

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Медведева Наталья Александровна

**Лучевая диагностика опухолей головного мозга у пациентов с
симптоматической эпилепсией**

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
Серова Наталья Сергеевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Современное состояние вопроса фокальной эпилепсии при опухолях головного мозга	15
1.1.1. Данные об эпидемиологии, этиологии и патогенезе симптоматической эпилепсии при опухолях головного мозга.....	15
1.1.2. Этиологические факторы риска развития эпилепсии при опухолях головного мозга	17
1.1.3. Особенности патогенеза эпилепсии при опухолях головного мозга.....	20
1.2. Методы лучевой диагностики эпилептогенных опухолей	22
1.2.1. Магнитно-резонансная томография при эпилептогенных опухолях	22
1.2.2. Методы безконтрастной (ASL) и контрастной (DSC) перфузии	24
1.2.3. Диффузионно-тензорная МРТ (DTI).....	26
1.2.4. ПЭТ/КТ с ¹¹ С-метионином и ¹⁸ F-ФДГ при опухолях головного мозга ассоциированных с эпилепсией	28
1.3. МР-семиотика эпилептогенных опухолей.....	30
1.4. Современный взгляд на выбор тактики лечения пациентов со структурной основой эпилепсии	34
1.5. Резюме	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Общая характеристика собственного материала	37
2.2. Алгоритм обследования пациентов.....	40
2.3. Клинические и лучевые методы обследования пациентов	41
2.4. Компьютерная томография	43
2.5. Магнитно-резонансная томография	44
2.6. HARNESS протокол.....	45
2.7. ПЭТ-КТ с ¹¹ С-метионином.....	48
2.8. Морфологическое исследование операционного материала.....	48

2.9. Анестезиологическое пособие	49
2.10. Статистический анализ	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПТОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ.....	51
3.1. Результаты комплексного лучевого обследования пациентов с эпилептогенными опухолями головного мозга	51
3.2. Результаты нейрордиологического обследования пациентов с эпилептогенными опухолями головного мозга	53
3.3. МР-семиотика эпилептогенных опухолей.....	58
3.4. Типы строения эпилептогенных опухолей.....	68
3.4.1. Диффузный тип строения.....	68
3.4.2. Кистозно-солидный тип строения.....	69
3.4.3. Узловой тип строения.....	70
3.5. Результаты применения модифицированного протокола.....	71
3.6. Диагностическая эффективность модифицированного протокола в обнаружении неоплазии в субстратах неясной этиологии	75
3.7. Особенности нейрорадиологической картины глионейрональных опухолей.	77
3.8. Клинические примеры	79
3.9. Результаты применения компьютерной томографии.....	89
ГЛАВА 4. МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ ЛУЧЕВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА.....	92
4.1. Показания к применению модифицированного протокола.....	92
4.2. Контрастное усиление	93
4.3. Роль бесконтрастной МР-перфузии (ASL) в идентификации неоплазии в эпилептогенных субстратах неясной этиологии.....	95
4.4. Роль диффузионно-тензорной трактографии (DTI) в идентификации неоплазии в эпилептогенных субстратах неясной этиологии	96
4.5. Роль SWI в идентификации неоплазии в эпилептогенных субстратах неясной этиологии.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101

ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Опухоли головного мозга, поражающие неокортекс, в большинстве случаев являются предиктором эпилептического приступа, который может являться первым, а в определенных случаях и единственным клиническим проявлением опухоли головного мозга (Д. Н. Копачев и соавт., 2022; M. Simon et al., 2019; V. Khalilov et al., 2019). Неотъемлемой частью обследования таких пациентов является магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография (K. Ina Ly et al., 2019; В. С. Халилов и соавт., 2020; F. Rosenow et al., 2020).

Как правило, лучевая диагностика опухолей не представляет особых трудностей, так как они в большинстве случаев обладают специфическими признаками, как накопление контрастного препарата, масс-эффект, перифокальный отек, прогрессивный рост, ремоделирование прилежащей костной пластинки и мягких тканей (В. С. Халилов и соавт., 2021; I. Blumcke et al., 2019; R. J. Slegers, Blumcke et al., 2020; И. Н. Пронин и соавт., 2022). В условиях отсутствия типичных визуализационных характеристик неопластического процесса существует высокий процент диссоциации между лучевыми и патоморфологическими данными (I. Blumcke et al., 2020). Вместе с тем существует отдельная группа эпилептогенных опухолей, диагностика которых лучевыми методами в некоторых случаях является затруднительной, что требует длительного динамического контроля и проведения комплексной, мультимодальной лучевого обследования.

Большие трудности для диагностики представляют эпилептогенные субстраты с неясной этиологией (Y. L. Suh et al., 2015; Satoshi Kodama et al., 2019). Пациенты с длительно текущей эпилепсией, с наличием стабильного структурного очага по данным МРТ и КТ наблюдаются с предполагаемым диагнозом диспластические изменения коры вынуждены находиться на терапии антиэпилептическими препаратами до подтверждения фармакорезистентности (V. Khalilov et al., 2019). Отсутствие типичных критериев опухолевого процесса

головного мозга и стабильность очага на длительной дистанции по данным лучевой диагностики не являются факторами исключения неопластического процесса (М. В. Полянская и соавт., 2018; V. Khalilov et al., 2019). Первым и достоверным дифференциальным критерием диспластического и опухолевого компонента является накопление контрастного препарата в патологическом субстрате, что целесообразно оценить на этапе стандартного МР-исследования. По данным КТ и МР с применением импульсных последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI, SWAN) определяется наличие кальцинатов в субстрате, что для диспластических изменений не свойственно (М. В. Полянская и соавт., 2020). Оценка DSC/ASL МР-перфузии церебрального кровотока позволяет выявлять гипо- и гиперперфузионные субстраты, на основании чего строится дальнейший дифференциальный ряд (А. И. Баталов и соавт., 2021; М. В. Полянская и соавт., 2020).

У опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией, могут отсутствовать типичные признаки объемного образования. В ряде случаев атипичной лучевой картины, прехирургическая диагностика неопластического процесса требует углубленного комплексного обследования, длительного динамического контроля и представляет определенные трудности (В. С. Халилов и соавт., 2021; K. Paudel et al., 2013).

Значимость своевременного выявления таких новообразований возрастает в связи с тем, что, имея доброкачественный характер, они тем не менее являются медленно растущими опухолями I-II Grade и могут в ряде случаев трансформироваться в более злокачественные формы Grade III-IV (В. С. Халилов и соавт., 2021; Д. Н. Копачев и соавт., 2022). Выявление в эпилептогенном субстрате опухолевого компонента на прехирургическом этапе существенно влияет на тактику лечения таких пациентов. Лечение должно включать как эпилептологические, так и онкологические аспекты (Daniel Delev et al., 2021).

Ключевым критерием для определения дальнейшей тактики ведения пациента в таких случаях является обнаружение в структуре субстрата неопластической ткани на этапе прехирургического обследования с применением

комплекса лучевых методов исследования и расширения протоколов с включением специализированных импульсных последовательностей (Bowen Yang et al., 2021; В. С. Халилов и др., 2020; Н. А. Медведева и соавт., 2022).

Степень разработанности темы исследования

В процессе выполнения диссертационной работы автором самостоятельно был выполнен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы по теме научного исследования. Разработан индивидуальный алгоритм и дизайн исследования для группы пациентов с эпилептогенными опухолями, систематизирован материал с формированием базы данных на основе первичной медицинской документации и электронных данных МРТ, КТ, ПЭТ-КТ исследований.

Диссертантом лично проведен анализ данных анамнеза, комплексного лучевого обследования 113 пациентов со структурной эпилепсией, ассоциированной с опухолями головного мозга. Изучены и сопоставлены с лучевой картиной полученные данные патоморфологического исследования всех пациентов.

Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов по данным проведенного исследования, сформулированы выводы, заключение и практические рекомендации.

Цель исследования

Совершенствование лучевой диагностики опухолей головного мозга у пациентов с симптоматической (структурной) эпилепсии.

Задачи исследования

1. Систематизировать и дополнить лучевую семиотику опухолей головного мозга у пациентов с симптоматической (структурной) эпилепсией.
2. Определить взаимосвязь лучевой картины эпилептогенных опухолей головного мозга с возрастной группой.
3. Разработать модифицированный протокол МРТ для диагностики и мониторинга опухолей головного мозга у пациентов со структурной эпилепсией.

4. Определить диагностическую эффективность модифицированного протокола МРТ в алгоритме обследования пациентов с эпилептогенным субстратом неясной этиологии.

Научная новизна

Впервые разработан и внедрен модифицированный протокол МРТ, адаптированный под индивидуальные особенности пациента, изменяемый в режиме реального времени с включением в протокол контрастного усиления, безконтрастной МР-перфузии (ASL), трактографии (DTI) и последовательностей взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN) с целью обнаружения признаков неоплазии в эпилептогенных субстратах неясной этиологии, которые по данным стандартного МРТ протокола не обладают признаками объемного образования, а также с целью дифференциальной диагностики неопластического и диспластического процесса и предположения патоморфологического типа опухоли на прехирургическом этапе.

Впервые реализован комплексный алгоритм лучевой диагностики, включающий стандартную магнитно-резонансную томографию и компьютерную томографию (МРТ, КТ), МРТ с высоким разрешением (МРТ ВР) и протокол HARNES с изовоксельными срезами, ПЭТ/КТ на группе пациентов с симптоматической (структурной) эпилепсией, сопряженной с опухолями головного мозга.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в выборе тактики научного исследования, в определении задач, целей и алгоритма комбинации лучевых методов. Самостоятельно проведены и проанализированы данные КТ и МРТ пациентов с эпилептогенными субстратами в количестве 113 человек. Автором определялись показатели импульсных последовательностей с дальнейшим их системным анализом и формированием критериев дифференциального ряда опухолевых и неопухолевых эпилептогенных субстратов. Самостоятельно проведен анализ лучевой семиотики эпилептогенных опухолей у детей и взрослых из группы включения. Полученные данные систематизированы автором

лично в электронных таблицах и графических редакторах, сформирована база данных пациентов с диагнозом структурная эпилепсия, ассоциированная с опухолью головного мозга. Степень достоверности полученных результатов лучевых исследований эпилептогенных опухолей подтверждена гистологической верификацией в каждом случае. Самостоятельно проведена статистическая обработка с применением современных программ.

Теоретическая и практическая значимость

В мировой практике вопрос тактики лечения и ведения пациента со структурной эпилепсией остается открытым, ввиду отсутствия разработанных эффективных алгоритмов диагностики эпилептогенных субстратов на прехирургическом этапе. Высокое значение имеет гистологическая природа эпилептогенного образования, а именно неопластическая или диспластическая составляющая представляет строму эпилептогенной зоны, либо их сочетание. При диспластических изменениях лечение выстраивается консервативно с применением антиэпилептической терапии, направленной на уменьшение частоты приступов и их выраженности. При таком подходе только после достижения фармакорезистентности пациент будет рассмотрен в качестве кандидата на эпилептическую хирургию. Существенно меняет тактику ведения таких пациентов обнаружение в эпилептогенном субстрате неясной этиологии признаков неоплазии по данным лучевых методов. Отпадает необходимость в достижении фармакологической резистентности, пациенту в плановом порядке с вновь выявленными показаниями проводится эпилептическая хирургия в объеме резекции опухолевого, эпилептогенного субстрата.

Работа представлена в рамках реализации Гранта Президента РФ по поддержке Ведущей научной школы НШ-599.2022.3 «Неинвазивные функциональные технологии лучевой медицины в скрининге, ранней диагностике, мониторинге лечения и контроле реабилитации социально значимых заболеваний (Руководитель Н. С. Серова)».

Методология и методы исследования

В диссертационной работе проведен комплексный анализ лучевых исследований 113 пациентов со структурной эпилепсией обусловленной опухолью головного мозга, сопоставление полученных данных с результатами патоморфологических исследований. Анализ включал в себя: создание дизайна и алгоритма исследования, оценка достоверности выборки лучевых и патоморфологических данных, выбор методов математической и статистической обработки материала и результатов. В ходе выполнения диссертационной работы были использованы новейшие, функциональные импульсные последовательности МРТ. Проведена корреляция полученных данных с актуальными результатами других авторов отечественной и зарубежной литературы по теме эпилептогенные опухоли.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпилептогенные опухоли низкой степени злокачественности, демонстрирующие диффузный тип роста и не имеющие типичных лучевых признаков неоплазии, могут быть не отличимы от диспластических эпилептогенных субстратов и других патологических образований головного мозга по результатам стандартного МРТ исследования.

2. При обнаружении эпилептогенного субстрата неясной этиологии, разработанный модифицированный протокол МРТ с включением безконтрастной перфузии (ASL), трактографии (DTI) и последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN) способствует выявлению неоплазии в структуре эпилептогенного субстрата и сужению дифференциального ряда между опухолью и фокальной кортикальной дисплазией, что существенно влияет на тактику лечения пациента.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Медведевой Натальи Александровны на тему «Лучевая диагностика опухолей головного мозга у пациентов с симптоматической эпилепсией» внедрены в лечебный процесс отделения лучевой диагностики №2

Университетской клинической больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Медведевой Натальи Александровны на тему «Лучевая диагностика опухолей головного мозга у пациентов с симптоматической эпилепсией» внедрены в лечебный процесс ФГБУ «Федерального научно-клинического центра детей и подростков федерального медико-биологического агентства России».

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Медведевой Натальи Александровны на тему «Лучевая диагностика опухолей головного мозга у пациентов с симптоматической эпилепсией» внедрены в учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского при изучении дисциплины «Рентгенология», читаемой студентам, ординаторам, аспирантам по направлению подготовки 3.1.25. Лучевая диагностика.

Автором проведен подробный анализ представленной отечественной и зарубежной литературы по вопросам диагностики и лечения эпилептогенных опухолей, самостоятельно выполнены и проанализированы все лучевые методы исследования, проведено сопоставление полученных результатов, разработан алгоритм лучевого обследования пациентов с симптоматической (структурной) эпилепсией, обусловленной опухолями головного мозга, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Основные положения диссертации **были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018» Доклад. Медведева Н. А. «Опыт применения низкоиндуктивной МР-системы при визуализации пороков развития головного мозга у детей» (21–24 мая 2018 г.).

XV Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021» Доклад. Медведева Н. А. «Радиологическая картина поражения ЦНС при факоматозах у детей» (25–27 мая 2021 г.).

Форум Онлайн-диагностика 3.0. Доклад. Медведева Н. А. «Дифференциальная диагностика паренхиматозных и интравентрикулярных кальцифицированных объемных образований» (1–3 апреля 2021 г.).

Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. Доклад. Медведева Н. А. «Нейроинфекция с вовлечением амигдало-гиппокампаального комплекса» (8–10 ноября 2021 г., г. Москва).

XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022». Доклад. Медведева Н. А., Халилов В. С. «Эпилептогенные опухоли детского возраста» (24–26 мая 2022 г., г. Москва).

VII междисциплинарные «Доброхотовские чтения». Доклад. Медведева Н. А., Халилов В. С., Хижникова В. В. «Атипичные результаты МР-перфузии при диагностике опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией» (14 октября 2022 г., г. Махачкала).

Форум Онлайн-диагностика 3.0. Доклад. Медведева Н. А. «НВЕ (Hypertensive brainstem encephalopathy)» (17–19 декабря 2022 г.).

Нейровизуализация в оценке комбинированной терапии высокодифференцированных глиом. Объединение теории и практики / Н. А. Медведева, В. С. Халилов, Ф. А. Костылев, Б. Р. Бакаева // Материалы IX Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. МР-визуализация двойной патологии при симптоматической фокальной эпилепсии, ассоциированной с опухолями височной доли. Стр.172–175.

Дифференциальная диагностика паренхиматозных и интравентрикулярных кальцифицированных объемных образований / Н. А. Медведева, В. С. Халилов, Ф. А. Костылев, Б. Р. Бакаева // XV Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2021». Стр. 9–10.

МР – визуализация двойной патологии при симптоматической фокальной эпилепсии, ассоциированной с опухолями височной доли / В. С. Халилов,

Н. А. Медведева, А. Н. Кисляков, А. А. Холин, Б. Р. Бакаева // Материалы конгресса российской ассоциации радиологов «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» 12–13 февраля 2021 г. Стр. 322–323.

Визуализация структурных эпилептогенных поражений головного мозга на аппарате МРТ с напряжением магнитного поля 0,4 Т / В. С. Халилов, А. А. Холин, Н. А. Медведева, И. В. Рассказчикова // Материалы конгресса российской ассоциации радиологов. Стр. 323–325.

Случай диссоциации характерной патогномичной лучевой картины туберозного склероза с результатами генетического исследования / Н. А. Медведева, В. С. Халилов, В. В. Хижникова // Материалы конгресса российского общества рентгенологов и радиологов. Стр. 139.

Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических миопатий у детей / Н. А. Медведева, В. С. Халилов, С. Р. Радионовская, В. В. Хижникова, Ф. А. Костылев, Б. Р. Бакаева // Материалы конгресса российского общества рентгенологов и радиологов. 8–10 ноября 2022 г. Стр. 137.

Аномалии развития головного мозга у монозиготной двойни / Н. А. Медведева, В. С. Халилов, В. В. Хижникова, Ф. А. Костылев, Б. Р. Бакаева // Материалы конгресса российского общества рентгенологов и радиологов. 8–10 ноября 2022 г. Стр. 140.

Апробация диссертации состоялась 28.02.2023 года (Протокол №9) на заседании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По теме, методам научного исследования (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, ПЭТ-КТ), а также предложенным научным положениям представленная научно-исследовательская работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 17 работ, в том числе 9 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 7 научных статей – в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 научная статья – в иных изданиях; 7 публикаций – в сборниках материалов Международных и Всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 142 источника, из них 33 отечественных и 108 иностранных. Диссертация включает в себя 42 рисунка, 25 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное состояние вопроса фокальной эпилепсии при опухолях головного мозга

1.1.1. Данные об эпидемиологии, этиологии и патогенезе симптоматической эпилепсии при опухолях головного мозга

Эпилепсия – это хроническое, неинфекционное заболевание нервной системы, характеризующееся повторными приступами без предшествующей провокации, с нарушением двигательной, когнитивной, чувствительной и вегетативной функций организма. Согласно определению ИЛАЕ (2014) [91], «эпилепсия – заболевание головного мозга, соответствующее любому из следующих состояний:

1. Не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 часов.

2. Один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных приступов, соответствующая общему риску рецидива (равному или более 60 %) после двух неспровоцированных эпилептических приступов в последующие 10 лет.

3. Диагноз эпилептического синдрома».

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире, которому подвержены все возрастные группы населения [1, 7, 121]. На настоящий момент эпилепсией страдают около 50 млн человек, или 0,5–1 % населения земного шара. По данным ВОЗ за 2001 г., ежегодно в мире регистрируется около 2,5 млн случаев эпилепсии [74]. Наряду с высокой медицинской важностью, эпилепсия является одним из социально-значимых заболеваний по данным ВОЗ [94]. В ряде случаев социальная адаптация пациентов с эпилепсией играет более существенную роль, чем клинические

проявления болезни. Высокая стигматизация эпилепсии и дискриминация в обществе этих пациентов обуславливает психологические расстройства личности, с тревожно-депрессивными эпизодами, нарушением социализации, реализации трудовой карьеры и создания семейных отношений [33, 97]. В наши дни в таких странах как Китай и Индия причиной запрета для вступления в брак или вовсе его аннулирования может стать наличие эпилепсии [80].

Спектр этиологических факторов развития эпилепсии у детей и взрослых достаточно велик. Одной из причин структурной (ранее симптоматической) эпилепсии являются опухоли головного мозга. По данным крупнейшего исследования на сегодняшний день (Blumcke и соавт., 2017) проанализировано 9 523 случая гистологического материала резецированной ткани головного мозга у пациентов с эпилепсией. В отчет были включены данные 36 медицинских центров из 12 европейских стран за период 25 лет (1990–2014 гг.). Превалирующим гистопатологическим диагнозом у взрослых был гиппокампальный склероз – 44,5 %, а у детей – фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) – 39,3 %. В обеих группах пациентов вторым поражением по распространённости зафиксированы эпилептогенные опухоли [88].

Практически каждая опухоль головного мозга, повреждавшая кортикальный слой может являться причиной эпилептического приступа. Впервые подобное развитие клинической симптоматики было опубликовано Хьюлингом Джексоном в 1882 году [81]. По данным Bondy ML et all, заболеваемость первичными злокачественными опухолями головного мозга исчисляется 3,7 случая на 100 000 населения для мужчин и 2,6 случая на 100 000 для женщин [45]. В развитых странах аналогичные показатели выше (мужчины 5,8 и женщины 4,1 на 100 000). Смертность от первичных злокачественных опухолей головного мозга составляет приблизительно 2,8 для мужчин и 2,0 для женщин на 100 000 во всем мире. Более чем в 50 % случаев одним из дебютных клинических проявлений первичных и вторичных опухолей головного мозга выступает эпилептический приступ [122]. Неопластический субстрат головного мозга диагностируются до 0,5 % случаев у детей, и до 10–15 % во взрослой группе

пациентов с эпилепсией [73]. Наиболее частой причиной симптоматической эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга, являются нейронально-глиальные опухоли и глиомы низкой степени злокачественности в процентном соотношении 95 % и 75 % соответственно [99]. Развитие эпилептических приступов приводит к значительному снижению качества жизни, когнитивным и психологическим нарушениям, травмам, социальной дезадаптации [72, 104].

1.1.2. Этиологические факторы риска развития эпилепсии при опухолях головного мозга

Дебютным клиническим проявлением более чем в 50 % случаев при опухолях головного мозга регистрируется эпилептический приступ [122]. У взрослой категории пациентов с эпилепсией опухоли головного мозга обнаруживаются в 10–15 % случаев, в детской популяции менее чем в 0,5 % случаев [73].

По данным J. Kennedy частота развития эпилепсии зависит в том числе от гистологического типа опухоли, и составляет более 95 % случаев при нейронально-глиальных опухолях, тогда как при глиомах низкой степени злокачественности эпилепсия регистрируется более чем в 75 % случаев [99].

В работе М. Ю. Прокудина с соавторами представлены результаты 225 (88,6 %) пациентов с глиальными опухолями головного мозга, и 29 (11,4 %) с метастатическими. По данным авторов к факторам риска развития эпилепсии при опухолях головного мозга относится возраст менее 57 лет, гистологическое строение опухоли, локализация, степень злокачественности, площадь вовлечение кортикальной пластины головного мозга и наличие смещения срединных структур. Эпилептические приступы отмечены в 51,11 % у пациентов с глиальными опухолями, и в 24,14 % случаев при метастатических опухолях головного мозга. К наиболее эпилептогенным гистологическим типам относятся

диффузные астроцитомы, анапластические астроцитомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы. При степени злокачественности Grade I–III эпилепсия развивалась чаще, чем при Grade IV. По локализации и распространенности опухоли височной доли и вовлечение коры головного мозга оказались более эпилептогенными. К факторам снижающих риск развития эпилепсии отнесены: возраст пациентов старше 57 лет, субкортикальная или субтенториальная локализация, гистологический тип глиобластомы и метастатических опухолей, вовлечение в процесс затылочной доли и проводящих путей (комиссур), распространение на оба полушария головного мозга [10]. Данные обобщены в Таблицах 1.1 и 1.2.

Таблица 1.1 – Частота развития эпилептических приступов у больных различных возрастных групп [10]

Возрастная группа	Наличие эпилептических приступов	Отсутствие эпилептических приступов	Всего	OR (95 % доверительный интервал)
18–32 года	50,91 % ($n = 28$)	49,09 % ($n = 27$)	55	2,32 (1,15–4,72)
33–57 лет	58,47 % ($n = 69$)	41,53 % ($n = 49$)	118	3,15 (1,74–5,73)
Старше 57 лет	30,86 % ($n = 25$)	69,14 % ($n = 56$)	81	

Примечание – значение $p < 0,001$

Таблица 1.2 – Частота встречаемости эпилептических приступов в зависимости от локализации опухоли в ЦНС [10]

Локализация опухоли	Наличие эпилептических приступов		Достоверность различий
	вовлечена область	не вовлечена область	
Лобная доля ($n = 121$)	50,41 % (61/121)	45,86 % (61/133)	$p > 0,05$
Височная доля ($n = 111$)	54,95 % (61/111)	42,66 % (61/143)	$p = 0,07$
Теменная доля ($n = 78$)	43,59 % (34/78)	50,00 % (88/176)	$p > 0,05$
Затылочная доля ($n = 29$)	20,69 % (6/29)	51,56 % (116/225)	$p < 0,01$
Парацентральная долька ($n = 22$)	59,09 % (13/22)	46,98 % (109/232)	$p > 0,05$
Проводящие пути ($n = 37$)	18,92 % (7/37)	53,00 % (115/217)	$p < 0,001$
Субтенториальная локализация ($n = 14$)	0 % (0/14)	50,83 % (122/240)	$p < 0,001$

Известно, что к наиболее эпилептогенным опухолям относятся нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли: дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли, ганглиоглиомы, ганглиоцитомы. В работе M. Kerkhof и C. Vecht было отмечено развитие эпилепсии при дисэмбриобластических нейроэпителиальных опухолях в 80–100 % случаев, при глиомах низкой степени злокачественности – 65–85 %, при глиомах высокой степени злокачественности (глиобластомах) – 30–60 % [100].

К. Chaichana и соавт. отметили снижение риска развития эпилепсии в 3 раза при размере опухолевого образования более 3 см (> 3). Полученные данные коррелируют с итогами работ Xing Su и соавт. и С. Huang и соавт. [78, 105, 125].

В исследовании X. Zhang в группе из 153 пациентов с опухолями головного мозга и развившейся эпилепсией тип приступа в большей степени был связан с долевой локализацией, чем с интра- и экстракраниальным ростом или гистологической принадлежностью. Кроме того, большинство опухолей, ассоциированных с эпилепсией, являлись глиомами низкой степени злокачественности [52].

У пациентов с метастатическим поражением головного мозга случаи эпилепсия развивается от 20 % до 35 % случаев [46, 48, 111, 127, 48]. Обобщённые данные вероятности развития эпилепсии при различных опухолях приведены в Таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Вероятность эпилепсии при опухолях головного мозга различных гистологических характеристик.

Опухоль	Частота эпилепсии	Ссылки
1	2	3
ДНЭО (дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль)	100 %	[Herman S.T., 2002], [Morrell F., 1999], [Van Breemen M.S. et al., 2007], [Slegers R.J., Blumcke I., 2020]
Ганглиоглиома	80–90 %	[Herman S.T. 2002], [Villemure J.G., 2006], [Slegers R.J., Blumcke I., 2020]

Продолжение Таблицы 1.3

1	2	3
Низкодифференцированная астроцитома	75 %	[Villemure J.G., de Tribolet N., 1996] [Slegers R.J., Blumcke I., 2020]
Менингиома	22–60 %	[Herman S.T., 2002], [Villemure J.G., 1996]
Глиобластома	29–49 %	[Herman S.T., 2002], [Cascino G.D., 1990]
Метастатические раковые опухоли	20–35 %	[Herman S.T. 2002], [Villemure J.G., 1996]
Лептоменингеальные опухоли	10–15 %	[Riva M., 2005], [Hildebrand J., 2004]
Первичная лимфома ЦНС	10 %	[Riva M., 2005]

1.1.3. Особенности патогенеза эпилепсии при опухолях головного мозга

Глиомы занимают ведущую позицию по частоте встречаемости первичных опухолей головного мозга, и более чем в 50 % случаев одним из клинических проявлений является эпилептический приступ, а в некоторых случаях и единственным. Частота эпилепсии варианта от 60 % до 100 %, от 50 % до 60 % и от 25 % до 50 % при глиомах II, III и IV степени злокачественности соответственно [46]. В настоящее время существует несколько теорий эпилептогенеза при опухолях головного мозга и патогенетический механизм эпилептических приступов при опухолях головного мозга должен рассматриваться как полифакторный, состоящий из гистологического типа опухоли, долевой локализации, вовлеченности в опухолевый процесс кортикальной пластинки, наличия генетических мутаций и др. [46]. Условно эти механизмы можно разделить на две группы: обусловленные прямым повреждающим воздействием опухоли – опухолецентрическое воздействие, и обусловленные дисбалансом внеклеточной среды, вызывающим гипервозбудимость коры – эпилептоцентрическое воздействие.

Большинство публикаций посвящено двум основным теориям – эпилептоцентрической и опухолюцентрической. В эпилептоцентрической гипотезе ведущим фактором возникновения эпилептического приступа считается формирующаяся локальная гипервозбудимость в перитуморальной коре. По итогам патоморфологических и нейробиохимических исследований показано увеличение продукции глутамата в опухоли по мере нарастания анаплазии. Формирование электрофизиологической среды, в процессе неопластического роста опосредовано повреждением ионотропных рецепторов глутамата, что в итоге выступает нейробиологической основой эпилепсии [14, 85].

Локальную возбудимость усугубляют колебания водородного показателя (рН) и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [59]. По эпилептоцентрическому механизму чаще развивается эпилептогенез при глиомах низкой степени злокачественности сопряженным с глиозными и хроническими воспалительными изменениями, обусловленными их медленным ростом.

Согласно опухолюцентрической теории прогредиентный рост опухоли, механически повреждая прилежащую паренхиму, приводит к возникновению эпилепсии. Локальная церебральная гипоперфузия опосредована отеком и масс-эффектом с дальнейшей микротравматизацией, ишемией и некрозом тканей с трансформацией в хроническое воспаление. Описанный механизм формирования эпилептогенеза по опухолюцентрическому механизму наиболее свойственен глиомам высокой степени злокачественности, для которых характерен быстрый рост с выраженной локальной дезорганизацией тканей.

Исходя из теорий эпилептогенеза при опухолях головного мозга эпилептоцентрический и опухолюцентрический механизмы существенно влияют на прогностические факторы опухолевого процесса, на характер течения эпилепсии, и как следствие на тактику хирургического лечения [15, 26, 71, 75, 90, 95, 106, 126, 133].

По мнению многих авторов, понимание взаимосвязанных с глиомой неопластических и эпилептогенных процессов имеет решающее значение для разработки комбинированных стратегий ведения пациента, где хирургическое

лечение глиом должно сочетать удаление перитуморальной коры и максимальную сохранность функциональной зоны пораженной опухолью [47, 58, 118, 119].

Ведущий патогенетический механизм формирования эпилепсии при эпилептогенных опухолях целесообразно рассматривать только в комплексе анамнестических данных, феноменологии приступов, степени злокачественности, предполагаемой по данным лучевых методов (МРТ, КТ, ПЭТ-КТ) и корреляции анализа расширенного электрофизиологического исследования с данными лучевых методов, сочетание которых позволяет пространственно обозначить эпилептогенную зону [13, 24, 49]. Следует отметить, что эпилептогенез в отношении «двойной» патологии изучен недостаточно [26].

1.2. Методы лучевой диагностики эпилептогенных опухолей

1.2.1. Магнитно-резонансная томография при эпилептогенных опухолях

По данным Европейской ассоциации нейроонкологов (EANO) и рабочей нейроонкологической группы (RANO) золотым стандартом диагностики опухолей головного мозга среди лучевых методов на этапе до и после хирургического, а также наблюдения и динамического контроля остается на сегодняшний день МРТ [11]. Комбинация методов МРТ с позитронно-эмиссионной томографией позволяют оценить деструктивные изменения церебральной паренхимы, дать оценку сосудистым, функциональным и метаболическим особенностям различных опухолей головного мозга [11, 38, 110, 112, 114].

Для избежания ложных результатов нейровизуализации на этапах первичной диагностики опухолей и оценке лечения важна стандартизация протоколов сканирования с равной возможностью применения для томографов с напряженностью магнитного поля 1,5 Т и 3,0 Т [37,57].

Стандартные рекомендации МРТ-протокола для диагностики опухолей головного мозга включают аксиальные T1 ВИ и T2 ВИ, T2-FLAIR, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и ADC. Показано, что включение в стандартный протокол импульсных последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости SWI, SWAN (в зависимости от производителя томографа) в 3–6 раз превосходят по чувствительности T2*ВИ в обнаружении кальцинатов и минимальных кровоизлияний. Важным является факт, что обследования, проведенные с применением последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости, в дальнейшем не требуют проведения дополнительных КТ-исследований, что существенно повышает ценность метода в рамках рутинного МР-протокола за счет снижения лучевой нагрузки на пациента [4, 61, 87, 134].

В обязательном порядке после проведения нативного протокола при опухолях головного мозга показано проведение постконтрастных серий в трех взаимно перпендикулярных плоскостях в T1 режиме спиновое эхо, где толщина среза не должна превышать 5 мм. В настоящее время к стандартизированным исследованиям МРТ головного мозга относится исследование, проведенное на томографе с напряженностью магнитного поля не менее 1,5 Тл. Оптимальный, современный протокол представлен в Таблице 1.4 [27, 57].

Стандартное исследование головного мозга при опухолях может быть расширено на основании показаний и клинических данных. Применяются 3D режимы градиентного эхо, контрастная динамическая перфузия DSC T2* (dynamic susceptibility contrast), безконтрастная перфузия ASL (arterial spin labelling, маркирование артериальных спинов), DSC T2* (dynamic susceptibility contrast, динамическая МРТ по контрастной восприимчивости), МР-спектроскопия, диффузионно-тензорная МРТ и трактография. Дополнительные последовательности существенно повышают информативность исследования в градации степени злокачественности, истинной распространенности опухолевой ткани, неоваскуляризации, наличия некротических зон и кровоизлияний, что оказывает прямое влияние на тактику ведения и лечения пациента [83, 102, 112].

Таблица 1.4 – Стандартный протокол исследований опухолей мозга (магнитно-резонансный томограф 1,5 Тл) [27]

Последовательность	Параметр	Длительность, мин
Аксиальные T2 FSE (TSE)	Толщина среза ≤ 5 мм TR 3000–5000 мс, TE ≥ 80 мс	2–3,5
Аксиальные T1 FSE (TSE)	Толщина среза ≤ 5 мм TR 400–650 мс, TE 10–20 мс	2,5–3
3D T1 (SPGR, SPGR-BRAVO, IR-GRE, 3D Fast FE и т.д.)	В зависимости от рекомендаций производителя, TR 8–10 мс, TE – 3–5 мс	3,5
Аксиальные T2 FLAIR FSE (TSE)	Толщина среза ≤ 5 мм TR 8000–12000 мс	3–3,5
Аксиальные DWI (EPI)	TE 95–130 мс, TI 2200–2850 мс Толщина среза – 5 мм	1
Аксиальные, сагиттальные, коронарные T1 FSE (TSE) постконтрастные	b-value – 500, 1000 Толщина среза ≤ 5 мм	8–10 (в трех проекциях)
+3D T1 (SPGR, SPGR-BRAVO, IR-GRE, 3D Fast FE)	В зависимости от рекомендаций производителя. Толщина среза – 1 мм, сагиттальные, коронарные реформаты	3,5

1.2.2. Методы безконтрастной (ASL) и контрастной (DSC) перфузии

На сегодняшний день методика T2*-MP-перфузии (динамическое изменение магнитной восприимчивости – DSC) признана «золотым стандартом» позволяющая измерять показатели скорости (CBF) и объема (CBV) мозгового кровотока в опухолевой ткани [54, 82, 83]. Основным недостатком метода является обязательное применение контрастного препарата с его внутривенным введением, что делает невозможным ее применение у пациентов с почечной недостаточностью или аллергической реакцией на гадолиний [43, 123].

Существенным преимуществом в этом плане обладает неинвазивная методика маркирования артериальных спинов (arterial spin labeling – ASL) где для получения карт объемного мозгового кровотока (CBF) не требуется введения

контрастного агента. Избегая рисков осложнения, ASL-перфузию целесообразно применять не только на этапе первичной диагностики опухолей головного мозга, но и в оценке остаточного фрагмента и рецидива опухолевой ткани в постоперационных наблюдениях, в оценке эффекта лучевой терапии у всех групп пациентов [41].

