

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.Ю. Прокудин<sup>1</sup>, И.В. Литвиненко<sup>1</sup>, Б.В. Мартынов<sup>1</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>2</sup>, Е.С. Сaitова<sup>2</sup>, Д.В. Свистов<sup>1</sup>,  
О.А. Клиценко<sup>3</sup>, Э.Ю. Клименкова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Хирургическое лечение пациентов с диффузными глиомами головного мозга направлено не только на увеличение длительности безрецидивного периода и продолжительности жизни, но и на достижение контроля над эпилептическими приступами и улучшение качества жизни.

**Цель исследования** — изучить факторы, определяющие эффективность хирургического лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

**Материал и методы.** В исследуемую группу вошло 104 пациента с диффузными глиомами головного мозга, в возрасте  $41,2 \pm 14,7$  года.

**Результаты.** Изучены клинические, нейровизуализационные, морфологические факторы. Из 104 пациентов диффузными глиомами головного мозга с эпилепсией, диагностированной до хирургического лечения, 6-месячной ремиссии после операции удалось достичь у 58 (55,77%) пациентов, ремиссии в течение 12 мес. — у 55 (52,88%) пациентов. Факт развития острых симптоматических эпилептических приступов в послеоперационном периоде ( $p = 0,68067$ ), а также острогипертензивного эпилептического статуса ( $p = 0,41626$ ) в послеоперационном периоде не определяют исходы хирургического лечения эпилепсии. Ни гистологический подтип диффузных глиом головного мозга, ни молекулярно-генетический профиль (мутация IDH1/2, коделеция 1p/19q) не определяют исходы оперативного лечения эпилепсии у этой категории пациентов. Группа противозудных препаратов и схема приема (монотерапия, терапия двумя препаратами) также не оказывают влияния на исход хирургического лечения. Факторами, определяющими благоприятный исход хирургического лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга, являются тотальное удаление новообразования, а также вовлечение комиссур головного мозга по результатам магнитно-резонансной томографии до хирургического вмешательства. **Заключение.** Эффективность хирургического лечения эпилепсии определяется радикальностью удаления диффузной глиомы головного мозга, тем самым устранением опосредованных через глутамат механизмов эпилептогенеза.

**Ключевые слова:** диффузные глиомы головного мозга, первичные опухоли ЦНС, хирургическое лечение, эпилепсия, эпилептические приступы, противоэпилептические препараты

**Для цитирования:** Прокудин М.Ю., Литвиненко И.В., Мартынов Б.В., Имянитов Е.Н., Сaitова Е.С., Свистов Д.В., Клиценко О.А., Клименкова Э.Ю. Результаты хирургического лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(3):49–57. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-49-57

**Для корреспонденции:** Прокудин М.Ю., e-mail: prmhail@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Данная работа поддержана грантом РНФ №22-15-00487.

### Информация об авторах

Прокудин М.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>

Литвиненко И.В., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Мартынов Б.В., <https://orcid.org/0000-0002-8459-2466>

Имянитов Е.Н., <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Сaitова Е.С., <https://orcid.org/0009-0008-4027-1223>

Свистов Д.В., <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>

Клиценко О.А., <https://orcid.org/0000-0002-2686-8786>

Клименкова Э.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8845-2164>

## OUTCOMES OF EPILEPSY SURGERY IN PATIENTS WITH DIFFUSE GLIOMAS OF THE BRAIN

M.Yu. Prokudin<sup>1</sup>, I.V. Litvinenko<sup>1</sup>, B.V. Martynov<sup>1</sup>, E.N. Imyaninov<sup>2</sup>, E.S. Saitova<sup>2</sup>, D.V. Svistov<sup>1</sup>, O.A. Klitsenko<sup>3</sup>,  
E.Yu. Klimenkova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Medical Military Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after J.J. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>City Hospital #26, St. Petersburg, Russia

**Abstract.** The objectives of surgical treatment of patients with diffuse brain gliomas include achieving control over epileptic seizures and improving quality of life, in addition to prolonging relapse-free period and life duration.

**The aim of the research** is to study the factors that determine the effectiveness of epilepsy surgery in patients with diffuse brain gliomas.

**Material and methods.** The study group comprised 104 patients with diffuse brain gliomas, aged  $41.21 \pm 14.74$ . **Results of author's research.** Clinical, neuroimaging and morphological factors were studied. Of the studied group of 104 patients with diffuse brain gliomas who had been diagnosed with epilepsy prior to surgery, the remission of 6 months after surgery was achieved in 58 (55.77%) patients and of 12 months in 55 (52.88%) patients. The development of acute symptomatic epileptic seizures ( $p = 0.68067$ ) and acute symptomatic status epilepticus ( $p = 0.41626$ ) in post-operative period do not determine the outcomes of epilepsy surgery. Neither the histological subtype of the diffuse brain gliomas, nor the molecular-genetic factor (IDH1/2 mutation, 1p/19q codeletion) determines the outcomes of epilepsy surgery in this patient category. The group of antiepileptic medications or the medication regimen (monotherapy, two-drug therapy) also does not determine the surgery outcomes. The factors that determine a favorable outcome of surgical treatment for epilepsy in patients with diffuse brain gliomas are complete tumor removal and involvement of brain commissures after magnetic resonance imaging before surgery.

