

Симптоматические эпилептические приступы при глиомах головного мозга

Д.И. Абзалова✉, А.В. Природов, М.В. Синкин

Отделение неотложной нейрохирургии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Абзалова Диляра Ирековна, младший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: Dila1307@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эпилептические приступы являются важной проблемой, значительно ухудшающей качество жизни пациентов как с впервые выявленной, так и рецидивирующей глиомой головного мозга (ГГМ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что при глиомах низкой степени злокачественности этот симптом встречается в среднем у 76%, при глиомах высокой степени злокачественности – у 21% пациентов. Несмотря на максимально допустимую резекцию опухоли, вероятно сохранение эпилептических приступов у 18–64% пациентов, а у 5% больных они впервые возникают в послеоперационном периоде. От 15 до 50% эпилептических приступов при ГГМ не поддаются фармакологическому контролю. У пациентов, которым проводят химиотерапию, предпочтительно использовать новые противоэпилептические препараты, поскольку их перекрестное воздействие минимально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общепризнанного алгоритма назначения и отмены противоэпилептических препаратов у пациентов с симптоматическими эпилептическими приступами при глиомах головного мозга не существует. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных сочетаний и режима дозирования противоэпилептических препаратов, особенно во время проведения химиотерапии.

Ключевые слова:

глиома, эпилептические приступы, глиобластома, судорожные приступы, симптоматическая эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия, опухоль головного мозга

Ссылка для цитирования

Абзалова Д.И., Природов А.В., Синкин М.В. Симптоматические эпилептические приступы при глиомах головного мозга. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021;10(3):549–557. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-549-557>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГГМ — глиома головного мозга
МРТ — магнитно-резонансная томография
ПЭП — противоэпилептические препараты

СЭПпГ — симптоматические эпилептические приступы при глиоме
ЭкоГ — электрокортикография

ВВЕДЕНИЕ

Первичные опухоли головного мозга составляют 2% от числа всех новообразований [1]. Среди них 40–45% приходится на глиальные опухоли [2]. Важной проблемой, влияющей на качество жизни пациентов с глиомами головного мозга (ГГМ), являются эпилептические приступы [3]. Зачастую они представляют собой первый симптом глиальной опухоли, а у 50% больных длительное время являются единственным клиническим проявлением заболевания [4, 5].

ПАТОГЕНЕЗ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ ПРИ ГГМ

Huberfeld G. et al. (2016) предположили, что возникновение симптоматических эпилептических приступов при глиоме (СЭПпГ) происходит из-за стимулирования внеклеточным глутаматом *NMDA*- и *AMPA*-рецеп-

торов, нарушения ингибирования передач сигналов посредством гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), активации сигнального пути *mTOR*, эпигенетических изменений [4].

Глиомы способны самостоятельно вырабатывать глутамат, который является нейротрансмиттером. Его повышенная концентрация обуславливает эффект эксайтотоксичности и возникновение эпилептической активности. Blecic S. et al. (2013) предположили, что при некрозе клеточных структур перифокальной зоны опухоли, реализуемом через глутамат-кальциевый каскад, происходит повышение уровня аутоантител к *GluR1* субъединице *AMPA*-рецепторов глутамата, что предшествует появлению структурной эпилепсии в клинической картине заболевания [6].

Также при росте глиальных опухолей происходит инфильтрация притуморального неокортекса, сопровождающаяся фокальными электролитными нарушениями. К ним относится избыточное накопление внеклеточного калия, внутриклеточного хлора, что приводит к снижению перфузии паренхимы головного мозга, ацидозу и сбою адекватного клеточного метаболизма, что так же является патофизиологической причиной возникновения эпилептических приступов [7, 8]. Не только объемное воздействие приводит к судорогам, но и эпилептическая активность стимулирует рост опухоли. Растущее понимание общих механизмов, приводящих к прогрессированию опухоли и эпилептогенезу, в будущем могут позволить воздействовать на оба состояния одним препаратом, что значительно снизило бы токсический эффект на организм и неблагоприятные лекарственные взаимодействия [4].

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ ПРИ ГЛИОМЕ

Наиболее часто СЭПпГ низкой степени злокачественности возникают при затрагивании патологическим процессом лобной и островковой долей головного мозга [9–14]. *Cayuela N. et al.* (2018) при изучении факторов риска возникновения эпилептических приступов при глиобластоме выявили, что наиболее часто они присутствуют в клинической картине заболевания при локализации опухоли в задних отделах средней лобной, прецентральной, постцентральной извилинах, островковой доле и извилине Гешля [15]. *Liang S. et al.* (2016) предположили, что вовлеченность лобной и височной долей играет значительную роль при возникновении СЭПпГ [16].

Частота возникновения эпилептических приступов в зависимости от гистологического типа глиомы представлена на рисунке [9–19].

Мухачева М.В. и соавт. (2016) установили, что эпилептические приступы при глиомах высокой степени злокачественности возникают при диаметре опухоли от 3–4 см, однако *Liang S. et al.* (2016) никакой корреляции между частотой возникновения СЭПпГ и размером опухоли не выявили [16, 20]. При глиомах низкой степени злокачественности эпилептические приступы, как правило, появляются задолго до нарастания других симптомов заболевания, при размере опухоли до 1–2 см в диаметре [20]. Мурзаканова Д.А. и соавт. (2019) исследовали взаимосвязь между объемом новообразований головного мозга различной гистологической структуры и эпилептическими приступами. Большую часть (86%) обследуемых составляли пациенты с глиальными опухолями. Авторы установили, что эпилептические приступы развиваются в 54% при объеме образования до 45 см³, в 44% — при 46–60 см³, в 35% — при объеме более 60 см³ [21].

Мухачева М.В. и соавт. (2016) выяснили, что при глиальных опухолях наиболее часто (52%) встречаются вторично-генерализованные приступы, парциальные и первично-генерализованные приступы возникают значительно реже — у 28% и 20 % больных соответственно [20]. По результатам исследования *Liang S. et al.* (2016) большая часть приступов при глиомах высокой степени злокачественности приходится на вторично-генерализованные — 61%, и лишь 39% — на парциальные приступы [16].

Одним из осложнений эпилептического приступа при ГТМ может стать его переход в эпилептический статус [22]. По данным *Giovannini G. et al.* (2019), *Casazza M. et al.* (2011) от 3 до 12% эпилептических статусов имеют в качестве первоначальной причины опухоль головного мозга [22, 23]. Пациенты с ГТМ высокой степени злокачественности сталкиваются с этим состоянием в 5,6 раза чаще, чем больные с глиомами *Grade II* [23].

