

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.853-006

ЭПИЛЕПСИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЛИОМАМИ: МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

**Василенко А. В.^{1,2}, Улитин А. Ю.^{1,2}, Аблаев Н. Р.¹, Диконенко М. В.¹,
Мансуров А. С.¹, Шайхов М. М.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Василенко Анна Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vasilenko_anna@list.ru

Статья поступила в редакцию 05.04.2023
и принята к печати 28.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Эпилептические припадки являются общепризнанным симптомом первичных опухолей головного мозга, при их возникновении широко используются противосудорожные препараты. Данная статья посвящена опухоли-ассоциированной эпилепсии и применению противоэпилептических препаратов (ПЭП) у пациентов с глиомами. Рассмотрены общая частота и механизмы эпилептогенеза. Факторы, которые следует учитывать при использовании противоэпилептических препаратов, включая течение болезни и ее профилактику, наряду с ПЭП основной линии выбора (например, возможные побочные эффекты, фармакокинетика, явные побочные эффекты и влияние таких препаратов на общую выживаемость пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией). Наконец, рассмотрены области будущих исследований патофизиологии и использования противосудорожных препаратов у пациентов с глиомами.

Ключевые слова: глиома, противосудорожные препараты, судорожный приступ, эпилепсия.

Для цитирования: Василенко А.В., Улитин А.Ю., Аблаев Н.Р., Диконенко М.В., Мансуров А.С., Шайхов М.М. Эпилепсия у больных с глиомами: механизмы, лечение и влияние противосудорожной терапии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):38-47. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-38-47.

EPILEPSY IN GLIOMA PATIENTS: MECHANISMS, MANAGEMENT, AND IMPACT OF ANTICONVULSANT THERAPY

Vasilenko A. V.^{1, 2}, Ulitin A. Yu.^{1, 2}, Ablaev N. R.¹, Dikonenko M. V.¹, Mansurov A. S.¹, Shaikhov M. M.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vasilenko Anna V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: vasilenko_anna@list.ru.

Received 05 April 2023; accepted 28 April 2023.

ABSTRACT

Seizures are a well-recognized symptom of primary brain tumors, and anticonvulsant use is common. This paper provides an overview of epilepsy and the use of anticonvulsants in glioma patients. Overall incidence and mechanisms of epileptogenesis are reviewed. Factors to consider with the use of antiepileptic drugs (AEDs) including incidence during the disease trajectory and prophylaxis along with considerations in the selection of anticonvulsant use (ie, potential side effects, drug interactions, adverse effects, and impact on survival) are also reviewed. Finally, areas for future research and exploring the pathophysiology and use of AEDs in this population are also discussed.

Key words: anticonvulsant, epilepsy, glioma, seizure.

For citation: Ulitin AY, Vasilenko AV, Ablaev NR, Dikonenko MV, Mansurov AS, Shaikhov MM. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):38-47. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-38-47.

Эпилептические припадки являются общепризнанным симптомом первичных опухолей головного мозга и могут возникать в любой момент на всем протяжении периода заболевания и даже в первые недели после удаления опухоли. Приступы часто являются стимулом для обращения к врачу или говорят о прогрессировании заболевания, если диагноз уже известен, однако стоит помнить, что они могут также возникать у пациентов при отсутствии признаков опухолевого роста. Патофизиология припадков недостаточно изучена: они могут быть спровоцированы различными факторами, включая воздействие клеток опухоли на перитуморальную кору, выраженный отек головного мозга, повышенное внутричерепное давление (ВЧД), метаболические нарушения, связанные с лечением и приемом определенных препаратов, коморбидными состояниями или сопутствующими заболеваниями.