**Conclusion.** The effectiveness of epilepsy surgery is determined by the radical removal of the diffuse brain glioma, thereby eliminating the glutamate-mediated mechanisms of epileptogenesis.

**Key words:** diffuse brain gliomas, primary CNS tumors, surgery, epilepsy, epileptic seizures, antiepileptic medication

**For citation:** Prokudin M.Yu., Litvinenko I.V., Martynov B.V., Imyanitov E.N., Saitova E.S., Svistov D.V., Klitsenko O.A., Klimenkova E.Yu. Outcomes of epilepsy surgery in patients with diffuse gliomas of the brain. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(3):49–57. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-49-57

**For correspondence:** Prokudin M.Yu., e-mail: prmhail@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

**Acknowledgements.** This work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00487.

#### Information about authors

Prokudin M.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-1545-8877>

Litvinenko I.V., <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>

Martynov B.V., <https://orcid.org/0000-0002-8459-2466>

Imyanitov E.N., <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Saitova E.S., <https://orcid.org/0009-0008-4027-1223>

Svistov D.V., <https://orcid.org/0000-0002-3922-9887>

Klitsenko O.A., <https://orcid.org/0000-0002-2686-8786>

Klimenkova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8845-2164>

Received 27.01.2024

Accepted 18.03.2024

**Введение.** Эпилепсия является одним из наиболее частых клинических проявлений диффузных глиом головного мозга. Частота развития эпилепсии или однократного неспровоцированного эпилептического приступа до хирургического вмешательства у данной категории пациентов составляет около 48,0% [1]. Хирургическое лечение диффузных глиом головного мозга направлено на максимально возможное удаление опухоли, компенсацию состояния пациента, постановку точного гистологического диагноза, облегчение тяжести симптомов, максимально возможное снижение опухолевой нагрузки, в том числе с применением криохирургических методов [2]. Отправными точками после хирургического лечения являются длительность безрецидивного периода, продолжительность жизни, достижение контроля над эпилептическими приступами и улучшение показателей качества жизни, в том числе борьба с болевым синдромом [3].

**Цель исследования** — изучить факторы, определяющие эффективность хирургического лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

**Дизайн исследования** — одноцентровое проспективное исследование.

**Материал и методы.** В исследовательскую группу вошли 104 пациента с диффузными глиомами

головного мозга, находившихся на стационарном лечении в клиниках нейрохирургии и нервных болезней Военно-медицинской академии в период с 2014 по 2022 г. Среди них было 56 (53,85%) мужчин, 48 (46,15%) женщин, средний возраст составил  $41,2 \pm 14,7$  года. Всем пациентам с выполнено хирургическое удаление глиальной опухоли. Диагноз установлен в соответствии с классификациями ВОЗ 2007, 2016 гг. [4, 5]. По гистологическому типу опухолей ЦНС пациенты распределились следующим образом: диффузная астроцитома, grade II — 30 (28,5%) (4 с установленной мутацией в генах IDH1/2, 10 — без мутации в генах IDH1/2, 16 — БДУ); анапластическая астроцитома, grade III — 32 (30,77%) (14 — с мутацией в генах IDH1/2, 8 — без мутации в генах IDH1/2, 10 — БДУ), глиобластома, grade IV — 24 (23,08%) (1 — с мутацией в генах IDH1/2, 7 без мутации в генах IDH1/2, 16 — БДУ), олигодендроглиома, grade II/III — 17 (16,35%) (15 — с наличием мутации в генах IDH1/2 и коделецией 1p/19q, 2 — БДУ), олигоастроцитома, grade III — 1 (0,96%) (1 — БДУ). По степени злокачественности глиом пациенты распределились следующим образом: grade II — 41 (39,42%) пациентов, grade III — 39 (37,50%), grade IV — 24 (23,08%). **Статистический анализ** качественных показателей выполнялся с помощью непараметрических критериев Хи-квадрат, Хи-квадрат

Таблица 1

**Исходы хирургического лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в соответствии с классификацией Всемирной противозепилептической лиги**

Класс	Определение	Исходы хирургического лечения	
		%	число пациентов
1	Полное отсутствие приступов, отсутствие аур	52,88	55
2	Только ауры, другие приступы отсутствуют	8,65	9
3	Не более 3 дней (1–3 дня) с приступами за год; ауры возникают или отсутствуют	8,65	9
4	От 4 дней с приступами за год до уменьшения исходной частоты дней с приступами более чем на 50%; ауры возникают или отсутствуют	2,88	3
5	От менее чем на 50% уменьшение исходной частоты дней с приступами до более 100% повышения исходной частоты дней с приступами; ауры возникают или отсутствуют	9,62	10
6	Более чем на 100% увеличение исходной частоты дней с приступами; ауры возникают или отсутствуют	17,31	18
Всего		100	104

Table 1

**Outcomes of surgical treatment of epilepsy at the patients with diffuse gliomas of the brain in accordance a new Classification of Outcome with respect to Epileptic Seizures, ILAE**

Outcome classification	Definition	Outcomes of surgical treatment	
		%	<i>n</i>
1	Completely seizure free; no auras	52.88	55
2	Only auras; no other seizures	8.65	9
3	One to three seizure days per year; ± auras	8.65	9
4	Four seizure days per year to 50% reduction of baseline seizure days; ± auras	2.88	3
5	Less than 50% reduction of baseline seizure days to 100% increase of baseline seizure days; ± auras	9.62	10
6	More than 100% increase of baseline seizure days; ± auras	17.31	18
Total		100	104

с поправкой Йетса (для малых групп); для сравнения количественных показателей использовались критерии Манна–Уитни.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом при Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова от 30 мая 2023 г., протокол № 278.

