

# Пороки развития коры головного мозга и эпилепсия. Клиническая лекция

**А.С. Котов, К.В. Фирсов**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

**Контакты:** Алексей Сергеевич Котов [alexeykotov1980@gmail.com](mailto:alexeykotov1980@gmail.com)

Пороки развития коры головного мозга часто являются причинами эпилепсии. В рамках данной клинической лекции обобщены последние изменения в классификации пороков развития коры головного мозга, представлено описание лиссэнцефалии и синдрома Миллера–Дикера, пахигиирии, полимикрогиирии, гемимегалэнцефалии, голопрозэнцефалии, шизэнцефалии, гетеротопии серого вещества. Описаны особенности эпилепсии при данных заболеваниях. Представлены данные магнитно-резонансной томографии при фокальной кортикальной дисплазии, полимикрогиирии, гетеротопии серого вещества.

**Ключевые слова:** эпилепсия, мальформации, головной мозг, кора головного мозга, лиссэнцефалия, пахигиярия, полимикрогиирия, гемимегалэнцефалия, голопрозэнцефалия, шизэнцефалия

**Для цитирования:** Котов А.С., Фирсов К.В. Пороки развития коры головного мозга и эпилепсия. Клиническая лекция. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):63–71. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-63-71

## Malformations of the cerebral cortex and epilepsy. Clinical lecture

**A.S. Kotov, K.V. Firsov**

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

**Contacts:** Alexey Sergeevich Kotov [alexeykotov1980@gmail.com](mailto:alexeykotov1980@gmail.com)

Malformations of the cerebral cortex are often the causes of epilepsy. The latest changes in their classification are summarized. The description of lissencephaly and Miller–Dicker syndrome, pachygyria, polymicrogyria, hemimegalencephaly, holoprosencephaly, schizencephaly, gray matter heterotopia is given. The features of epilepsy in these diseases are described. Magnetic resonance imaging scans for focal cortical dysplasia, polymicrogyria, and gray matter heterotopia are presented.

**Keywords:** epilepsy, malformations, brain, cortex, lissencephaly, pachygyria, polymicrogyria, hemimegalencephaly, holoprosencephaly, schizencephaly

**For citation:** Kotov A.S., Firsov K.V. Malformations of the cerebral cortex and epilepsy. Clinical lecture. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):63–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-63-71

### Введение

Пороки развития коры головного мозга (ПРКГМ) — это макроскопические или микроскопические аномалии коры головного мозга, возникающие вследствие прерывания нормальных этапов формирования кортикальной пластинки.

В большинстве случаев они генетически детерминированы, но причиной их возникновения могут быть и другие внутриутробные факторы: инфекция, гипоксия, интоксикация [25].

Около 40 % случаев фармакорезистентной эпилепсии вызваны ПРКГМ [17].

## Классификация пороков развития коры головного мозга

Классификация ПРКГМ основана на 3 главных событиях формирования коры головного мозга: пролиферации нейронов и глии в желудочковой и субвентрикулярной зонах; миграции незрелых, но постмитотических нейронов в развивающуюся кору головного мозга; кортикальной организации [17, 24].

В настоящее время общепризнанной является обновленная классификация ПРКГМ, предложенная A.J. Barkovich и соавт. (2012) [3]:

- группа I: пороки развития, вторичные по отношению к аномальной нейронной и глиальной пролиферации или апоптозу. Данная группа разделяется на 3 категории:
  - IA – пониженная пролиферация или ускоренный апоптоз (врожденные микроцефалии);
  - IB – повышенная пролиферация или пониженный апоптоз (мегалэнцефалии);
  - IC – аномальная пролиферация (очаговая и диффузная дисгенезия и дисплазия);
- группа II: пороки развития, обусловленные аномальной миграцией нейронов. Разделяется на 4 категории:
  - IIА – гетеротопия;
  - IIВ – лиссэнцефалия;
  - IIС – субкортикальная гетеротопия и сублобарная дисплазия;
  - IID – бульбжниковые мальформации;
- группа III: пороки развития, вторичные по отношению к аномальному постмиграционному развитию. Разделяется на 4 категории:
  - IIIА – полимикрогирия (ПМГ) с шизоэнцефалическими расщелинами или кальцификациями, предположительно вызванными инфекцией или сосудистыми причинами;
  - IIIВ – ПМГ без расщелин или кальцификатов, которые могут быть генетическими или возникать вследствие разрыва;
  - IIIC – фокальные кортикальные дисплазии (ФКД);
  - IIID – постмиграционная микроцефалия.

В данной классификации одна нозология может находиться в нескольких группах (например, микроцефалия – IA и IID). ПМГ разделена на 4 группы: IIIА с шизоэнцефалическими расщелинами или кальцификатами, предположительно вызванными инфекцией или сосудистыми причинами; IIIВ – без расщелин или кальцификатов, которые могут быть генетическими или возникать вследствие разрыва; IIIC – как часть генетически определенных множественных врожденных аномалий (некоторые из них имеют атипичную гистологию); IIID – в сочетании с врожденными нарушениями метаболизма (они также имеют атипичную гистологию).