Метод бесконтрастной МР перфузии (ASL) был разработан более 25 лет назад [35, 107, 140], но его применение в клинической эпилептологии и нейрорадиологии достаточно новое и мало изученное направление [139]. Многими авторами в своих трудах была отмечена прямая корреляция показателей скорости (CBF) и объема (CBV) мозгового кровотока со степенью злокачественности глиальных опухолей [51, 55, 60, 86, 101, 138]. В работе Th. Lindnera et al. продемонстрирована эффективность интраоперационного применения МРТ с ASL-перфузией в оценке гемодинамических показателей (CBF) остаточной неопластической ткани с возможностью последующей резекцией [18, 96].

По данным современной литературы исследования по оценке перфузионных характеристик опухолей головного мозга базируются на глиальных опухолях у взрослых пациентов, и лишь малая часть работ затрагивает анализ скорости и объема опухолевого кровотока в нейронально-глиальных опухолях, которые занимают ведущую роль развития эпилепсии у детей и у лиц молодого возраста с опухолями головного мозга. По данным K. W. Yeom et al. у пяти из шести ганглиogliом зарегистрирован повышенный кровоток по сравнению с серым веществом несмотря на то, что ганглиogliомы относятся к опухолям I грейда по классификации опухолей ЦНС ВОЗ [42]. Противоположные значения перфузии были отмечены у ганглиogliомы и дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли (ДНЕО) в публикации о применении МР-перфузии в эпилептогенных очагах у детей с фокальной эпилепсией [2, 23]. По данным мировой литературы ДНЕО демонстрирует гипоперфузионные значения, что позволяет предположить, что именно ганглиogliомы чаще демонстрируют повышение перфузионных характеристик [23, 42]. В статье, посвященной

полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности молодого возраста (PLNTY), включенной в классификацию ВОЗ в 2021 году, обнаружен участок гиперперфузии в строме образования по данным DSC, однако при патоморфологическом исследовании данных за сосудистую опухолевую строму не выявлено [120].

Безусловно, на настоящий момент анализ закономерностей перфузионных характеристик нейронально-глиальных опухолей не представляется возможным, ввиду отсутствия статистически достоверных данных. Вместе с тем, исходя из результатов немногочисленных современных публикаций можно сделать вывод, что перфузионные значения в опухолях головного мозга низкой степени злокачественности зависят не только от плотности и площади неоваскуляризации, а возможно и от сочетания диспластической и неопластической ткани в строме опухоли [23].

1.2.3. Диффузионно-тензорная МРТ (DTI)

Диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ, DTI), или МР-трактография дает возможность оценить связь и целостность проводящих путей головного мозга. Метод основан на броуновском движении молекул воды и их диффузии вдоль миелиновой оболочки нервных волокон. Любые тканевые барьеры создавая помехи, способны изменять вектор направления молекул воды [40, 65]. Зависимость диффузионной способности молекул воды от направления называют анизотропией диффузии [9, 93]. Диффузионно-тензорная визуализация (DTI) и фракционная анизотропия (FA) используются для определения границ вовлечения перитуморального белого вещества и планирования максимально безопасной резекции опухоли. Определение на дооперационном этапе пространственного взаимоположения опухолевой ткани, функциональных зон и проводящих путей головного мозга по данным трактографии (DTI) способствует оптимизации хирургического вмешательства, прогнозирует ее радикальность и степень

вероятного неврологического дефицита [66, 113]. Наиболее важное значение МР-трактографии обусловлено возможностью предоперационной оценки локализации кортико-спинального тракта (КСТ) и опухоли головного мозга относительно друг друга, так как интраоперационное пересечение КСТ может иметь инвалидизирующие последствия, которых можно избежать применяя МР-трактографию в планировании хода операции [12, 21, 62, 89]. На основании данных МР-трактографии тактика хирургического вмешательства может быть изменена и соответственно снижен послеоперационный неврологического дефицит [66].

Выделяют четыре основных эффекта воздействия опухоли на проводящие пути головного мозга: дислокация, инфильтрация, деструкция, отек [63]. По данным А. I. Holodny et al. основным типом поражения проводящих путей при глиальных опухолях головного мозга, как низкой так высокой степенью злокачественности, является инфильтрация трактов, тогда как отечность, и оттеснение волокон наблюдается в меньшинстве (Таблица 1.5) [76, 89]. Наименьшее среднее значение фракционной анизотропии отмечалось при деструкции трактов, тогда как более высокие показатели фиксировались при отеке и смещении проводящих путей, что коррелирует с уровнем структурного поражения трактов [76].

Таблица 1.5 – Взаимосвязь между степенью злокачественности опухоли и типом поражения белого вещества [76]

Вид опухоли	Классификация	Значения
Опухоли низкой степени злокачественности	Смещение	7 (30,5 %)
	Инфильтрация	15 (65,2 %)
	Деструкция	1 (4,3 %)
	Отек	0 (0,0 %)
Опухоли высокой степени злокачественности	Отек	9 (12,2 %)
	Нарушение	14 (19 %)
	Деструкция	36 (48,6 %)
	Смещение	15 (20,2 %)

Основываясь на анализе степени поражения прилегающих проводящих путей к опухолевой ткани МР-трактография способна в комплексном подходе дать предположительную дифференциацию между нейронально-глиальным и глиальным гистотипом опухоли. На основании рутинного протокола дифференциальный диагноз нейронально-глиальных опухолей, таких как ДНЕО и ганглиоглиома часто представляют сложность, особенно при локализации в височных долях. Вместе с тем по данным Пуэдель и др. смещение волокон при сохранности их целостности более характерно для ДНЕО и других нейрональноглиальных опухолей, чем для глиом низкой степени злокачественности [69].

1.2.4. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином и ^{18}F -ФДГ при опухолях головного мозга ассоциированных с эпилепсией

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) широко применяется для первичной диагностики глиальных опухолей головного мозга, а также на постоперационных этапах для оценки комбинированного лечения в составе ПХТ и лучевой терапии (ЛТ). Изначально широкое применение получил радиофармацевтический препарат (РФП) фтордезоксиглюкозы (ФДГ), меченной изотопом фтора-18 (^{18}F). Учитывая, что поглощение препарата на основе глюкозы в глиальных опухолях головного мозга может показывать значения даже ниже, чем в нормальной церебральной паренхиме, применение ^{18}F -ФДГ не получило своего развития в диагностике глиом [20, 34].

В исследованиях T. Singhal и C. Zhao et al. показаны преимущества ^{11}C -метионина по отношению к ^{18}F -ФДГ в оценке степени дифференцировки глиальных опухолей и их истинного распространения, что очень важно для планирования хирургического лечения и лучевой терапии [130,142]. Однако в отношении дифференциальной диагностики неясных эпилептогенных субстратов сочетание этих двух РФП (^{11}C -метионином и ^{18}F -ФДГ) может быть полезным.

По данным G. Halas и соавт. у 53 пациентов с гистологическим диагнозом ФКД, которые были МР-позитивными на этапе дооперационной диагностики, был выявлен гипометаболизм по ПЭТ/КТ с ФДГ [56]. В работе S. Rheims и соавт. при ретроспективном анализе 77 пациентов с структурной эпилепсией, обусловленной опухолями головного мозга, патоморфологически было выявлено 21 ДНЕО (40 %), 10 ганглиоглиом (19 %), 19 глиом I – II грейда (37 %) и 2 глиомы высокой степени злокачественности (4 %). Глиальные опухоли и ганглиоглиомы демонстрировали существенно более высокие показатели метаболизма метионина, чем ДНЕО, в которых фиксировали нормальные значения поглощения данного РФП. Авторы пришли к выводу, что нормальные значения метаболизма по данным ПЭТ/КТ с C11-метионином характерны для ДНЕО, и с 90% специфичностью и 89% чувствительностью исключают другие эпилептогенные опухоли в том числе низкой степени злокачественности [36].

Результаты J. H. Phi совпадают с выводами вышеуказанных авторов. Анализ индекса поглощения (ИП) ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ с ^{11}C -метионином выявили достоверную разницу между ФКД и нейронально-глиальными и глиальными опухолями. Однако дифференцировать ФКД от нейронально-глиальных и глиальных опухолей было возможно только по данным ПЭТ с ^{11}C -метионином. Средний ИН ^{18}F -ФДГ ПЭТ показал значения $0,502 \pm 0,119$ для ФКД, для ДНЕО $0,631 \pm 0,107$ и $0,620 \pm 0,196$ для ганглиоглиом, не выявив тем самым достоверных различий. Тогда как ИН ПЭТ с ^{11}C -метионином составил $1,078 \pm 0,182$ для ФКД, $1,564 \pm 0,368$ для ДНЕО и $2,114 \pm 0,723$ для ганглиоглиом, продемонстрировав статистически значимые различия между ФКД и нейронально-глиальными опухолями. Индекс накопления ^{11}C -метиониновой ПЭТ при ДНЕО оказался между числовыми значениями индексов ФКД и ганглиоглиомы, что так же может отражать гипотезу о патоморфологии ДНЕО, в которой рассматривается промежуточное строение этой опухоли между диспластическими изменениями кортикальной пластины и истинными опухолевыми образованиями головного мозга [77].

1.3. МР-семиотика эпилептогенных опухолей

По данным рутинного МР-протокола предположить первичную опухоль глиального ряда обычно не представляет сложности. Наличие масс-эффекта, перифокального отека, роста объемного образования в динамике, накопление контрастного препарата в различной степени, как правило, являются типичными проявлениями опухолей головного мозга. Наибольшую трудность на этапе первичной диагностики представляют нейрональные и смешанные глионейрональные опухоли, объединенные аббревиатурой LEAT – Long term Epilepsy Associated Tumors. Опухоли группы LEAT являются причиной структурной эпилепсии в 30 % случаях у детей и молодых взрослых [30, 117, 135].

К нейрональной и нейрональноглиальной группе относят ганглиоцитому, мультинодулярную, вакуолизирующую нейрональную опухоль (МВНО), диспластическую мозжечковую ганглиоцитому (болезнь Лермитта-Дюкло), центральную нейроцитому, липоневроцитому мозжечка. К смешанным глионейрональным опухолям относят ганглиоглиому, десмопластическую инфантильную ганглиоглиому / десмопластическую инфантильную астроцитому (ДИГ / ДИА), дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль (ДНЕО), диффузную глионейрональную опухоль с олигодендроглиомоподобными признаками и ядерными кластерами (ДГОЯК), папиллярную глионейрональную опухоль (ПГНО), розеткообразующую глионейрональную опухоль (РГНО), миксоидную глионейрональную опухоль (МГНО) и диффузную лептоменингеальную глионейрональную опухоль (ДЛГНО). В Таблице 1.6 отображены основные характеристики нейрональных и глионейрональных опухолей по данным магнитно-резонансной томографии на сегодняшний день [39, 92, 98, 103, 116].

Таблица 1.6 – МР-семиотика нейрональных и глионейрональных опухолей на сегодняшний день по данным литературы

Опухоль	T1	T2	FLAIR	Контрастное усиление	DWI	Перфузия	SWI	Специфичный паттерн
Ганглиоцитома	Гипоинтенсивность	Гиперинтенсивные; за исключением кистозных участков, гипоинтенсивные	Отек минимальный или отсутствует	Обычно присутствует	Нет	–	–	–
МВНО	Гипоинтенсивные узелки	Гиперинтенсивные узелки	Гиперинтенсивные узелки; минимальный отек или его отсутствие	Нет	Нет	Умеренное снижение перфузии по сравнению с окружающей паренхимой	–	Четко очерченные узелки
Диспластическая мозжечковая ганглиоцитома	Гипоинтенсивность	Гиперинтенсивный “тигрово-полосатый” или “тигроидный” внешний вид	Гиперинтенсивная опухоль; отсутствие окружающего отека	Нет до минимального	Нет	Умеренное увеличение перфузии	–	Появление “тигровой полосы” соответствует расширению фолли мозжечка; обычно это односторонние опухоли
Центральная нейроцитома	Изоинтенсивность	Гиперинтенсивный внешний вид “мыльного пузыря”	Гиперинтенсивный солидный компонент, гипоинтенсивный кистозный компонент; отек отсутствует	Присутствует в твердом компоненте	Частое ограничение диффузии в твердом компоненте	Умеренное увеличение перфузии	–	Обычно обнаруживаются прикрепленными к прозрачной перегородке, часто встречаются кальцификации; могут вызывать обструктивную гидроцефалию
Липоневроцитома мозжечка	Гипоинтенсивность	Гиперинтенсивность	Гиперинтенсивное поражение; обычно окружающий отек отсутствует	Гетерогенные	Частое	–	–	Могут быть внутрижелудочковыми

Продолжение Таблицы 1.6

Опухоль	T1	T2	FLAIR	Контрастное усиление	DWI	Перфузия	SWI	Специфичный паттерн
Ганглио глиома	Гипо- или изо-интенсивные	Гиперинтенсивность	Минимальный отек при опухолях низкой степени злокачественности; значительный отек при анапластическом варианте ВОЗ 3	Узелок на стене увеличивается, когда он присутствует; нерегулярное или гетерогенное усиление с твердыми массами	Не характерно, даже с анапластическим вариантом	Умеренное увеличение перфузии, особенно анапластический вариант	–	Кальцификация наблюдается примерно в 50% случаев; присутствует в виде твердой массы или узелка с кистой, они могут проникать в тракты белого вещества
ДИГ/ДИА	Изоинтенсивный твердый компонент; гипоинтенсивный кистозный компонент	Гетерогенный твердый компонент; гипоинтенсивный кистозный компонент	Легкий отек	Твердая часть сильно усиливает, особенно в диаметре	–	–	–	Часто поражает поверхностную кору и лептоменинги, которые, по-видимому, прикреплены к твердой мозговой оболочке
ДНЕО	Гипоинтенсивность	Гиперинтенсивность	Гиперинтенсивный твердый компонент; гипоинтенсивный кистозный компонент; отсутствие отека	Нечасто; может быть узловатым или гетерогенным	–	Незначительное снижение по сравнению с окружающей паренхимой	–	Четко очерченное поражение с кистозными областями; может быть виден “кольцевой знак”; смещает участки белого вещества
ДГОЯК	Гипоинтенсивность	Гиперинтенсивность	Гиперинтенсивность; отсутствие отеков	Минимальное или полное отсутствие улучшения	–	–	–	Кальцификация возможна

Продолжение Таблицы 1.6

Опухоль	T1	T2	FLAIR	Контрастное усиление	DWI	Перфузия	SWI	Специфичный паттерн
ПГНО	Гипо- или изоинтенсивный твердый компонент; гипоинтенсивный кистозный компонент	Сверхинтенсивный твердый компонент	Сверхинтенсивный твердый компонент	Интенсивное усиление в солидной части; возможное кольцевое усиление вокруг кист	–	–	Кровоизлияние наблюдается у 10%	Обычно смешанный твердый и кистозный; часто присутствует кальцификация; заметная перегородка в кисте является отличительной чертой
РГНО	Гипоинтенсивные солидные и кистозные компоненты	Гиперинтенсивность	Отек отсутствует	Переменная величина периферического гетерогенного усиления	–	–	Случайные кровоизлияния	Повышенный пик холина и пониженный пик N-ацетил-аспартата (NAA) видны на MRS; они могут быть полностью твердыми, кистозными или смешанными
МГНО	Гипоинтенсивность	Гиперинтенсивность	Гиперинтенсивность; Отсутствие отека	Нет	–	–	Возможны кровоизлияния	Обычно обнаруживаются в прозрачной перегородке, могут вызывать обструктивную гидроцефалию; могут распространяться в желудочковую систему
ДЛГНО	–	Гиперинтенсивность	–	Диффузное лептоменингеальное усиление	–	–	–	Преимущественно вокруг базальных цистерн, распространяется по всей ЦНС, может вызывать обструктивную гидроцефалию; обычно присутствуют субпиальные поражения

Среди нейрональных и глионейрональных, эпилептогенных опухолей наиболее часто встречаются ДНЕО и ганглиоглиомы. Эпилептогенность ДНЕО по литературным данным достигает 100 %, является доброкачественной опухолью с благоприятным онкологическим прогнозом. Вместе с тем у ганглиоглиом за счет наличия агрессивного астроглиального компонента чаще может отмечаться продолженный рост и малигнизация [53, 109, 108]. По данным МРТ, ганглиоглиомы могут проявлять широкий спектр свойств, характерных как для высокодифференцированных опухолей, так и для анапластических вариантов [31].

1.4. Современный взгляд на выбор тактики лечения пациентов со структурной основой эпилепсии

Доброкачественные глионейрональные опухоли имеют низкий индекс пролиферативной активности, медленный рост и высокую частоту возникновения эпилепсии. Основной задачей хирургического лечения таких опухолей является избавление пациента от приступов. Даже учитывая доброкачественность глионейрональных опухолей, нельзя игнорировать нейроонкологический аспект. Поэтому выбор тактики лечения должен учитывать эпилептологический и нейроонкологический составляющие. Субстрат с типичными характеристиками опухоли, такими как масс-эффект, накопление контрастного препарата, перифокальный отек и задокументированный рост при динамическом наблюдении не представляет сложности для диагностики. Эти признаки наиболее характерны для глиальных опухолей, где распространение процесса на кору сопряжено с возникновением эпилептических приступов, и как правило не является первым симптомом опухоли. Основной задачей нейроонкологической хирургии таких опухолей является сохранение/продление жизни пациента, профилактика продолженного роста и снижение риска инвалидизации. Хирургически выполняется наиболее глубокая резекция опухолевой ткани с минимизацией неврологического, когнитивного дефицита на постоперационном

этапе. Избавление от эпилептических приступов вторично в таких случаях.

Наибольшую сложность представляют именно глионейрональные опухоли, которые часто не обладают признаками опухолевого процесса, а также способны демонстрировать признаки иных патологий. Их объединяет ранний возраст дебюта эпилепсии, которая является единственным клиническим проявлением заболевания, отсутствие прогрессивного роста и преимущественная локализация в коре головного мозга. Благоприятный прогноз этих опухолей и высокий процент выживаемости обуславливает выбор тактики лечения и хирургии исходя из эпилептологического аспекта. На прехирургическом этапе для определения локализации эпилептического субстрата в обязательном порядке выполняется видео-ЭЭГ мониторинг и МРТ. Так же клинически оценивается длительность эпилепсии, фармакорезистентность, когнитивный статус, вовлечение функционально-значимых зон [6].

Как известно, зона эпилептической активности не всегда совпадает с границами опухолевого субстрата, и часто выходит за пределы видимых границ. Есть работы, где эпилептическую активность регистрировали непосредственно в строме опухоли с помощью глубоких погружных электродов, однако роль нейронального компонента опухоли и вероятных смежных диспластических элементов остается не изученной [50, 119, 128]. Ключевым фактором эпилептогенеза на настоящий момент принято считать изменения метаболизма в клетках глионейрональных опухолей и повышенную экспрессию к глутамину, поэтому наиболее тотальная и глубокая резекция опухоли способствует не только снизить риск рецидива, но и приводит к дезорганизации патологической, эпилептогенной нейрональной сети [32].

1.5. Резюме

В результате изучения, анализа источников зарубежной и отечественной литературы выявлено отсутствие на сегодняшний день единого рекомендованного

алгоритма дооперационного лучевого обследования и ведения пациентов с опухолями головного мозга, ассоциированными с эпилепсией. Не разработан общепринятый протокол лучевого мультимодального обследования пациентов со структурной эпилепсией, ассоциированной с опухолями головного мозга с применением функциональных и оптимизированных импульсных последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN), трактографии (DTI), безконтрастной перфузии (ASL), контрастной перфузии (DSC) с последующим дообследованием на ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином по показаниям.

Лучевая семиотика опухолей группы LEAT на сегодняшний день не отображает достоверных признаков, которые могли бы служить лучевыми критериями дифференциальной диагностики между различными патоморфологическими вариантами эпилептогенных опухолей и неопухолевыми процессами. Так же в литературе не определены критерии выявления неоплазии в структуре эпилептогенных субстратов неясной этиологии, что напрямую влияет на тактику хирургического и терапевтического лечения эпилепсии. В протоколах описания используются устаревшие стереотипы нейровизуализационных особенностей эпилептогенных опухолей низкой степени злокачественности. Однако по данным некоторых авторов мультикистозный паттерн уже не следует относить к высокоспецифичным признакам дисэмбриопластической опухоли, а трансмантийный шлейф к нейровизуализационным паттернам фокальных кортикальных дисплазий Ib типа. Лучевая семиотика эпилептогенных опухолей группы LEAT требует пересмотра, дополнения и систематизации.

Учитывая, что опухоли низкой степени злокачественности, ассоциированные с длительной эпилепсией, не требуют нейроонкологической неотложной хирургии, ведение таких пациентов должно включать эпилептический и онкологический аспекты. На настоящий момент не разработано рекомендаций по наблюдению и ведению пациентов с эпилептогенными опухолями, которые склонны к рецидиву и малигнизации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика собственного материала

В работу включены результаты обследования 113 пациентов (100 %) с опухолями головного мозга, ассоциированными с эпилепсией. Диагностика на прехирургическом этапе проводилась на базе отделения лучевой диагностики Федерального научно-клинического центра детей и подростков федерального медико-биологического агентства России с 2017 по 2021 год.

Отбор пациентов для участия в исследовании проходил на основании критериев включения и невключения.

Критерии включения:

1. Дети от 2 до 18, взрослые старше 18 лет, с опухолями головного мозга.
2. Установленный диагноз структурной эпилепсии.

Критерии невключения:

1. Возраст до 2 лет.

Критерии исключения пациентов:

1. Первично генерализованная эпилепсия.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Проведение диссертационного исследования на тему «Лучевая диагностика опухолей головного мозга у пациентов с симптоматической эпилепсией» было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет) протокол № 23-22 от 17.11.2022 г. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в Таблице 2.1 ($n = 113$, 100 %).

Таблица 2.1 – Распределение пациентов по возрасту и полу ($n = 113$, 100 %)

Возраст/пол	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
2–10	13	11,5 %	20	17,5 %	33	29 %
11–17	23	20 %	18	16 %	41	36 %
18–30	8	7 %	8	7 %	16	14 %
31–40	4	3,5 %	3	2,5 %	7	6 %
41–50	5	4,5 %	3	2,5 %	8	7 %
51–60	5	4,5 %	3	2,5 %	8	7 %
Всего	57	51 %	56	49 %	113	100 %

Примечание – здесь и далее: Абс. – абсолютный показатель (количество пациентов), человек; Отн. – относительный показатель (доля от общего количества пациентов), %.

Таблица 2.1 демонстрирует, что всего было обследовано 113 пациентов (100 %), из них 57 мужчин (51 %) и 56 женщин (49 %). Наибольшее количество пациентов находилось в возрастной группе 2–17 лет (64 %), среди них 36 (31,8 %) мальчиков, 38 (33,6 %) – девочек. Распределение пациентов по возрасту показано на Рисунке 2.1.

Наибольшее количество пациентов было в возрастной группе 2–17 лет и составило 73 пациента (64 %), наименьшая группа пациентов отмечалась в возрасте 31–40 лет – 7 пациентов (6 %). В группе 41–50 лет – 8 пациентов (7 %), в возрастной группе 51–60 лет – 9 пациентов (8 %), в возрастной группе 18–30 лет было 16 пациентов (14 %).

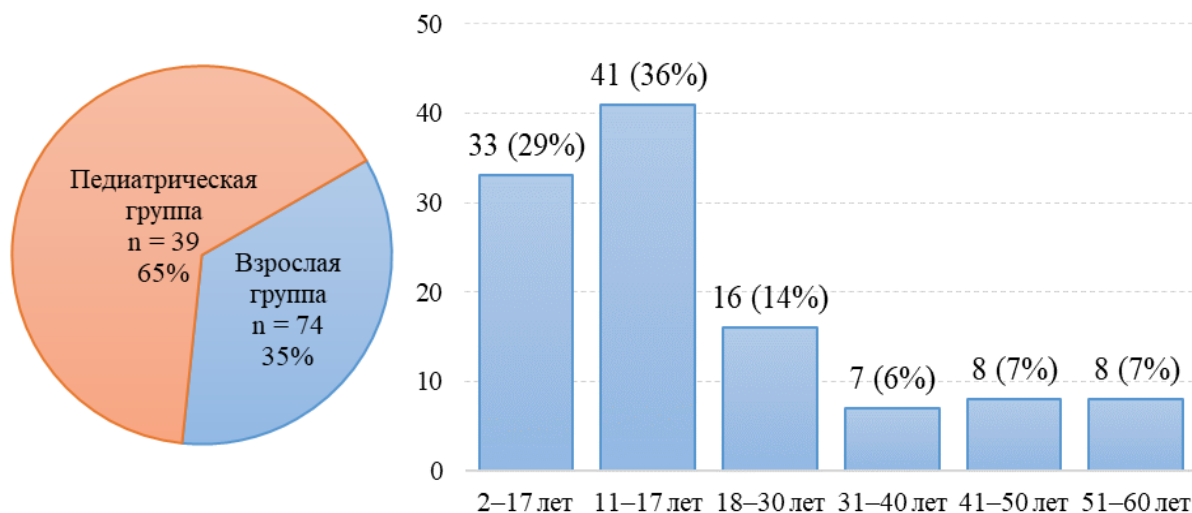


Рисунок 2.1 – Диаграмма распределения пациентов по возрасту

Распределение пациентов по локализации опухоли показано в Таблице 2.2. Из 113 (100 %) пациентов самой частой локализацией опухоли являлась височная доля 34 (30 %) самой редкой область III желудочка и хиазмально–селлярная область у 2 (1,6 %) пациентов. У 21 (18,5 %) пациента опухоль локализовалась в теменной доле, у 15 (12,2 %) пациентов в лобной доле, у 4 (3,5 %) в затылочной доле. У 35 (31 %) обследуемых были выявлены опухоли полилобарной локализации, занимающие 2 и более долей головного мозга. Оба полушария были вовлечены у 4 (3,5 %) пациентов.

Таблица 2.2 – Распределение пациентов по локализации опухолевого процесса (n = 113, 100 %)

Локализация	Правая		Левая		Всего	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
1	2	3	4	5	6	7
Височная доля	18	16 %	16	14 %	34	30 %
Теменная доля	12	10,5 %	9	8 %	21	18,5 %
Лобная доля	8	7 %	7	6 %	15	13,2 %
Затылочная доля	2	1,7 %	2	1,7 %	4	3,5 %
Всего	40	35,4 %	34	30	74	65,4 %

Продолжение Таблицы 2.2

1	2	3	4	5	6	7
Полилобарная локализация						
Теменно-затылочная	2	1,7 %	5	4,4 %	7	6,1 %
Теменно-височная	2	1,7 %	3	2,6 %	5	4,4 %
Затылочно-височная	1	0,8 %	1	0,8 %	2	1,7 %
Лобно-теменная	1	0,8 %	1	0,8 %	2	1,7 %
Лобно-височная	7	6 %	5	4,4 %	12	10,5 %
Область III желудочка	1	0,8 %	0	–	1	0,8 %
Полушарная локализация	2	1,7 %	3	2,6 %	5	4,4 %
Хиазмально петро-кливальная	1	0,8 %	0	–	1	0,8 %
Всего	17	15 %	18	16 %	35	31 %
Вовлечение обоих полушарий						
Оба полушария	–				4	3,5 %
Всего	57		52		113	100 %

2.2. Алгоритм обследования пациентов

Изначально все пациенты проходили консультацию эпилептолога по поводу жалоб на эпилептические приступы. При проведении ВЭЭГ-мониторинга регистрировалась зона фокальной, региональной патологической эпилептической активности, что подтверждало предположение о наличии структурной основы эпилептогенеза. Этап лучевой диагностики дебютировал с проведения стандартного МРТ исследования, и, если по результатам обнаруживались типичные признаки объемного, опухолевого процесса, пациент направлялся на консультацию к нейрохирургу для выполнения нейроонкологической и/или нейроэпилептической хирургии. При выявлении эпилептогенного субстрата неясной этиологии проводился модифицированный, разработанный протокол МРТ, с включением безконтрастной МР-перфузии (ASL), трактографии (DTI) и последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN).

В 13 (11,5 %) случаях, когда по результатам модифицированного протокола не представлялось возможным трактовать диагноз однозначно, проводилась ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином. Схематически алгоритм обследования пациентов с применением модифицированного протокола МРТ представлен на Рисунке 2.2.



Рисунок 2.2 – Схема алгоритма обследования пациентов с применением модифицированного протокола магнитно-резонансной томографии

2.3. Клинические и лучевые методы обследования пациентов

Каждому пациенту при поступлении в стационар была проведена МРТ головного мозга, при необходимости производилась модификация протокола под индивидуальные особенности пациента в реальном времени. Проводились видео-ЭЭГ мониторинг ночного или дневного сна и в зависимости от показаний прехирургический видео-ЭЭГ мониторинг и интраоперационная кортикография (ЭКоГ). В зависимости от результатов лучевых и клинических методов определялись показания для нейроонкологической или эпилептической хирургии.

В постоперационном периоде у пациентов, прошедших эпилептическую хирургию, исследовался неврологический статус, оценка исхода эпилепсии по шкале Engel. Всем пациентам проводились постоперационная МРТ и динамический МРТ контроль через 6–12 мес.

Пациентам, имеющих показания к проведению эпилептической хирургии видео-ЭЭГ мониторинг проводился в динамике от 3 раз и более. Энцефалографическое исследование реализовалось как в состоянии бодрствования, так и в состоянии сна, до и после операции. Исследования проводились на приборах видео-ЭЭГ мониторинга Энцэфалан-видео РМ-ЭЭГ-19/26 Энцэфалан-РМ (НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог), ViolaNS425 (НПФ «Биола», г. Москва), Grass-Telefactor Beehive и Aura (США). До операции видео-ЭЭГ мониторинг по схеме «10-10» и «10-20» выполнялся на электроэнцефалографах Viola NS432 и NS450 (НПФ «Биола», г. Москва), а также Nihon Kohden 1200K (Япония). Международная система наложения электродов показана на Рисунке 2.3.

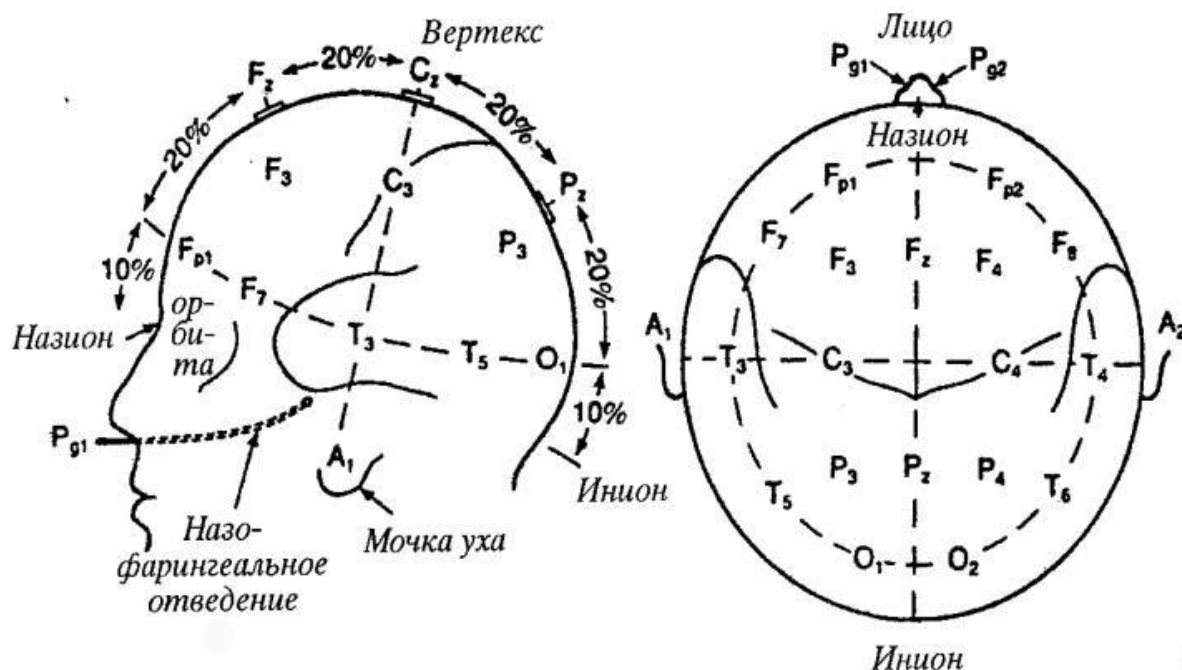


Рисунок 2.3 – Расположение электродов головы по системе «10-20»
 F – лобная область, С – центральная, Р – теменная, Т – височная, О – затылочная.
 Нечетные индексы – левая половина головы, четные индексы – правая,
 Z – средняя линия

2.4. Компьютерная томография

Компьютерная томография проводилась пациентам при поступлении и непосредственно после приступа, в результате которого происходило падение или потеря сознания. Цель исследования – исключить острые костно-травматические изменения, оболочные и паренхиматозные внутримозговые гематомы. КТ проводилось на 64-срезовой системе Philips Diamond Select Brilliance. В исследовании так же анализировались представленные электронные данные компьютерной томографии.

Так же компьютерная томография применялась при планировании хирургического вмешательства с установкой эпидуральных и субдуральных электродов в прехирургическом комплексном обследовании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. С помощью КТ проводилась оценка нейронавигации. Пример показан на Рисунке 2.4.

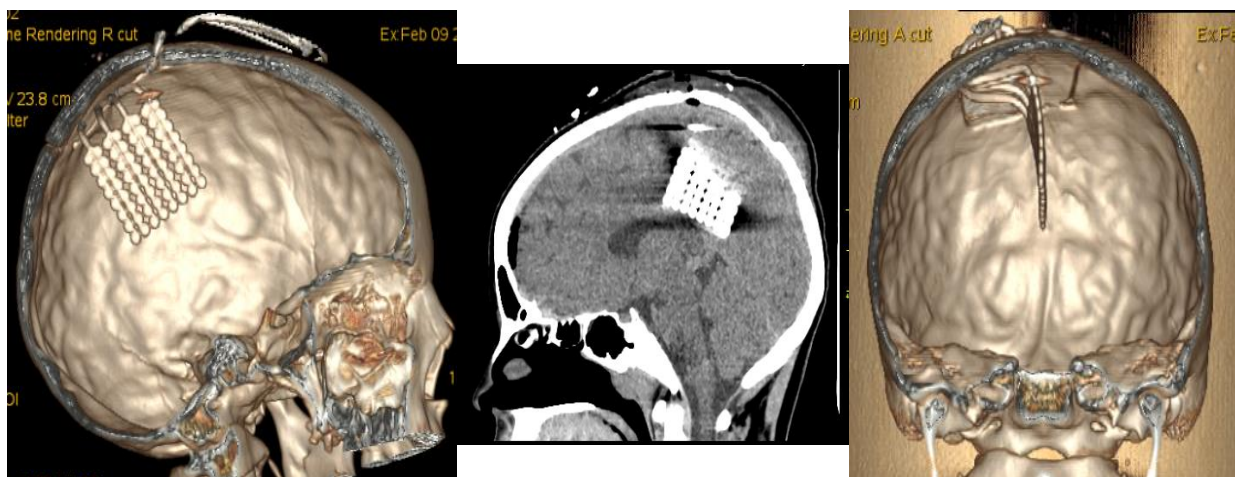


Рисунок 2.4 – Пример установки субдуральных электродов,
не совместимых с МРТ
Учитывая установку металлоконструкций, показано применение
КТ-нейронавигации

2.5. Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография проводилась на аппаратах с индукцией магнитного поля 1,5 и 3,0 Т. Стандартное исследование при применении высокоиндуктивных МР-систем (1,5 Т) проводилось с толщиной среза 3 мм и шагом 2 мм. Импульсные последовательности при стандартном исследовании: Cor T1 и T2 SE, Ax T1 и T2 SE, T1 FS, Cor FLAIR, Sag T1 SE DWI b0 и DWI b1000, ADC.