Частота приступов выше у пациентов с медленно растущими опухолями по сравнению с быстро растущими. Больные с глиомами низкой степени злокачественности, у которых наблюдаются припадки при отсутствии явного неврологического дефицита, имеют более благоприятный прогноз относительно исхода их заболевания [1], предположительно потому, что их опухоли растут медленнее и с большей вероятностью имеют мутации IDH1/2 [2]. В целом, частота приступов у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности оценивается в 70–90 %. Эпилептические припадки чаще встречаются при олигодендроглиомах, чем при астроцитомах [3], и реже у пожилых людей (в возрасте ≥ 50 –60 лет) [4]. Сообщается, что у пациентов с глиобластомой (ГБ) заболеваемость составляет от 30 % до 62 %, при этом две трети приступов возникают при поступлении в стационар и одна треть в течение болезни [5–7]; однако в недавнем отчете отмечена более высокая частота в течение периода наблюдения (48 %) [4]. Припадки чаще всего связаны с опухолями лобной, височной и теменной долей и не выявляются обычно при опухолях глубоких структур, ствола или мозжечка.

Приступы, связанные с опухолью головного мозга, могут быть фокальными, с изменением сознания или без него, генерализованными тонико-клоническими или фокальными со вторичной генерализацией. Фокальные эпилептические припадки возникают почти у 40 % больных с глиобластомой, причем у 40 % этих пациентов затем возникают вторично-генерализованные припадки [5]. Почти у четверти пациентов наблюдаются как фокальные, так и генерализованные припадки, а эпилептический статус был зарегистрирован более чем у 10 % пациентов [5,8]. В недавней серии

исследований у 76 % пациентов с ГБ до операции не было приступов, по сравнению с 77–92 % после операции. Контроль над приступами, по-видимому, прямо пропорционален объему резекции [5, 9]. В частности, тотальная резекция у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности связана с более высокой частотой контроля над приступами [10–11].

Повторение приступов или ухудшение контроля над ними могут быть связаны с прогрессированием опухоли после лечения препаратами первой линии [8]. Интересно, что как лучевая терапия, так и использование темозоломида связаны со снижением частоты приступов [12], особенно у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности [11, 13]. Пролонгированный контроль приступов связан с улучшением функционального состояния, тогда как фармакорезистентная эпилепсия отрицательно влияет на качество жизни и нейрокогнитивные функции [14].

Этот обзор посвящен механизмам возникновения эпилептических припадков у больных с опухолями головного мозга; также рассматривается применение различных противосудорожных препаратов (ПЭП), включая выбор препаратов, лечение ими, возникающие во время терапии краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты, а также влияние на функциональную активность пациента и качество его жизни на всем протяжении заболевания.

МЕХАНИЗМ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА

Механизм эпилептогенеза при опухолях головного мозга окончательно не изучен и считается многофакторным. Эпилептические припадки могут возникать у пациентов с внутриаксиальными/инфильтративными или экстрааксиальными/деформирующими опухолями [3]. Припадки электрографически возникают из перитуморальной коры у большинства больных с опухолями головного мозга за счет индуцированных изменений в этих областях [15, 16], а не из самого новообразования, за исключением глионейрональных опухолей, содержащих нейрональные элементы [17].

Многофакторность эпилептогенеза в опухолях головного мозга можно условно классифицировать как прямое воздействие опухоли (**опухолецентрическое возникновение припадков**) или обусловленное изменениями во внеклеточной среде, вызывающими повышенную возбудимость коры (**эпилептоцентрическое возникновение припадков**) [18, 19]. Механизмы возникновения приступов до оперативного вмешательства, вероятно, отлича-

ются от таковых после резекции опухоли в послеоперационном периоде. Считается, что во втором случае в развитие эпилептического припадка вносят свой вклад хирургические осложнения (особенно после операции с пробуждением и, редко, после химио- или лучевой терапии). Хотя механизмы предоперационных припадков, вероятно, более изучены в отношении причин их возникновения, послеоперационные приступы имеют гораздо большее клиническое значение.