**Результаты.** Эпилепсия или однократный неспровоцированный эпилептический приступ были диагностированы у всех 104 пациентов до хирургического вмешательства.

Мы опирались на следующие критерии оценки исходов хирургического лечения эпилепсии:

- 1) достижение 6-месячной ремиссии всех типов приступов после операции (число пациентов/процент);
- 2) достижение 12-месячной ремиссии всех типов приступов после операции (число пациентов/процент);
- 3) определение класса исходов в соответствии с классификацией хирургического лечения эпилепсии Всемирной противозепилептической лиги [6].

После операции 6-месячной ремиссии приступов удалось достичь у 58 (55,77%) пациентов, ремиссии в течение 12 мес. — у 55 (52,88%) пациентов. У двух из них продолжительность жизни составила 10 и 11 мес. соответственно, тем не менее они были включены в основную группу статистического анализа.

Результаты оперативного лечения также оценивались в соответствии с классификацией исходов

хирургического лечения эпилепсии Всемирной противозепилептической лиги. Несмотря на то, что применение этой классификации более правильно при длительности эпилепсии более 12 мес. при условии, что исходы отличны от классов 1, 2, 3, в редких случаях ее использование возможно [6]. Результаты оперативного лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в соответствии с указанной классификацией представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, после оперативного лечения полное отсутствие приступов, отсутствие аур удалось достичь в 52,88% (55/104) случаев. В 8,65% (9/104) случаев у пациентов после операции присутствовали только ауры, другие типы приступов отсутствовали. В 8,65% (9/104) случаев у пациентов приступы были редкими (не более 3 дней (1–3 дня) с приступами за год; ауры возникают или отсутствуют).

С целью установления факторов, определяющих прогноз, пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли пациенты с достижением ремиссии эпилептических приступов по продолжительности 1 год и более после хирургического лечения — 55 (52,88%), во 2-ю группу с сохранением любых типов приступов — 49 (47,12%).

Рассматривали следующие факторы:

- возраст;
- тип эпилептических приступов до оперативного лечения;
- частота эпилептических приступов до оперативного лечения;

- время от начала эпилептических приступов до хирургического лечения (до одного года, один год и более);
- локализация эпилептогенного повреждения (лобная, височная, теменная, затылочная, парацентральная доли головного мозга, комиссуры);
- гистологическая характеристика опухоли;
- степень злокачественности;
- молекулярно-генетические маркеры (мутация IDH1/2, коделеция 1p/19q);
- факт развития острых симптоматических эпилептических приступов в послеоперационном периоде;
- факт развития эпилептического статуса в послеоперационном периоде;
- вид оперативного лечения;
- объем оперативного лечения;
- терапия противоэпилептическими препаратами (группа противоэпилептических препаратов; монотерапия, терапия двумя противоэпилептическими препаратами).

Возраст пациентов с диффузными глиомами головного мозга с достижением ремиссии приступов составил  $40,9 \pm 15,1$  года, с сохранением приступов  $39,5 \pm 14,5$  года, достоверных различий получено не было ( $p = 0,613639$ ).

Исходную частоту приступов до оперативного лечения удалось установить у 101 из 104 пациентов. Достижение контроля над приступами в зависимости от их частоты удалось достичь в 100% (1/1) случаев при стойкой медикаментозной ремиссии до операции, в 50% (13/26) случаев — при однократном приступе, в 51,61% (16/31) случаев — при редких, в 66,67% (14/21) случаев — частых, в 37,50% (6/16) случаев — очень частых, в 66,67% (4/6) случаев — при эпилептическом статусе или серийных приступах. Статистически значимых различий получено не было (критерий Пирсона (Chi-квадрат)  $p = 0,47070$ ). Таким образом, исходная частота приступов не определяет исходы хирургического лечения эпилепсии.

Анализ типов эпилептических приступов показал, что при фокальных приступах с сохранной осознанностью стойкой ремиссии после хирургического лечения удалось достичь в 48,15% (26/54) случаев, при отсутствии данного типа приступов — в 58,0% случаев, достоверных различий не получено ( $p = 0,31460$ ); при фокальных приступах с нарушением осознанности стойкой ремиссии удалось достичь в 64,29% (9/14) случаев, при отсутствии данного типа приступов — в 51,11% (46/90) случаев, статистически значимых различий не получено ( $p = 0,35827$ ); при билатеральных тонико-клонических приступах с фокальным началом ремиссия достигнута в 51,28% (40/78) случаев, при отсутствии данного типа приступов — в 57,69% (15/26), достоверных различий не получено ( $p = 0,57066$ ). Таким образом, тип эпилептических приступов у пациентов с диффузными глиомами головного мозга не определяет исход хирургического лечения эпилепсии.

