

## Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики

К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;  
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. Одной из основных причин резистентных к терапии фокальных эпилепсий являются фокальные кортикальные дисплазии (ФКД). Этот термин был впервые введен D. Taylor и соавт. в 1971 г. ФКД относится к нарушениям кортикального развития. Среди всех нарушений кортикального развития у детей, прошедших хирургическое лечение в связи с эпилепсией, ФКД составляют 75 %. ФКД – наиболее частая «структурная» причина резистентных форм эпилепсии у детей и наиболее частая причина диагноза «криптогенная фокальная эпилепсия» с резистентным течением приступов.

Автор представляет подробный обзор литературы, посвященной ФКД как причине резистентной эпилепсии, включая классификацию и гистологические особенности ФКД, клинические проявления и прогноз, подходы к медикаментозной терапии и хирургическому лечению.

**Ключевые слова:** эпилепсия, антиэпилептическая терапия, фокальная эпилепсия, резистентные к лечению эпилепсии, фокальные кортикальные дисплазии, классификация, клинические проявления, прогноз, медикаментозное лечение, хирургическое лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-8-24

### FOCAL CORTICAL DYSPLASIAS: CLINICAL AND ELECTRO-NEUROIMAGING CHARACTERISTICS

K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;  
6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia;

In spite of a notable advance made in epileptology, resistant epilepsies account for approximately 30 % of all forms of epilepsy particularly in patients with focal seizures. One of the main causes of therapy-resistant focal epilepsies is focal cortical dysplasias (FCD). This term was first introduced by D. Taylor et al. in 1971. FCD belongs to abnormal cortical development. Among all abnormalities of cortical development, FCD in surgically treated children amounts to 75 %. FCD is the most common cause of resistant epilepsy in children and the most frequent reason for diagnosing cryptogenic focal epilepsy with intractable seizures.

The author gives a detailed literature review dedicated to FCD as a cause of resistant epilepsy, including the classification and histologic characteristics of FCD, its clinical manifestations and prognosis, and approaches to medical and surgical treatments.

**Key words:** epilepsy, antiepileptic therapy, focal epilepsy, treatment-resistant epilepsies, focal cortical dysplasias, classification, clinical manifestations, prognosis, medical treatment, surgical treatment

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами [3, 42–44]. К резистентной эпилепсии относят те случаи заболевания, при которых приступы сохраняются после применения 2 одобренных базовых для данной формы эпилепсии в максимально переносимых дозах антиэпилептических препаратов (АЭП) в виде последовательной монотерапии или в комбинации [10, 26, 42–44]. Выделяют объективные и субъективные («псевдорезистентность») причины резистентности приступов к терапии. К объективным причинам относят формы эпилепсии, возникающие у больных с тя-

желым поражением мозга: пороками развития головного мозга, фокальными кортикальными дисплазиями, при наследственно-дегенеративных заболеваниях и др. Субъективные причины многообразны и включают: неправильно установленный диагноз эпилепсии (например, психогенные приступы); неправильный выбор препарата (например, карбамазепин при абсансах и миоклонических приступах); неадекватную возрастную дозу АЭП; невыполнение пациентами назначений врача и др. [5].

Одной из основных причин резистентных к терапии фокальных эпилепсий являются фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) [1, 2]. Учение о ФКД стало возможным благодаря развитию современных

методов нейровизуализации и гистохимического анализа. Термин «фокальная кортикальная дисплазия» был впервые упомянут D. Taylor и соавт. в 1971 г. для обозначения локальных нарушений кортикального развития (НКР) у описанных ими 10 больных с резистентной эпилепсией [58]. Примечательно, что данный термин впервые прозвучал именно в связи с эпилепсией. Это не случайно: сейчас доказано, что основной причиной развития так называемых криптогенных фокальных эпилепсий являются именно ФКД [12, 34]. По данным К. Watanabe и соавт. (1996), ФКД как причина развития эпилепсии обнаруживается у 3,0–4,3 % больных различными формами эпилепсии [61].

ФКД – разновидность НКР, которые представляют собой широкий диапазон различных изменений в коре головного мозга, возникших в результате патологии процессов внутриутробного развития и являющихся нарушением клеточного формирования кортикальной мантии [55]. НКР бывают локальными и диффузными и могут сочетаться с другими аномалиями головного мозга (мозжечка, базальных ядер, гиппокампа и проч.). Более раннее название – «нарушения нейрональной миграции» – не совсем верно, так как не все НКР являются по своей сути нарушением процессов клеточной миграции [55]. Этиология НКР до конца не известна, но в последние годы находят все большее число патологических генов, ответственных за их развитие [28, 46]. Иммуноцитохимическими маркерами незрелости мозга являются: нейрональный ядерный антиген (маркер дисламинации), синаптофизин (маркер синаптогенеза) и кальретинин (маркер ГАМКергической активности (ГАМК – гамма-аминомасляная кислота), в частности количества и распространения ингибиторных интернейронов в неокортексе) [54].