## Формулирование диагноза

Современным подходом в классификации и постановке диагноза ПРКГМ является объединение результатов гистологического, генетического и нейровизуализационного исследований, что нашло отражение в Консенсусной классификации ФКД Международной противоэпилептической лиги (ILAE) от 2022 г. [28].

Согласно этой новейшей классификации, предлагается комплексный многоуровневый генотип-фенотипический подход к диагностике ФКД на основе интеграции данных гистологического, генетического и нейровизуализационного исследований.

Уровень 1А – гистопатологический диагноз. Краткое описание результатов архитектурной и/или цитоархитектурной гистопатологии с использованием гематоксилина и эозина, соответствующего иммуноокрашивания.

Уровень 1В – гистопатологический подтип ILAE. Соотнесение результатов гистопатологического исследования с обновленной классификацией ФКД на основе гистопатологии (ILAE, 2022).

Уровень 2 – генетические результаты. Описываются генетические результаты, применяемая методология, источник ткани. Используются только свежемороженая ткань головного мозга и парные образцы периферической крови или ткани, закрепленные в формалине и пропитанные парафином. Если генетическое тестирование недоступно, указывается, что оно недоступно.

Уровень 3 – результаты нейровизуализации. Указывается, являются ли результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) нормальными или ненормальными. Если обнаружена очаговая аномалия (пример приведен на рис. 1), указывается, как она была обнаружена: визуальный анализ, постобработка и т.д. Описываются ее анатомическое расположение (доля, извилина, дно борозды), характеристики (изменения в морфологии извилин и борозд, кортикальный/подкорковый гиперинтенсивный сигнал T2/FLAIR, размытие границы серого/белого вещества, утолщение коры и т.д.). Включается информация о напряжении магнитного поля томографа и протоколе визуализации.

Комплексная диагностика: дается информация о том, было ли поражение МР-положительным или МР-отрицательным. Используется классификационная схема ILAE, и указываются генетические данные. Пример: МР-положительная ФКД IIb дна борозды (правая верхняя лобная извилина) с соматической моторной мутацией головного мозга.

Возможно, в будущем следующим этапом классифицирования будет введение не только морфологических, но и тонких функциональных показателей.

Объем статьи не позволяет подробно рассмотреть все виды эпилептогенных ПРКГМ, поэтому будут освещены вопросы, представляющие наибольший интерес для практикующего клинициста.



**Рис. 1.** Фокальная кортикальная дисплазия левой лобной доли (указана стрелкой) у пациентки с резистентной фокальной эпилепсией  
**Fig. 1.** Focal cortical dysplasia of the left frontal lobe (arrow) in a patient with resistant focal epilepsy

### Лиссэнцефалия и синдром Миллера–Дикера

Лиссэнцефалия — группа генетических аномалий развития головного мозга, возникающих в результате недостаточной миграции нейробластов из первичной нервной трубки, при которых имеется полное или частичное недоразвитие борозд и извилин коры больших полушарий, нарушение ее ультраструктуры.

В 2017 г. была предложена новейшая классификация лиссэнцефалии [13], которая пока не получила широкого распространения.

Лиссэнцефалия может быть самостоятельным заболеванием либо входить в симптомокомплекс других синдромов (Уокера–Варбурга, Миллера–Дикера, Фукуямы).

Синдром лиссэнцефалии Миллера–Дикера (СМД) — форма хромосомной аномалии с делециями генов в локусе 17p13.3, при которой отмечаются классическая лиссэнцефалия, задержка моторного и психического развития, изменение формы лица, эпилептические приступы, поражение сердца, почек, желудочно-кишечного тракта.

В участке 17p13.3 имеется ген *LIS1*, также известный под названием *PAFAN1B1*, который кодирует внутриклеточную субъединицу фермента, принимающего активное участие в миграции нейробластов в коре головного мозга и мозжечке. При потере 1 аллеля *LIS1* происходит нарушение клеточной миграции и формирование лиссэнцефалии. Потеря другого гена, *YWHAЕ*, в том же районе хромосомы 17 увеличивает тяжесть лиссэнцефалии.

Дети с лиссэнцефалией имеют значительные задержки в развитии и умственную отсталость, которые

варьируют в зависимости от тяжести ПРКГМ и фармакорезистентности эпилепсии [20].

Согласно данным К.Ю. Мухина и соавт. (2008), эпилептические приступы, резистентные к терапии, имеются более чем у 90 % больных; в 75 % случаев они начинаются в I полугодии жизни [1].

Для начала заболевания характерны билатеральные миоклонические приступы, инфантильные спазмы без типичной гипсаритмии на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). В первые месяцы жизни тонические приступы или короткие эпизоды икталных апноэ могут происходить перед инфантильными спазмами [16].

В возрасте старше 1 года наиболее часто возникают серийные короткие генерализованные тонические спазмы. В старшем возрасте — фокальные и псевдогенерализованные приступы, миоклонические пароксизмы, атипичные абсансы, фокальные моторные (чаще тонические) и аутомоторные, вторично-генерализованные тонико-клонические приступы [1].