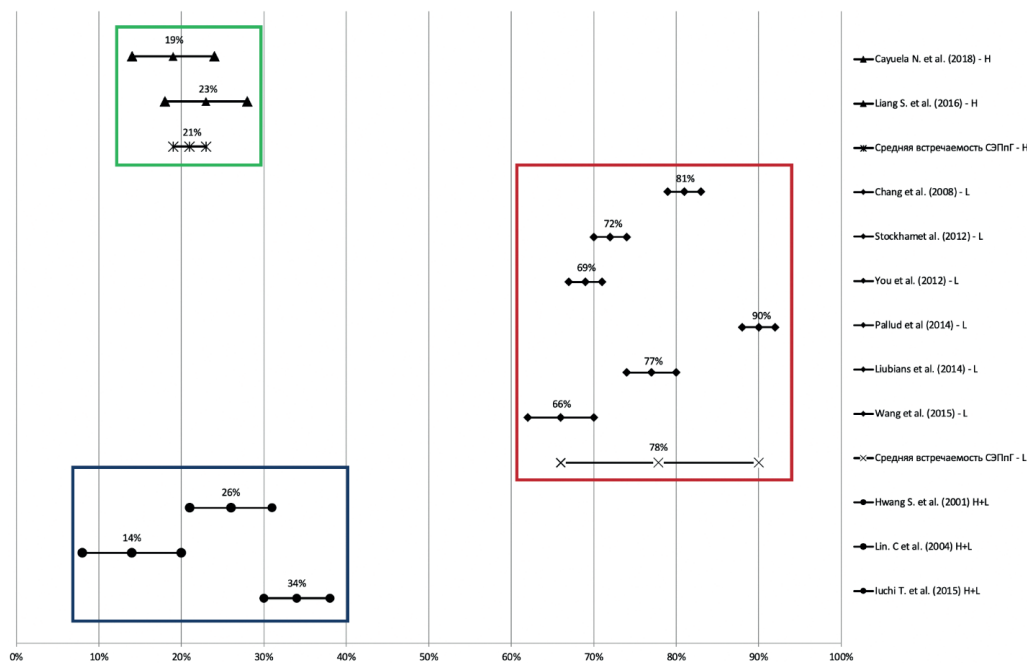


Рисунок. Зависимость частоты встречаемости симптоматических эпилептических приступов при глиоме от ее степени злокачественности. H — глиома *Grade III–IV*; L — глиома *Grade II*; H+L — глиома *Grade II–IV*
 Figure. Dependence of the incidence of symptomatic epileptic seizures in patients with glioma on its degree of malignancy. H — *Grade III–IV*; L — *Grade II*; H+L — *Grade II–IV*

По данным *Di Bonaventura C. et al.* (2017), *Berendsen S. et al.* (2016) эпилептические приступы в структуре клинической картины ГТМ связаны с лучшей выживаемостью пациентов при высокой степени злокачественности глиом [24, 25]. Спустя 2 года от дебюта болезни 59% больных с судорожными приступами в анамнезе были живы по сравнению с 51% пациентов без них. Причина может заключаться в более раннем проведении нейровизуализационных исследований при дебюте заболевания с эпилептических приступов [25].

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ ПРИ РЕЦИДИВЕ ГЛИОМЫ

При глиомах *Grade II* происходит снижение уровня дифференцировки их клеток с течением времени, что ведет к увеличению злокачественности образования вплоть до *Grade IV* [26]. Характерной чертой глиобластомы является неизбежность ее продолженного роста после хирургического вмешательства [27]. Эпилептические приступы могут быть одним из признаков рецидива глиомы. Если до первого оперативного вмешательства 23–28% больных с глиобластомой переносят их как симптом опухоли, то в течение первого года после резекции новообразования СЭПпГ развивается еще у 42–45% пациентов [5, 16]. Однако Мухачева М.В. и соавт. (2016) выявили иную картину рецидивов: у 50% больных отмечались СЭПпГ до первого оперативного вмешательства, и у 25% — при продолженном росте опухоли [20]. В небольшой выборке пациентов *Di Bonaventura C. et al.* (2017) выявили, что судорожные приступы при продолженном росте глиобластомы возникали за 2,89 месяца до появления признаков рецидива на магнитно-резонансной томографии (МРТ), являясь своеобразным «красным флагом», требующим проведения срочной нейровизуализации в послеоперационном периоде [25].

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

У пациентов с опухолями головного мозга без сопутствующих СЭПпГ в анамнезе вопрос о необходимости профилактического введения противоэпилептических препаратов (ПЭП) интраоперационно и в послеоперационном периоде остается дискуссионным [28]. Эпилептические приступы, впервые развившиеся после первого оперативного вмешательства, могут быть обусловлены последствиями хирургического лечения [29]. Существуют две гипотезы их возникновения. Первая заключается в том, что из-за продуктов распада гемоглобина образовавшиеся перекисные соединения снижают концентрацию ГАМК, ингибируя нейрональную активность коры головного мозга [30]. Второй предполагаемый механизм заключается в изменении потенциала клеточной мембраны вследствие нарушения трансмембранного транспорта воды и ионов из-за снижения синтеза аденозинтрифосфата в перитуморозной ткани мозга [31].

Oushy S. et al. (2018) выявили, что СЭПпГ у 5% больных впервые возникают в интраоперационном и послеоперационном периодах, среди которых 2% составляют интраоперационные эпилептические приступы. Большая доля эпилептических приступов *de novo* приходится на долю инфильтративных глиом со II по IV степенью злокачественности по *Grade* [28].

У пациентов с эпилептическими приступами, возникшими до резекции глиомы, частота развития судорог в периоперационном периоде несколько отличается. До 7% пациентов переносят интраоперационные

судороги, 18–64% — судорожные приступы в раннем послеоперационном периоде [32–34]. Даже при условии приема ПЭП в послеоперационном периоде 9% пациентов с ГТМ переносят приступы на первой неделе после операции [17]. Это приводит к более длительному периоду госпитализации по сравнению с пациентами без эпилептических приступов в раннем послеоперационном периоде [35, 36]. Больше периоперационных судорожных приступов приходится на глиомы III степени злокачественности, чем на IV [33].

Было выявлено, что локализация глиомы в височной доле ассоциирована с наиболее высоким риском возникновения послеоперационных судорог [33]. Но при глиобластоме связь эпилептических приступов с локализацией иная: 62% — при расположении в лобных долях, 40% — в височных и 35% — в теменных [16].