Магнитно-резонансная томография с высоким разрешением (МРТ ВР) выполнялась с наименьшей толщиной среза (< 1,7 мм), наименьшим шагом сканирования (0,1 мм). Применялась гиппокамповая ориентация срезов, при которой коронарные и аксиальные срезы строятся перпендикулярно и параллельно длинной оси гиппокампа. 3D последовательности, такие как T1 IR SPC ISO или FSPGR в основном применялись для отсроченного контрастирования и в обязательном порядке сравнивались с 2D последовательностями T1+Gd.

На высокоиндуктивных магнитно-резонансных томографах (3,0 Т) изначально реализовывался стандартный протокол. Применяемые импульсные последовательности: T2 PROPELLER или T2 BLADE (в зависимости от производителя томографа) FLAIR, T1 SE, в трех взаимоперпендикулярных плоскостях. Толщина среза составляла до 3,0 мм, шаг сканирования до 2,0 мм.

При магнитно-резонансной томографии с высоким разрешением выполнялся стандартный протокол с толщиной срезов 2,0 мм, шагом сканирования 1,0 мм. Импульсные последовательности включали в себя: Cor T1 и T2 SE, Ax T1 и T2 SE, T1 FS, Cor FLAIR, Sag T1 SE DWI b0 и DWI b1000, ADC. В последовательностях 3D толщина среза составляла 1,0 мм. При выявлении субстрата неясной этиологии, локализация которого совпадала с фокальной эпилептической активностью на видео-ЭЭГ мониторинге, применялся модифицированный протокол. Исследование расширялось с применением трактографии (DTI), безконтрастной МР-перфузии (ASL) и последовательностей,

взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN). Для контрастирования патологических образований применялись одномолярные и полумолярные препараты.

2.6. HARNESS протокол

Протокол HARNESS-MRI (англ. – the harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences magnetic resonance imaging, унифицированный МР-протокол нейровизуализации структурных последовательностей при эпилепсии) – основной структурный протокол МРТ, который разработан рабочей группой ILAE по нейровизуализации. Протокол применим для обследования детей и взрослых (Рисунок 2.5). Протокол обладает преимуществом, так как может использоваться как на томографах с напряженностью магнитного поля 3 Тесла, так и на томографах с напряженностью 1,5 Тесла. В группе пациентов с эпилептогенным субстратом без классических паттернов опухоли протокол применялся для улучшения пространственного разрешения, детализации локализации субстрата и степени вовлечения кортикальной пластины. Длительность протокола варьировала от 30 до 40 минут. В Таблице 2.3 представлены основные положения из рекомендаций Российской Противозепелиптической Лиги (РПЭЛ) [32].

В случаях с более мелким эпилептогенным кортикальным субстратом достижение лучших параметров визуализации реализовалось через применения МР высокого разрешения с гиппокампальной ориентацией срезов, что позволяет детализировать кортикальную пластинку в труднодоступных местах при стандартном позиционировании срезов. Пример позиции срезов представлен на Рисунке 2.6.

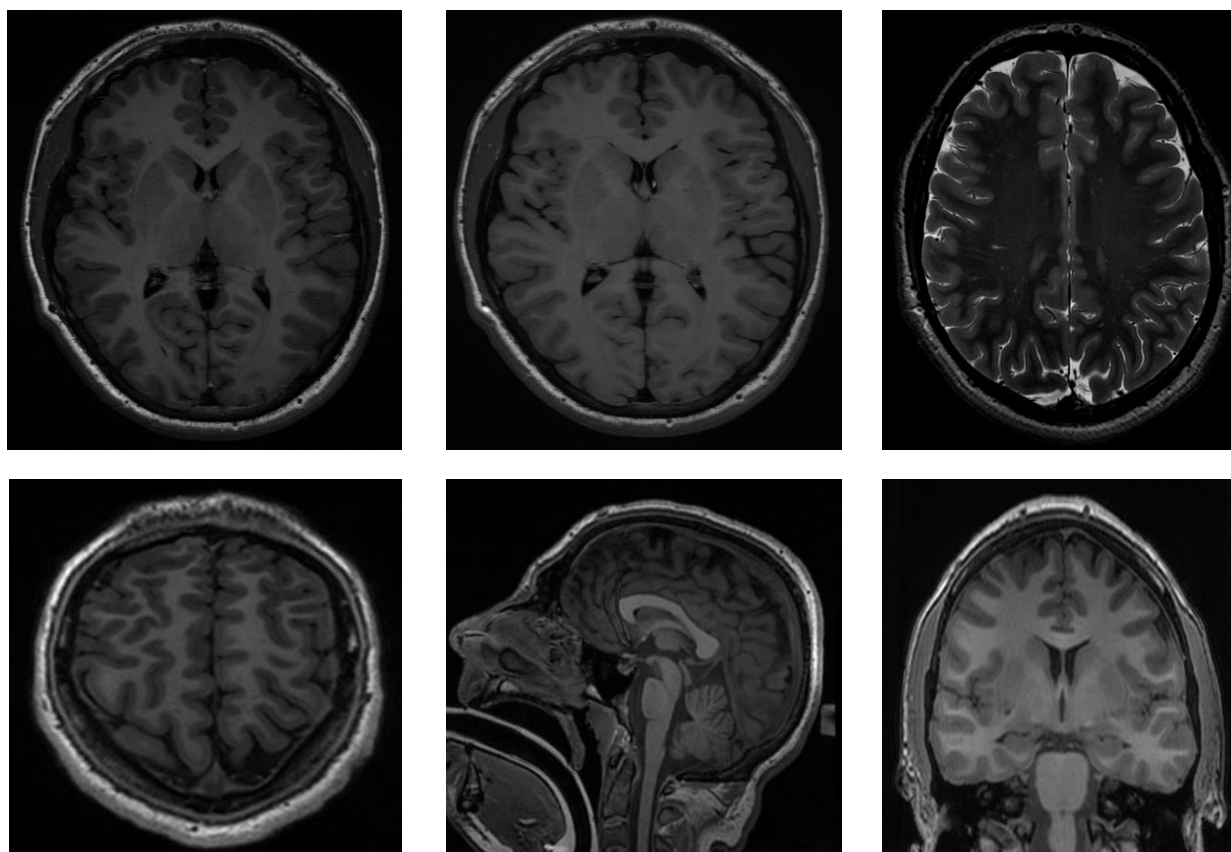


Рисунок 2.5 – Примеры изображений протокола HARNES
с изовоксельными срезами

На представленных срезах в трех плоскостях продемонстрирована разрешающая способность протокола. Без микширования границ четко прослеживается серо-белая дифференциация и гиральный рисунок

Таблица 2.3 – Параметры импульсных последовательностей протокола HARNES [32]

Последовательность	T1-взвешенная	T2-взвешенная	T2-взвешенная
1	2	3	4
Тип	GRE	TSE	TSE
Наименование	MPRAGE	3D FLAIR	2D TSE
Измерение	3D	3D	2D
Ориентация	Сагиттальная	Сагиттальная	Коронарная
TR (ms)	2300	5000	10810
TE (ms)	2.98	386	81
TI (ms)	900	1800	Неприменимо
Турбо фактор	N/A	155	17

Продолжение Таблицы 2.3

1	2	3	4
Угол наклона вектора	9	T2 variable	119
FOV (mm)	256	256	203
Матрица	256x256	256x256	512x512
NEX	1	1	1
Количество срезов	176	176	60
Толщина	1.0 (нулевое расстояние между срезами)	1.0 (нулевое расстояние между срезами)	2 (нулевое расстояние между срезами)
Размер вокселя	1,0x1,0x1,0	1,0x1,0x1,0	0,4x0,4x2,0
Полоса пропускания	240	781	222
РАТ фактор	2	2	Off
РАТ режим	GRAPPA	GRAPPA	N/A
Время захвата	5:30	6:22	5:47

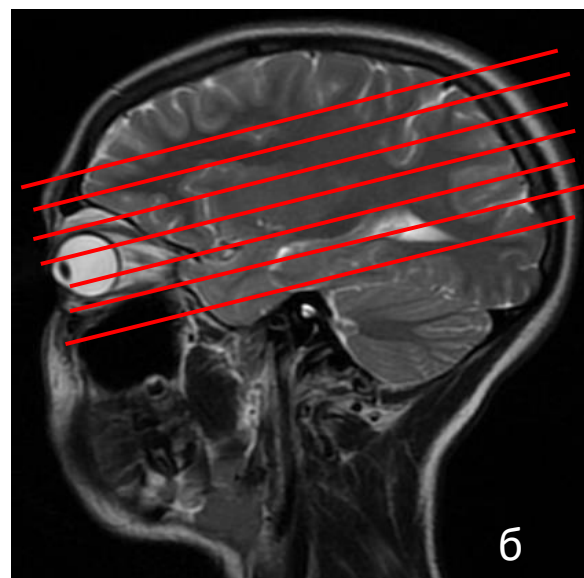
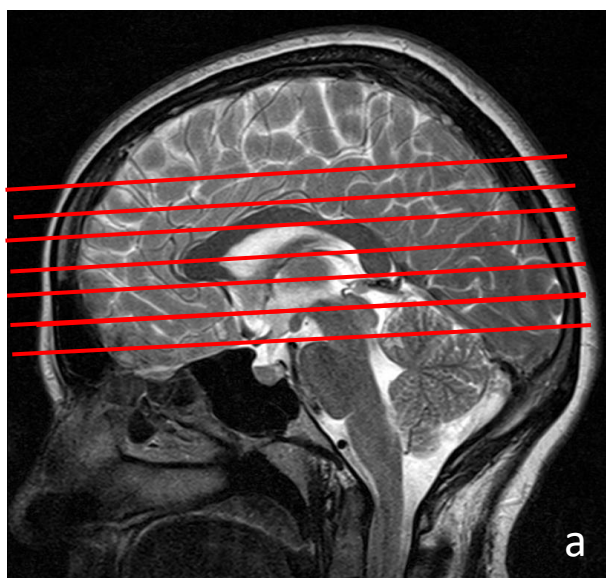


Рисунок 2.6 – Примеры ориентации срезов:

- а)* стандартная – срезы для аксиальной плоскости планируются по сагиттальному срезу параллельно колену и валику мозолистого тела;
б) гиппокампальная – срезы для аксиальной плоскости планируются в сагиттальной плоскости параллельно длинной оси гиппокампа

2.7. ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином

ПЭТ/КТ-исследование с метионином проводилось на аппарате Siemens Biograph 40 (Siemens Medical Solutions, США). После введения РФП выбирался режим динамического сканирования. Графики накопления РФП строились на основании временной точки, за которую была принята медиана интервала. В реконструкции изображений применялся алгоритм 3D OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) с коррекцией на низкодозовой КТ. Зона интереса (region of interest – ROI) представляла наиболее активную часть опухоли и составляла от 0,5 до 1,0 см³. При отсутствии метаболической активности опухоли за зону интереса (ROI) принималась часть патологического МР сигнала в T2 ВИ и FLAIR.

Основываясь на стандартизированной величине поглощения (standardized uptake value – SUV) оценивалась метаболическая активность опухоли и анализировались ее средние значения. Индекс накопления (ИН) расщипывался по точкам площадью от 0,5 до 1,0 см³, где детализировалась наиболее метаболически активная часть опухоли, далее проводилось сопоставление с кривой метаболической активности метионина (SUV mean). Денотативные значения для определения индекса накопления (ИН) выбирались на основании показателей интактной мозговой паренхимы как серого, так и белого вещества.

2.8. Морфологическое исследование операционного материала

После получения резецированного материала проводилась его фиксация в 10 %-м растворе забуференного формалина. Парафиновые срезы толщиной 3 мкр изготавливались методом заливки. Во всех случаях была выполнена окраска гематоксилином и эозином. На каждом препарате проводилось иммуногистохимическое исследование с выявлением антител к антигенам:

- глиальному фибриллярному белку;
- синаптофизину;

- белку нейрофиламентов;
- виментину;
- CD34, Ki-67.

Исследование проводилось на автоматизированном стейнере Autostainer 360, Thermo Scientific. Формулировка диагнозов проводилась в соответствии с действующими классификациями опухолей ЦНС ВОЗ на момент получения результатов. Степень злокачественности опухолей детализировалась в соответствии с критериями ВОЗ 2017, основываясь на значениях величины индекса пролиферации Ki-67.

2.9. Анестезиологическое пособие

Пациентам младшего детского возраста и пациентам не способным на время исследования контролировать движения головы, при проведении стандартного протокола МРТ и МРТ ВР проводилось анестезиологическое пособие для обеспечения неподвижности, что помогало избегать динамических артефактов, которые резко снижают возможности интерпретации. Использовалась методика седации севофлураном при помощи наркозного аппарат Aestiva-5. Мониторное наблюдение проводилось на аппарате Datex-Ochmeda 5 / S. Перед исследованием с применением анестезиологического пособия все пациенты проходили полную консультацию анестезиолога, при которой клинический специалист на основании осмотра, сбора анамнеза и лабораторных данных оценивает и озвучивает вероятные риски наркозного исследования. По итогам подписывается информированное добровольное согласие на анестезиологическое обеспечение медицинского вмешательства.

2.10. Статистический анализ

Статистический анализ полученных и систематизированных данных проводился на персональном компьютере с использованием приложений программного обеспечения MS EXCEL и IBM SPSS 23.

В исследуемых показателях в общей, педиатрической и взрослой группах на основании частотного анализа были определены параметры распределения. Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с применением критерия Хи – квадрат Пирсона и частотного анализа.

Все количественные показатели в общей, педиатрической и взрослой группах представлены графически. Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПТОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

3.1. Результаты комплексного лучевого обследования пациентов с эпилептогенными опухолями головного мозга

Все пациенты, включенные в исследование ($n = 113$, 100 %) были подразделена на две группы на основании возраста – педиатрическая группа и группа взрослых.

I группа. Дети от 2 до 18 лет. В группу вошли 74 (65 %) пациента, из них 42 (37 %) мальчика и 32 (28 %) девочки.

II группа. Взрослые от 18 до 60 лет. В группу вошли 39 (35 %) пациентов, из них 25 (22,5 %) мужчин и 14 (12,5 %) женщин.

Пациенты были разделены на 2 возрастные группы. От 2 до 18 лет были включены в педиатрическую группу, от 18 до 60 лет в группу взрослых. Педиатрическая группа включала 36 мальчиков и 38 девочек. Взрослая группа включала 20 мужчин и 19 женщин. Данные обобщены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение пациентов на педиатрическую и взрослую группы

Группа	Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
		Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
I группа	2–17	42	37 %	32	28 %	74	65 %
II группа	18–60	25	22,5 %	14	12,5 %	39	35 %
Всего	2–60	67	59,5 %	46	40,5 %	113	100 %

При подсчете локализаций опухолей в педиатрической I группе ($n = 74$, 100 %) преобладала височная локализация опухолей у 31 (42 %), у 20 (27 %) пациентов отмечена теменная локализация, у 9 (12 %) пациентов – лобная локализация, у 3 (4 %) пациентов затылочная локализация, распространенные

мультилобарные опухоли отмечены у 8 (11 %) пациентов, оба полушария были вовлечены у 2 (2,7 %) пациентов и в 1 случае (1,3 %) была вовлечена область III желудочка.

Во взрослой II группе ($n = 39$, 100 %) преобладала мультилобарная локализация опухолей у 25 (64 %) пациентов, у 6 (15,5 %) пациентов отмечена лобная локализация, у 3 (8 %) выявлена височная локализация, оба полушария были вовлечены в 2 (5 %) случаях. В единичных случаях (2,5 %) отмечалась локализация в теменной затылочной и хиазмальной областях. Локализации в обеих группах подробно изложены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Локализация опухолей в педиатрической и взрослой группах

Локализация	I группа (дети) 2–17 лет		II группа (взрослые) 18–60 лет		p-value
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Височная доля	31	42 %	3	8 %	0,001*
Теменная доля	20	27 %	0,001*	2,5 %	0,002*
Лобная доля	9	12 %	0,002*	15,5 %	0,632
Затылочная доля	3	4 %	0,632	2,5 %	0,684
Мультилобарная	8	11 %	0,684	64 %	0,001*
Оба полушария	2	2,7 %	0,001*	5 %	0,508
Хиазмально петро-кливальная	–	–	0,508	2,5 %	–
Область III желудочка	1	1,3 %	–	–	–
Всего	74	65 %	–	35 %	

Примечание – *достоверность различий при $p \leq 0,05$

Полученные результаты демонстрируют наибольшую частоту встречаемости (42 %) эпилептогенных опухолей в височных долях в педиатрической популяции. В II группе взрослых пациентов преобладало мультилобарное распространение опухолей (64 %). Наши данные согласуются с результатами работ других авторов [10, 88, 117]. Обобщённые результаты представлены на Рисунках 3.1 и 3.2.

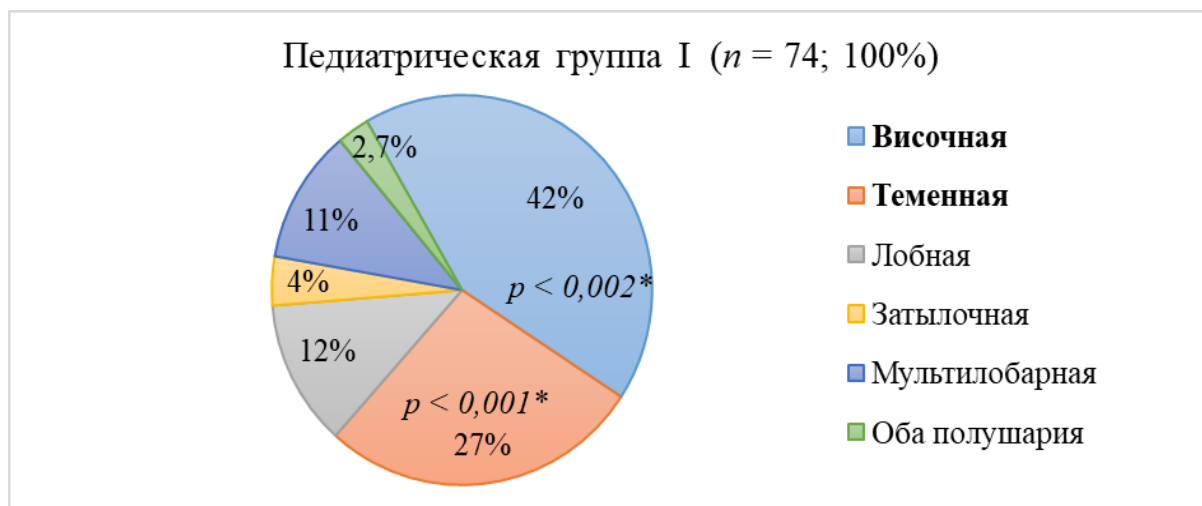


Рисунок 3.1 – Распределение опухолей по локализации в группе I педиатрических пациентов

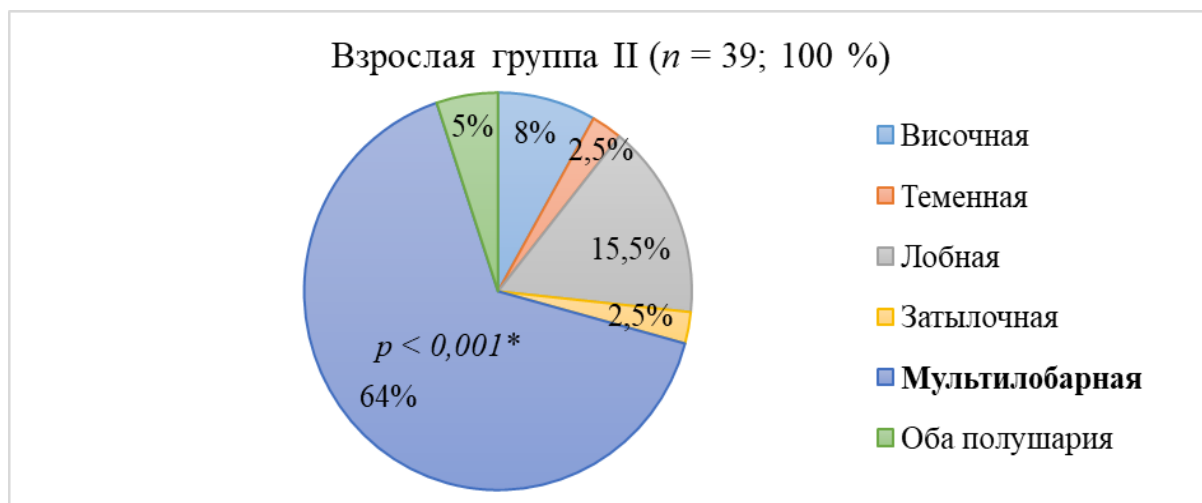


Рисунок 3.2 – Распределение опухолей по локализации в группе II взрослых пациентов

3.2. Результаты нейрорадиологического обследования пациентов с эпилептогенными опухолями головного мозга

Эпилептогенные опухоли в нашем исследовании были представлены следующими гистологическими типами: диффузная астроцитома Grade I – 10 (8,8 %), пилоцитарная астроцитома – 8 (7 %), PLNTY – 2 (1,77 %), плеоморфная ксантоастроцитома – 4 (3,5 %), диффузная астроцитома Grade II –

2 (1,76 %), анапластическая астроцитома – 10 (8,8 %), анапластическая олигодендроглиома – 7 (6,2 %), глиобластома – 13 (11,5 %), анапластическая эпендимома – 4 (3,5 %), ганглиоглиома – 25 (22,12 %), десмопластическая ганглиоглиома – 1 (0,88 %), дисэмбриопластическая нейро-эпителиальная опухоль (ДНЭО) – 14 (12,4 %), диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль – 1 (0,88 %), композитная нейроэпителиальная опухоль WHO CNS grade 1 – 4 (3,5 %), атипичная хориоидпапиллома – 1 (0,88 %), хориоидкарцинома – 1 (0,88 %), примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС – 1 (0,88 %), ангиоматозная форма менингиомы – 2 (1,77 %), атипичная менингиома – 2 (1,77 %), лимфома ЦНС – 1 (0,88 %). Результаты патоморфологического исследования опухолей в резецируемом материале и их количественное распределение подробно изложены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Результаты патоморфологического исследования опухолей в резецируемом материале

Вид опухоли	Группа I (n = 74, 100 %)		Группа II (n = 39, 100 %)		Всего (n = 113, 100 %)		p-value
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
1	2	3	4	5	6	7	8
Глиальные опухоли							
Диффузная астроцитома Grade I	10	13,5 %	–	–	10	8,8 %	0,001*
Пилоцитарная астроцитома Grade I	8	10,8 %	–	–	8	7 %	
PLNTY Grade I	2	2,7 %	–	–	2	1,77 %	
Плеоморфная ксанто астроцитома Grade II	4	5,4 %	–	–	4	3,5 %	
Диффузная астроцитома Grade II	–	–	2	5,2 %	2	1,76 %	
Анапластическая астроцитома Grade III	11	1,35 %	9	23 %	10	8,8 %	
Анапластическая олигодендроглиома Grade III	–	–	7	18 %	7	6,2 %	
Глиобластома Grade IV	12	2,7 %	11	28 %	13	11,5 %	
Всего	27	36,4 %	29	74,2 %	56	49,4 %	
Эпендимарные опухоли							
Анапластическая эпендимома Grade III	3	4 %	1	2,6 %	4	3,5 %	

Продолжение Таблицы 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8
Смешанные нейронально-глиальные опухоли							
Ганглиоглиома Grade I	20	27 %	5	12,8 %	25	22,12 %	0,001*
Десмопластическая ганглиоглиома Grade I	1	1,35 %	–	–	1	0,88 %	
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) Grade I	14	18,9 %	–	–	14	12,4 %	
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль Grade I	1	1,35 %	–	–	1	0,88 %	
Всего	36	48,6 %	5	12,8 %	41	36,2 %	
Композитные опухоли. Нет в классификации опухолей ЦНС ВОЗ							
Композитная нейроэпителиальная опухоль WHO CNS grade 1. Нет в классификации опухолей ЦНС ВОЗ (ДНЭО + ганглиоглиома WHO CNS grade 1)	3	4 %	1	2,6 %	4	3,5 %	
Опухоли сосудистого сплетения							
Атипичная хориоидпапиллома Grade II	1	1,35 %	–	–	1	0,88 %	
Хориоидкарцинома Grade III	1	1,35 %	–	–	1	0,88 %	
Опухоли эктодермального происхождения							
Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС (ПНЭО) Grade IV	1	1,35 %	–	–	1	0,88 %	
Опухоли из менинготелиальных клеток							
Ангиоматозная форма менингиомы Grade I	1	1,35 %	1	2,6 %	2	1,77 %	
Атипичная менингиома Grade II	1	1,35 %	1	2,6 %	2	1,77 %	
Лимфома	–	–	1	2,6 %	1	0,88 %	

Примечание – *достоверность различий при $p \leq 0,05$

В педиатрической I группе пациентов ($n = 74, 100\%$) преобладающее количество эпилептогенных опухолей было представлено смешанными глионейрональными опухолями у 39 (52,7 %) пациентов и опухолями глиального ряда у 27 (36,4 %) пациентов. В II группе взрослых пациентов ($n = 39, 100\%$)

глиальные опухоли преобладали по количеству у 29 (74,2 %) пациентов, тогда как смешанных глионейрональных было выявлено всего 6 (15,4 %).

Относительно степени злокачественности в педиатрической I группе ($n = 74$, 65 %) в большинстве случаев были выявлены опухоли низкой степени злокачественности WHO Grade I у 60 (81 %) пациентов. В II группе взрослых пациентов ($n = 39$, 35 %) большинство опухолей были представлены высокой степенью злокачественности WHO Grade III в количестве 17 (43,6 %), и WHO Grade IV в количестве 11 (28,2 %). Подробно данные результаты показаны в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Распределение опухолей по степени злокачественности в обеих группах

Степень злокачественности	Группа I ($n = 74$, 100 %)		Группа II ($n = 39$, 100 %)		p-value
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
I Grade	60	81,0 %	7	17,9 %	0,001*
II Grade	6	8,1 %	3	7,7 %	0,939
III Grade	5	6,7 %	17	43,6 %	0,001*
IV Grade	3	4,0 %	12	30,7 %	0,001*

Примечание – *достоверность различий при $p \leq 0,05$

Таким образом, при сравнении степени злокачественности эпилептогенных опухолей в двух группах выявлена прямая зависимость возраста со степенью малигнизации опухоли. Среди опухолей, ассоциированных со структурной эпилепсией опухоли Grade I и II существенно преобладали в педиатрической популяции и в наибольшем соотношении представлены патоморфологическими вариантами глионейрональных и глиальных опухолей. В II группе пациентов среди опухолей, ассоциированных со структурной эпилепсией, преобладали высокие степени злокачественности Grade III и IV и патоморфологически были представлены глиальным рядом. Подробно проиллюстрировано на Рисунках 3.3. и 3.4.

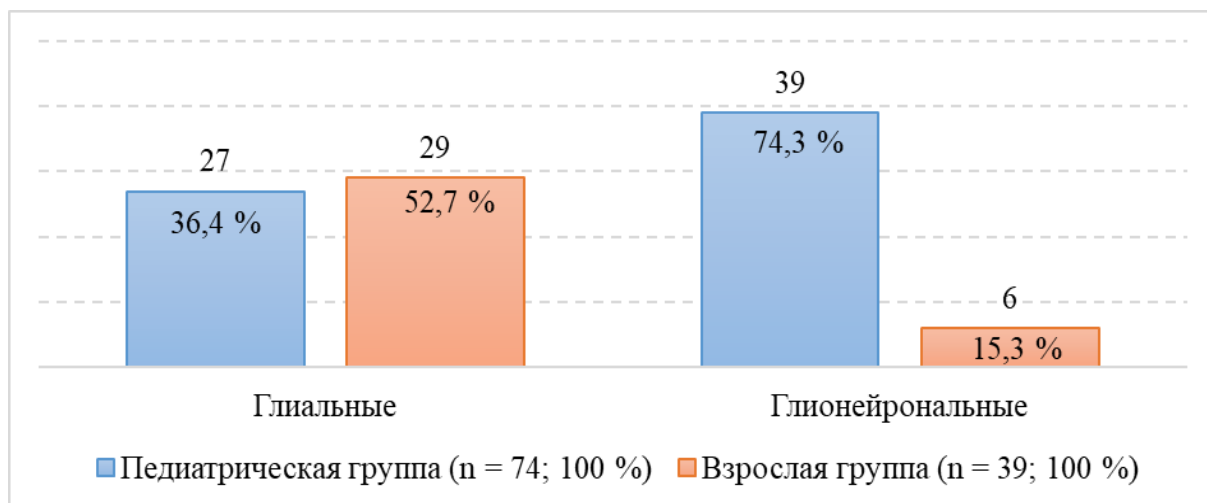


Рисунок 3.3 – Диаграмма распределения глиальных и глионейрональных опухолей в двух группах

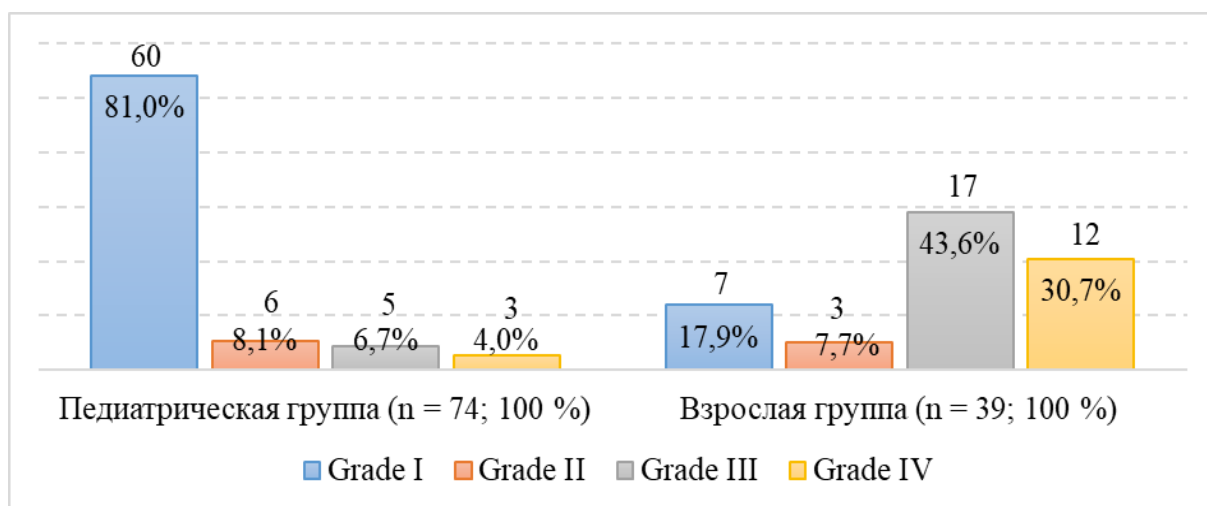


Рисунок 3.4 – Диаграмма распределения степеней злокачественности опухолей в двух группах

Так же по нашим результатам выявлена зависимость возраста и степени злокачественности эпилептогенной опухоли. В возрастной категории от 2 до 20 лет встречаемость опухолей Grade I составила 53 % с резким снижением после 21 года, тогда как встречаемость опухолей высокой степени злокачественности не превышала 3 %. В возрастной группе от 30 до 60 лет наблюдалось увеличение встречаемости опухолей Grade III–IV от 2 % до 6 %, тогда как встречаемость опухолей Grade I–II составляла от 0 % до 2 %. Данные обобщены на Рисунке 3.5.

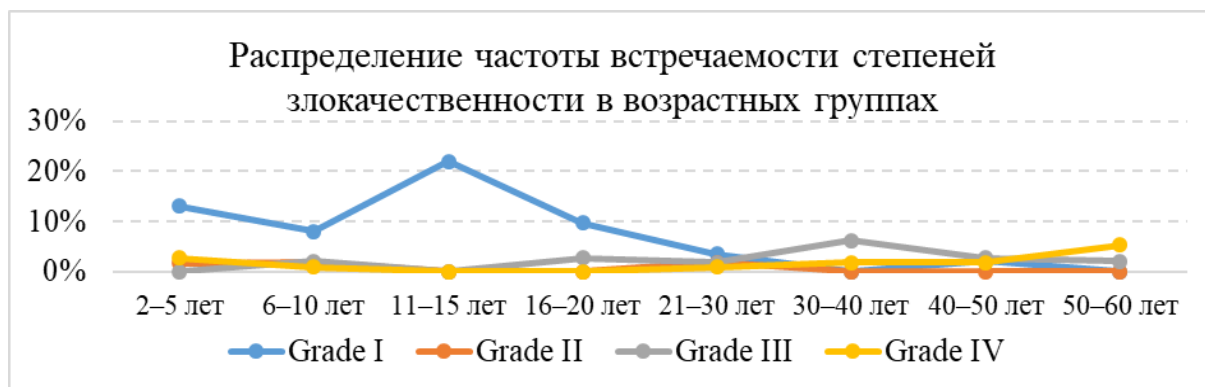


Рисунок 3.5 – Диаграмма распределения преобладания гистологических вариантов опухолей в педиатрической и взрослой группах и их степеней злокачественности

Таким образом выявлено существенное преобладание глиальных и глионейрональных опухолей низкой степени злокачественности среди пациентов группы I возрастом от 2 до 17 лет. В II группе пациентов от 18 до 60 лет преобладание опухолей высокой степени злокачественности Grade III–IV глиального ряда. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [46, 117, 131].

