогеназы (IDH) 1 и 2, участвующие в энергетическом метаболизме. Ферменты IDH катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием  $\alpha$ -кетоглутарата, считающимся важным промежуточным продуктом в цикле Кребсаю (Dang L et al., 2009, Liu A. et al., 2016). *IDH1/2* мутации являются миссенс-мутациями, которые приводят к аминокислотной замене остатка аргинина на гистидин в активном сайте (R132H). В дальнейшем, мутация *IDH1* приводит к восстановлению  $\alpha$ -кетоглутарата в R(-)-2-гидроглутарат, что подтверждается его высоким уровнем в глиомах с *IDH1* мутацией. Образцы опухолей, содержащие мутации *IDH1/2*, демонстрируют в 100 раз выше уровни R(-)-2-гидроглутарата, чем опухоли с нормальными *IDH1/2*. В свою очередь, накопление R(-)-2-гидроглутарата в клетках вызывает гиперметилирование клеточного генома (гиперметилированный фенотип CIMP+). Таким образом реализуется механизм, влияющий на ряд клеточных программ и реализующий эпигенетический контроль процесса развития опухоли. В большинстве случаев, данный фенотип связан с молодым возрастом и высокой общей выживаемостью пациентов (Прокудин М.Ю. и соавт., 2024, Diaz M., Pan P. C., 2025).

Последние исследования позволили дополнить характеристику первичных глиобластом генетическими маркерами: наличием мутации TERT, EGFR-амплификацией, потерей функции PTEN, LOH 10q, наличием мутации BRAF (Вихрова Н.Б. и соавт., 2024; Гришин А.С. и соавт., 2024; Адамова Р.И. и соавт., 2025; Staedtke V. et al., 2016; Westphal M. et al., 2017; Ribeiro A. et al., 2025).

В современную эпоху молекулярной диагностики к глиомам «низкой степени злокачественности» относят глиомы 2 и 3 степени злокачественности практически всегда с мутацией *IDH1/2* (астроцитомы *IDH+* и олигодендроглиомы *IDH+* с коделецией 1p/19q). Опухоли с этой молекулярной характеристикой, несмотря на неуклонное прогрессирование, характеризуются

вялотекущим течением. Определение у астроцитомы 4 степени злокачественности происходит при наличии гомозиготной делеции CDKN2A/B.

Молекулярная характеристика глиобластом 4 степени злокачественности соответствует *IDH* без мутации («дикий тип»), что прогнозирует быстрый рост опухоли. Диффузные глиомы *IDH* дикого типа, имеющие низкоккачественную картину при гистологическом исследовании, но несущие мутацию промотора TERT, амплификацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), мутации промотора обратной транскриптазы теломер (TERT) или комбинацию увеличения всей хромосомы 7 и потери всей хромосомы 10, ведут себя как глиобластомы (Diaz M., Pan P. C., 2025, Ribeiro A. et al, 2025).

Достижения в геномном профилировании опухоли позволили в настоящее время выявить ряд генетических механизмов устойчивости к химиотерапии (Каминский А.В. и соавт, 2023). В частности, описано гиперметилирование промотора O-6 -метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT). MGMT кодирует фермент репарации ДНК, который удаляет алкильные группы из положения O-6 гуанина, тем самым обращая вспять цитотоксические поражения, вызванные темозоломидом. Метилирование промотора MGMT подавляет его экспрессию и ухудшает репарацию ДНК, что впоследствии повышает чувствительность опухоли к алкилирующим агентам. Метилирование промотора MGMT служит ключевым предиктивным и прогностическим биомаркером для темозоломида (Табаков Д.В. и соавт., 2017; Negi M.E. et al., 2019, 2024). Подтип глиобластомы с амплификацией EGFR может подходить для стратификации в группу приема бевацизумаба, прием которого показал лучшую выживаемость без прогрессирования. Глиобластома с изменениями PDGFRA и мутациями опухолевого белка TP 53, продемонстрировала ограниченную чувствительность к традиционным методам лечения, но может получить пользу от целенаправленного ингибирования путей PI3K/AKT/mTOR или ответа на повреждение ДНК (Любченко Л.Н., 2012; Verhaak R.G. et al., 2010; Ribeiro A. et al., 2025). Определение мутации BRAFV600E у пациентов с плеоморфной ксантоастроцитомой, обуславливают тактику лечения, в частности,

использование ингибиторов BRAF (Насхлеташвили Д.Р., 2016, 2018). Знание молекулярных механизмов канцерогенеза открывает возможности персонализированного подхода к лечению глиобластом головного мозга.

### **1.3. Особенности структурных эпилепсий, ассоциированных с опухолями головного мозга. Противозепилептическая терапия и контроль опухолевого роста**

Эпилепсия, ассоциированная с опухолями головного мозга, в соответствии с Международной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов (ILAE, 2017) относится к структурной фокальной эпилепсии и диагностируется в 10-15% случаев дебюта эпилепсии. Еще в 1947 г. в пятом издании «Болезней нервной системы» С. Вильсон заметил, что генерализованные припадки могут быть первым симптомом внутрочерепной опухоли, отметив факт более позднего дебюта опухоль-ассоциированной эпилепсии в отличие от идиопатической эпилепсии. В современной эпилептологии верификация опухолевой природы эпилептогенного очага является весьма актуальной задачей в тех случаях, когда результаты нейровизуализационного исследования мозга являются сомнительными (Медведева Н.А., 2023). Некоторые неопластические заболевания головного мозга проявляются исключительно эпилептическими припадками с недостаточным откликом на противосудорожную терапию.

К. Луйкеном и его коллегами из Боннского университета в 2003 г. предложено назвать эту группу «опухолями, ассоциированными с длительно присутствующей, фармакорезистентной эпилепсией» – «long-term epilepsy associated tumors» – LEAT (Luyken C. et al., 2003). Они представлены глионейрональными опухолями и некоторыми астроцитомами, чаще низкой степени злокачественности. Наиболее частой локализацией LEAT является височная доля головного мозга (Mehrotra A. et al., 2020).

Опухоль-ассоциированная эпилепсия наряду с головной болью, когнитивными расстройствами, головокружением, нарушением зрения является частым клиническим симптомом глиобластомы. Судорожный синдром может быть не только коморбидным в ходе прогрессирования глиомы (10-30%

пациентов), но и часто является первичным признаком опухоли – у 30-50% пациентов (Власов П.Н. и соавт., 2009, 2011; Мухачева М.В., 2016; Митрофанова Л.Б. и соавт., 2023; Fisher L. et al., 2014). 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).

Последние данные свидетельствуют о том, что нейроны играют центральную роль в росте опухоли и, в свою очередь, патологические клетки могут изменять конфигурацию нервной системы и ее функции. Имеются свидетельства формирования функциональных синапсов между нейронами и клетками глиомы (Щавинская А.В., 2024; Venkataramani V. et al., 2019). Глутаматергические нейроны могут формировать псевдотрехсторонние синапсы с раковыми клетками. Активация лигандами глутамата N-метил-D-аспартатных рецепторов клеток рака молочной железы, метастазированных в головной мозг, приводит к массивной опухолевой колонизации и неблагоприятному прогнозу (Zeng Q. et al., 2019). Многочисленные исследования показывают, что нейротрансмиттер глутамат оказывает определяющее влияние на развитие судорожного синдрома при глиобластоме головного мозга (Yuen T.I. et al., 2012; Lange F. et al., 2021).

Эпилептогенез в перитуморальной ткани – многофакторный процесс. Развитие глиобластомы и опухоль-ассоциированная эпилепсия имеют общие патофизиологические механизмы, которые приводят как к прогрессированию опухоли, так и к персистированию эпилептических припадков (Василенко А.В. и соавт., 2023; Щавинская А.В., 2024). Одним из основных патологических механизмов является аберрантная передача сигналов глутамата в опухолевой ткани и ее микроокружении. Было обнаружено, что в окружающей глиому ткани уровни внеклеточного глутамата до 100 раз выше, чем в здоровом мозге (Roslin M. et al., 2003; Marcus H.J. et al., 2010). С одной стороны высокий уровень глутамата стимулирует пролиферацию и инвазию клеток глиомы, а с другой стороны может привести к эпилептическим припадкам, эксайтотоксичности и, следовательно, способствовать объемному увеличению площади опухоли (Takano T. et al., 2001;

Lyons S.A. et al., 2007; Ishiuchi S. et al., 2007; Buckingham S.C. et al., 2011; Yuen T.I. et al., 2012).

В последнее десятилетие важную роль в различных аспектах опухолевого процесса отводят цистин / глутаматному антипортеру (SLC7A11 или xCT), который является основным переносчиком цистина внутрь клетки в обмен на глутамат с последующим синтезом глутадиона, необходимого для защиты клеток от окислительного стресса (Lo M. et al., 2008). Известно, что в клетках глиобластомы экспрессия xCT повышена, что частично объяснимо гипоксическими условиями в быстрорастущих опухолях (Takeuchi S. et al., 2013; Long Y. et al., 2020). Более того, уровень экспрессии xCT связан с судорожным синдромом, являющимся независимым биомаркером приступов у пациентов с глиомой и с глиобластомой IDH1-дикого типа (Sorensen M.F. et al., 2018; Durden L. et al., 2019). В ткани глиомы процесс обратного захвата глутамата из внеклеточного пространства страдает также за счет снижения функциональной активности переносчика возбуждающих аминокислот EAAT2 (синонимы – SLC1A2, GLT1), отвечающего за 90% обратного захвата глутамата в синапсах. Исследователями показан дефицит EAAT2 у больных с ангиоцентрической глиомой и эпилептическими припадками (Buccoliero A.M. et al., 2021).

Другим механизмом увеличения количества глутамата является экспрессия гена *BCAT1*, который кодирует цитозольную форму фермента трансминазы аминокислот с разветвленной цепью. BCAT1 передает  $\alpha$ -аминогруппу из аминокислот с разветвленной цепью в  $\alpha$ -кето-глутарат, в результате чего образуется глутамат и  $\alpha$ -кетокислота с разветвленной цепью. Активация этого механизма может способствовать повышению уровня глутамата в цитоплазме опухолевых клеток и впоследствии вызывать повышенное высвобождение глутамата. В работе H.R. Cho et al. (2017) было отмечено, что в глиобластомах высокая экспрессия BCAT1 была связана с плохой выживаемостью. Было показано также метаболическое перепрограммирование в ответ на гипоксию в клетках глиобластомы. Реализуется этот механизм за счет активации фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1-alpha), который в свою очередь повышает уровень BCAT1. HIF-

зависимый метаболический путь усиливает рост клеток глиобластомы в условиях гипоксического стресса (Zhang B. et al., 2021).

Имеются исследования, посвященные ферментной активности BCAT1 в зависимости от варианта гена *IDH1* в глиомах и глиобластомах. Уровень экспрессии BCAT1 является важным прогностическим фактором для пациентов с глиомой и участвует в злокачественном прогрессировании глиом с IDH1 дикого типа (Dang L. et al., 2009; McBrayer S.K. et al., 2018; Yi L. et al., 2021). Таким образом, BCAT1 является многообещающей мишенью для лечения первичной глиобластомы и глиом.

Имеются данные, что увеличение количества глутамата в перитуморальной ткани является фактором риска развития некроза опухоли, являющегося важным прогностическим фактором неблагоприятного исхода для пациентов (Noch E. et al., 2009). Высокий уровень внеклеточного глутамата приводит к рецептор-опосредованной  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ -зависимой деполяризации, которая в конечном итоге приводит к аномально высоким уровням внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , что в свою очередь может запускать ключевые механизмы эксайтотоксичности, способствующие гибели клеток (Traynelis S.F. et al., 2010). Возбуждающее действие глутамата реализуется через активацию трех основных типов ионотропных рецепторов и нескольких классов метаботропных рецепторов, связанных с G-белками. Ионотропные рецепторы представлены рецепторами N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA),  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), каиновой кислоты (Dong X.X. et al., 2009). Проницаемость AMPA-рецепторов для  $\text{Ca}^{2+}$  определяется наличием или отсутствием субъединицы GluR2 в рецепторном комплексе. Низкая экспрессия GluR2 сопряжена с повышенной проницаемостью клетки для  $\text{Ca}^{2+}$ , что способствует отсроченной гибели нейронов. Нейроны и клетки глиомы создают электрохимическую коммуникацию посредством синапсов, связанных с AMPA-рецепторами. Нейронная активность также вызывает несинаптические калиевые токи, зависящие от активности, которые усиливаются за счет межклеточных соединений в опухоли, формируя электрически связанную сеть. Результаты

исследования показывают, что синаптическая и электрическая интеграция в нейронные сети способствует прогрессированию глиом. В то же время интраоперационная электрокортикография, демонстрирующая повышенную возбудимость коры головного мозга при глиоме, указывает на механизмы положительной обратной связи, с помощью которых глиомы повышают возбудимость нейронов и способствуют возникновению эпилептических припадков. Фармакологическое или генетическое блокирование электрохимической передачи сигналов в экспериментальных работах не только прекращает эпилептические приступы, но и замедляет рост глиомных ксенотрансплантатов и увеличивает продолжительность жизни (Venkatesh H.S. et al., 2019).

В работе П.В. Никитина и соавт. (2023) было показано, что активность NMDA рецепторов напрямую коррелирует с пролиферативной активностью анапластических астроцитов. Активность экспрессии NMDA-рецепторов выше в астроцитах 3-й степени, которые не содержат мутаций в генах *IDH1* и *IDH2*, и значительно влияет на прогноз выживаемости. Значимость сигнального NMDA-опосредованного механизма была показана в случаях резистентности глиобластомы к лечению темозоломидом. В то же время использование в эксперименте блокатора NMDA-рецепторов мемантина усиливало цитотоксический эффект темозоломида на MGMT-положительные клетки опухоли (Tsuji S. et al., 2022).

Анализ лекарственной устойчивости глиобластом выявил также эпигенетические модификации, в частности, метилирование ДНК, определяющее прогрессирование опухоли. В этом процессе значимая роль принадлежит некодирующему классу РНК – микроРНК. Выявлены микроРНК, обладающие проонкогенным и защитным действием, а также эпигенетическая модификация микроРНК, которая посредством метилирования может изменять экспрессию при глиобластоме (Hasan H. et al., 2023; Suvarnapathaki S. et al., 2024). В работах последних лет микроРНК все чаще рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров различных форм эпилепсии. Уточнение формы эпилепсии

посредством исследования специфических микроРНК в плазме крови, особенно в клинически сложных случаях, позволит подобрать максимально эффективную противоэпилептическую терапию (O'Brien J. et al., 2018; Timechko E.E. et al., 2025). Кроме того, продемонстрированный противосудорожный эффект ингибирования ряда микроРНК открывает новые перспективы в поиске фармакодинамических мишеней синтезируемых противоэпилептических препаратов (Улитин А.Ю. и соавт., 2023; Jimenez-Mateos E.M. et al., 2012; Wood H. et al., 2012).

Таким образом очевидно, что существуют единые механизмы патогенеза перитуморальных изменений и генерации эпилептических припадков, причем описанные процессы приобретают каскадный характер, взаимно усиливая и ускоряя друг друга. Возможность разорвать или затормозить патологические процессы позволит решить не только проблему возникновения эпилептических приступов, но и контроля опухолевого роста.

В настоящее время можно говорить о том, что препараты, влияющие на механизмы генерации эпилептического припадка, с высокой долей вероятности влияют и на опухолевую агрессию. Своевременно назначенная терапия ПЭП позволяет увеличить сроки «выживаемости» пациентов с глиобластомами (Прокудин М.Ю. и соавт., 2024; Муфазалова Л.Ф., 2025; Pallud J. et al., 2014). В связи с гипотезой о том, что высвобождаемый из клеток глиомы глутамат может не только активировать окружающие нейроны, вызывая эпилептические приступы и процессы эксайтотоксичности, но также может способствовать прогрессированию глиомы, для лечения пациентов с парциальными и генерализованными припадками должны быть использованы ПЭП с антиглутаматным механизмом действия (Романов А.С. и соавт., 2022; Пак О.И. и соавт., 2024; Pina-Garza J.E. et al., 2020).

Одним из препаратов выбора для терапии эпилепсии при глиобластоме головного мозга является талампанел, представляющий собой пероральный биодоступный не конкурентный антагонист подтипа АМРА рецепторов. В одном из клинических исследований II фазы он был добавлен к лучевой терапии (30 раз по 0,2 Гр) и сопутствующей терапией темозоломидом (75 мг/м<sup>2</sup> в течение 6 недель,

затем 150-200 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней каждые 28 дней в течение 6 месяцев). Медиана выживаемости была значительно увеличена, что позволяет рассматривать фармакологическое ингибирование АМРА-рецепторов в качестве многообещающей терапевтической стратегии (Grossman S.A. et al., 2009).

Нельзя не отметить и структурный аналог талампанела – перампанел, одобренный в качестве дополнительного противосудорожного средства при фокальной и генерализованной эпилепсии. Обнадёживающие данные о талампанеле способствовали исследованиям препарата перампанел при эпилепсии, связанной с глиомой. J. Rosche et al. (2015) проводили терапию перампанелом пациентам с IDH1-диким типом и MGMT-неметилированной глиобластомой, которые избавились от припадков и выжили в течение 18 месяцев.

В другом исследовании на фоне использования перампанела показано снижение синтеза ДНК во всех клеточных линиях (одна клеточная линия была все же менее чувствительна к действию перампанела). Тем не менее, при инкубации с перампанелом не было отмечено увеличение синтеза ДНК, как это случилось с карбамазепином и леветирацетамом в отдельных образцах. Перампанел показал значимое, едва ли ингибирующее влияние на поглощение глюкозы во всех клеточных линиях. Таким образом, антипролиферативное действие перампанела может быть частично обусловлено нарушением клеточного метаболизма в опухолевых клетках. Инкубация с перампанелом значительно снижала уровни внеклеточного глутамата в клеточных линиях. Культуры клеток глиобластомы накапливали значительно более высокие уровни внеклеточного глутамата, чем культуры клеток метастазирования ( $p < 0,001$ ). Перампанел значительно усиливал экспрессию гена *GLUL* фермента глутамин-синтетаза, способствующего созданию глутамина из глутамата, тем самым достигая снижения уровня цитозольного глутамата и внеклеточного глутамата. Перампанел не влиял на экспрессию системы хСТ (SLC7A11), идентифицированной в качестве ключевого фактора высвобождения глутамата в глиомах. Таким образом, перампанел демонстрирует антипролиферативное действие во всех клеточных линиях, независимо от типов опухолевых клеток (Lange F. et al., 2019).

Глубокое и всестороннее рассмотрение различных аспектов эпилептогенеза при глиобластоме головного мозга дает обоснование для выбора медикаментозной терапии. Несмотря на то, что конкретных рекомендаций по выбору противосудорожного препарата при опухоль-ассоциированной эпилепсии не разработано, существует постоянный интерес к выявлению соединений с противоопухолевым эффектом *in vitro*. В исследованиях клеточной фармакодинамики современного ПЭП леветирацетам обнаружено, что он уменьшает кальциевый ток в специфических для нейронов высокопороговых вольтаж-активируемых кальциевых каналах N-типа и снижает таким образом эпилептогенез. Механизм действия леветирацетама реализуется через связывание с белком синаптических везикул SV2A с последующим снижением скорости высвобождения этих кальций-содержащих везикул. Он также способствует тормозной нейротрансмиссии путем уменьшения аллостерического эффекта цинка и  $\beta$ -карболинов на ГАМК-A и глициновые рецепторы (Муфазалова Н.А., 2025; Grossman S.A. et al., 2009; Roh T.H. et al., 2020;). В клинической практике накоплен значительный опыт, подтверждающий противоопухолевый эффект леветирацетама. Многочисленные доклинические исследования показали, что леветирацетам может усиливать ответ глиобластомы на темозоломид.

Перспективными для лечения опухоль-ассоциированной эпилепсии являются новейшие ПЭП бриварацетам и лакосамид. Авторы предположили, что последние два снижают высвобождение глутамата не только из нейронов, но и из астроглии (Fukuyama K. et al., 2020; Okada M. et al., 2021). Лакосамид оказывает ингибирующее действие на деацетилазу гистонов, на основании чего можно предположить его противоопухолевый эффект, требующий дополнительного изучения. Действительно, этот механизм был предложен для объяснения блокады клеточного цикла в клетках глиомы, возможно путем активации микроРНК miR-195-5p. Эта же группа исследователей предположила, что, модулируя другие модификации микроРНК (miR-107), лакосамид способен ингибировать рост клеток, усиливать апоптоз и блокировать миграцию и инвазию клеток. Большое преимущество лакосамиду дает наличие формы для парентерального введения в

эквивалентных дозах. Бриварацетам, имея сходную по строению с леветирацетамом молекулу, должен обладать таким же механизмом действия. Используя бриварацетам, можно рассчитывать на получение более выраженного эффекта, поскольку переносимость препарата лучше, чем леветирацетама.

В настоящее время одной из наиболее перспективных комбинаций ПЭП в отношении эпилепсии, ассоциированной с глиомами головного мозга, может быть комбинация леветирацетама и лакосамида. Подобная комбинация позволяет эффективно контролировать эпилептические припадки и сочетается с адъювантной радиохимиотерапией, сохраняя низкий уровень нежелательных явлений терапии основного заболевания. Тем не менее, обнадеживающие результаты исследований *in vitro* влияния леветирацетама и лакосамида на глиобластому в исследованиях *in vivo* показали неоднозначные результаты относительно выживаемости пациентов (Bianconi A. et al., 2024).

Таким образом, анализ литературы показывает, что проблема патогенеза опухоль-ассоциированной эпилепсии рассматривается достаточно широко. Современные представления основываются как на выявленных биохимических нарушениях в перитуморозной зоне в результате бластоматозного роста, так и на эффекте киндлинга, связанного с нарушением нейрональной миграции (Толстых Н.В. и соавт., 2019; Василенко А.В. и соавт., 2023). В то же время целый ряд конкретных вопросов, связанных с диагностикой и терапией заболевания, остается все еще недостаточно изученным.

Диагностические проблемы ранней диагностики первичных опухолей головного мозга сохраняют свою актуальность. В первую очередь речь должна идти о клинической диагностике, изучении семиологии приступа, что позволяет сформулировать показания и алгоритм использования нейровизуализационных методик, а также изучении гистологии и степени анаплазии опухоли. В настоящее время алгоритмы нейровизуализации усложняются параллельно с развитием технологий (Халилов В.С. и соавт., 2021; Копачев Д.Н. и соавт., 2022; Медведева Н.А. и соавт., 2022). Не существует единой тактики выбора ПЭП при опухоль-ассоциированной эпилепсии. Между тем, уточнение механизмов эпилептогенеза

является предпосылкой как для разработки терапевтически эффективных ПЭП, так и для совершенствования стратегий комплексного лечения опухоль-ассоциированной эпилепсии. Чрезмерная активность глутамата наблюдается как при эпилептических приступах, так и при опухолях. Чрезмерная активность глутамата и его рецепторов способствуют как росту самой глиомы, так и апоптозу и эпилептической активности перитуморальной области. Очаги эпилептической активности и глиома могут оказывать взаимное влияние друг на друга. Вероятно, существует патологический замкнутый круг, в котором рост опухоли провоцирует эпилептические приступы, а избыточная нейрональная активность может стимулировать прогрессирование опухоли.

Сочетание противоэпилептических препаратов с различным механизмом действия позволит улучшить прогноз и качество жизни пациентов с эпилепсией, ассоциированной с опухолями головного мозга (Лебедева А.В. и соавт., 2021; Пак О.И. и соавт., 2024). Перампанел, действующий как селективный неконкурентный антагонист АМРА, может быть одним из препаратов выбора для дополнительной терапии эпилептических приступов, ассоциированных с опухолями головного мозга (Самсонова Г.Г., Жидкова И.А., 2022; Ванг Ю. и соавт., 2024). Другие «новейшие» ПЭП, такие как лакосамид, бриварацетам в патогенетически обоснованных комбинациях могут, вероятно, влиять не только на качество жизни пациентов, так и на их выживаемость. Уточнение механизмов эпилептогенеза является предпосылкой для разработки терапевтически эффективных антиконвульсантов и для совершенствования стратегий комплексного лечения опухолей, ассоциированных с эпилепсией.

## ГЛАВА 2

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

Работа основана на результатах исследования 167 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с верифицированными глиальными опухолями головного мозга, проходивших лечение в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко в период с 2018 по 2024 гг. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Критерии включения в исследование:

- письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- мужчины и женщины в возрасте 45 - 65 лет;
- наличие клинических, нейровизуализационных, морфогенетических признаков глиальной опухоли головного мозга любой локализации.

Критерии невключения в исследование:

- неподписание письменного информированного согласия;
- возраст пациентов младше 45 лет и старше 65 лет;
- серьезные сопутствующие заболевания (хроническая / острая почечная недостаточность, хроническая / острая печеночная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, психические нарушения, инфекционные заболевания);
- нарушение речи в виде моторной, сенсорной или тотальной афазии, препятствующей общению с пациентом;
- выраженный когнитивный дефицит (менее 22 баллов по шкале MMSE);
- угнетение сознания (менее 15 баллов по шкале ком Глазго);
- эндогенные психические расстройства, указания на психическое расстройство или проведение медикаментозного лечения в анамнезе, а также пребывание на учете в психоневрологическом диспансере;
- беременность и кормление грудью;
- метастатический или другой характер опухоли ЦНС.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от участия в исследовании с отзывом письменного информированного согласия;
- нарушение пациентом выполнения протокола исследования;
- выявление в ходе исследования критериев невключения в исследование;
- смерть пациента до завершения протокола исследования.

В исследовании участвовало 95 / 167 мужчин (56,9%) и 72 / 167 женщины (43,1%). После выполнения гисто-морфологического 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	

На момент выявления опухоли 71 / 167 (42,5%) больной находился в возрасте до 55 лет, 96 / 167 (57,5%) пациентов – в возрасте старше 55 лет. Медиана возраста пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ составила 39,0 (31,75; 47,0) лет, пациентов с глиобластомой IDH- – 54,0 (45,0; 59,0) лет. Таким образом, в группе с астроцитомой GR4 IDH+ имелось статистически значимое

преобладание пациентов более молодого возраста в сравнении с группой глиобластомы IDH- ( $p < 0,001$ ).

## 2.2. Дизайн исследования

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 результату гисто-морфологического и молекулярно-генетического исследования пациенты составили две группы: с астроцитомой с мутацией IDH1R132H (IDH+) GR4 и с глиобластомой без мутации – IDH-.

Далее по наличию или отсутствию эпилептических припадков (структурная фокальная эпилепсия) каждая группа была разделена на две подгруппы, как это видно на рис. 1.

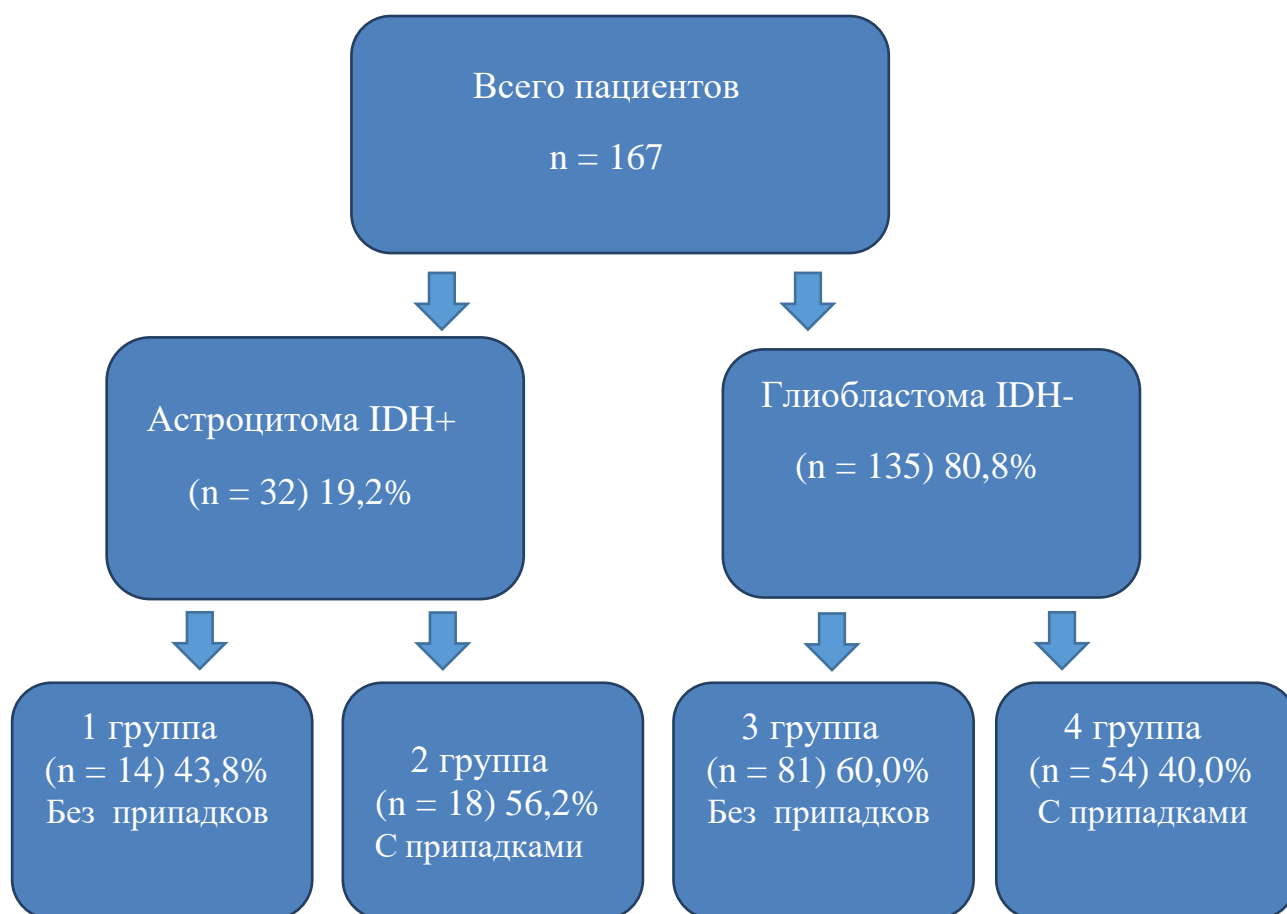


Рисунок 1. Дизайн исследования

1. с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии – 14 (8,4%) больных;
2. с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией – 18 (10,8%) больных;
3. с глиобластомой IDH- без структурной эпилепсии – 81 (48,5%) больной;
4. с глиобластомой IDH- со структурной эпилепсией – 54 (32,3%) больных.