Диагностика основывается на данных клинической картины, МРТ, молекулярно-генетических исследований. Выявление микроделеции в локусе 17p13.3 — основной верифицирующий тест, позволяющий достоверно поставить окончательный диагноз. Правильный выбор метода генетического тестирования имеет решающее значение для диагностики СМД. Следует обратить внимание на микроделеции и микродупликации, выявляемые при хромосомном микроматричном анализе (chromosomal microarray analysis, CMA), которые могут быть пропущены при обычном хромосомном кариотипировании [37].

Пrenатальная диагностика лиссэнцефалии при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) возможна на 14–20-й неделе гестации, когда происходит формирование нарушений в строении коры больших полушарий.

Вентрикуломегалия, многоводие и задержка внутриутробного роста являются важными пренатальными ультразвуковыми маркерами СМД [8, 32].

### Пахигирия

Пахигирия — врожденный ПРКГМ, характеризующийся укрупнением основных, отсутствием вторичных и третичных извилин, укорочением и выпрямлением борозд, нарушением архитектоники церебральной коры и проявляющийся задержкой психомоторного развития и эпилепсией.

Пахигирия обусловлена нарушением во II триместре внутриутробного развития миграции примитивных предшественников нейронов (зародышевого матрикса) из-под желудочковой эпандимы на периферию полушарий, где они образуют корковое серое вещество. Причинами этого могут быть генетические мутации (гены *KIF5C*, *KIF2A*, *DYNC1H1*, *WDR62* и *TUBG1*) [30], внутриутробная гипоксия, инфекции (простой герпес,

цитомегаловирус, токсоплазмоз), воздействие токсинов (табачный дым, алкоголь, бытовые и промышленные токсины), лекарства (антикоагулянты, антибиотики, цитостатики). При пахигии отмечается неполное развитие извилин, а при агиирии — их отсутствие. Пахигия может быть результатом мутаций в генах *LIS1* и *XLIS* (также называемых *DCX*) [9, 21], может возникать изолированно или как компонент в структуре различных синдромов. Симптомы варьируют у разных пациентов и зависят от степени выраженности аномалии. Они могут включать умеренную или тяжелую задержку развития, умственную отсталость, судороги, пониженный мышечный тонус, отеки конечностей, трудности с кормлением, глотанием, а также небольшой размер головы (микроцефалия). В настоящее время специфическая терапия отсутствует. Лечение заключается в оказании симптоматической помощи, купировании эпилептических приступов.

### Полимикрогирия

Полимикрогирия — патология структуры коры головного мозга, возникшая в период внутриутробного развития, характеризующаяся увеличенным количеством извилин, имеющих уменьшенные размеры, неглубокими бороздами, аномально толстой корой. При ПМГ на ранних стадиях развития головного мозга происходит нарушение пролиферации и миграции нейробластов, на более поздних стадиях — нарушение постмиграционного развития. Причины данных аномалий бывают как генетическими, так и негенетическими. Генетическими причинами могут быть мутации в генах *GPR56*, *WDR62*, *SCN3A*, *TUBA1A*, *TUBB2B*, *GRIN1*, *GRIN2B*. Имеется сообщение о случае двусторонней перисильвиарной ПМГ, связанной с дублированием *de novo* области хромосомы 17p13.3p13.2. По всей видимости, дупликация хромосом является наиболее вероятным объяснением ПМГ.

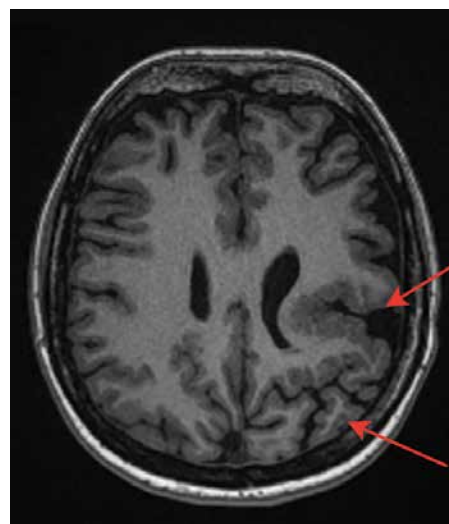
Негенетическими причинами могут быть инфекционные заболевания во время беременности (цитомегаловирусная инфекция), внутриматочная ишемия.

При ПМГ отмечаются следующие морфологические находки: нарушение поверхности головного мозга с дефектами мягкой мозговой оболочки, чрезмерная миграция клеток, утолщение и редупликация слоев коллагена мягкой мозговой оболочки, увеличение количества сосудов лептоменингеальной (пиа-арахноидальной) области [34].

Основными проявлениями ПМГ являются задержка умственного и физического развития, когнитивные нарушения разной степени тяжести, двигательные расстройства, слабость в конечностях, нарушения дыхания, эпилептические приступы.