Время от дебюта эпилептических приступов до оперативного лечения удалось установить

у 101 пациента. У 77 пациентов время от дебюта эпилепсии до операции составило менее одного года, при этом достичь ремиссии приступов в течение года после операции удалось в 50,65% ( $n = 39$ ) случаев. У 24 пациентов время от дебюта эпилепсии до оперативного лечения составило более одного года, при этом достичь ремиссии приступов удалось в 66,67%. Достоверных различий в зависимости от дооперационной длительности эпилепсии получено не было (критерий Пирсона (Chi-квадрат)  $p = 0,38816$ ).

Следующим этапом работы была оценка влияния острых симптоматических эпилептических приступов и острого симптоматического эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде на результаты хирургического лечения эпилепсии. При развитии острых симптоматических эпилептических приступов в раннем послеоперационном периоде стойкой ремиссии удалось достичь в 50,0% (6/12) случаев, при их отсутствии — в 56,45% (35/62), достоверных различий не получено (критерий Пирсона (Chi-квадрат)  $p = 0,68137$ ). При возникновении острого симптоматического эпилептического статуса в раннем послеоперационном периоде стойкой ремиссии эпилепсии удалось достичь в 33,33% (1/3) случаев, при его отсутствии — в 57,14% (40/70), статистически значимых различий не выявлено (критерий Пирсона (Chi-квадрат)  $p = 0,41626$ ).

Частота достижения стойкой ремиссии приступов в зависимости от локализации эпилептогенного повреждения в центральной нервной системе представлена в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 результатов, вовлечение комиссур является прогностически благоприятным фактором в отношении достижения контроля над эпилептическими приступами после оперативного лечения ( $p = 0,05687$ ).

Гистологический подтип диффузных глиом головного мозга не показал прогностического значения в отношении достижения контроля над эпилептическими приступами после оперативного лечения. Также и степень злокачественности диффузных глиом головного мозга не имеет прогностического значения в отношении достижения контроля над эпилептическими приступами после оперативного лечения.

Молекулярно-генетический фактор, а именно мутация IDH1/2, также не показал прогностического значения в отношении достижения контроля над эпилептическими приступами после оперативного лечения. При наличии указанной мутации достижение стойкой медикаментозной ремиссии приступов удалось достичь в 55,88% (19/34) случаев, при ее отсутствии — в 52,00% случаев (13/25). Статистически значимых различий получено не было. Факт коделеции 1p/19q также не показал прогностического значения в отношении достижения контроля над эпилептическими приступами после оперативного лечения. При наличии коделеции 1p/19q достижение стойкой медикаментозной ремиссии приступов удалось достичь в 60,00% (9/15) случаев, при ее

Таблица 2

Частота достижения стойкой ремиссии приступов после хирургического лечения в зависимости от локализации опухоли

Доля головного мозга	Достижение стойкой ремиссии		Достоверность различий
	вовлечена	не вовлечена	
Лобная доля	52.38% (33/63)	53.66% (22/41)	$p = 0.89849$
Височная доля	56.82% (25/44)	50.00% (30/60)	$p = 0.49098$
Теменная доля	44.83% (13/29)	56.00% (42/75)	$p = 0.30616$
Затылочная доля	80.00% (4/5)	51.52% (51/99)	$p = 0.19599$
Парацентральная доля	47.37% (9/19)	54.12% (46/85)	$p = 0.59446$
Комиссуры	85.71% (6/7)	50.52% (49/97)	$p = 0.05687$

Примечание: статистический анализ выполнен на основании критерия Пирсона (Хи-квадрат).

Table 2

Frequency of achieving stable remission of seizures after surgical treatment depending on tumor location

Tumor location	Achieving stable remission		p-value
	Involved	Not involved	
Frontal lobe	52.38% (33/63)	53.66% (22/41)	$p = 0.89849$
Temporal lobe	56.82% (25/44)	50.00% (30/60)	$p = 0.49098$
Parietal lobe	44.83% (13/29)	56.00% (42/75)	$p = 0.30616$
Occipital lobe	80.00% (4/5)	51.52% (51/99)	$p = 0.19599$
Insular	47.37% (9/19)	54.12% (46/85)	$p = 0.59446$
Commissures	85.71% (6/7)	50.52% (49/97)	$p = 0.05687$

Note: statistical analysis was performed based on the Pearson test (Chi-square).

отсутствии — в 54,05% случаев (20/37). Достоверных различий получено не было (Хи-квадрат с поправкой Йетса (для малых групп)  $p = 0,93388$ ).

Вид оперативного лечения (стереотаксическая криодеструкция, комбинированное удаление, открытая резекция, стереотаксическая биопсия) достоверно не оказывал влияние на исходы в отношении достижения контроля над приступами. Тем не менее наилучшие результаты удалось достичь при открытом удалении опухоли — контроль над приступами удалось достичь у 59,72% (43/72) пациентов. Это может быть связано с отбором пациентов на данный вид оперативного лечения — при локализации новообразования в корково-подкорковых отделах головного мозга. При проведении стереотаксической криодеструкции и комбинированном лечении достичь ремиссии приступов удалось в 38,89% (7/18) и 40,0% (4/10) случаев соответственно. Наихудшие показатели были получены при проведении стереотаксической биопсии, ремиссия достигнута только лишь в 25,0% (1/4) случаев, что, на наш взгляд, связано с минимальным объемом удаления новообразования.