Процессы, происходящие в мозге и видоизменяющие его при возникновении и росте внутримозговой опухоли, включают отек [20], разрастание и видоизменение сосудов, идущих от опухоли [21], и некроз [22]. В перитуморальной коре у больных с припадками выявляются изменения синаптических пузырьков и глиальных щелевых контактов [3]. Повышение экспрессии белка CX43 было обнаружено в ткани, расположенной вокруг очага поражения, связанной с опухолями головного мозга, что свидетельствует об увеличении щелевых контактов астроцитов [23]. В белом веществе сохраняется персистенция нейронов, что иногда связано с опухолевой патологией, что может predisполагать этих пациентов к припадкам [24]. Перитуморальная рН значительно выше по сравнению с нормальной корой. Считается, что повышение рН увеличивает вероятность возникновения припадков, так как происходит: блокирование внутренних токов K^+ [25], ингибирование проводимости гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [26] и снятие ингибирования рецепторов NMDA [27]. Исследования микроскопического строения перитуморальной коры выявили потерю тормозных синапсов на пирамидных нейронах [28].

Изменения во внеклеточной среде могут вызывать раздражение коры, но это зависит от баланса между возбуждающими и тормозными факторами, особенно нейротрансмиттерами, такими как главная тормозная молекула ГАМК. Считается, что изменения в передаче ГАМК вносят вклад в механизм возникновения различных эпилепсий. Измерения ГАМК в биопсийных материалах коры головного мозга показали неоднозначные результаты, возможно, потому, что уровень ГАМК повышен из-за локальной ишемии, связанной с хирургической резекцией [29]. При микроскопическом исследовании внеклеточного пространства при глиомах было обнаружено, что концентрации ГАМК и аспартата выше в опухолях по сравнению с перитуморальной или нормальной корой у лиц без эпилепсии, чем у пациентов с эпилепсией [30]. Исследования иммунореактивности выявили снижение активности глутаматдекарбоксилазы в коре

вокруг поражений. У некоторых пациентов наблюдалось либо увеличение, либо снижение иммунореактивности к субъединице ГАМК-альфа-1 [31]. В других исследованиях было обнаружено более последовательное снижение ГАМКергических нейронов в перитуморальной ткани, идентифицированной как эпилептогенная с помощью электрокортикографии, по сравнению с нормальной тканью [32]. Авторадиографические исследования бензодиазепиновых рецепторов в астроцитах выявили повышенное количество сайтов связывания [33], которые могут влиять на перитуморальную активность ГАМК. Высвобождение внеклеточного глутамата может подавлять нейрональные и астроцитарные ГАМК-рецепторы [34, 35]. Другие исследования показали, что изменения гомеостаза хлоридов в перитуморальной микросреде могут снижать ГАМКергическое ингибирование [36].

Недавние данные все чаще идентифицируют глутамат не только как основной возбуждающий нейротрансмиттер в ЦНС, но и как ключевой фактор при опухоль-ассоциированных эпилепсиях [37]. Нейроны выделяют глутамат в синаптическую щель, где он подвергается обратному захвату глией и превращается в глутамин. Он транспортируется к соседним нейронам, где снова превращается в глутамат. Повышенная экспрессия некоторых рецепторов глутамата была обнаружена в реактивных астроцитах перифокальной зоны [38]. Хотя более ранние исследования микродиализа не обнаружили связи между высоким уровнем внеклеточного глутамата и судорожной активностью [30, 39], более поздние исследования продемонстрировали повышенные концентрации глутамата как в опухолях, так и в перитуморальных тканях глиомы у лиц с опухоль-ассоциированными эпилепсиями по сравнению с пациентами без данной патологии [40].

Лучше всего роль глутамата в патогенезе припадков при опухоль-ассоциированных эпилепсиях подходит под концепцию системы x_c^- : Na^+ -независимым транспортером цистеина-глутамата, который активируется окислительным стрессом в клетках глиомы [41]. В модели на животных этот переносчик вызывает заметное увеличение высвобождения глутамата из глиом, что приводит к повышенной возбудимости нейронов и электрографическим припадкам. Кроме того, уровни глутамата регулируются мембранными белками-переносчиками глутамата, особенно переносчиком возбуждающих аминокислот (EAAT2) на астроцитах, что является преобладающим механизмом удаления глутамата из синаптической щели [42]. Как увеличение экспрессии системы x_c^- , так и снижение экспрессии EAAT2 были продемонстриро-

ваны в глиомах человека [40], что подтверждает достоверность моделей на животных.