Термин «легкие нарушения кортикального развития» (лНКР) был впервые введен A. Palmiini и соавт. (2004). Данный термин подразумевает наличие большого количества гетеротопированных нейронов, находящихся либо в I слое неокортекса (лНКР I типа), либо в подкорковом белом веществе (лНКР II типа) [53]. Интересно, что гетеротопированные нейроны в I слое неокортекса впервые были описаны H.J. Meencke и D. Janz (1984) под названием «микродисгенезии» не при фокальной, а при первично-генерализованной эпилепсии, в частности юношеской миоклонической эпилепсии (постмортальные исследования мозга) [48]. По мнению H. V. Sarnat и I. Blümcke (2015), гетеротопированные нейроны в белом веществе – частая находка при гистологическом исследовании мозга больных эпилепсией, в то время как кортикальные микродисгенезии (лНКР) встречаются крайне редко и неспецифичны для какой-либо конкретной формы эпилепсии [55].

Таблица 1. Классификация нарушений кортикального развития [8]

Группа I. Нарушения вследствие аномальной пролиферации нейронов и глии или апоптоза	
I.A	Микроцефалия
I.B	Мегалэнцефалии, включая гемимегалэнцефалию
I.C	Кортикальные дисгенезии с аномальной клеточной пролиферацией (фокальные кортикальные дисплазии II типа по классификации ILAE, 2011)
Группа II. Нарушения вследствие аномальной нейрональной миграции	
II.A	Гетеротопии серого вещества
II.B	Лиссэнцефалия
II.C	Подкорковая ленточная гетеротопия (агирия-пахи-гирия – ленточный спектр)
II.D	«Булыжниковая» мальформация
Группа III. Нарушения вследствие аномалии постмиграционного развития (аномалии корковой организации)	
III.A	Полимикрогирия (билатеральная перисильвиарная; билатеральная парасагиттальная теменно-затылочная; билатеральная перисильвиарная и теменно-затылочная; билатеральная лобная и лобно-теменная; унилатеральная и мультилобарная; ассоциированная с микрохромосомными аномалиями)
III.B	Шизэнцефалия
III.C	Фокальные кортикальные дисплазии (I и III типов по классификации ILAE, 2011)

Современная дополненная классификация НКР представлена A.J. Barkovich и соавт. в 2012 г. [8] (табл. 1). Выделяют НКР в результате аномальной пролиферации нейронов и глии; вследствие нарушения нейрональной миграции и патологии постмиграционного развития (кортикальной организации). Согласно исследованиям R.J. Leventer и соавт. (1999), ожидаемая частота НКР как этиологического фактора резистентных форм эпилепсии у детей составляет 25–40 %; при этом около 75 % больных с НКР страдают эпилепсией [47].

Среди всех НКР у детей, прошедших хирургическое лечение в связи с эпилепсией, ФКД составляют 75 % [15]. Попытка обобщения данных по ФКД наталкивается на большие сложности: многие авторы в своих исследованиях не разделяют ФКД и другие «мальформации кортикального развития». По данным J.V. Alexandre и соавт. (2010), НКР в целом как этиологический фактор эпилепсии составляют 14,7 % среди всех больных эпилепсией, а обобщенная распространенность именно ФКД среди больных эпилепсией – 5–10 % [6]. ФКД – наиболее частая «структурная» причина резистентных форм эпилепсии у детей [30] и наиболее частая причина диагноза «криптогенная

Таблица 2. Гистологические слои неокортекса [12]

Слой	Характеристика
I. Молекулярный	Клеток мало; состоит в основном из горизонтальных волокон восходящих аксонов, в том числе неспецифических афферентных волокон от ядер таламуса, также в этом слое заканчиваются ветви апикальных (верхушечных) дендритов IV слоя коры
II. Наружный зернистый	Состоит из звездчатых и мелких пирамидальных клеток, аксоны которых заканчиваются в III, V и VI слоях, т. е. участвует в соединении различных слоев коры
III. Наружный пирамидный	Этот слой имеет 2 подслоя. Внешний состоит из более мелких клеток, которые осуществляют связь с соседними участками коры; особенно хорошо развит в зрительной коре. Внутренний подслоем содержит более крупные клетки, которые участвуют в образовании комиссуральных связей между 2 полушариями
IV. Внутренний зернистый	Включает клетки зернистые, звездчатые и мелких пирамид. Их апикальные дендриты поднимаются в I слой коры, а базальные (от основания клетки) – в VI слой
V. Ганглиозный (внутренний пирамидный)	Его основу составляют гигантские пирамиды (клетки Беца). Их апикальный дендрит простирается до I слоя, базальные дендриты идут параллельно поверхности коры, а аксоны образуют проекционные пути к базальным ядрам, стволу и спинному мозгу
VI. Полиморфный	В нем присутствуют клетки различной формы, но преимущественно веретенообразные. Их аксоны идут вверх, но в большей мере вниз и образуют ассоциативные и проекционные пути, переходящие в белое вещество головного мозга

**Примечание.** Клетки различных слоев коры преимущественно расположены перпендикулярно ее поверхности и часто именуется «колонковые модули» – «колонковая организация неокортекса».

