

**«УТВЕРЖДАЮ»**

проректор по научной работе

ФГБОУ ВО Смоленский

государственный медицинский  
университет Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Бекезин Владимир Владимирович



« 03 » 02 2026 г.

8	№ 1230/02-23-32
листов	25 02 20 26
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации Ашхацава Турны Игоревны

«Влияние структурной эпилепсии на течение злокачественных глиальных опухолей головного мозга», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете 21.2.061.08 при ФГБОУ

ВО СамГМУ Минздрава России по специальности: 3.1.24. Неврология

#### **Актуальность темы рецензируемой работы**

Современная нейроонкология и клиническая эпилептология всё чаще сталкиваются с необходимостью комплексного анализа взаимодействия между первичными злокачественными глиальными опухолями (в первую очередь — глиобластомами и анапластическими астроцитомами) и сопутствующей структурной эпилепсией. Эпилептические приступы являются одним из наиболее частых проявлений при глиальных новообразованиях, наблюдаясь у 30–70% пациентов в зависимости от локализации, степени дифференцировки и молекулярно-генетического профиля опухоли. При этом всё более очевидным становится не только симптоматический характер эпилепсии, но и её потенциальное влияние на биологическое поведение опухоли, включая темпы прогрессирования, инвазивность, ответ на терапию и общую выживаемость.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что эпилептиформная активность может создавать пронейрогенный микросредовой контекст, способствующий пролиферации опухолевых клеток через модуляцию уровня внеклеточного калия, глутамата, цитокинов и нейротрофических факторов. В частности, показано, что хроническая гипервозбудимость нейронных сетей стимулирует секрецию BDNF, VEGF и других сигнальных молекул, которые могут напрямую влиять на миграцию и выживаемость глиомных клеток. Кроме того, противозэпилептические препараты, особенно старого поколения, могут оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на эффективность химиолучевой терапии, метаболизм опухоли и функциональный статус пациента.

До настоящего времени остаётся недостаточно ясным, является ли структурная эпилепсия лишь маркером определённого фенотипа опухоли, или же выступает в качестве независимого прогностического фактора, модулирующего естественную историю заболевания. Отсутствие стандартизированных подходов к оценке эпилептической активности в контексте нейроонкологического сопровождения, а также ограниченность проспективных исследований, учитывающих молекулярные подтипы глиом, затрудняют разработку персонализированных стратегий управления как эпилепсией, так и самой опухолью. Таким образом изучение влияния структурной эпилепсии на течение злокачественных глиальных опухолей представляет собой актуальную междисциплинарную задачу, находящуюся на стыке нейроонкологии, эпилептологии и нейробиологии. Полученные результаты могут не только уточнить прогностические модели, но и открыть новые терапевтические мишени, направленные на одновременную коррекцию эпилептической активности и торможение опухолевого роста.

Эти обстоятельства обуславливают актуальность рецензируемой работы, целью которой явилась оптимизация тактики ведения больных и прогнозирование течения заболевания при астроцитомах GR4 IDH+ и глиобластомах IDH-головного мозга со структурной эпилепсией и без нее.

## Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Научная новизна выполненного исследования не вызывает сомнений. В рецензируемой работе предложен комплексный и молекулярно-стратифицированный подход к изучению влияния структурной эпилепсии на клиническое течение злокачественных глиальных опухолей головного мозга, а именно астроцитомы (GR4 IDH+) и глиобластомы (IDH-). Впервые проведено сопоставление клинико-неврологических, функциональных, психоэмоциональных и прогностических характеристик у пациентов с этими двумя молекулярно-генетически различными формами глиом в зависимости от наличия или отсутствия опухоль-ассоциированной фокальной эпилепсии.

Особую значимость представляет выявление дифференцированного влияния эпилептических припадков на выживаемость: у пациентов с глиобластомой IDH- наличие фокальных приступов ассоциировано с протективным эффектом и снижением риска трехлетней смертности, тогда как у больных с астроцитомой GR4 IDH+ структурная эпилепсия, напротив, коррелирует с ухудшением прогноза и ускоренным прогрессированием неврологического дефицита. Это указывает на принципиальные различия в патофизиологических механизмах взаимодействия между опухолевым процессом и эпилептогенезом в зависимости от мутационного статуса IDH.