С достижениями в геномике опухолей головного мозга возрастает интерес к роли генетики в опухоль-ассоциированных судорогах. Многие изменения в связанных с опухолью генах и экспрессии микро-РНК связаны с судорогами, вызванными опухолью [43–48]. Большинство предполагаемых генов участвуют в клеточном цикле, клеточной пролиферации и аномальной физиологии мембран. Окончательный путь, связывающий изменения экспрессии генов и электрографическую активность, еще не обнаружен. Недавние данные показывают, что глиомы с мутациями IDH1/2 чаще вызывают эпилептические приступы, чем опухоли IDH1/2 дикого типа [49, 50]. Точный механизм эпилептогенности этих опухолей окончательно не выяснен. Интересно, что уровень глутамата снижается в опухолях с мутацией IDH [50], возможно, из-за воздействия 2-гидроксиглутарата (2HG). Исследования показали, что D-2HG связывается с рецепторами NMDA и влияет на синаптическую очистку глутамата [51, 52]. Было высказано предположение, что R-2HG может аналогичным образом активировать рецепторы NMDA. Снижение функции альфа-кетоглутарата, кетона с противоэпилептическими свойствами [53], который конкурентно ингибируется 2HG [54], также может вносить свой вклад.

Кроме того, хотя мутации IDH были связаны с более высокой частотой предоперационных припадков, не было никаких отличий от IDH дикого типа в частоте послеоперационных припадков [49]. Таким образом, подтверждается концепция, что существуют многофакторные механизмы возникновения опухоль-ассоциированных эпилепсий и что патогенез возникновения предоперационных припадков может отличаться от патогенеза возникновения послеоперационных приступов. В то время как структурные и молекулярные воздействия опухолей головного мозга важны, эпилептический феномен у людей остается сетевым заболеванием.

В последнее время анализ сигналов функциональной МРТ, ЭЭГ и магнитоэнцефалографии позволил выявить сети функциональной связи [55, 56], нарушение которых может вызывать приступы [57–60]. Эти нарушения были продемонстрированы при новообразованиях головного мозга [61–62], и было высказано предположение, что на эти функциональные сети непосредственно влияет экспрессия белков, связанных с эпилептическими приступами, вызванными опухолью [63]. В одном исследовании предоперационные припадки при опухолях головного мозга были связаны с неоптимальной топологией сети [64]. Таким образом,

механизмы приступов, связанных с опухолью, разнообразны и отражают ее генетическую и патологическую гетерогенность. Выяснение биохимических путей и/или молекулярных изменений, участвующих в механизмах как эпилептогенности, так и роста опухоли, может привести к созданию оптимальной таргетной терапии [65].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Механизм действия противоэпилептических препаратов (ПЭП) также разнообразен: многие лекарства воздействуют на несколько мишеней, и большинство из них разрабатываются путем эмпирических исследований. Сопоставление механизма действия лекарства с предполагаемым механизмом припадков, связанных с опухолью, было трудным и, как правило, безуспешным.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Когда у пациента с опухолью головного мозга наблюдаются клинически очевидные припадки (приступ, при котором нет диагностических сомнений в том, что он представляет собой эпилептический припадок), от которых он быстро восстанавливается, ЭЭГ в кратчайшем постприступном периоде для подтверждения диагноза или руководства по лечению не требуется. ЭЭГ может быть полезной для пациентов с бессудорожными припадками, длительным периодом измененного психического статуса или при наличии клинической неопределенности диагноза. После того как диагноз «опухоль-ассоциированная эпилепсия» поставлен — стандартом лечения является назначение противоэпилептического препарата (ПЭП) [66]. Пациентам с глиомами и другими инфильтративными поражениями часто требуется терапия противоэпилептическими препаратами на неопределенный срок («до отмены»). Хотя есть данные, что противоопухолевая терапия в этих случаях может снизить частоту приступов [11, 12, 67, 68], риск возникновения эпилепсии остается постоянно повышенным. Это отличается от пациентов с менигиомами и другими не злокачественными поражениями, которые часто прекращают прием противоэпилептических препаратов через некоторое время после операции, если поражение было полностью удалено и нет повреждения паренхимы головного мозга.