Таблица 3

Результаты исходов хирургического лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга в зависимости от степени резекции опухоли

Объем оперативного лечения	Достижение стойкой ремиссии		Достоверность различий
	%	число наблюдений	
Тотальное удаление опухоли	72,00	36/50	$p = 0,00041$
Частичное удаление опухоли	28,00	7/25	
Не применимо	39,29	11/28	
Всего	52,43	54/103	

Примечание: статистический анализ выполнен на основании критерия Пирсона (Хи-квадрат).

Table 3

Outcomes of surgical treatment of epilepsy in patients with diffuse brain gliomas depending on the degree of tumor resection

Volume of surgery	Achieving stable remission		p-value
	%	n	
Gross total	72.00	36/50	$p = 0.00041$
Subtotal	28.00	7/25	
Not applicable	39.29	11/28	
Total	52.43	54/103	

Note: statistical analysis was performed based on the Pearson test (Chi-square).

Оценка объема оперативного вмешательства была выполнена у пациентов с открытыми (резективными) операциями и стереотаксической биопсией. В первую группу вошли пациенты с радикальным удалением новообразования (95% и более) — 50 пациентов; во вторую, у которых радикально удалить опухоль не представлялось возможным — 25 пациентов. У одного пациента степень резекции опухоли оценить не удалось ввиду недостаточности данных. У 28 пациентов, у которых выполнялись стереотаксическая криодеструкция и комбинированное лечение, объем удаленной опухоли не определялся. Результаты исходов хирургического лечения представлены в табл. 3.

Как видно из представленных в табл. 3 результатов, тотальное удаление опухоли приводит к достижению ремиссии у 72,00% (36/50) пациентов. При этом частичное удаление опухоли приводит к стойкой ремиссии приступов только лишь в 28% (7/25) случаев. Получены статистически значимые различия ( $p = 0,00041$ ).

Лечение противоэпилептическими препаратами проводилась всем пациентам с эпилепсией после хирургического лечения. У одного пациента был уточнен факт приема противоэпилептического препарата, однако группа противоэпилептического препарата уточнена не была. Выполнена оценка достижения ремиссии в зависимости от группы противоэпилептических препаратов, а также от факта монотерапии, либо политерапии противоэпилептическими препаратами.

Терапия одним противоэпилептическим препаратом осуществлялась у 86 пациентов, двумя противоэпилептическими препаратами — у 17 пациентов.

Таблица 4

Результаты исходов хирургического лечения эпилепсии в зависимости от группы противоэпилептического препарата и радикальности удаления опухоли

Группа препарата	Достижение стойкой ремиссии, % (абс. значение)			Достоверность различий
	частичное удаление новообразования	тотальное удаление опухоли	не применимо (криодеструкция)	
Вальпроевая кислота	12,82% 5/39	64,10% (25/39)	23,08% (9/39)	0,00374
Леветирацетам	31,82% (7/22)	54,55% (12/22)	13,64% (3/22)	
Карбамазепин	47,06% (8/17)	11,76% (2/17)	41,18% (7/17)	
Всего	25,64% (20/78)	50,00% (39/78)	24,36% (19/78)	

Примечание: статистический анализ выполнен на основании критерия Пирсона (Chi-квадрат).

Table 4

Outcomes of surgical treatment of epilepsy depending on the antiepileptic drug group and radicality of tumor removal

Antiepileptic drug group	Achieving stable remission, % (n)			p-value
	Subtotal tumor removal	Total tumor removal	Not applicable (cryodestruction)	
Valproic acid	12.82% 5/39	64.10% (25/39)	23.08% (9/39)	0.00374
Levetiracetam	31.82% (7/22)	54.55% (12/22)	13.64% (3/22)	
Carbamazepine	47.06% (8/17)	11.76% (2/17)	41.18% (7/17)	
Total	25.64% (20/78)	50.00% (39/78)	24.36% (19/78)	

Note: statistical analysis was performed based on the Pearson test (Chi-square).

Монотерапия такими препаратами, как бирбитураты ( $n = 2$ ), окскарбазепин ( $n = 1$ ), топирамат ( $n = 2$ ), ламотриджин ( $n = 2$ ), проводилась в единичных случаях. Наиболее широко использовались вальпроаты ( $n = 40$ ), леветирацетам ( $n = 22$ ) и карбамазепин ( $n = 17$ ), статистический анализ проводился между этими группами — достоверных различий получено не было ( $p = 0,21281$ ). Тем не менее более высокие показатели получены у пациентов, получающих леветирацетам (достижение ремиссии в 63,64%) и вальпроевую кислоту (достижение ремиссии в 50,0%). Более низкие показатели ремиссии в группе пациентов, получающих карбамазепин (35,29%), что связано с меньшей частотой радикального удаления новообразования (табл. 4). Статистически значимых различий между подгруппами в зависимости от получаемой терапии двумя противоэпилептическими препаратами получено не было ( $p = 0,43139$ ). Это также связано и с малыми группами сравнения.