Объем резекции опухоли связан с частотой приступов в послеоперационном периоде. У 80% пациентов с тотальной резекцией глиобластомы судорожных приступов не возникает в течение месяца после оперативного вмешательства, и лишь у 30% больных с частичной резекцией удается достигнуть подобного результата [16]. Схожие результаты отмечены при тотальной резекции глиом *Grade II* с оценкой частоты приступов через 6 месяцев после проведенного оперативного вмешательства: у 71–73% пациентов они отсутствовали [37, 38].

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ ПРИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Интракраниальная лучевая терапия ГТМ увеличивает риск нарастания имеющейся структурной эпилепсии или ее возникновения, что связано с отеком головного мозга вследствие демиелинизации, глиоза и сосудистых изменений, возникающих после облучения [39]. У 35% пациентов с ГТМ эпилептические приступы возникают на фоне проводимой лучевой терапии впервые, а 67% из них имеют глиому *Grade III–IV* [40].

В долгосрочной перспективе ранняя послеоперационная лучевая терапия значительно снижает частоту возникновения эпилептических приступов при ГТМ. Европейской организацией по исследованию и лечению рака (*EORTC*) было проведено большое проспективное рандомизированное контролируемое исследование 311 пациентов с глиомой низкой степени злокачественности, которым была проведена ранняя послеоперационная лучевая терапия, показавшая, что при данном алгоритме лечения достигается лучший контроль приступов [41]. Однако общепринятых рекомендаций о необходимости профилактического использования ПЭП во время лучевой терапии не существует, а сроки отмены противоэпилептической терапии после ее завершения не определены [25].

ТЕРАПИЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ ПРИ ГЛИОМАХ

При назначении противоэпилептической терапии пациентам с глиомами необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия ПЭП с другими веществами, применяемыми при лечении данной патологии [42]. Некоторые ПЭП первого поколения, в числе которых карбамазепан, фенитоин, окскарбазепин, влияют на систему цитохрома P450 [42, 43]. Посредством этой же ферментной системы работает ряд противоопухолевых веществ, к которым относятся препараты нитрозомочевины [43]. Следствием

такого лекарственного взаимодействия является взаимное снижение концентрации этих веществ в крови, что приводит к недостаточной эффективности препаратов [43, 44].

Темозоломид и бевацизумаб, используемые при лечении глиом высокой степени злокачественности, не метаболизируются в печени и не взаимодействуют с ПЭП, что снимает ограничения к использованию данного ряда ПЭП [43]. Вальпроевая кислота обладает подавляющим действием на ферменты — монооксигеназы группы цитохрома P450, что может приводить к увеличению концентрации и периода полувыведения других антиконвульсантов, однако она не влияет на концентрацию в крови других препаратов, используемых при лечении глиом [42, 43, 45].

С целью уменьшения перифокального отека при глиомах используют стероидные препараты, метаболизм которых также связан с системой цитохрома P450. Поэтому под влиянием ПЭП первого поколения возможно уменьшение эффективности дексаметазона в связи с его ускоренным метаболизмом [46]. При этом глюкокортикостероиды обладают ослабляющим влиянием на эпилептогенез, так как при перифокальном отеке головного мозга пространство между нейронами уменьшается, что приводит к повышению избыточно возбуждения за счет несинаптического взаимодействия между клетками [47].

С целью лечения эпилепсии при глиомах предпочтительно использование ПЭП, не обладающих индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P450 — лакосамид, леветирацетам, габапентин, прегабалин, ламотридин, топирамат [42, 46].

Zachenhofer I. et al. (2005) провели исследование, в котором пациенты с ГТМ в периоперационном периоде принимали леветирацетам в дозе от 1000 до 3000 мг в сутки. Результатом этого стало более низкое число ранних послеоперационных приступов, чем у пациентов в отсутствие воздействия ПЭП. Авторы исследования пришли к выводу о пользе профилактического использования леветирацетама при ГТМ [44]. Несмотря на то, что леветирацетам является эффективным препаратом при лечении эпилептических приступов при ГТМ, существует группа пациентов, состояние которых не улучшается при приеме данного ПЭП. *Masashi Chonan et al.* провели исследование, в котором 18 пациентам с резистентными к леветирацетаму эпилептическими приступами к терапии добавляли второй препарат — перампанел. У 78% больных полный контроль приступов был достигнут при комбинации леветирацетама с 2 мг, у 22% — с 4 мг перампанела в сутки [49].

Liang S. et al. (2016) провели исследование, на протяжении которого пациенты с глиомой в послеоперационном периоде с профилактической целью принимали леветирацетам в дозе 20–30 мг/кг, вальпроевую кислоту — 20–25 мг/кг, окскарбазепин — 15–20 мг/кг в качестве монотерапии или в комбинации. Авторы пришли к выводу, что превышающее 6 месяцев использование ПЭП приводит к снижению частоты судорожных приступов по сравнению с группой пациентов, где терапия антиконвульсантами прекращалась в раннем послеоперационном периоде или не проводилась вовсе [16].

Ryu J.Y. et al. (2019) предположили, что ПЭП леветирацетам проявляет противоопухолевые эффекты, а значит, может влиять на продолжительность жизни пациентов с глиобластомой при прохождении хими-

отерапии темозоломидом при метилированном промоторе MGMT [50]. Щелевые контакты между астроцитами и клетками глиомы являются важным каналом межклеточной коммуникации, ускоряющей рост глиомы. Исследование *Ismail F.S. et al.* (2017) продемонстрировало, что в условиях *in vitro* воздействием леветирацетама и дексаметазона возможно уменьшение данных межклеточных контактов [48]. Такие же предположения существуют и по поводу других ПЭП, в числе которых — вальпроевая кислота. Однако существуют исследования, доказывающие благоприятное влияние этого препарата [51] и опровергающие эту мысль [24].

Наиболее распространенными побочными эффектами лечения эпилептических приступов в нейроонкологии являются когнитивные нарушения и токсическое воздействие на костный мозг [24]. Интеллектуально-мнестические нарушения могут быть вызваны как самим заболеванием, так и побочными эффектами ПЭП, при этом каждый дополнительный препарат приводит к снижению умственной деятельности [52, 53].

УСТОЙЧИВЫЕ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ ПРИ ГЛИОМАХ

От 15 до 50% СЭПпГ *Grade II* не поддаются фармакологическому контролю [12]. Предполагаемой причиной фармакорезистентности при глиомах является избыточная экспрессия клетками опухоли белков, блокирующих транспорт липофильных ПЭП в клетки паренхимы мозга, что обуславливает множественную лекарственную устойчивость [44].