При рассмотрении вопроса о том, следует ли начинать прием противоэпилептических препаратов пациенту с опухолью головного мозга, у которого нет приступов, врачи должны оценить потенциальные риски и пользу. Польза может включать снижение риска возникновения первого припадка или рецидива припадка, профилактику эпилептического статуса [69] и улучшение качества жизни [70]. Сообщалось о нескольких убедительных научных исследованиях, которые могли бы способствовать принятию решения на основе этих предполагаемых преимуществ. Потенциальный вред легче поддается количественной оценке и включает побочные эффекты, связанные с лечением, лекарственными взаимодействиями и финансовыми затратами.

ЧАСТОТА ПРИСТУПОВ ПОСЛЕ КРАНИОТОМИИ

Исследования, проведенные до 1980-х годов, показали, что риск судорог составляет 15–20 % у пациентов с опухолью головного мозга [71]. Риск был самым высоким в первый месяц после биопсии или резекции. Более свежие данные свидетельствуют о том, что риск судорожных припадков вариателен и зависит от гистологии опухоли, локализации, степени резекции и многих других факторов [72]. Среди 180 пациентов одного центра, подвергнутых хирургическому удалению конвекситальных менингиом, 129 человек (72 %) получали противоэпилептические препараты и 51 (28 %) — не получали. Наблюдался только один эпилептический приступ из всей когорты пациентов (0,6 %). В когорте из 118 пациентов с глиобластомой без приступов в одном центре, перенесших хирургическую процедуру, примерно у одной трети развились приступы независимо от использования профилактических противоэпилептических препаратов [69]. В одном исследовании 70 % сообщили о рутинном использовании ПЭП у пациентов, перенесших глиому или резекцию метастазов [73]. Использование ПЭП также было обычным явлением у пациентов, перенесших резекцию менингиомы (54 %). Только 21 % нейрохирургов сообщили об использовании ПЭП у пациентов со стереотаксической биопсией. В другом учреждении более 40 % пациентов с биопсией получали периперационные ПЭП [69].

ПРОФИЛАКТИКА

Доказательная база, поддерживающая профилактическое периперационное использование АНД в этой популяции, ограничена. В клиническом исследовании 2013 года 281 пациенту, пере-

несшему супратенториальную краниотомию, был случайным образом назначен фенитоин или плацебо [74]. Наиболее частыми показаниями к хирургическому вмешательству были черепно-мозговая травма (57 %), аневризма (20 %), интрааксиальная опухоль (16 %) и менингиома (7 %). Между пациентами в группе фенитоина (6 %) и группой плацебо (9 %) не наблюдалось статистически значимой частоты приступов. Когда данные были стратифицированы по времени после операции, разница оказалась значимой в подгруппе 7–72 дня, что указывает на снижение частоты судорог с 7-го по 72-й день после операции при использовании фенитоина по сравнению с плацебо. Хотя это исследование включало относительно небольшое число пациентов с опухолью головного мозга и достигло значимости только после незапланированного постфактум анализа подгрупп, его часто называют обоснованием для продолжения профилактического использования противоэпилептических препаратов в этих условиях.