Производилась оценка изменения функционального статуса больных с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- со структурной эпилепсией и без нее и создана модель прогноза течения астроцитом GR4 IDH+ и глиобластом IDH- головного мозга для системы принятия врачебных решений.

### 2.3. Методы исследования

В дизайне исследования был предпринят алгоритм клинического обследования пациентов за весь период наблюдения, представленный в табл. 2.

Таблица 2

Алгоритм клинического обследования пациентов за весь период наблюдения

Исследования	До опер. лечения	После опер. леч.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.	Вне плана
Клинико-неврологич. осмотр	+	+	+	+	+	+	
Шкала ECOG	+	+	+	+	+	+	
Шкала HADS	+	+	+	+	+	+	
Шкала MMSE	+	+	+	+	+	+	
Шкала NANO	+	+	+	+	+	+	
МРТ/КТ с контрастом	+	+	+	+	+	+	
ПЦР (мутация IDHR132H)		+					
Осмотр офтальмолога	+	+	+	+	+	+	
Осмотр нейрохирурга	+	+	+	+	+	+	
Осмотр онколога	+	+	+	+	+	+	
Осмотр эпилептолога	+	+	+	+	+	+	

#### 2.3.1. Клинико-неврологическое исследование

Клиническая картина глиобластом головного мозга представлена общемозговой и очаговой симптоматикой. Неврологический дефицит определяется локализацией и объемом новообразования. При обследовании

пациентов подробно выясняли жалобы и анамнез. Обращали внимание на соответствие критериям включения и невключения в исследование. При оценке неврологического статуса выявляли общемозговые и менингеальные симптомы. Детально оценивали наличие и выраженность двигательных нарушений, силу мышц, тонус, поверхностные, глубокие, защитные и патологические рефлексy, наличие или отсутствие синкинезий, клонусов, фасцикуляций. Проводили исследование координаторных нарушений с помощью пробы Ромберга, пальце-носовой пробы, пяточно-коленной пробы, пробы на диадохокинез. Оценивали функцию черепных нервов, чувствительные расстройства, состояние вегетативной нервной системы и высших психических функций.

Для оценки неврологических функций в нейроонкологии разработана Шкала неврологической оценки в нейроонкологии (The neurologic assessment in neuro-oncology, NANO) как стандартизованный объективный метод. Шкала предполагает исследование неврологического статуса по 9 характеристикам: оценка походки, мышечной силы, пальце-носовой пробы, чувствительности, полей зрения, состояния лицевой мускулатуры, речи, уровня сознания и поведения. Каждый из 9 критериев характеризуется балльной шкалой от 0 до 2 или до 3 баллов, где 0 – норма, а наивысший балл (2 или 3) – максимальная степень нарушений (Приложение 2).

### **2.3.2. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга**

В настоящем исследовании для определения топографо-анатомической локализации объемного образования использовалась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с введением контрастного вещества. МРТ головного мозга с контрастным усилением проводилась перед операцией с целью определить локализацию опухоли, ее характеристики, отношение к окружающим структурам, а также наличие метастазов в другие отделы ЦНС.

Исследование обладает наилучшей чувствительностью в диагностике опухолей ЦНС, стандартом служит ее выполнение в 3 проекциях и 3 режимах (T1, T2, Flair) с толщиной срезов 1–1,5 мм. Использование внутривенного

контрастного усиления обязательно при проведении всех диагностических МРТ-исследований по поводу опухолей ЦНС. Контрастное вещество вводилось внутривенно в стандартной дозировке: гадопентетовая кислота, гадодиамид, гадотеровая кислота – 0, 2мл / кг, гадобутрол – 0,1 мл / кг.

Послеоперационные МРТ головного и всех отделов спинного мозга (при необходимости) выполнялись в первые 24-72 часа после операции. Данный интервал ограничен тем, что в послеоперационном периоде происходят накопление гемосидерина в зоне оперативного вмешательства и развитие глиоза мозговой ткани, что значительно затрудняет оценку радикальности операции и объема остаточной опухоли.

Компьютерная томография (КТ) представляет собой доступную быструю скрининговую диагностику опухолей. Сканирование проводится с шагом 4 мм без / с контрастным усилением. Это адекватная методика для оценки гидроцефалии, кровоизлияний. Для оценки опухолевого процесса КТ с контрастированием выполняется только в случае невозможности проведения МРТ. После проведения МРТ / КТ головного мозга определяется связь клинической картины и топографо-анатомических особенностей образования.

### **2.3.3. Тестирование по шкале Карновского**

Шкала Карновского (Karnofsky Performance Status, KPS) – это способ оценки функционального статуса пациентов, разработанная для количественного определения уровня их способности выполнять повседневные действия и заботиться о себе. Шкала была разработана в 1948 г. американскими врачами Дэвидом Карновским, У.Х. Абельманном, Л.Ф. Крейвером и Д.Х. Бурченалом для оценки результатов химиотерапии у онкологических больных. Шкала позволяет детализированно оценить состояние пациента, результат выражается в процентах от 0 до 100. Нормальная ежедневная активность и отсутствие необходимости в специальном уходе оценивается от 80% до 100%. Утрата трудоспособности, возможность проживания в домашних условиях; большей частью способен себя обслужить; требуется уход в различном объеме –

от 50% до 70%. Не способен себя обслужить, требуется госпитальная помощь; возможна быстрая прогрессия заболевания – менее 40% (Приложение 3).

#### **2.3.4. Шкала оценки общего состояния онкологического больного**

Шкала была разработана Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), которая сейчас является частью исследовательской группы по исследованию рака ECOG-ACRIN. Ключевые элементы опубликовали Charles Zubrod et al. (1960). Шкала ECOG используется для оценки общего состояния онкологического больного. Она описывает уровень функционального состояния пациента в плане способности заботиться о себе, в повседневной деятельности и физической активности. Шкала состоит из 6 пунктов (0 - 5), где 0 означает полное здоровье, а 5 – смерть. Каждый пункт описывает определенный уровень функциональности, отражающий способность пациента к самообслуживанию, передвижению, участию в повседневной деятельности и работе (Приложение 4).

#### **2.3.5. Тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии**

Шкала Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaith (1983), относится к субъективным методам оценки и предназначена для скринингового выявления тревоги и депрессии у пациентов соматического стационара. Отличается простотой применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента), что позволяет рекомендовать ее к использованию в общей медицинской практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов в качестве скрининга (Приложение 5).

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы: подшкала А – «тревога» (от англ. «anxiety»), подшкала D – «депрессия» (от англ. «depression»). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность).

Выдача пациенту шкалы сопровождается инструкцией следующего содержания: «Ученые уверены в том, что эмоции играют важную роль в

возникновении большинства заболеваний. Если Ваш доктор больше узнает о Ваших переживаниях, он сможет лучше помочь Вам. Этот опросник разработан для того, чтобы помочь Вашему доктору понять, как Вы себя чувствуете. Прочитайте внимательно каждое утверждение, и в пустой графе слева отметьте крестиком ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как Вы себя чувствовали на прошлой неделе. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной».

При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделяются 3 области значений: 0-7 баллов – норма; 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога / депрессия; 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога / депрессия.

### **2.3.6. Тестирование по краткой шкале оценки психического статуса**

Шкала Mini-mental State Examination (MMSE) представляет собой короткий опросник из 30 пунктов, широко используемый для первичной оценки состояния когнитивных функций и скрининга их нарушений, в том числе деменции. Это индивидуальный скрининг, который занимает от 5 до 10 минут и проверяет функции, включая регистрацию (повторение именованных подсказок), внимание и расчет, отзыв, речь, способность следовать простым командам и ориентацию. Первоначально он был введен М. Фольштейном и соавт. (1975), чтобы отличить органическое от функционального у пациента с психиатрической патологией. Стандартная форма MMSE, которая в настоящее время публикуется Psychological Assessment Resources, основана на ее первоначальной концепции с небольшими последующими изменениями авторов.

MMSE также используется для оценки динамики когнитивных функций на фоне проводимой терапии. При опухолях головного мозга когнитивная оценка может информировать клиницистов об областях, на которые нацелена нейрореабилитация, а также дает возможность отслеживать прогресс, чтобы облегчить принятие решения о дальнейшем вмешательстве.

Интерпретация результатов. Для классификации тяжести когнитивных нарушений следует использовать следующие четыре пороговых уровня:

отсутствие когнитивных нарушений – 24-30 баллов; легкие когнитивные нарушения – 19-23 баллов; умеренные когнитивные нарушения – 10-18 баллов; и тяжелые когнитивные нарушения  $\leq 9$  баллов (Приложение 6).

### **2.3.7. Гистоморфологическое исследование**

Материалом для исследования служат образцы опухолевой ткани, заключенные в парафиновые блоки. Операционный материал получают во время хирургического вмешательства по поводу опухоли головного мозга. Биологический материал доставляют в лабораторию. Для исследования используется ткань головного мозга, фиксируется 10% раствором нейтрального формалина и материал заключается в парафин. Из блоков изготавливаются гистологические срезы толщиной 4 мкм, которые окрашиваются гематоксилином и эозином и заключаются в «канадский бальзам» или аналогичную среду, покрываются покровным стеклом. В исследуемом материале объем опухолевой ткани должен составлять не менее 50% от общего объема гистологического препарата (или не менее 100 опухолевых клеток). Для последующего анализа выбирают блок с сохраненной структурой ткани, без некроза и геморрагий.

Гистологическое заключение формулируется врачом-патологоанатомом при исследовании гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, на основании Международной гистологической классификации онкологических болезней МКБ-О-2.

### **2.3.8. Полимеразная цепная реакция**

Представляет собой экспериментальный молекулярно-биологический метод, который основан на катализируемой ДНК-полимеразой реакции, позволяющий амплифицировать малые концентрации определенных фрагментов ДНК в биологическом материале в миллионы раз в течение нескольких часов. Метод основан на реакции, протекающей в каждой живой клетке – репликации ДНК. Разработан в 1983 году американским ученым Кэри Муллисом. Для проведения ПЦР необходимо наличие в реакционной смеси ряда основных компонентов: праймеры, анализируемый образец, Taq-полимераза, смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов (дНТФ) и буфер.

Праймеры – искусственно синтезированные олигонуклеотиды, имеющие, как правило, размер от 15 до 30 нуклеотидов, идентичные (комплементарные) противоположным концам противоположных цепей искомого участка ДНК-мишени. Они служат «затравкой» для синтеза комплементарной цепи с помощью ДНК-полимеразы и играют ключевую роль в образовании и накоплении продуктов реакции амплификации.

Taq-полимераза – термостабильный фермент, который обеспечивает достраивание 3'-конца второй цепи ДНК, согласно принципу комплементарности. Смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов (дНТФ) – дезоксиаденозинтрифосфат (дАТФ), дезоксигуанозинтрифосфат (дГТФ), дезоксицитозинтрифосфат (дЦТФ) и дезокситимидинтрифосфат (дТТФ) – строительный материал, используемый Taq-полимеразой для синтеза второй цепи ДНК. Буфер – смесь катионов и анионов в определенной концентрации, обеспечивающий оптимальные условия для реакции, а также стабильное значение pH.

Анализируемый образец – подготовленный к внесению в реакционную смесь препарат, который может содержать искомую нуклеиновую кислоту (НК) многократного копирования. При отсутствии НК-мишени специфический продукт амплификации не образует выделения ДНК из опухолевой ткани, фиксированной формалином и заключенной в парафин.

Для проведения процедуры исследования используются ксилол, спирт этиловый 96%, набор реагентов для выделения ДНК, основанный на сорбционном принципе, согласно инструкции производителя. При необходимости допускается хранение ДНК при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 1 месяца, при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  длительное время.

Для оценки мутационного статуса генов для выявления мутаций в генах IDH используется метод молекулярного секвенирования по Сэнгеру, согласно стандартному протоколу. Продукты реакции секвенирования анализируются в генетическом анализаторе. Полученные последовательности ДНК сравниваются с референсными последовательностями, размещенными в электронной базе данных NCBI. Референсное значение мутации IDH: NM\_005896.3.

## 2.4. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ данных проводили 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, с последующим попарным сравнением с использованием критерия Данна с поправкой Бонферрони. Сравнение данных в зависимых группах (до и после лечения) проводили с использованием критерия Фридмана с последующим попарным сравнением с применением критерия Дурбина-Коновера (с использованием программы Jamovi). Сравнение качественных признаков между независимыми группами проводили с использованием критерия Хи-квадрат (в том числе с поправкой Йейтса) и точного критерия Фишера (в зависимости от значений числа ожидаемых частот); при попарном сравнении в случае трех и более групп применяли поправку Бонферрони. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили соответственно, а также в виде абсолютных значений и процентов. 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. Подбор гиперпараметров осуществляли на 10-кратной кросс-валидации с использованием библиотеки Optune. Весь набор данных был разделен на обучающий и тестовый в соотношении 70:30. Рассчитывали следующие метрики качества: Accuracy, AUC, Recall, Precision, F1-score, чувствительность и специфичность.

## ГЛАВА 3

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

#### 3.1. Клиническая характеристика больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- при включении в исследование

Оценка локализации опухоли у обследованных больных показала, что в 153 / 167 (91,6%) случаях новообразование возникло в полушариях большого мозга, лишь в 13 (7,8%) наблюдениях – в стволе, в единичном случае (0,6%) – в мозжечке (табл. 3).

Таблица 3

Распределение в группах по локализации опухоли

Локализация опухоли	Общее количество		Астроцитомы GR4 IDH+		Глиобластома IDH-		p - значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Височная доля	59	35,3	5	15,6	54	40,0	0,033
Лобная доля	55	32,9	18	56,2	37	27,4	
Теменная доля	30	18,0	7	21,9	23	17,0	
Ствол мозга	13	7,8	2	6,3	11	8,2	
Затылочная доля	7	4,2	0	0	7	5,2	
Островковая доля	2	1,2	0	0	2	1,5	
Мозжечок	1	0,6	0	0	1	0,7	
Итого	167	100,0	32	100,0	135	100,0	

Между группами были 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 возникала в теменной (21,9%) и височной (15,6%) долях. 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.

Данные о распределении по локализации опухоли в зависимости от пола представлены в табл. 4.

Распределение по локализации опухоли в зависимости от пола пациентов

Локализация опухоли	Астроцитомы GR4 IDH+				Глиобластома IDH-			
	Мужчины		Женщины		Мужчины.		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Височная доля	3	9,4	2	6,3	25	18,5	29	21,5
Лобная доля	14	43,8	4	12,5	25	18,5	12	8,9
Теменная доля	4	12,5	3	9,4	11	8,1	12	8,9
Ствол мозга	1	3,1	1	3,1	6	4,4	5	3,7
Затылочная доля	0	0	0	0	4	3,0	3	2,2
Островковая доля	0	0	0	0	2	1,5	0	0
Мозжечок	0	0	0	0	0	0	1	0,7
Итого	22	68,8	10	31,3	73	54,1	62	45,9
p-значение	0,65				0,29			
	0,12							

При анализе локализации опухоли в группах среди мужчин и женщин не было выявлено статистически значимых различий между полами в группе с астроцитомой GR4 IDH+ ( $p = 0,65$ ) и в группе с глиобластомой IDH- ( $p = 0,29$ ), а также межгрупповых различий.

На момент включения пациентов в исследование была оценена неврологическая симптоматика, обусловленная опухолью головного мозга (рис. 2). Наиболее частым патологическим клиническим симптомом опухоли была головная боль – у 102 / 167 (61,1%) больных. При этом отек диска зрительного нерва (ОДЗН) при осмотре глазного дна выявлен у 22 / 167 (13,2%) пациентов. Эпилептические приступы были диагностированы у 72 / 167 (43,1%) пациентов, причем в 44 (26,3%) наблюдениях приступы имели только фокальный характер, в 44 (26,3%) случаях имели место фокальные с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы. Достаточно часто выявлялись двигательные нарушения: у 70 / 167 (41,9%) больных присутствовали признаки нарушения координации, в 53 (31,7%) наблюдениях выявлены симптомы центрального пареза. Речевые нарушения в виде элементов моторной или сенсорной афазии присутствовали у 36 (21,6%) больных, нарушения памяти – в 41 (24,6%) наблюдениях.

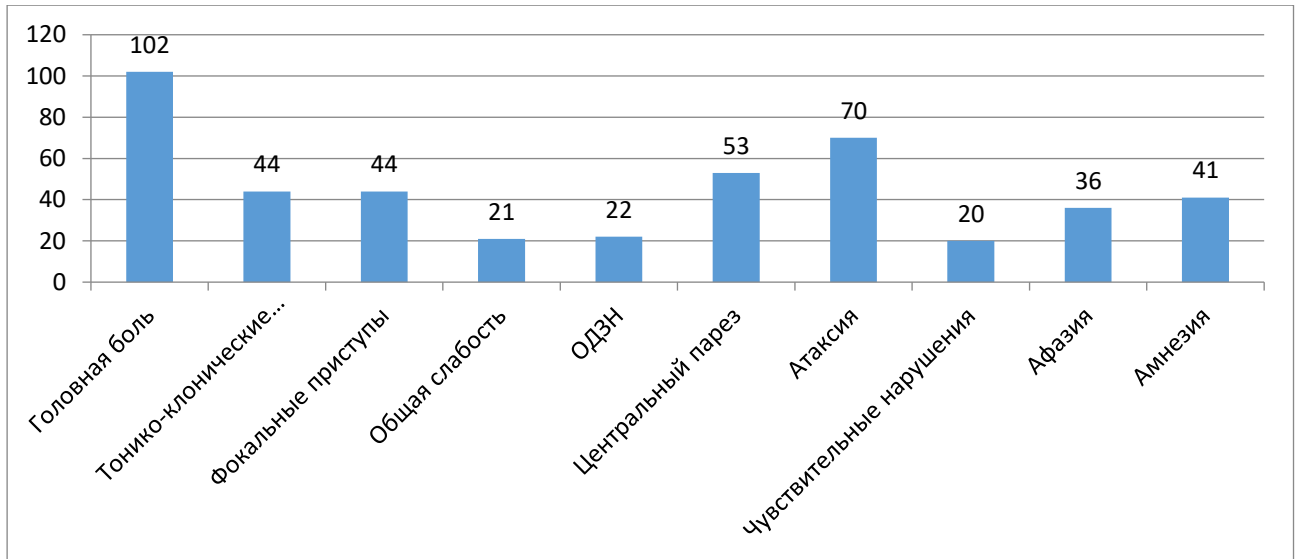


Рисунок 2. Распространенность патологических симптомов опухоли при включении в исследование

Сравнение распространенности патологических неврологических симптомов в группах не показало статистически значимых различий в частоте возникновения головной боли, ОДЗН, общей слабости, двигательных, чувствительных и когнитивных нарушений (табл. 5).

Таблица 5

Распространенность патологических клинических симптомов опухоли в группах при включении в исследование

Клинический симптом/синдром	Астроцитома GR4 IDH+ (n=32)		Глиобластома IDH- (n=135)		p-значение
	Абс	%	Абс.	%	
Головная боль	21	65,6	81	60,0	0,700
Общая слабость	4	12,5	17	12,6	1,000
ОДЗН	7	21,9	15	11,1	0,184
Двигательные нарушения	9	28,1	44	32,6	0,782
Атаксия	10	31,3	60	44,4	0,246
Нарушение чувствительности	4	12,5	16	11,9	1,000
Афазия	1	3,1	35	25,9	0,003
Когнитивные нарушения	5	15,6	36	26,7	0,282
БТКП	16	50,0	28	20,7	0,002
Фокальные приступы	10	31,3	34	25,2	0,705

В группе больных с астроцитомой GR4 IDH+ статистически значимо чаще – в 16 / 32 (50,0%) наблюдениях возникали тонико-клонические приступы ( $p < 0,001$ ), также имелась тенденция к более частому возникновению фокальных приступов без трансформации в билатеральные тонико-клонические – в 28,1% случаев. Кортиковые речевые нарушения статистически значимо чаще возникали в группе больных с глиобластомой IDH- ( $p = 0,003$ ).

Очаговая неврологическая симптоматика у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- в значительной степени зависела от локализации опухоли в головном мозге, ее размера и была, в связи с этим, очень разнородной. Для оценки динамики неврологических нарушений на протяжении всего периода наблюдения (36 месяцев) нами была использована Шкала неврологической оценки в нейроонкологии (The neurologic assessment in neuro-oncology, NANO) как стандартизованный объективный метод, позволяющий в баллах оценить тяжесть выявленных нарушений в целом. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

## Оценка динамики клинической картины согласно критериям NANO

Признак	Астроцинома GR4 IDH+ (n=32)	Глиобластома IDH- (n=135)	p-значение*
NANO_0	5,0 (4,0; 8,0)	7,0 (5,0; 9,0)	0,023
NANO_6	7,0 (5,0; 9,0)	8,5 (5,25; 12,0)	0,135
NANO_12	8,5 (6,0; 9,5)	9,0 (6,0; 13,0)	0,272
NANO_24	10,0 (6,0; 14,0)	9,0 (6,0; 14,0)	0,821
NANO_36	10,0 (6,0; 17,0)	7,0 (7,0; 15,0)	0,558
p-значение в динамике**	$p < 0,001$ $p_{\text{до - 6 мес}} = 0,004$ $p_{\text{до - 12 мес}} < 0,001$ $p_{\text{до - 24 мес}} < 0,001$ $p_{\text{до - 36 мес}} < 0,001$ $p_{\text{6 мес - 12 мес}} < 0,001$ $p_{\text{6 мес - 24 мес}} < 0,001$ $p_{\text{6 мес - 36 мес}} < 0,001$ $p_{\text{12 мес - 24 мес}} = 0,010$ $p_{\text{12 мес - 36 мес}} < 0,001$ $p_{\text{24 мес - 36 мес}} < 0,001$	$P < 0,001$ $p_{\text{до - 6 мес}} = 0,052$ $p_{\text{до - 12 мес}} < 0,001$ $p_{\text{до - 24 мес}} < 0,001$ $p_{\text{до - 36 мес}} < 0,001$ $p_{\text{6 мес - 12 мес}} = 0,010$ $p_{\text{6 мес - 24 мес}} < 0,001$ $p_{\text{6 мес - 36 мес}} < 0,001$ $p_{\text{12 мес - 24 мес}} = 0,006$ $p_{\text{12 мес - 36 мес}} < 0,001$ $p_{\text{24 мес - 36 мес}} = 0,016$	

Примечание: \* - критерий Манна-Уитни, \*\* - критерий Фридмана, попарные сравнения при помощи критерия Дурбина-Коновера

Анализ динамики изменений тяжести неврологических нарушений показал, что достоверные различия между больными с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- выявлены только на момент включения в исследование (NANO\_0) 5,0 (4,0; 8,0) против 7,0 (5,0; 9,0) ( $p = 0,023$ ). Наблюдение в течение 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 между группами на каждом временном отрезке не выявлено. Все выжившие пациенты к 36 месяцу наблюдения имели выраженную разницу по баллам шкалы NANO по сравнению с периодом включения в исследование: от 6,0 до 17,0 с медианой 10,0 у больных с астроцитомой GR4 IDH+ и от 7,0 до 15,0 с медианой 7,0 – с глиобластомой IDH- (рис. 3).

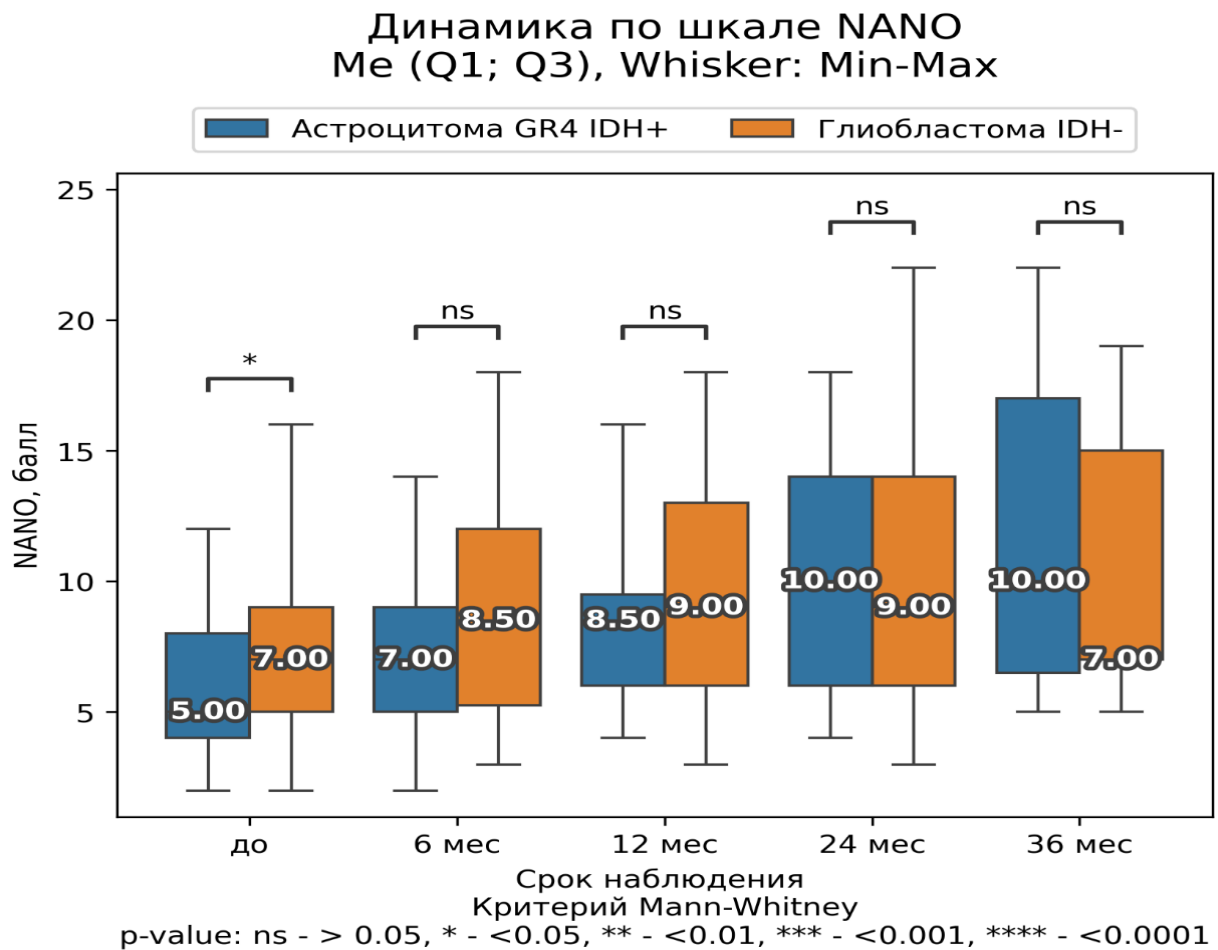


Рисунок 3. Динамика клинической картины согласно критериям NANO

### 3.2. Функциональный статус больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- в течение исследования

При включении пациентов в исследование функциональный статус больных, оцененный по шкале ECOG, не имел статистически значимых различий между группами (табл. 7).

Таблица 7

#### Функциональное состояние больных по шкале ECOG

Признак	Астроцитома GR4 IDH+ (n = 32)	Глиобластома IDH- (n = 135)	р-значение*
ECOG_0_ED	2.0 (1.0; 2.25)	2.0 (1.0; 3.0)	0,327
ECOG_6_ED	2.0 (1.0; 3.0)	3.0 (2.0; 5.0)	0,002
ECOG_12_ED	3.0 (2.0; 5.0)	5.0 (3.0; 5.0)	0,012
ECOG_24_ED	5.0 (3.0; 5.0)	5.0 (5.0; 5.0)	0,004
ECOG_36_ED	5.0 (3.75; 5.0)	5.0 (5.0; 5.0)	0,014
р-значение в динамике**	<p><math>p &lt; 0,001</math></p> <p>р до - 6 мес = 0,002</p> <p>р до - 12 мес &lt; 0,001</p> <p>р до - 24 мес &lt; 0,001</p> <p>р до - 36 мес &lt; 0,001</p> <p>р 6 мес - 12 мес &lt; 0,001</p> <p>р 6 мес - 24 мес &lt; 0,001</p> <p>р 6 мес - 36 мес &lt; 0,001</p> <p>р 12 мес - 24 мес = 0,030</p> <p>р 12 мес - 36 мес = 0,001</p> <p>р 24 мес - 36 мес = 0,292</p>	<p><math>p &lt; 0,001</math></p> <p>Все попарные р-value &lt; 0,001, кроме р 24 мес – 36 мес = 0,520</p>	

Примечание: \* - критерий Манна-Уитни, \*\* - критерий Фридмана, попарные сравнения при помощи критерия Дурбина-Коновера

Пациенты обеих групп в целом характеризовались сохранностью способности к самообслуживанию, достаточно высоким уровнем повседневной активности, но не были способны к трудовой деятельности: 2,0 (1,0; 2,25) на фоне астроцитомы GR4 IDH+ и 2,0 (1,0; 3,0) на фоне глиобластомы IDH-.

Оценка функционального статуса пациентов в динамике показала прогрессивное нарастание дефицита в обеих группах, начиная с 6 месяца после включения в исследование (рис. 4). У пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ через 6 месяцев 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 после включения в исследование у большинства пациентов тяжесть функционального дефицита статистически значимо выросла до 3,0 (2,0; 5,0) баллов по сравнению с полугодовым периодом ( $p < 0,001$ ). Больные стали испытывать трудности в самообслуживании, большую часть периода бодрствования проводили в кресле или в лежачем положении. При оценке через 24 месяца от исходного периода медиана балльной оценки составила 5,0 (3,0; 5,0), характеризовала высокую летальность пациентов на этом этапе, была статистически значимо выше, чем в предыдущий период ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с глиобластомой IDH- функциональное состояние значительной ухудшилось уже через 6 месяцев от исходного периода и достигло 3,0 (2,0; 5,0) баллов ( $p < 0,001$ ). Большинство выживших на этом этапе пациентов испытывали трудности в самообслуживании, а с 24 месяца были прикованы к постели.