Основным методом лечения фармакорезистентных эпилептических приступов при ГТМ является хирургическое вмешательство с удалением эпилептогенной зоны [22, 54]. Эффективность оперативного лечения на основании достижения определенной степени контроля приступов оценивают по шкале, разработанной *Engel J.* в 1993 году [55].

Если при удалении глиомы низкой степени злокачественности в 80–90% случаев удается достичь полного контроля приступов по *Engel*, то в случае глиом высокой степени злокачественности это происходит крайне редко [22]. *Yao P. et al.* (2018) в популяции из 108 пациентов проанализировали использование электрокортикографии (ЭкоГ) для определения объема резекции ГТМ низкой степени злокачественности и включения в него эпилептогенной зоны. Одну группу составили больные, у которых объем оперативного вмешательства был направлен на тотальную резекцию опухоли без применения ЭкоГ, а другую — которым проводили тотальную резекцию глиомы с дополнительным удалением эпилептогенной зоны, определяемой с помощью ЭкоГ. В группе с ЭкоГ класс *Engel I* был достигнут у 74% больных, в то время как в контрольной группе полное избавление от приступов отметили лишь у 39% пациентов [56].

Редкой причиной фармакорезистентных эпилептических приступов у больных с ГТМ является наличие двойной патологии головного мозга [57]. В исследовании Крылова В.В. и соавт. (2016) при гистологической оценке материала после операции по поводу фармакорезистентной эпилепсии выяснилось, что у 1 пациента из 59 наблюдалось сочетание фокальной корковой дисплазии и опухоли головного мозга, и еще 1 пациент

страдал приступами, устойчивыми к действию ПЭП по причине ГТМ низкой степени злокачественности [58].

Akgun M.Y. et al. (2019) была проведена работа с целью морфологического исследования мезиальной височной коры 10 пациентов с глиомами низкой степени злокачественности височной локализации при отсутствии признаков двойной патологии по данным МРТ. У 70% пациентов были выявлены гистологические признаки глиоза, у 20% — фокальной кортикальной дисплазии и лишь у 10% пациентов височная кора не содержала дополнительной патологической ткани [59]. Также было проведено сравнение эффективности контроля эпилептических приступов при тотальной резекции глиом низкой степени злокачественности височных долей с расширением объема вмешательства за счет гиппокамэктомии, показавшее большую эффективность последней. Контроль над приступами Engel I был достигнут у 79% пациентов при стандартной и у 87% — при расширенной резекции, что свидетельствует о большей распространенности сочетанной патологии при глиомах височных долей, чем это диагностируется в рутинной практике [60].

Алгоритма назначения и отмены ПЭП в послеоперационном периоде резекции глиомы в настоя-

щее время не существует. Инфильтративный характер роста опухоли является фактором риска повторного возникновения эпилептических приступов, однако при ее тотальной резекции возможно достижение полного контроля над приступами. Решение об отмене ПЭП после операции следует принимать с учетом спектра их побочного действия и ограничительного поведения больных, обусловленного страхом возникновения повторных приступов из-за прекращения противосудорожного лечения [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симптоматические эпилептические приступы являются проявлением глиомы головного мозга, значительно ухудшающим качество жизни. При глиомах высокой степени злокачественности они появляются реже, чем при низкой, однако характеризуются более высокой частотой возникновения эпилептического статуса и сохранения эпилептических приступов после хирургического лечения. В настоящее время не существует общепризнанного алгоритма лечения пациентов с симптоматическими эпилептическими приступами вследствие как впервые выявленной, так и рецидивирующей глиомы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2014;16(Suppl 4):iv1–63. PMID: 25304271 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou225>
- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke. Clinical findings. *Stroke.* 1981;12(2Pt2Suppl 1):113–44. PMID: 7222164
- Hansen A, Pedersen CB, Minet LR, Beier D, Jarden JO, Søgaard K. Hemispheric tumor location and the impact on health-related quality of life, symptomatology, and functional performance outcomes in patients with glioma: an exploratory cross-sectional study. *Disabil Rehabil.* 2019;43(10):1443–1449. PMID: 31553622 <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1668486>
- Huberfeld G, Vecht CJ. Seizures and gliomas - Towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):204–216. PMID: 26965673 <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.26>
- Луцук Р.А., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Кальменс В.Я., Маслова Л.Н., Кияшко С.С., и др. Ближайшие результаты повторных операций при продолженном росте злокачественных глиом. *Российский нейрохирургический журнал им. А.Л. Поленова.* 2017;9(1):43–48.
- Blecic S, Rynkowski M, De Witte O, Lefranc F. Glutamate and malignant gliomas, from epilepsy to biological aggressiveness: Therapeutic implications. *Bull Cancer.* 2013;100(9):829–835. PMID: 2388552 <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1781>
- Campbell SL, Buckingham SC, Sontheimer H. Human glioma cells induce hyperexcitability in cortical networks. *Epilepsia.* 2012;53(8):1360–1370. PMID: 22709330 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03557.x>
- Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: How does it happen? *Epilepsia.* 2013;54(Suppl9):30–34. PMID: 24328869 <https://doi.org/10.1111/epi.12440>
- Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2008;108(2):227–235. PMID: 18240916 <https://doi.org/10.3171/JNS.2008.108.2.0227>
- Stockhammer F, Misch M, Helms H-J, Lengler U, Prall F, von Deimling A, 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. PMID: 22217666 <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.007>
- You G, Sha Z-Y, Yan W, Zhang W, Wang Y-Z, Li S-W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: A clinicopathological study. *Neuro Oncol.* 2012;14(2):230–241. PMID: 22187341 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor205>
- Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain.* 2014;137(Pt2):449–462. PMID: 24574407 <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>
- Liubinas SV, D'Abaco GM, Moffat BM, Gonzales M, Feleppa F, Nowell CJ, et al. IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas. *Epilepsia.* 2014;55(9):1438–1445. PMID: 24903073 <https://doi.org/10.1111/epi.12662>
- Wang Y, Qian T, You G, Peng X, Chen C, You Y, et al. Localizing seizure-susceptible brain regions associated with low-grade gliomas using voxel-based lesion-symptom mapping. *Neuro Oncol.* 2015;17(2):282–288. PMID: 25031032 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou130>
- Cayuela N, Simó M, Majós C, Rifa-Ros X, Gállego Pérez-Larraya J, Ripollés P, et al. Seizure-susceptible brain regions in glioblastoma: identification of patients at risk. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):387–394. PMID: 29115706 <https://doi.org/10.1111/ene.13518>
- Liang S, Zhang J, Zhang S, Fu X. Epilepsy in adults with supratentorial glioblastoma: Incidence and influence factors and prophylaxis in 184 patients. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158206. PMID: 27438472 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158206>
- 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. PMID: 25192590 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.05.036>
- Hwang SL, Lieu AS, Kuo TH, Lin CL, Chang CZ, Huang TY, et al. Preoperative and postoperative seizures in patients with astrocytic tumours: Analysis of incidence and influencing factors. *J Clin Neurosci.* 2001;8(5):426–429. PMID: 11535010 <https://doi.org/10.1054/jocn.2000.0825>
- Hwang SL, Lin CL, Lee KS, Lieu AS, Kuo TH, Chang CZ, et al. Factors influencing seizures in adult patients with supratentorial astrocytic tumors. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146(6):589–594. PMID: 15168227 <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0266-8>
- Мухачева М.В., Бейн Б.Н., Шишкина Е.С. Клинические особенности эпилептического синдрома у больных с опухолями головного мозга. *Медицинский альманах.* 2016;(5):154–157.
- Мурзаканова Д.А., Джабаилдаева Г.С. Риск развития эпилепсии у пациентов с новообразованиями головного мозга. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2019;(2, Прил. 1):21–23.
- Casazza M, Gilioli I. Non-convulsive status epilepticus in brain tumors. *Neurol Sci.* 2011;32(Suppl2):237–239. PMID: 21987289 <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0804-0>
- Giovannini G, Pasini F, Orlandi N, Mirandola L, Meletti S. Tumor-associated status epilepticus in patients with glioma: Clinical characteristics and outcomes. *Epilepsy Behav.* 2019;101(Pt B):106370. PMID: 31300386 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.014>
- Berendsen S, Varkila M, Kroonen J, Seute T, Snijders TJ, Kaw F, et al. Prognostic relevance of epilepsy at presentation in glioblastoma patients. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):700–706. PMID: 26420896 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov238>
- Di Bonaventura C, Albini M, D'Elia A, Fattouch J, Fanella M, Morano A, et al. Epileptic seizures heralding a relapse in high grade gliomas. *Seizure.* 2017;51:157–162. PMID: 28873563 <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.08.009>
- Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1532–1542. PMID: 22227039 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.013>
- Mukherjee S, Wood J, Liaquat I, Stapleton SR, Martin AJ. Craniotomy for recurrent glioblastoma: Is it justified? A comparative cohort study