Ввиду неопределенности в отношении ценности профилактического применения ПЭП у пациентов с опухолями головного мозга в периперационном периоде, был проведен ряд дополнительных контролируемых клинических исследований [71, 75, 76]. Ни в одном из них не было обнаружено значительных различий в частоте приступов между группой, принимавшей противоэпилептические препараты, и группой, принимавшей плацебо или не получавшей лечения. В 1996 году был проведен метаанализ, включавший 839 пациентов, перенесших супратенториальную трепанацию черепа в период с 1980 по 1995 годы, и не обнаружил статистически значимой пользы [77]. Только 3 контролируемых исследования имели адекватное качество для включения. Последующий метаанализ, опубликованный в 2011 году, подобрал в себя 19 исследований с участием почти 700 пациентов, перенесших резекцию менингиомы, и также не обнаружил пользы [78]. Риск ранних послеоперационных припадков составлял ~1,5 %, а поздних припадков ~9 %, независимо от использования противоэпилептических препаратов. Метаанализ Кокрейновской группы включал 1 398 пациентов, перенесших трепанацию черепа по различным нетравматическим показаниям. Было мало доказательств, подтверждающих или отрицающих преимущество [79].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2076–2084.
2. Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, et al. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure*. 2012;21(3):194–197.
3. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(1):1–15.
4. Iuchi T, Hasegawa Y, Kawasaki K, Sakaida T. Epilepsy in patients with gliomas: incidence and control of seizures. *J Clin Neurosci*. 2015;22(1):87–91.
5. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 9):12–17.
6. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2013;15(7):961–967.
7. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):421–430.
8. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quinones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111(2):282–292.
9. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014;19(7):751–759.
10. Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008;108(2):227–235.
11. Ruda R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol*. 2012;14(Suppl 4): iv55–iv64.
12. Koekkoek JA, Dirven L, Heimans JJ, et al. Seizure reduction in a low-grade glioma: more than a beneficial side effect of temozolomide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(4):366–373.
13. Ruda R, Magliola U, Bertero L, et al. Seizure control following radiotherapy in patients with diffuse gliomas: a retrospective study. *Neuro Oncol*. 2013;15(12):1739–1749.
14. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1124–1133.
15. Kohling R, Senner V, Paulus W, Speckmann EJ. Epileptiform activity preferentially arises outside tumor invasion zone in glioma xenotransplants. *Neurobiol Dis*. 2006;22(1):64–75.
16. de Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain*. 2012;135(Pt 4):1002–1016.
17. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, et al. Focal epilepsies associated with glioneuronal tumors: review article. *Panminerva Med*. 2013; 55(2):225–238.
18. Nowell M, Miserocchi A, McEvoy AW. Tumors in epilepsy. *Semin Neurol*. 2015;35(3):209–217.
19. Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 9):30–34.
20. Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res*. 2000;38(1):45–52.
21. Marchi N, Angelov L, Masaryk T, et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*. 2007;48(4):732–742.
22. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev*. 2009; 32(3):275–284; discussion 84–6.
23. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, et al. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001;101(5):449–459.
24. Goldring S, Gregorie EM. Experience with lesions that mimic gliomas in patients presenting with a chronic seizure disorder. *Clin Neurosurg*. 1986;33:43–70.
25. Moody W. Effects of intracellular H⁺ on the electrical properties of excitable cells. *Ann Rev Neurosci*. 1984;7:257–258.
26. Pasternack M, Bountra C, Voipio J, Kaila K. Influence of extracellular and intracellular pH on GABA-gated chloride conductance in crayfish muscle fibres. *Neuroscience*. 1992;47(4):921–929.
27. Tang CM, Dichter M, Morad M. Modulation of the N-methyl-D-aspartate channel by extracellular H⁺. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(16):6445–6449.
28. Marco P, Sola RG, Cajal R, DeFelipe J. Loss of inhibitory synapses on the soma and axon initial segment of pyramidal cells in human epileptic peritumoural neocortex: implications for epilepsy. *Brain Res Bull*. 1997;44:47–66.
29. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Mattson RH. Initial observations on effect of vigabatrin on in vivo 1H spectroscopic measurements of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine in human brain. *Epilepsia*. 1995;36(5):457–464.
30. Bianchi L, DeMicheli E, Bricolo A, et al. Extracellular levels of amino acids and choline in human

high grade gliomas: an intraoperative microdialysis study. *Neurochem Res.* 2004;29(1):325–334.

31. Wolf HK, Roos D, Blumcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol (Berl).* 1996;91:376–384.

32. Haglund MM, Berger MS, Kunkel DD, et al. Changes in gamma-aminobutyric acid and somatostatin in epileptic cortex associated with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 1992;77(2):209–216.