Следующим аспектом была оценка влияния приема противоэпилептических препаратов в режиме монотерапии либо двумя противоэпилептическими препаратами. Монотерапия противоэпилептическими препаратами осуществлялась у 86 пациентов, при этом ремиссии приступов после операции удалось достичь в 53,49% (46/86) случаев. Терапия двумя противоэпилептическими препаратами проводилась у 17 пациентов, ремиссия после операции наблюдалась в 47,06% (8/17) случаев. Достоверных различий между группами получено не было ( $p > 0,05$ ).

В случае срыва ремиссии эпилептических приступов после операции лечение противоэпилептическими препаратами изменялось.

Таким образом, ни группа противоэпилептических препаратов, ни схема приема (монотерапия, терапия двумя противоэпилептическими препаратами) не оказывают влияние на исход лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

**Обсуждение.** По данным литературы, частота достижения ремиссии приступов после хирургического лечения эпилепсии у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности составляет от 36 до 100% [7]. Такой широкий разброс может быть связан с небольшим количеством пациентов в отдельных исследованиях [8], разными критериями оценки исходов оперативного лечения и интерпретации классификации Н.Г. Wieser и соавт. 6] и требует уточнения факторов, определяющих результаты хирургического лечения. По результатам нашей работы, у пациентов с диффузными глиомами головного мозга удалось достичь 6-месячной ремиссии в 55,77% (58/104) случаев, ремиссии в течение 12 мес. — в 52,88% (55/104) случаев. Схожие результаты получены в работе L. Ollila, R. Roivainen — 12-месячной ремиссии приступов удалось достичь в 57,6% случаев [9].

Для оценки результатов хирургического лечения нами использовалась классификацией исходов хирургического лечения эпилепсии Всемирной противоэпилептической лиги [6]. Указанная

классификация имеет более четкие критерии оценки по сравнению с классификацией J. Engel и использовалась другими исследователями в когорте пациентов с глиобластомами [10].

В соответствии с классификацией Всемирной противоэпилептической лиги, по результатам нашего исследования, полное отсутствие приступов в течение одного года после операции (класс 1) удалось достичь в 52,88% (55/104) случаев. В 8,65% (9/104) случаев сохранялись только ауры, другие типы приступов отсутствовали. При этом отсутствие нарушения сознания в момент приступа снижает риски получения травм у пациентов с эпилепсией [11].

Нами рассматривались клинические, нейровизуализационные, морфологические факторы, определяющие исходы хирургического лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга.

Возраст достоверно не отличался в группах пациентов с достижением контроля над приступами (класс 1, в соответствии с классификацией Всемирной противоэпилептической лиги) и сохранением приступов после операции (класс 2–6) ( $p = 0,613639$ ). Это хорошо согласуется с результатами других работ [12, 13]. В то же время Zhe-Ren Tan и соавт. указывают, что более молодой возраст на момент операции является прогностически благоприятным фактором в отношении достижения контроля над приступами ( $p = 0,048$ ) [14].

По результатам нашего исследования тип эпилептических приступов, а также их полиморфизм не определяют исход оперативного лечения. В отдельных литературных источниках отражено, что плохой контроль над припадками наблюдается у пациентов с простыми парциальными приступами ( $p = 0,004$ ) [15].

Высокая продолжительность эпилепсии до операции, по результатам E.F. Chang и соавт. [15], является фактором, определяющим недостаточный контроль над эпилептическими приступами ( $p < 0,001$ ). Однако по результатам нашего исследования исходы хирургического лечения эпилепсии не отличались в группах с продолжительностью заболевания до и более одного года (критерий Пирсона (Хи-квадрат)  $p = 0,38816$ ). Это согласуется с результатами, полученными Zhe-Ren Tan и соавт., по их результатам достоверность различий составила  $p = 0,854$  [11]. Также показано, что редкие приступы являются благоприятным фактором ( $p = 0,034$ ), в этом случае прекращения приступов после операции удается достичь в 82,2% (37/45) случаев [14]. По результатам нашего исследования, частота эпилептических приступов до оперативного лечения не является фактором, определяющим исходы хирургического лечения. И даже при развитии серийных приступов или эпилептического статуса, возможно достижение хороших результатов после хирургического лечения.

По результатам Gan You и соавт., вовлечение височной доли является прогностически благоприятным фактором в отношении достижения контроля над приступами после операции у пациентов с низко

злокачественными глиомами головного мозга (grade II астроцитомы, олигодендроглиомы и олигоастроцитомы) ( $p = 0,026$ ) [12]. Помимо этого, авторы выделяют такие прогностические благоприятные факторы, как вторично генерализованные тонико-клонические приступы ( $p = 0,003$ ), простые парциальные приступы ( $p = 0,001$ ), сочетание парциальных и генерализованных приступов ( $p = 0,037$ ), отек ( $p = 0,043$ ) и кальцификация ( $p = 0,34$ ) по результатам МРТ, объем резекции ( $p < 0,0001$ ), адьювантная химиотерапия ( $p = 0,02$ ). Однако наши результаты показывают, что именно вовлечение комиссур является благоприятным фактором как в отношении снижения риска развития эпилепсии до операции [1], так и более благоприятных исходов хирургического лечения ( $p = 0,05687$ ).