- with outcomes over 10 years. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;188:105568. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105568>
28. Oushy S, Sillau SH, Ney DE, Damek DM, Youssef AS, Lillehe KO, et al. New-onset seizure during and after brain tumor excision: A risk assessment analysis. *J Neurosurg.* 2018;128(6):1713–1718. PMID: 28753117 <https://doi.org/10.3171/2017.2.JNS162315>
 29. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Snaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47(7):1094–1120. PMID: 16886973 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x>
 30. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Прокопенко С.В., Народова В.В., Народжов А.А., Дмитренко Д.В. Эпидемиология фармакорезистентной эпилепсии у взрослых. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018;17(5):207–216. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-5-207-216>
 31. Соколова Е.Ю., Савин И.А., Кадашева А.Б., Гаврюшин А.В., Пицхеллаури Д.И., Козлов А.В., и др. Тактика ведения пациентов с впервые возникшими эпилептическими приступами в раннем периоде после удаления опухолей больших полушарий: два наблюдения и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2017;81(5):96–103. <https://doi.org/10.17116/невро201781596-103>
 32. Bech KT, Seyedi JF, Schulz M, Poulsen FR, Pedersen CB. The risk of developing seizures before and after primary brain surgery of low- and high-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;169:185–191. PMID: 29709882 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.04.024>
 33. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quiñones-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. PMID: 19344222 <https://doi.org/10.3171/2009.2.JNS081132>
 34. Yang P, Liang T, Zhang C, Cai J, Zhang W, Chen B, et al. Clinicopathological factors predictive of postoperative seizures in patients with gliomas. *Seizure.* 2016;35:93–99. PMID: 26808114 <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.013>
 35. Wang YC, Lee CC, Takami H, Shen S, Chen KT, Wei KC, et al. Awake craniotomies for epileptic gliomas: intraoperative and postoperative seizure control and prognostic factors. *J Neurooncol.* 2019;142(3):577–586. PMID: 30805752 <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03131-0>
 36. Dewan MC, White-Dzuro GA, Brinson PR, Thompson RC, Chambless LB. Perioperative seizure in patients with glioma is associated with longer hospitalization, higher readmission, and decreased overall survival. *J Neurosurg.* 2016;125(4):1033–1041. PMID: 26894454 <https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS151956>
 37. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO grade II gliomas within “noneloquent” areas in the left dominant hemisphere: Toward a “supratotal” resection – clinical article. *J Neurosurg.* 2011;115(2):232–239. PMID: 21548750 <https://doi.org/10.3171/2011.3.JNS101333>
 38. Roberts M, Northmore T, Shires J, Taylor P, Hayhurst C. Diffuse low grade glioma after the 2016 WHO update, seizure characteristics, imaging correlates and outcomes. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;175:9–15. PMID: 30292978 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.10.001>
 39. Smart D. Radiation Toxicity in the Central Nervous System: Mechanisms and Strategies for Injury Reduction. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27(4):332–339. PMID: 28865516 <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.04.006>
 40. Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., Лаврова С.А., Лазарев А.Ю., Журавлева М.А., Махнев В.В., и др. Опыт применения антиконвульсанта Прегабалина у больных с глиомами головного мозга и парциальными эпилептическими припадками после оперативного лечения во время проведения лучевой терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2011;3(1):14–20.
 41. Dhawan S, Patil CG, Chen C, Venteicher AS. Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD009229. PMID: 31958162 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009229.pub3>
 42. Knudsen-Baas KM, Engeland A, Gilhus NE, Storstein AM, Owe JF. Does the choice of antiepileptic drug affect survival in glioblastoma patients? *J Neurooncol.* 2016;129(3):461–469. PMID: 27377653 <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2191-0>
 43. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(6):611–620. PMID: 20706121 <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833de99d>
 44. Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermisson M, Tatagiba M, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: Who, when, why and how long? *Onkologie.* 2005;28(8–9):391–396. PMID: 16160401 <https://doi.org/10.1159/000086375>
 45. Карлов В.А., Гехт А.Б., Гусева В.И., Липатова Л.В., Базилевич С.Н., Мкртчян В.Р., и др. Алгоритмы моно- и политерапии в клинической эпилептологии. Часть 1. Общие принципы выбора фармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(6):109–114.
 46. Zachenhofer I, Donat M, Oberndorfer S, Roessler K. Perioperative levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery. *J Neurooncol.* 2011;101(1):101–106. PMID: 20526797 <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0235-4>
 47. Шалькевич Л.В., Кудлач А.И., Назарова О.П. Влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на процессы эпилептогенеза. *Русский журнал детской неврологии.* 2017;12(1):47–55.
 48. Ismail FS, Moinfar Z, Prochnow N, Dambach H, Hinkerohe D, Haase CG, et al. Dexamethasone and levetiracetam reduce hetero-cellular gap-junctional coupling between F98 glioma cells and glial cells in vitro. *J Neurooncol.* 2017;131(3):469–476. PMID: 27848138 <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2324-5>
 49. Chonan M, Saito R, Kanamori M, Osawa S-I, Watanabe M, Suzuki H, et al. Experience of low dose perampamil to add-on in glioma patients with levetiracetam-uncontrollable epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2020;60(1):37–44. PMID: 31748440 <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2018-0245>
 50. Ryu JY, Min KL, Chang MJ. Effect of anti-epileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme: A retrospective, single-center study. *PLoS One.* 2019;14(12):1–12. PMID: e0225599 31790459 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225599> eCollection 2019.
 51. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, Zwinkels H, Walchenbach R, Taphoorn MJ, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2013;15(7):961–967. PMID: 23680820 <https://doi.org/10.1093/neuonc/not057>
 52. Quon RJ, Mazanec MT, Schmidt SS, Andrew AS, Roth RM, MacKenzie TA, et al. Antiepileptic drug effects on subjective and objective cognition. *Epilepsy Behav.* 2020;104(Pt A):106906. PMID: 32006792 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106906>
 53. Witt JA, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(6):551–554. PMID: 28303728 <https://doi.org/10.1080/14656566.6.2017.1309025>
 54. Крылов В.В., Гусев Е.И., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедева А.В., Каймовский И.Л. История развития хирургического лечения эпилепсии в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(9-2):6–12.
 55. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2001;42(2):282–286. PMID: 11240604
 56. Yao PS, Zheng S-F, Wang F, Kang D-Z, Lin Y-X. Surgery guided with intraoperative electrocorticography in patients with low-grade glioma and refractory seizures. *J Neurosurg.* 2018;128(3):840–845. PMID: 28387627 <https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS161296>
 57. Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: Dual and multiple pathology. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(3):151–156. PMID: 16097956 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00467.x>
 58. Крылов В.В., Гехт А.Б., Трифонов И.С., Лебедев А.В., Каймовский И.Л., Синкин М.В. и др. Исходы хирургического лечения пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;116(9):13–18.
 59. Akgun MY, Can Cetintas S, Kemerdere R, Naz Yeni S, Tanriverdi T. Are low-grade gliomas of mesial temporal area alone? *Surg Neurol Int.* 2019;10:170. PMID: 31583167 https://doi.org/10.25259/SNI_332_2019
 60. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery.* 2012;70(4):921–928. PMID: 21997540 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e32833c5a30>
 61. Koekkoek JA, Dirven L, Taphoorn MJ. The withdrawal of antiepileptic drugs in patients with low-grade and anaplastic glioma. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(2):193–202. PMID: 27484737 <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1219250>