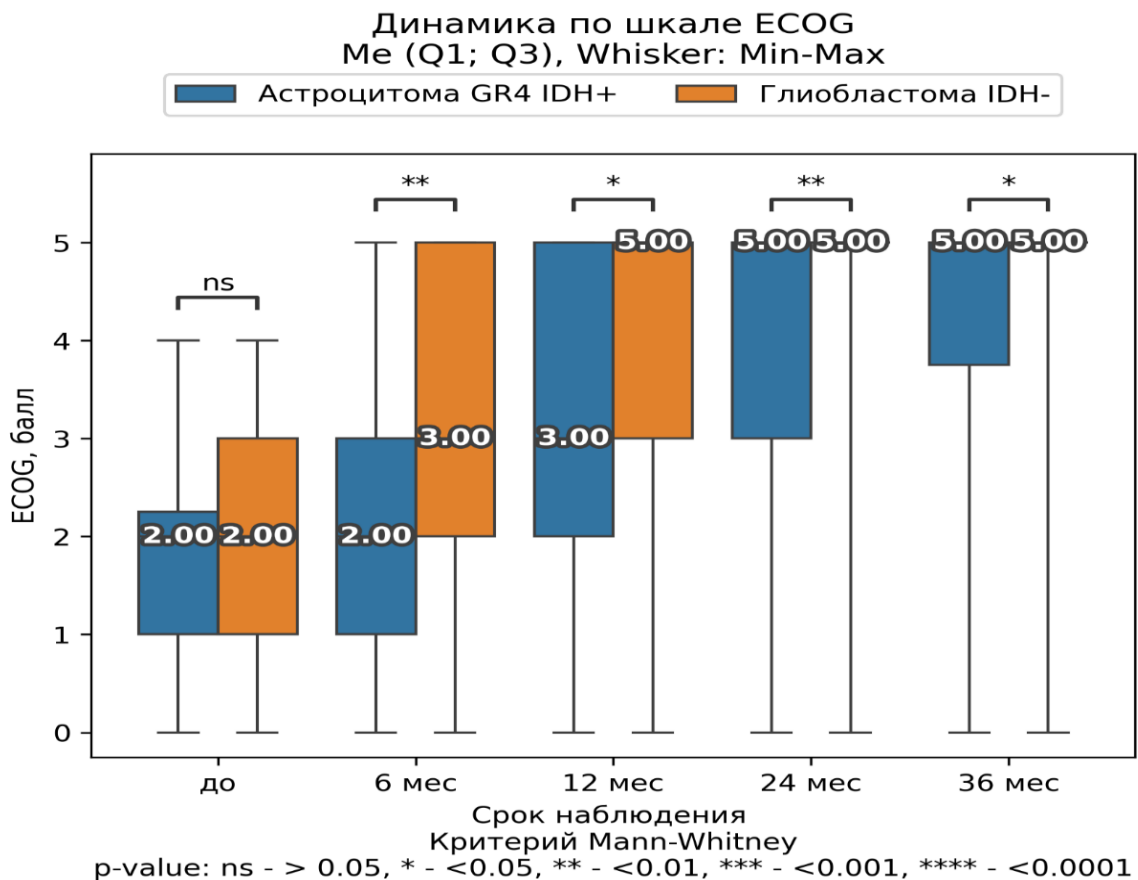


Рисунок 4. Динамика функционального статуса больных по шкале ECOG

При межгрупповом сравнении функционального состояния пациентов отмечено статистически значимые различия через 6 месяцев ( $p = 0,002$ ), 12 месяцев ( $p = 0,012$ ), 24 месяца ( $p = 0,004$ ) и 36 месяцев ( $p = 0,014$ ) в виде более тяжелых нарушений у пациентов с глиобластомой IDH-.

По шкале Карновского, как методе оценки функционального статуса пациентов, разработанной для количественного определения уровня их способности выполнять повседневные действия и заботиться о себе, статистически значимых различий по группам не выявлено. В группе больных с астроцитомой GR4 IDH+ среди выживших пациентов снижение показателей функционального состояния менее 60%, то есть необходимость стороннего ухода, составляла 53,33%, а в группе с глиобластомой IDH- – 28,57%, как это видно из данных табл. 8.

Таблица 8

## Оценка показателей функционального состояния (шкала Карновского)

Признак	Значение	Астроцитома GR4 IDH+		Глиобластома IDH-		p-value*
		Абс.	%	Абс.	%	
KARN_0	< 60	8	25,00	43	31,85	0,372
	60-80	17	53,13	75	55,56	
	90-100	7	21,88	17	12,59	
KARN_6	< 60	9	33,33	39	46,99	0,243
	60-80	13	48,15	37	44,58	
	90-100	5	18,52	7	8,43	
KARN_12	< 60	9	45,00	28	51,85	0,480**
	60-80	8	40,00	23	42,59	
	90-100	3	15,00	3	5,56	
KARN_36	< 60	8	53,33	6	28,57	0,116**
	60-80	4	26,67	13	61,90	
	90-100	3	20,00	2	9,52	

Примечание: \* - критерий Хи-квадрат, если не указано иное, \*\* - точный критерий Фишера

Динамика показателей шкалы Карновского представлена на рис. 5. В целом по анализу результатов этой оценки доля пациентов, сохраняющих свою функциональную активность на уровне полного самообслуживания и отсутствия

необходимости привлечения внешнего ухода, за весь период наблюдения больше при глиобластоме IDH-, однако эти результаты не получили достаточного уровня статистически значимых различий.

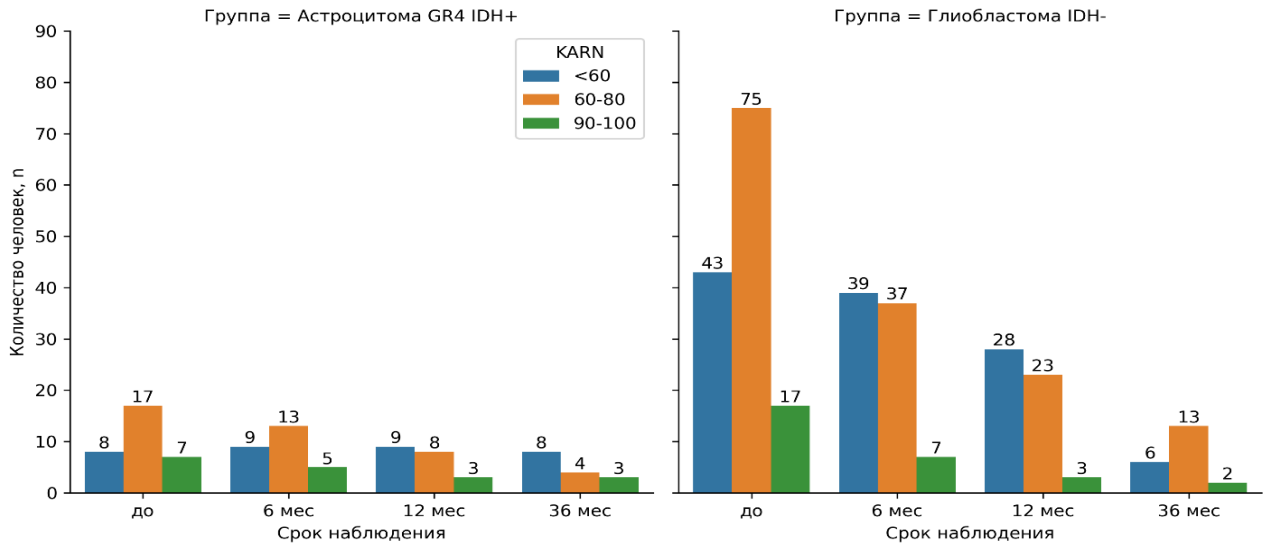


Рисунок 5. Динамика показателей функционального состояния по шкале Карновского

Важной составляющей качества жизни является психоэмоциональное состояние больных. Учитывая тяжесть заболевания и негативный прогноз, оценка уровня тревоги и депрессии приобретает важное значение. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) позволяет мониторировать динамику изменения показателей и оптимизировать тактику ведения пациентов с учетом выявленных нарушений. Динамика выявленных нарушений представлена в табл. 9.

Таблица 9

Оценка по госпитальной шкале тревоги и депрессии (шкала HADS)

Признак	Значение	Астроцитомы GR4 IDH+		Глиобластома IDH-		p-значение
		Абс.	%	Абс.	%	
HADS_0_ED_ANX	Норма	14	43,8	45	33,3	0,026*
	Субклиническая тревожность	11	34,4	78	57,8	
	Клиническая тревожность	7	21,9	12	8,9	
HADS_6_ED_ANX	Норма	11	40,7	30	37,0	0,900*
	Субклиническая тревожность	14	51,9	46	56,8	

	Клиническая тревожность	2	7,4	5	6,2	
HADS_12_ED_AN X	Норма	8	44,4	22	44,0	0,758**
	Субклиническая тревожность	8	44,4	25	50,0	
	Клиническая тревожность	2	11,1	3	6,0	
HADS_24_ED_AN X	Норма	5	50,0	11	40,7	0,896*
	Субклиническая тревожность	5	50,0	16	59,3	
	Клиническая тревожность	0	0,0	0	0,0	
HADS_36_ED_AN X	Норма	6	75,0	9	47,4	0,236**
	Субклиническая тревожность	2	25,0	10	52,6	
	Клиническая тревожность	0	0,0	0	0,0	
HADS_0_ED_DEP	Норма	14	43,8	45	33,3	0,026*
	Субклиническая депрессия	11	34,4	78	57,8	
	Клиническая депрессия	7	21,9	12	8,9	
HADS_6_ED_DEP	Норма	25	92,6	76	93,8	1,000**
	Субклиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	
	Клиническая депрессия	2	7,4	5	6,2	
HADS_12_ED_DEP	Норма	16	88,9	47	94,0	0,602**
	Субклиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	
	Клиническая депрессия	2	11,1	3	6,0	
HADS_24_ED_DEP	Норма	10	100,0	27	100,0	1,000**
	Субклиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	
	Клиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	
HADS_36_ED_DEP	Норма	6	75,0	9	47,4	0,236**
	Субклиническая депрессия	2	25,0	10	52,6	
	Клиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	

Примечание: \* - критерий Хи-квадрат (в т.ч. с поправкой Йейтса), \*\* - точный критерий Фишера

Значимых различий в группах больных большими с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- выявлено не было, но в обеих группах клинически выраженные тревога и депрессия отмечены в период до 12 месяцев наблюдения.

У выживших пациентов к 24-36 месяцу наблюдения клинически выраженная тревога и депрессия не отмечалась, что наглядно представлено на рис. 6 и 7.

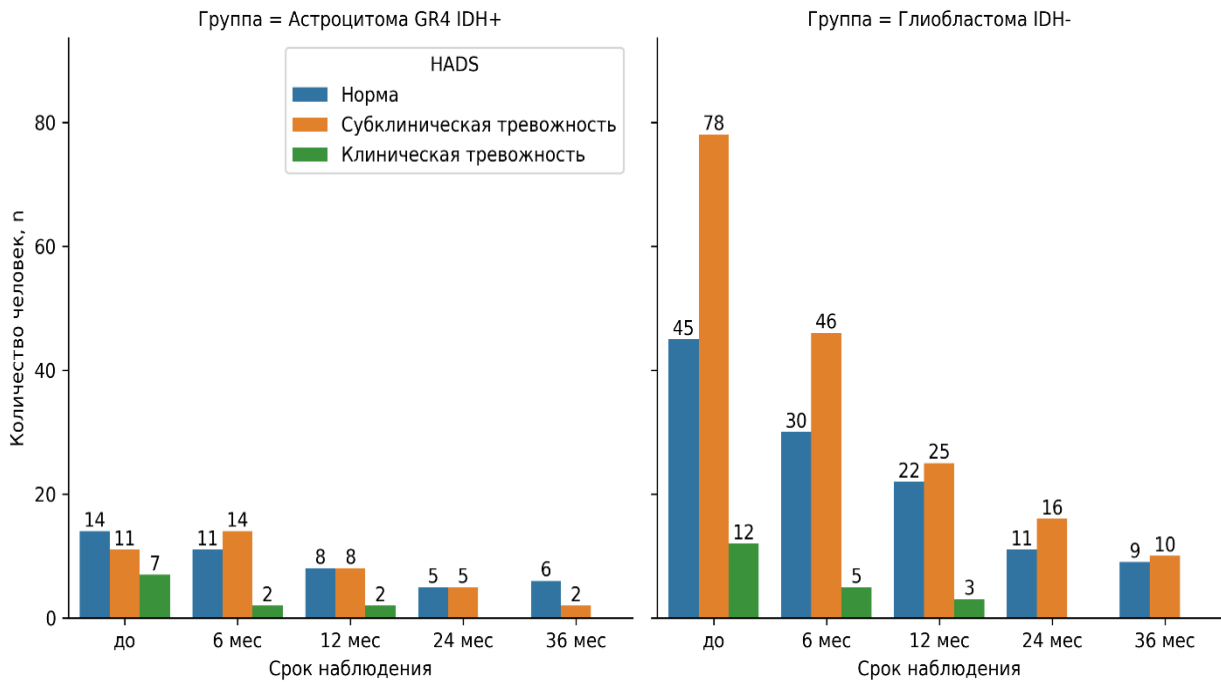


Рисунок 6. Динамика психоэмоционального состояния по шкале HADS (тревожность)

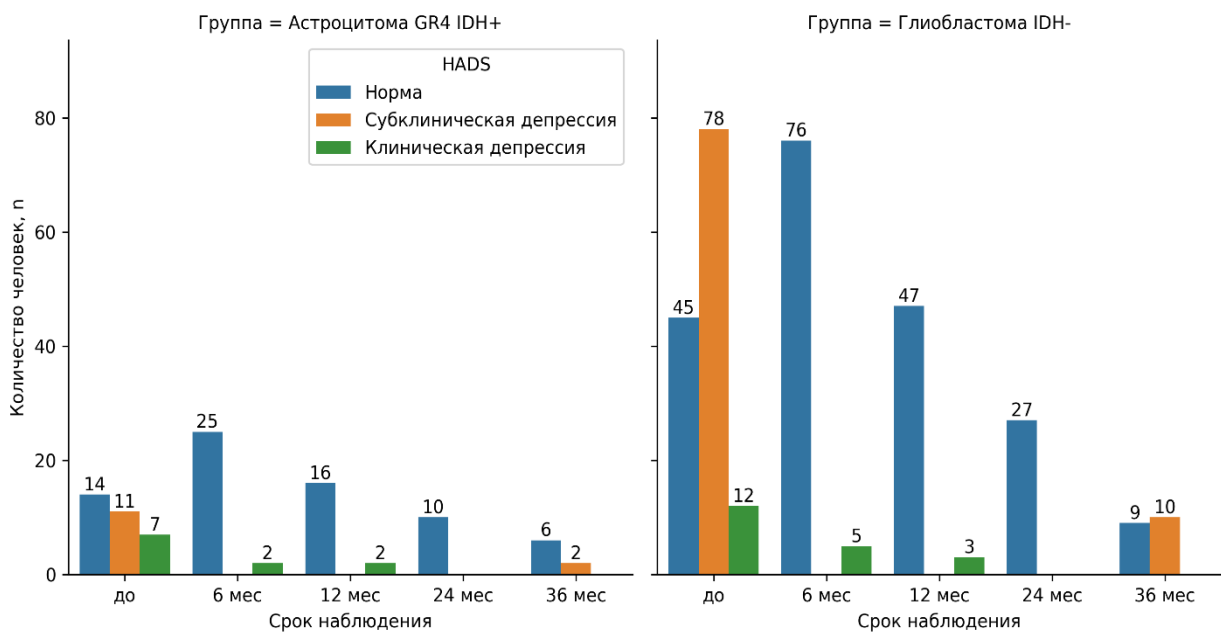


Рисунок 7. Динамика психоэмоционального состояния по шкале HADS (депрессия)

Нарушение когнитивных функций является важным аспектом социальной адаптации больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH-. В подавляющем числе наблюдений – 91,2% пациентов с глиобластомой IDH- и 93,7% с астроцитомой GR4 IDH+ опухоль локализовалась в полушариях большого мозга. Достоверных различий в уровне когнитивных нарушений между группами выявлено не было (табл. 10).

Таблица 10

## Оценка когнитивных функций (шкала MMSE)

Признак	Значение	Астроцитома GR4 IDH+		Глиобластома IDH-		р-значение*
		Абс.	%	Абс.	%	
MMSE_0_ED	< 10	0	0,0	2	1,5	0,794
	11-19	1	3,1	2	1,5	
	20-24	6	18,8	35	25,9	
	25-27	2	6,3	7	5,2	
	28	0	0,0	1	0,7	
	29-30	23	71,9	88	65,2	
MMSE_6_ED	< 10	0	0,0	1	1,2	0,291
	11-19	0	0,0	0	0,0	
	20-24	3	11,1	20	24,7	
	25-27	1	3,7	7	8,6	
	28	2	7,4	2	2,5	
	29-30	21	77,8	51	63,0	
MMSE_12_ED	< 10	0	0,0	0	0,0	0,154
	11-19	0	0,0	0	0,0	
	20-24	3	16,7	10	20,0	
	25-27	0	0,0	6	12,0	
	28	4	22,2	3	6,0	
	29-30	11	61,1	31	62,0	
MMSE_24_ED	< 10	0	0,0	0	0,0	0,100
	11-19	1	10,0	0	0,0	
	20-24	1	10,0	1	3,7	
	25-27	0	0,0	7	25,9	
	28	1	10,0	1	3,7	
	29-30	7	70,0	18	66,7	
MMSE_36_ED	< 10	0	0,0	0	0,0	0,137
	11-19	0	0,0	0	0,0	
	20-24	1	12,5	1	5,3	
	25-27	0	0,0	7	36,8	
	29-30	7	87,5	11	57,9	

Примечание: \* - точный критерий Фишера

По шкале MMSE уровень грубых нарушений (менее 20 баллов) был отмечен в единичных наблюдениях у больных с грубыми неврологическими нарушениями на момент начала исследования ( $> 10$  по шкале NANO).

Больные с умеренными когнитивными нарушениями и нормальными значениями по MMSE среди выживших пациентов с 6 месяца наблюдения на каждом временном промежутке составляли подавляющее большинство (рис. 8).

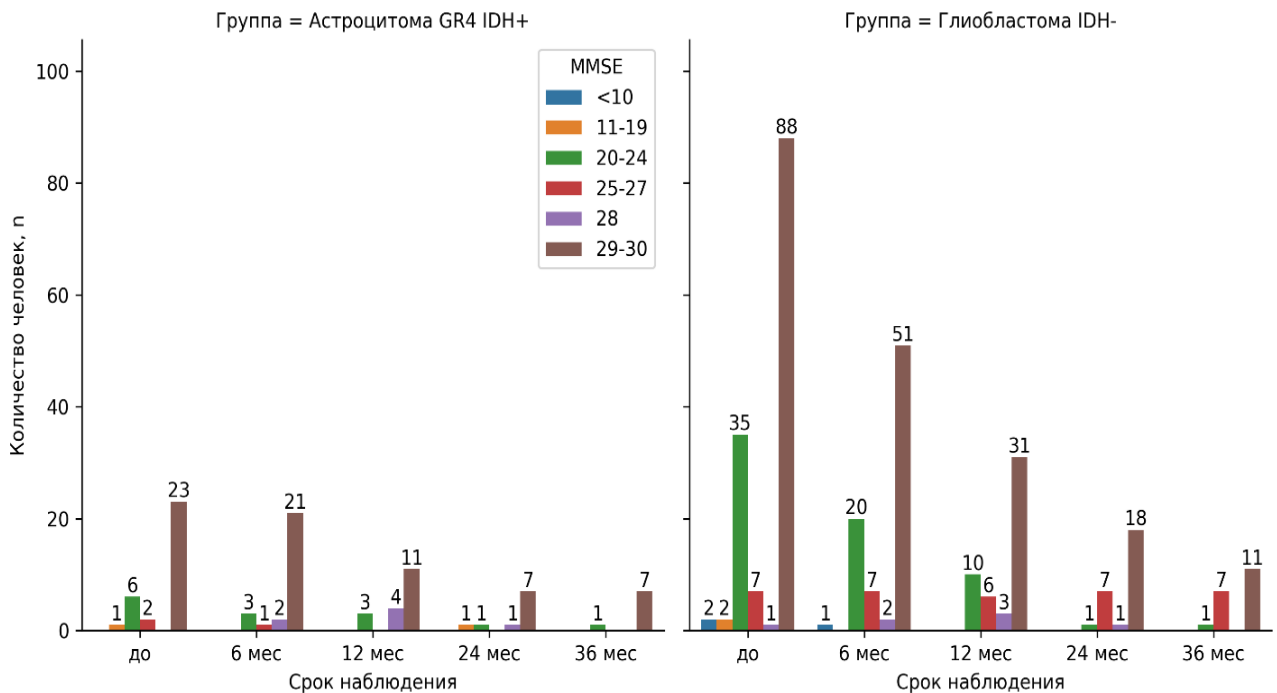


Рисунок 8. Динамика показателей по шкале MMSE

### 3.3. Клиническая характеристика больных со структурной эпилепсией

Структурная эпилепсия отмечена у больных в обеих группах наблюдения. Эпилептические припадки были диагностированы всего у 72 / 167 (43,1%) пациентов, причем в 44 (26,3%) наблюдениях приступы имели только фокальный характер, в 44 (26,3%) случаях имели место билатеральные тонико-клонические приступы.

Тип эпилептического припадка коррелировал с локализацией опухоли в одной из долей полушария. У больных с астроцитомой GR4 IDH+ наиболее частой локализацией была лобная доля – 56,3%, поэтому наиболее часто были

отмечены лобные моторные приступы с нарушением осознанности. Кроме того, выявлены статистически достоверные различия по трансформации припадков в билатеральные тонико-клонические. Чаще трансформация припадков в билатеральные тонико-клонические приступы наблюдалась в группе больных с астроцитомой GR4 IDH+ – 50,0%, чем в группе больных с глиобластомой IDH- – 20,7% ( $p = 0,002$ ), как это представлено в табл. 11. Подобное различие может объясняться особенностями распространения эпилептической активности при локализации эпилептического очага в лобной доле.

Таблица 11

## Локализация опухоли и тип эпилептического припадка

Признак	Значение	Астроцитома GR4 IDH+ (n=32)		Глиобластома IDH- (n=135)		р-значение*
		Абс.	%	Абс.	%	
Пол	Женский	10	31,3	62	45,9	0,191
	Мужской	22	68,8	73	54,1	
Возраст, лет	Me (Q1; Q3)	39.0 (31.75; 47.0)		54.0 (45.0; 59.0)		< 0,001**
Выжившие / умершие, n (%)	Выжившие	8	25,0	18	13,3	0,172
	Умершие	24	75,0	117	86,7	
Локализация (доля полушария большого мозга)	Височная	5	15,6	54	40,0	0,026***
	Затылочная	0	0,0	7	5,2	
	Лобная	18	56,3	37	27,4	
	Мозжечок	0	0,0	1	0,7	
	Островковая	0	0,0	2	1,5	
	Ствол г.м.	2	6,3	11	8,1	
Теменная	7	21,9	23	17,0		
Билатеральные тонико-клонические приступы	Наличие	16	50,0	28	20,7	0,002
Фокальные приступы	Наличие	10	31,3	34	25,2	0,705

У больных с глиобластомой IDH- наиболее частой локализацией была височная доля – 40,0% и лобная доля – 27,4%. Фокальные височные приступы с равной частотой с нарушением сознания и без потери сознания были зарегистрированы у 25,2% больных. Трансформация в билатеральные тонико-

клонические приступы (БТКП) была зафиксирована у 20,7% больных с глиобластомой IDH-, причем 70% этих БТКП исходили из лобной доли.

Терапия структурной эпилепсии в нашем исследовании проводилась по принятым клиническим рекомендациям «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей, утв. МЗ РФ 16.08.2022». Используемые противоэпилептические препараты (ПЭП) приведены в табл. 12. Как видно, в группах больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 12

## Используемые противоэпилептические препараты

Противо- эпилептические препараты	Астроцитома GR4 IDH+ со структурной эпилепсией		Глиобластома IDH- со структурной эпилепсией		р- значение
	Абс.	%	Абс.	%	
CBZ	4	22,2	20	38,5	0,583
LVT	7	38,9	14	26,9	
VPA	6	33,3	10	19,2	
OXC	1	5,6	4	7,7	
LVT+OXC	0	0	3	5,8	
LVT+VPA	0	0	1	1,9	

Примечание: \* - точный критерий Фишера

Карбамазепин (CBZ) назначался чаще (38,5%) пациентам с глиобластомой IDH-, в группе с астроцитомой GR4 IDH+ – 22,2%. Леветирацетам (LVT) назначался 38,9% больных с астроцитомой GR4 IDH+, с глиобластомой IDH- – 26,9%. Вальпроевая кислота (VPA) – 33,3% и 19,2% соответственно. Значительно реже использовался окскарбазепин (OXC) – 5,6% и 7,7% соответственно.

Дуотерапия ПЭП использовалась редко и только в группе больных с глиобластомой IDH- – 7,7%. Использовались комбинации леветирацетама с окскарбазепином у 5,8% пациентов и с вальпроевой кислотой – у 1,9%. На рис. 9 представлено распределение пациентов в соответствии с используемыми ПЭП.

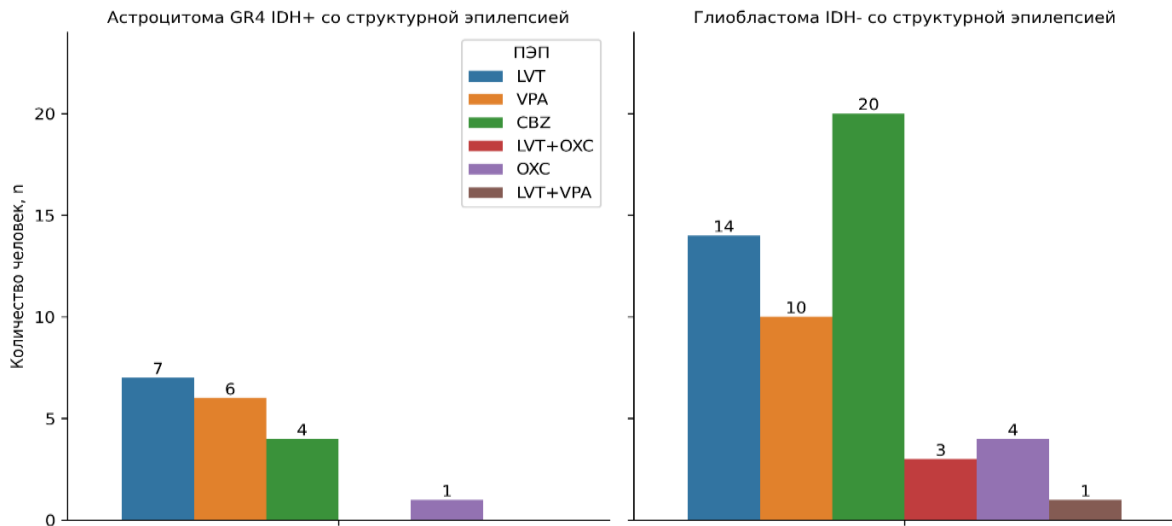


Рисунок 9. Распределение пациентов в соответствии с используемыми ПЭП

Эффективность используемых ПЭП в отношении больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- является сложным для однозначной оценки вопросом. Сам характер роста и / или рецидивирования опухоли, а также комбинированное лечение подразумевают изменения в перитуморальной и, соответственно, в эпилептогенной области коры головного мозга. В настоящем исследовании добиться ремиссии приступов 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 опухолевого роста.

Таким образом, структурная эпилепсия у больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- является важным синдромом, чувствительным к проводимому лечению основного заболевания: резекция опухоли, лучевая и химиотерапия, а также отражает стабильность достигнутых результатов лечения и начало рецидива. Поэтому необходимо провести дополнительный анализ влияния структурной эпилепсии на общую выживаемость больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH-.

## Резюме

В исследование было включено 167 пациентов с верифицированными глиальными опухолями головного мозга в возрасте от 45 до 65 лет, проходивших лечение в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в период с 2018 по 2020 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).

Между группами были 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 изменений тяжести неврологических нарушений показал, что достоверные различия между больными с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- выявлены только на момент включения в исследование (NANO\_0) 5,0 (4,0; 8,0) против 7,0 (5,0; 9,0) ( $p = 0,023$ ). 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 выраженную разницу по баллам шкалы NANO: от 6,0 до 17,0 с медианой 10,0 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 после включения в исследование. У пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ через 6 месяцев 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 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 от исходного периода медиана балльной оценки составила 5,0 (3,0; 5,0), 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 24 месяца были прикованы к постели. Динамика нарушений функционального статуса совпадает с выраженностью неврологического дефицита, ограничивающего мобильность и социальную адаптацию пациентов.

Значимых различий в группах больных 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 12 месяцев наблюдения. У выживших пациентов к 24-36 месяцу наблюдения клинически выраженная тревога и депрессия не отмечены в обеих группах.

Эпилептические приступы были диагностированы у 72 / 167 (43,1%) пациентов, причем в 44 (26,3%) наблюдениях приступы имели только фокальный характер, в 44 (26,3%) случаях имели место фокальные с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы. Тип эпилептического припадка коррелировал с локализацией опухоли в одной из долей полушария. У больных с астроцитомой GR4 IDH+ наиболее частой локализацией была лобная доля – 56,3%, поэтому наиболее часто были зафиксированы лобные моторные приступы с нарушением сознания. Кроме того, выявлены статистически

достоверные различия по трансформации припадков в билатеральные тонико-клонические. Чаще трансформация в билатеральные тонико-клонические приступы 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 используемых ПЭП у больных со злокачественными новообразованиями головного мозга является очень сложным для оценки вопросом. Сам характер роста и / или рецидивирования опухоли, комбинированное лечение подразумевают изменения в перитуморальной области и, соответственно, в эпилептогенной области коры головного мозга. В нашем исследовании добиться ремиссии приступов 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 опухолевого роста.

Таким образом, структурная эпилепсия у больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- 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. Поэтому необходим дополнительный анализ влияния структурной эпилепсии на общую выживаемость больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH-.

## ГЛАВА 4

### ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ СО СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ И БЕЗ НЕЕ

#### 4.1. Особенности течения структурной эпилепсии, ассоциированной с глиомами головного мозга

Все большее число наблюдений в реальной клинической практике указывают на особое клиническое течение глиом-ассоциированной эпилепсии. В отличие от многих других вариантов структурной эпилепсии (например, постинсультной эпилепсии), диффузные глиомы носят прогрессирующий характер, следовательно, частота и тип припадков могут изменяться соответственно с размером опухоли. Спонтанное ухудшение течения эпилепсии (рецидив после длительной ремиссии приступов или увеличение частоты приступов) является клиническим предиктором прогрессирования глиомы. Кроме того, большая часть пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией не достигает ремиссии припадков, несмотря на применение нескольких противоэпилептических препаратов. При глиома-ассоциированной эпилепсии достижение ремиссии эпилепсии хуже, варьируя от 23% до 87% в зависимости от субпопуляции и типа исследования (You G. et al., 2012).