Диагноз ПМГ обычно устанавливается с помощью МРТ, поскольку компьютерная томография и другие методы визуализации не имеют достаточных

возможностей для выявления небольших складок, определяющих ПМГ. Важно, чтобы использовались оптимальные методы визуализации (включая тонкие срезы) и протоколы, учитывающие возраст, для обеспечения наилучшего контраста между серым и белым веществом, с хорошим пространственным разрешением и адекватным соотношением сигнал/шум [5]. При высокоразрешающей МРТ могут быть оценены аномально уменьшенные извилины, а также могут наблюдаться пятна серо-белого перехода (специфическая особенность ПМГ) [26]. Патологические очаги визуализируются как «толстая кора головного мозга, образованная наложением друг на друга множества маленьких извилин со сросшейся поверхностью» (рис. 2).



**Рис. 2.** Односторонняя полимикрогирия в сочетании с открытой шизэнцефалией (указаны стрелками) у пациентки с резистентной фокальной эпилепсией и когнитивными нарушениями

*Fig. 2. Unilateral polymicrogyria in combination with open schizencephaly (arrows) in a patient with resistant focal epilepsy and cognitive impairments*

Верифицировать ПМГ можно при гистологическом исследовании биоптата вещества головного мозга. У больного может отсутствовать от 1 до всех 6 слоев коры головного мозга.

### Гемимегалэнцефалия

Гемимегалэнцефалия (ГМЭ) — редкое врожденное нарушение формирования коры головного мозга с гамартоматозным разрастанием всего или части полушария головного мозга, с ипсилатеральной тяжелой дисплазией или дисгенезией коры, гипертрофией белого вещества, расширением бокового желудочка, обусловленное унилатеральными нарушениями нейронной миграции и пролиферации, проявляющееся в раннем детстве прогрессирующими гемипарезом, гемианопсией, задержкой умственного и физического развития, фармакорезистентными эпилептическими



приступами. При ГМЭ происходит унилатеральное нарушение нейрональной миграции и пролиферации, приводящее к гамартоматозному разрастанию всего или части полушария головного мозга. Данное разрастание является результатом либо повышенной пролиферации, либо снижения апоптоза (или того и другого процессов) развивающихся нейронов. Макроскопически, помимо увеличения объема мозгового вещества, определяется аномальное развитие коры головного мозга с областями лиссэнцефалии, агирии, пахигирии и полимикрогирии в различных пропорциях, при этом другие области выглядят нормальными. Структура мозга на пораженной стороне может быть заметно ненормальной или демонстрировать лишь незначительные изменения. В любом случае, как следствие таких размеров и структурных различий, увеличенная ткань головного мозга вызывает частые приступы, сочетающиеся с когнитивными или поведенческими нарушениями.

Основными проявлениями ГМЭ являются асимметричная или увеличенная голова, центральный гемипарез, гемианопсия, задержка умственного и физического развития, эпилептические приступы [7]. Приступы обычно начинаются через несколько дней после рождения, в редких случаях — в раннем детстве. В день может быть более 50 приступов. У пациентов регистрируются фокальные и генерализованные инфантильные спазмы. Несмотря на заметно увеличенный размер головы, симптомы повышенного внутричерепного давления не наблюдаются. Любая комбинация таких симптомов, как изменение психического статуса, эпилептические приступы, увеличение или асимметрия головы, односторонний дефицит моторики, измененная пигментация кожи, должна настораживать в отношении возможности ГМЭ.

Лечение в основном направлено на борьбу с эпилепсией, которая, к сожалению, часто бывает фармакорезистентной. В рефрактерных случаях гемисферэктомия является методом выбора [6]. Если пораженная сторона удалена хирургическим путем (анатомическая гемисферэктомия) или отсоединена от других структур головного мозга (функциональная гемисферэктомия), оставшаяся часть мозга может постепенно взять на себя функции, обычно выполняемые пораженной стороной. Пациенты с двусторонними пороками развития имеют худший хирургический исход.

### Голопрозэнцефалия

Голопрозэнцефалия — редкое врожденное нарушение формирования головного мозга, возникающее в результате неполного разделения двух полушарий между 18-м и 28-м днем беременности, проявляющееся аномальным развитием головного мозга, головы и лица. Впервые голопрозэнцефалия была описана в 1963 г. W. DeMyer и соавт. Были представлены 2 семейных случая алобарной формы заболевания, при которой

у пациентов с нормальным хромосомным набором имелась срединная расщелина губы и нёба. Для обозначения группы мальформаций головного мозга, при которых *prosencephalon* оставался нерасщепленным, был предложен термин «голопрозэнцефалия» [11]. Голопрозэнцефалия вызывается как генетическими, так и негенетическими причинами. Она может как быть симптомом некоторых синдромов хромосомной мутации, так и встречаться изолированно при мутациях генов *SHH*, *ZIC2*, *SIX3*, *TGIF*. Следовательно, выделяются несиндромальная форма голопрозэнцефалии (возникающая изолированно от других заболеваний) и синдромальная (при синдромах Смита—Лемли—Опица, Каллмана 2-го типа, Хартсфилда, Патау, Меккеля—Грубера).

Несиндромальная форма голопрозэнцефалии наследуется преимущественно аутосомно-доминантно, хотя описаны случаи аутосомно-рецессивного и X-сцепленного наследования. Мутации нарушают передачу информации по сигнальным путям между зародышевой эктодермой и клетками нервного гребня, определяющими миграцию эмбриональных клеток и развитие мозговых структур [15, 23]. Блокирование передачи сигналов изменяет дорзовентральную ось и ингибирует формирование двусторонней симметрии мозга. Мутации в гене *SHH*, кодирующем белок SHH, препятствуют формированию дорзовентральной оси, что приводит к нарушению экспрессии SHH в лобно-носовой эктодермальной зоне. Это влечет за собой образование множественных дефектов срединной линии лица [29, 31].