Следующим этапом была оценка морфологических факторов. Полученные результаты показывают, что ни гистологическая характеристика опухоли ( $p = 0,85207$ ), ни степень злокачественности ( $p = 0,52185$ ) не определяют результаты хирургического лечения эпилепсии. Это согласуется с результатами A.M. Feyissa и соавт. [13].

Молекулярно-генетическая характеристика диффузных глиом головного мозга определяет гистологический подтип опухоли и прогноз в отношении продолжительности жизни. Тем не менее, по результатам нашего исследования, молекулярно-генетический профиль (мутация IDH1/2, коделеция 1p/19q) диффузных глиом головного мозга не определяет исходы хирургического лечения эпилепсии. Хотя, по данным A.M. Feyissa и соавт. [13], наличие мутации IDH1 является прогностически неблагоприятным фактором и позволяет достичь контроля всего лишь — в 45% (9/20) случаев, при IDH диком типе — контроль над приступами удается достичь в 77% (20/26) случаев,  $p = 0,035$ . M.R. Drumm и соавт. было показано, что мутация IDH, отсутствие коделеции 1p/19q (отношение шансов — ОШ 2,85, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,35–6,01,  $p = 0,006$ ), вовлечение лобной доли (ОШ 1,54, 95% ДИ 1,02–2,30,  $p = 0,038$ ), субтотальная резекция (ОШ 2,22, 95% ДИ 1,49–3,33,  $p < 0,0001$ ), и приступы, предшествующие хирургическому лечению (ОШ 3,13, 95% ДИ 2,00–4,84,  $p < 0,0001$ ), являются значимыми независимыми факторами, коррелирующими с более высоким риском развития приступов после хирургического лечения [16].

Достаточно грозными осложнениями в раннем послеоперационном периоде являются острый симптоматический эпилептический статус и острые симптоматические эпилептические приступы. Факт развития острых симптоматических эпилептических приступов в послеоперационном периоде не определяет исход хирургического лечения эпилепсии (критерий Пирсона (Хи-квадрат)  $p = 0,68067$ ), так же как и острог симптоматического эпилептического статуса (критерий Пирсона (Хи-квадрат)  $p = 0,41626$ ). Полученные результаты согласуются с данными, полученными Xinghui He и соавт. [17]. Таким образом, полученные результаты указывают на то, что данные

состояния в раннем послеоперационном периоде являются отличными от эпилепсии и развиваются в ответ на острое состояние (осложнение) либо острое повреждение вещества головного мозга в результате операции.

При оценке вида оперативного лечения наилучшие результаты были получены при проведении стереотаксической биопсии, ремиссия достигнута только лишь в 25,0%. Среди причин можно выделить минимальный объем удаления новообразования. Как следствие, сохранение опосредованных через глутамат механизмов эпилептогенеза. Наилучшие результаты удалось достичь при резективных операциях (контроль над приступами удалось достичь в 59,72%), стереотаксической криодеструкции (ремиссии приступов удалось достичь в 38,89%) и комбинированном лечении (ремиссия в 40,00%). Необходимо подчеркнуть, что стереотаксическая криодеструкция выполнялась пациентам с локализацией новообразования вблизи функционально активных зон, больших по объему новообразований, а также при локализации опухоли в области глубинных отделов головного мозга.

По нашим данным, степень резекции диффузных глиом головного мозга является определяющим фактором в достижении контроля над эпилептическими приступами. По результатам нашего исследования, частичное удаление опухоли приводит к достижению контроля над приступами всего лишь в 28,0% (7/25) случаев, в то время как тотальное удаление — в 72,0% (26/50) случаев (статистически значимые различия, критерий Пирсона (Хи-квадрат)  $p = 0,00041$ ). Это согласуется с результатами D.J. Englot и соавт. (2012) — при глиомах низкой степени злокачественности и глионейрональных опухолях тотальная резекция новообразования позволяет достичь прекращения приступов в 79% случаев (ОШ = 5,00, 95% ДИ 3,33–7,14) [18]. По нашему мнению, радикальное удаление глиомы головного мозга приводит к устранению опосредованных через глутамат механизмов эпилептогенеза [19]. По полученным нами данным, ни группа противосудорожных препаратов, ни количество принимаемых противосудорожных препаратов не определяют исходы оперативного лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами. Выбор группы препарата в первую очередь должен опираться на другие критерии, а именно спектр побочных эффектов, сопутствующие заболевания у пациента, возможное фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие с химиопрепаратами.

Факторами, определяющими благоприятный исход оперативного лечения эпилепсии у пациентов с диффузными глиомами головного мозга, являются тотальное удаление новообразования ( $p = 0,00041$ ), а также вовлечение комиссур головного мозга в опухолевый процесс по результатам магнитно-резонансной томографии ( $p = 0,05687$ ).