3.3. МР-семиотика эпилептогенных опухолей

Эпилептогенные опухоли в нашем исследовании включали в себя все имеющиеся степени злокачественности по ВОЗ от Grade I до Grade IV, среди которых была проанализирована частота встречаемости типичных паттернов опухолевого, объемного образования таких как масс-эффект, контрастное усиление, перифокальный отек, наличие некроза, неоваскуляризации. Изучены характеристики импульсных последовательностей T1, T2, FLAIR, SWI и тип строения опухолей (кистозно-солидный, узловой, диффузный). Среди всех пациентов $n = 113$ (100 %) масс-эффектом обладали 63 (55,7 %), контрастное усиление было выявлено в 57 случаях (50,4 %), перифокальным отеком обладали 67 опухолей (59,3 %), некротические изменения в структуре имели 13 опухолей (11,5 %). Подробно МР семиотика изложена в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – МР-семиотика эпилептогенных опухолей

Вид опухоли	Количество	Масс-эффект	Сигнальные характеристики (T1, T2, FLAIR)	Контрастное усиление	Перифокальный отек	Структура опухоли	Изменения выявленные в SWI	Наличие зоны некроза в опухоли
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Глиальные опухоли								
Диффузная астроцитома Grade I	10	8 случаев наличия 2 случая отсутствия	Гипо/изоинтенсив T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 5 Отсутствие – 5	9 случаев наличия 1 случая отсутствия	Кистозно-солидный – 7 Узловой – 1 Диффузный – 2	Нет	Нет
Пилоцитарная астроцитома Grade I	8	7 случаев наличия 1 случай отсутствия	Гипо/изоинтенсив T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 6 Отсутствие – 1	7 случаев наличия 1 случая отсутствия	Кистозно-солидный – 6 Узловой – 1 Диффузный – 1	Нет	Нет
PLNTY Grade I	2	2 случая отсутствия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Отсутствие – 2	2 случая отсутствия	Узловой – 1 Диффузный – 1	Отложение Ca++ в 1 случае	Нет
Плеоморфная ксантоастроцитомы Grade II	4	3 случая наличия 1 случай отсутствия	Гипоинтенсивные в T1ВИ, гиперинтенсивные/умеренно неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 4	3 случая наличия 1 случая отсутствия	Кистозно-солидный – 3 Диффузный – 1	Нет	Нет
Диффузная астроцитома Grade II	2	2 случая наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Отсутствие – 2	2 случая наличия	Диффузный – 2	Нет	Нет
Анапластическая астроцитома Grade III	10	10 случаев наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 2 Отсутствие – 8	10 случаев наличия	Кистозно-солидный – 2 Диффузный – 8	Отложение Ca++ в 2 случаях Кровоизлияние – 5 случаев	Нет

Продолжение Таблицы 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Анапластическая олигодендроглиома Grade III	7	7 случаев наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 4 Отсутствие – 3	7 случаев наличия	Узловой – 1 Диффузный – 6	Продукты распада крови – 3 Отложение Са ⁺⁺ в 3 случаях Неоваскуляризация в 2 случаях	Центральный некроз – 3 случая
Глиобластома Grade IV	13	12 случаев наличия 1 случай отсутствия	Гипоинтенсивные в T1ВИ, гиперинтенсивные/умеренно неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 11 Отсутствие – 2	13 случаев наличия	Кистозно-солидный – 8 Узловой – 2 Диффузный – 3	Продукты распада крови – 9	Центральный некроз – 10 случаев
Эпендимарные опухоли								
Анапластическая эпендимома Grade III	4	4 случая наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 1 Отсутствие – 3	4 случая наличия	Кистозно-солидный – 4	Продукты распада крови – 2 Отложение Са ⁺⁺ в 2 случаях	Нет
Смешанные нейронально-глиальные опухоли								
Ганглиоглиома Grade I	25	25 случаев отсутствия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ в 24 случаях Гипо по T1 и T2 и FLAIR в 1 случае	Накопление – 10 Отсутствие – 15	24 случая отсутствия 1 случай наличия	Кистозно-солидный – 16 Узловой – 2 Диффузный – 7	Отложение Са ⁺⁺ в 10 случаях	Нет
Десмопластическая ганглиоглиома Grade I	1	1 случай наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 1	1 случай наличия	Кистозно-солидный – 1	Нет	Нет

Продолжение Таблицы 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) Grade I	14	13 случаев отсутствия 1 случай наличия	Гипоинтенсивные в T1ВИ, гиперинтенсивные/умеренно неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 4 Отсутствие – 10	13 случаев отсутствия 1 случай наличия	Кистозно-солидный – 7 Узловой – 4 Диффузный – 3	Нет	Нет
Диффузная лептоменингеальная глиоэпителиальная опухоль Grade I	1	1 случай отсутствия	Гипоинтенсивные в T1ВИ, гиперинтенсивные/умеренно неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Отсутствие – 1	1 случай отсутствия	Кистозно-солидный – 1	Нет	Нет
Композитные опухоли. Нет в классификации опухолей ЦНС ВОЗ								
Композитная нейроэпителиальная опухоль WHO CNS Grade I	4	3 случая отсутствия 1 случай наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ в 3 случаях Гипо по T1 и T2 и FLAIR в 1 случае	Накопление – 1 Отсутствие – 3	1 случай наличия 3 случая отсутствия	Кистозно-солидный – 2 Узловой – 2	Отложение Са ⁺⁺ в 1 случае	Нет
Опухоли сосудистого сплетения								
Атипичная хориоидпапиллома Grade II	1	1 случай наличия	Гипо в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ в 3 случаях Гипо по T1 и T2 и FLAIR в 1 случае	Накопление – 1	1 случай наличия	Кистозно-солидный – 1	Нет	Нет
Хориоидкарцинома Grade III	1	1 случай наличия	Гипо в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ в 3 случаях Гипо по T1 и T2 и FLAIR в 1 случае	Накопление – 1	1 случай наличия	Кистозно-солидный – 1	Продукты распада крови – 1	Нет

Продолжение Таблицы 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Опухоли эктодермального происхождения								
Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС (ПНЭО) Grade IV	1	1 случай наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 1	1 случай наличия	Кистозно-солидный – 1	Продукты распада крови – 1	Нет
Опухоли из менинготелиальных клеток								
Ангиоматозная форма менингиомы Grade I	2	2 случая наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 2	2 случая наличия	Кистозно-солидный – 2	Нет	Нет
Атипичная менингиома Grade II	2	2 случая наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 2	2 случая наличия	Кистозно-солидный – 2	Нет	Нет
Лимфома ЦНС								
Лимфома	1	1 случай наличия	Гипо/изоинтенсив в T1ВИ, гиперинтенсивн/неоднородные в T2 и FLAIR ВИ	Накопление – 1	1 случай наличия	Кистозно-солидный – 1	Продукты распада крови – 1	Нет

При анализе лучевых паттернов опухолей таких как масс-эффект, отношение к контрастному усилению, перифокальный отек и наличие зон некроза процент встречаемости всех четырех признаков одновременно возрастал по мере увеличения возраста пациента. Данные обобщены на Рисунке 3.6. В педиатрической группе ($n = 74,65\%$) перифокальный отек отсутствовал в 42 (37,1 %) случаях, масс-эффект в 46 (40,7 %), контрастное усиление в 44 (38,9 %), зоны некроза в 73 (64,6 %). Тогда как в группе взрослых пациентов перифокальный отек отсутствовал в 4 (3,5 %) случаях, масс-эффект в 4 (3,5 %), контрастное усиление в 12 (10,6 %), зоны некроза в 27 (23,8 %) (Таблица 3.6).

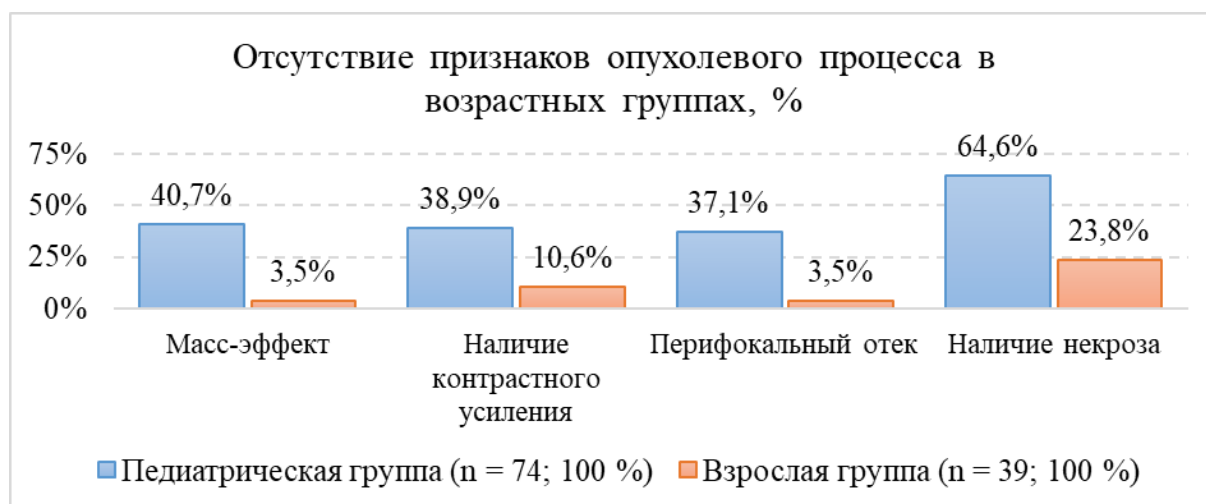


Рисунок 3.6 – Сравнение МРТ-признаков по нетипичным проявлениям объемных образований в возрастных группах ($n = 113; 100\%$)

Таблица 3.6 – Распределение лучевых признаков объемного процесса в зависимости от возраста

Показатели	Педиатрическая группа		Взрослая группа		p-value
	$(n = 74, 65\%)$		$(n = 39, 35\%)$		
Количество	есть	нет	есть	нет	
Масс-эффект	28 (24,7 %)	46 (40,7 %)	35 (30,9 %)	4 (3,5 %)	0,001*
Наличие контрастного усиления	30 (26,5 %)	44 (38,9 %)	27 (23,8 %)	12 (10,6 %)	0,004*
Перифокальный отек	32 (28,3 %)	42 (37,1 %)	35 (30,9 %)	4 (3,5 %)	0,001*
Наличие зоны некроза в опухоли	1 (0,88 %)	73 (64,6 %)	12 (10,6 %)	27 (23,8 %)	0,001*

Примечание – *достоверность различий при $p \leq 0,05$

При анализе лучевых паттернов опухолей таких как масс-эффект, отношение к контрастному усилению, перифокальный отек и наличие зон некроза процент встречаемости всех четырех признаков одновременно возрастал по мере увеличения степени злокачественности. В общей группе пациентов в 67 (59,3 %) случаев было отмечено наличие одновременно 3-х и более типичных признаков объемного образования. Наибольший интерес представляла группа опухолей в количестве 33 (29,2 %) которые не обладали ни одним из перечисленных признаков, и по данным стандартного МРТ представляли сложность. Данные обобщены в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Распределение типичных признаков объемного процесса в зависимости от степени злокачественности

Показатели	Grade I		Grade II		Grade III		Grade IV		p-value
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Масс-эффект	18	26,9 %	8	88,9 %	22	100 %	15	100 %	0,001*
Наличие контрастного усиления	29	43,3 %	7	77,8 %	8	36,4 %	13	86,7 %	0,004*
Перифокальный отек	22	32,8 %	8	88,9 %	22	100 %	15	100 %	0,001*
Наличие зоны некроза в опухоли	0	0,0 %	0	0,0 %	3	13,6 %	10	66,7 %	0,001*

Примечание – * достоверность различий при $p \leq 0,05$

Некроз в структуре опухоли был выявлен только в образованиях высокой степени злокачественности в количестве 3 (2,65 %) в Grade III, в количестве 10 (8,5 %) в Grade IV. Перифокальный отек был отмечен в опухолях как низкой, так и высокой степеней злокачественности в количестве 22 (19,5 %) в Grade I, 8 (7 %) случаев Grade II, 22 (19,5 %) случая Grade III и 15 (13,2 %) Grade IV. Контрастное усиление встречалось в 29 (25,6 %) случаях и 7 (6,2 %) случаях Grade I-II соответственно, и в 8 (7 %) и 13 (11,5 %) случаях в Grade III-IV соответственно. Масс-эффект был выявлен во всех случаях опухолей высокой степени злокачественности в 22 (19,5 %) и 15 (13,2 %) случаях Grade III-IV

соответственно, в опухолях низкой степени злокачественности в 18 (15,9 %) и 8 (7 %) случаях в Grade I–II соответственно. Схематически данные структурированы на Рисунке 3.7.

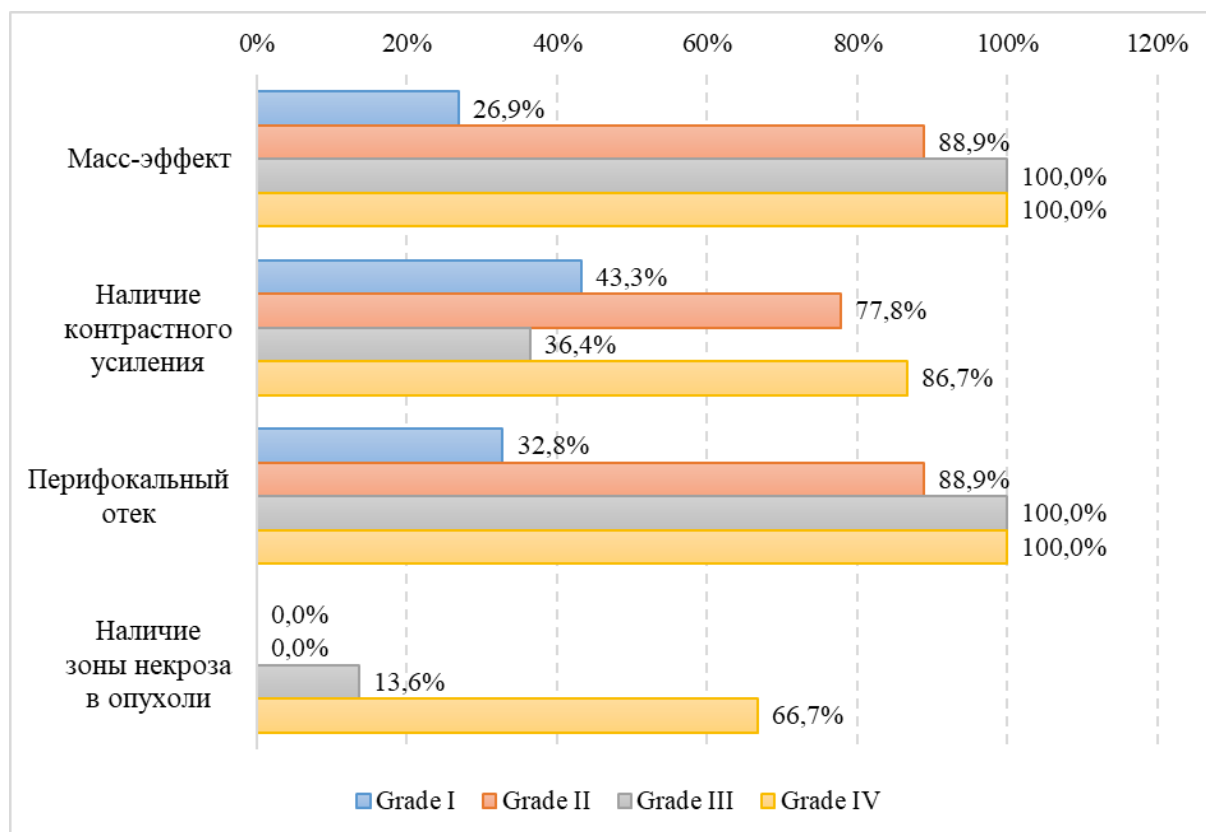


Рисунок 3.7 – Встречаемость типичных признаков объемного образования в зависимости от степени злокачественности

Среди общей группы пациентов с эпилептогенными субстратами в нашем исследовании были обнаружены опухоли, которые не обладали ни одним из перечисленных признаков объемного образования в количестве 33 (29,2 %).

В подавляющем большинстве, опухоли, не имеющие типичных признаков объемного образования по данным первичного, стандартного МРТ, оказались низкой степени злокачественности Grade I и были представлены патоморфологическими вариантами смешанных глионейрональных опухолей и единичными представителями опухолей глиального ряда в виде диффузной астроцитомы Grade I, пилоцитарной астроцитомы и PLNTY. Выявленная категория опухолей была представлена опухолями группы LEAT.

Опухоли разделялись по типу строения на диффузный тип, кистозно-солидный и узловой. Диффузный тип опухоли был выявлен в 11 (9,7 %) случаях, кистозно-солидный в 13 (11,5 %) случаях, узловой в 9 (7,9 %) случаях. Кистозно-солидный тип строения подразделялся на мультикистозный и был выявлен в 7 (6,2 %) случаях, 2 (1,7 %) из которых были представлены ДНЕО, 4 (3,5 %) случая ганглиоглиомы и 1 (0,88 %) случай диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли.

Наиболее интересный признак в виде трансмантийного распространения был отмечен у 8 (6,2 %) опухолей группы LEAT, патоморфологические типы опухоли, обладающие данным признаком, включали ганглиоглиому – 3 (2,65 %), ДНЕО – 1 (0,88 %), PLNTY – 2 (1,7 %), композитная опухоль – 1 (0,88 %). Трансмантийный шлейф по данным МРТ представляет собой линейную, тонкую зону гиперинтенсивного МР сигнала в T2 ВИ и FLAIR T2 с протяженностью от желудочков к кортикальной пластинке.

Ремоделиция подлежащей костной пластинки была выявлена в 4 (3,5 %) случаях. Описанные в литературе патогномоничные паттерны визуализации для ДНЭО, могут встречаться и при других опухолях группы LEAT. Так же, как и трансмантийный шлейф, описанный в литературе как специфичный МР-паттерн ФКД Пв может являться одним из признаков эпилептогенных опухолей низкой степени злокачественности глионейронального и глиального ряда. Данные обобщены в Таблицах 3.8 и 3.9.

Таблица 3.8 – Опухоли без типичных признаков объемного образования

Вид опухоли без типичных признаков объемного образования	$n = 33$ (100%)	Диффузный тип	Кистозно-солидный	Узловой	Признак трансмантийного шлейфа	p -value
Всего	33 (100%)	11 (33,33%)	Кистозно-солидный 5 (15,1%)	9 (27,3%)	8 (24,2%)	0,55
			Мультикистозный тип 8 (24,2%)			

Примечание – * достоверность различий при $p \leq 0,05$

Таблица 3.9 – Характеристики опухолей без типичных признаков объемного образования по типам строения

Вид опухоли без типичных признаков объемного образования	<i>n</i> = 33 (100 %)	Диффузный тип	Кистозно-солидный	Узловой	Признак трансмантального шлейфа	Ремоделиция костной пластинки
Ганглиоглиома Grade I	15 (13,2 %)	5 (4,4 %)	Кистозно-солидный 3 (2,65 %) Мультикистозный тип 3 (2,65 %)	4 (3,5 %)	4 (3,5 %)	2 (1,7 %)
Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) Grade I	10 (8,8 %)	2 (1,7 %)	Кистозно-солидный 6 (5,3 %) Мультикистозный тип 4 (3,5 %)	3 (2,6 %)	1 (0,88 %)	2 (1,7 %)
PLNTY Grade I	2 (1,7 %)	1 (0,88 %)	–	1 (0,88 %)	2 (1,7 %)	
Диффузная лептоменингеальная глиоэпителиальная опухоль Grade I	1 (0,88 %)	–	Мультикистозный тип 1 (0,88 %)	–	–	
Диффузная астроцитома Grade I	1 (0,88 %)	1 (0,88 %)	–	–	–	
Пилоцитарная астроцитома Grade I	1 (0,88 %)	1 (0,88 %)	–	–	–	
Композитная нейроэпителиальная опухоль WHO CNS grade 1. Нет в классификации опухолей ЦНС ВОЗ (ДНЭО + ганглиоглиома WHO CNS grade 1)	3 (2,65 %)	1 (0,88 %)	1 (0,88 %)	1 (0,88 %)	1 (0,88 %)	
Глиобластома IV				1 (0,88 %)		
Всего	33 (29,25 %)	11 (9,7 %)	Кистозно-солидный 6 (5,3 %) Мультикистозный тип 8 (7,07 %)	10 (8,8 %)	8 (7,07 %)	4 (3,5 %)

3.4. Типы строения эпилептогенных опухолей

3.4.1. Диффузный тип строения

Диффузный тип строения опухоли не имеет четких контуров и границ, свойственно нарушение границы серо-белой дифференциации. Сигнальные характеристики представлены от гипоинтенсивного до изоинтенсивного МР сигнала в T1ВИ, гиперинтенсивным и /или неоднородным в T2 и FLAIR ВИ. Именно этот тип строения опухоли может иметь паттерн трансмантийного шлейфа. Трансмантийный шлейф представляет собой линейную зону гиперинтенсивного МР-сигнала в T2 ВИ и FLAIR с распространением от субкортикальных отделов до субэпендимальных отделов боковых желудочков. Подробно примеры диффузного типа строения представлены на Рисунке 3.8.

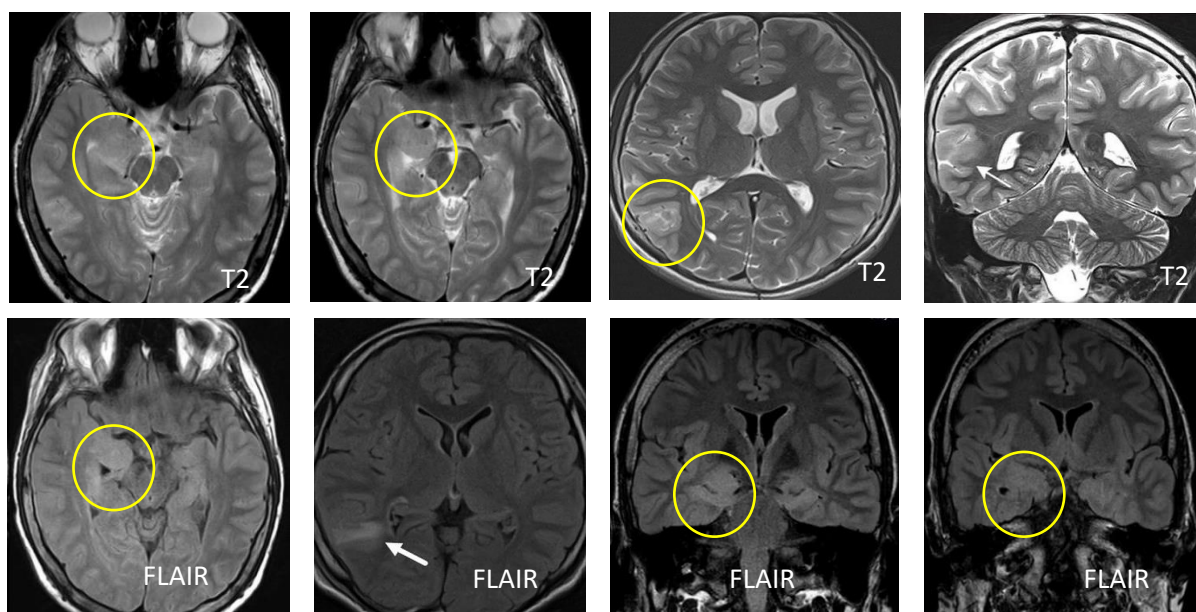


Рисунок 3.8 – Примеры диффузного паттерна опухолей низкой степени злокачественности

В T2 (верхний ряд) определяется зона повышенного МР сигнала с микшированными границами без четкой границы между белым и серым веществом, без признаков масс-эффекта. В FLAIR (нижний ряд) отмечается умеренно повышенный МР-сигнал в зонах интереса. Пример трансмантийного шлейфа (стрелка нижний ряд) – линейное распространение патологического сигнала от кортикальных отделов до боковых желудочков.

3.4.2. Кистозно-солидный тип строения

Кистозно-солидная структура опухоли. Сигнальные характеристики кистозного компонента идентичны интенсивности ликвора в T1 ВИ, T2 ВИ и FLAIR. Узловая или солидная часть была представлена гиперинтенсивными или гетерогенными в T2 ВИ и FLAIR ВИ и изо- или гипоинтенсивными в T1 ВИ. В двух случаях была отмечена «пенистая» структура. Наличие кальция в строме опухоли зарегистрировано в одном случае. Подробно примеры кистозно-солидного типа строения представлены на Рисунке 3.9.

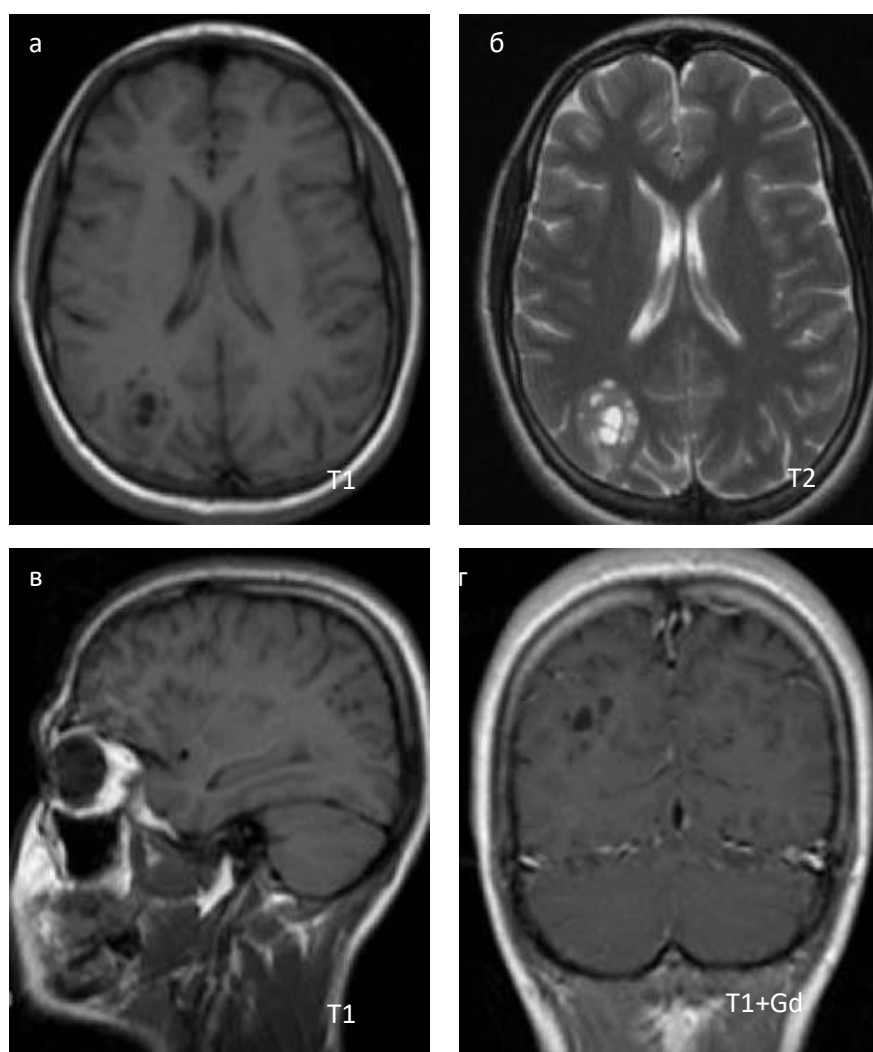


Рисунок 3.9 – Пример кистозно-солидной структуры опухоли
Кистозная часть идентична интенсивности ликвора в T1 (а, в). В T2 кистозная часть имеет гиперинтенсивный сигнал (б). После введения контрастного препарата патологического накопления не выявлено (г).

Подтипом кистозно-солидной структуры является мультикистозный тип строения, который представлен множественными, мельчайшими кистами тесно прилежащих друг к другу, имеющих идентичные ликвору сигнальные характеристики. Данный тип строения мы обнаруживали в нашем исследовании у различных патоморфологических вариантов опухолей. Пример представлен на Рисунке 3.10.

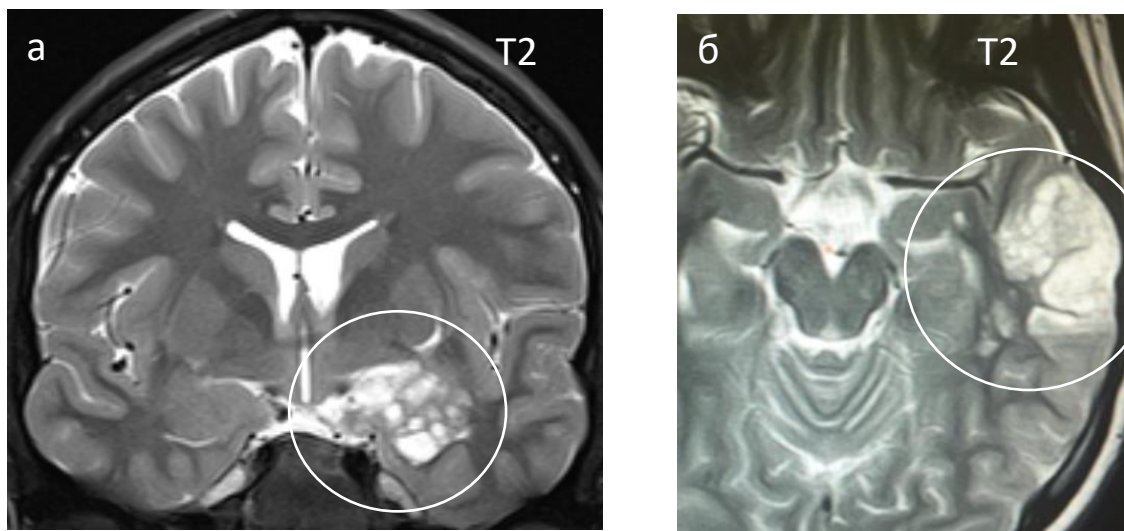


Рисунок 3.10 – Пример мультикистозной структуры опухоли
Опухоль представлена множественными, мелкими кистами,
тесно прилежащих друг к другу (а, б)

3.4.3. Узловой тип строения

Узловой тип строения опухоли представлен наиболее отграниченным участком, зоной патологического МР сигнала от гипоинтенсивного до изоинтенсивного МР сигнала в Т1ВИ, гиперинтенсивным и /или неоднородным в Т2 и FLAIR ВИ. Прослеживается дифференцировка между опухолью и не измененной церебральной паренхимой. В структуре могут наблюдаться отложения кальция. Пример узлового типа строения опухоли представлен на Рисунке 3.11.

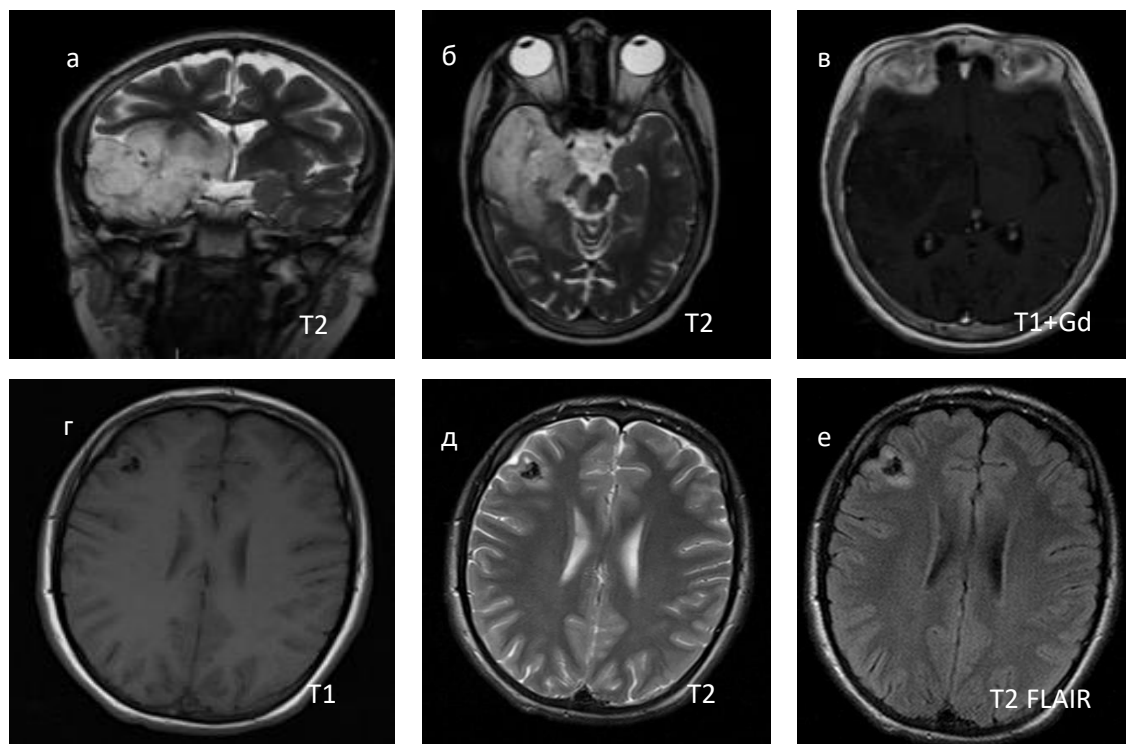


Рисунок 3.11 – Пример узловой структуры опухоли
 Опухоль представлена отграниченным участком, зоной патологического МР сигнала от гипоинтенсивного до изоинтенсивного МР сигнала в Т1ВИ (з), гиперинтенсивным и/или неоднородным в Т2 и FLAIR ВИ (а, б, д, е). При введении контрастного препарата накопления не выявлено (в).

3.5. Результаты применения модифицированного протокола

Из 113 пациентов выделена группа пациентов ($n = 33$, 100 %), у которых опухоли не имели ни одного из типичных паттернов объемного образования таких как масс-эффект, контрастное усиление, продолженный рост и перифокальный отек, и вызывали наибольшую сложность в диагностике. Наиболее часто приходилось дифференцировать эпилептогенный субстрат с фокальной кортикальной дисплазией, кавернозными мальформациями, нейроинфекцией и острыми нарушениями мозгового кровообращения. Модифицированный протокол, адаптированный под индивидуальные особенности пациента, был проведен всем пациентам с эпилептогенным субстратом неясной этиологии ($n = 33$; 100 %). В дальнейшем 13 (39 %) пациентов из этой группы прошли исследование ПЭТ-КТ ^{11}C -метионином.

По данным безконтрастной МР-перфузии (ASL) гиперперфузия была выявлена в 8 (24,2 %) случаях, что в условиях отсутствия контрастирования и типичных признаков объемного образования позволило предположить неоплазию в структуре эпилептогенного субстрата, что было подтверждено гистологически во всех 8 случаях. В 5 (15,2 %) была выявлена гипоперфузия по данным ASL, на основании чего мы выставляли дифференциальный ряд между фокальной кортикальной дисплазией (ФКД) и дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухолью (ДНЕО) в 4 случаях, и в 1 случае была предположена лимфома. По данным гистологического исследования в 4 (12 %) случаях из 5 (15 %) гипоперфузионных образований была подтверждена опухоль, и в одном случае патоморфология соответствовала фокальной кортикальной дисплазии.

Результаты обследования пациентов по данным лучевых методов представлены в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Результаты обследования пациентов по данным лучевых методов

Диагноз при поступлении	Результаты модифицированного протокола	Диагноз после проведения протокола	ПЭТ-КТ ¹¹ C метионин	Гистологический диагноз
1	2	3	4	5
ФКД	KY – ASL гипер DTI оттеснение SWI +	Неоплазия	–	Ганглиogliома Grade I
ФКД	KY – ASL гипер DTI оттеснение SWI +	Неоплазия	Гиперметаболизм	Ганглиogliома Grade I
ФКД	KY – ASL гипо DTI оттеснение SWI –	ФКД / неоплазия	Гиперметаболизм	Композитная нейроэпителиальная опухоль (ДНЕО + ганглиogliома WHO CNS Grade I)
ФКД	KY + ASL гипер DTI оттеснение SWI +	Неоплазия	–	PLNTY Grade I
ФКД	KY – ASL гипо DTI оттеснение SWI –	ФКД / неоплазия	Гиперметаболизм	ДНЕО Grade I

Продолжение Таблицы 3.10

1	2	3	4	5
ФКД	КУ – ASL гипер DTI оттеснение SWI +	Неоплазия	–	ГГ Grade I
ФКД	КУ – ASL гипо DTI оттеснение SWI –	ФКД / неоплазия	Гиперметаболизм	ДНЕО Grade I
Кистозно-глиозные изменения	КУ – ASL гипо DTI оттеснение SWI –	ФКД	–	ФКД IIb
Инсульт ФКД Опухоль	КУ – ASL гипер DTI инфильтрация SWI +	Неоплазия глиома III-IV	Гиперметаболизм	Глиобластома Grade IV
Энцефалит Нейроинфекция Оппортунистическая инфекция	КУ + ASL гипо DTI инфильтрация SWI –	Неоплазия глиома III-IV	Гиперметаболизм	Лимформа
ФКД	КУ + ASL гипо DTI оттеснение SWI –	ФКД / неоплазия	Гиперметаболизм	ДНЕО
ФКД	КУ – ASL изо DSC + DTI + SWI +	Неоплазия	Гиперметаболизм	Композитная нейроэпителиальная опухоль (ДНЕО ганглиоглиома WHO CNS Grade I)
ФКД	КУ + ASL гипер DTI оттеснение SWI +	Неоплазия	Гиперметаболизм	Ганглиоглиома Grade I
ФКД	КУ – ASL гипер DTI оттеснение SWI +	Неоплазия	Гиперметаболизм	Ганглиоглиома Grade I
ФКД	КУ – ASL гипо DTI оттеснение SWI –	ФКД / неоплазия	Гиперметаболизм	Композитная нейроэпителиальная опухоль (ДНЕО + ганглиоглиома WHO CNS Grade I)
ФКД	КУ – ASL гипо DTI оттеснение SWI –	ФКД / неоплазия	Гиперметаболизм	ДНЕО Grade I

Продолжение Таблицы 3.10

1	2	3	4	5
ФКД	КУ – ASL гипер DTI оттеснение SWI –	Неоплазия	Гиперметаболизм	Ганглиogliома Grade I

В результате проведения модифицированного протокола и полученных данных не только стандартного МРТ, но и специализированных импульсных последовательностей ASL, DTI, SWI в сочетании с ПЭТ-КТ ведущий диагноз был изменен у 25 (75 %) пациентов, и в 25 (72 %) случаях гистологически была подтверждена опухоль. В последствии тактика лечения была изменена с консервативной на хирургическую у пациентов с ранее предполагаемой фокальной кортикальной дисплазией (Рисунок 3.12).