REFERENCES

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2014;16(Suppl4):iv1–63. PMID: 25304271 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou223>
2. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke. Clinical findings. *Stroke.* 1981;12(2Pt2Suppl1):113–44. PMID: 7222164
3. Hansen A, Pedersen CB, Minet LR, Beier D, Jarden JO, Søgaard K. Hemispheric tumor location and the impact on health-related quality of life, symptomatology, and functional performance outcomes in patients with glioma: an exploratory cross-sectional study. *Disabil Rehabil.* 2019;43(10):1443–1449. PMID: 31553622 <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1668486>

4. Huberfeld G, Vecht CJ. Seizures and gliomas – Towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(4):204–216. PMID: 26965673 <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.26>
5. Lutsuk RA, Olyushin VE, Rostovtsev DM, Kal'mens VYa, Maslova LN, Kiyashko SS, et al. The short-term outcomes of reoperation of patient with recurrent high-grade gliomas. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal imeni AL Polenova*. 2017;9(1):43–48. (in Russ.).
4. Blečić S, Rynkowski M, De Witte O, Lefranc F. Glutamate and malignant gliomas, from epilepsy to biological aggressiveness: Therapeutic implications. *Bull Cancer*. 2013;100(9):829–835. PMID: 23883552 <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1781>
7. Campbell SL, Buckingham SC, Sontheimer H. Human glioma cells induce hyperexcitability in cortical networks. *Epilepsia*. 2012;53(8):1360–1370. PMID: 22709330 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03557.x>
8. Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: How does it happen? *Epilepsia*. 2013; 54(Suppl 9):30–34. PMID: 24328869 <https://doi.org/10.1111/epi.12440>
9. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008;108(2):227–235. PMID: 18240916 <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/2/0227>
10. Stockhammer F, Misch M, Helms H-J, Lengler U, Prall F, von Deimling A, 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. PMID: 22217666 <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.007>
11. You G, Sha Z-Y, Yan W, Zhang W, Wang Y-Z, Li S-W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: A clinicopathological study. *Neuro Oncol*. 2012;14(2):230–241. PMID: 22187341 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor205>
12. Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014;137(Pt 2):449–462. PMID: 24374407 <https://doi.org/10.1093/brain/awt545>
13. Liubinas SV, D'Abaco GM, Moffat BM, Gonzales M, Feleppa F, Nowell CJ, et al. IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas. *Epilepsia*. 2014;55(9):1438–1445. PMID: 24903073 <https://doi.org/10.1111/epi.12662>
14. Wang Y, Qian T, You G, Peng X, Chen C, You Y, et al. Localizing seizure-susceptible brain regions associated with low-grade gliomas using voxel-based lesion-symptom mapping. *Neuro Oncol*. 2015;17(2):282–288. PMID: 25031032 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou150>
15. Cayuela N, Simó M, Majós C, Rifà-Ros X, Gállego Pérez-Llarraya J, Ripollés P, et al. Seizure-susceptible brain regions in glioblastoma: identification of patients at risk. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):387–394. PMID: 29115706 <https://doi.org/10.1111/ene.13518>
16. Liang S, Zhang J, Zhang S, Fu X. Epilepsy in adults with supratentorial glioblastoma: Incidence and influence factors and prophylaxis in 184 patients. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158206. PMID: 27438472 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158206> eCollection 2016.
17. 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. PMID: 25192590 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.05.036>
18. Hwang SL, Lieu AS, Kuo TH, Lin CL, Chang CZ, Huang TY, et al. Preoperative and postoperative seizures in patients with astrocytic tumours: Analysis of incidence and influencing factors. *J Clin Neurosci*. 2001;8(5):426–429. PMID: 11535010 <https://doi.org/10.1054/jocn.2000.0825>
19. Hwang SL, Lin CL, Lee KS, Lieu AS, Kuo TH, Chang CZ, et al. Factors influencing seizures in adult patients with supratentorial astrocytic tumours. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(6):589–594. PMID: 15168227 <https://doi.org/10.1007/s00701-004-0266-8>
20. Mukhacheva MV, Bein BN, Shishkina ES. Clinical Peculiarities of Epileptic Syndrome in the Case of Patients Having Brain Tumors. *Medical Almanac*. 2016;5(5):154–157. (In Russ.).
21. Murzakanova DA, Dzhabaildaeva GS. The Risk of Epilepsy in Patients with Brain Tumors. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2019;2(S1):21–23. (In Russ.).
22. Casazza M, Gilioli I. Non-convulsive status epilepticus in brain tumors. *Neurol Sci*. 2011;32(Suppl 2):237–239. PMID: 21987289 <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0804-0>
23. Giovannini G, Pasini F, Orlandi N, Mirandola L, Meletti S. Tumor-associated status epilepticus in patients with glioma: Clinical characteristics and outcomes. *Epilepsy Behav*. 2019;101(Pt B):106370. PMID: 31300386 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.014>
24. Berendsen S, Varkila M, Kroonen J, Seute T, Snijders TJ, Kaw F, et al. Prognostic relevance of epilepsy at presentation in glioblastoma patients. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):700–706. PMID: 26420896 <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov258>