33. Olson JM, McNeel W, Young AB, Mancini WR. Localization of the peripheral-type benzodiazepine binding site to mitochondria of human glioma cells. *J Neurooncol.* 1992;13(1):35–42.

34. Buckingham SC, Robel S. Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment. *Neurochem Int.* 2013;63(7):696–701.

35. Terunuma M, Vargas KJ, Wilkins ME, et al. Prolonged activation of NMDA receptors promotes dephosphorylation and alters postendocytic sorting of GABAB receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(31):13918–13923.

36. Conti L, Palma E, Roseti C, et al. Anomalous levels of Cltransporters cause a decrease of GABAergic inhibition in human peritumoral epileptic cortex. *Epilepsia.* 2011;52(9):1635–1644.

37. Beaumont A, Clarke M, Whittle IR. The effects of malignant glioma on the EEG and seizure thresholds: an experimental study. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(4):370–381.

38. Aronica E, Yankaya B, Jansen GH, et al. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumours from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2001;27:223–237.

39. Obrenovitch TD, Urenjak J, Zilkha E. Evidence disputing the link between seizure activity and high extracellular glutamate. *J Neurochem.* 1996;66:2446–2456.

40. Yuen TI, Morokoff AP, Bjorksten A, et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology.* 2012;79(9):883–889.

41. Kim JY, Kanai Y, Chairoungdua A, et al. Human cystine/glutamate transporter: cDNA cloning and upregulation by oxidative stress in glioma cells. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1512(2):335–344.

42. Schousboe A, Waagepetersen HS. Role of astrocytes in glutamate homeostasis: implications for excitotoxicity. *Neurotox Res.* 2005;8(3–4):221–225.

43. Lee JW, Norden AD, Ligon KL, et al. Tumor associated seizures in glioblastomas are influenced by survival gene expression in a region-specific manner: A gene expression imaging study. *Epilepsy Res.* 2014;108(5):843–852.

44. You G, Yan W, Zhang W, et al. Significance of miR-196b in tumor-related epilepsy of patients with gliomas. *PLoS One.* 2012;7(9):e46218.

45. Kong B, Yang T, Chen L, et al. Protein-protein interaction network analysis and gene set enrichment analysis in epilepsy patients with brain cancer. *J Clin Neurosci.* 2014;21(2):316–319.

46. Isoardo G, Morra I, Chiarle G, et al. Different aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures. *Mol Med.* 2012;18:1147–1151.

47. Niesen CE, Xu J, Fan X, et al. Transcriptomic profiling of human peritumoral neocortex tissues revealed genes possibly involved in tumor-induced epilepsy. *PLoS One.* 2013;8(2):e56077.

48. Robert SM, Buckingham SC, Campbell SL, et al. SLC7A11 expression is associated with seizures and predicts poor survival in patients with malignant glioma. *Sci Transl Med.* 2015;7(289):289ra86.

49. Zhong Z, Wang Z, Wang Y, et al. IDH1/2 mutation is associated with seizure as an initial symptom in low-grade glioma: A report of 311 Chinese adult glioma patients. *Epilepsy Res.* 2015;109:100–105.

50. Ohka F, Ito M, Ranjit M, et al. Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation. *Tumour Biol.* 2014;35(6):5911–5920.

51. Junqueira D, Brusque AM, Porciuncula LO, et al. In vitro effects of D-2-hydroxyglutaric acid on glutamate binding, uptake and release in cerebral cortex of rats. *J Neurol Sci.* 2004;217(2):189–194.

52. Kolker S, Pawlak V, Ahlemeyer B, et al. NMDA receptor activation and respiratory chain complex V inhibition contribute to neurodegeneration in d-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Neurosci.* 2002;16(1):21–28.

53. Yamamoto HA, Mohanan PV. Effect of alpha-ketoglutarate and oxaloacetate on brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice. *Toxicol Lett.* 2003;143(2):115–122.

54. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell.* 2011;19(1):17–30.

55. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):186–198.

56. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage.* 2010;52(3):1059–1069.