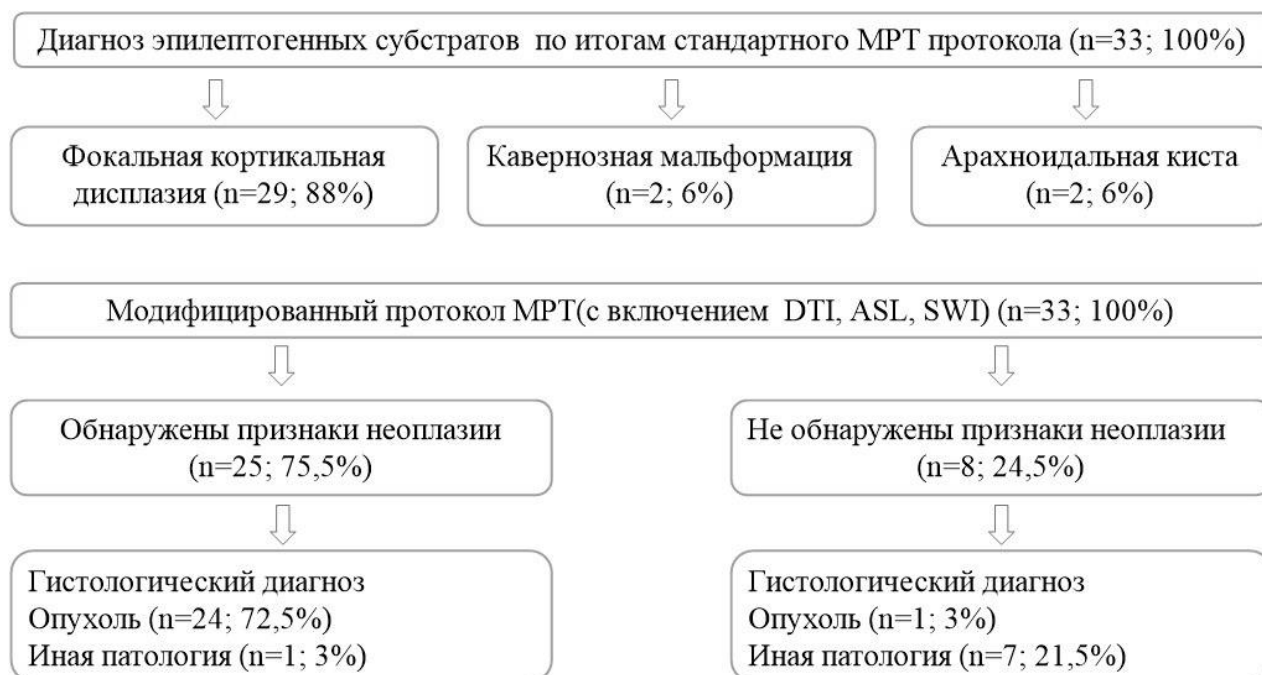


Рисунок 3.12 – Схема результатов применения модифицированного протокола МРТ у пациентов с эпилептогенными субстратами неясной этиологии

3.6. Диагностическая эффективность модифицированного протокола в обнаружении неоплазии в субстратах неясной этиологии

Для оценки диагностической эффективности модифицированного протокола использовались критерии исключения из исследования, так как для достоверного расчета чувствительности необходимо наличие гистологически верифицированных нецелевых патологий, чему в нашем случае соответствовали фокальные кортикальные дисплазии (ФКД). На этапе получения данных патоморфологических результатов на основании исследования резецированного материала происходило исключение патологий отличных от опухолей. Проводя модифицированный протокол МРТ всем пациентам с эпилептогенными субстратами неясной этиологии, мы смогли определить способность метода не давать ложно положительные результаты и не определять признаки неоплазии в субстратах, где ее в действительности нет. Результаты применения модифицированного протокола МРТ на целевой и нецелевой патологии представлены в Таблице 3.11. Полученные числовые данные для расчета параметров диагностической эффективности показаны в Таблице 3.12.

Таблица 3.11 – Результаты применения модифицированного протокола МРТ в обнаружении неоплазии

Предоперационный диагноз пациентов, которым проводился модифицированный протокол	Количество наблюдений	Результат модифицированного протокола	Гистологический диагноз
Фокальная кортикальная дисплазия	$n = 33$; 100 %	Опухоль 25 (75 %)	Опухоль 24 (72 %) Иная патология 1 (3 %)
Арахноидальная киста	2	Не выявлена неоплазия 8 (25 %)	Не выявлена неоплазия 7 (22 %) Опухоль 1 (3 %)
Кавернозная мальформация	2		

Таблица 3.12 – Данные для расчета диагностической эффективности

Результат проведения модификации протокола	Положительный	Отрицательный
Положительный	Истинно положительный 25 – выявлена неоплазия в субстрате с помощью модификации протокола и подтверждена гистологически	Ложно положительный 1 – выявлена неоплазия в субстрате с помощью модификации протокола и НЕ подтверждена гистологически
Отрицательный	Ложно отрицательный 1 – НЕ выявлена неоплазия в субстрате с помощью модификации протокола, подтверждена гистологически опухоль	Истинно отрицательный 7 – по результатам модифицированного протокола не выявлена опухоль, гистологически не выявлена (ФКД)

Рассчитаем показатели диагностической эффективности модифицированного протокола МРТ.

Показатель чувствительности (Se):

$$Se = \frac{ИП}{ИП + ЛО} \quad (1)$$

$$Se = \frac{25}{25 + 1} \cdot 100\% = 96\%$$

Показатель специфичности (Sp):

$$Sp = \frac{ИО}{ИО + ЛП} \quad (2)$$

$$Sp = \frac{7}{7 + 1} \cdot 100\% = 87\%$$

Показатель диагностической эффективности (Ac):

$$Ac = \frac{ИП + ИО}{ИП + ЛП + ЛО + ИО} \quad (3)$$

$$Ac = \frac{25 + 7}{25 + 1 + 1 + 7} \cdot 100\% = 94\%$$

Показатели диагностической эффективности модифицированного протокола МРТ составили: чувствительность 96 %, специфичность 87 %, диагностическая точность 94 %. Для оценки диагностической эффективности стандартного протокола МРТ в определении неоплазии в эпилептогенных

субстратах неясной этиологии мы сравнивали полученные данные до операции с результатами гистологии. Наш анализ показал, что разработанный модифицированный протокол МРТ превосходит стандартный протокол МРТ в чувствительности на 26 %, в специфичности на 14 %, в диагностической точности на 23 %. Превосходство модифицированного протокола МРТ над стандартным протоколом обусловлено возможностями безконтрастной МР-перфузии (ASL), трактографии (DTI) и последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN) обнаруживать лучевые признаки неоплазии и взаимодополнять друг друга, тем самым сужая дифференциальный ряд. Подробно данные представлены в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Показатели диагностической эффективности модифицированного протокола МРТ и стандартного протокола МРТ

	Модифицированный протокол	Стандартный протокол
Чувствительность (<i>Se</i>)	96 %	70 %
Специфичность (<i>Sp</i>)	87 %	73 %
Диагностическая точность (<i>Ac</i>)	94 %	71 %

3.7. Особенности нейрорадиологической картины глионейрональных опухолей

По нашим данным лучевые характеристики глионейрональных опухолей, в частности ДНЕО и ганглиоглиом весьма разнообразны и изменчивы. Стабильность демонстрируют их сигнальные характеристики изо/гипоинтенсивного сигнала в T1 ВИ и от умеренного до гиперинтенсивного сигнала в T2 и FLAIR ВИ. По типу строения опухолевого роста наиболее часто встречается кистозно-солидный и диффузный варианты. Размеры этих опухолей варьируют от нескольких сантиметров, но могут вовлекать несколько долей одновременно при редких, гигантских вариантах. До 30 % ДНЕО и до 50 %

ганглиоглиом могут содержать в строме опухоли кальций. В 70 % глионейрональные опухоли локализуются в височных и теменных долях. Их характерной отличительной чертой является отсутствие типичных признаков опухолевого процесса, таких как масс-эффект, контрастное усиление, перифокальный отек и задокументированный продолженный рост [3, 68, 132]. Наиболее частая локализация этих опухолей в кортикальных- субкортикальных отделах не редко приводит к заблуждению о наличии резидуальных кистозных изменений коры, так как на фоне выраженного кистозного компонента не всегда становится возможным детализировать солидный, узловый компонент в этой строме [44]. Вовлеченная в патологический процесс кортикальная пластинка выглядит утолщенной либо в виде узла [79].

Неоднозначное отношение к контрастному усилению продемонстрировано и в нашем исследовании, где 27 (24 %) опухолей глионейронального ряда не демонстрировали накопление контраста, что не однократно отмечали и другие авторы [68, 79]. Вместе с тем, важным фактом является способность к мимикрии данных опухолей как друг друга так и других опухолевых или патологических неопухолевых субстратов по данным лучевых методов обследования. Среди опухолевых субстратов большинство приходится на олигодендроглиомы и астроцитомы Grade I, II [84, 124]. Среди патологических образований и состояний без неоплазии лидирующие позиции по частоте проведения дифференциального ряда занимают последствия нейроинфекций, кистозно-глиозные изменения и острые нарушения мозгового кровообращения. Назначение и проведение динамических МР-исследований тоже не всегда способно задокументировать прогрессивный рост образования, так как глионейрональные опухоли способны на протяжении многих лет сохранять свои пространственные характеристики.

В нашей работе выявлено 4 композитных нейроэпителиальных опухолей WHO CNS Grade I, в структуре которой были выявлены клетки дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли (ДНЕО) и ганглиоглиомы. Данный тип композитных опухолей еще не входит в классификацию ВОЗ ЦНС. Учитывая, что высокая эпилептогенность 80–100 % присуща ДНЕО,

ганглиоглиоме и диффузной астроцитоме, целесообразно при длительно текущей эпилепсии, стабильности патологического субстрата по данным МРТ в объеме, форме и отношении к контрастному усилению, при наличии корреляции с данными ВЭЭГ исключать неопластическую составляющую в структуре эпилептогенного субстрата.

3.8. Клинические примеры

На этапе первичной лучевой диагностики, с применением рутинного МР-исследования в подавляющем большинстве предположение опухолевого генеза, как причины структурной эпилепсии не представляло сложности у взрослых пациентов. Наличие или сочетание в различных комбинациях типичных признаков опухолевого процесса было отмечено в 71 % случаев ($n = 113$, 100 %). Вместе с тем мы отметили у 20 % пациентов после развития судорожного приступа не был выставлен верный первичный диагноз по данным МРТ. Постановка диагноза опухоль головного мозга потребовала мультимодального подхода и междисциплинарного взаимодействия.

Клинический пример №1. Пациент Ш., мужчина 30 лет. Дебют эпилепсии в 30 лет с асимметричных тонических приступов (напряжение с отведением левой руки и ноги, версия головы влево) с переходом во вторично-генерализованные (билатеральные тонико-клонические) с прикусом языка (слева). Отмечается наличие вегетативно-сенсорных аур (ощущение сердцебиения, напряжения левой руки) с переходом в фокальные клонии в левой руке. Зарегистрировано пять эпизодов за месяц без наличия «светлого» промежутка. После первого приступа доставлен в больницу, где была проведена МРТ с контрастным препаратом, которая выявила патологический субстрат в правой лобной доле. Учитывая клиническую картину и особенности радиологической картины, дифференциальный ряд проводился между ишемическим инфарктом, фокальной кортикальной дисплазией IIIb типа (ФКД IIIb) и первичным неопластическим

процессом, что представлялось менее вероятным. Первичные данные МРТ представлены на Рисунке 3.13.

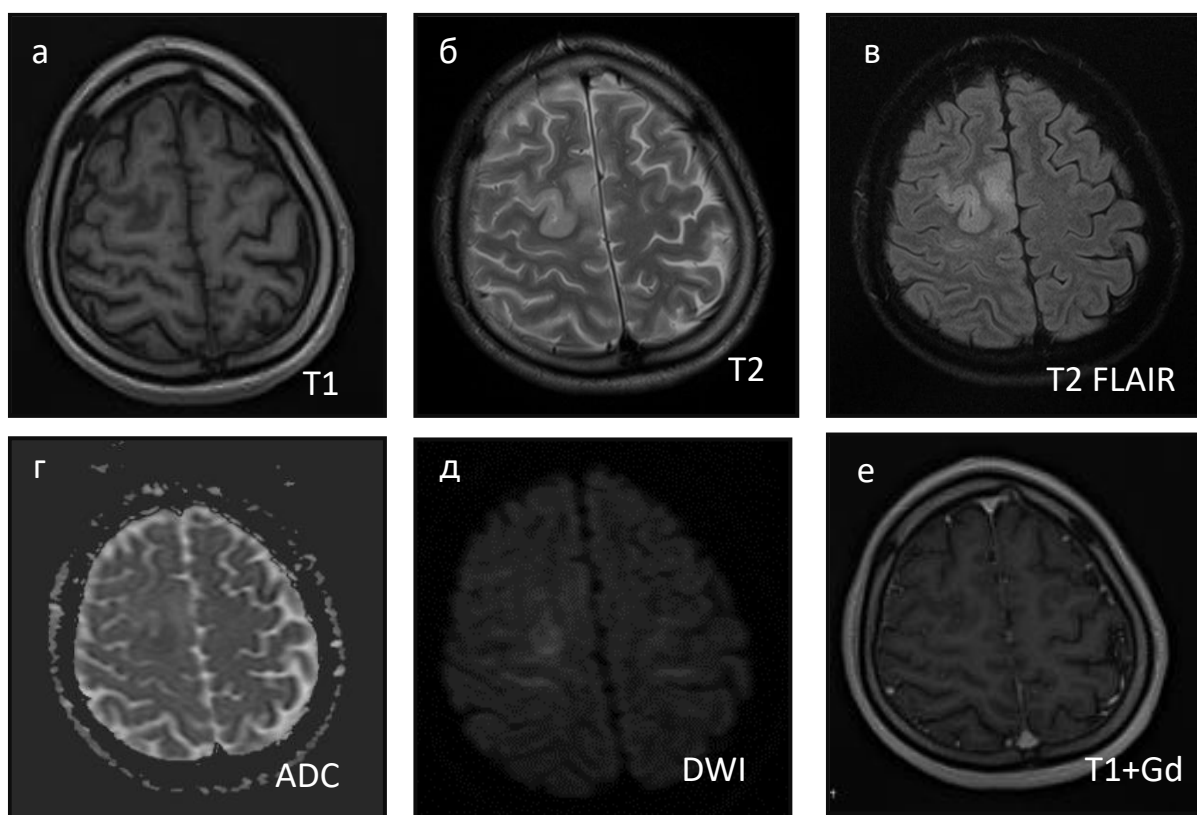


Рисунок 3.13 – Клинический пример №1

В правой лобной доле с вовлечением коры и субкортикального белого вещества определяется зона гипоинтенсивного МР сигнала в T1 ВИ (а), гиперинтенсивного в T2 и T2 FLAIR (б, в). Отмечается равномерно выраженная рестрикция диффузии (в, д). При введении контрастного препарата патологического накопления не выявлено (е). Ведущий диагноз на этапе первичного обследования – ишемический инсульт

Динамический контроль был назначен через 1 месяц, с включением в протокол сканирования ASL, DTI и SWI. В течение месяца не было отмечено «светлого» промежутка, который должен характеризоваться отсутствием эпилептических приступов. Учитывая выявленную прогрессию, присоединение контрастного усиления, результаты DWI, DTI и ASL дифференциальный диагноз проводился между глиальной опухолью Grade III–IV и лимфомой, а диагноз инсульт был исключен. Данные исследования в динамике подробно представлены на Рисунках 3.14 и 3.15.

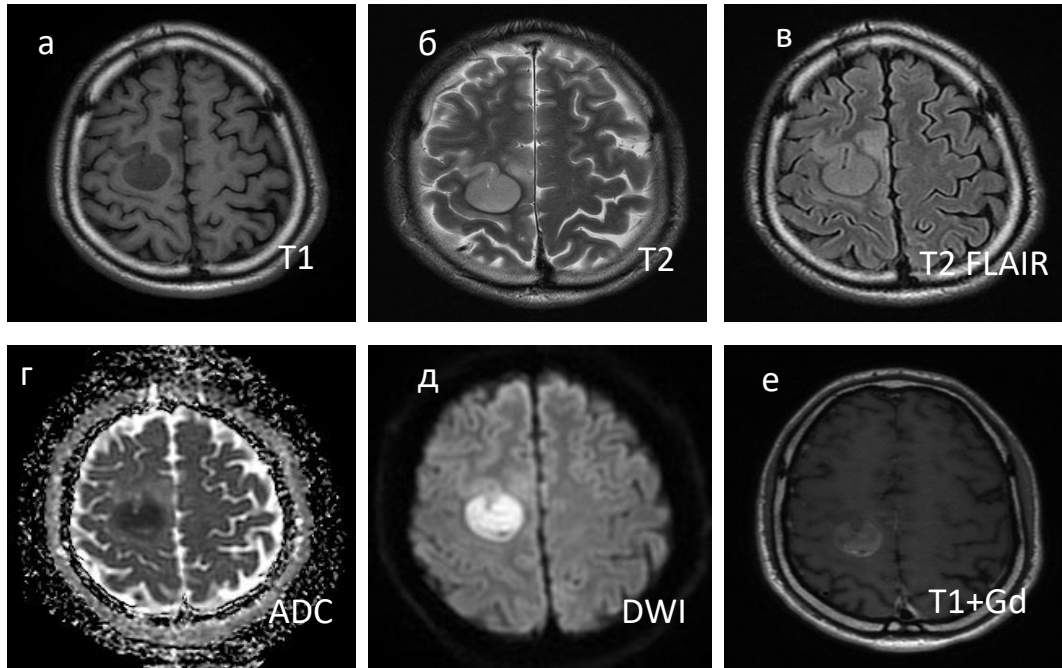


Рисунок 3.14 – Клинический пример №1. Исследование через 1 месяц
 При динамическом исследовании выявлен прогрессирующий рост объемного образования правой лобной доли, с умеренно повышенным МР сигналом в T2 и FLAIR (б, в), гипоинтенсивным в T1 (а). Нарастание перифокального отека на фоне сохраняющейся рестрикции диффузии (г, д) и присоединение диффузного контрастного усиления (е)

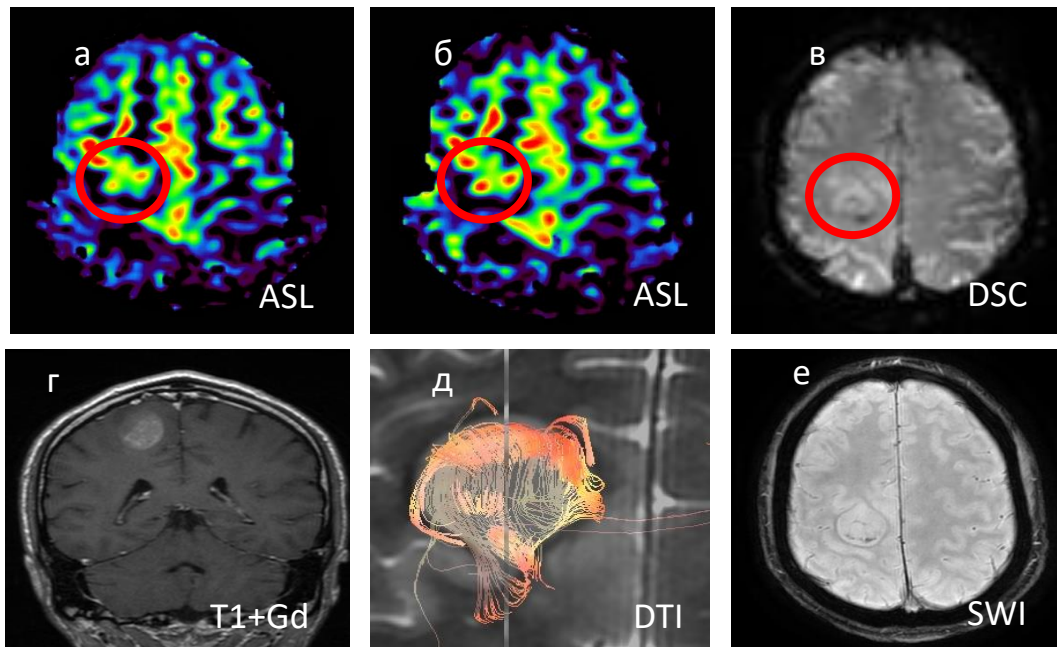


Рисунок 3.15 – Клинический пример №1
 По данным безконтрастной МР-перфузии ASL (а, б) выявлены высокие показатели опухолевого кровотока (CBF = 200-240 мл/100г/мин). Контрастная МР-перфузия DSC демонстрирует умеренно повышенные значения по сравнению с контрлатеральным полушарием (в). При трактографии (DTI) выявлена тотальная инфильтрация трактов (д). По данным SWI выявлена сеть неоваскуляризации (е)

Пациенту проведено хирургическое вмешательство. Гистологический диагноз – глиобластома WHO Grade IV IDH – (дикий тип).

Клинический пример №2. Пациент Г., мужчина 66 лет. Впервые возникший генерализованный эпилептический приступ с последующей потерей сознания. Пациент был госпитализирован, при проведении МРТ обнаружена контрастопозитивная зона патологического сигнала в левой височной доле (Рисунок 3.16).

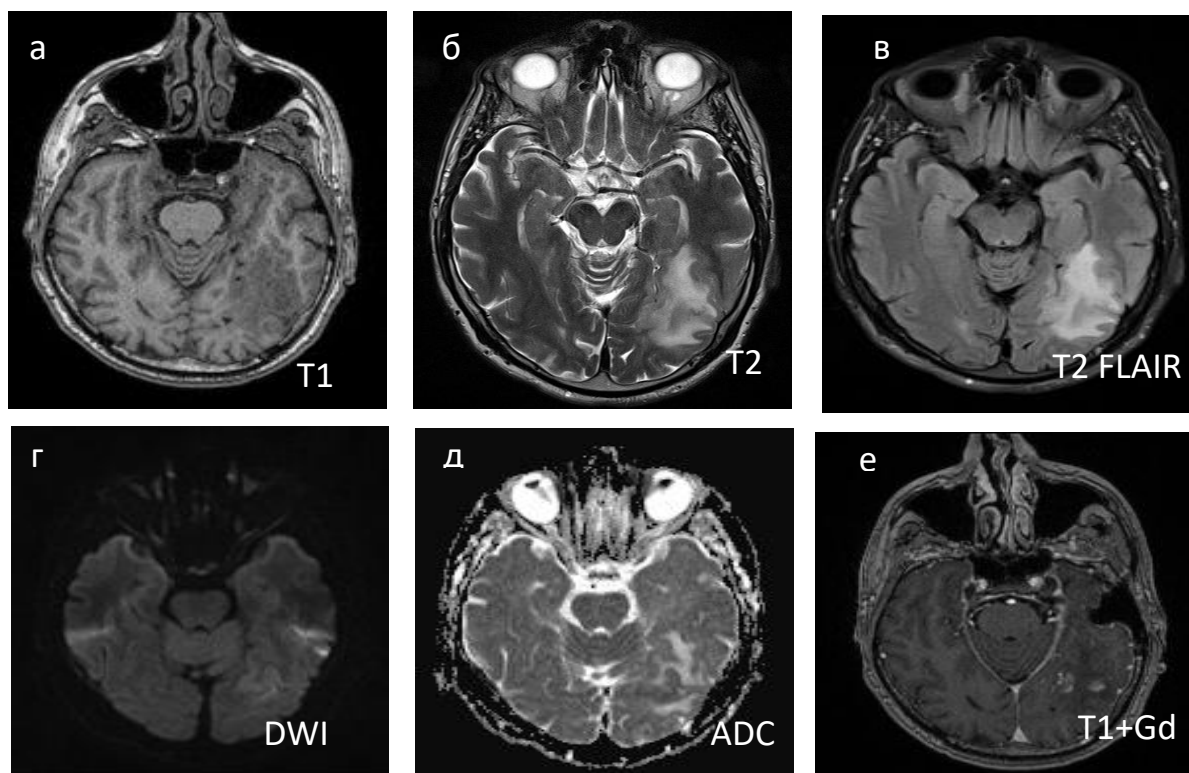


Рисунок 3.16 – Клинический пример №2

В левой височной доле определяется зона гипоинтенсивного МР сигнала в T1 ВИ (а), гиперинтенсивного в T2 и T2 FLAIR (б, в), с рестрикцией диффузии и перифокальным отеком (г, д). При введении контрастного препарата отмечается патологическое диффузное накопление двумя независимыми округлыми зонами (е)

При динамическом исследовании через 19 дней с момента приступа, в протокол дополнительно были включены ASL и DTI. Выявлена редукция перифокального отека при динамической стабильности контрастного усиления и сохранении рестрикции диффузии. На основании данных нейровизуализации был выставлен дифференциальный диагноз между энцефалитом, глиальным tumorом

Grade III–IV, лимфомой и ОНМК в подострой/хронической стадии с феноменом накопления КУ. Клиницисты склонялись к ОНМК (Рисунок 3.17 и 3.18).

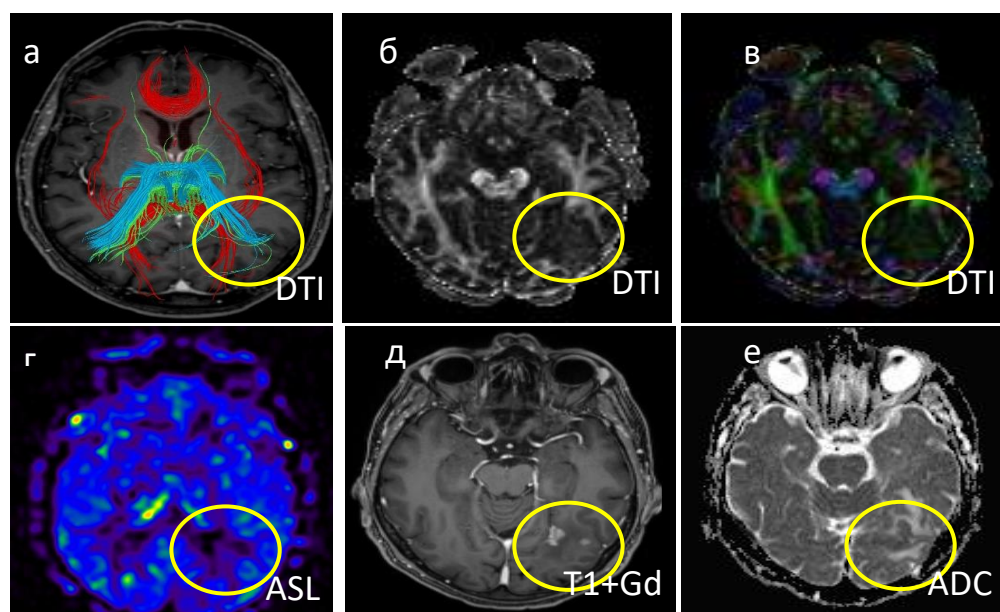


Рисунок 3.17 – Клинический пример №2

По данным DTI отмечена выраженная инфильтрация трактов (а, б, в). По данным безконтрастной МР-перфузии ASL зарегистрирована гипоперфузия (г). Важно отметить, что зоны патологического накопления, инфильтрации трактов, снижения перфузии и рестрикции диффузии совпадают (г, д, е)

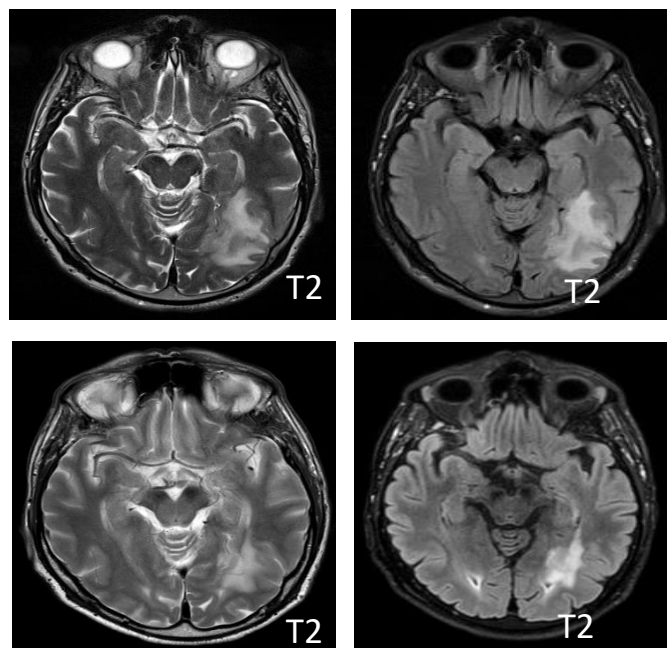


Рисунок 3.18 – Клинический пример №2

Верхний ряд – первичное исследование – редукция перифокального отека в течение 19 дней. Нижний ряд – динамика через 19 дней, при которой отмечается уменьшение зоны перифокального отека

Нейрорадиологическая картина лимфомы многогранна и часто вызывает затруднения. В многочисленных публикациях отмечена возможность лимфом ЦНС мимикрировать под другие патологические состояния, такие как демиелинизация, инсульт, нейросаркоидоз и нейроинфекцию [1, 97]. Пациенту в период между динамическим контролем была назначена гормональная терапия для контроля приступов, и мы подразумеваем, что именно этот факт инициировал редукцию перифокального отека. Спонтанный регресс перифокального отека и объёма, диффузный характер накопления, рестрикция диффузии за счет высокой клеточности, гипоперфузия и инфильтрация трактов при неопластических процессах ЦНС характерны для лимфом [141]. Далее пациенту было назначено ПЭТ-КТ с ^{11}C метионином и выявлено выраженное накопление – гипометаболизм. Пациенту была проведена стереотаксическая биопсия. Гистологический диагноз В-клеточная лимфома (Рисунок 3.19).

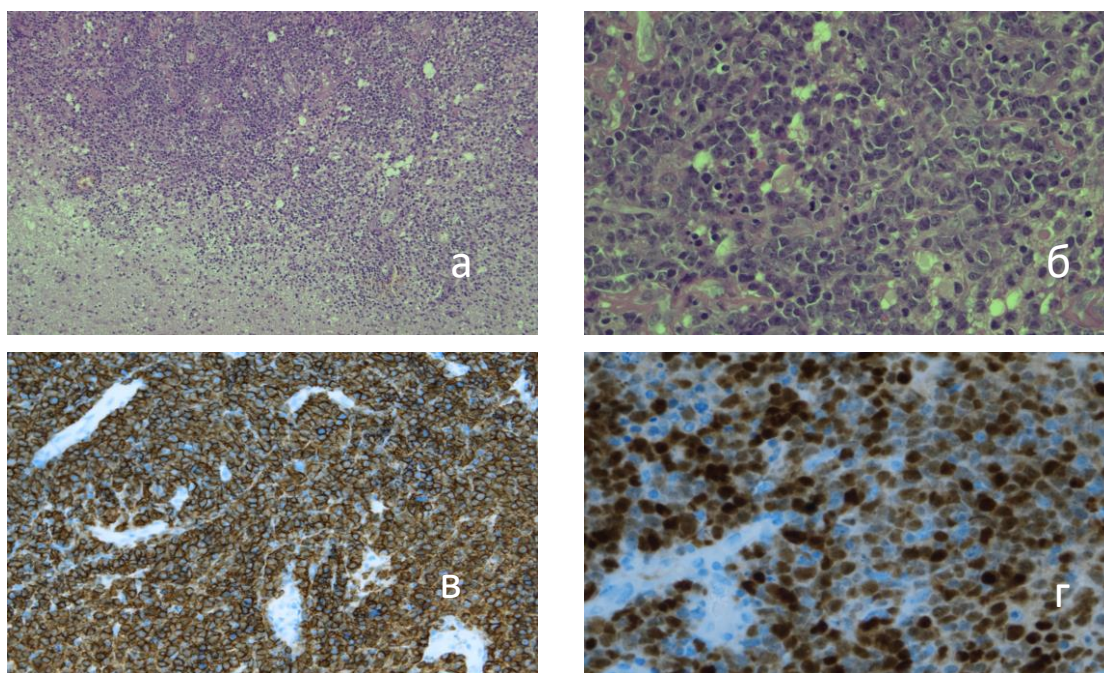


Рисунок 3.19 – Клинический пример №2

Гиперклеточная опухоль (вверху) инфильтрирует ткань мозга (внизу) (а). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. Опухолевые клетки крупного размера, с полиморфными ядрами, содержащими одно или несколько ядрышек. Высокая митотическая активность, апоптозы (б). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Неопластические клетки тотально экспрессируют CD20 (в). Иммуноокрашивание, $\times 200$. Клетки опухоли позитивны с анти-MUM1 (г). Иммуноокрашивание, $\times 400$.

Клинический пример №3. Пациент Х., мужчина 16 лет. Фармакорезистентная структурная эпилепсия. Первый приступ развился после физической нагрузки в школе, со вторичной генерализацией тонико-клоническими судорогами, с потерей сознания. После повторного приступа самостоятельно обратились в лечебное учреждение, где было проведено рутинное МРТ, на которой были обнаружены признаки кавернозной мальформации. После консультации эпилептолога и нейрохирурга было назначено проведение нейрофизиологического исследования (ВЭЭГ), установившего, что очаг в правой лобной доле является основой для эпилептогенеза. Рекомендовано хирургическое лечение. Пациент был направлен на хирургическое лечение эпилепсии с диагнозом кавернозная мальформация правой лобной доли. Гистологический диагноз – ганглиоглиома WHO Grade I (Рисунок 3.20 и 3.21).