В работе впервые разработаны и валидированы прогностические модели трехлетней выживаемости на основе методов машинного обучения, интегрирующие клинические, нейровизуализационные и молекулярные параметры, что позволяет персонализировать тактику ведения пациентов уже на ранних этапах заболевания. Полученные данные расширяют понимание роли структурной эпилепсии не только как симптома, но и как потенциального биомаркера течения опухолевого процесса и ответа на терапию, что имеет важное значение для нейроонкологии и эпилептологии. Такой подход имеет перспективы широкого использования, что обуславливает теоретическую и практическую значимость выполненной диссертационной работы.

## Анализ материала и методов исследования

Автором проведен комплексный анализ 167 пациентов (95 мужчин, 72 женщины) в возрасте от 45 до 65 лет, проходивших лечение в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в 2018–2024 гг. Все участники были верифицированы по молекулярно-генетическим критериям, согласно актуальной классификации ВОЗ (2021): 32 пациента (19,2%) – с астроцитомой 4 степени с мутацией *IDH1* (GR4 IDH+); 135 пациентов (80,8%) – с глиобластомой без мутации *IDH* (IDH–). Каждая группа была подразделена по наличию / отсутствию структурной фокальной эпилепсии, что позволило сформировать четыре клинические подгруппы: астроцитомы GR4 IDH+ без эпилепсии ( $n = 14$ ); астроцитомы GR4 IDH+ с эпилепсией ( $n = 18$ ); глиобластомы IDH– без эпилепсии ( $n = 81$ ); глиобластомы IDH– с эпилепсией ( $n = 54$ ). Такой подход обеспечил возможность сравнительного анализа не только между молекулярными подтипами опухолей, но и внутри них в зависимости от сопутствующего эпилептического синдрома. У всех пациентов проводилась комплексная оценка, включающая клиничко-неврологическое обследование с участием эпилептолога, нейровизуализацию (МРТ/КТ) с необходимой частотой, гистоморфологическое и молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани (ПЦР, секвенирование, выявление мутации *IDH1R132H*), оценку функционального и психоэмоционального статуса с использованием валидированных шкал: NANO (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology) для количественной оценки неврологического дефицита, ECOG для оценки общего состояния онкологического больного, шкала Карновского для оценки качества жизни и функциональной активности, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) для скрининга тревожности и депрессии, MMSE для оценки когнитивных функций.

Задачи исследования соответствуют цели диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации являются обоснованными и соответствуют поставленным цели и задачам, логично вытекают из полученных результатов исследования. Автором использованы адекватные методы статистической

обработки данных, что привело к формированию убедительных выводов и заключений.

### **Связь темы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Т.И. Ашхацава на тему: «Влияние структурной эпилепсии на течение злокачественных глиальных опухолей головного мозга» выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (гос. регистрация № 123021000034-8).

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

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 и одна статья в международной базе данных Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Особенности течения структурных эпилепсий, ассоциированных с опухолями головного мозга» и двух программ для ЭВМ «Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с глиобластомой» и «Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с астроцитомой».

### **Объем и структура работы**

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 147 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 23 рисунками. Указатель литературы включает 179 источников, из них 88 отечественных и 91 – зарубежных авторов.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Значимость для науки и производства полученных автором результатов**

Значимость результатов научно-исследовательского труда Т.И. Ашхацава оценивается высоко и имеет многоплановость направлений выхода в практику. К ним относятся следующие:

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 тип эпилептического припадков, более высокий риск трансформации в билатеральный тонико-клонический приступ 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.

### Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в практической работе амбулаторного и стационарного звена неврологической и нейрохирургической службы. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе с ординаторами и врачами в системе последипломной подготовки на кафедрах неврологии и нейрохирургии.

Тема диссертационной работы соответствует паспорту специальности 3.1.24. Неврология.

Работа написана хорошим литературным языком. В целом работа заслуживает положительной оценки. В дискуссионном плане к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Как наличие или отсутствие мутации *IDH* влияет на течение структурной эпилепсии, и почему это важно для прогноза?
2. Почему, по вашему мнению, противоэпилептические препараты не показали значимого влияния на прогноз, несмотря на высокую частоту их применения?
3. Как можно объяснить связь между локализацией опухоли в лобной доле и высокой частотой билатеральных тонико-клонических припадков?
4. Как ваши результаты соотносятся с данными зарубежных исследований, особенно в части выживаемости и эффективности противоэпилептических препаратов?

Вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

### Заключение

Диссертация Ашхацава Турны Игоревны «Влияние структурной эпилепсии на течение злокачественных глиальных опухолей головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по