Синдромальные формы передаются как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Негенетическими причинами, точнее факторами риска, могут быть гестационный диабет, трансплацентарные инфекции, кровотечения в I триместре, невынашивание беременности в анамнезе, употребление алкоголя, курение. Небезопасными для беременных являются некоторые лекарства (инсулин, противозачаточные средства, аспирин, литий, торазин, ретиноевая кислота, статины, антиэпилептические препараты).

Клиническими проявлениями заболевания являются эпилептические приступы, когнитивные нарушения, расщепление твердого нёба и верхней губы (за исключением варианта среднего межполушарного слияния), нарушение рефлексов, патология роговицы и сетчатки, пороки внутренних органов [2]. Двигательные расстройства и задержка развития при голопрозэнцефалии коррелируют с тяжестью пороков головного мозга [18]. Часто наблюдаются эпилептические приступы и умственная отсталость.

Заболевание можно диагностировать с помощью УЗИ начиная с 12-й недели беременности. При алобарной форме головной мозг не разделяется на полушария. При семилобарной имеется борозда в задней части мозга, образующаяся при неполном или начальном разделении на полушария. При лобарной форме

нарушения разделения мозга имеются только в его глубоких структурах: мозолистом теле, таламусе и желудочках.

Генетическая диагностика считается низкоспецифичной, так как в 60 % случаев заболевания изменения кариотипа не обнаруживаются.

В настоящее время специфическая терапия отсутствует. Выполняются пластические операции на лице. При алобарной и семилобарной формах из-за тяжести общего состояния пациента нейрохирургические операции не проводятся. В большинстве случаев эпилепсия у пациентов с голопроэнцефалией является фармакорезистентной.

### Шизэнцефалия

Шизэнцефалия — редкое врожденное нарушение миграции нейронов, характеризующееся аномальными расщелинами, выстланными гетеротопическим серым веществом, заполненными спинномозговой жидкостью, которые соединяют пиальную поверхность полушария головного мозга с эпендимальной поверхностью бокового желудочка. Проявляется задержкой развития, эпилепсией, двигательным дефицитом.

При шизэнцефалии во II триместре внутриутробного развития происходит нарушение миграции примитивных предшественников нейронов (зародышевого матрикса) из-под желудочковой эпендимы на периферию полушарий, где они образуют корковое серое вещество. Причинами этого могут быть генетические мутации (в генах *EMX2*, *SIX3*, *COL4A1*), внутриутробная гипоксия, инфекции (простой герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз), воздействие токсинов (табачный дым, алкоголь, бытовые и промышленные токсины), лекарства (антикоагулянты, антибиотики, цитостатики).

У пациентов могут выявляться следующие симптомы: микроцефалия различной степени, задержка психического и физического развития, когнитивные нарушения, кортикоспинальные дисфункции, гемипарез или тетрапарез, гипотония, судороги, гидроцефалия, очаговая неврологическая симптоматика.

Клиническая картина зависит от состояния расщелины, односторонности или двусторонности поражения. При сомкнутой расщелине наблюдается более мягкое течение, заболевание может протекать бессимптомно или диагностироваться только у взрослых пациентов. Характеризуется эпилептическими приступами и умеренным моторным дефицитом.

При разомкнутой расщелине наблюдается тяжелое течение, проявляющееся эпилепсией (часто рефрактерной), умственной отсталостью, параличом различной степени, гемипарезом при односторонней и тетрапарезом при двусторонней шизэнцефалии [19]. Односторонняя шизэнцефалия может сопровождаться контралатеральным гемипарезом и асимметричным

мышечным тонусом, двусторонняя шизэнцефалия — задержкой развития, тетрапарезом и серьезными психическими расстройствами [12].

В клинике могут встречаться фокальные приступы с сохранением и с нарушением сознания, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом. У новорожденных и детей 1-го года жизни наблюдаются единичные тонические или миоклонические приступы.

Диагноз может быть заподозрен внутриутробно, если расщелины просматриваются в полушариях головного мозга с помощью двумерного УЗИ. По данным МРТ определяется одностороннее или двустороннее расщепление мозга. Визуализация показывает заполненную жидкостью линейную расщелину, выстланную гетеротрофным серым веществом, которая простирается от пиальной мембраны коры головного мозга до эпендимальной поверхности желудочка.

Генетическое тестирование в ряде случаев выявляет мутации в генах, связанных с предрасположенностью к заболеванию.