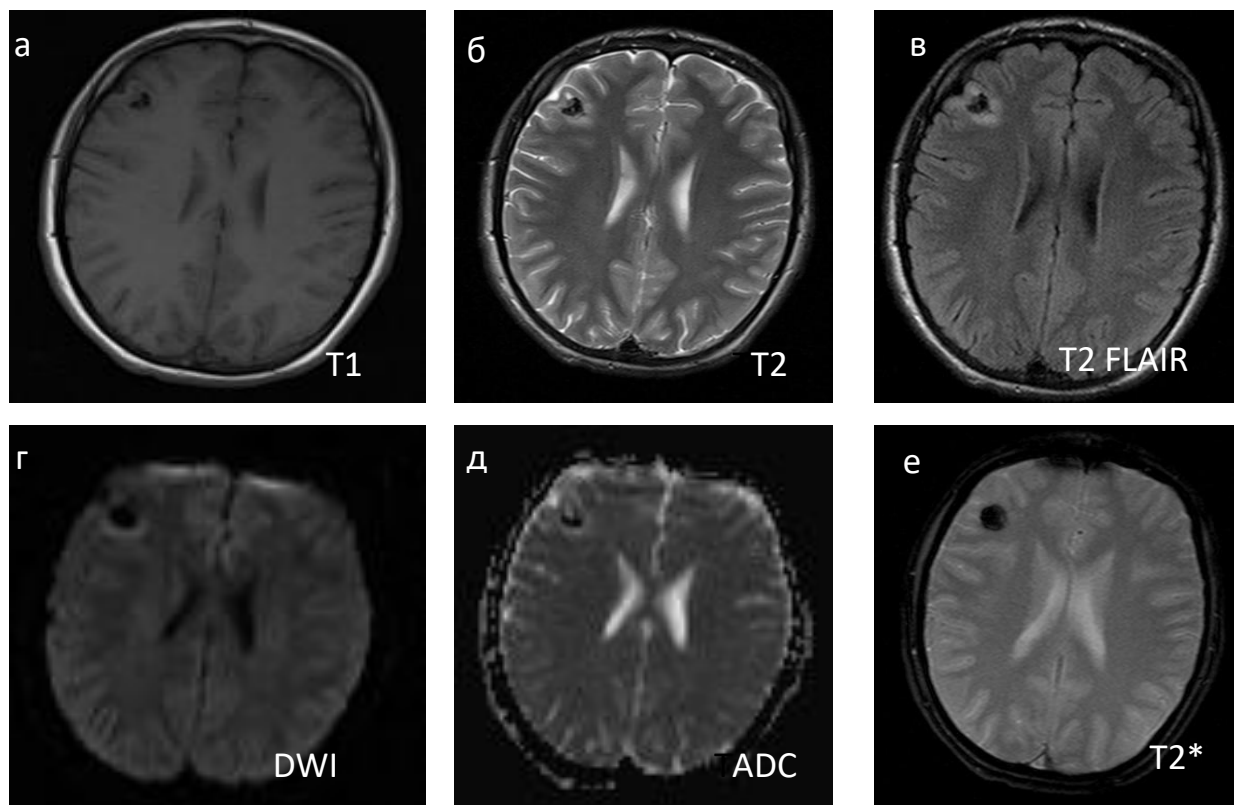


Рисунок 3.20 – Клинический пример №3

На нативных МР-исследованиях в правой лобной доле округлое образование с выпадением МР сигнала во всех представленных импульсных последовательностях. Отмечается минимально выраженный перифокальный отек

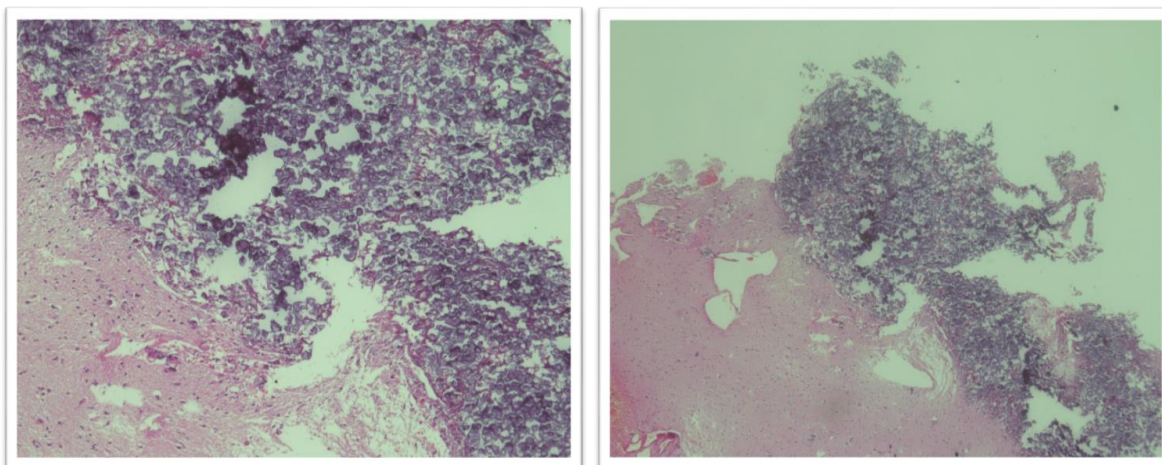


Рисунок 3.21 – Клинический пример №3

Тотальная экспрессия GFAP. Реакция с анти-NeuN в клетках нейронального пула. Экспрессия CD34 только в эндотелии. Пролиферативный индекс (Ki67) менее 1%. Местами визуализируются микрокальцинаты, которые по структуре напоминают подвергающиеся кальцинации нейроны. Заключение: ганглиоглиома WHO Grade I

Многие авторы описывали способности глионейрональных опухолей мимикрировать под другие патологические состояния, в большинстве случаев дифференцировать приходится диспластические изменения, кистозно-глиозные трансформации и как в представленном клиническом примере №3 с кавернозной мальформацией [13, 30, 31, 117, 131, 136].

Клинический пример №4. Пациентка Б., 22 года. Диагноз: фокальная структурная эпилепсия. В возрасте 15 лет отмечены фокальные тонико-автомоторные приступы с переходом в тонико-клонические, частотой до 6 в неделю. За время наблюдения отмечалось постепенное нарастание индекса региональных эпилептиформных разрядов в левой височной области в виде комплексов острая волна – медленная волна в структуре регионального замедления. На протяжении нескольких лет эпилептологом по месту жительства проводился подбор антиэпилептической терапии с неоднократными сменами схем приема и комбинаций препаратов. За время динамического наблюдения на протяжении 7 лет пациентка неоднократно проходила обследование и лечение. На МРТ выявлена зона патологического сигнала в заднелатеральных отделах левой височной доли в T2, T1 и FLAIR. Перифокального отека, масс-эффект и накопление контрастного препарата не выявлено. Отмечается треугольная

конфигурация патологического субкортикально-кортикального субстрата, наличие «трансмантийного» признака, мелкие единичные кисты в структуре и локальное изменение кортикальной пластинки. За период динамического наблюдения в течение 7 лет epileptогенный субстрат демонстрировал стабильность во всех отношениях. При проведении прехирургической МРТ ВР (3,0 Т) в 3D последовательности T1 IR SPC ISO 1.0 мм дополнительно выявлено регионарное утолщение коры латеральных и базальных отделов височной доли, выходящее за пределы основного очага (Рисунок 3.22 и 3.23).

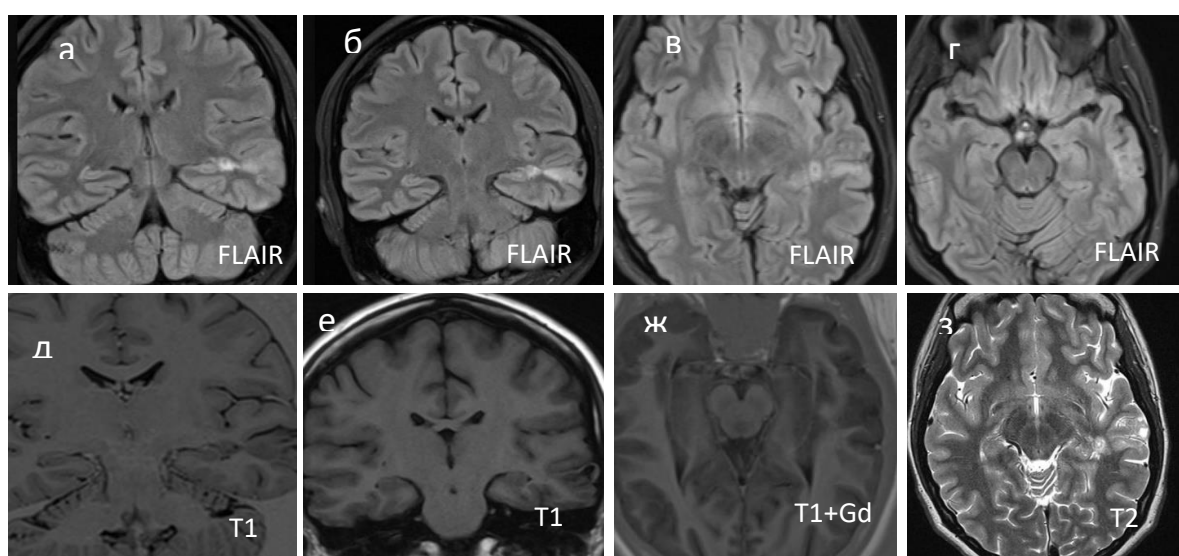


Рисунок 3.22 – Клинический пример №4
Треугольная конфигурация патологического МР сигнала в FLAIR от кортикального слоя до боковых желудочков в виде трансмантийного признака (а, б, в, г). Гипоинтенсивный МР-сигнала в T1 (д, е).
Патологического накопления не выявлено (ж)



Рисунок 3.23 – Клинический пример №4. Постоперационное МР-исследование В левой височной доле определяется ложе опухоли, выполненное ликвором (а, б).
Зон ограничения диффузии не выявлено (в, г)

Гистологический диагноз – композитная нейроэпителиальная опухоль ФКД Шв (Рисунок 3.24).

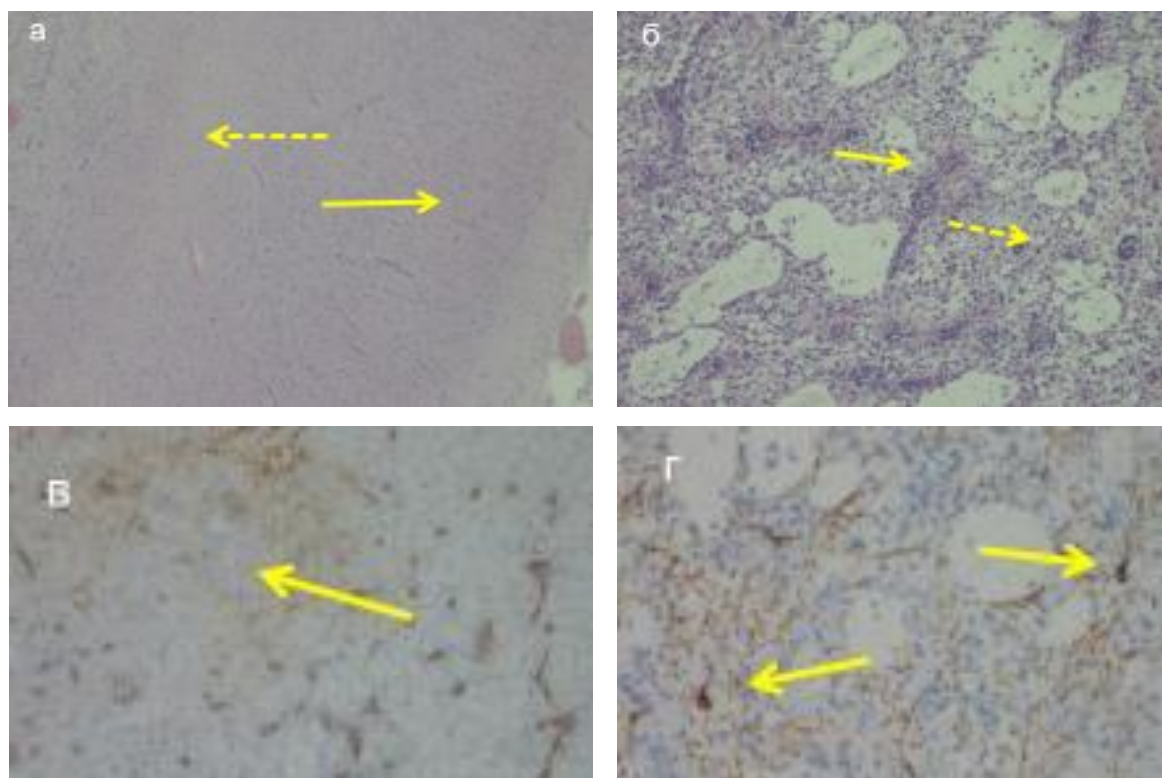


Рисунок 3.24 – Клинический пример №4

Композитная нейроэпителиальная опухоль ФКД Шв (окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$). Опухоль прилегает к кортексу, в котором нарушена гексаламинарная архитектура (а). Многочисленные эозинофильные гранулярные тельца и периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты (б), а также экспрессия опухолевыми клетками CD34 типичны для ганглиоглиомы (в).

Иммуногистохимическая реакция к белку нейрофиламентов. Наличие в микрокистозных полостях «плавающих нейронов» – типичный признак ДНЕО

Таким образом, нами определено оптимальное сочетание импульсных последовательностей в модифицированном протоколе МРТ, который позволяет с диагностической эффективностью равной 94 % выявлять признаки неоплазии в эпилептогенных субстратах неясной этиологии. Применение протокола на прехирургическом этапе в нашем исследовании позволило изменить тактику лечения у 33 ($n = 113$; 29 %) пациентов.

3.9. Результаты применения компьютерной томографии

Компьютерную томографию (КТ) проводили всем пациентам ($n = 113$; 100 %) при возникновении первичного и/или последующего эпилептического приступа, который сопровождался потерей сознания и падением. Целью исследования являлось исключение костно-травматических изменений, эпидуральных гематом, субдуральных гематом, субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияний. В общей группе пациентов ($n = 113$; 100 %) было выявлено 4 (3,5 %) перелома свода и/или основания черепа, 2 (1,7 %) субдуральных гематом, 4 (3,5 %) эпидуральных гематом, 1 (0,88 %) субарахноидальных кровоизлияний. Внутримозговых гематом не было выявлено в двух группах. Результаты КТ исследования представлены в Таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Выявление травматических повреждений церебральной паренхимы, оболочек и костей черепа на КТ

Показатели	Взрослая группа	Педиатрическая группа	Общая группа
	($n = 39$; 35 %)	($n = 74$; 65 %)	($n = 113$; 100 %)
	Наличие		
Перелом свода и/или основания черепа	3 (7,7 %)	1 (1,35 %)	4 (3,5 %)
Внутримозговая гематома	–	–	–
Субдуральная гематома	2 (5,13 %)	–	2 (1,77 %)
Эпидуральная гематома	3 (7,7 %)	1 (1,35 %)	4 (3,5 %)
Субарахноидальное кровоизлияние	1 (2,56 %)	–	1 (0,88 %)

При проведении компьютерной томографии на группе пациентов из 113 (100 %) с опухолями головного мозга, предположить объемное образование удалось в 72 (63 %) случаях, с последующей гистологической верификацией. Таким образом чувствительность (Se) компьютерной томографии в обнаружении эпилептогенных опухолей в общей группе пациентов составила 63 %.

Сравнение диагностической эффективности компьютерной томографии и модифицированного протокола МРТ в выявлении неоплазии в структуре эпилептогенного субстрата неясной этиологии проводилось на группе из 33 (100 %) опухолей, которые не обладали ни одним признаком объемного образования, предположение о наличие неоплазии в структуре было сделано на основании результатов проведения модифицированного протокола МРТ (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Данные для расчета диагностической эффективности компьютерной томографии в выявлении эпилептогенных опухолей без типичных лучевых признаков объемного образования

Результат проведения модификации протокола	Положительный	Отрицательный
Положительный	Истинно положительный 4 – выявлены признаки объемного образования и опухоль подтверждена гистологически	Ложно положительный 5 – выявлена неоплазия в субстрате с помощью модификации протокола и НЕ подтверждена гистологически
Отрицательный	Ложно отрицательный 29 – НЕ выявлена неоплазия в субстрате с помощью модификации протокола, подтверждена гистологически опухоль	Истинно отрицательный 7 – на КТ не выявлена опухоль, гистологически тоже не выявлена (ФКД)

Рассчитаем показатели диагностической эффективности КТ.

Показатель чувствительности (Se) по формуле (1) будет:

$$Se = \frac{4}{4 + 29} \cdot 100\% = 12\%$$

Показатель специфичности (Sp) по формуле (2):

$$Sp = \frac{7}{7 + 5} \cdot 100\% = 41\%$$

Показатель диагностической эффективности (Ac) по формуле (3):

$$Ac = \frac{4 + 7}{4 + 5 + 29 + 7} \cdot 100\% = 24\%$$

Диагностическая эффективность компьютерной томографии в выявлении эпилептогенных опухолей без типичных лучевых признаков объемного образования составила: чувствительность 12 % (*Se*), специфичность 41 % (*Sp*), диагностическая точность 24 % (*Ac*), что существенно ниже, чем показатели диагностической эффективности модифицированного протокола МРТ (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Сравнение диагностической эффективности КТ, модифицированного протокола МРТ и стандартного протокола МРТ в выявлении эпилептогенных опухолей без типичных лучевых признаков объемного образования

	КТ	Модифицированный протокол МРТ	Стандартный протокол МРТ
Чувствительность (<i>Se</i>)	12 %	96 %	70 %
Специфичность (<i>Sp</i>)	41 %	87 %	73 %
Диагностическая точность (<i>Ac</i>)	24 %	94 %	71 %

При этом с помощью компьютерной томографии были выявлены костно-травматические изменения в полном объеме, которые были получены пациентами в результате падения во время начала эпилептического приступа.

ГЛАВА 4. МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ ЛУЧЕВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА

4.1. Показания к применению модифицированного протокола

Общепринятыми нейрорадиологическими маркерами объемного, опухолевого процесса являются контрастное усиление, масс-эффект, перифокальный отек, задокументированный продолженный рост. Относительно глионейрональных опухолей весьма затруднительно зафиксировать их объемную трансформацию, ввиду хоть и возможного, но очень медленного роста, для обнаружения которого может потребоваться несколько лет наблюдения. В этом случае косвенным признаком такого медленного, но постоянного увеличения размеров служит ремоделиция костной подлежащей пластинки.

Самыми сложными и затруднительными случаями на этапе дооперационной диагностики эпилептогенных опухолей являются те субстраты, которые не обладают ни одним из перечисленных маркеров опухолевого процесса. В нашем исследовании из 113 (100 %) опухолей выявлено таких 33 (29 %), для детальной диагностики которых и сужения дифференциального ряда был предложен алгоритм эпилептического, модифицированного протокола сканирования адаптированного под индивидуальные особенности пациента. Пациентам, с эпилептогенными субстратами неясной этиологии для обнаружения в структуре неоплазии проводилось мультимодальное радиологическое обследование с модификацией протокола с включением ПЭТ-КТ ^{11}C -метионином.

Показания к проведению модифицированного протокола:

1. Наличие субстрата с кортикальным и субкортикальным расположением, не обладающего масс-эффектом, перифокальным отеком и без задокументированного проградияентного роста при динамическом наблюдении;
2. Корреляция зоны эпилептической активности по данным ВЭЭГ и МР.

4.2. Контрастное усиление

Первым компонентом модификации МР-протокола является включение до и после контрастных сканов в импульсных последовательностях T1 ВИ и FLAIR. Самый частый дифференциальный ряд, с которым нам приходится сталкиваться в условиях обнаружения эпилептогенных субстратов неясной этиологии, является диспластическая и непластическая составляющая. Кортикальные дисплазии не имеют свойства повреждать гематоэнцефалический барьер, и не обладают признаками патологического накопления. Соответственно, если задокументирована контрастпозитивная зона в субстрате, с большой вероятностью мы склоняемся к наличию неоплазии, даже при наличии многолетней, динамической стабильности субстрата.

Вместе с тем отсутствие накопления контрастного препарата не исключает неопластической ткани в субстрате. Так же мы всегда должны рассматривать и третий вариант, в котором сочетается диспластическая и неопластическая ткань в едином эпилептогенном субстрате, что не редкость для глионейрональных опухолей и рассматривается как фокальная кортикальная дисплазия III b типа (ФКД IIIb) по классификации ILAE [91]. Поэтому контрастное усиление отображает один из основополагающих пунктов модификации протокола и уже на первичном этапе проведения модифицированного протокола позволяет сделать предположение о генезе структурной основы эпилептогенеза.

Из 113 (100 %) пациентов с направляющим диагнозом ФКД после проведения первичного рутинного протокола по месту жительства модифицированный протокол проводился 33 (29 %) пациентам. Применение контрастного усиления при наличии структурной эпилепсии у пациентов с выявленным субстратом без признаков объемного образования. На первом этапе модификации протокола с применением контрастного препарата была выявлена в структуре неоплазия. Пример показан на Рисунках 4.1–4.3.

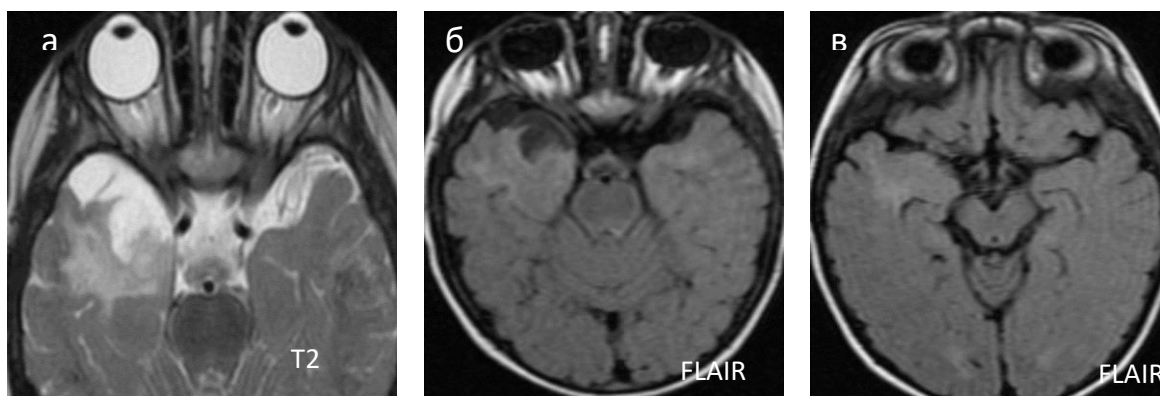


Рисунок 4.1 – Пациент Ш. Диагноз структурная эпилепсия. Предполагаемый диагноз – ФКД. По данным стандартного МРТ выявлен субстрат в правой височной доле без масс-эффекта, перифокальной реакции (а, б, в). В режиме FLAIR отмечается сглаженность серо-бело дифференциации (б, в). Отмечается трансмантийный признак (в)

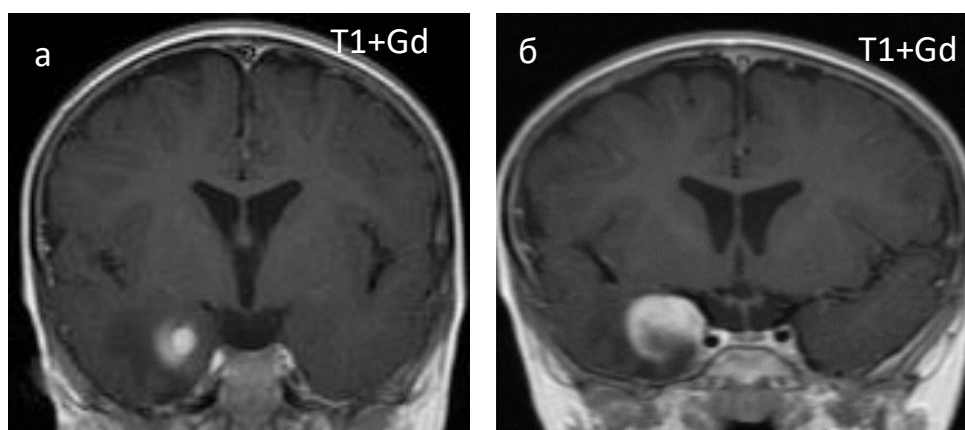


Рисунок 4.2 – После введения контрастного препарата отмечается выраженное, диффузное накопления в структуре субстрата (а, б). Направляющий диагноз ФКД изменен на опухоль. Пациент направлен на хирургическое лечение

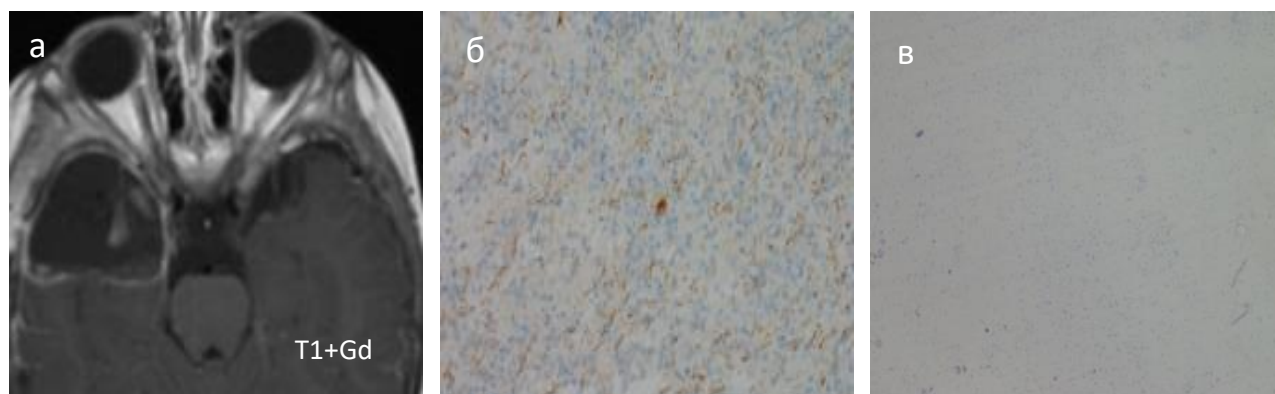


Рисунок 4.3 – Состояние после резекции опухоли правой височной доли (а). Гистологический диагноз – ДНАО WHO Grade I/ ФКД 3в по классификации ILAE (б, в)

4.3. Роль бесконтрастной МР-перфузии (ASL) в идентификации неоплазии в эпилептогенных субстратах неясной этиологии

Одним из важных преимуществ неинвазивной методики маркирования артериальных спинов (arterial spin labeling – ASL) является возможность получения карт объемного мозгового кровотока (CBF) без использования контрастного агента.

Отсутствие осложнений, связанных с контрастными методиками, позволяет применять ASL-перфузию как на этапе первичной диагностики опухолей головного мозга, так и в оценке остаточного фрагмента и рецидива опухолевой ткани в постоперационных наблюдениях, а также в оценке эффекта лучевой терапии у всех групп пациентов [41].

В нашем исследовании ASL-перфузия была включена в модифицированный протокол для сокращения дифференциального ряда у эпилептогенных субстратов неясной этиологии. Гиперперфузионные паттерны в субстрате подтверждали наличие неопластической ткани по данным патоморфологии, тогда как гипоперфузионные характеристики позволяли сузить дифференциальный ряд до ФКД и ДНЕО (Рисунок 4.5).

Вторым важным результатом применения ASL являлась возможность предположения степени злокачественности глиальной опухоли на дохирургическом этапе, но только среди тех опухолей, которые имели 2 и более из типичных признаков опухолевого процесса по данным МРТ. Пример нормальной перфузионной МР-картины голоного мозга представлен на Рисунке 4.4.

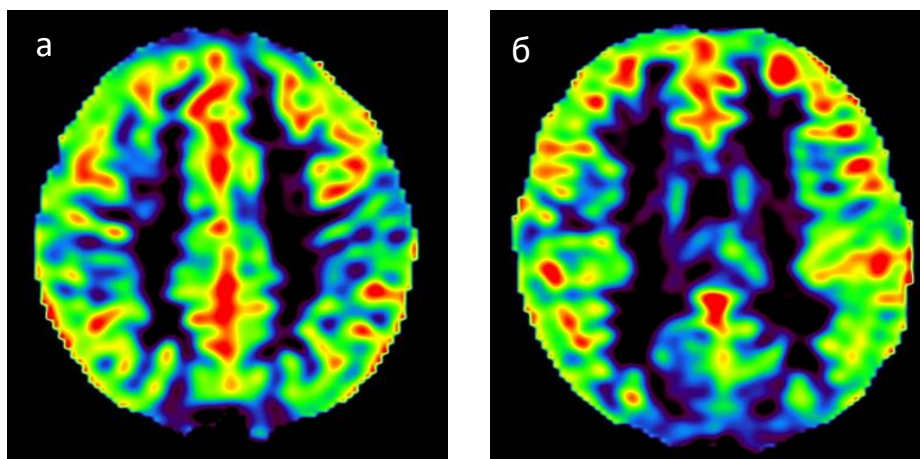


Рисунок 4.4 – Перфузионные характеристики головного мозга в норме (ASL). Важным при оценке перфузии является наличие идентичности перфузионных характеристик гемисфер.

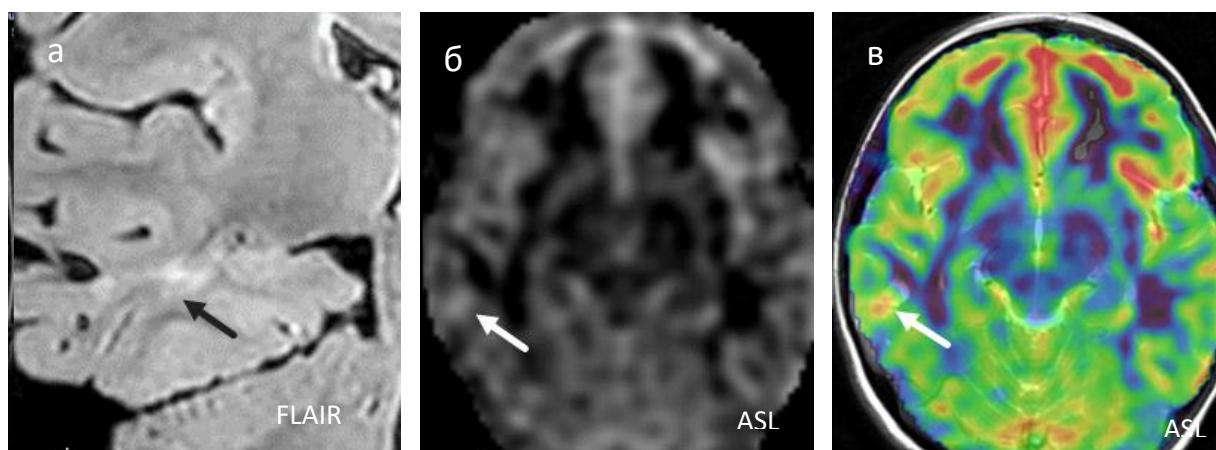


Рисунок 4.5 – ASL демонстрирует гиперперфузию в структуре эпилептогенного субстрата правой височной доли (б, в) без типичных признаков объемного образования по данным рутинного МР протокола (а).

4.4. Роль диффузионно-тензорной трактографии (DTI) в идентификации неоплазии в эпилептогенных субстратах неясной этиологии

Диффузионно-тензорная визуализация одна из новейших неинвазивных методик МРТ, способная оценить архитектуру, интактность и направление вектора определенных групп волокон белого вещества, которые могут оставаться МР-негативными при стандартных импульсных последовательностях [129]. Методика основана на анизотропном распространении воды и отображает

микроскопическую структуру организации ткани. Важным преимуществом методики является возможность реконструкции полученного изображения в трехмерном режиме и оценке трактов белого вещества. Нормальные значения представлены на Рисунке 4.6.

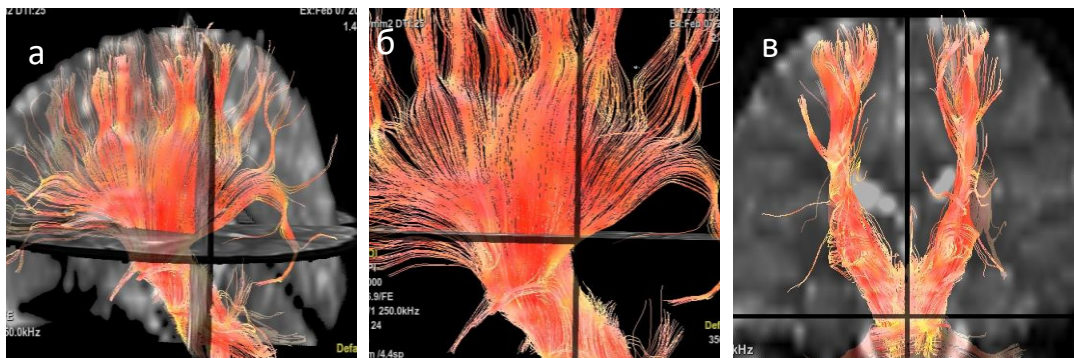


Рисунок 4.6 – Трактография (DTI) в норме

На сагиттальных (*а, б*) и коронарной (*в*) реконструкциях показано построение волокон в норме. Детализируется одинаковая плотность без признаков деформации, отека и смещения

Дифференциация патологической ткани от нормальной реализуется за счет разницы анизотропии воды в тканях и возможности отображения тензора диффузии [64]. Применяя в нейрорадиологии DTI, мы можем получать модель макроскопической организации аксонов в церебральной паренхиме, которая непосредственно окружает опухоль и оценивать сохранность трактов в самой строме опухоли. Вместе с тем применение трактографии на этапе хирургической подготовки снижает риск инвалидизации пациента, так как становится возможно оценить поражение функционально значимых зон [67].

В нашем исследовании с применением DTI и методики трактографии стало возможным судить о экспансивном и инфильтративном росте опухоли. Мы выявляли три паттерна на основании применения трактографии: смещение трактов, инфильтрация трактов, деструкция трактов (Рисунки 4.7 и 4.8). Прогрессирующее деструктивное воздействие на тракты коррелировало со степенью злокачественности опухоли. В нашем исследовании опухоли низкой степени злокачественности демонстрировали смещение трактов, тогда как опухоли Grade III–IV инфильтрацию и деструкцию.

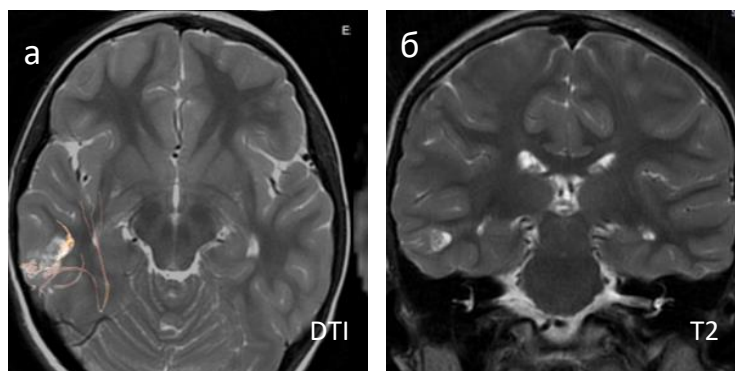


Рисунок 4.7 – У пациента с выявленным эпилептогенным субстратом правой височной доли по данным трактографии в зоне интереса регистрируется оттеснение трактов без их инфильтрации и разрушения (а). Гистологический диагноз – полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста PLNTY

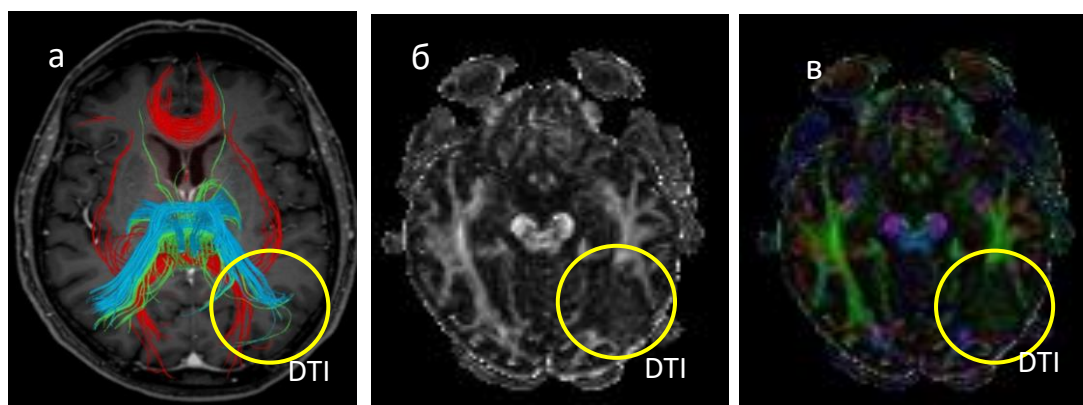


Рисунок 4.8 – Пример инфильтрации и разрушения трактов у пациента с эпилептогенным субстратом

На карте построения трактов прослеживается снижение плотности волокон трактов в левой затылочной доле (а). Демонстрация инфильтрации трактов по сравнению с контралатеральным полушарием (б, в). Гистологический диагноз – первичная лимфома ЦНС

4.5. Роль SWI в идентификации неоплазии в эпилептогенных субстратах неясной этиологии

Применение импульсных последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN в зависимости от производителя томографа) позволяет идентифицировать в структуре эпилептогенного субстрата неясной этиологии наличие солей кальция, которые не свойственны диспластическим

изменениям, что позволяет исключить из дифференциального ряда варианты нарушения кортикального развития и склониться в сторону неопластического процесса. Так же применение SWI дает возможность обнаружения кровоизлияния и сети неоваскуляризации в эпилептогенный субстрат, что позволяет более детально высказаться о степени злокачественности опухоли, так как вышеуказанные находки характерны для HGG (Рисунки 4.9–4.11).