В связи с этим представляет интерес анализ течения заболевания у больных с глиобластомой IDH- и астроцитомой GR4 IDH+ с наличием диагностированной структурной эпилепсии и без нее.

Наблюдаемые нами 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.

Структура исследуемых групп представлена в табл. 13.

## Клиническая характеристика групп пациентов

Признак	Значение	Астроцитома GR4 IDH+ (n=32)				Глиобластома IDH- (n=135)				p-value* (только значимые)
		Без структурной эпилепсии (n=14) (1)		Со структурной эпилепсией (n=18) (2)		Без структурной эпилепсии (n=81) (3)		Со структурной эпилепсией (n = 54) (4)		
		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; 45,5)		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 p <sub>1-3</sub> = 0,001*** p <sub>1-4</sub> = 0,004*** p <sub>2-3</sub> < 0,001*** p <sub>2-4</sub> = 0,003***
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, мес	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 + Химиотерапия + Лучевая терапия	проводилась О+Х+Л	14	100,0	16	88,9	78	96,3	43	79,6	p <sub>3-4</sub> = 0,008****
	проводилась О+Л	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	13,0	
	проводилась 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	Височная доля	3	21,4	2	11,1	30	37,0	24	44,4	0,090

	Лобная 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	
	Мозж,	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	$p_{1-3} = 0,114****$
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	$p_{1-2} < 0,001****$ $p_{1-3} = 1,000****$ $p_{1-4} = 0,001****$ $p_{2-3} < 0,001****$ $p_{2-4} = 0,032****$ $p_{3-4} < 0,001****$
Фокальные приступы	Наличие	0	0,0	10	55,6	0	0,0	34	63,0	$p_{1-2} = 0,008****$ $p_{1-3} = 1,000****$ $p_{1-4} < 0,001****$ $p_{2-3} < 0,001****$ $p_{2-4} = 1,000****$ $p_{3-4} < 0,001****$

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,  $p_{k-w}$  – критерий Краскела-Уоллиса

#### 4.2. Течение заболевания у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии

Первая группа включает в себя 14 больных с астроцитомой GR4 IDH+ (9 мужчин и 5 женщин, 64,3% и 35,7% соответственно). За период наблюдения (36 месяцев) выжило 4 человека (28,6%). Средний возраст в первой группе составил 39,0 (34,0; 45,5) лет. От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до момента рецидива прошло в среднем 10,0 (6,0; 35,5) месяца. Комбинированное лечение включало хирургическое лечение + лучевая терапия + химиотерапия – 100,0% пациентов. По локализации у 35,7% больных опухоль была в лобной доле, у 28,6% в теменной, у 21,4% в височной, у 14,3% в стволе головного мозга. Динамика показателей функционального состояния, двигательных и когнитивных нарушений за 36 месяцев характеризовалась следующими тенденциями. По шкале неврологической оценки в нейроонкологии (NANO) на момент включения в исследование больные имели неврологический дефицит, сопоставимый с показателями в других группах – 5,0 (4,0; 8,25), что представлено в табл. 14.

Таблица 14

#### Оценка динамики клинической картины согласно критериям NANO

Показатель	Астроцитома GR4 IDH+		Глиобластома IDH-		р-значение*
	без структурной эпилепсии (1)	со структурной эпилепсией (2)	без структурной эпилепсии (3)	со структурной эпилепсией (4)	
NANO_0	5,0 (4,0; 8,25)	5,5 (4,0; 7,75)	7,0 (5,0; 9,0)	6,0 (5,0; 8,0)	р = 0,103**
NANO_6	6,0(4,0; 8,25)	7,0 (5,5; 9,0)	8,0 (5,5; 12,0)	9,0 (5,5; 11,0)	р = 0,376**
NANO_12	9,0 (6,0; 10,5)	7,0 (6,0; 9,0)	11,0(7,0; 14,0)	7,0 (6,0; 11,0)	р = 0,234**
NANO_24	8,5(6,0;14,25)	10,5(6,0;13,25)	8,5(6,75; 16,0)	9,0(6,0; 12,0)	р = 0,868**
NANO_36	10,0(7,0;18,5)	10,0(6,0; 15,5)	7,0 (7,0; 17,0)	9,0(6,25;14,25)	р = 0,812**
р-значение в динамике***	р<0,001 Р до - 6 мес = 0,571 Р до - 12 мес <0,001 Р до - 24 мес <0,001	р<0,001 Р до - 6 мес = 0,003 Р до - 12 мес <0,001 Р до - 24 мес <0,001	р<0,001 Р до - 6 мес =0,162 Р до - 12 мес <0,001 Р до - 24 мес <0,001	р<0,001 Р до - 6 мес =0,172 Р до - 12 мес =0,014 Р до - 24 мес <0,001	

	Р до - 36 мес <0,001	Р до - 36 мес <0,001	Р до - 36 мес <0,001	Р до - 36 мес <0,001	
	Р 6 мес - 12 мес < 0,001	Р 6 мес - 12 мес =0,150	Р 6 мес - 12 мес = 0,007	Р 6 мес - 12 мес = 0,240	
	Р 6 мес - 24 мес < 0,001	Р 6 мес - 24 мес =0,003	Р 6 мес - 24 мес < 0,001	Р 6 мес - 24 мес = 0,035	
	Р 6 мес - 36 мес < 0,001	Р 6 мес - 36 мес <0,001	Р 6 мес - 36 мес < 0,001	Р 6 мес - 36 мес < 0,001	
	Р 12 мес - 24 мес = 0,029	Р 12 мес - 24 мес =0,076	Р 12 мес - 24 мес =0,001	Р 12 мес - 24 мес =0,326	
	Р 12 мес - 36 мес < 0,001	Р 12 мес - 36 мес < 0,001	Р 12 мес - 36 мес < 0,001	Р 12 мес - 36 мес = 0,008	
	Р 24 мес - 36 мес < 0,001	Р 24 мес - 36 мес = 0,016	Р 24 мес - 36 мес = 0,095	Р 24 мес - 36 мес = 0,082	

Примечание: \* - критерий Данна с поправкой Бонферрони, если не указано иное, \*\* - Критерий Краскела-Уоллиса, \*\*\* - критерий Фридмана, попарные сравнения с помощью критерия Дурбина-Коновера

К 6 месяцу наблюдения неврологический дефицит не имел статистически значимого нарастания в группе, несмотря на некоторое нарастание медианы баллов 6,0 (4,0; 8,25). В течении последующего периода наблюдения выраженность неврологического дефицита достоверно нарастала у выживших к каждому временному этапу пациентов (рис. 10). К 36 месяцу наблюдения неврологический дефицит достигал 10,0 (7,0; 18,5), что было сопоставимо с оценкой пациентов других групп (р = 0,812).

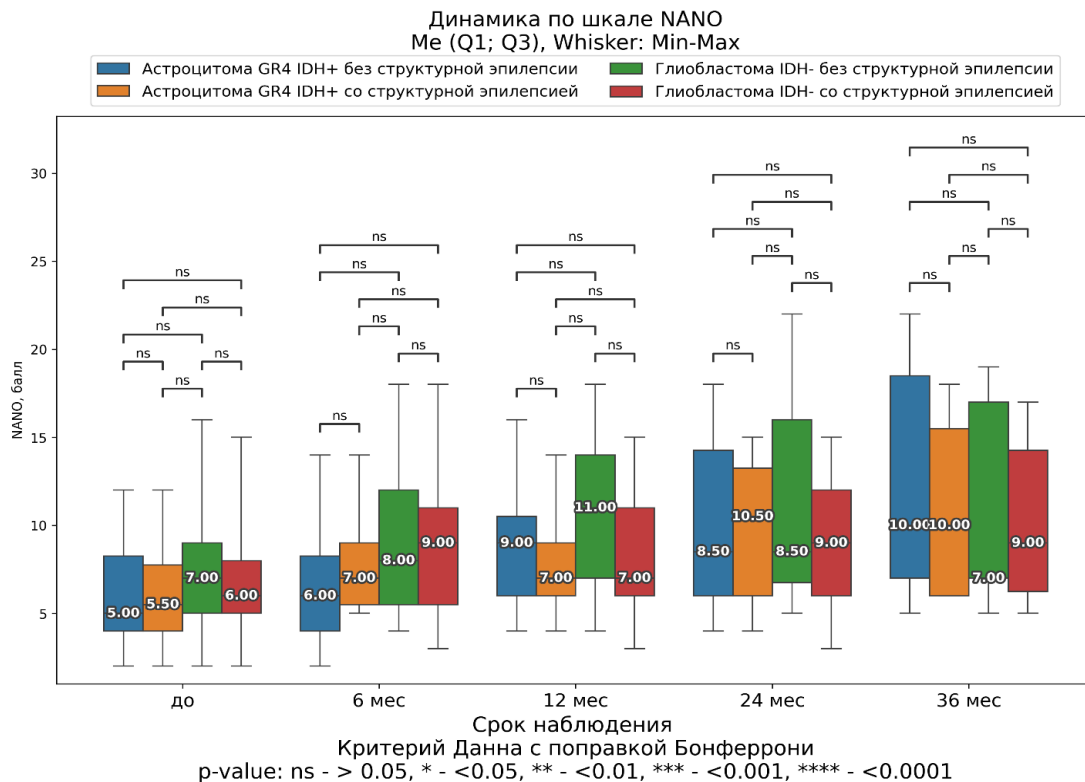


Рисунок 10. Динамика клинической картины согласно критериям NANO

По шкалам общего состояния ECOG функциональное состояние статистически значимо ухудшается с 2,0 (1,0; 2,75) в момент включения до 5,0 (2,5; 5,0) к 24 месяцу наблюдения и менее 60 по Шкале Карновского у 50,0% выживших больных к 36 месяцу наблюдения (табл. 15).

Таблица 15

## Оценка показателей функционального состояния (шкала ECOG)

Признак	Астроцитома GR4 IDH+ (n)		Глиобластома IDH- (n)		p-значение*
	без структурной эпилепсии (1)	со структурной эпилепсией (2)	без структурной эпилепсии (3)	со структурной эпилепсией (4)	
ECOG_0_ED	2,0 (1,0; 2,75)	1,0 (0,25; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	p = 0,600**
ECOG_6_ED	2,0 (1,25; 3,0)	2,5 (1,25; 3,0)	3,0 (2,0; 5,0)	3,0 (2,0; 5,0)	p = 0,022**
ECOG_12_ED	3,0 (2,0; 3,75)	5,0 (2,0; 5,0)	5,0 (3,0; 5,0)	5,0 (3,0; 5,0)	p = 0,034** p <sub>1-2</sub> = 0,770 <b>p<sub>1-3</sub> = 0,034</b> <b>p<sub>1-4</sub> = 0,046</b>
ECOG_24_ED	4,0 (2,25; 5,0)	5,0 (3,25; 5,0)	5,0 (5,0; 5,0)	5,0 (5,0; 5,0)	p = 0,021** p <sub>1-2</sub> = 1,000 <b>p<sub>1-3</sub> = 0,027</b>
ECOG_36_ED	5,0 (2,5; 5,0)	5,0 (4,25; 5,0)	5,0 (5,0; 5,0)	5,0 (5,0; 5,0)	p = 0,053**
р-значение в динамике***	p < 0,001 p до - 6 мес = 0,163 p до - 12 мес < 0,001 p до - 24 мес < 0,001 p до - 36 мес < 0,001 p 6 мес - 12 мес = 0,007 p 6 мес - 24 мес < 0,001 p 6 мес - 36 мес < 0,001 p 12 мес - 24 мес = 0,105 p 12 мес - 36 мес = 0,017 p 24 мес - 36 мес = 0,413	p < 0,001 p до - 6 мес = 0,004 p до - 12 мес < 0,001 p до - 24 мес < 0,001 p до - 36 мес < 0,001 p 6 мес - 12 мес < 0,001 p 6 мес - 24 мес < 0,001 p 6 мес - 36 мес < 0,001 p 12 мес - 24 мес = 0,157 p 12 мес - 36 мес = 0,040 p 24 мес - 36 мес = 0,511	p < 0,001 Все попарные p-value < 0,001, кроме p 24 мес - 36 мес = 0,574	p < 0,001 Все попарные p-value < 0,001, кроме p 12 мес - 24 мес = 0,189, p 12 мес - 36 мес = 0,098, p 24 мес - 36 мес = 0,731	

Примечание: \* - критерий Данна с поправкой Бонферрони, если не указано иное, \*\* - Критерий Краскела-Уоллиса, \*\*\* - критерий Фридмана, попарные сравнения с помощью критерия Дурбина-Коновера

Следует отметить, что в первые 6 месяцев показатели функционального состояния по шкале ECOG на фоне проводимого лечения статистически значимо не изменялись: 2,0 (1,0; 2,75) и 2,0 (1,25; 3,0) соответственно ( $p = 0,163$ ). Несмотря на нарастание функционального дефицита к 12 месяцу наблюдения, результаты были статистически значимо лучше, чем у пациентов третьей группы ( $p = 0,034$ ) и четвертой группы ( $p = 0,046$ ). На визитах 24 и 36 месяцев наблюдения интерквартильный размах результатов у выживших пациентов был максимальным по сравнению с другими группами: 4,0 (2,25; 5,0) и 5,0 (2,5; 5,0) соответственно (рис. 11).

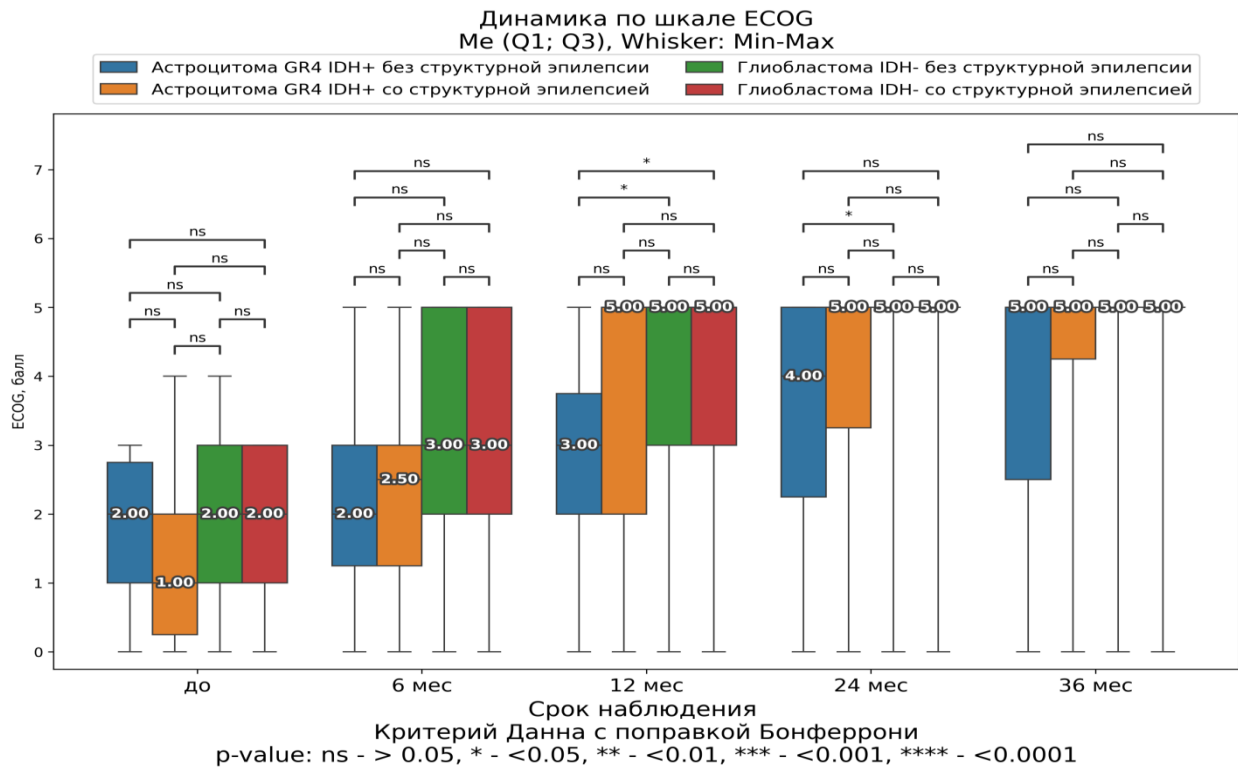


Рисунок 11. Динамика функционального состояния по шкале ECOG

Динамика показателей функционального состояния больных с астроцитомой GR4 IDH+ в группе без структурной эпилепсии показывает, что с 12 месяца наблюдения доли выживших пациентов с 90-100%, 60-80%, и менее 60% функциональной активностью по шкале Карновского значимо не изменяются к 36 месяцу (табл. 16, рис. 12).

## Оценка показателей функционального состояния (по шкале Карновского)

Показатель	Значение	Астроцитома GR4 IDH+				Глиобластома IDH-				p-значение*
		без структурной эпилепсии		со структурной эпилепсией		без структурной эпилепсии		со структурной эпилепсией		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
KARN_0	< 60	4	28,6	4	22,2	26	32,1	17	31,5	0,799
	60-80	8	57,1	9	50,0	44	54,3	31	57,4	
	90-100	2	14,3	5	27,8	11	13,6	6	11,1	
KARN_6	< 60	3	25,0	6	40,0	21	44,7	18	50,0	0,639
	60-80	7	58,3	6	40,0	22	46,8	15	41,7	
	90-100	2	16,7	3	20,0	4	8,5	3	8,3	
KARN_12	< 60	6	54,5	3	33,3	19	57,6	9	42,9	0,568
	60-80	4	36,4	4	44,4	12	36,4	11	52,4	
	90-100	1	9,1	2	22,2	2	6,1	1	4,8	
KARN_36	< 60	4	50,0	4	57,1	4	36,4	2	20,0	0,382
	60-80	3	37,5	1	14,3	6	54,5	7	70,0	
	90-100	1	12,5	2	28,6	1	9,1	1	10,0	

Примечание: \* - точный критерий Фишера

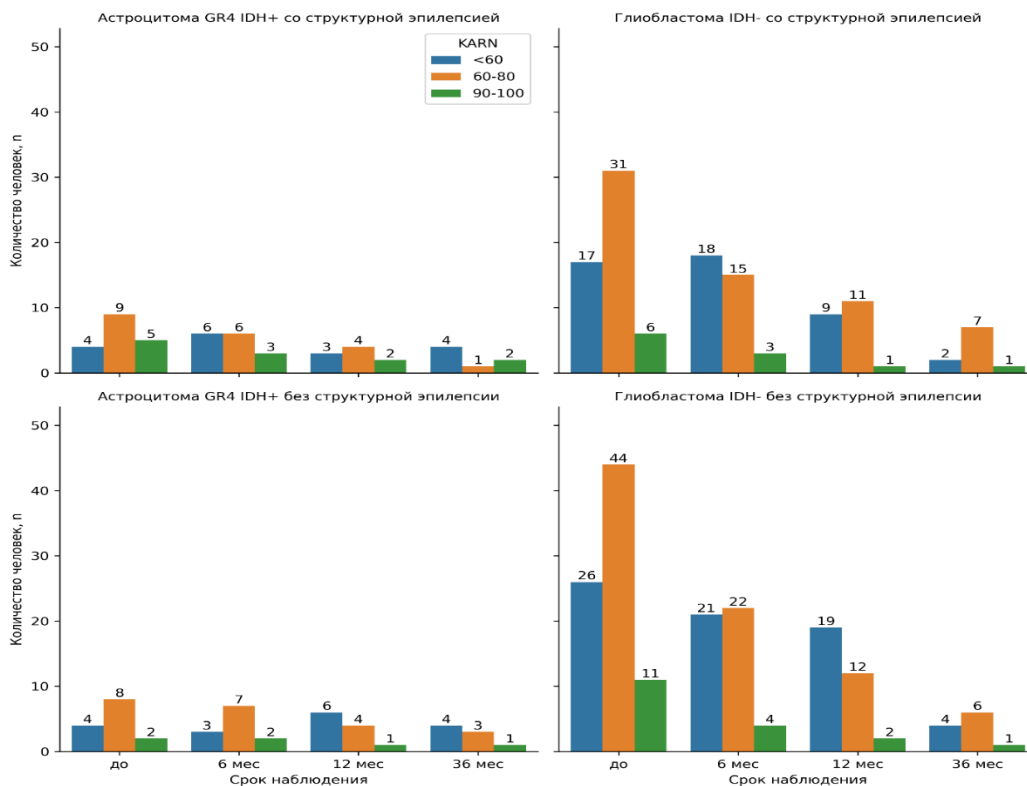


Рисунок 12. Динамика показателей функционального состояния по шкале Карновского

Показатели выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS приведены на рис. 13, 14 и в табл. 17.

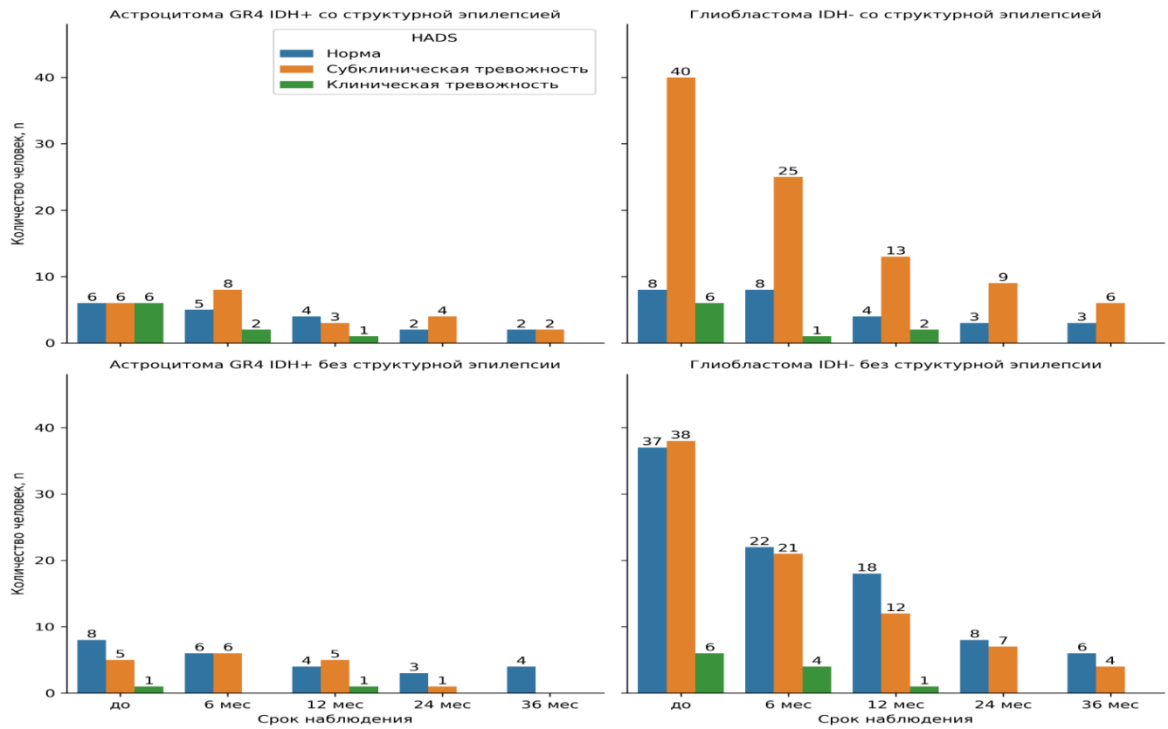


Рисунок 13. Динамика психоэмоционального состояния пациентов по шкале HADS (тревожность)

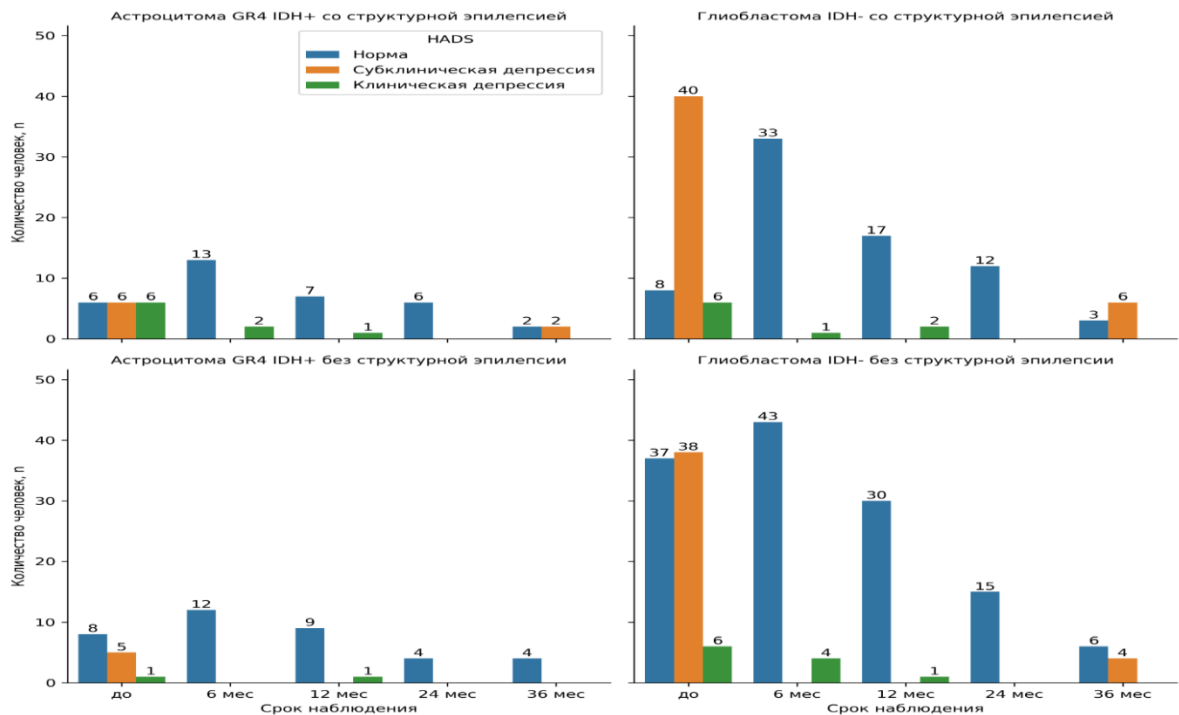


Рисунок 14. Динамика психоэмоционального состояния пациентов по шкале HADS (депрессия)

## Оценка показателей по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

Признак	Значение	Астроцитомы GR4 IDH+				Глиобластома IDH-				p-значение*
		без структурной эпилепсии (1)		со структурной эпилепсией (2)		без структурной эпилепсии (3)		со структурной эпилепсией (4)		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
HADS_0_ ED_ANX	Норма	8	57,1	6	33,3	37	45,7	8	14,8	p <sub>1-2</sub> = 1,000** p <sub>1-3</sub> = 1,000** p <sub>1-4</sub> = 0,023** p <sub>2-3</sub> = 0,058** p <sub>2-4</sub> = 0,043** p <sub>3-4</sub> = 0,006**
	Субклиническая тревожность	5	35,7	6	33,3	38	46,9	40	74,1	
	Клиническая тревожность	1	7,1	6	33,3	6	7,4	6	11,1	
HADS_6_ ED_ANX	Норма	6	50,0	5	33,3	22	46,8	8	23,5	0,148
	Субклиническая тревожность	6	50,0	8	53,3	21	44,7	25	73,5	
	Клиническая тревожность	0	0,0	2	13,3	4	8,5	1	2,9	
HADS_12_ ED_ANX	Норма	4	40,0	4	50,0	18	58,1	4	21,1	0,155
	Субклиническая тревожность	5	50,0	3	37,5	12	38,7	13	68,4	
	Клиническая тревожность	1	10,0	1	12,5	1	3,2	2	10,5	
HADS_24_ ED_ANX	Норма	3	75,0	2	33,3	8	53,3	3	25,0	0,264
	Субклиническая тревожность	1	25,0	4	66,7	7	46,7	9	75,0	
	Клиническая тревожность	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
HADS_36_ ED_ANX	Норма	4	100,0	2	50,0	6	60,0	3	33,3	0,200
	Субклиническая тревожность	0	0,0	2	50,0	4	40,0	6	66,7	

	Клиническая тревожность	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
HADS_0_ ED_DEP	Норма	8	57,1	6	33,3	37	45,7	8	14,8	p <sub>1-2</sub> = 1,000** p <sub>1-3</sub> = 1,000** p <sub>1-4</sub> = 0,023** p <sub>2-3</sub> = 0,058** p <sub>2-4</sub> = 0,043** p <sub>3-4</sub> = 0,006**
	Субклиническая депрессия	5	35,7	6	33,3	38	46,9	40	74,1	
	Клиническая депрессия	1	7,1	6	33,3	6	7,4	6	11,1	
HADS_6_ ED_DEP	Норма	12	100,0	13	86,7	43	91,5	33	97,1	0,407
	Субклиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Клиническая депрессия	0	0,0	2	13,3	4	8,5	1	2,9	
HADS_12 _ED_DEP	Норма	9	90,0	7	87,5	30	96,8	17	89,5	0,470
	Субклиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Клиническая депрессия	1	10,0	1	12,5	1	3,2	2	10,5	
HADS_24 _ED_DEP	Норма	4	100,0	6	100,0	15	100,0	12	100,0	1,000
	Субклиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	Клиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
HADS_36 _ED_DEP	Норма	4	100,0	2	50,0	6	60,0	3	33,3	0,196
	Субклиническая депрессия	0	0,0	2	50,0	4	40,0	6	66,7	
	Клиническая депрессия	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

Примечание: \* - точный критерий Фишера, если не указано иное, \*\* - критерий Хи-квадрат с поправкой Бонферрони

Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у одного пациента в момент включения в исследование (M0) – 7,1% и одного пациента на осмотре на 12 месяце – 10,0% всех пациентов в группе. На 36 месяце наблюдения проявлений тревоги и депрессии у 4 выживших пациентов не выявлено.

Когнитивные функции в 1 группе на протяжении всего исследования сохранялись на уровне нормы у 75-80% наблюдаемых пациентов в этот период (6-12-24-36 месяцев). У 16,7% (25,0%) пациентов зарегистрировано легкое когнитивное снижение (табл. 18). Наглядно данные представлены на рис. 15.