### Гетеротопия серого вещества

Гетеротопия серого вещества — врожденное нарушение миграции нейронов из перивентрикулярного телэнцефального зародышевого матрикса вдоль глиальных волокон в кору мозга, характеризующееся аномальным расположением серого вещества в различных отделах головного мозга и чаще всего проявляющееся задержкой психомоторного развития и эпилепсией. Нарушение миграции приводит к появлению «нормальных нейронов в аномальных местах», что может быть вызвано генетическими аномалиями, инфекцией, травмой. Нейробласты размножаются в зародышевом матриксе между 7-й и 8-й неделями беременности. Миграция происходит с 8-й до 26-й недели беременности и максимальна между 8-й и 16-й неделями. Миграция нейронов осуществляется по криволинейному пути, чтобы сохранить топологическое соответствие между внешней зоной желудочков и поверхностью коры [10].

Большинство случаев гетеротопии являются спорадическими, некоторые — рецессивными, сцепленными с X-хромосомой (*Xq28*). Субэпендимальные узелковые гетеротопии связаны с мутацией гена *FLN1* (*Xq28*). Подкорковые гетеротопии вызываются мутациями гена *DCX*, ассоциированного с микротрубочками. Белок DCX направляет миграцию нейронов, регулируя организацию и стабильность микротрубочек, необходимых для движения нейронов. Подкорковые гетеротопии наблюдаются только у женщин, так как ген находится на X-хромосоме. У женщин нейроны с мутантным геном *DCX* не могут мигрировать в кору и образуют нижележащую гетеротопическую полосу, в то время как нейроны, экспрессируемые нормальным геном со здоровой X-хромосомы, успешно

мигрируют в кортикальную пластинку. У мужчин с мутациями *DCX* развивается классическая лиссэнцефалия, либо такие больные умирают внутриутробно.

Очаги гетеротопии чаще бывают двусторонними, чем односторонними [36].

Помимо эктопических нейронов, соседние области коры также участвуют в эпилептогенезе [35]. При перивентрикулярной узловой гетеротопии патологическое влияние оказывают области коры, расположенные над гетеротопическим серым веществом [10].

Клинические проявления варьируют от бессимптомного течения до серьезных нарушений (эпилептические приступы, умственная отсталость). Мужчины имеют более тяжелые проявления, чем женщины с аналогичными поражениями. Когнитивные и двигательные нарушения более выражены у лиц с двусторонней или обширной гетеротопией, другими аномалиями головного мозга. Эпилептические приступы наблюдаются в 80–90 % случаев. Пациенты чаще всего страдают фокальными приступами с дебютом во 2-м десятилетии жизни. Могут возникать такие нейропсихиатрические симптомы, как беспокойство, неустойчивое настроение, бредовое мышление и слуховые галлюцинации [27].

Субэпендимальные (перивентрикулярные) гетеротопии встречаются наиболее часто [36]. Узлы могут быть одиночными или множественными, располагаться на одной или обеих сторонах мозга, в виде ограниченного узла или большой волнистой массы.

Женщины с субэпендимальной гетеротопией, как правило, страдают фокальной эпилепсией с дебютом во 2-м десятилетии жизни. У мужчин с X-сцепленной формой часты сопутствующие аномалии центральной нервной системы и внутренних органов, нарушение развития. Мужчины с аутосомной разновидностью имеют клинические проявления, сходные с симптомами у женщин [4].

Подкорковые гетеротопии образуются в виде отдельных узлов в белом веществе. Наблюдается уменьшение корковой массы, кора может быть необычно тонкой или не иметь глубоких борозд. Как у мужчин, так и у женщин с подкорковой гетеротопией развиваются врожденный стойкий неврологический дефицит и фокальная эпилепсия с дебютом в возрасте от 6 до 10 лет. Чем обширнее подкорковая гетеротопия, тем более выражен неврологический дефицит. При двусторонней гетеротопии наблюдается задержка психического развития [4].

Полосовые гетеротопии, как и фокальные подкорковые гетеротопии, формируются в белом веществе под корой. Серое вещество располагается не в виде отдельных узлов, а в виде полос серого вещества между боковым желудочком и корой головного мозга, отделенных от них слоями нормального белого вещества. Тяжесть эпилепсии и задержки развития напрямую коррелирует со степенью остановки миграции

нейронов. Чем тоньше кора головного мозга и толще внутренняя полоса серого вещества, тем тяжелее приступы.

Полосовая гетеротопия наблюдается исключительно у женщин; больные мужского пола с мутацией гена *XLIS* или *DCX* умирают в утробе матери или имеют более тяжелую аномалию головного мозга. Симптомы у женщин варьируют от нормы до тяжелой задержки развития [4]. Примерно у 2/3 пациентов имеется фармакорезистентная эпилепсия. МРТ является методом выбора при оценке гетеротопического серого вещества из-за ее высокого контрастного разрешения [14] (рис. 3).