25. Di Bonaventura C, Albini M, D'Elia A, Fattouch J, Fanella M, Morano A, et al. Epileptic seizures heralding a relapse in high grade gliomas. *Seizure*. 2017;51:157–162. PMID: 28873363 <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.08.009>
26. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffietti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48(10):1532–1542. PMID: 22227039 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.013>
27. Mukherjee S, Wood J, Liaquat I, Stapleton SR, Martin AJ. Craniotomy for recurrent glioblastoma: Is it justified? A comparative cohort study with outcomes over 10 years. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;188:105568. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105568>
28. Oushy S, Sillau SH, Ney DE, Damek DM, Youssef AS, Lillehe KO, et al. New-onset seizure during and after brain tumor excision: A risk assessment analysis. *J Neurosurg*. 2018;128(6):1713–1718. PMID: 28753117 <https://doi.org/10.3171/2017.2.JNS162315>
29. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094–1120. PMID: 16886973 <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x>
30. Narodova EA, Shnayder NA, Prokopenko SV, Narodova VV, Narodov AA, Dmitrenko DV. Epidemiology of drug resistant epilepsy in adults. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(3):207–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-3-207-21631>
31. Sokolova Elu, Savin IA, Kadasheva AB, Gavriushin AV, Pitshkelauri DI, Kozlov AV, et al. The management of patients with new epileptic seizures in the early period after resection of hemispheric tumors: two case reports and a literature review. *Zhurnal Voprosy Neyrokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2017;81(5):96–103. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/neiro201781596-103>
32. Bech KT, Seyedi JF, Schulz M, Poulsen FR, Pedersen CB. The risk of developing seizures before and after primary brain surgery of low- and high-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;169:185–191. PMID: 29709882 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.04.024>
33. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quiñones-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. PMID: 19344222 <https://doi.org/10.3171/2009.2.JNS081132>
34. Yang P, Liang T, Zhang C, Cai J, Zhang W, Chen B, et al. Clinicopathological factors predictive of postoperative seizures in patients with gliomas. *Seizure*. 2016;35:93–99. PMID: 26808114 <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.013>
35. Wang YC, Lee CC, Takami H, Shen S, Chen KT, Wei KC, et al. Awake craniotomies for epileptic gliomas: intraoperative and postoperative seizure control and prognostic factors. *J Neurooncol*. 2019;142(3):577–586. PMID: 30805752 <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03131-0>
36. Dewan MC, White-Dzuro GA, Brinson PR, Thompson RC, Chambless LB. Perioperative seizure in patients with glioma is associated with longer hospitalization, higher readmission, and decreased overall survival. *J Neurosurg*. 2016;125(4):1033–1041. PMID: 26894454 <https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS151956>
37. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO grade II gliomas within “noneloquent” areas in the left dominant hemisphere: Toward a “supratotal” resection – clinical article. *J Neurosurg*. 2011;115(2):232–239. PMID: 21548750 <https://doi.org/10.3171/2011.3.JNS101333>
38. Roberts M, Northmore T, Shires J, Taylor P, Hayhurst C. Diffuse low grade glioma after the 2016 WHO update, seizure characteristics, imaging correlates and outcomes. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;175:9–15. PMID: 30292978 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.10.001>
39. Smart D. Radiation Toxicity in the Central Nervous System: Mechanisms and Strategies for Injury Reduction. *Semin Radiat Oncol*. 2017;27(4):332–339. PMID: 28865516 <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.04.006>
40. Shershever AS, Bencion DL, Lavrova SA, Lazarev AY, Zhuravleva MA, Mahnev VV, et al. The experience of using anticonvulsant pregabalin in patients with cerebral gliomas and partial epileptic seizures after surgical treatment during the radiotherapy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2011;3(1):10–16. (In Russ.)
41. Dhawan S, Patil CG, Chen C, Venteicher AS. Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1): CD009229. PMID: 31958162 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009229.pub3>
42. Knudsen-Baas KM, Engeland A, Gilhus NE, Storstein AM, Owe JF. Does the choice of antiepileptic drug affect survival in glioblastoma patients? *J Neurooncol*. 2016;129(3):461–469. PMID: 27377653 <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2191-0>
43. Rudà R, Trevisan E, Soffietti R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2010;22(6):611–620. PMID: 20706121 <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833de99d>
44. Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermisson M, Tatagiba M, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: Who, when, why and how long? *Onkologie*. 2005;28(8–9):391–396. PMID: 16160401 <https://doi.org/10.1159/000086375>
45. Karlov VA, Gekht AB, Guzeva VI, Lipatova LV, Bazilevich SN, Mkrtychyan VR, et al. Algorithms of mono- and polytherapy in clinical epileptology. Part 1. General principles of drug choice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(6):109–114. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201611661109-114>