Таблица 18

## Оценка когнитивных функций (шкала MMSE)

Признак	Значение	Астроцитомы GR4 IDH+				Глиобластома IDH-				р-значение*
		без структурной эпилепсии		со структурной эпилепсией		без структурной эпилепсии		со структурной эпилепсией		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
MMSE_0_ED	< 10	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,7	0,297
	11-19	0	0,0	1	5,6	0	0,0	2	3,7	
	20-24	4	28,6	2	11,1	22	27,2	13	24,1	
	25-27	0	0,0	2	11,1	3	3,7	4	7,4	
	28	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,9	
	29-30	10	71,4	13	72,2	56	69,1	32	59,3	
MMSE_6_ED	< 10	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	2,9	0,644
	11-19	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	20-24	2	16,7	1	6,7	13	27,7	7	20,6	
	25-27	0	0,0	1	6,7	3	6,4	4	11,8	
	28	1	8,3	1	6,7	1	2,1	1	2,9	
	29-30	9	75,0	12	80,0	30	63,8	21	61,8	
MMSE_12_ED	< 10	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,646
	11-19	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	20-24	2	20,0	1	12,5	7	22,6	3	15,8	
	25-27	0	0,0	0	0,0	3	9,7	3	15,8	
	28	3	30,0	1	12,5	2	6,5	1	5,3	
	29-30	5	50,0	6	75,0	19	61,3	12	63,2	
MMSE_24_ED	< 10	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,368
	11-19	0	0,0	1	16,7	0	0,0	0	0,0	
	20-24	1	25,0	0	0,0	1	6,7	0	0,0	
	25-27	0	0,0	0	0,0	4	26,7	3	25,0	

	28	0	0,0	1	16,7	1	6,7	0	0,0	
	29-30	3	75,0	4	66,7	9	60,0	9	75,0	
MMSE_36_ED	< 10	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,368
	11-19	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	20-24	1	25,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0	
	25-27	0	0,0	0	0,0	4	40,0	3	33,3	
	28	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
	29-30	3	75,0	4	100,0	5	50,0	6	66,7	

Примечание: \* - точный критерий Фишера

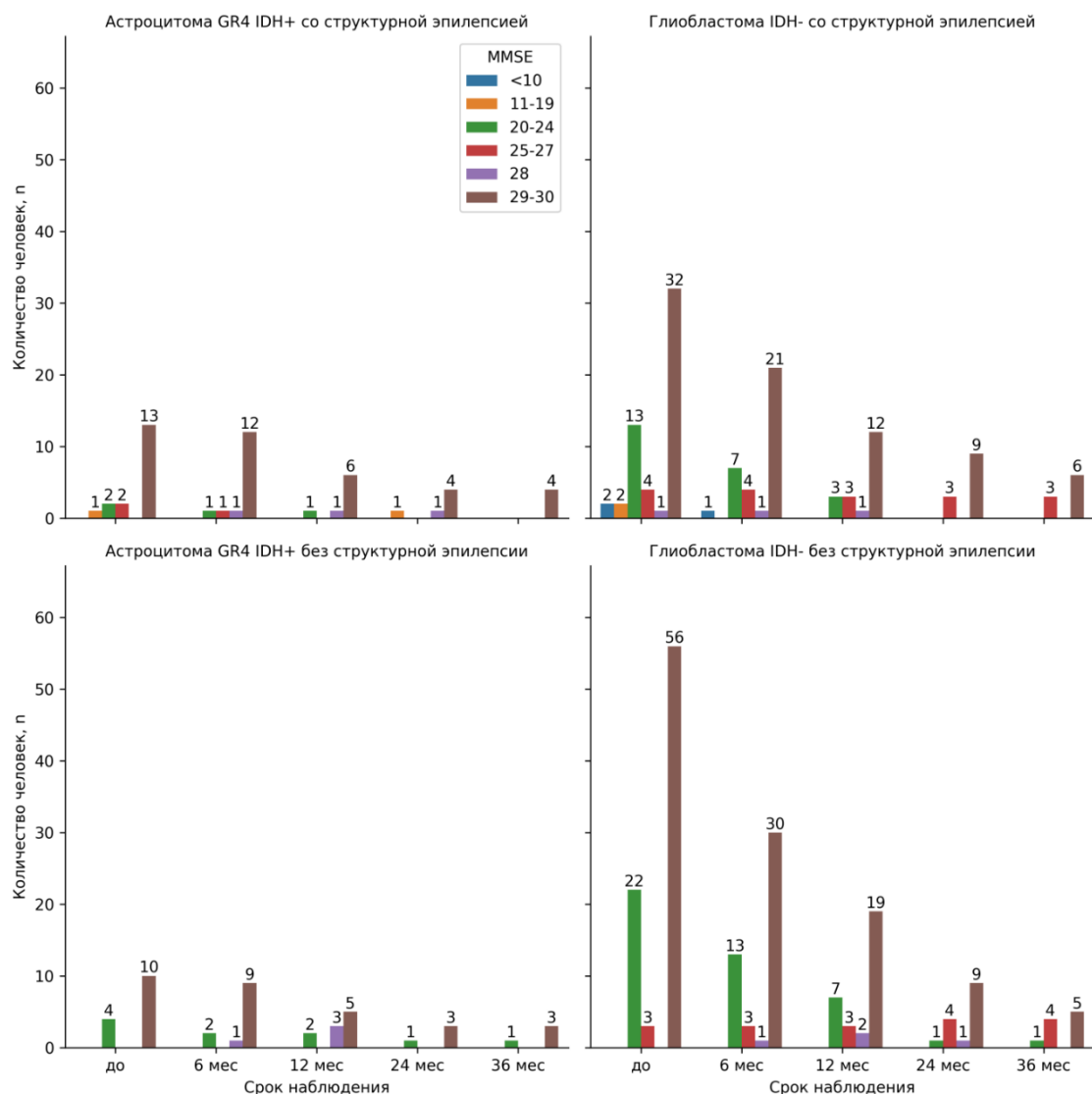


Рисунок 15. Динамика когнитивных функций по шкале MMSE

Количество выживших больных к 36 месяцу составило 4 / 14 (28,6%), процентная доля была несколько больше, чем в других группах, но при данном количестве наблюдений статистически значимой разницы получено не было ( $p = 0,252$ ). Медиана количества месяцев выживания с даты постановки диагноза у

пациентов этой группы было самым большим – 36,0 (13,0; 42,75), были статистически значимые отличия от результатов третьей группы, составляющие 8,0 (3,0; 15,0) месяцев ( $p = 0,005$ ) и четвертой группы – 9,0 (3,25; 17,25) месяцев ( $p = 0,19$ ).

#### **4.3. Течение заболевания у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией**

Вторая группа включала 18 больных с астроцитомой GR4 IDH+ (13 мужчин и 5 женщин, 72,2% и 27,8% соответственно). За период наблюдения (36 месяцев) выжило 4 человека (22,2%). Медиана возраста во второй группе составила 39,0 (30,5; 46,5) лет, что значимо не отличается от первой группы. От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до момента рецидива прошло в среднем 6,0 (4,25; 16,0) месяцев. Комбинированное лечение включало хирургическое лечение + лучевая терапия + химиотерапия – 88,9% пациентов, двум пациентам (11,1%) лучевая терапия не проводилась. По локализации у 72,2% больных опухоль была лобной доли, 16,7% – теменной, 11,1% – височной.

Динамика показателей функционального состояния, двигательных и когнитивных нарушений за 36 месяцев характеризовалась следующими тенденциями. По шкале неврологической оценки в нейроонкологии (NANO) больные в описываемой группе на M0 имели неврологический дефицит 5,0 (4,0; 8,25), сравнимый с другими группами наблюдения (табл. 14). В отличие от первой группы, статистически значимое нарастание неврологического дефицита у пациентов отмечено уже к 6 месяцу наблюдения. В течение дальнейшего периода наблюдения выраженность неврологического дефицита достоверно нарастала у выживших к каждому временному этапу пациентов. С 24 месяца выраженность нарушений достигла уже 10,5 (6,0; 13,25), а 36 месяцу наблюдения неврологический дефицит достигал 10,0 (6,0; 15,5) у выживших пациентов (рис. 10). Таким образом, темп нарастания неврологических нарушений во второй группе выше, чем в первой.

По шкалам общего состояния ECOG и Карновского функциональное состояние статистически значимо ухудшается с 1,0 (0,25; 2,0) в момент

включения, что является самым низким уровнем функциональных ограничений, до 5,0 (2,0; 5,0) уже к 12 месяцу наблюдения и менее 60 баллов по Шкале Карновского у 57,3% выживших больных к 36 месяцу наблюдения (табл. 15). На визите 12 месяцев наблюдения разброс результатов у выживших пациентов был максимальным по сравнению с другими визитами (рис. 11).

Динамика показателей функционального состояния больных с астроцитомой GR4 IDH+ в группе со структурной эпилепсией показывает, что с 6 месяца наблюдения доля выживших пациентов с 90-100%, 60-80%, и менее 60% функциональной активностью по шкале Карновского значимо не изменяется до 24 месяца, но к 36 месяцу доля пациентов, нуждающихся в постороннем уходе, возрастает до 57,1% (табл. 16, рис. 12).

Показатели оценки выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS приведены в табл. 17 и на рис. 13 и 14. Тревожность и депрессия зафиксированы у трети пациентов в момент включения в исследование (M0) – 33,3% и затем постепенно снижается к осмотру на 12 месяце до 13,3% всех выживших пациентов в группе. На 24 и 36 месяце наблюдения клинических проявлений тревоги и депрессии у 4 выживших пациентов не выявлено (100,0%).

Когнитивные нарушения во второй группе (табл. 18, рис. 15) были зарегистрированы на уровне умеренной деменции в единичных случаях у тяжелых пациентов на M0 и M24, у остальных пациентов группы на протяжении всего исследования сохранялись на уровне нормы (72,2% – 100,0%) или имелось легкое когнитивное снижение (11,1% – 12,5%) у выживших в этот период (6-12-24-36 месяцев). Количество выживших больных к 36 месяцу составило 4 / 18 (22,2%), статистически значимой разницы при сравнении с другими группами получено не было ( $p = 0,252$ ). Медиана количества месяцев выживания с даты постановки диагноза у пациентов этой группы составила 12,5 (7,0; 36,0) месяцев, статистически значимых отличий от результатов первой, третьей и четвертой группы получено не было.

#### **4.4. Течение заболевания у пациентов с глиобластомой IDH- без структурной эпилепсии**

Третья группа включает в себя 81 больного с глиобластомой IDH- (45 мужчин и 36 женщин, 56,6% и 44,4% соответственно). За период наблюдения (36 месяцев) выжило 9 человек (11,1%). Медиана возраста в этой группе составила 54,0 (46,0; 59,0) лет. От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до момента рецидива прошло в среднем 4,0 (0,75; 9,0) месяца. Комбинированное лечение включало хирургическое лечение + лучевая терапия + химиотерапия – 96,3% пациентов, 3 пациентам не проводилась лучевая терапия (3,7%). По локализации у 37,0% больных опухоль была височной доли, 27,2% – лобной, 21,0% – теменной, 6,2% – ствола головного мозга, 1,2% – островковой доли и 1,2% – мозжечка.

Динамика показателей функционального состояния, двигательных и когнитивных нарушений за 36 месяцев характеризовалась следующими тенденциями. По шкале неврологической оценки в нейроонкологии (NANO) больные в описываемой группе имели наиболее выраженный неврологический дефицит – 7,0 (5,0; 9,0) с нарастанием среди выживших пациентов до 11,0 (7,0; 14,0) к 12 месяцу (табл. 14). В течение периода наблюдения выраженность неврологического дефицита достоверно нарастала у выживших пациентов к каждому временному этапу (рис. 10).

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 и менее 60 баллов по Шкале Карновского у 36,4% выживших больных к 36 месяцу наблюдения (табл. 15, рис. 11).

Динамика показателей функционального состояния больных с глиобластомой IDH- в группе без структурной эпилепсии показывает, что с 12 месяца наблюдения доля выживших пациентов с 90-100%, 60-80%, и менее 60% функциональной активностью по шкале Карновского значимо не изменяется к 36 месяцу (табл. 16, рис. 12).

Показатели оценки выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS приведены в табл. 17 и на рис. 13 и 14. Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у 7,4% пациентов в момент включения в исследование (M0) и до 8,5% на осмотре M12, до 3,2% к M24. На 36 месяце наблюдения проявлений тревоги и депрессии у 4 выживших пациентов не выявлено.

Когнитивные функции в третьей группе на протяжении всего исследования сохранялись на уровне нормы у 75-80% наблюдаемых пациентов в период исследования. У 16,7% – 25,0% пациентов зарегистрировано легкое когнитивное снижение (табл. 18, рис. 15).

#### **4.5. Течение заболевания у пациентов с глиобластомой IDH- структурной эпилепсией**

Четвертая группа включает 54 больных с глиобластомой IDH- (28 мужчин и 26 женщин, 51,9% и 48,1% соответственно). За период наблюдения (36 месяцев) выжило 9 человек (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. Комбинированное лечение включало хирургическое лечение + лучевая терапия + химиотерапия – 79,6% пациентов, 4 пациентам не проводилась лучевая терапия (7,4%), у 7 больных не использовалась химиотерапия (13,0%). По локализации у 44,4% больных опухоль была височной доли, у 27,8% – лобной, у 11,1% – теменной, у 11,1% – ствола головного мозга, у 3,7% – затылочной доли, у 1,9% – островковой доли.

Динамика показателей функционального состояния, двигательных и когнитивных нарушений за 36 месяцев характеризовалась следующими тенденциями. По шкале неврологической оценки в нейроонкологии (NANO) больные в описываемой группе уже на момент M0 имели неврологический дефицит 6,0 (5,0; 8,0) (табл. 14). В течение периода наблюдения выраженность неврологического дефицита достоверно нарастала у выживших к каждому временному этапу пациентов (рис. 10). Уже с M6 неврологический дефицит

достигал 9,0 (5,5; 11,0) и МЗ6 – 9,0 (6,25; 14,25), что говорит о быстром нарастании неврологической симптоматики.

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, что совпадает с динамикой функционального дефицита в третьей группе и менее 60 по Шкале Карновского у 50,0% выживших больных уже с 6 месяца наблюдения (табл. 15, 16; рис. 11, 12).

Показатели оценки выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS приведены в табл. 17 и на рис. 13 и 14. Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у 11,1% пациентов в момент включения в исследование (М0), 2,9% – на визите М6 и до 10,5% на осмотре М12 всех выживших пациентов в группе. На М24 и М36 проявлений тревоги и депрессии у 12 и 9 выживших пациентов не выявлено (100,0%).

Когнитивные нарушения у пациентов четвертой группы были зарегистрированы как грубые уже на М0 у 7,2% больных с тяжелыми неврологическими нарушениями. У выживших к М24 и до М36 когнитивные функции не страдали (табл. 18, рис. 15).

## Резюме

Группа пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии представлена 14 больными со средним возрастом 39,0 (34,0; 45,5) лет. В группе максимальное количество выживших к 36 месяцу наблюдения – 28,6%. Медиана количества месяцев выживания с даты постановки диагноза у пациентов этой группы было самым большим – 36,0 (13,0; 42,75), были статистически значимые отличия от результатов третьей группы, составляющие 8,0 (3,0; 15,0) месяцев ( $p = 0,005$ ) и четвертой группы – 9,0 (3,25; 17,25) месяцев ( $p = 0,19$ ).

От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до момента рецидива прошло в среднем 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 сравнимо со второй группой. Пациентов этой группы

отличало отсутствие статистически значимого нарастания неврологического дефицита по шкале NANO к 6 месяцу, хотя к 24 месяцу наблюдения и далее отмечалось ухудшение. В первые 6 месяцев показатели функционального состояния на фоне проводимого лечения практически не изменялось: M0 – 2,0 (1,0; 2,75) и M6 – 2,0 (1,25; 3,0) соответственно по ECOG, но на визитах M24 и M36 интерквартильный размах результатов у выживших пациентов был максимальным по сравнению с другими группами: 4,0 (2,25; 5,0) и 5,0 (2,5; 5,0) соответственно. Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у одного пациента в момент включения в исследование (M0) – 7,1% и одного пациента при осмотре на 12 месяце – 10,0% всех пациентов в группе. Когнитивные функции в первой группе на протяжении всего исследования сохранялись на уровне нормы у 75-80% пациентов в период наблюдения.

Группа пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией включала 18 человек, к M36 выжило 22,2% больных. Средний возраст во второй группе составил 39,0 (30,5; 46,5) лет, что значимо не отличается от первой группы. От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до момента рецидива прошло в среднем 6,0 (4,25; 16,0) месяцев, что значительно меньше, чем в первой группе. По локализации у 72,2% больных опухоль была лобной доли, что указывает на максимальную эпилептогенность данной области. Темп нарастания неврологических нарушений во второй группе был выше, чем в первой. По шкале общего состояния ECOG функциональное состояние статистически значимо ухудшалось с 1,0 (0,25; 2,0) в момент включения, что является самым низким уровнем функциональных ограничений, до 5,0 (2,0; 5,0) уже к 12 месяцу наблюдения и менее 60 по Шкале Карновского у 57,3% выживших больных к 36 месяцу наблюдения. Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у трети пациентов в момент включения в исследование (M0) – 33,3%, что является максимальным среди всех групп, и затем постепенно снижались на осмотре M12 до 13,3% всех выживших пациентов в группе.

Группа пациентов с глиобластомой IDH- без структурной эпилепсии включала 81 человека, выжило к М36 9 человек (11,1%) – самый низкий показатель общей выживаемости. Средний возраст в первой группе составил 54,0 (46,0; 59,0) лет, что является 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 значимо ухудшалось к 24 месяцу наблюдения: до 5,0 (5,0; 5,0) по ECOG и менее 60 по Шкале Карновского у 36,4% выживших больных к 36 месяцу наблюдения. Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у 7,4% пациентов в момент включения в исследование (M0) и до 8,5% на осмотре на M12 всех пациентов в группе, до 3,2% к M24.

Группа пациентов с глиобластомой IDH- со структурной эпилепсией включала в себя 54 человека, к М36 выжило 9 человек – 16,7%. Средний возраст в четвертой группе составил 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 опухоль была височной доли. По шкале неврологической оценки в нейроонкологии (NANO) больные в описываемой группе уже на момент M0 имели неврологический дефицит 6,0 (5,0; 8,0), который к M6 достигал 9,0 (5,5; 11,0) и M36 – 9,0 (6,25; 14,25), 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, что совпадает с динамикой функционального дефицита в третьей группе и менее 60 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 (M0), у 2,9% на M6 и до 10,5% на осмотре на M12 всех выживших пациентов в группе.

Таким образом, отмечена тенденция к большей доле выживших к 36 месяцу наблюдения пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии в сравнении с больными с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией (22,2% против 28,6%). Среди больных с с глиобластомой IDH- отмечалась противоположная тенденция – при наличии структурной эпилепсии доля выживших была больше (16,7% против 11,1%). Больные со структурной эпилепсией как с астроцитомой GR4 IDH+, так и с глиобластомой IDH- в начале исследования имели клинически выраженную тревогу и депрессию, которая уменьшалась у выживших пациентов ко второму году наблюдения.

Пациенты с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией и с глиобластомой IDH- со структурной эпилепсией имели практически одинаковый промежуток времени до рецидива – 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)). Максимальный 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.

## ГЛАВА 5

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ

#### 5.1. Структурная эпилепсия и прогноз выживаемости пациентов с глиобластомами

Продолжительность жизни пациентов с глиобластомой IDH- и астроцитомой GR4 IDH+ является одной из наиболее значимых задач в определении тактики лечения. Качество жизни пациентов с этими новообразованиями головного мозга, а также наличие или отсутствие эпилептических припадков как до хирургического лечения, так и после него влияют на прогноз выживаемости пациентов. Наличие припадков часто связано с более «благоприятной биологией» в подгруппах глиом, но в случае глиобластом это преимущество небольшое и неоднородное, при этом опухоль-ассоциированная эпилепсия заметно ухудшает качество жизни. Решающее значение имеет контроль припадков и выбор терапии.

Относительно припадков в дебюте заболевания в ряде когорт для глиобластом IDH- отмечали либо нейтральную, либо умеренно благоприятную ассоциацию с продолжительностью жизни (вероятно за счет меньшего объема, кортикальной локализации, более ранней диагностики). В некоторых работах отмечено, что моторные припадки при астроцитоме GR4 IDH+ grade 4 ассоциированы с лучшими результатами выживаемости. Появление же припадков в динамике заболевания является частым клиническим маркером прогрессии у пациентов с глиобластомой IDH- (Rilinger R.G. et al., 2024).

Резистентность эпилепсии к лечению ассоциирована с худшим функциональным статусом, ограничениями в противоопухолевой терапии и, как следствие, с худшими исходами. Однозначно неблагоприятным прогностическим фактором для кратко- и долгосрочной выживаемости у пациентов с опухолями головного мозга является наличие эпилептического статуса как до оперативного лечения, так и после него. Опухоль-ассоциированная эпилепсия значительно снижает качество жизни пациента:

страх возникновения припадков, ограничения в профессиональной деятельности, возможность получения травмы, нарушения сна, тревога и депрессия, когнитивные нарушения (Drumm M.R. et al., 2023).

IDH-мутация связана с более длительной выживаемостью и высокой частотой опухоль-ассоциированной эпилепсии (до 60–90% в течение болезни). Припадки в дебюте у больных с астроцитомой GR4 IDH+ чаще ассоциированы с лучшей выживаемостью, но «выигрыш» обусловлен скорее метаболическими особенностями и лечением, а не «полезностью» припадков. Припадки часто коррелируют с меньшим объемом, кортикальной локализацией, лучшей отграниченностью опухоли и IDH+ профилем. Не контролируемая эпилепсия резко ухудшает качество жизни в случае астроцитом GR4 IDH+ и способна опосредованно снижать выживаемость, поскольку будет влиять на график химиотерапии и лучевой терапии. Достижение же контроля припадков улучшает качество жизни и помогает завершить противоопухолевую терапию, что улучшает прогноз.

Астроцитомы GR4 IDH+ в целом предполагают лучший прогноз в сравнении с глиобластомой IDH-. Наличие припадков в дебюте не ухудшает прогноз, но их трансформация в динамике на фоне лечения опухоли и последующего наблюдения – повод задуматься о рецидиве глиомы. Частота припадков при астроцитомах GR4 IDH+ составляет 60–90%; при дебюте – нередко 50-70%.

Таким образом у больных астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- припадки в дебюте сами по себе не гарантируют лучшей выживаемости, но часто сопровождают фенотип с несколько более благоприятной динамикой; их хорошая контролируемость улучшает качество жизни и опосредованно помогает завершить стандартное лечение. Появление новых или резистентных припадков и особенно эпилептического статуса – маркеры плохого прогноза и факторы, резко снижающие качество жизни. Грамотный выбор и титрация ПЭП, максимальная безопасная резекция и раннее выявление прогрессии – три фактора, которые одновременно способствуют продлению и сохранению качества жизни.

Для улучшения качества жизни пациентов с глиомой необходим лучший контроль над эпилепсией, предпочтительно выход в ремиссию. Глиома-ассоциированная эпилепсия имеет уникальный и тяжелый клинический фенотип, с переменным, но в целом плохим ответом на противоэпилептические препараты, но с положительным эффектом успешного противоопухолевого лечения и показателем общей выживаемости (ОВ). 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, ключевыми предикторами лучшей выживаемости больных с HGG являются:

- IDH-мутация,
- MGMT-метилирование,
- молодой возраст,
- Karnofsky  $\geq 70$ ,
- максимально возможная резекция,
- полный курс химиолучевой терапии,
- использование TTF (при IDH-wildtype GBM).

Факторы, значительно ухудшающие прогноз общей выживаемости:

- CDKN2A/B гомозиготная делеция,
- малый объем удаления опухоли,
- ранний рецидив,
- низкий функциональный статус.

Таким образом, неоднозначное взаимное влияние опухоли (астроцитомы GR4 IDH+ и глиобластомы IDH-) и эпилептогенных структурных изменений в коре головного мозга ставит задачу моделирования выживаемости пациентов с

описываемой патологией и возможности влияния на исход опухоль-ассоциированной эпилепсии.

## 5.2. Разработка модели прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+

На первом этапе проводили сравнительный анализ результатов исследования пациентов с астроцитомой GR4 IDH+, выживших и умерших в течение трех лет. Данные представлены в табл. 19, 20.

Таблица 19

Сравнительная характеристика количественных показателей выживших и умерших пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ в течение 3 лет (Me (Q1; Q3))

Показатель	Умершие (n=24)	Выжившие (n=8)	p-value*
Возраст, лет	40,00 (33,25; 47,00)	34,50 (31,75; 45,00)	0,679
ECOG_0_ED	2,00 (1,00; 3,00)	1,00 (0,00; 1,25)	0,097

Примечание: \* - критерий Манна-Уитни

Таблица 20

Сравнительная характеристика качественных показателей выживших и умерших пациентов с астроцитомой в течение 3 лет (Me (Q1; Q3))

Показатель	Значение	Умершие (n=24)		Выжившие (n=8)		p-value*
		Абс.	%	Абс.	%	
Пол	Мужской	18	75,0	4	50,0	0,218
	Женский	6	25,0	4	50,0	
Операция + Химиотерапия + Лучевая терапия	проводилась O+X+Л	22	91,7	8	100,0	1,000
	проводилась O+X	2	8,3	0	0,0	
Локализации	Лобная доля	12	50,0	6	75,0	0,918
	Теменная доля	6	25,0	1	12,5	
	Височная доля	4	16,7	1	12,5	
	Ствол мозга	2	8,3	0	0,0	
Головная боль	Наличие	15	62,5	6	75,0	0,681
Билатеральные тоникоклонические приступы	Наличие	13	54,2	3	37,5	0,685
Фокальные приступы	Наличие	9	37,5	1	12,5	0,380
Общая слабость	Наличие	4	16,7	0	0,0	0,550
ОДЗН	Наличие	6	25,0	1	12,5	0,646

Двигательные нарушения	Наличие	8	33,3	1	12,5	0,386
Атаксия	Наличие	7	29,2	3	37,5	0,681
Нарушение чувствительности	Наличие	3	12,5	1	12,5	1,000
Афазия	Наличие	1	4,2	0	0,0	1,000
Когнитивные нарушения	Наличие	4	16,7	1	12,5	1,000
NANO_0	≤ 7	17	70,8	7	87,5	0,642
	> 7	7	29,2	1	12,5	
KARN_0	60-80	13	54,2	4	50,0	0,429
	< 60	7	29,2	1	12,5	
	90-100	4	16,7	3	37,5	
HADS_0_ED_ANX	Норма	10	41,7	4	50,0	0,879
	Субклиническая тревожность	9	37,5	2	25,0	
	Клиническая тревожность	5	20,8	2	25,0	
HADS_0_ED_DEP	Норма	10	41,7	4	50,0	0,881
	Субклиническая депрессия	9	37,5	2	25,0	
	Клиническая депрессия	5	20,8	2	25,0	
MMSE_0_ED	29-30	16	66,7	7	87,5	0,854
	20-24	5	20,8	1	12,5	
	25-27	2	8,3	0	0,0	
	11-19	1	4,2	0	0,0	

Примечание: \* - точный критерий Фишера

Учитывая отсутствие статистически значимых различий по изучаемым параметрам между группами пациентов, выживших и умерших в течение 3 лет, у больных с астроцитомой GR4 IDH<sup>+</sup> в начале с помощью пошаговой логистической регрессии провели отбор признаков для получения прогностической модели максимально возможного качества. Как видно из таблицы 21, статистически значимых факторов среди изучаемых получено не было, что вероятнее всего, связано с малым количеством наблюдений в данной группе. В связи с этим построение модели с использованием метода ROC-анализа не проводилось. Близкими к уровню статистической значимости были такие факторы, как наличие фокальных эпилептических припадков и мужской пол, которые можно рассматривать в качестве отрицательных факторов 3-х летней выживаемости, что может быть проверено при увеличении количества наблюдений в этой группе.

Коэффициенты модели логистической регрессии для прогноза 3-летней смертности у пациентов с астроцитомой (n = 32)

Показатель	Estimate	Standard Error	z	Wald Test			95% Confidence interval	
				Wald Statistic	d f	p	Lower bound	Upper bound
(Intercept)	20.846	5411.919	0.004	$1.484 \times 10^{-5}$	1	0.997	10586.321	10628.012
ECOG до	2.747	1.505	1.825	3.329	1	0.068	-0.204	5.697
Атаксия	-6.123	3.385	-1.809	3.272	1	0.070	12.757	0.511
Метод лечения (проводилась О+Х+Л)	23.352	5411.919	-0.004	$1.862 \times 10^{-5}$	1	0.997	-10630.519	10583.814
Фокальные приступы (Наличие)	4.159	2.284	1.821	3.315	1	0.069	-0.318	8.635
Пол (мужской)	2.946	1.672	1.762	3.103	1	0.078	-0.332	6.223
Локализации (Лоб, доля)	2.223	2.012	-1.105	1.220	1	0.269	-6.166	1.721
Локализации (Ствол мозга)	18.886	6294.450	0.003	$9.002 \times 10^{-6}$	1	0.998	-12318.010	12355.781
Локализации (Тем. доля)	2.188	2.170	1.008	1.016	1	0.313	-2.065	6.441

Примечание. Прогноз со значением «Смерть» относится к классу 1

Требует обсуждения влияние наличия атактического синдрома на выживаемость (-6,123). Вероятно, что полученные данные следует рассматривать в рамках ранней диагностики астроцитомы GR4 IDH+, где появление атактического синдрома при локализации опухоли в лобной доле позволяет пациенту раньше обратиться за медицинской помощью, провести МРТ-исследование и оптимизировать результаты хирургического лечения.

При анализе показателя графика чувствительности и специфичности выявлено, что оптимальной точкой отсечки, при которой достигается баланс между чувствительностью и специфичностью, является значение 0,37 в рамках разработанной модели, выше которого прогнозируется смерть пациента в течение 3 лет (рис. 16, табл. 22).