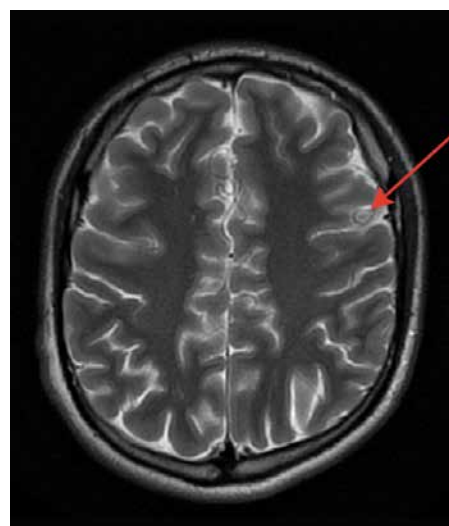


Рис. 3. Субкортикальная гетеротопия серого вещества (указана стрелкой) в левой лобной области

Fig. 3. Subcortical heterotopy of gray matter (arrow) in the left frontal region

МР-спектроскопия демонстрирует снижение соотношения N-ацетиласпартат (NAA)/креатин в измененном сером веществе по сравнению с нормальными контрольными субъектами. NAA является нейрональным маркером. Снижение уровня NAA указывает на нейрональную дисфункцию, которая может быть обратимой. Креатин является маркером энергетического метаболизма.

Важно отметить, что сравнение спектрографического следа с «нормально выглядящей контралатеральной стороной» не обязательно корректно в качестве контроля, поскольку метаболические нарушения у пациентов с ПРКГМ могут быть широко распространены.

Функциональная МРТ может продемонстрировать активацию в гетеротопических узелках, и их локализация может соответствовать эпилептогенным разрядам на ЭЭГ. Проводимое одновременно с функциональной МРТ электроэнцефалографическое исследование

неинвазивно выявляет метаболические реакции в гетеротопии, несмотря на то что спайки генерируются в неокортексе [22].

Генетическое тестирование в ряде случаев выявляет мутации в генах, связанных с предрасположенностью к заболеванию.

В настоящее время специфическая терапия отсутствует. Лечение детей сводится к оказанию симптоматической помощи, купированию эпилептических приступов.

Прогноз зависит от степени морфологических нарушений и тяжести сопутствующих заболеваний. Болезнь не имеет тенденции к прогрессированию. У большинства пациентов развивается фармакорезистентная эпилепсия с неконтролируемыми приступами [33].

## Заключение

Классификация ПРКГМ при эпилепсии продвинулась от простых корреляций между клиническими данными и результатами гистологического исследования к изучению молекулярно-генетических причин аномалий формирования коры и развития эпилептических приступов.

В настоящее время наблюдается усложнение классификации ПРКГМ, однако ее громоздкость обусловлена необходимостью постановки точного диагноза и формулирования индивидуального и семейного прогноза заболевания. По мере накопления информации о клинических, эмбриологических, генетических и молекулярно-биологических аспектах этих нарушений потребуются дальнейшие обновления классификации, а возможно, и ее полное видоизменение.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Безрукова И.С., Тягун Н.С. и др. Синдром Миллера–Дикера. Русский журнал детской неврологии 2008;3(3):61–6. Mukhin K.Yu., Bezrukova I.S., Tyagun N.S. et al. Miller–Dicker syndrome. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2008;3(3):61–6. (In Russ.)
2. Серёжкина А.В., Миненкова Т.А., Разинькова Н.С. и др. Клинический случай семилобарной голопроэнцефалии у ребенка. Международный студенческий научный вестник 2020;(2):49. Serezhkina A.V., Minenkova T.A., Razinkova N.S. et al. Clinical case of semilobar holoprosencephaly in a child. Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin 2020;(2):49. (In Russ.)
3. Barkovich A.J., Guerrini R., Kuzniecky R.I. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain 2012;135(Pt 5):1348–69. DOI: 10.1093/brain/aww019
4. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I. Gray matter heterotopia. Neurology 2000;55(11):1603–8. DOI: 10.1212/wnl.55.11.1603
5. Barkovich A.J. MRI analysis of sulcation morphology in polymicrogyria. Epilepsia 2010;51(Suppl 1):17–22. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02436.x
6. Chand P., Manghani P., Abbas Q. Hemimegalencephaly: seizure outcome in an infant after hemispherectomy. J Pediatr Neurosci 2018;13(1):106–8. DOI: 10.4103/JPN.JPN\_56\_17
7. Chand P., Raghav M.F., Salat M.S., Arain F.M. Hemimegalencephaly with intractable epilepsy: A case report. J Pak Med Assoc 2017;67(9):1444–6.
8. Chen C.P., Liu Y.P., Lin S.P. et al. Ventriculomegaly, intrauterine growth restriction, and congenital heart defects as salient prenatal sonographic findings of Miller–Dieker lissencephaly syndrome associated with monosomy 17p (17p13.2–>pter) in a fetus. Taiwan J Obstet Gynecol 2010;49(1):81–6. DOI: 10.1016/S1028-4559(10)60015-0
9. De Vita D., Mei D., Rutigliano D. et al. Familial dominant epilepsy and mild pachygyria associated with a constitutional LIS1 mutation. Am J Med Genet A 2018;176(12):2808–12. DOI: 10.1002/ajmg.a.40503
10. Deleo F., Hong S.J., Fadaie F. et al. Whole-brain multimodal MRI phenotyping of periventricular nodular heterotopia. Neurology 2020;95(17):e2418–26. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010648
11. DeMyer W., Zeman W., Palmer C.D. Familial alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate. Report of patient with 46 chromosomes. Neurology 1963;13:913–8. DOI: 10.1212/wnl.13.11.913
12. Denis D., Chateil J.F., Brun M., et al. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. Brain Dev 2000;22(8):475–83. DOI: 10.1016/s0387-7604(00)00173-x
13. Di Donato N., Chiari S., Mirzaa G.M. et al. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification. Am J Med Genet A 2017;173(6):1473–88. DOI: 10.1002/ajmg.a.38245
14. Donkol R.H., Moghazy K.M., Abolenin A. Assessment of gray matter heterotopia by magnetic resonance imaging. World J Radiol 2012;4(3):90–6. DOI: 10.4329/wjrv.4.3.90
15. Dubourg C., Kim A., Watrin E. et al. Recent advances in understanding inheritance of holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2018;178(2):258–69. DOI: 10.1002/ajmg.c.31619
16. Gobbi G., Genton P., Pini A. et al. Epilepsies and chromosomal disorders. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd edn. Eds.: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 2002. Pp. 431–455.
17. Guerrini R., Sicca F., Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. Epileptic Disord 2003;5(Suppl 2):S9–26.
18. Hahn J.S., Plawner L.L. Evaluation and management of children with holoprosencephaly. Pediatr Neurol 2004;31(2):79–88. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.03.006
19. Halabuda A., Klasa L., Kwiatkowski S. et al. Schizencephaly: diagnostics and clinical dilemmas. Childs Nerv Syst 2015;31(4):551–6. DOI: 10.1007/s00381-015-2638-1
20. Kattua M.L., Das J.M. Lissencephaly 2021 Jul 9. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021.
21. Kim Y.O., Nam T.S., Park C. et al. Familial pachygyria in both genders related to a DCX mutation. Brain Dev 2016;38(6):585–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.12.005
22. Kobayashi E., Bagshaw A.P., Grova C. et al. Grey matter heterotopia: what EEG-fMRI can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. Brain 2006;129(Pt 2):366–74. DOI: 10.1093/brain/awh710
23. Kruszka P., Martinez A.F., Muenke M. Molecular testing in holoprosencephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2018;178(2):187–93. DOI: 10.1002/ajmg.c.31617