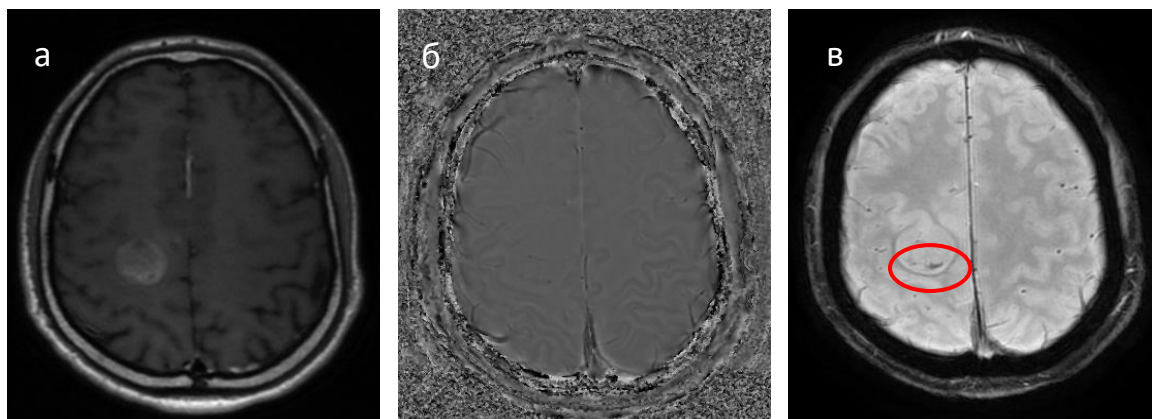


Рисунок 4.9 – Эпилептогенная опухоль с узловым накоплением контрастного препарата (а). Участок неоваскуляризации в структуре опухоли хорошо виден на импульсных последовательностях переносом намагниченности SWI (SWAN) (б, в). Гистологический диагноз – глиобластома

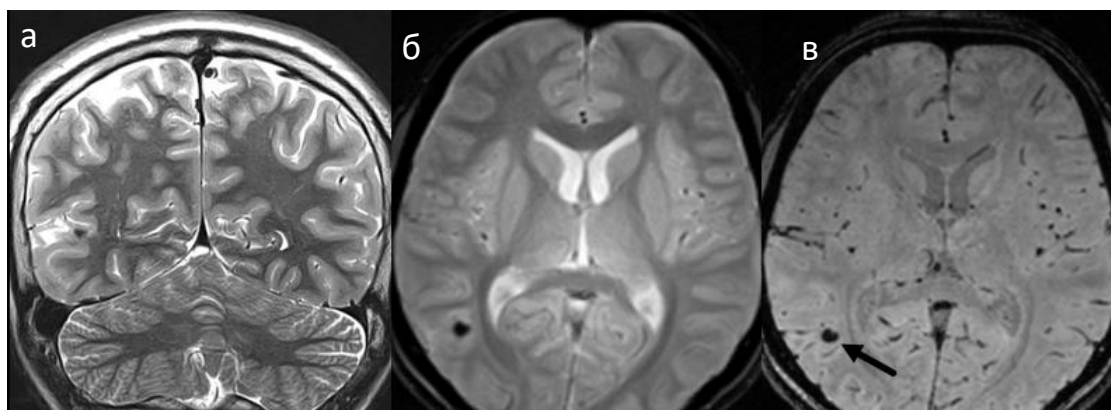


Рисунок 4.10 – Участок патологического сигнала в задних отделах правой височной доли при переходе в теменную с наличием симптома «соль с перцем», кистозно-солидной структуры, преимущественной локализацией в коре, без перифокальной реакции и масс-эффекта (а). В центральных отделах очага, определяется крупный кальцинат, хорошо различимый на импульсных последовательностях T2 градиент ЭХО и с переносом намагниченности SWI (SWAN) (б, в). Гистологический диагноз – полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста PLNTY

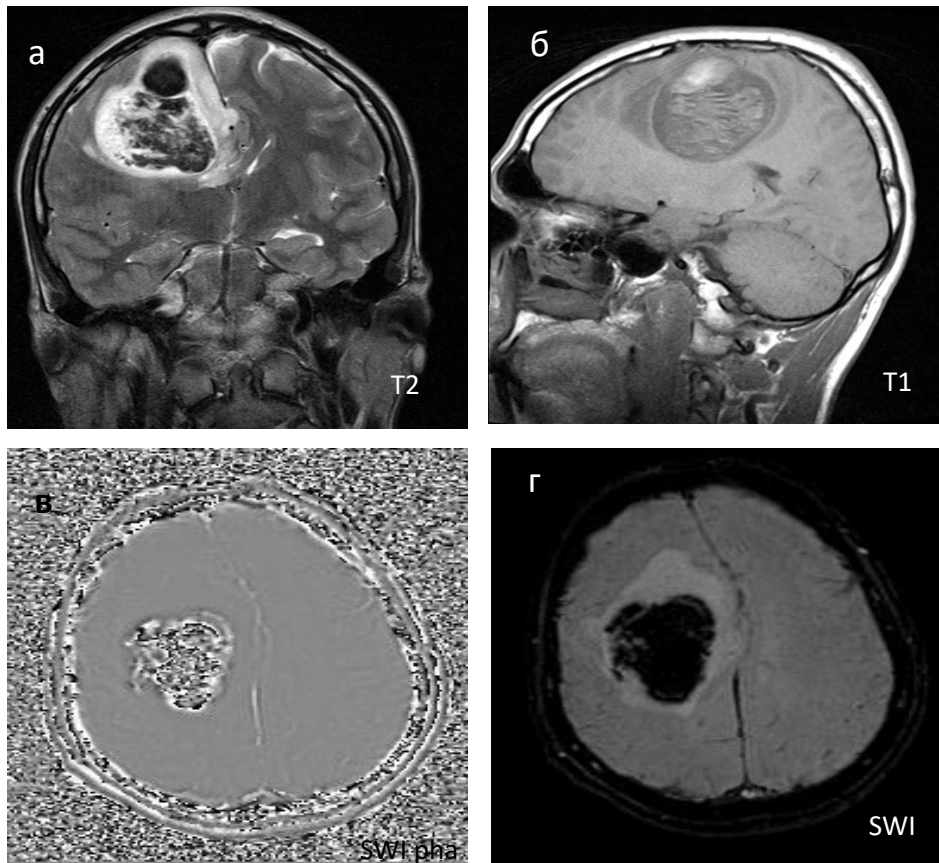


Рисунок 4.11 – Гипоинтенсивные зоны в строме образования на T2 ВИ (а), и гиперинтенсивные в T1 ВИ (б) соответствуют кровоизлиянию. Участок внутриопухолевого кровоизлияния в правой лобно-теменной доле наиболее четко детализируется на импульсной последовательности с переносом намагниченности SWI (SWAN) (в, г). Гистологический диагноз – анапластическая астроцитома Grade III

Таким образом, каждая составляющая модифицированного протокола несет определенную дополнительную информацию о характеристиках эпилептогенного субстрата. В сочетании со стандартными импульсными последовательностями расширенный, модифицированный протокол МРТ способен дать дополнительную, важную диагностическую информацию не только при эпилептогенных субстратах неясной этиологии, но и при объемных образованиях с достаточно выраженными лучевыми паттернами опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных социально-значимых заболеваний в мире по данным ВОЗ, которому подвержены все возрастные группы населения [1, 22, 91, 139].

Среди причин структурной эпилепсии опухоли занимают третью позицию в общей популяции после мезиального темпорального склероза у взрослых и фокальных кортикальных дисплазий у детей. Опухоли головного мозга, поражающие кортикальную пластинку, являются предиктором эпилептического приступа, который часто становится первым, а в некоторых случаях и единственным клиническим проявлением опухоли головного мозга [2, 13, 17, 88, 117, 131].

У опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией, которые отнесены к группе LEAT, могут отсутствовать типичные лучевые признаки объемного образования. При атипичной лучевой картине, прехирургическая диагностика неопластического процесса требует углубленного, комплексного обследования, длительного динамического контроля и представляет определенные сложности [2, 69, 90].

Значимость своевременного выявления эпилептогенной опухоли низкой степени злокачественности возрастает в связи с тем, что, имея доброкачественный характер, они тем не менее являются медленно растущими опухолями I–II Grade и могут трансформироваться в более злокачественные формы Grade III–IV за счет наличия глиального компонента [2, 13, 17, 24].

Выявление в эпилептогенном субстрате опухолевого компонента по данным лучевой диагностики на прехирургическом этапе существенно влияет на тактику лечения таких пациентов. Хирургическое лечение в таком случае должно включать как эпилептологические, так и онкологические аспекты [6, 32].

Целью нашего исследования являлось совершенствование лучевой диагностики опухолей головного мозга у пациентов с симптоматической

(структурной) эпилепсии. Для достижения поставленной цели нами были определены задачи исследования:

1. Систематизировать и дополнить лучевую семиотику опухолей головного мозга у пациентов с симптоматической (структурной) эпилепсией.
2. Определить взаимосвязь лучевой картины эпилептогенных опухолей головного мозга с возрастной группой.
3. Разработать модифицированный протокол МРТ для диагностики и мониторинга опухолей головного мозга у пациентов со структурной эпилепсией.
4. Определить диагностическую эффективность модифицированного протокола МРТ в алгоритме обследования пациентов с эпилептогенным субстратом неясной этиологии.

В нашем исследовании приняли участие 113 пациентов с опухолями головного мозга, ассоциированными с эпилептическими приступами.

Отбор пациентов для научного исследования проходил на основании критериев включения и невключения.

Критерии включения:

1. Дети от 2 до 18, взрослые старше 18 лет, с опухолями головного мозга.
2. Установленный диагноз структурной эпилепсии.

Критерии невключения:

1. Возраст до 2 лет.

Критерии исключения пациентов:

1. Первично генерализованная эпилепсия.

Младенческая или инфантильная стадия миелинизации длится от момента рождения ребенка до 24 недель (6 месяцев). Стадия характеризуется повышенным МР-сигналом от белого вещества в T2 ВИ и FLAIR относительно серого вещества головного мозга, что соответствует инверсионным характеристикам нормального головного мозга взрослого человека по данным МРТ. Далее наступает изоинтенсивная стадия миелинизации головного мозга, которая длится с 8-го месяца жизни до 1,5 лет. В завершающей стадии миелинизации, в возрасте от 18 месяцев до 30 месяцев, сигнальные характеристики соответствуют

значениям нормального головного мозга с завершенной миелинизацией. В связи с этим, избегая заведомо ложных результатов, анализ лучевой семиотики эпилептогенных опухолей у детей до 2 лет не проводился в нашем исследовании [23].

Основная группа пациентов ($n = 113$; 100 %) была разделена на 2 группы на основании возраста: 1 – педиатрическая группа ($n = 39$; 65 %) включала пациентов от 2 до 18 лет; 2 – взрослая группа ($n = 74$; 75 %) включала пациентов от 18 до 60 лет. Педиатрическая группа включала 36 мальчиков и 38 девочек. Взрослая группа включала 20 мужчин и 19 женщин.

Изначально все пациенты проходили консультацию эпилептолога по поводу жалоб на однократные или повторяющиеся эпилептические приступы. При проведении ВЭЭГ-мониторинга регистрировалась зона фокальной, региональной патологической эпилептической активности, что подтверждало предположение о наличии структурной основы эпилептогенеза. Этап лучевой диагностики дебютировал с проведения стандартного МРТ и КТ исследования, и, если по результатам обнаруживались лучевые признаки объемного, опухолевого процесса, пациент направлялся на консультацию к нейрохирургу для выполнения нейроонкологической и/или нейроэпилептической хирургии. При выявлении эпилептогенного субстрата не ясной этиологии проводился модифицированный протокол МРТ, с включением безконтрастной МР-перфузии (ASL), трактографии (DTI) и последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN). В 13 (11,5 %), когда по результатам модифицированного протокола не представлялось возможным трактовать диагноз однозначно, проводилась ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином.

Пациентам, имеющих показания к проведению эпилептической хирургии видео-ЭЭГ мониторинг проводился в динамике от 3 раз и более. Энцефало-электрографическое исследование реализовалось как в состоянии бодрствования, так и в состоянии сна, до и после операции.

Выявлены достоверные различия локализации опухолей в двух группах. В педиатрической группе опухоли преимущественно локализовались в височной

($n = 31$; 43 %) и теменной долях ($n = 20$; 27 %), тогда как в группе взрослых пациентов существенно преобладала мультилобарная локализация ($n = 25$; 66 %).

Выявлены достоверные различия встречаемости патоморфологических вариантов эпилептогенных опухолей в двух группах. В педиатрической I группе пациентов ($n = 74$, 100 %) превалирующее количество эпилептогенных опухолей было представлено смешанными глионейрональными опухолями у 39 (52,7 %) пациентов и опухолями глиального ряда у 27 (36,4 %) пациентов. В II группе взрослых пациентов ($n = 39$, 100 %) глиальные опухоли преобладали по количеству у 29 (74,2 %) пациентов, тогда как смешанных глионейрональных было выявлено всего 6 (15,4 %). Наши результаты совпадают с данными Ingmar Blumcke и Roberto Spreafico (2017, 2020) [88, 131].

При сравнении степени злокачественности эпилептогенных опухолей в двух группах выявлена прямая, достоверная зависимость возраста пациента со степенью малигнизации опухоли. Опухоли низкой степени злокачественности достоверно превалировали в педиатрической группе ($n = 60$; 81 %). В группе взрослых пациентов преобладали высокие степени злокачественности Grade III ($n = 17$; 43,6 %) и IV ($n = 11$; 30,7 %). Достоверность различий $p \leq 0,05$.

Эпилептогенные опухоли в нашем исследовании включали в себя все имеющиеся степени злокачественности по ВОЗ от Grade I до Grade IV, среди которых была проанализирована частота встречаемости типичных паттернов опухолевого, объемного образования таких как масс-эффект, контрастное усиление, перифокальный отек, наличие некроза, неоваскуляризации.

При анализе лучевых паттернов, типичных для опухолевых объемных образований, таких как масс-эффект, отношение к контрастированию, перифокальный отек и наличие зон некроза процент отсутствия конкретного признака был достоверно выше в педиатрической группе. В педиатрической группе масс-эффект отсутствовал в 46 (40 %) случаях, контрастирование в 44 (48 %) случаях, перифокальный отек отсутствовал в 42 (37 %) случаях, некроз 73 (64 %) случаях. Достоверность различий $p \leq 0,05$.

Наибольшую сложность и интерес представляла категория опухолей в

количестве 33 (29 %) из общей группы пациентов, которые не обладали ни одним из перечисленных выше признаков объемного образования и по данным стандартного МРТ исследования однозначно высказаться о генезе эпилептогенного субстрата не представлялось возможным. В подавляющем большинстве, опухоли, не имеющие типичных признаков объемного образования, оказались низкой степени злокачественности, и были представлены патоморфологическими вариантами глионейрональных опухолей и единичными представителями опухолей глиального ряда. В 28 (84 %) случаях эти опухоли были выявлены у пациентов до 18 лет.

Среди опухолей без типичных признаков объемного образования ($n = 33$; 100 %) нами были выделены паттерны строения, такие как мультикистозный, узловой и диффузный тип, среди которых преобладал мультикистозный. Мультикистозный был выявлен в 18 (47 %) случаях, узловой тип в 9 (23 %) случаях, диффузный тип опухоли был выявлен в 11 (29 %) случаях.

Диффузный тип строения опухоли не имел четких контуров и границ, свойственно нарушение границы серо-белой дифференциации. Сигнальные характеристики были представлены от гипоинтенсивного до изоинтенсивного МР сигнала в T1ВИ, гиперинтенсивным и /или неоднородным в T2 и FLAIR ВИ. Именно этот тип строения опухоли может иметь паттерн трансмантийного шлейфа. Трансмантийный шлейф представляет собой линейную зону гиперинтенсивного МР-сигнала в T2 ВИ и FLAIR с распространением от субкортикальных отделов до субэпендимальных отделов боковых желудочков.

Кистозно-солидная структура опухоли. Нами отмечено, что сигнальные характеристики кистозного компонента опухоли соответствовали интенсивности ликвора в T1 ВИ и T2 ВИ. Солидная часть характеризовалась гиперинтенсивным или гетерогенным сигналом в T2 ВИ и FLAIR ВИ и изо/ или гипоинтенсивными в T1 ВИ. Наличие кальция в строме опухоли зарегистрировано в одном случае. Мультикистозное строение опухоли выделено отдельным паттерном кистозно-солидного типа.

Узловой тип строения опухоли. Данный тип строения был представлен

наиболее отграниченным участком, зоной патологического МР сигнала от гипоинтенсивного до изоинтенсивного МР сигнала в T1ВИ, гиперинтенсивным и/или неоднородным в T2 и FLAIR ВИ. Прослеживается дифференцировка между опухолью и не измененной церебральной паренхимой. В структуре могут наблюдаться отложения кальция.

В настоящий момент по данным литературы мультикистозный, узловый и диффузный типы строения опухолей описаны как характерные для дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли (ДНЭО). Об этом сообщалось в публикациях авторов Stanescu Cosson (2001) и Yeon-Lim Suh (2009) [68, 104]. Мультикистозный тип относят к высокоспецифичным для дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли. Однако, по полученным данным в нашем исследовании все три типа структуры опухолей, в том числе и мультикистозный, встречались не только в дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли (ДНЭО), а также в ганглиоглиомах (15,7 %) и комбинированных опухолях (2,6 %), которые сочетали в себе гистологические характеристики нескольких отдельных патоморфологических единиц глионейрональных опухолей, например, клетки дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли и ганглиоглиомы. Данные нашего исследования подтверждают, что на настоящий момент мультикистозный тип опухоли не может считаться патогномоничным и специфичным лучевым признаком дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли. По мимо этого, Ingmar Blumcke и Roberto Spreafico (2017), Slegers R.J. (2020), Халилов В.С. (2020, 2021) также утверждают, что нейровизуализационная модель нейрональных и глионейрональных опухолей из группы LEAT имеют схожие паттерны визуализации [13, 17, 31, 88, 117, 131, 132].

Также в нашем исследовании была отмечена способность глионейрональных опухолей мимикрировать под другие патологические образования, такие как кавернозные мальформации, кортикальные дисплазии, арахноидальные и паразитарные кисты, менингиомы. Об этом факте высказывались в своих научных трудах Holshusen (2006), Копачев Д.Н. (2022),

Ingmar Blumcke (2019) [61, 87, 88, 131, 132].

Наибольшую сложность для диагностики представляли опухоли диффузного типа. Их характеристики включали треугольную конфигурацию с широким основанием, обращенным к коре, трансмантийное распространение в перивентрикулярное белое вещество до стенки бокового желудочка, и отсутствие типичных лучевых признаков объемного образования, ввиду чего эти опухоли были не отличимы от дисплазий по результатам стандартного МРТ исследования.

В своей обширной обзорной статье, посвященной нарушениям кортикального развития, Мухин К.Ю. (2016) обобщил данные многих специалистов в области визуализации эпилептогенных поражений, в частности о высокой специфичности трансмантийного признака для кортикальной дисплазии IIb типа. Авторы, описывая МР-семиотику кортикальных дисплазий отмечали трансмантийный признак высокого сигнала в T2 и FLAIR в виде тонкой линии, идущей от коры до стенок бокового желудочка, который выделен как высокоспецифичный для ФКД IIb. Однако, в нашем исследовании признак трансмантийного шлейфа был отмечен в 10 (8,8 %) случаях гистологически подтвержденных опухолей. На основании данных нашего исследования наличие трансмантийного распространения не может служить достоверным критерием дифференциального диагноза фокальной кортикальной дисплазии и опухоли низкой степени злокачественности. Диффузные формы эпилептогенных опухолей могут распространяться от глубоких отделов коры до стенок бокового желудочка, имитируя таким образом трансмантийный паттерн, описанный как патогномоничный для ФКД IIb, что при отсутствии иных признаков объемного образования не позволяет дифференцировать ФКД и опухоль на этапе стандартного МРТ исследования даже с применением контрастного препарата. Наши данные совпадают с результатами Holshousen (2006), Халилова В.С. (2022, 2021), Garcia-Fernandez M. (2011) [31, 61].

Таким образом, мы пришли к выводу, что эпилептогенные опухоли низкой степени злокачественности, демонстрирующие диффузный тип роста и не имеющие типичных лучевых признаков неоплазии, могут быть не отличимы от

диспластических эпилептогенных субстратов и других патологических образований головного мозга по результатам стандартного МРТ исследования.

В нашем исследовании 33 (100 %) эпилептогенных субстрата не имели типичных проявлений объемного образования, 29 (88 %) из них были направлены на хирургическое лечение с диагнозом фокальная кортикальная дисплазия, 2 (6 %) с арахноидальной кистой и 2 (6 %) с кавернозной мальформацией.

Модифицированный протокол, адаптированный под индивидуальные особенности пациента, был проведен всем пациентам с эпилептогенным субстратом неясной этиологии ($n = 33$; 100 %). В дальнейшем 13 (39 %) пациентов из этой группы прошли исследование ПЭТ-КТ ^{11}C -метионином.

По данным безконтрастной МР-перфузии (ASL) гиперперфузия была выявлена в 7 (21,2 %) случаях, что в условиях отсутствия контрастирования и типичных признаков объемного образования позволило предположить неоплазию в структуре эпилептогенного субстрата, что было подтверждено гистологически во всех 7 случаях. В 5 (15,2 %) была выявлена гипоперфузия по данным ASL, на основании чего мы выставляли дифференциальный ряд между фокальной кортикальной дисплазией (ФКД) и дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухолью (ДНЕО) в 4 случаях, и в 1 случае была предположена лимфома. По данным гистологического исследования в 4 (12 %) случаях из 5 (15 %) гипоперфузионных образований была подтверждена опухоль, и в одном случае патоморфология соответствовала фокальной кортикальной дисплазии. Таким образом, на основании данных безконтрастной МР-перфузии (ASL) в нашем исследовании, мы зарегистрировали нетипичные гиперперфузионные характеристики у гистологически верифицированных опухолей низкой степени злокачественности, в частности у ганглиogliом, PLNTY и комбинированных опухолей. Большинство работ, изучающих МР-перфузионные характеристики посвящены глиальным опухолям и возможности метода определять степень злокачественности опухоли на дохирургическом этапе. Многими авторами в своих трудах была отмечена прямая корреляция показателей скорости (CBF) и объема (CBV) мозгового кровотока со степенью злокачественности глиальных

опухолей [51, 55, 60, 86, 101, 138]. Стоит отметить, что эти исследования не проводились с включением нейрональных и глионейрональных опухолей. Задokumentированные в нашем исследовании гиперперфузионные характеристики эпилептогенных опухолей низкой степени злокачественности подтверждают, что корреляция степени анаплазии и уровня перфузии может быть недостоверна при исследовании глионейрональных опухолей. Наши результаты совпадают с данными К. W. Yeom et al. (2014), J.C. Benson et al. (2020), Полянская М.В. (2018) [23, 42, 120].

В результате проведения модифицированного протокола и полученных данных не только стандартного МРТ, но и специализированных импульсных последовательностей ASL, DTI, SWI в сочетании с ПЭТ-КТ ведущий диагноз был изменен у 25 ($n = 33$; 75 %) пациентов, с последующим гистологическим подтверждением в 24 (72 %) случаях. В последствии тактика лечения была изменена с консервативной на хирургическую у пациентов с ранее предполагаемой фокальной кортикальной дисплазией. Применение модифицированного протокола МРТ существенно поменяло тактику ведения пациентов и объем хирургической резекции у 25 пациентов что составило 22 % от общей группы количеством 113 пациентов.

При сравнении диагностической эффективности модифицированного и стандартного протоколов МРТ, мы отметили достоверные преимущества чувствительности, специфичности и диагностической точности модифицированного протокола по сравнению со стандартным. Показатели диагностической эффективности модифицированного протокола МРТ составили: (S_n) чувствительность 96 %, (S_p) специфичность 87 %, (A_c) диагностическая точность 94 %. Для оценки диагностической эффективности стандартного протокола МРТ в определении неоплазии в эпилептогенных субстратах неясной этиологии мы сравнивали полученные данные до операции с результатами гистологии. Наш анализ показал, что разработанный модифицированный протокол МРТ превосходит стандартный протокол МРТ в чувствительности на 26 %, в специфичности на 14 %, в диагностической точности на 23 %.

Превосходство модифицированного протокола МРТ над стандартным протоколом обусловлено возможностями безконтрастной МР-перфузии (ASL), трактографии (DTI) и последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN) обнаруживать лучевые признаки неоплазии и взаимодополнять друг друга, тем самым сужая дифференциальный ряд.

При обнаружении epileptogenic субстрата неясной этиологии, разработанный модифицированный протокол МРТ с включением безконтрастной перфузии (ASL), трактографии (DTI) и последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN) способствует выявлению неоплазии в структуре epileptogenic субстрата и сужению дифференциального ряда между опухолью и фокальной кортикальной дисплазией, что напрямую влияет на тактику лечения пациента.

Компьютерную томографию (КТ) проводили всем пациентам ($n = 113$; 100 %) при возникновении первичного и/или последующего эпилептического приступа, который сопровождался потерей сознания и падением. Целью исследования являлось исключение костно-травматических изменений, эпидуральных гематом, субдуральных гематом, субарахноидальных и внутримозговых кровоизлияний. В общей группе пациентов ($n = 113$; 100 %) было выявлено 4 (3,5 %) перелома свода и/или основания черепа, 2 (1,7 %) субдуральных гематом, 4 (3,5 %) эпидуральных гематом, 1 (0,88 %) субарахноидальных кровоизлияний. Внутримозговых гематом не было выявлено в двух группах. Диагностическая эффективность компьютерной томографии в выявлении epileptogenic опухолей без типичных лучевых признаков объемного образования составила: чувствительность 12 % (Se), специфичность 41 % (Sp), диагностическая точность 24 % (Ac), что существенно ниже, чем показатели диагностической эффективности модифицированного протокола МРТ. При этом с помощью компьютерной томографии были выявлены костно-травматические изменения в полном объеме, которые были получены пациентами в результате падения во время начала эпилептического приступа.

Таким образом наше исследование не имеет аналогов в Российской Федерации, так как выполнено впервые на статистически значимой группе пациентов. В исследовании мы доказали высокую диагностическую эффективность разработанного нами модифицированного протокола МРТ с применением безконтрастной МР-перфузии (ASL), трактографии (DTI) и последовательностей, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN) в обнаружении неоплазии в эпилептогенном субстрате неясной этиологии. Во время консервативного лечения в некоторых случаях эпилептической энцефалопатии с каждым повторным приступом может происходить снижение когнитивных функций, нарастание неврологического дефицита и, связанная с этим, постепенная инвалидизация пациента. Пациенты с длительно текущей эпилепсией, с динамически стабильным структурным очагом, в преобладающем большинстве случаев наблюдаются с предполагаемым диагнозом фокальной кортикальной дисплазии. Кандидатами для эпилептической хирургии такие пациенты становятся только после диагностированной фармакологической резистентности эпилептических приступов, либо после задокументированного изменения размеров и конфигурации образования и констатации факта прогрессивного процесса. Применение модифицированного протокола позволяет выявить неоплазию ранее, чем будут исчерпаны все возможности антиэпилептической консервативной терапии.

Проведения модифицированного протокола МРТ каждому пациенту с доказанной структурной эпилепсией по данным ВЭЭГ, позволяет обнаруживать неоплазию в субстрате, и при междисциплинарном подходе в составе рентгенолога, эпилептолога, патоморфолога и нейрохирурга менять тактику лечения с консервативной на хирургическую минуя доказательства фармакологической резистентности.

Подробная схема алгоритма выявления неоплазии в структуре неясного эпилептогенного субстрата представлена на Рисунке 4.12. Не получив достаточной диагностической информации по данным стандартного МРТ протокола, следует применять модифицированный протокол с включением ASL-

перфузии, трактографии (DTI), и последовательности, взвешенной по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN). Обнаружение гиперперфузии, инфильтрации трактов, и наличия кальция в структуре будут свидетельствовать в пользу наличия неопластической составляющей. Отсутствие вышеуказанных признаков предполагает дальнейшее обследование ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином. Индекс накопления до 1,078 будет соответствовать ФКД, от 1,564 до 2,114 ДНЕО и ганглиоглиоме соответственно [77]. При выявлении гипоперфузии по данным ASL выставляется дифференциальный ряд между ФКД и ДНЕО, так как по нашим данным и мировой литературы ДНЕО демонстрирует гипоперфузионные значения [23, 42].

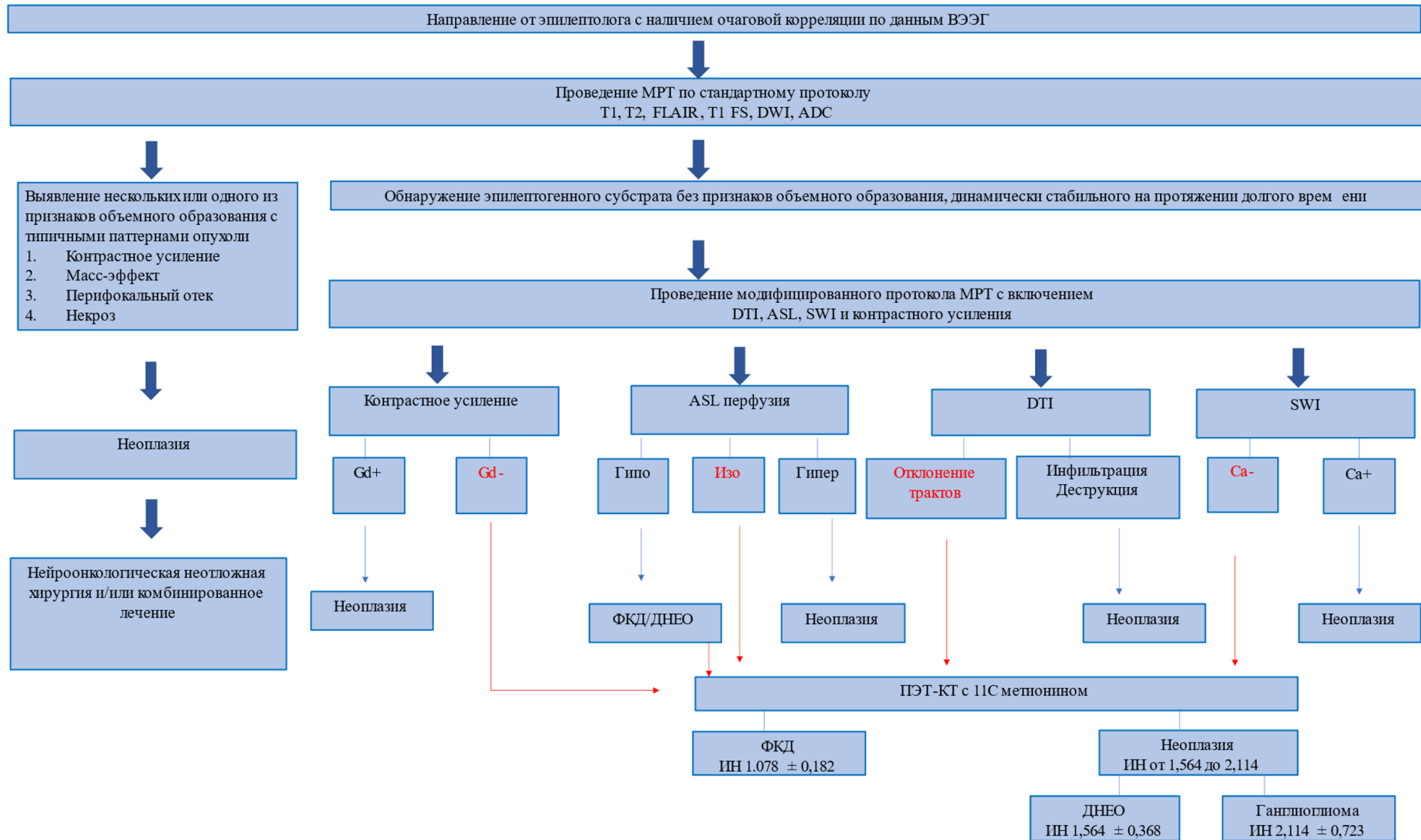


Рисунок 4.12 – Схема алгоритма обнаружения неоплазии в эпилептогенном субстрате неясной этиологии на дооперационном этапе

ВЫВОДЫ

1. Эпилептогенные новообразования, представляющие опухоли низкой степени злокачественности, преимущественно глионейронального ряда ($n = 33$; 29 %) не имеющие типичных признаков лучевой картины неоплазии, таких как масс-эффект, контрастное усиление, прогредиентный рост, перифокальный отек, не могут быть дифференцированы между диспластическими, инфекционными, резидуальными процессами без модификации протокола лучевого исследования.

2. При диффузном типе структуры опухоли низкой степени злокачественности, не демонстрирующей типичных признаков опухолевого роста, паттерн трансмантийного распространения отмечался в 8,8 % ($n = 33$; 100 %) и не мог служить достоверным критерием дифференциального диагноза фокальной кортикальной дисплазии и опухоли низкой степени злокачественности.

3. Выявлена достоверная зависимость лучевой картины опухолей, ассоциированных со структурной эпилепсией от возрастной группы. В педиатрической группе ($n = 74$; 100 %) частота встречаемости признаков типичного опухолевого процесса таких как масс-эффект, контрастирование, перифокальный отек и некроз достоверно ниже, чем в группе ($n = 39$; 100 %) взрослых пациентов ($p \leq 0,05$).

4. Диагностическая эффективность модифицированного протокола МРТ (относительно стандартного метода) в алгоритме обследования пациентов с эпилептогенным субстратом неясной этиологии составила: чувствительность (Se) – 96 %; специфичность (Sp) – 87 %; точность (Ac) – 94 %. Применение модифицированного протокола у пациентов со структурной эпилепсией позволило изменить тактику ведения пациентов и сократить срок до хирургической резекции эпилептогенного субстрата минуя наступление фармакологической резистентности в 22 % случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения тактики и сроков лечения пациентов с эпилептогенными субстратами неясной этиологии, ассоциированными со структурной эпилепсией необходимо включить в МР-протокол контрастное усиление, ASL-перфузию, трактографию (DTI), последовательности, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN).