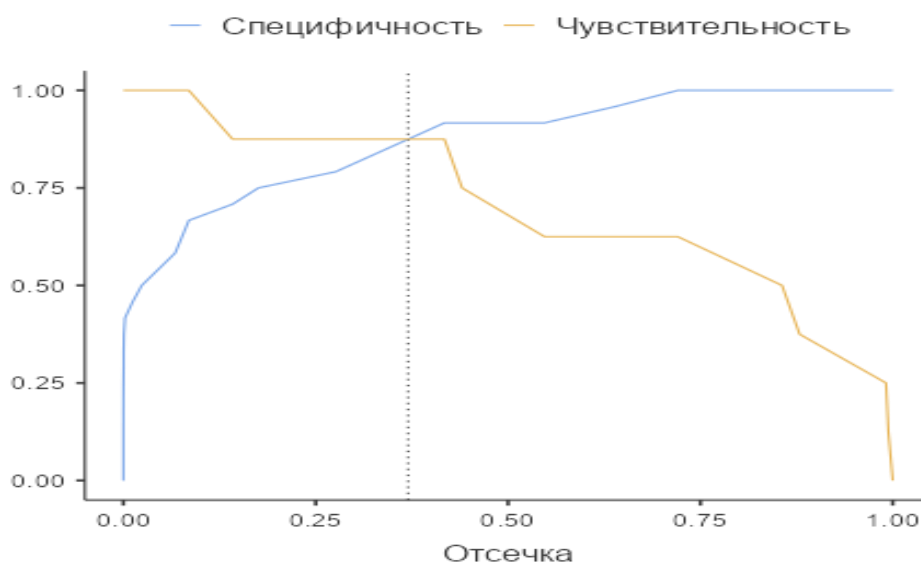


Рисунок 16. График отсечки модели логистической регрессии при прогнозе 3-летней смерти у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+

Таблица 22

#### Метрики качества модели логистической регрессии

Точность	Специфичность	Чувствительность	AUC
0,906	0,917	0,875	0,940

Примечание. Значение отсечки установлено на 0,37

На рис. 17 представлена ROC-кривая модели логистической регрессии прогноза 3-летней смертности у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+. В табл. 23 дана матрица ошибок модели логистической регрессии.

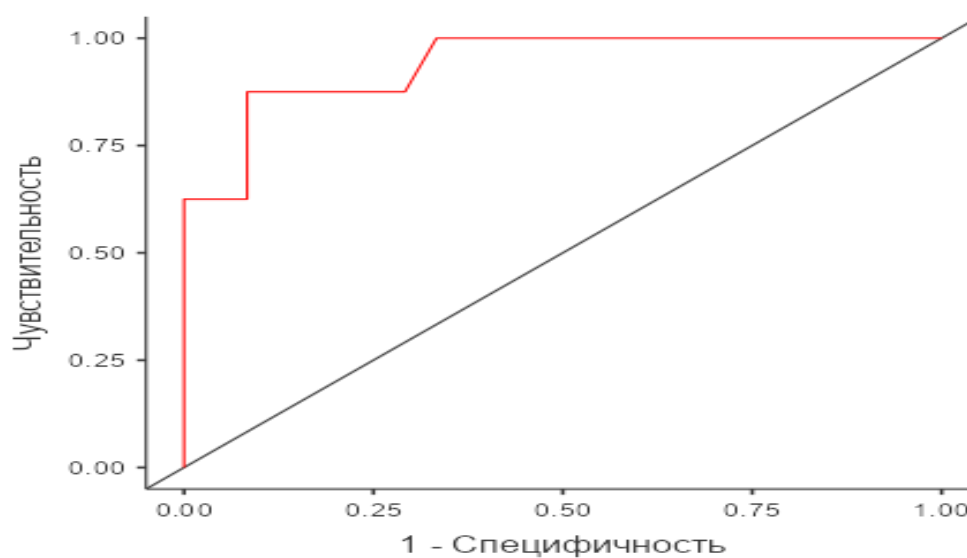


Рисунок 17. ROC-кривая модели логистической регрессии прогноза 3-летней смертности у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+

Матрица ошибок модели логистической регрессии  
у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+

Значения	Прогнозируемый исход		Доля верных прогнозов, %
	Смерть	Выживание	
Истинный исход			
Смерть	22	2	91,7
Выживание	1	7	87,5

Примечание: Значение отсечки установлено на 0,37

Таким образом, разработанная модель обладает высоким уровнем чувствительности и специфичности и позволяет прогнозировать 3-летнюю выживаемость пациентов с астроцитомой GR4 IDH+.

### 5.3. Разработка модели прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH-

Алгоритм анализа 3-летней выживаемости больных с глиобластомой IDH- был реализован нами по той же схеме, как и при астроцитоме GR4 IDH+. На первом этапе проводили сравнительный анализ исходных данных пациентов с глиобластомой IDH-, выживших и умерших в течение 3 лет (табл. 24, 25).

Таблица 24

Сравнительная характеристика количественных показателей выживших и умерших пациентов с глиобластомой IDH- в течение 3 лет (Me (Q1; Q3))

Показатель	Умершие (n=117)	Выжившие (n=18)	p-value*
ECOG_0_ED	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	0,403
Возраст	54,00 (45,00; 59,00)	53,00 (43,00; 57,50)	0,543

Примечание: \* - критерий Манна-Уитни

Таблица 25

Сравнительная характеристика качественных показателей выживших и умерших пациентов с глиобластомой IDH- в течение 3 лет (Me (Q1; Q3))

Показатель	Значение	Умершие (n=117)		Выжившие (n=18)		p-value*
		Абс.	%	Абс.	%	
Пол	Мужской	60	51,3	13	72,2	0,160
	Женский	57	48,7	5	27,8	
	проводилась О+Х+Л	103	88,0	18	100,0	0,544**

Операция	+	проводилась О+Л	7	5,0	0	0,0	
	+	проводилась О+Х	7	5,0	0	0,0	
Химиотерапия							
Лучевая терапия							
Локализации		Височная доля	49	41,9	5	27,8	0,135**
		Лобная доля	27	23,1	10	55,6	
		Теменная доля	22	18,8	1	5,6	
		Ствол мозга	9	7,7	2	11,1	
		Затылочная доля	7	5,0	0	0,0	
		Островковая доля	2	1,7	0	0,0	
		Мозжечок	1	0,9	0	0,0	
Головная боль		Наличие	67	57,3	14	77,8	0,124**
Билатеральные тоникоклонические приступы		Наличие	27	23,1	1	5,6	0,120**
Фокальные приступы		Наличие	26	22,2	8	44,4	0,084
Общая слабость		Наличие	15	12,8	2	11,1	1,000**
		Отсутствие	102	87,2	16	88,9	
ОДЗН		Наличие	11	9,4	4	22,2	0,117**
Двигательные нарушения		Наличие	38	32,5	6	33,3	1,000
Атаксия		Наличие	54	46,2	6	33,3	0,445
Нарушение чувствительности		Наличие	14	12,0	2	11,1	1,000**
Афазия		Наличие	32	27,4	3	16,7	0,402**
Когнитивные нарушения		Наличие	30	25,6	6	33,3	0,689
NANO_0		≤ 7	81	69,2	11	61,1	0,677
		> 7	36	30,8	7	38,9	
KARN_0		60-80	65	55,6	10	55,6	0,566
		< 60	36	30,8	7	38,9	
		90-100	16	13,7	1	5,6	
HADS_0_ED_ANX		Субклиническая тревожность	67	57,3	11	61,1	0,861
		Норма	39	33,3	6	33,3	
		Клиническая тревожность	11	9,4	1	5,6	
HADS_0_ED_DEP		Норма	39	33,3	6	33,3	0,861
		Субклиническая депрессия	67	57,3	11	61,1	
		Клиническая депрессия	11	9,4	1	5,6	
MMSE_0_ED		29-30	78	66,7	10	55,6	0,700**
		20-24	28	23,9	7	38,9	
		25-27	6	5,1	1	5,6	
		< 10	2	1,7	0	0,0	
		11-19	2	1,7	0	0,0	
		28	1	0,9	0	0,0	

Примечание: \* - критерий Хи-квадрат, если не указано иное, \*\* - точный критерий Фишера

Учитывая отсутствие статистически значимых различий по изучаемым параметрам у больных с глиобластомой между группами пациентов, выживших и умерших в течение 3 лет, в начале с помощью пошаговой логистической регрессии провели отбор признаков для получения прогностической модели максимально возможного качества.

Была получена статистически значимая модель логистической регрессии: ( $p = 0,003$ , Nagelkerke  $R^2 = 0,233$ ). Коэффициенты модели логистической регрессии представлены в табл. 26.

Таблица 26

Коэффициенты модели логистической регрессии для прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH- ( $n = 135$ )

	Estimate	Standard Error	z	Wald Test			95% Confidence interval	
				Wald Statistic	d f	p	Lower bound	Upper bound
(Intercept)	3.168	0.759	4.174	17.422	1	< .001	1.680	4.655
Билатеральные тоникоклонические приступы	2.022	1.122	1.802	3.245	1	0.072	-0.178	4.222
Фокальные приступы	-1.471	0.607	-2.422	5.867	1	0.015	-2.661	-0.281
Пол (Мужской)	-1.203	0.611	-1.969	3.879	1	0.049	-2.400	-0.006
Атаксия	1.425	0.649	2.194	4.814	1	0.028	0.152	2.697
Головная боль	-1.261	0.670	-1.882	3.540	1	0.060	-2.575	0.053

Примечание. Прогноз со значением «Смерть» относится к классу 1

На следующем этапе было оценено качество модели (табл. 27). По результатам анализа выявлено, что при удовлетворительном значении площади под ROC-кривой (0,771) специфичность модели составила только 0,111. Поэтому на дальнейшем этапе проведен анализ точки отсечения для прогноза положительного класса (смерть).

Таблица 27

Метрики качества модели логистической регрессии при значении отсечки 0,5

Точность	Специфичность	Чувствительность	AUC
0,881	1,000	0,111	0,771

По результатам проведенного анализа было выявлено, что точка отсечки составляет 0,13, при которой находится баланс между чувствительностью и специфичностью (рис. 18). Применение этого пункта позволило повысить чувствительность, при этом специфичность модели несколько уменьшилась (табл. 28).

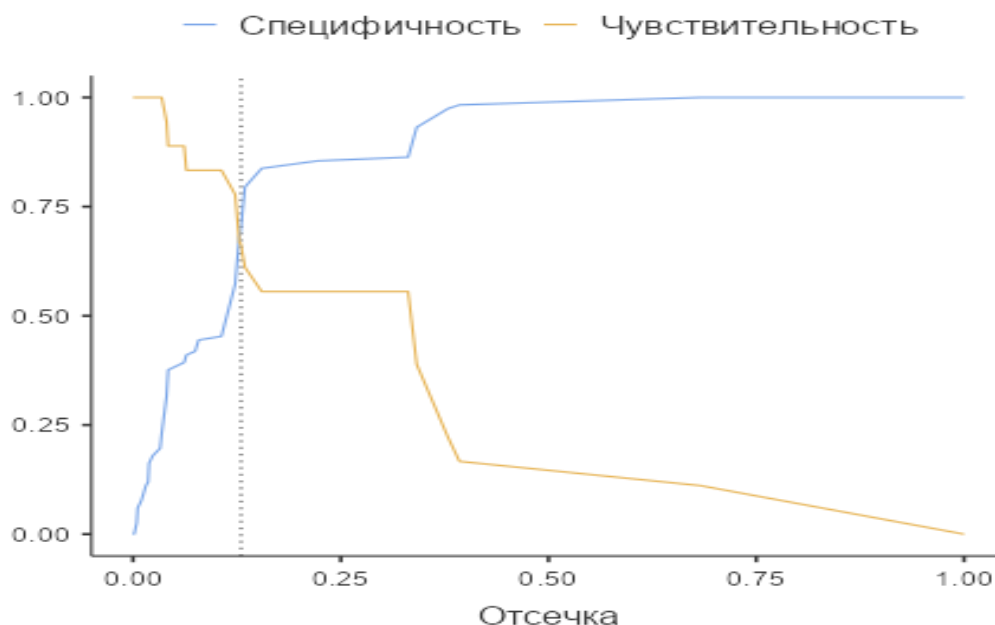


Рисунок 18. График точки отсечки модели логистической регрессии при прогнозе 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH-

Таблица 28

Метрики качества модели логистической регрессии при значении отсечки 0,13

Точность	Специфичность	Чувствительность	AUC
0,770	0,795	0,611	0,771

На рис. 19 представлена ROC-кривая модели логистической регрессии прогноза 3-летней смертности у пациентов с глиобластомой. В табл. 29 дана матрица ошибок модели логистической регрессии.

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.

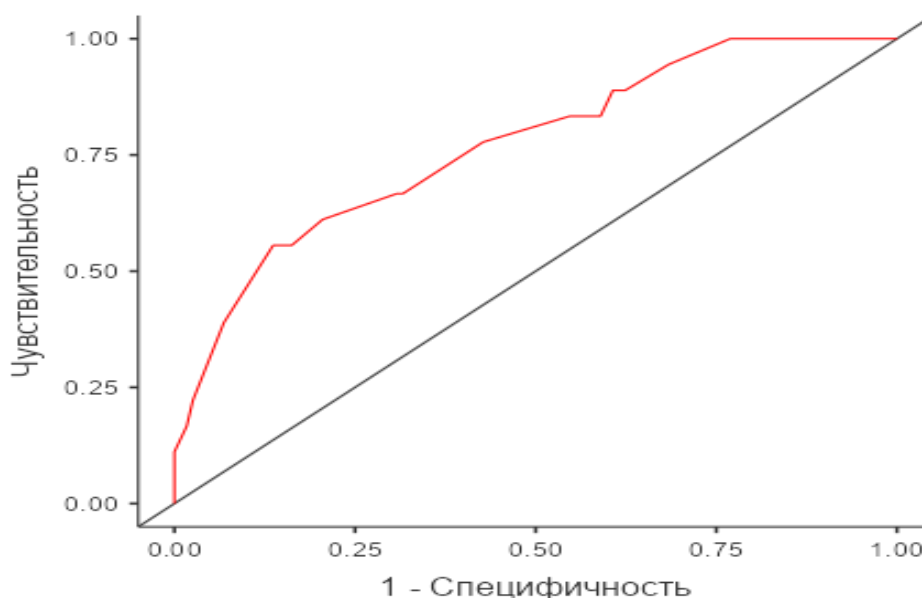


Рисунок 19. ROC-кривая модели логистической регрессии прогноза 3-летней смертности у пациентов с глиобластомой

Таблица 29

Матрица ошибок модели логистической регрессии у пациентов с глиобластомой

Истинный исход	Прогнозируемый исход		Доля верных прогнозов, %
	Смерть	Выживание	
Смерть	93	24	79,5
Выживание	7	11	61,1

Примечание. Значение отсечки установлено на 0,13

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 пациентов соответственно).

Далее разработали 17 моделей машинного обучения, метрики качества данных моделей представлены в табл. 30 и 31. 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.

Метрики качества моделей прогноза 3-летней выживаемости  
у пациентов с глиобластомой IDH-

Модель	Обучающий набор данных					Тестовый набор данных				
	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1	Accuracy	AUC	Recall	Prec.	F1
Logistic Regression	0,72	0,77	0,72	0,76	0,71	0,91	0,88	0,91	0,92	0,91
Naive Bayes	0,72	0,73	0,72	0,73	0,71	0,91	0,88	0,91	0,92	0,91
Ada Boost Classifier	0,68	0,76	0,68	0,70	0,67	0,82	0,88	0,82	0,82	0,82
Linear Discriminant Analysis	0,72	0,74	0,72	0,76	0,71	0,91	0,88	0,91	0,92	0,91
Quadratic Discriminant Analysis	0,72	0,78	0,72	0,76	0,71	0,91	0,85	0,91	0,92	0,91
CatBoost Classifier	0,76	0,74	0,76	0,77	0,76	0,82	0,85	0,82	0,82	0,82
SVM-Radial Kernel	0,76	0,78	0,76	0,76	0,76	0,82	0,83	0,82	0,82	0,82
Gaussian Process Classifier	0,76	0,80	0,76	0,77	0,76	0,82	0,83	0,82	0,82	0,82
Random Forest Classifier	0,76	0,72	0,76	0,77	0,76	0,73	0,82	0,73	0,73	0,72
Extreme Gradient Boosting	0,52	0,74	0,52	0,27	0,36	0,45	0,82	0,45	0,21	0,28
Gradient Boosting Classifier	0,52	0,72	0,52	0,27	0,36	0,45	0,78	0,45	0,21	0,28
MLP Classifier	0,52	0,72	0,52	0,27	0,36	0,45	0,73	0,45	0,21	0,28
Extra Trees Classifier	0,72	0,73	0,72	0,73	0,71	0,55	0,72	0,55	0,55	0,55
K Neighbors Classifier	0,56	0,65	0,56	0,57	0,52	0,55	0,68	0,55	0,59	0,52
Decision Tree Classifier	0,60	0,60	0,60	0,61	0,60	0,55	0,53	0,55	0,54	0,54
Light Gradient Boosting Machine	0,52	0,50	0,52	0,27	0,36	0,45	0,50	0,45	0,21	0,28
Dummy Classifier	0,52	0,50	0,52	0,27	0,36	0,45	0,50	0,45	0,21	0,28

Таблица 31

Метрики качества модели логистической регрессии для прогноза  
3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH-

Точность	Специфичность	Чувствительность	AUC
0,91	0,83	0,91	0,88

На рис. 20 представлена ROC-кривая модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH-, на рис. 21 – метрики качества модели логистической регрессии, на рис. 22 – матрица ошибок на тестовой выборке модели логистической регрессии.

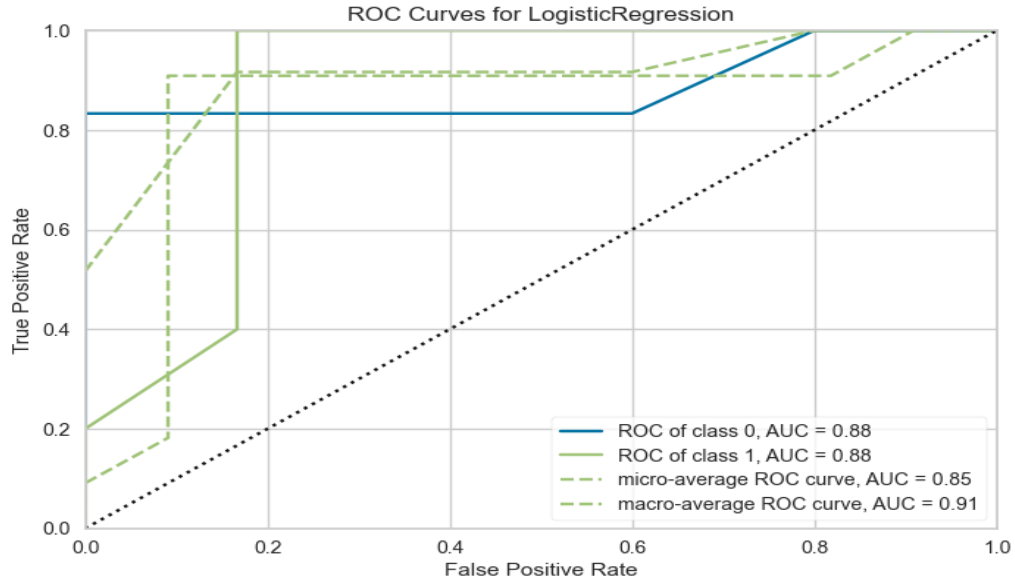


Рисунок 20. ROC-кривая модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH- (класс 0 – выживание, класс 1 – смерть)

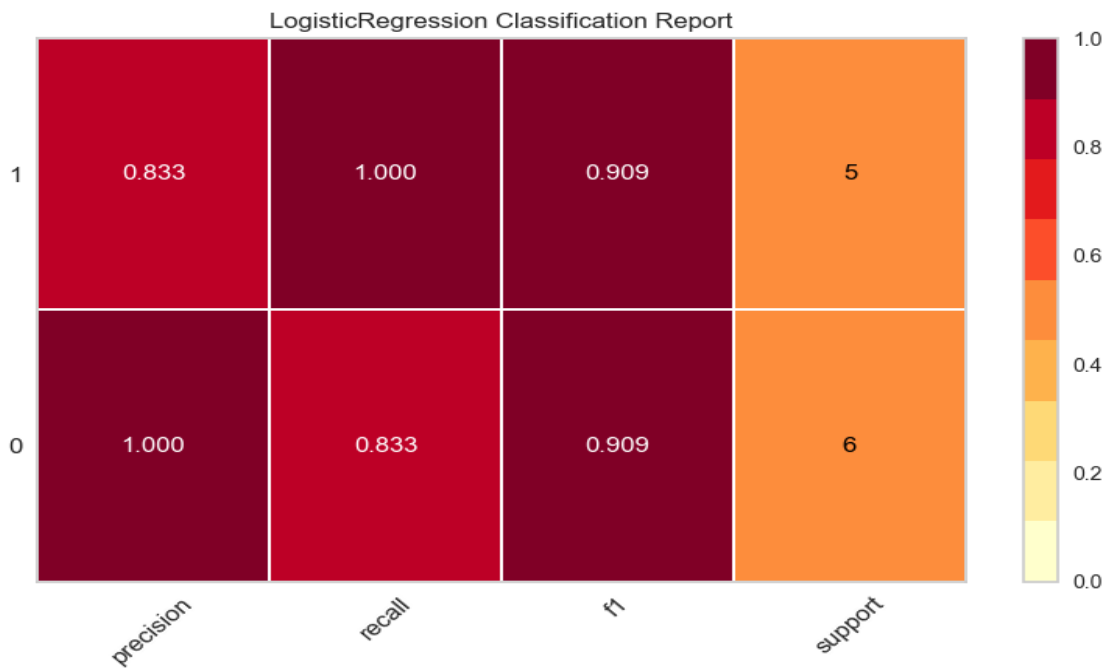


Рисунок 21. Метрики качества модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH- (класс 0 – выживание, класс 1 – смерть)

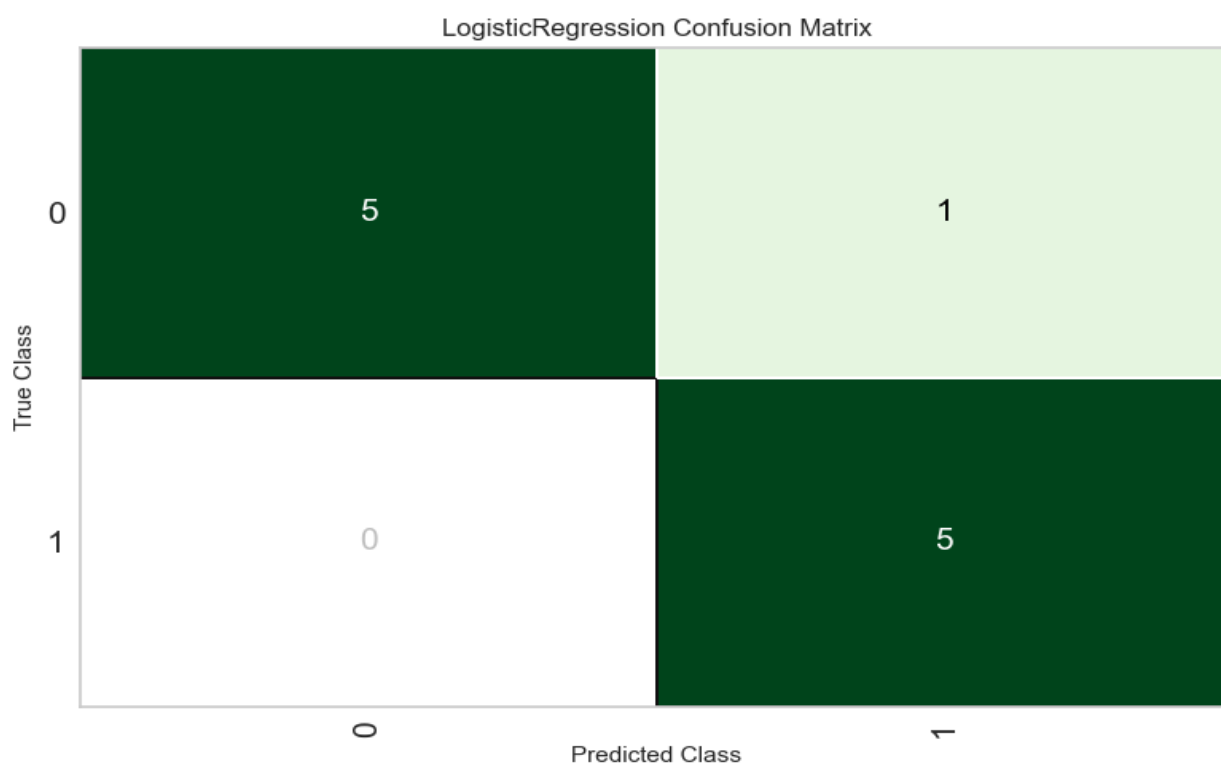


Рисунок 22. Матрица ошибок на тестовой выборке модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH- (класс 0 – выживание, класс 1 – смерть)

Итоговые коэффициенты модели логистической регрессии представлены в табл. 32.

Таблица 32

Коэффициенты модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH-

Показатель	Estimate
Intercept	0,716
Билатеральные тоникоклонические припадки (наличие)	0,000
Фокальные припадки (наличие)	-0,638
Пол (мужской)	-0,571
Атаксия (наличие)	0,633
Головная боль (наличие)	-0,515

На рис. 23 показана важность признаков модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH-

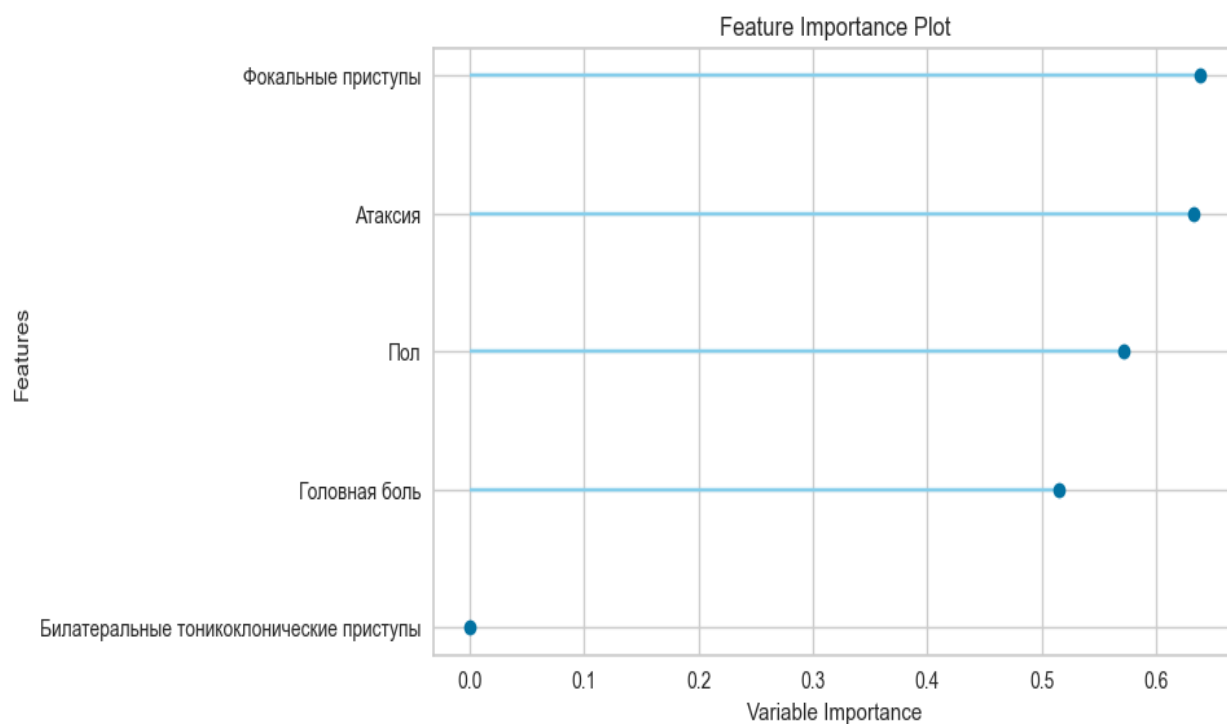


Рисунок 23. Важность признаков модели логистической регрессии прогноза 3-летней выживаемости у пациентов с глиобластомой IDH-

Таким образом, итоговое уравнение модели логистической регрессии имеет вид:

$$p = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где  $y = 0,716 - 0,638 * \text{фокальные приступы (наличие)} - 0,571 * \text{Пол (мужской)} + 0,633 * \text{Атаксия (наличие)} - 0,515 * \text{Головная боль (наличие)}$ , при наличии признака в уравнение подставляется 1, при отсутствии – 0,  $p$  – вероятность смерти,  $e$  – экспонента

### Резюме

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 приступов снижает риск 3-летней смерти (коэффициент модели логистической регрессии отрицательный при прогнозировании исхода смерти),

у пациентов с астроцитомой GR4 IDH<sup>+</sup> отмечается обратный эффект – наличие фокальных эпилептических припадков увеличивает риск 3-летней смерти (коэффициент модели логистической регрессии положительный). Исследование показало, что противоэпилептические препараты значимого вклада в прогнозирование исхода не внесли. Тем не менее, следует отметить, что выбор ПЭП в терапии структурной эпилепсии у наблюдаемых больных с астроцитомой GR4 IDH<sup>+</sup> и глиобластомой IDH<sup>-</sup> был однообразен. Новые ПЭП, теоретически перспективные в отношении глиом высокого грейда, практически не использовались у проанализированных пациентов. В подавляющем большинстве (93%) это карбамазепин, леветирацетам, реже – препараты вальпроевой кислоты. Указанные ПЭП 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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные опухоли головного мозга составляют около 2% от всех опухолей человека, или 21,4 случаев на 100 тыс. населения (по данным Central Brain Registry of the United States). В Российской Федерации каждый год появляется примерно 32 100 новых случаев первичных опухолей ЦНС. Среди первичных опухолей головного мозга наиболее часто встречаются менингиомы (35,6%), причем только 1% из них – злокачественные, и глиомы (35,5%), а 15,6% от общего числа первичных опухолей головного мозга составляют глиобластомы. Морфологический диагноз является основным фактором прогноза и дифференцированного подхода к лечению. При наиболее часто встречающихся злокачественных опухолях прогноз выживаемости крайне неблагоприятен: показатели пятилетней выживаемости составляют не более 5%.

По мнению M. Ijzerman-Korevaar et al. (2018), пятью наиболее распространенными симптомами первичных опухолей головного мозга на диагностическом этапе являются: когнитивный дефицит (36%), эпилептические припадки (35%), головная боль (31%), головокружение (24%) и моторный дефицит (22%). На этапе лечения и последующего наблюдения наиболее распространенными симптомами являются эпилептические припадки (37%), тошнота / рвота (23%), когнитивный дефицит (18%), усталость (14%), зрительные нарушения (13%) и анорексия (13%). В терминальной стадии наиболее распространены сонливость (81%), усталость (50%), афазия (48%), эпилептические припадки (45%), когнитивный дефицит (44%) и моторный дефицит (44%).