24. Kuzniecky R.I. Malformations of cortical development and epilepsy, part 1: diagnosis and classification scheme. *Rev Neurol Dis* 2006;3(4):151–62.
25. Leventer R.J., Guerrini R., Dobyns W.B. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10(1):47–62. DOI: 10.31887/DCNS.2008.10.1/rjleventer
26. Leventer R.J., Phelan E.M., Coleman L.T. et al. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology* 1999;53(4):715–22. DOI: 10.1212/wnl.53.4.715
27. Lippi G. Neuropsychiatric symptoms and diagnosis of grey matter heterotopia: A case-based reflection. *S Afr J Psychiatr* 2017;23:923. DOI: 10.4102/sajpspsychiatry.v23i0.923
28. Najm I., Lal D., Alonso Vanegas M. et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia* 2022. DOI: 10.1111/epi.17301.
29. Petryk A., Graf D., Marcucio R. Holoprosencephaly: signaling interactions between the brain and the face, the environment and the genes, and the phenotypic variability in animal models and humans. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2015;4(1):17–32. DOI: 10.1002/wdev.161
30. Poirier K., Lebrun N., Broix L. et al. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet* 2013;45(6):639–47. DOI: 10.1038/ng.2613
31. Roessler E., Hu P., Muenke M. Holoprosencephaly in the genomics era. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2018;178(2):165–74. DOI: 10.1002/ajmg.c.31615
32. Shi X., Huang W., Lu J. et al. Prenatal diagnosis of Miller–Dieker syndrome by chromosomal microarray. *Ann Hum Genet* 2021;85(2):92–6. DOI: 10.1111/ahg.12407
33. Stafford Johnson D.B., Brennan P., Dwyer A.J., Toland J. Grey matter heterotopia: an unusual association of intractable epilepsy. *Ir J Med Sci* 1997;166(3):135–8. DOI: 10.1007/BF02943590
34. Stutterd C.A., Francis D., McGillivray G. et al. Polymicrogyria associated with 17p13.3p13.2 duplication: Case report and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2020;63(4):103774. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.103774
35. Watrin F., Manent J.B., Cardoso C., Represa A. Causes and consequences of gray matter heterotopia. *CNS Neurosci Ther* 2015;21(2):112–22. DOI: 10.1111/cns.12322
36. Zając-Mnich M., Kostkiewicz A., Guz W. et al. Clinical and morphological aspects of gray matter heterotopia type developmental malformations. *Pol J Radiol* 2014;79:502–7. DOI: 10.12659/PJR.890549
37. Zhang H., Yang X., Tang X. et al. Prenatal diagnosis of a fetus with Miller–Dieker syndrome. *Zhonghua Yi Xue Yi ChuanXue Za Zhi* 2020;37(11):1280–2. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20190902-00443

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0001-6260-6989>

К.В. Фирсов / K.V. Firsov: <https://orcid.org/0000-0002-3291-7994>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 07.07.2022. **Принята к публикации:** 25.09.2022.

**Article submitted:** 07.07.2022. **Accepted for publication:** 25.09.2022.