2. При обнаружении динамически стабильного, контрастнегативного эпилептогенного субстрата, не имеющего типичных признаков объемного образования, необходимо включать в дифференциальный ряд неоплазию. Для сужения дифференциального ряда необходимо динамическое наблюдение на сроке не более 1 месяца с модификацией протокола МРТ в реальном времени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВМ	артериовенозные мальформации
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВЭЭГ	видео-электроэнцефалография
ГГ	ганглиogliома
ДА	диффузная астроцитома
ДВИ	диффузионно-взвешенные изображения
ДГОЯК	диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомоподобными признаками и ядерными кластерами
ДИА	десмопластическая инфантильная астроцитома
ДИГ	десмопластическая инфантильная ганглиogliома
ДЛГНО	диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль
ДНЭО	доброкачественная нейроэпителиальная опухоль
ИН	индекс накопления
ИП	индекс поглощения
КСТ	кортикоспинальные тракты
КТ	компьютерная томография
КУ	контрастное усиление
ЛТ	лучевая терапия
МВНО	мультинодулярная вакуолизирующая нейрональная опухоль
МГНО	миксоидная глионейрональная опухоль
МРКС	магнитно-резонансное контрастное средство
МРТ	магнитно-резонансная томография
МРТ ВР	магнитно-резонансная томография с высоким разрешением
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПГНО	папиллярная глионейрональная опухоль
ПНЭО	примитивная нейроэктодермальная опухоль
ПХТ	полихимиотерапия

ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
РГНО	розеткообразующая глионейрональная опухоль
РПЭЛ	Российская Противоэпелиптическая Лига
РФП	радиофармацевтический препарат
ФДГ	фтордезоксиглюкоза
ФКД	фокальная кортикальная дисплазия
ФКД	фокальная корковая дисплазия
ЦНС	центральная нервная система
ЭКоГ	электрокортикография
ЭЭГ	электроэнцефалограмма
ASL	Arterial Spin Labeling (маркирование артериальных спинов)
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent (зависящий от степени насыщения крови кислородом)
CBF	Cerebral Blood Flow (скорость мозгового кровотока)
CBV	Cerebral Blood Volume (объем мозгового кровотока)
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast (контраст динамической восприимчивости)
DTI	Diffusion-tensor Imaging (диффузионно-тензорные изображения)
EANO	European Association of Neuro-Oncology (Европейская ассоциация нейроонкологов)
HGG	High Grade Gliomas (глиома высокой степени злокачественности)
IDH	изоцитратдегидрогеназа
ILAE	International League Against Epilepsy (Международная лига борьбы с эпилепсией)
LEAT	Long term Epilepsy Associated Tumors (опухоли ассоциированные с длительной эпилепсией)
LGG	Low Grade Gliomas (глиома низкой степени злокачественности)
PLNTY	Polymorphous Low-Grade Neuroepithelial Tumor of the Young (полиморфная нейроэпителиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста)

RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology (международная группа по оценке эффекта лечения в нейроонкологии)
rCBV	Relative Cerebral Blood Volume (относительный объем мозговой крови)
ROI	Region of Interest (область интереса)
SWI	Susceptibility Weighted Imaging (восприимчивость взвешенных изображений)
TI	Inversion Time (время инверсии)
TR	Repetition Time (время повторения)
WHO	World Health Organization (Всемирная Организация Здравоохранения)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян, Г.Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 46–51.
2. Атипичные результаты МР-перфузии при диагностике опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией / Н.А. Медведева, В.С. Халилов, А.Н. Кисляков [и др.] // REJR. – 2022. – № 12 (3). – С. 94–108.
3. Визуализация эпилептогенных поражений головного мозга у детей / А.А. Алиханов, В.О. Генералов, А.А. Демушкина [и др.]; под ред. А.А. Алиханова. – Москва: Видар-М, 2009. – 270 с.: ил., табл. – ISBN 978-5-88429-124-9. – Текст: непосредственный.
4. Возможности режима SWI в магнитно-резонансной нейровизуализации у детей с фокальной эпилепсией / М.В. Полянская, А.А. Демушкина, Ф.А. Костылев [и др.]; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2020. – Т. 12. – № 2. – С. 105–116.
5. Волкова, Л.И. Сложности диагностики первичной лимфомы головного мозга (клинический случай) // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 47–53.
6. 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.
7. Гусев, Е.И. Эпилепсия: Ламиктал в лечении больных эпилепсией / Е.И. Гусев, Г.С. Бурд. – Москва: Буклет, 1994. – 63 с.: ил. – Текст: непосредственный.
8. Динамическая ПЭТ/КТ с 11С-метионином в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга / Н.Б. Вихрова, Д.Б. Калаева, А.А. Постнов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85. – № 3. – С. 5–13.
9. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук / А.А. Потапов, С.А. Горяйнов, В.Ю.

Жуков [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78. – № 5. – С. 66–77.

10. Клинико-морфологические факторы риска развития эпилепсии у больных с глиальными и метастатическими опухолями головного мозга / М.Ю. Прокудин, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 11. – С. 22–28.

11. Корниенко, В. Н. Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – Москва: Андреева Т.М., 2006. – 1208 с.: ил. – Текст: непосредственный.

12. Левашкина, И.М. Диффузионно-тензорная МРТ - современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы) / И.М. Левашкина, С.В. Серебрякова, А.Ю. Ефимцев // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2016. – № 4. – С. 39–54.

13. Особенности магнитно-резонансной картины некоторых эпилептогенных опухолей супратенториальной локализации у детей / В.С. Халилов, А.А. Холин, Н.А. Медведева [и др.]; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 1. – С. 56–63.

14. Очколяс, В.Н. Альтерация NMDA и AMPA рецепторов глутамата в патогенезе симптоматической эпилепсии при опухолях и сосудистых заболеваниях головного мозга: специальность 14.01.11 «Нервные болезни», 14.01.18 «Нейрохирургия»: автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Очколяс Владислав Николаевич; С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2015. – 26 с.

15. Пенфилд, В.Г. Эпилепсия и мозговая локализация: патофизиология, лечение и профилактика эпилептических припадков / Вилдер Пенфилд, Теодор Эрикссон; сост. Герберт Г. Джеспер; пер. С.С. Брюсовой; под ред. Н.И. Гращенкова. – Москва: Медгиз, 1949. – 452 с.: ил. – Текст: непосредственный.

16. Первично-множественная лимфома центральной нервной системы, ошибочно диагностированная как острый рассеянный энцефаломиелит / И.С.

Бакулин, Н.И. Стойда, Л.Ш. Аскарлова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 8–2. – С. 95–102.

17. Полиморфная нейроэпиталиальная опухоль низкой степени злокачественности молодого возраста (PLNTY), новые радиологические особенности: клин. случай / В.С. Халилов, А.Н. Кисляков, Н.А. Медведева [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2022. – № 13 (3). – С. 88–96.

18. Применение метода маркирования артериальных спинов (ASL-перфузия) для оценки резидуальной ткани глиобластомы / М.С. Бунак, М.В. Вишнякова, Г.А. Сташук, Р.Г. Биктимиров; Моск. обл. науч.-исслед. клин. ин-т им. М.Ф. Владимирского // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – № 99 (6). – С. 305–309.

19. Применение низкоиндуктивной магнитно-резонансной томографии для визуализации структурных эпилептогенных поражений головного мозга у детей / В.С. Халилов, А.А. Холин, Н.А. Медведева [и др.]; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 11. – С. 84–90.

20. Применение ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином в первичной диагностике глиом / И.Н. Пронин, Е.В. Хохлова, Т.А. Конакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 8. – С. 51–56.

21. Пронин, И.Н. Диффузионная тензорная магнитно-резонансная томография и трактография // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 32–41.

22. Рекомендации Российской Противозэпилептической Лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии / Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.А. Алиханов [и др.]; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 208–232.

23. Роль бесконтрастной МР-перфузии в идентификации потенциально эпилептогенных очагов у детей с фокальной эпилепсией / М.В. Полянская, А.А.

Демушкина, И.Г. Васильев [и др.]; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 6–18.

24. Роль магнитно-резонансной визуализации в комплексном клиничко-ээг-нейрорадиологическом обследовании при диагностике эпилептогенных опухолей головного мозга у детей / В.С. Халилов, А.А. Холин, Н.А. Медведева [и др.] // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20. – № 4. – С. 36–45.

25. Случай обнаружения патогномичной МР-картины комплекса туберозного склероза центральной нервной системы у пациента без выявленных мутаций в специфических генах / Н.А. Медведева, В.С. Халилов, А.Н. Кисляков [и др.] // REJR. – 2023. – № 13 (1). – С. 78–86.

26. Современные представления о патогенезе опухоль-ассоциированной эпилепсии / Н.В. Толстых, А.Ф. Гурчин, Н.Ю. Королева, И.Д. Столяров // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 13–25.

27. Современные стандарты МРТ-диагностики опухолевых поражений головного мозга / Н.Е. Захарова, И.Н. Пронин, А.И. Баталов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84. – № 3. – С. 102–112.

28. Структурная основа эпилептогенеза у взрослого пациента: опыт комплексной диагностики / В.С. Халилов, А.А. Холин, Н.А. Медведева [и др.]; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 6. – С. 27–33.

29. Халилов, В.С. Дифференциальный диагноз эпилептогенных супратенториальных опухолей головного мозга у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 5. – С. 103–112.

30. Халилов, В.С. Нейрорадиологические и патоморфологические особенности опухолей, ассоциированных с эпилепсией / В.С. Халилов, А.А. Холин, А.Н. Кисляков // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № 12 (2). – С. 7–21.

31. Халилов, В.С. Особенности нейрорадиологической картины ганглиоглиомы на примере 20 клинических случаев / В.С. Халилов, А.А. Холин,

Х.Ш. Газдиева; Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 11. – С. 90–98.

32. Хирургическое лечение эпилепсии у детей с глионейрональными опухолями мозга: морфология, магнитно-резонансно-томографическая семиология и факторы, влияющие на исход / А.Г. Меликян, Л.В. Шишкина, П.А. Власов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2020. – Т. 84. – № 1. – С. 6–22.

33. Эпилепсия как социальная проблема / Е.В. Парфенова, Ф.К. Ридер, А.Г. Герсамия [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 9. – С. 77–85.

34. 11C-methionine PET as a Prognostic Marker in Patients with Glioma: Comparison with 18F-FDG PET / Sungeun Kim, June-Key Chung, So-Hyang Im [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2005. – № 32 (1). – P. 52–59.

35. A General Kinetic Model for Quantitative Perfusion Imaging with Arterial Spin Labeling / R.B. Buxton, L.R. Frank, E.C. Wong [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 1998. – № 40 (3). – P. 383–396.

36. Accuracy of Distinguishing Between Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors and Other Epileptogenic Brain Neoplasms with [¹¹C] methionine PET / Sylvain Rheims, Sebastià Rubi, Sandrine Bouvard [et al.] // Neuro-Oncology. – 2014. – № 16 (10). – P. 1417–1426.

37. ACR-ASNR-SPR Practice Parameter for the Performance and Interpretation of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Brain. – Text: electronic // Practice Parameter. – URL: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Brain.pdf> (date of treatment: 04.04.2023).

38. Adult Brain Tumor Imaging: State of the Art / Lev Bangiyev, Maria Camilla Rossi Espagnet, Robert Young [et al.] // Seminars in Roentgenology. – 2014. – № 49 (1). – P. 39–52.

39. Advanced MR Imaging in Lhermitte-Duclos Disease: Moving Closer to Pathology and Pathophysiology / B. Thomas, T. Krishnamoorthy, V.V. Radhakrishnan, C. Kesavadas // *Neuroradiology*. – 2007. – № 49 (9). – P. 733–738.
40. Application of Diffusion Tensor Imaging in Preoperation and Postoperation Patients of Glioma with 3.0 Tesla MRI / Xiang Li, Ru-tong Yu, Kai Xu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2009. – № 89 (19). – P. 1300–1304.
41. Applications of Arterial Spin Labeled MRI in the Brain / John A. Detre, Hengyi Rao, Danny J.J. Wang [et al.] // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2012. – № 35 (5). – P. 1026–1037.
42. Arterial Spin-labeled Perfusion of Pediatric Brain Tumors / K.W. Yeom, L.A. Mitchell, R.M. Lober [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2014. – № 35 (2). – P. 395–401.
43. Arterial Spin-labeling Assessment of Normalized Vascular Intratumoral Signal Intensity as a Predictor of Histologic Grade of Astrocytic Neoplasms / J. Furtner, V. Schöpf, K. Schewzow [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2014. – № 35 (3). – P. 482–489.
44. Barcovich, A.J. Congenital Malformations of the Brain Andskull / A.J. Barcovich. – Text: direct // *Pediatric Neuroimaging* / ed. A.J. Barcovich. – 4th ed. – Lippincott: Williams & Wilkins, 2005. – P. 291–439.
45. Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium / Melissa L. Bondy, Michael E. Scheurer, Beatrice Malmer [et al.] // *Cancer*. – 2008. – № 113 (7). – P. 1953–1968.
46. Breemen, M.S. Epilepsy in Patients with Brain Tumours: Epidemiology, Mechanisms, and Management / Melanie S.M. van Breemen, Erik B. Wilms, Charles J. Veitch // *Lancet Neurology*. – 2007. – № 6 (5). – P. 421–430. (24) (138)
47. Buckingham, S.C. Glutamate and Tumor-associated Epilepsy: Glial Cell Dysfunction in the Peritumoral Environment / Susan C. Buckingham, Stefanie Robel // *Neurochemistry International*. – 2013. – № 63 (7). – P. 696–701.
48. Cascino, G.D. Epilepsy and Brain Tumors: Implications for Treatment / G.D. Cascino // *Epilepsia*. – 1990. – № 31 (3). – P. 37–44.

49. Chang, E.F. Seizure Characteristics and Control Following Resection in 332 Patients with Low-grade Gliomas / Edward F. Chang, Matthew B. Potts, G. Evren Keles // *Journal of Neurosurgery*. – 2008. – № 108 (2). – P. 227–235.

50. Chassoux, F. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors: Where are We Now? / Francine Chassoux, Catherine Daumas-Duport // *Epilepsia*. – 2013. – № 54 (9). – P. 129–134.

51. Chawla, S. Arterial Spin-Labeling and MR Spectroscopy in the Differentiation of Gliomas // *American Journal of Neuroradiology*. – 2007. – Vol. 28, № 9. – P. 1683–1689.

52. Clinical Characteristics of Brain Tumor-related Epilepsy and Factors Influencing the Identification of Epilepsy-associated Tumors / Xianwen Zhang, Liaoyuan Zheng, Jingfeng Duan [et al.] // *Acta Epileptologica*. – 2020. – № 25. – P. 387–394.

53. Clinical, Imaging, Histopathological and Molecular Characterization of Anaplastic Ganglioglioma / Marc Zanella, Mélanie Pages, Arnault Tauziède-Espariat [et al.] // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2016. – № 75 (10). – P. 971–980.

54. Comparison of Cerebral Blood Volume and Vascular Permeability from Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced Perfusion MR Imaging with Glioma Grade / Meng Law, Stanley Yang, James S. Babb [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2004. – № 25 (5). – P. 746–755.

55. Comparison of Multiple Parameters Obtained on 3T Pulsed Arterial Spin-Labeling, Diffusion Tensor Imaging, and MRS and the Ki-67 Labeling Index in Evaluating Glioma Grading / H. Fudaba, T. Shimomura, T. Abe [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2014. – № 35 (11). – P. 2091–2098.

56. Compatibility of MRI and FDG-PET Findings with Histopathological Results in Patients with Focal Cortical Dysplasia / Gulistan Halac, Sakir Delil, Dila Zafer [et al.] // *Seizure*. – 2017. – № 45. – P. 80–86.

57. Consensus Recommendations for a Standardized Brain Tumor Imaging Protocol in Clinical Trials / Benjamin M. Ellingson, Martin Bendszus, Jerrold Boxerman [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2015. – № 17 (9). – P. 1188–1198.

58. Cortical GABAergic Excitation Contributes to Epileptic Activities around Human Glioma / Johan Pallud, Michel Le Van Quyen, Franck Bielle [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2014. – № 6 (244). – P. 244–289.

59. Cowie, C.J.A. Peritumoral Epilepsy: Relating Form and Function for Surgical Success / Christopher J.A. Cowie, Mark O. Cunningham // *Epilepsy & Behavior*. – 2014. – № 38. – P. 53–61.

60. Diagnostic Accuracy and Interobserver Variability of Pulsed Arterial Spin Labeling for Glioma Grading / M.J. Kim, H.S. Kim, J.-H. Kim [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2008. – № 49 (4). – P. 450–457.

61. Diffuse Axonal Injury in Children: Clinical Correlation with Hemorrhagic Lesions / Karen A. Tong, Stephen Ashwal, Barbara A. Holshouser [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2004. – № 56 (1). – P. 36–50.

62. Diffusion Tensor Imaging Demonstrates Deviation of Fibres in Normal Appearing White Matter Adjacent to Abrain Tumor / U.C. Wieshmann, M.R. Symms, G.J. Parker [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2000. – № 68 (4). – P. 501–503.

63. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns / Brian J. Jellison, Aaron S. Field, Joshua Medow [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2004. – № 25 (3). – P. 356–369.

64. Diffusion Tensor Imaging of the Hippocampal Formation in Temporal Lobe Epilepsy / Bassam A. Assaf, Feroze B. Mohamed, Karine J. Abou-Khaled [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2003. – № 24 (9). – P. 1857–1862.

65. Diffusion Tensor Imaging of the White Matter Tracts in Preoperative Patients with Cerebral Neoplasm / Yi-zhuo Li, Zi-lin Huang, Da-nian Wei [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. – 2006. – № 26 (11). – P. 1648–1651.

66. Diffusion Tensor Tractography in the Presurgical Assessment of Cerebral Gliomas / Zahra Farshidfar, Fariborz Faeghi, Mostafa Mohseni [et al.] // The Neuroradiology Journal. – 2014. – № 27 (1). – P. 75–84.

67. Diffusion Tensor Tractography of the Meyer Loop in Cases of Temporal Lobe Resection for Temporal Lobe Epilepsy: Correlation between Postsurgical Visual Field Defect and Anterior Limit of Meyer Loop on Tractography / T. Taoka, M. Sakamoto, H. Nakagawa [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2008. – № 29 (7). – P. 1329–1334.

68. Disembryoplastic Neuroepithelial Tumors: CT, MR Findings and Imaging Follow-up: a Study of 53 Cases / R. Stanescu Cosson, P. Varlet, F. Beuvon [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2001. – № 28 (4). – P. 230–240.

69. Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor with Atypical Presentation: MRI and Diffusion Tensor Characteristics / Kalyan Paudel, Samuel Borofsky, Robert V. Jones, Lucien M. Levy // Journal of Radiology Case Reports. – 2013. – № 7 (11). – P. 7–14.

70. EANM/EANO/RANO Practice Guidelines/SNMMI Procedure Standards for Imaging of Gliomas using PET with Radiolabelled Amino Acids and [F-18] FDG / I. Law, N. Albert, J. Arbizu [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2018. – № 46 (3). – P. 540–557.

71. Early and Late Epilepsy Surgery in Focal Epilepsies Associated with Long-term Epilepsy-associated Tumors / Veronica Pelliccia, Francesco Deleo, Francesca Gozzo [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2017. – № 127 (5). – P. 1147–1152.

72. Effect of Motivational Interviewing on Quality of Life in Patients with Epilepsy / Nazafarin Hosseini, Somaye Mokhtari, Ebrahim Momeni [et al.] // Epilepsy & Behavior. – 2016. – № 55. – P. 70–74.

73. Epidemiology of Seizures in Children with Brain Tumors. The Childhood Brain Tumor Consortium / F.H. Gilles, E. Sobel, A. Leviton [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 1992. – № 12 (1). – P. 53–68.

74. Epilepsy in Low-grade Gliomas: The Impact on Cognitive Function and Quality of Life / Martin Klein, Nadine H.J. Engelberts, Henk M. van der Ploeg [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2003. – № 54 (4). – P. 514–520.

75. Epilepsy-associated Tumors of the Central Nervous System: Epilepsy Surgery and Oncological Aspects / M. Hirsch, V.A. Coenen, D.H. Heiland [et al.] // *Der Nervenarzt*. – 2016. – № 87 (4). – P. 402–410.

76. Evaluating the Possibility of Defining Cut-Off Points for $\Delta FA\%$ in Order to Differentiate Four Major Types of Peri-Tumoral White Matter Tract Involvement / Tourisa Deilami, Homayoun Hadizadeh Kharrazi, Amir Saied Seddighi [et al.] // *Innovative Journal of Radiology*. – 2015. – № 12 (3). – P. e9567.

77. Evaluation of Focal Cortical Dysplasia and Mixed Neuronal and Glial Tumors in Pediatric Epilepsy Patients Using ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine Pet / Ji Hoon Phi, Jin Chul Paeng, Hyo Sang Lee [et al.] // *The Journal of Nuclear Medicine*. – 2010. – № 51 (5). – P. 728–734.

78. Factors Associated with Preoperative and Postoperative Epileptic Seizure in Patients with Cerebral Ganglioglioma / Cheng Huang, He Li, Mingwan Chen [et al.] // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2014. – № 30 (2). – P. 245–249.

79. Frequent Association of Cortical Dysplasia in Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor Treated by Epilepsy Surgery / Akio Takahashi, Seung-Chyul Hong, Dae Won Seo [et al.] // *Surgical Neurology*. – 2005. – № 64 (5). – P. 419–427.

80. Ghanean, H. Public Awareness and Attitudes Towards Epilepsy in Tehran, Iran / Helia Ghanean, Marzieh Nojomi, Lars Jacobsson // *Global Health Action*. – 2013. – № 6. – P. 21618.

81. Gijn, J. From the Archives / Jan van Gijn // *Brain*. – 2011. – Vol. 134. – № 10. – P. 2795–2797.

82. Glial Neoplasms: Dynamic Contrast-enhanced T2*-weighted MR Imaging / E.A. Knopp, S. Cha, G. Johnson [et al.] // *Radiology*. – 1999. – № 211 (3). – P. 791–798.

83. Gliomas: Predicting Time to Progression or Survival with Cerebral Blood Volume Measurements at Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced

Perfusion MR Imaging / Meng Law, Robert J. Young, James S. Babb [et al.] // Radiology. – 2008. – № 247 (2). – P. 490–498.

84. Glioneuronal Tumors and Medically Intractable Epilepsy: A Clinical Study with Long-term Follow-up of Seizure Outcome after Surgery / E. Aronica, S. Leenstra, C.W. van Veelen [et al.] // Journal of Epilepsy Research. – 2001. – № 43 (3). – P. 179–191.

85. Glutamate is Associated with a Higher Risk of Seizures in Patients with Gliomas / Tanya I. Yuen, Andrew P. Morokoff, Andrew Bjorksten [et al.] // Neurology. – 2012. – № 79 (9). – P. 883–889.

86. Grading of CNS Neoplasms Using Continuous Arterial Spin Labeled Perfusion MR Imaging at 3 Tesla / Ronald L. Wolf, Jiongiong Wang, Sumei Wang [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2005. – № 22 (4). – P. 475–482.

87. Hemorrhagic Shearing Lesions in Children and Adolescents with Posttraumatic Diffuse Axonal Injury: Improved Detection and Initial Results / Karen A. Tong, Stephen Ashwal, Barbara A. Holshouser [et al.] // Radiology. – 2003. – № 227 (2). – P. 332–339.

88. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained During Epilepsy Surgery / Ingmar Blumcke, Roberto Spreafico, Gerrit Haaker [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. – № 377 (17). – P. 1648–1656.

89. Holodny, A.I. Diffusion Imaging in Brain Tumors / Andrei I. Holodny, Martin Ollenschlager // Neuroimaging Clinics of North America. – 2002. – № 12 (1). – P. 107–124.

90. Holthausen, H. Epilepsy-associated Tumours: what Epileptologists Should Know about Neuropathology, Terminology, and Classification Systems / Hans Holthausen, Ingmar Blümcke // Epileptic Disorders. – 2016. – № 18 (3). – P. 240–251.

91. ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy / Robert S. Fischer, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou [et al.] // Epilepsia. – 2014. – № 55 (4). – P. 475–482.

92. Imaging of Neuronal and Mixed Glioneuronal Tumors / Ahmed Abdel Khalek Abdel Razek, Nermeen A. Elsebaie, Carlos Zamora, Mauricio Castillo // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 2020. – № 44 (3). – P. 356–369.
93. In Vivo Fiber Tractography Using DT MRI Data / P.J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2000. – № 44 (4). – P. 625–632.
94. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). – Text: electronic // World Health Organization: website. – URL: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health> (date of treatment: 04.04.2023).
95. Intracranial EEG Analysis in Tumor-related Epilepsy: Evidence of Distant Epileptic Abnormalities / S. Mittal, D. Barkmeier, J. Hua [et al.] // *Clinical Neurophysiology*. – 2016. – № 127 (1). – P. 238–244.
96. Intraoperative Resection Control Using Arterial Spin Labeling – Proof of Concept, Reproducibility of Data and Initial Results / Thomas Lindner, Hajrullah Ahmeti, Isabel Lübbling [et al.] // *NeuroImage: Clinical*. – 2017. – № 15. – P. 136–142.
97. Jacoby, A. Epilepsy and Social Identity: The Stigma of a Chronic Neurological Disorder / Ann Jacoby, Dee Snape, Gus A. Baker // *Lancet Neurology*. – 2005. – № 4 (3). – P. 171–178.
98. Joo, G. Radiographic Findings of Dysplastic Cerebellar Gangliocytoma (Lhermitte-Duclos Disease) in a Woman with Cowden Syndrome: A Case Study and Literature Review / Gloria Joo, John Doumanian // *Journal of Radiology Case Reports*. – 2020. – № 14 (3). – P. 1–6.
99. Kennedy, J. Long-term Monitoring of Brain Tumors: When is it Necessary? / Jeffrey Kennedy, Stephan U. Schuele // *Epilepsia*. – 2013. – № 54 (9). – P. 50–55.
100. Kerkhof, M. Seizure Characteristics and Prognostic Factors of Gliomas / Melissa Kerkhof, Charles J. Vecht // *Epilepsia*. – 2013. – № 54 (9). – P. 12–17.
101. Kim, H.A Prospective Study on the Added Value of Pulsed Arterial Spin-labeling and Apparent Diffusion Coefficients in the Grading of Gliomas // *American Journal of Neuroradiology*. – 2007. – Vol. 28, № 9. – P. 1693–1699.

102. Kornienko, V.N. Diagnostic Neuroradiology / Valery N. Kornienko, Igor Nicolaevich Pronin. – Berlin: Springer-Verlag, 2009. – 1288 p. – Text: direct.
103. Lhermitte-Duclos Disease: MR Diffusion and Spectroscopy / Alessandra Gaballo, Michele Palma, Franca Dicuonzo, Aristide Carella // Medical Radiology. – 2005. – № 110 (4). – P. 378–384.
104. Lim, Y.J. Stigma and Health-related Quality of Life in Asian Adults with Epilepsy / Yi-Jing Lim, Sui-Yung Chan, Yu Ko // Epilepsy Research. – 2009. – № 87 (2–3). – P. 107–119.
105. Long-term Seizure Outcomes in Adult Patients Undergoing Primary Resection of Malignant Brain Astrocytomas. Clinical article / Kaisorn L. Chaichana, Scott L. Parker, Alessandro Olivi, Alfredo Quiñones-Hinojosa // Journal of Neurosurgery. – 2009. – № 111 (2). – P. 282–292.
106. Low-grade Epilepsy-associated Neuroepithelial Tumours – the 2016 WHO Classification / Ingmar Blümcke, Eleonora Aronica, Albert Becker [et al.] // Nature Reviews Neurology. – 2016. – № 12 (12). – P. 732–740.
107. Magnetic Resonance Imaging of Perfusion Using Spin Inversion of Arterial Water / D.S. Williams, J.A. Detre, J.S. Leigh, A.P. Koretsky // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1992. – № 89 (1). – P. 212–216.
108. Majores, M. Tumor Recurrence and Malignant Progression of Gangliogliomas // Cancer. – 2008. – Vol. 113, № 12. – P. 3355–3363.
109. Malignant Ganglioglioma: Case Report and Review of Literature / Ryan DeMarchi, Suzy Abu-Abed, David Munoz, R. Loch Macdonald // Journal of Neuro-Oncology. – 2011. – № 101 (2). – P. 311–318.
110. Modern Brain Tumor Imaging / Marc C. Mabray, Ramon F. Barajas Jr., Soonmee Cha // Brain Tumor Research and Treatment. – 2015. – № 3 (1). – P. 8–23.
111. Morrell, F. From Mirror Focus to Secondary Epileptogenesis in Man: An Historical Review / F. Morrell, L. deToledo-Morrell // Advances in Neurology. – 1999. – № 81. – P. 11–23.

112. MR Imaging of Neoplastic Central Nervous System Lesions: Review and Recommendations for Current Practice / M. Essig, N. Anzalone, S.E. Combs [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2012. – № 33 (5). – P. 803–817.

113. MRI Tractography of Corticospinal Tract and Arcuate Fasciculus in HighGrade Gliomas Performed by Constrained Spherical Deconvolution: Qualitative and Quantitative Analysis / E. Mormina, M. Longo, A. Arrigo [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2015. – № 36 (10). – P. 1853–1858.

114. Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging / James R. Fink, Mark Muzi, Melinda Peck, Kenneth A. Krohn // Journal of Nuclear Medicine. – 2015. – № 56 (10). – P. 1554–1561.

115. Neuroimaging Patterns of Neuronal-glia Tumors Associated with Focal Epilepsy in Children / V. Khalilov, A. Kholin, N. Zavadenko [et al.] // Journal of the International Child Neurology Association. – 2020. – № 1 (1). – P. 1557–1561.

116. Neuropathological Spectrum of Drug Resistant Epilepsy: 15-years-experience from a Tertiary Care Centre / Rajalakshmi Poyuran, Anita Mahadevan, Radhika Mhatre [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2021. – № 91. – P. 226–236.

117. Neuropathology-based Approach to Epilepsy Surgery in Brain Tumors and Proposal for a New Terminology Use for Long-term Epilepsy-associated Brain Tumors / Ingmar Blumcke, Eleonora Aronica, Horst Urbach [et al.] // Acta Neuropathologica. – 2014. – № 128 (1). – P. 39–54.

118. Nowell, M. Tumors in Epilepsy / Mark Nowell, Anna Miserocchi, Andrew W. McEvoy // Semin Neurology. – 2015. – № 35 (3). – P. 209–217.

119. Pallud, J. Tumoral Epileptogenicity: How Does It Happen? / Johan Pallud, Laurent Capelle, Gilles Huberfeld // Epilepsia. – 2013. – № 54 (9). – P. 30–34. (37) [116]

120. Polymorphous Low-Grade Neuroepithelial Tumor of the Young as a Partially Calcified Intra-Axial Mass in an Adult / J.C. Benson, D. Summerfield, C. Carr [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2020. – № 41 (4). – P. 573–578.

121. Praxisbuch Epilepsien. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation / Ulrich Specht, Margret Pfafflin, Rupprecht Thorbecke [et al.]. – Stuttgart: Kohlhammer, 2003. – 394 s. – Text: direct.

122. Presenting Symptoms of Glioma in Adults / J.P. Posti, M. Bori, T. Kauko [et al.] // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 2015. – № 131 (2). – P. 88–93.

123. Prognostic Value of Blood Flow Estimated by Arterial Spin Labeling and Dynamic Susceptibility Contrast-enhanced MR Imaging in Highgrade Gliomas / Mandy Kim Rau, Christian Braun, Marco Skardelly [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2014. – № 120 (3). – P. 557–566.

124. Provenzale, J.M. The Role of Bloodbrain Permeability in Brain Tumors Imaging and Therapeutics / James M. Provenzale, Srinivasan Mukundan, Mark Dewhirst // *American Journal of Roentgenology*. – 2005. – № 185 (3). – P. 763–767.

125. Relationship between Tumour Location and Preoperative Seizure Incidence in Patients with Gliomas: A Systematic Review and Meta-analysis / Xing Su, Hong-Lin Chen, Zhong-Yong Wang, Qing Lan // *Epileptic Disorders*. – 2015. – № 17 (4). – P. 397–408.

126. Review: Molecular Characteristics of Long-term epilepsy-associated Tumours (LEATs) and Mechanisms for Tumour-related Epilepsy (TRE) / T.J. Stone, R. Rowell, B.A.P. Jayasekera [et al.] // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2018. – № 44 (1). – P. 56–69.

127. Riva, M. Brain Tumoral Epilepsy: A Review / M. Riva // *Neurological Sciences*. – 2005. – № 26 (1). – P. 40–42.

128. Shamji, M.F. Brain Tumors and Epilepsy: Pathophysiology of Peritumoral Changes / Mohammed F. Shamji, Elana C. Fric-Shamji, Brien G. Benoit // *Neurosurgical Review*. – 2009. – № 32 (3). – P. 275–284.

129. Side Matters: Diffusion Tensor Imaging Tractography in Left and Right Temporal Lobe Epilepsy / M.E. Ahmadi, D.J. Hagler Jr., C.R. McDonald [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2009. – № 30 (9). – P. 1740–1747.

130. Singhal, T. 11C-Methionine PET for Grading and Prognostication in Gliomas: A Comparison Study with 18F-FDG PET and Contrast Enhancement on MRI // *The Journal of Nuclear Medicine*. – 2012. – Vol. 53, № 11. – P. 1709–1715.

131. Slegers, R.J. Low-grade Developmental and Epilepsy Associated Brain Tumors: A Critical Update 2020 / Rutger Juriaan Slegers, Ingmar Blumcke // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2020. – № 8 (1). – P. 27.

132. Supratentorial Gangliogliomas: Histopathologic Grading and Tumor Recurrence in 184 Patients with a Median Follow-up of 8 years / Cordelia Luyken, Ingmar Blümcke, Rolf Fimmers [et al.] // *Cancer*. – 2004. – № 101 (1). – P. 146–155.

133. Surgery for «Long-term Epilepsy Associated Tumors (LEATs)»: Seizure Outcome and Its Predictors / Ashalatha Radhakrishnan, Mathew Abraham, George Vilanilam [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2016. – № 141. – P. 98–105.

134. Susceptibility Weighted Imaging: Neuropsychologic Outcome and Pediatric Head Injury / Talin Babikian, M. Catherin Freier, Karen A. Tong [et al.] // *Pediatric Neurology*. – 2005. – № 33 (3). – P. 184–194.

135. The Spectrum of Long-term Epilepsy-associated Tumors: Long-term Seizure and Tumor Outcome and Neurosurgical Aspects / Cordelia Luyken, Ingmar Blümcke, Rolf Fimmers [et al.] // *Epilepsia*. – 2003. – № 44 (6). – P. 822–830.

136. Uncommon Glioneuronal Tumors: A Radiologic and Pathologic Synopsis / A. Vaz, M.S. Cavalcanti, E.B. da Silva Junior [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2022. – № 43 (8). – P. 1080–1089.

137. Utility of 11C-methionine PET/CT in Neuro-oncology / Ignacio Casas Parera, Jorge L. Igirio Gamero, Yamila Blumenkrantz [et al.] // *Medicina (B Aires)*. – 2013. – № 73 (3). – P. 201–206.

138. Warmuth, C. Quantification of Blood Flow in Brain Tumors: Comparison of Arterial Spin Labeling and Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced MR Imaging / Carsten Warmuth, Matthias Gunther, Claus Zimmer // *Radiology*. – 2003. – № 228 (2). – P. 523–532.

139. Wolf, R.L. Clinical Neuroimaging Using Arterial Spin-labeled Perfusion Magnetic Resonance Imaging / Ronald L. Wolf, John A. Detre // *Neurotherapeutics*. – 2007. – № 4 (3). – P. 346–359.

140. Wong, E.C. An Introduction to ASL Labeling Techniques / Eric C. Wong // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2014. – № 40 (1). – P. 1–10.

141. Younis, S.N. MRI Findings in Primary Brain Lymphoma in Immunocompetent Patients / Saeed Nadhim Younis, Aras Rafeiq Abdullah // *Zanco Journal of Medical Sciences*. – 2017. – № 21 (2). – P. 1765–1771.

142. Zhao, C.A Meta-analysis on the Diagnostic Performance of (18)F-FDG and (11)C-methionine PET for Differentiating Brain Tumors / C. Zhao, Y. Zhang, J. Wang // *American Journal of Neuroradiology*. – 2014. – № 35 (6). – P. 1058–1065.