Исследования последних лет показали, что наличие в анамнезе эпилептических припадков при манифестации глиом высокой степени злокачественности (HGG) связано с улучшением общей выживаемости: метаанализ 2017 г. у 1 836 пациентов с HGG показал снижение смертности при наличии в анамнезе припадков (HR = 0,71, p = < 0,00001); метаанализ 2018 г. с участием 2088 пациентов показал повышенную смертность у пациентов с отсутствием в анамнезе припадков (OR = 1,73, P = < 0,001) (Fan X. et al., 2018;

Lu V.M. et al. 2018). Современные теории о механизмах, лежащих в основе возможного защитного эффекта эпилептических припадков при HGG, включают как клеточные теории, такие как связь с мутацией IDH1, так и клинические теории, такие как раннее обнаружение HGG с помощью обследования по причине манифестации припадков (Fan X. et al., 2018).

Актуальность исследования причинно-следственных связей злокачественных глиом и структурной эпилепсии сохраняется до настоящего времени. Влияет ли структурная эпилепсия сама по себе на длительную выживаемость, или этот эффект связан с более ранней диагностикой HGG?

С другой стороны, вероятно, эпилептические припадки могут быть связаны с увеличением общей выживаемости через не связанные с глиобластомами механизмы, например, более частое наблюдение лечащим врачом, потенциальные, но не изученные противоопухолевые механизмы действия противосудорожных препаратов, тем самым влияя на общую выживаемость, но не на HGG.

Эпилепсия может быть идиопатической (генетической) или симптоматической, в частности, структурной, опухоль-ассоциированной, одним из симптомов основного заболевания головного мозга. Качество жизни пациентов ухудшается из-за прямого ограничения эпилептическими припадками социальной адаптации пациентов, постиктальных симптомов, побочных эффектов ПЭП и терапии HGG, а также юридических и психологических последствий (тревожность, невозможность водить автомобиль, трудовые ограничения). В результате качество жизни у пациентов с не контролируемыми приступами наихудшее, и полная свобода от припадков является самым значимым предиктором хорошего качества жизни (Карлов В.А., 2019).

Настоящее исследование является проспективным наблюдательным исследованием. В него было включено 167 пациентов с верифицированными глиальными опухолями головного мозга в возрасте от 45 до 65 лет, проходивших лечение в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в период с 2018 по 2020 гг. Всего в исследовании участвовало 95 / 167 мужчин (56,9%) и 72 / 167

женщины (43,1%). После выполнения гисто-морфологического и молекулярно-генетического исследования опухолевой ткани, полученной в момент оперативного вмешательства, на предмет наличия или отсутствия мутации IDH1R132H, пациенты были разделены на две группы: с астроцитомой с мутацией IDH1R132H (IDH+) GR4 и 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- включено 135 / 167 (80,8%) больных, из них 73 (54,1%) мужчины и 62 (45,9%) женщины. Группы были сопоставимы по гендерному распределению. Далее по наличию или отсутствию эпилептических припадков (структурная фокальная эпилепсия) каждая группа была разделена на две подгруппы:

1. с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии (14 больных),
2. с астроцитомой GR4 IDH+ со структурной эпилепсией (18 больных),
3. с глиобластомой IDH- без структурной эпилепсии (81 больной),
4. с глиобластомой IDH- со структурной эпилепсией (54 больных).

Конечной точкой результата лечения явились данные шкал на момент завершения исследования – 36 месяц наблюдения или летальный исход. Начальной точкой для пациентов группы исследования являлся день оперативного вмешательства по поводу первичной опухоли головного мозга и результата гисто-морфологического и молекулярно-генетического исследования.

Производилась оценка изменения функционального статуса больных с астроцитомами GR4 IDH+ и глиобластомами IDH- со структурной эпилепсией и без нее, и создана модель прогноза течения астроцитом GR4 IDH+ и глиобластом IDH- головного мозга для системы принятия врачебных решений.

Пациентам проводилось все необходимое клиничко-неврологическое обследование, включая КТ и / или МРТ головного мозга. Использовались шкалы, валидизированные для нейроонкологии: Шкала неврологической оценки в нейроонкологии (The neurologic assessment in neuro-oncology, NANO), Шкала ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Кроме того, использовалось

тестирование по шкале Карновского (Karnofsky Performance Status, KPS), госпитальной шкале Тревоги и Депрессии (HADS), краткой шкале оценки психического статуса (англ. Mini-mental State Examination, MMSE).

Группа пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ без структурной эпилепсии представлена 14 больными с средним возрастом 39,0 (34,0; 45,5) лет. В группе максимальное количество выживших – 28,6%. От момента диагностики опухоли и комбинированного лечения до момента рецидива прошло в среднем 10,0 (6,0; 35,5) месяцев, что является самым большим периодом из всех групп. По локализации у 35,7% больных опухоль была в лобной доле, что сравнимо со второй группой. К 36 месяцу наблюдения неврологический дефицит достигал 10,0 (7,0; 18,5) и был грубее, чем в других группах наблюдения.

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) 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) соответственно. Клиническая тревожность и депрессия зафиксированы у одного пациента в момент включения в исследование (M0) – 7,1% и одного пациента на осмотре на 12 месяце – 10,0% от всех пациентов в группе. Когнитивные функции в 1 группе на протяжении всего исследования сохранялись на уровне нормы у 75-80% наблюдаемых пациентов в период 6-12-24-36 месяцев.

Группа пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ с структурной эпилепсией включала 18 человек, к M36 выжило 22,2%. 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 в среднем 6,0 (4,25; 16,0) месяцев, что значительно меньше, чем в первой группе. По локализации у 72,2% больных опухоль была в лобной доле, что указывает на максимальную эпилептогенность лобной доли. Темп нарастания неврологических нарушений во второй группе был выше, чем в первой группе.

По шкале общего состояния ECOG функциональное состояние статистически значимо ухудшалось с 1,0 (0,25; 2,0) в момент включения, что является самым низким уровнем функциональных ограничений, до 5,0 (2,0; 5,0) уже к 12 месяцу наблюдения и менее 60 баллов по Шкале Карновского у 57,3% выживших больных к 36 месяцу наблюдения. Клинически выраженная тревожность и депрессия зафиксированы у трети пациентов в момент включения в исследование – 33,3%, что является максимальным среди всех групп, а затем она постепенно снижалась на осмотре к 12 месяцу до 13,3% от всех выживших пациентов в группе.

Группа пациентов, из которых выжило к М36 9 человек (11,1%) – самый низкий показатель общей выживаемости. Средний возраст в первой группе составил 54,0 (46,0; 59,0) лет, что является 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 значимо ухудшилось к 24 месяцу наблюдения: до 5,0 (5,0; 5,0) по ECOG и менее 60 баллов по Шкале Карновского у 36,4% выживших больных к 36 месяцу наблюдения. Клиническая тревога и депрессия зафиксированы у 7,4% пациентов в момент включения в исследование и до 8,5% на осмотре на М12 всех пациентов в группе, а к М24 – до 3,2%.

Группа пациентов с глиобластомой IDH- со структурной эпилепсией включала в себя 54 человека, к М36 выжило 9 человек – 16,7%. Средний возраст в четвертой группе составил 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 опухоли у 44,4% больных она была в височной доле. По шкале неврологической оценки в нейроонкологии (NANO) больные в описываемой группе уже на момент М0 имели неврологический дефицит 6,0 (5,0; 8,0) баллов, который уже к М6 достигал 9,0 (5,5; 11,0) и к М36 – 9,0 (6,25; 14,25) баллов, что говорит о быстром нарастании симптомов. По

шкалам общего состояния ECOG и Карновского функциональное состояние статистически значимо ухудшалось к 24 месяцу наблюдения: до 5,0 (5,0; 5,0) баллов по ECOG, 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 тревога и депрессия зафиксированы у 11,1% пациентов на момент включения в исследование (M0), у 2,9% - на M6 и у 10,5% на осмотре в M12.

Таким образом, неоднозначное взаимное влияние опухоли (астроцитомы GR4 IDH+ и глиобластомы IDH-) и epileptогенных структурных изменений в коре головного мозга поставило задачу моделирования выживаемости пациентов и возможности влияния на исход опухоль-ассоциированной эпилепсии. Созданная модель позволяет прогнозировать исход для пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH-. По результатам анализа у пациентов с глиобластомой IDH- можно сказать, что наличие фокальных приступов снижает риск 3-летней смерти (коэффициент модели логистической регрессии отрицательный при прогнозировании исхода «смерть»), у пациентов с астроцитомой GR4 IDH+ отмечен обратный эффект – наличие фокальных припадков увеличивает риск смерти (коэффициент модели логистической регрессии положительный).

Противоэпилептические препараты значимого вклада в прогнозировании исхода не показали. Тем не менее, следует отметить, что выбор ПЭП в терапии структурной эпилепсии у наблюдаемых больных с астроцитомой GR4 IDH+ и глиобластомой IDH- был однообразен. Новые ПЭП, теоретически перспективные в отношении HGG, у проанализированных пациентов практически не использовались. В подавляющем большинстве (93%) это был карбамазепин, леветирацетам, реже – препараты вальпроевой кислоты. Указанные ПЭП применялись как в монотерапии, так и в дуотерапии в обеих группах. Вероятно поэтому четкого влияния ПЭП на исход заболевания при моделировании выявлено не было.

В настоящее время гипервозбудимость нейронов является потенциальным фактором глиомагенеза и прогрессирования опухоли (Щавинская А.В., 2024). Перитуморозные глутаматергические нейроны имеют синапсы непосредственно на опухолевых клетках, что, вероятно, способствует опухолевой инвазии и стимулирует пролиферацию опухоли. Несмотря на противоречие между наличием эпилептической активности и улучшением прогноза при HGG, влияние современных ПЭП (например, пирампанела) может разрешить эту ситуацию в пользу больного. Мы предполагаем, что супрессивные эффекты использования новых ПЭП на глутаматергические механизмы возбудимости нейронов могут лежать в основе прогностической «пользы» эпилептических припадков при HGG. В этом случае полученные нами результаты в модели о негативном влиянии наличия структурной эпилепсии в анамнезе на прогноз трехлетней выживаемости у пациентов с астроцитомой GR4 IDH<sup>+</sup> при раннем использовании новых ПЭП и при увеличении группы пациентов и продолжительности наблюдения могут измениться с негативного на позитивный прогноз.

Проведенное исследование может служить ретроспективным доказательством того, что положительная прогностическая ценность эпилептической активности у пациентов с HGG выходит за рамки теории ранней диагностики. Необходимо провести дальнейшее изучение молекулярных изменений в HGG для оценки их потенциального влияния на частоту и структуру приступов, а также на прогноз заболевания. Несмотря на потенциально положительную прогностическую ценность эпилептической активности для выживаемости при глиобластоме IDH<sup>-</sup>, припадки все же могут оказывать выраженное негативное влияние на качество жизни. Полученные данные показали необходимость более глубокого понимания процессов формирования эпилептического синдрома при злокачественных глиальных опухолях головного мозга и более эффективных подходов к лечению. Наличие эпилептических припадков связано с улучшением общей выживаемости, но контроль приступов зависит от множества факторов, включая ранний выбор адекватного ПЭП, но требуется дополнительное исследование, чтобы понять, как клинический подход к лечению структурной эпилепсии, связанной с HGG, влияет на течение заболевания и выживаемость.

## 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.

### **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 противоэпилептических 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.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокая распространенность структурной эпилепсии у больных со злокачественными глиомами головного мозга требует своевременной диагностики эпилептических припадков и начала противоэпилептической терапии. При выборе тактики противоэпилептической 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.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Адамова, Р. И. Мультиформная глиобластома: инновационные методы лечения (обзор литературы) / Р. И. Адамова, К. С. Андриюшенко, Д. М. Хатомкин. – Текст : электронный // Дневник науки. – 2025. – № 4. – URL: <https://dnevniknauki.ru/index.php/number4-2025/meditsinskie-nauki> (дата обращения: 23.08.2025).
2. Активность экспрессии NMDA-рецепторов глутамата в анапластических астроцитах / П. В. Никитин, А. Ю. Беляев, Г. Л. Кобяков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 1. – С. 97–102.
3. 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.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 94–108.
4. Вальпроевая кислота и целекоксиб усиливают влияние темозоломида на клетки глиобластомы / О. И. Пак, А. А. Косьянова, С. В. Зайцев [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2024. – № 4(98). – С. 53–58.
5. Власов, П. Н. Результаты монотерапии леветирацетамом парциальной эпилепсии у взрослых / П. Н. Власов, В. А. Карлов, Е. Г. Комелькова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 11–2. – С. 15–20.
6. Власов, П. Н. Современные возможности противосудорожной терапии на старте лечения фокальной эпилепсии / П. Н. Власов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – Т. 13, № S1. – С. 74–78.
7. Выбор режима фракционирования при глиомах IV степени злокачественности в зависимости от быстрого раннего прогрессирования (grp) / А. С. Чугуев, Т. М. Кобылецкая, В. А. Герасимов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2024. – Т. 88, № 5. – С. 23–29.

8. Генетические биологические маркеры глиальных опухолей головного мозга: мутации в генах изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 / М. Ю. Прокудин, Б. В. Мартынов, Д. В. Свистов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 59–66.
9. Генетические нарушения при первичных глиобластомах головного мозга / Г. П. Снигерева, Л. В. Шишкина, В. А. Солодкий [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – № 4. – С. 471–478.
10. Глиобластома: современное состояние проблемы, перспективы исследований и клинические аспекты / А. В. Пешехонова, Д. П. Щербинина, И. Д. Кузиев [и др.] // Научный Альманах ассоциации France-Kazakhstan. – 2025. – № 4. – С. 11–17.
11. 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.
12. Голубев, В. Л. Неврологические аспекты коматозных состояний / В. Л. Голубев // Лечение заболеваний нервной системы. – 2013. – № 1(11). – С. 3–15.
13. Дерезализационные расстройства при объемных образованиях головного мозга в структуре эпилептических припадков / П. Н. Власов, А. В. Червяков, С. В. Ураков [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 8. – С. 74–79.
14. Диагностическое значение феномена дежа вю в клинике глиальных опухолей головного мозга / П. Н. Власов, А. В. Червяков, С. В. Ураков [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 1(3-4). – С. 36–40.
15. Захарова, М. Л. Субъективная оценка качества жизни у пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией / М. Л. Захарова, П. И. Иванов // Медицинская (клиническая) психология: исторические традиции и современная практика. Сборник тезисов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Ярославль, 2025. – С. 70–74.

16. Зверева, М. Нобелевская премия по физиологии и медицине 2009 года. Счётчик клеточного времени / М. Зверева, М. Рубцова // Наука и жизнь. – 2010. – № 1. – С. 2–5.
17. Злокачественные новообразования в России... (Заболеваемость и смертность), [Стат. сб.]. ... в 2017 году / Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии ; под ред. А. Д. Каприна [и др.]. – Москва : Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 249 с. : ил.
18. Измайлов Т.Р. Первичные опухоли центральной нервной системы / Кобяков Г.Л., Банов С.М., Бекашев А.Х., Важенин А.В., Виноградова Ю.Н., Голанов А.В., Горелышев С.К., Гриневич В.Н., Драпкина О.М., Зайцев А.М., Коновалов Н.А. [и др.] // Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»: Клинические рекомендации.-2020-с.1-76. [https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/pervichnye\\_opuholi\\_CNS.pdf](https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/pervichnye_opuholi_CNS.pdf).
19. Карбамазепин в лечении эпилепсии у больных глиобластомой (обзор литературы с описанием клинического случая) / Л. Ф. Муфазалова, Н. А. Муфазалова, А. Б. Имаев [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2025. – Т. 15, № 3. – С. 287–298.
20. Карлов, В. А. Пароксизмальный мозг: клинические и нейрофизиологические аспекты / В. А. Карлов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 9–15.
21. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей / В. А. Карлов. – 2-е изд. – Москва : Бином, 2019. – 893 с. : ил.

22. Карташев, А. В. Генетические маркеры злокачественных глиом / А. В. Карташев, Е. И. Якубович // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им И. И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 107–114.
23. Карташев, А. В. Лучевая терапия опухолей головного мозга / А. В. Карташев, В. М. Виноградов, И. В. Василевская // Практическая онкология. – 2013. – № 3. – С. 150–165.
24. Качество жизни и стигматизация больных эпилепсией / В. А. Михайлов, С. А. Громов, Л. И. Вассерман [и др.] // Эпилепсия : монография / под общей ред. Н. Г. Незнанова. – Санкт–Петербург : Санкт–Петербургский научно–исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 2010. – С. 891–836.
25. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016г.: взгляд клинициста / Г. Л. Кобяков, О. В. Абсалямова, А. А. Поддубский [и др.] // Вопросы нейрохирургии. – 2018. – № 3. – С. 88–96.
26. Клинико-нейрофизиологические особенности опухоли-ассоциированной эпилепсии / Н. В. Толстых, А. Ф. Гурчин, Н. Ю. Королева [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 87–96.
27. Клинические прогностические факторы у пациентов с диффузными глиомами головного мозга / М. Ю. Прокудин, Б. В. Мартынов, И. В. Литвиненко [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2024. – Т. 43, № 4. – С. 401–409.
28. Клинический опыт эффективного использования паллиативной таргетной терапии у пациентки с EGFR-отрицательной аденокарциномой легкого / Л. М. Когония, Е. В. Маркарова, Г. А. Сташук [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 10. – С. 142–145.
29. Ковальзон, В. Ретикулярная восходящая активирующая система: третий пересмотр / В. Ковальзон // Наука и инновации. – 2017. – № 12(178). – С. 9–15.

30. Когония, Л. М. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями САО и СЗАО Москвы (в сравнении с Россией и Москвой) / Л. М. Когония // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – № 3(25). – С. 5.
31. Комплексный анализ клинико-морфологических и демографических особенностей опухолей головного мозга на базе РСНПМЦОИР / Д. А. Нишанов, Я. М. Мамадилиева, Н. С. Каримова [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2025. – № 2. – С. 111–117.
32. Комплексный подход к решению проблемы высокозлокачественных глиальных опухолей / Т. В. Жукова, М. А. Юрочкин, А. А. Дедковский [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2025. – Т. 17, № 2. – С. 29–37.
33. Комплексный подход к решению проблемы разработки критериев особенностей клинического течения и раннего прогрессирования для пациентов с глиобластомами / Т. В. Жукова, М. А. Юрочкин, Ю. Г. Шанько [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2024. – Т. 16, № 1. – С. 25–31.
34. Лечебная тактика при раке почки с метастатическим поражением центральной нервной системы / Б. В. Гайдар, В. Е. Парфенов, Ю. А. Щербук [и др.] // Практическая онкология. – 2005. – № 3. – С. 172–177.
35. Лечение рецидивов глиом головного мозга низкой степени злокачественности / Р. Ю. Карabut, А. В. Важенин, М. М. Сарычева [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 36–40.
36. Лечение эпилепсии, ассоциированной с первичными и метастатическими опухолями головного мозга / А. В. Лебедева, С. Г. Бурд, П. Н. Власов [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2021. – № 13(3). – С. 286–304.
37. Мацко, Д. Е. Нейроонкология / Д. Е. Мацко, М. В. Мацко, Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 103–114.

38. Мерабишвили, В. М. Анализ выживаемости больных злокачественными новообразованиями головного мозга в Санкт-Петербурге и Архангельской области / В. М. Мерабишвили, А. А. Дяченко, М. Ю. Вальков // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 34–42.
39. Методика проведения магнитно-резонансной  $t_2^*$  перфузии у больных глиобластомой головного мозга (методические рекомендации) / В. А. Ребрикова, А. В. Солодкий, П. М. Котляров [и др.] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2025. – Т. 25, № 2. – С. 72–86.
40. Можаяев, С. В. Нейрохирургия / С. В. Можаяев, А. А. Скоромец, Т. А. Скоромец. – Санкт–Петербург : Политехника, 2001. – 355 с. : ил.
41. Морфологические и молекулярно-генетические особенности первичных глиобластом у пациентов с необычно высокой продолжительностью жизни / М. В. Мацко, Д. Е. Мацко, Н. М. Волков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 34–44.
42. Мультиформная глиобластома: патогенез и молекулярные маркеры / О. И. Кит, Д. И. Водолажский, Э. Е. Расторгуев [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 695–702.
43. Мутации изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 и метилирование гена MGMT в глиомах / Д. В. Табаков, А. Н. Катаргин, А. М. Строганова [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – № 4. – С. 53–59.
44. Муфазалова, Н. А. Перспективы применения леветирацетама в нейроонкологии (обзор литературы) / Н. А. Муфазалова, Л. Ф. Муфазалова, А. Э. Колесникова // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2025. – № 3(23). – С. 15–22.
45. Мухачева, М. В. Клинические особенности эпилептического синдрома у больных с опухолями головного мозга / М. В. Мухачева, Б. Н. Бейн, Е. С. Шишкина // Медицинский альманах. – 2016. – № 5. – С. 154–158.

46. Насхлеташвили, Д. Р. Клинический случай эффективного лечения таргетным препаратом Вемурафениб рецидива анапластической плеоморфной ксантоастроцитомы с мутацией BRAF V600E / Д. Р. Насхлеташвили // Фарматека. – 2016. – № 17(330). – С. 92–94.
47. Насхлеташвили, Д. Р. Мутации BRAF как мишень для таргетной терапии первичных опухолей ЦНС / Д. Р. Насхлеташвили // Материалы IV Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2018». Тезисы. – Санкт–Петербург : Автономная некоммерческая научно–медицинская организация «Вопросы онкологии», 2018. – 291 с.
48. Незнанов Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А., Табулина С.Д., Ерошина Е.С., Коровина С.А. Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб. – 2005. – 294 с.
49. Нейрорадиологические и патоморфологические особенности опухолей, ассоциированных с эпилепсией / В. С. Халилов, А. А. Холин, А. Н. Кисляков [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № 12(2). – С. 7–21.
50. Носов, Г. А. К вопросу ранней диагностики опухолей головного мозга / Г. А. Носов, Т. А. Зенкина, Е. И. Рыжкина // Российский журнал боли. – 2018. – № 2. – С. 160–161.
51. Опухоль-ассоциированная эпилепсия и глиома: существуют ли общие генетические пути? / А. Ю. Улитин, А. В. Василенко, П. В. Лавровский [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 99–107.
52. Отдаленные результаты лечения пациентов с рецидивами глиобластом головного мозга / М. М. Сарычева, А. В. Важенин, Е. Я. Мозерова [и др.] // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 51–60.
53. Первичные опухоли центральной нервной системы / А. Ю. Улитин, О. Г. Желудкова, П. И. Иванов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3S2-1. – С. 183–211.

54. Первые результаты российского многоцентрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом / А. В. Смолин, А. Х. Бекашев, Г. Л. Кобяков [и др.] // Современная онкология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 50–55.
55. Перитуморальная область астроцитом головного мозга: морфология, молекулярно-генетические особенности и клинические проявления (обзор) / А. С. Гришин, К. А. Ачкасова, Л. С. Кухнина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2024. – Т. 16, № 2. – С. 79–89.
56. Персонифицированное лечение глиом головного мозга: таргетная терапия, пациент-специфические опухолевые модели (обзор) / К. С. Яшин, Д. В. Южакова, Д. А. Сачкова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 61–73.
57. Перспективы применения перампанела в лечении эпилепсии у больных со злокачественными глиомами головного мозга / Ю. Ванг, Н. А. Муфазалова, Л. Ф. Муфазалова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 223–236.
58. Повереннова, И. Е. Клиника и вопросы патогенеза эпилептических припадков при опухолях полушарий большого мозга : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Повереннова Ирина Евгеньевна. – Ленинград, 1991. – 25 с.
59. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы / А. Х. Бекашев, А. В. Голанов, А. Н. Коновалов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3s2. – С. 95–112.
60. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Практические рекомендации RUSSCO, Часть 1 / А. Ю. Улитин, М. В. Мацко, Г. Л. Кобяков [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3s2. – С. 120–147.

61. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома в онкологических больных / Л. М. Когония, А. Г. Волошин, Г. А. Новиков [и др.] // RUSSCO-Практические рекомендации. – 2017. – С. 566–581.
62. Прогностическая шкала для пациентов, оперированных по поводу рецидивных глиобластом / Р. С. Мартынов, Б. В. Мартынов, Э. Ю. Клименкова [и др.] // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. – 2024. – № 1(14). – С. 76–88.
63. Результаты хирургического лечения пациентов с эпилепсией, ассоциированной с первичными нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации у взрослых / И. А. Соколов, А. Ю. Улитин, А. В. Василенко [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 122–127.
64. Роль полного экзомного секвенирования при назначении таргетных препаратов пациентам с мультиформной глиобластомой / А. В. Каминский, Н. П. Зверев, А. А. Ляховец [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 51–58.
65. Роль темозоломида в лечении глиобластом головного мозга / Д. Р. Насхлеташвили, А. Х. Бекашев, В. Б. Карахан [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2011. – № 2. – С. 34–35.
66. Романов, А. С. Определение факторов, влияющих на показатели эффективности противэпилептической терапии и продолженный рост опухоли, у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с глиальными опухолями головного мозга / А. С. Романов, Е. Ф. Шарахова, Г. Г. Самсонова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 30.
67. Самсонова, Г. Г. Перампанел в дополнительной терапии эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга: данные реальной клинической практики / Г. Г. Самсонова, И. А. Жидкова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 321–333.

68. Синдром Ли–Фраумени: tr53-ассоциированные первично-множественные злокачественные опухоли / Л. Н. Любченко, А. В. Семьянихина, Р. Г. Фу [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2012. – Т. 23, № 2. – С. 52–58.
69. Современные возможности лечения новообразований головного мозга: интраоперационные технологии в нейроонкологии / А. И. Нафиков, Р. И. Миннигалеев, Э. Р. Яруллина [и др.] // Клиническая практика. – 2025. – Т. 16, № 1. – С. 64–75.
70. Современные представления о патогенезе опухоли ассоциированной эпилепсии / Н. В. Толстых, А. Ф. Гурчин, Н. Ю. Королева [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 13–25.
71. Сорокин, Ю. Н. Симптомы ранних клинических проявлений новообразований головного мозга / Ю. Н. Сорокин, С. А. Усатов, А. П. Коваленко // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 5. – С. 29–34.
72. Сравнительное клинико-морфологическое исследование головного мозга при различных глиомах в ассоциации с эпилепсией и воспалением / Л. Б. Митрофанова, И. А. Соколов, О. М. Воробьева [и др.] // Российский биомедицинский журнал. – 2023. – Т. 24, № 1. – С. 82–95.
73. Стереотаксическая радиохирургия с использованием установок «Гамма-нож» моделей С и Perfexion в центре «Гамма-нож» (Москва) / А. В. Голанова, В. В. Костюченко, М. В. Яхина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2014. – № 1–2. – С. 51–56.
74. Тюляндин, С. А. Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста у больных немелкоклеточным раком легкого: 10 лет спустя / С. А. Тюляндин, Д. А. Носов // Злокачественные опухоли. – 2012. – № 1(2). – С. 5–13.
75. Факторы длительной выживаемости у больных с глиобластомой / Н. Е. Воинов, А. Ю. Улитин, М. В. Мацко [и др.] // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № S3. – С. 299–300.

76. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Часть I: роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R132H) / С. А. Горяйнов, М. Ф. Гольдберг, А. В. Голанов [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81, № 3. – С. 5–16.
77. Феномен длительной выживаемости пациентов с супратенториальными глиобластомами головного мозга: особенности комплексного лечения и нейровизуализационных данных / С. А. Горяйнов, Н. Н. Маслова, Н. В. Юрьева [и др.] // Нейрохирургия. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 12–26.
78. Фенотипическая и генетическая гетерогенность глиобластом, сопоставление параметров МРТ и ПЭТ/КТ с молекулярно-генетическими характеристиками опухоли / Н. Б. Вихрова, Д. Б. Калаева, А. И. Баталов [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2024. – Т. 74, № 1. – С. 48–59.
79. Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии и анализ факторов, влияющий на результат / А. Н. Коновалов, Е. И. Гусев, А. Б. Гехт [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Вып. 2. – С. 3–9.
80. Шанько, Ю. Г. Общие вопросы диагностики и лечения опухолей головного мозга / Ю. Г. Шанько, Ю. Б. Алексевич, Г. В. Тельцов // Военная медицина. – 2010, № 3. – С. 28–32.
81. Щавинская, А. В. Предикторы развития опухоль-ассоциированной структурной эпилепсии. Вклад перитуморозной зоны (ptz) в создание эпилептической сети / А. В. Щавинская // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2024. – № 7-2. – С. 275–280.
82. Щавинская, А. В. Роль молекулярно-генетических характеристик глиальных опухолей в эпилептизации головного мозга / А. В. Щавинская // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2024. – № 7-2. – С. 269–274.

83. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Ростовской области за 2010-2015 годы / И. В. Балазин-Парфенов, В. А. Балазян, Т. В. Шелякина [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3. – С. 15–20.
84. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы) / А. А. Дяченко, А. В. Субботина, Т. Р. Измайлов [и др.]. – Текст : электронный // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2013. – № 13. – URL: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/valkov1\\_v13.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/valkov1_v13.htm) (дата обращения: 08.12.2025).
85. Эпилепсия у больных с глиобластомой: механизмы возникновения и проблемы лечения (часть 1) / А. В. Василенко, А. Ю. Улитин, И. А. Лебедев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2023. – № 14. – С. 45–50.
86. Эпилепсия у больных с глиобластомой: механизмы возникновения и проблемы лечения (часть 2) / А. В. Василенко, А. Ю. Улитин, И. А. Лебедев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2023. – № 33. – С. 13–19.
87. Эпилепсия у больных с глиомами: механизмы, лечение и влияние противосудорожной терапии / А. В. Василенко, А. Ю. Улитин, Н. Р. Аблаев [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023. – № 3(3). – С. 38–47.
88. Эпилепсия: фундаментальные, клинические и социальные аспекты / под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. – Москва : ФГБАОУ ДПО Академия повышения квалификации и профессиональной переподготовки работников образования, 2013. – 874 с.
89. A Comprehensive Review of miRNAs and Their Epigenetic Effects in Glioblastoma / H. Hasan, M. Afzal, J. S. Castresana [et al.]. – Text : electronic // Cells. – 2023. – Jun. 7, vol. 12(12). – 1578. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37371047/> (date accessed: 24.06.2025).
90. Age alone is not a predictor for survival in glioblastoma / L. Gately, A. Collins, M. Murphy [et al.] // J. Neurooncol. – 2016. – Vol. 129(3). – P. 479–485.