**Заключение.** Эффективность хирургического лечения эпилепсии определяется радикальностью удаления диффузной глиомы головного мозга, тем

самым устранением опосредованных через глутамат механизмов эпилептогенеза.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Данная работа поддержана грантом РФФ №22-15-00487.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., Бушуров С.Е., Клиценко О.А. Клинико-морфологические факторы риска развития эпилепсии у больных с глиальными и метастатическими опухолями головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):22–28. [Prokudin M.Yu., Odinak M.M., Litvinenko I.V., Martynov B.V., Svistov D.V., Bushurov S.E., Klitsenko O.A. Clinical and morphological risk factors for the development of epilepsy in patients with glial and metastatic brain tumors. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2020;120(11):22–28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201122>
2. Холявин А.И., Низковолос В.Б., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., Аничков А.Д., Алексеева Н.П. Возможности использования криохирургической методики при лечении больных с глубинными опухолями головного мозга. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(1):11–17. [Kholyavin A.I., Nizkovolos V.B., Martynov B.V., Svistov D.V., Anichkov A.D., Alekseeva N.P. Possibilities of Using Cryosurgical Method in Treatment of Depth Brain Tumors. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;175(1):11–17. (In Russ.)].
3. Поддубная И.В., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Насонов Е.Л., Лила А.М., Невзорова Д.В. и др. Диагностика и рациональная терапия хронической боли у онкологических пациентов. *Современная онкология*. 2018;20(2):5–17. [Poddubnaya I.V., Yakhno N.N., Martynov A.I., Nasonov E.L., Lila A.M., Nevzorova D.V. et al. Diagnosis and rational therapy of chronic pain in cancer patients. *Journal of modern oncology*. 2018;20(2):5–17. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35359017>
4. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97–109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>
5. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds). WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Revised 4th edition. IARC: Lyon; 2016:408 p.
6. Wieser H.G., Blume W.T., Fish D., Goldensohn E., Hufnagel A., King D. et al. Commission on Neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE). ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2):282–286.
7. Englot D.J., Berger M.S., Barbaro N.M., Chang E.F. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *J Neurosurg*. 2011;115(2):240–4. <https://doi.org/10.3171/2011.3.JNS1153>
8. Zaatreh M.M., Firlik K.S., Spencer D.D., Spencer S.S. Temporal lobe tumoral epilepsy: characteristics and predictors of surgical outcome. *Neurology*. 2003;61(5):636–641. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000079374.78589.1b>
9. Ollila L., Roivainen R. Glioma features and seizure control during long-term follow-up. *Epilepsy Behav Rep*. 2023;21:100586. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2023.100586>
10. Borger V., Hamed M., Ilic I., Potthoff A.L., Racz A., Schäfer N. et al. Seizure outcome in temporal glioblastoma surgery: lobectomy as a supratotal resection regime outclasses conventional gross-total resection. *J Neurooncol*. 2021;152(2):339–346. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03705-x>

11. Tan M., Boston R., Cook M.J., D'Souza W.J. Risk factors for injury in a community-treated cohort of patients with epilepsy in Australia. *Epilepsia*. 2019;60(3):518–526. <https://doi.org/10.1111/epi.14659>
12. You G., Sha Z.Y., Yan W., Zhang W., Wang Y.Z., Li S.W. et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study. *Neuro Oncol*. 2012;14(2):230–241. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor205>
13. Feyissa A.M., Worrell G.A., Tatum W.O., Chaichana K.L., Jentoft M.E., Guerrero Cazares H., et al. Potential influence of IDH1 mutation and MGMT gene promoter methylation on glioma-related preoperative seizures and postoperative seizure control. *Seizure*. 2019;69:283–289. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.018>
14. Tan Z.R., Long X.Y., Yang Z.Q., Huang J., Hu Q.Y., Yang H.D., Li G.L. Younger age at surgery and lesser seizure frequency as prognostic factors for favorable seizure-related outcome after glioma resection in adults. *Oncotarget*. 2017;8(55):93444–93449. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18726>
15. Chang E.F., Potts M.B., Keles G.E., Lamborn K.R., Chang S.M., Barbaro N.M., Berger M.S. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008;108(2):227–235. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/2/0227>
16. Drumm M.R., Wang W., Sears T.K., Bell-Burdett K., Javier R., Cotton K.Y., et al. Postoperative risk of IDH-mutant glioma-associated seizures and their potential management with IDH-mutant inhibitors. *J Clin Invest*. 2023;133(12):e168035. <https://doi.org/10.1172/JCI168035>
17. He X., Zhang K., Liu D., Yang Z., Li X., Yang Z. Predictors of seizure outcomes in patients with diffuse low-grade glioma-related epilepsy after complete glioma removal. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29(2):736–743. <https://doi.org/10.1111/cns.14061>
18. Englot D.J., Han S.J., Berger M.S., Barbaro N.M., Chang E.F. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery*. 2012;70(4):921–928. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31823c3a30>
19. Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Яковенко А.И., Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Свистов Д.В. и др. Роль экспрессии глутамин-синтетазы и транспортера цистин/глутамата (SLC7A11, xCT) в патогенезе развития эпилепсии у пациентов с супратенториальными глиомами головного мозга. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022;14(2):204–213. [Prokudin M.Yu., Martynov B.V., Yakovenko A.I., Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu., Svistov D.V. et al. The role of glutamine synthetase expression and cystine/glutamate transporter (slc7a11, xct) in epilepsy pathogenesis of patients with supratentorial brain gliomas. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022;14(2):204–213. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.118>

Поступила 27.01.2024  
Принята к печати 18.03.2024