46. Zachenhofer I, Donat M, Oberndorfer S, Roessler K. Perioperative levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery. *J Neurooncol.* 2011;101(1):101–106. PMID: 20526797 <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0235-4>
47. Shalkevich LV, Kudlach AI, Nazarova OP. The Impact of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System Hormones on Epileptogenesis. *Russian Journal of Child Neurology.* 2017;12(1):47–55. (in Russ.).
48. Ismail FS, Moinfar Z, Prochnow N, Dambach H, Hinkerohe D, Haase CG, et al. Dexamethasone and levetiracetam reduce hetero-cellular gap-junctional coupling between F98 glioma cells and glial cells in vitro. *J Neurooncol.* 2017;131(3):469–476. PMID: 27848138 <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2324-5>
49. Chonan M, Saito R, Kanamori M, Osawa S-I, Watanabe M, Suzuki H, et al. Experience of low dose perampanel to add-on in glioma patients with levetiracetam-uncontrollable epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2020;60(1):37–44. PMID: 31748440 <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2018-0245>
50. Ryu JY, Min KL, Chang MJ. Effect of anti-epileptic drugs on the survival of patients with glioblastoma multiforme: A retrospective, single-center study. *PLoS One.* 2019;14(12):1–12. PMID: e0225599 31790459 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225599> eCollection 2019.
51. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, Zwinkels H, Walchenbach R, Taphoorn MJ, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol.* 2013;15(7):961–967. PMID: 23680820 <https://doi.org/10.1093/neuonc/not057>
52. Quon RJ, Mazanec MT, Schmidt SS, Andrew AS, Roth RM, MacKenzie TA, et al. Antiepileptic drug effects on subjective and objective cognition. *Epilepsy Behav.* 2020;104(Pt A):106906. PMID: 32006792 <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106906>
53. Witt JA, Helmstaedter C. How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(6):551–554. PMID: 28303728 <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>
54. Krylov VV, Gusev EI, Gekht AB, Trifonov IS, Lebedeva AV, Kamovski IL. The history of surgical treatment of epilepsy in the Russian Federation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(9–2):6–12. <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116926-12>
55. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2001;42(2):282–286. PMID: 11240604
56. Yao PS, Zheng S-F, Wang F, Kang D-Z, Lin Y-X. Surgery guided with intraoperative electrocorticography in patients with low-grade glioma and refractory seizures. *J Neurosurg.* 2018;128(3):840–845. PMID: 28387627 <https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS161296>
57. Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: Dual and multiple pathology. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(3):151–156. PMID: 16097956 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00467.x>
58. Krylov VV, Gekht AB, Trifonov IS, Lebedeva AV, Kamovski IL, Sinkin MV, et al. Outcomes of surgical treatment of patients with pharmacoresistant epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116(9–2):13–18. (in Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169213-18>
59. Akgun MY, Can Cetintas S, Kemerderer R, Naz Yeni S, Tanriverdi T. Are low-grade gliomas of mesial temporal area alone? *Surg Neurol Int.* 2019;10:170. PMID: 31583167 https://doi.org/10.25259/SNI_332_2019 eCollection 2019.
60. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery.* 2012;70(4):921–928. PMID: 21997540 <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31823c3a30>
61. Koekkoek JA, Dirven L, Taphoorn MJ. The withdrawal of antiepileptic drugs in patients with low-grade and anaplastic glioma. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(2):193–202. PMID: 27484757 <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1219250>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Абзалова Диляра Ирековна

младший научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-7217-6940>, Dila1307@yandex.ru

40%: сбор первичного материала, написание основного текста статьи, подготовка текста к печати

Природов Александр Владиславович

доктор медицинских наук, врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, aprirodov@yandex.ru;

30%: идея исследования, подготовка плана статьи, внесение правок, окончательное утверждение текста

Синкин Михаил Владимирович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник неотложной нейрохирургии, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>, mvsinkin@gmail.com;

30%: идея исследования, подготовка плана статьи, редактирование статьи, окончательное утверждение текста

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Symptomatic Epileptic Seizures in Patients with Brain Gliomas

D.I. Abzalova✉, A.V. Prirodov, M.V. Sinkin

Department of Emergency Neurosurgery

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Dilyara I. Abzalova, Junior Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: Dila1307@yandex.ru

INTRODUCTION Epileptic seizures are an important problem that significantly worsens the quality of patients' life with both newly diagnosed and recurrent brain gliomas.

REVIEW The analysis of domestic and foreign literature showed that low-grade gliomas, this symptom occurs on average in 76%, with high-grade gliomas - in 21% of patients. Despite the maximum allowable tumor resection, it is likely that epileptic seizures persist in 18–64% of patients, and in 5% of patients they first appear in the postoperative period. From 15 to 50% of epileptic seizures in cerebral gliomas are drug-resistant. In patients undergoing chemotherapy, it is better to use new antiepileptic drugs because their cross-effects are minimal.

CONCLUSION There is no generally accepted algorithm for prescribing and discontinuing antiepileptic drugs in patients with symptomatic epileptic seizures with cerebral gliomas. Further research is needed to determine the optimal combination and dosage regimen of antiepileptic drugs, especially during chemotherapy.

Keywords: glioma, epileptic seizures, glioblastoma, convulsive seizures, symptomatic epilepsy, drug-resistant epilepsy, brain tumor

For citation Abzalova DI, Prirodov AV, Sinkin MV. Symptomatic Epileptic Seizures in Patients with Brain Gliomas. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2021;10(3):549–557. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-3-549-557> (in Russ.)

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

- Dilyara I. Abzalova Junior Researcher, Department of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-7217-6940>, Dila1307@yandex.ru; 40%, collecting primary material, writing the main text of the article, preparing the text for printing
- Aleksander V. Prirodov Doctor of Medicine, Neurosurgeon, Head of the Neurosurgical Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0003-2444-8136>, aprirodov@yandex.ru; 30%, research idea, preparation of an article plan, making edits, final approval of the text
- Mikhail V. Sinkin Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Emergency Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>, mvsinkin@gmail.com; 30%, research idea, preparation of an article plan, article editing, final approval of the text

Received on 03.12.2020

Review completed on 24.03.2021

Accepted on 29.06.2021

Поступила в редакцию 03.12.2020

Рецензирование завершено 24.03.2021

Принята к печати 29.06.2021