91. AMPA receptor antagonist perampanel affects glioblastoma cell growth and glutamate release in vitro / F. Lange, K. Weßlau, K. Porath [et al.]. – Text: electronic // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 14(2). – e0211644. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30716120/> (date accessed: 24.06.2025).
92. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme / D. W. Parsons, S. Jones, X. Zhang [et al.] // Science. – 2008. – Vol. 321. – P. 1807–1812.
93. Angiocentric glioma-associated seizures: The possible role of EAT2, pyruvate carboxylase and glutamine synthetase / A. M. Buccoliero, C. Caporalini, M. Scagnet [et al.] // Seizure. – 2021. – Mar., vol. 86. – P. 152–154.
94. Association between survival and levetiracetam use in glioblastoma patients treated with temozolomide chemoradiotherapy / T. H. Roh, J. H. Moon, H. H. Park [et al.]. – Text: electronic // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10(1). – 10783. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612203/> (date accessed: 24.06.2025).
95. Autocrine glutamate signaling promotes glioma cell invasion / S. A. Lyons, W. J. Chung, A. K. Weaver [et al.] // Cancer Res. – 2007. – Vol. 67(19). – P. 9463–9471.
96. Baseline levels of glucose metabolites, glutamate and glycerol in malignant glioma assessed by stereotactic microdialysis / M. Roslin, R. Henriksson, P. Bergström [et al.] // J. Neurooncol. – 2003. – Vol. 61(2). – P. 151–160.
97. BCAT1 is a New MR Imaging-related Biomarker for Prognosis Prediction in IDH1-wildtype Glioblastoma Patients / H. R. Cho, H. Jeon, C. K. Park [et al.]. – Text: electronic // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7(1). – 17740. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17062-1> (date accessed: 24.06.2025).
98. BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1 / M. Tonjes, S. Barbus, Y. J. Park [et al.] // Nat. Med. – 2013. – Vol. 19(7). – P. 901–908.

99. Brivaracetam prevents astroglial l-glutamate release associated with hemichannel through modulation of synaptic vesicle protein / M. Okada, K. Fukuyama, T. Shiroyama [et al.]. – Text : electronic // Biomed. Pharmacother. – 2021. – Vol. 138. – 111462. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706129/> (date accessed: 24.06.2025).
100. Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation / S. Ishiuchi, Y. Yoshida, K. Sugawara [et al.] // J. Neurosci. – 2007. – Vol. 27(30). – P. 7987–8001.
101. Cancer.Net Editorial Board.Brain Tumor-Risk Factors / Cancer.Net Editorial Board //American Society of Clinical Oncology (ASCO). – 2012. <https://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/risk-factors>
102. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate / L. Dang, D. W. White, S. Gross [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 462(7274). – P. 739–744.
103. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018 / Q. T. Ostrom, G. Cioffi, K. Waite [et al.]. – Text : electronic // Neuro Oncol. – 2021. – Oct. 5, vol. 23(12 Suppl 2). – P. iii1–iii105. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34608945/> (date accessed: 24.06.2025).
104. Chirchiglia, D. Psychopathology of Brain Frontal Lobe Tumors: When the Neurosurgery Meets Psychiatry / D. Chirchiglia, P. Chirchiglia, L. Gallelli // Journal of Spine and Neuroscience. – 2017. – Vol. 1(1). – P. 1–3.
105. Circulating microRNAs as Biomarkers of Various Forms of Epilepsy / E. E. Timechko, K. D. Lysova, A. M. Yakimov [et al.]. – Text : electronic // Med. Sci. (Basel). – 2025. – Vol. 13 (1). – 7. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39846702/> (date accessed: 24.06.2025).
106. Comorbid conditions associated with glioblastoma / J. L. Fisher. S. Palmisano, J. A. Schwartzbaum [et al.] // J. Neurooncol. – 2014. – Vol. 116(3). – P. 585–591.
107. Cowden Syndrome Presenting as Breast Cancer: Imaging and Clinical Features / Seo Mirinae, Nariya Cho, Hye Shin Ahn [et al.] // Korean Journal of Radiology. – 2014. – Vol. 15(5). – 586–590.

108. Detrimental effects of tumor progression on cognitive function of patients with high-grade glioma / P. D. Brown, A. W. Jensen, S. J. Felten [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Dec. 1, vol. 24(34). – P. 5427–5433.
109. Diaz, M. Management of Low-Grade Gliomas / M. Diaz, P. C. Pan. – Text : electronic // *Cancer J.* – 2025. – Jan-Feb. 01, vol. 31(1). – e0760. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39841424/> (date accessed: 24.06.2025).
110. Dong, X. X. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases / X. X. Dong, Y. Wang, Z. H. Qin // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2009. – Vol. 30(4). – P. 379–387.
111. Dramatic response of BRA F V600E-mutant epithelioid glioblastoma to combination therapy with BRAF and MEK inhibitor: establishment and xenograft of a cell line to predict clinical efficacy / Kanemaru Yu, Manabu Natsumeda, Masayasu Okada [et al.]. – Text : electronic // *Acta Neuropathol. Communications.* – 2019. – Jul. 25, vol. 7(1). – 119. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345255/> (date accessed: 24.06.2025).
112. Dunn, G. P. From genomics to the clinic: biological and translational insights of mutant IDH1/2 in glioma / G. P. Dunn, O. C. Andronesi, D. P. Cahill. – Text : electronic // *Neurosurg. Focus.* – 2013. – Fed., vol. 34(2). – E2. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23373447/> (date accessed: 24.06.2025).
113. Dysregulation of Glutamate Transport Enhances Treg Function That Promotes VEGF Blockade Resistance in Glioblastoma / Y. Long, H. Tao, A. Karachi [et al.] // *Cancer Res.* – 2020. – Vol. 80(3). – P. 499–509.
114. ECIS. Estimates of cancer incidence and mortality in 2018. European commission. September 21, 2018. Available at: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?>
115. Effects of Levetiracetam and Lacosamide on survival and seizure control in IDH-wild type glioblastoma during temozolomide plus radiation adjuvant therapy / A. Bianconi, E. Koumantakis, A. Gatto [et al.]. – Text : electronic // *Brain and Spine.* – 2023. – Vol. 4. – 102732. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38510602/> (date accessed: 24.06.2025).

116. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: Post hoc analysis of six randomized studies / J. E. Pina-Garza, W. Rosenfeld, K. Saeki [et al.]. – Text : electronic // *Epilepsy Behav.* – 2020. – Vol. 104. – 106876. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954998/> (date accessed: 24.06.2025).
117. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits / H. S. Venkatesh, W. Morishita, A. C. Geraghty [et al.] // *Nature.* – 2019. – Vol. 573(7775). – P. 539–545.
118. Enrichment of branched chain amino acid transaminase 1 correlates with multiple biological processes and contributes to poor survival of IDH1 wild-type gliomas / L. Yi, X. Fan, J. Li [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2021. – Vol. 13(3). – P. 3645–3660.
119. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults / J. Pallud, E. Audureau, M. Blonski [et al.] // *Brain.* – 2014. – Vol. 137. – P. 449–462.
120. Epithelioid/rhabdoid glioblastoma: a highly aggressive subtype of glioblastoma / Kazutaka Sugimoto, Makoto Ideguchi, Tokuhiko Kimura [et al.] // *Brain Tumor Pathology.* – 2016. – Vol. 33(2). – P. 137–146.
121. Factors affecting seizure outcome in Long-term epilepsy associated tumors (LEATs) in children and young adolescents / A. Mehrotra, S. Singh, S. Kanjilal [et al.]. – Text : electronic // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 197. – 106104. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738652/> (date accessed: 24.06.2025).
122. Fukuyama, K. Effects of Carbamazepine, Lacosamide and Zonisamide on Gliotransmitter Release Associated with Activated Astroglial Hemichannels / K. Fukuyama, Y. Ueda, M. Okada. – Text : electronic // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2020. – Vol. 13(6). – 117. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32516974/> (date accessed: 24.06.2025).
123. Genetics and Epigenetics of Glioblastoma: Applications and Overall Indexed of IDH1 Mutation / A. Liu, C. Hou, H. Chen [et al.]. – Text : electronic // *Front. Oncol.* – 2016. – Jan. 29, vol. 6. – 16. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858939/> (date accessed: 24.06.2025).

124. Glioblastoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches / A. Ribeiro, G. Fote, A. Himstead [et al.]. – Text : electronic // Biomedicines. – 2025. – Vol. 13. – 1963. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/8/1963> (date accessed: 24.06.2025).
125. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2021. – May, vol. 71(3). – P. 209–249.
126. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas / T. I. Yuen, A. P. Morokoff, A. Bjorksten [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 79(9). – P. 883–889.
127. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function / S. F. Traynelis, L. P. Wollmuth, C. J. McBain [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2010. – Vol. 62(3). – P. 405–496.
128. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity / S. C. Buckingham, S. L. Campbell, B. R. Haas [et al.] // Nat. Med. – 2011. – Vol. 17(10). – P. 1269–1274.
129. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas / T. Takano, J. H. Lin, G. Arcuino [et al.] // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7(9). – P. 1010–1015.
130. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression / V. Venkataramani, D. I. Tanev, C. Strahle [et al.] // Nature. – 2019. – Vol. 573(7775). – P. 532–538.
131. High expression of cystine-glutamate antiporter xCT (SLC7A11) is an independent biomarker for epileptic seizures at diagnosis in glioma / M. F. Sorensen, S. B. Heimisdóttir, M. D. Sørensen [et al.] // J. Neurooncol. – 2018. – Vol. 138(1). – P. 49–53.
132. IDH1/2 mutations target a key hallmark of cancer by deregulating cellular metabolism in glioma / Chunzhi Zhang, Lynette M. Moore, Xia Li [et al.] // Neuro-Oncology. – 2013. – Vol. 15(9). – P. 1114–1126.

133. Impact of early headache neuroimaging on time to malignant brain tumor diagnosis: A retrospective cohort study / M. R. Carey, B. C. Callaghan, K. A. Kerber [et al.]. – Text : electronic // PLoS One. – 2019. – Feb. 1, vol. 14(2). – e0211599. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707721/> (date accessed: 24.06.2025).
134. Impact of novel PTEN mutations in Turkish patients with glioblastoma multiforme / Berrin Tunca, Ahmet Bekar, Gulsah Cecener [et al.] // J. Neurooncol. – 2007. – Vol. 82. – P. 263–269.
135. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines / H. J. Marcus, K. L. Carpenter, S. J. Price [et al.] // J. Neurooncol. – 2010. – Vol. 97(1). – P. 11–23.
136. Increased xCT expression correlates with tumor invasion and outcome in patients with glioblastomas / S. Takeuchi, K. Wada, T. Toyooka [et al.] // Neurosurgery. – 2013. – Vol. 72(1). – P. 33–41.
137. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1 / R. G. Verhaak, K. A. Hoadley, E. Purdom [et al.] // Cancer Cell. – 2010. – Vol. 17. – P. 98–110.
138. Kurth, T. Headache, migraine and risk of brain tumors in women: prospective cohort study / T. Kurth, J. E. Buring, P. M. Rist. – Text : electronic // The Journal of Headache and Pain. – 2015. – Vol. 16(1). – 501. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916329/> (date accessed: 24.06.2025).
139. Lange, F. Glutamatergic Mechanisms in Glioblastoma and Tumor-Associated Epilepsy / F. Lange, J. Hornschemeyer, T. Kirschstein. – Text : electronic // Cells. – 2021. – May 17, vol. 10(5). – 1226. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34067762/> (date accessed: 24.06.2025).
140. Lo, M. The x(c)- cystine/glutamate antiporter: a potential target for therapy of cancer and other diseases / M. Lo, Y. Z. Wang, P. W. Gout // J. Cell Physiol. – 2008. – Vol. 215(3). – P. 593–602.

141. Loss of heterozygosity on chromosome 10q in glioblastomas, and its association with their genetic alterations and survival in Indian patients / A. Kakkar, V. Suri, P. Jha [et al.] // *Neurology India*. – 2011. – Vol. 59(2). – P. 254–261.
142. MGMT Promoter Methylation Cutoff with Safety Margin for Selecting Glioblastoma Patients into Trials Omitting Temozolomide: A Pooled Analysis of Four Clinical Trials / M. E. Hegi, E. Genbrugge, T. Gorlia [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1809–1816.
143. NMDA receptor signaling induces the chemoresistance of temozolomide via upregulation of MGMT expression in glioblastoma cells / S. Tsuji, S. Nakamura, K. Shoda [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2022. – Nov., vol. 160(2). – P. 375–388.
144. No benefit from TMZ treatment in glioblastoma with truly unmethylated MGMT promoter: Reanalysis of the CE.6 and the pooled Nordic/NOA-08 trials in elderly glioblastoma patients / M. E. Hegi, F. B. Oppong, J. R. Perry [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2024. – Vol. 26. – P. 1867–1875.
145. Noch, E. Molecular mechanisms of necrosis in glioblastoma: the role of glutamate excitotoxicity / E. Noch, K. Khalili // *Cancer Biol. Ther.* – 2009. – Vol. 8(19). – P. 1791–1797.
146. Occupational risk factors for brain cancer: a population-based case-control study in Iowa / T. Zheng, K. P. Cantor, Y. Zhang [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. – 2001. – Vol. 43. – P. 317–324.
147. Olivier, M. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use / M. Olivier, M. Hollstein, P. Hainaut. – Text : electronic // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2010. – Vol. 2(1). – a001008. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20182602/> (date accessed: 24.06.2025).
148. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation / J. O'Brien, H. Hayder, Y. Zayed [et al.]. – Text : electronic // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. – Aug. 3, vol. 9. – 402. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30123182/> (date accessed: 24.06.2025).

149. Perampanel in der Behandlung eines Patienten mit Glioblastoma multiforme ohne IHD-1-Mutation und ohne MGMT-Promotor-Methylierung / J. Rosche, J. Piek, G. Hildebrandt [et al.] // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2015. – Vol. 83(5). – P. 286–289.
150. Personalised support of brain tumour patients during radiotherapy based on psychological profile and quality of life / L. Dinapoli, S. Chiesa, N. Dinapoli [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2021. – Aug., vol. 29(8). – P. 4555–4563.
151. Prevalence of symptoms in glioma patients throughout the disease trajectory: a systematic review / M. Ijzerman-Korevaar, T. J. Snijders, A. de Graeff [et al.] // *Journal of NeuroOncology.* – 2018. – Vol. 140. – P. 485–496.
152. Quality of life in patients with glioblastoma and their relatives / P. Ståhl, I. Henoch, A. Smits [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2022. – Jul., vol. 146(1). – P. 82–91.
153. Quality of Life Perception, Cognitive Function, and Psychological Status in a Real-world Population of Glioblastoma Patients Treated with Radiotherapy and Temozolomide: A Single-center Prospective Study / G. Lombardi, E. Bergo, P. Del Bianco [et al.] // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2018. – Dec., vol. 41(12). – P. 1263–1271.
154. Quantifying the prognostic significance in glioblastoma of seizure history at initial presentation: a systematic review and meta-analysis / V. M. Lu, T. R. Jue, K. Phan [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 164. – P. 75–80.
155. Regulation of branched-chain amino acid metabolism by hypoxia-inducible factor in glioblastoma / B. Zhang, Y. Chen, X. Shi [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* – 2021. – Vol. 78(1). – P. 195–206.
156. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead / A. Anttila, P. Heikkila, E. Nykyri [et al.] // *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* – 1996. – Vol. 38. – P. 131–136.
157. Screening for Distress in Patients with Primary Brain Tumor Using Distress Thermometer: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Liu, J. Huang, L. Zhang [et al.]. – Text : electronic // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18(1). – 124. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29394923/> (date accessed: 24.06.2025).

158. Sebastian Brandner. Neurological update: gliomas and other primary brain tumours in adults / Sebastian Brandner, Zane Jaunmuktane // *Journal of Neurology*. – 2018. – Vol. 265(3). – P. 717–727.
159. Seizures as presenting symptom in patients with glioblastoma / L. Durden, T. Sauvigny, F. L. Ricklefs [et al.] // *Epilepsia*. – 2019. – Vol. 60(1). – P. 149–154.
160. Seizures at presentation are correlated with better survival outcomes in adult diffuse glioma: a systematic review and meta-analysis / X. Fan, Y. Li, X. Shan [et al.] // *Seizure*. – 2018. – Vol. 59. – P. 16–23.
161. Silencing MicroRNA-134 Produces Neuroprotective and Prolonged Seizure-Suppressive Effects / E. M. Jimenez-Mateos, T. Engel, P. Merino-Serrais [et al.] // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1087–1094.
162. Staedtke, V. Actionable molecular biomarkers in primary brain tumors / V. Staedtke, O. Dzaye, M. Holdhoff // *Trends Cancer*. – 2016. – Jul., vol. 2(7). – P. 338–349.
163. Successful step-by-step treatment of multiple tumours in neurofibromatosis type 2 / A. Sirko, D. Romanukha, G. Plipenko [et al.] // *Interdisciplinary neurosurgery-advanced techniques and case management*. – 2019. – Vol. 15. – P. 101–105.
164. Super-early initiation of temozolomide prolongs the survival of glioblastoma patients without gross-total resection: A retrospective cohort study / H. Jiang, W. Zeng, X. Ren [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2019. Vol. 144(1). – P. 127–135.
165. Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis / Q. Zeng, I. P. Michael, P. Zhang [et al.] // *Nature*. – 2019. – Vol. 573(7775). – P. 526–531.
166. Talampanel with standard radiation and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma: a multicenter phase II trial / S. A. Grossman, X. Ye, M. Chamberlain [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27(25). – P. 4155–4161.
167. Tamimi, A. F. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma / A. F. Tamimi, M. Juweid. – Text : electronic // *Glioblastoma [Internet]* / ed. S. De Vleeschouwer. – Brisbane (AU): Codon Publications, 2017. – Sep 27. – Chapter 8. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251870/> (date accessed: 24.06.2025).

168. TERT Promoter Mutation Detection in Cell-Free Tumor-Derived DNA in Patients with IDH Wild-Type Glioblastomas: A Pilot Prospective Study / A. Juratli, Rachel Thowe, Silke Hennig [et al.] // *Clin. Cancer Res.* –2018. – Nov. 1, vol. 24(21). – P. 5282–5291.
169. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2021. – Aug. 2, vol. 23(8). – P. 1231–1251.
170. The incidence of major subtypes of primary brain tumors in adults in England 1995-2017 / H. A. Wanis, H. Møller, K. Ashkan [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2021. – Aug. 2, vol. 23(8). – P. 1371–1382.
171. The spectrum of longterm epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects / C. Luyken, I. Blümcke, R. Fimmers [et al.] // *Epilepsia.* – 2003. – Vol. 44. – P. 822–830.
172. The survival outcomes of molecular glioblastoma IDH-wildtype: a multicenter study / A. Ramos-Fresnedo, M. W. Pullen, C. Perez-Vega [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2022. – Mar., vol. 157(1). – P. 177–185.
173. Therapeutic resistance in cancer: microRNA regulation of EGFR signaling networks / G. G. Gomez, J. Wykosky, F. B. Furnari // *Cancer Biol. Med.* – 2013. – Vol. 10(4). – P. 192–205.
174. Torp, S. H. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: A practical update on what neurosurgeons need to know–A minireview / S. H. Torp, O. Solheim, A. J. Skjulsvik // *Acta Neurochir.* – 2022. – Vol. 164. – P. 2453–2464.
175. Transaminase Inhibition by 2-Hydroxyglutarate Impairs Glutamate Biosynthesis and Redox Homeostasis in Glioma / S. K. McBrayer, J. R. Mayers, G. J. DiNatale [et al.] // *Cell.* – 2018. – Vol. 175(1). – P. 101–116.e25.
176. Unlocking the Potential of Circulating miRNAs as Biomarkers in Glioblastoma / S. Suvarnapathaki, A. Serrano-Farias, J. C. Dudley [et al.]. – Text : electronic // *Life (Basel).* – 2024. – Oct. 16, vol. 14(10). – 1312. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39459612/> (date accessed: 24.06.2025).

177. Westphal, M. EGFR as a Target for Glioblastoma Treatment: An Unfulfilled Promise / M. Westphal, C. L. Maire, K. Lamszus // *CNS Drugs*. – 2017. – Sep., vol. 31(9). – P. 723–735.
178. WHO CNS5 2021 classification of gliomas: a practical review and road signs for diagnosing pathologists and proper patho-clinical and neuro-oncological cooperation / A. Sejda, W. Grajkowska, J. Trubicka [et al.] // *Folia Neuropathol.* – 2022. – Vol. 60(2). – P. 137–152.
179. Wood, H. Silencing of MiR-134 Suppresses Seizures in Mice / H. Wood. – Text : electronic // *Nat. Rev. Neurol.* – 2012. – Vol. 8(8). – 413. – URL: [https://www.researchgate.net/publication/228103464\\_Epilepsy\\_Silencing\\_of\\_miR-134\\_suppresses\\_seizures\\_in\\_mice](https://www.researchgate.net/publication/228103464_Epilepsy_Silencing_of_miR-134_suppresses_seizures_in_mice) (date accessed: 24.06.2025).

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1

## Классификация опухолей головного мозга 2021 г. (WHO CNS5)

Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли	Степень злокачественности	Молекулярные особенности
<b>Диффузные глиомы взрослого типа</b>		
Олигодендроглиома, <i>IDH</i> -мутантная и с 1p/19q-коделецией	2, 3	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , 1p/19q, <i>TERT</i> промотор, <i>CIC</i> , <i>FUBP1</i> , <i>NOTCH1</i>
Астроцитомы, <i>IDH</i> -мутантная	2, 3, 4	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>ATRX</i> , <i>TP53</i> , <i>CDKN2A/B</i>
Глиобластома, <i>IDH</i> -дикого типа	4	<i>IDH</i> -дикий тип, <i>TERT</i> промотор, хромосомы 7/10, <i>EGFR</i>
<b>Диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа</b>		
Диффузная полушарная глиома, <i>H3G34</i> -мутантная	4	<i>H3G34</i> , <i>TP53</i> , <i>ATRX</i>
Диффузная срединная глиома, <i>H3K27</i> -измененная	4	<i>H3K27</i> , <i>TP53</i> , <i>ACVR1</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>EGFR</i> , <i>EZH1P</i>
Диффузная глиома высокой степени злокачественности педиатрического типа <i>H3</i> -дикого типа и <i>IDH</i> -дикого типа	4	<i>IDH</i> -дикий тип, <i>H3</i> -дикий тип, <i>PDGFRA</i> , <i>MYCN</i> , <i>EGFR</i> (метилом)
Полушарная глиома детского типа		Семейство <i>NTRK</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS</i> , <i>MET</i>
<b>Отграниченные астроцитарные глиомы</b>		
Астроцитомы высокой степени злокачественности		<i>BRAF</i> , <i>NF1</i> , <i>ATRX</i> , <i>CDKN2A/B</i> (метилом)

Глиомы, глионейрональные опухоли и нейрональные опухоли	Степень злокачественности	Молекулярные особенности
с характеристиками пилоидной астроцитомы		
Плеоморфная ксантоастроцитома с анапластическими свойствами	3	<i>BRAF, CDKN2A/B</i>
Нейроэпителиальная опухоль ЦНС высокой степени злокачественности с изменениями в гене <i>MNI</i>		<i>MNI</i>

## Приложение 2

### Шкала неврологической оценки в нейроонкологии (The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology, NANO)

Признак	Баллы	Симптомы
Походка	0	Норма
	1	Нарушена, но посторонняя помощь не требуется
	2	Нарушена, но посторонняя помощь требуется (трость, ходунки, помощник)
	3	Невозможность ходьбы
Мышечная сила	0	Норма
	1	Движения присутствуют, но имеется слабость при сопротивлении
	2	Движения присутствуют, но имеется слабость без сопротивления
	3	Движения отсутствуют
Атаксия (верхняя конечность)	0	Пальце-носовая проба выполнена удовлетворительно
	1	При выполнении пальце-носовой пробы имеются нарушения
	2	Невозможность выполнения пальце-носовой пробы
Чувствительность	0	Нет нарушений чувствительности

	1	Имеются нарушения, но чувствительные ощущения присутствуют
	2	Отсутствие чувствительных ощущений
Поля зрения	0	Не нарушены
	1	Незначительная, нестойкая парциальная гемианопсия ( $\geq$ квадрантопсия)
	2	Убедительная, стойкая парциальная гемианопсия ( $\geq$ квадрантопсия)
	3	Полная гемианопсия
Лицевая мускулатура	0	Норма
	1	Незначительная/умеренная слабость
	2	Сильная слабость
Речь	0	Не нарушена
	1	Имеются незначительные нарушения, но общение с пациентом в целом не нарушено
	2	Имеются нарушения, затрудняющие общение с пациентом
	3	Значительные нарушения. Понимает, но не может говорить или глобальная афазия
Сознание	0	Норма
	1	Оглушение, но легко возбуждается
	2	Оглушение, но трудно возбуждается
	3	Кома
Поведение	0	Норма
	1	Легкие/умеренные отклонения
	2	Серьезные отклонения

### Приложение 3

#### Шкала Карновского (Karnofsky Performance Status, KPS)

Активность		%
Сохранена нормальная ежедневная активность; специальный уход не требуется	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания	100
	Нормальная активность сохранена, имеются незначительные симптомы заболевания	90
	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, умеренная степень выраженности проявлений заболевания	80

Утрата трудоспособности, возможно проживание в домашних условиях; большей частью способен себя обслужить; требуется уход в различном объеме	Способен себя обслужить; не способен поддерживать нормальную ежедневную активность или выполнять активную работу	70
	Большей частью способен себя обслужить, однако в отдельных случаях нуждается в уходе	60
	Частично способен себя обслужить, частично нуждается в уходе, часто требуется медицинская помощь	50
Не способен себя обслужить, требуется госпитальная помощь; возможна быстрая прогрессия заболевания	Не способен себя обслуживать, требуются специальный уход и медицинская помощь	40
	Не способен себя обслуживать, показана госпитализация, хотя непосредственная угроза для жизни отсутствует	30
	Тяжелое заболевание: необходима госпитализация, необходима активная поддерживающая терапия	20
	Терминальный период: быстро прогрессирующий фатальный процесс	10
	Смерть	0

#### Приложение 4

#### Шкала общего состояния онкологического больного (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)

Оценка	Статус больного
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90- 100% по шкале Карновского)
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80% по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования (30-40% по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20% по шкале Карновского)
5	Смерть

**Приложение 5**  
**Госпитальная шкала тревоги и депрессии**  
**(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)**

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)	
Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ) – шкала А	
1. Я испытываю напряжение, мне не по себе	3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться	3 - определенно это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове	3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда
4. Я легко могу присесть и расслабиться	0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь	0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться	3 - определенно, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники	3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает
Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ) – шкала D	
1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство	0 – определенно, это так 1 – наверно, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное	0 – определенно, это так 1 – наверное, это так 2 – лишь в очень малой степени, это так 3 – совсем не способен
3. Я испытываю бодрость	3 – совсем не испытываю 2 – очень редко 1 – иногда 0 – практически все время
4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно	3 – практически все время 2 – часто 1 – иногда 0 – совсем нет
5. Я не слежу за своей внешностью	3 – определенно, это так 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 – я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения	0 – точно так же, как и обычно 1 – да, но не в той степени, как раньше 2 – значительно меньше, чем обычно 3 – совсем так не считаю
7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы	0 – часто 1 – иногда 2 – редко 3 – очень редко

## Приложение 6

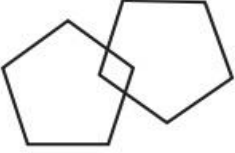
### Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE)

### Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)<sup>5</sup>

ФИО: \_\_\_\_\_

Дата: \_\_\_\_\_

Пункт	Балл	Оценка	
<b>А. Ориентация</b>			
1	Какой сейчас год?	1	
2	Какое сейчас время года?	1	
3	Какая сегодня дата?	1	
4	Какой сегодня день недели?	1	
5	Какой сейчас месяц?	1	
6	Скажите, где Вы сейчас находитесь? (Например, как называется эта клиника/больница?)	1	
7	В какой стране Вы находитесь?	1	
8	В каком городе Вы находитесь?	1	
9	Назовите, пожалуйста, адрес того места, где мы сейчас находимся	1	
10	На каком этаже Вы находитесь?	1	
<b>В. Немедленная память (запоминание)</b>			
11	Сейчас я назову три предмета. После того, как я их назову, пожалуйста, повторите их названия. Повторите их, потому что через несколько минут я вновь попрошу Вас их назвать. <b>АВТОБУС ДВЕРЬ РОЗА</b> Пожалуйста, повторите названия предметов для меня (1 секунда для называния каждого предмета. Засчитывайте по 1 баллу за каждое слово из трех, правильно повторенное с первой попытки. Сосчитайте количество попыток.) Запишите число попыток: _____	3	
<b>С. Внимание и счет</b>			
12	Последовательно вычитайте из 100 число 7. (93 – 86 – 79 – 72 – 65). (Оценка: Один балл дается за каждое правильное вычитание числа 7, подсчитайте количество правильных вычитаний (0 – 5))	5	
<b>Д. Воспроизведение слов</b>			
Назовите те три слова, которые я просил Вас запомнить			
13	Автобус _____	1	
14	Дверь _____	1	
15	Роза _____	1	

Е. Речь		Балл	Оценка
16	(Покажите наручные часы) Как это называется?	1	
17	(Покажите карандаш) Как это называется?	1	
18	Повторите за мной фразу: « <b>Никаких если, и или но</b> ». Только одна попытка	1	
19	Прочитайте слова, которые написаны на этом листе, и сделайте то, что написано. На бумаге написано « <b>Закройте глаза</b> ». Засчитывается правильный ответ, если пациент закрывает глаза	1	
20	Сейчас я дам Вам лист бумаги. Возьмите бумагу в правую руку, согните ее пополам двумя руками и положите на колени. Сначала прочитайте инструкцию полностью, затем передавайте бумагу. Не повторяйте инструкцию. (Засчитывается 1 балл за каждый правильно выполненный компонент задания.)	3	
21	Напишите на листе бумаги законченное предложение	1	
22	Вот рисунок, пожалуйста, скопируйте его на том же листе бумаги. Правильный ответ засчитывается, если два пятиугольника пересекаются, образуя при этом четырехугольник.	1	
			
<b>Итоговая оценка</b>		<b>30</b>	

**Оценка результатов:**

29–30 баллов	Нет нарушений
28 баллов	Легкие когнитивные нарушения
25–27 баллов	Умеренные когнитивные нарушения
20–24 балла	Легкая деменция
10–19 баллов	Умеренная деменция
< 10 баллов	Тяжелая деменция