57. Franaszczuk PJ, Bergey GK. Application of the directed transfer function method to mesial and lateral onset temporal lobe seizures. *Brain Topogr.* 1998;11(1):13–21.

58. Kramer MA, Kolaczky ED, Kirsch HE. Emergent network topology at seizure onset in humans. *Epilepsy Res.* 2008;79(2–3):173–186.
59. Percha B, Dzakpasu R, Zochowski M, Parent J. Transition from local to global phase synchrony in small world neural network and its possible implications for epilepsy. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2005;72(3 Pt 1):031909.
60. Morgan RJ, Soltesz I. Nonrandom connectivity of the epileptic dentate gyrus predicts a major role for neuronal hubs in seizures. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(16):6179–6184.
61. Bartolomei F, Bosma I, Klein M, et al. Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(9):2039–2049.
62. Bartolomei F, Bosma I, Klein M, et al. How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study. *Ann Neurol.* 2006;59(1):128–138.
63. Douw L, de Groot M, van Dellen E, et al. Local MEG networks: the missing link between protein expression and epilepsy in glioma patients? *Neuroimage.* 2013;75:195–203.
64. Douw L, van Dellen E, de Groot M, et al. Epilepsy is related to theta band brain connectivity and network topology in brain tumor patients. *BMC Neurosci.* 2010;11:103.
65. Ruda R, Soffietti R. What is new in the management of epilepsy in gliomas? *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(6):351.
66. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol.* 2012;13(9):e375–e382.
67. Sherman JH, Moldovan K, Yeoh HK, et al. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2011;114(6):1617–1621.
68. Rogers LR, Morris HH, Lupica K. Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology.* 1993;43(8):1599–1601.
69. Wychowski T, Wang H, Buniak L, et al. Considerations in prophylaxis for tumor-associated epilepsy: prevention of status epilepticus and tolerability of newer generation AEDs. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(11):2365–2369.
70. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(2):124–133.
71. Foy PM, Copeland GP, Shaw MD. The incidence of postoperative seizures. *Acta Neurochir (Wien).* 1981;55(3–4):253–264.
72. Pallud J, Audureau E, Blonski M, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain.* 2014;137(Pt 2):449–462.
73. Siomin V, Angelov L, Li L, Vogelbaum MA. Results of a survey of neurosurgical practice patterns regarding the prophylactic use of anti-epilepsy drugs in patients with brain tumors. *J Neurooncol.* 2005;74(2):211–215.
74. North JB, Penhall RK, Hanieh A, et al. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg.* 1983;58(5):672–677.
75. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 1990;103(1–2):47–51.
76. Lee ST, Lui TN, Chang CN, et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol.* 1989;31(5):361–364.
77. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, et al. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. *Seizure.* 1996; 5(4):291–298.
78. Komotar RJ, Raper DM, Starke RM, et al. Prophylactic antiepileptic drug therapy in patients undergoing supratentorial meningioma resection: a systematic analysis of efficacy. *J Neurosurg.* 2011;115(3):483–490.
79. Pulman J, Greenhalgh J, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD007286.

Информация об авторах:

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н. профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии им. проф. А. Л. Поленова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Аблаев Нариман Рустемович, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диконенко Михаил Викторович, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мансуров Ахмед Саипович, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шайхов Мадани Магомедович, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Vasilenko Anna V., Head of teaching unit, Associate Professor of Neurosurgery Department, Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor of Neurology Department named after acad. S. V. Davidenkov, Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ulitin Alexey Yu., Dr. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of Neurosurgery Department, Almazov National Medical Research Centre, Professor of Neurosurgery Department named after prof. A. L. Polenov, Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ablaev Nariman R., resident of the 2nd year of training at the Department of Neurosurgery of Almazov National Medical Research Centre;

Dikonenko Michail V., resident of the 2nd year of training at the Department of Neurosurgery of Almazov National Medical Research Centre;

Mansurov Ahmed S., resident of the 2nd year of training at the Department of Neurosurgery of Almazov National Medical Research Centre;

Shaihov Madani M., resident of the 2nd year of training at the Department of Neurosurgery of Almazov National Medical Research Centre.