фокальная эпилепсия» с резистентным течением приступов [60].

Нарушения при гистологическом исследовании мозга верифицируются в 93 % случаев у больных резистентной эпилепсией, прошедших хирургическое вмешательство [12]. Наиболее частыми гистологическими находками у данной категории пациентов являются: склероз гиппокампа, глионевральные опухоли и ФКД.

ФКД характеризуются триадой гистологических признаков (R. Kuzniecky, 2011) [40]: кортикальной дисламинацией, наличием дисморфических и баллонных клеток. Кроме этого, можно добавить еще 2 признака (I. Blümcke и соавт., 2011 [14]): сглаженность границы между серым и белым веществом с наличием большого количества гетеротопированных (нередко – дисморфичных) нейронов в белом веществе и нарушение миелинизации в прилегающем белом веществе.

Гистологическая характеристика слоев неокортекса представлена в табл. 2 (I. Blümcke, 2013 [12]). Для ФКД I типа характерна дисламинация – нарушение citoархитектоники («слоистости») коры полушарий большого мозга [14]. Согласно современной классификации ФКД I типа характеризуются различными нарушениями ламинации: радиальной (вертикальной) – Ia тип, тангенциальной (горизонтальной) – Ib тип и смешанной – Ic тип (табл. 3). Дисламинация в той или иной степени всегда имеет место при всех вариантах ФКД, но особенно выражена именно при ФКД I типа.

ФКД II типа обусловлена нарушением ламинации (кроме I слоя) в сочетании с наличием дисморфиче-

ских нейронов, которые впервые были описаны L. Crome в 1957 г. [20]. Дисморфические нейроны под микроскопом имеют следующие характеристики (I. Blümcke и соавт., 2011) [14]:

- значительное увеличение клеток;
- большие клеточные ядра;
- аномальное накопление и положение субстанции Ниссля (со смещением к клеточной мембране);
- аномальное накопление нейрофиламентов в цитоплазме.

Диспластические клетки образуют скопления, что приводит к локальному утолщению коры; часть из них может вдаваться в белое вещество. ФКД IIa типа представлена нарушением ламинации и дисморфическими нейронами, а ФКД IIb типа – нарушением ламинации, дисморфическими нейронами и баллонными клетками [12]. Наличие баллонных клеток – отличительная черта ФКД IIb типа. Баллонные клетки встречаются во всех слоях коры (включая I слой) и представлены увеличенными клетками, нередко с наличием нескольких ядер («полинуклеары» с «мостиками» между ними) и опалесцирующей прозрачной цитоплазмой с отсутствием субстанции Ниссля (при окраске гематоксилином и эозином) [12]. Интересно отметить, что баллонные клетки также найдены в кортикальных туберах больных туберозным склерозом. Существовала даже гипотеза, что ФКД IIb типа может являться *formes frustes* туберозного склероза [9].

Среди различных вариантов ФКД наиболее часто встречаются ФКД Ia и IIb типов [13]. ФКД типов Ib, Ic и IIa крайне редки.

**Таблица 3.** Пересмотренная классификация фокальных кортикальных дисплазий (ILAE, 2011)

ФКД I типа (изолированная)			
Ia тип: ФКД с аномальной радиальной кортикальной ламинацией	Ib тип: ФКД с аномальной тангенциальной кортикальной ламинацией	Ic тип: ФКД с аномальной радиальной и тангенциальной кортикальной ламинацией	
ФКД II типа (изолированная)			
IIa тип: ФКД с дисморфическими нейронами		IIb тип: ФКД с дисморфическими нейронами и баллонными клетками	
ФКД III типа (ассоциированная с основным патологическим субстратом)			
IIIa тип: ФКД в височной доле, ассоциированная с гиппокампальным склерозом	IIIb тип: ФКД дополнительно к глиальной или глионевральной опухоли	IIIc тип: ФКД дополнительно к сосудистой мальформации	IIId тип: ФКД в сочетании с любым другим патологическим субстратом, приобретенным в раннем возрасте (травма, порэнцефалия, энцефалит и проч.)

*Примечание.* ФКД – фокальные кортикальные дисплазии.

ФКД III типа представляют собой сочетание нарушения кортикальной ламинации с другими локальными патологическими изменениями в головном мозге. Наиболее частый вариант – сочетание кортикальной дисплазии с гиппокампальным склерозом (ФКД IIIa типа) (см. табл. 3).

Незрелые гигантские (дисморфичные) нейроны более epileptогенны, чем баллонные [18]. Возможно, это связано с тем, что баллонные клетки не получают синаптических контактов, в отличие от гигантских клеток, которые окружены гипертрофированной корзинчатой формацией с большим количеством синапсов [49]. По мнению М. Duchowny (2009), ФКД заключают в себе абсолютно патологические нейрональные сети, в которых постоянно циркулируют процессы возбуждения, что приводит к крайне высокому уровню epileptогенеза [21]. Кроме того, было установлено, что у больных ФКД IIb типа нарушено функционирование ГАМКергических систем с незрелостью ГАМК-рецепторов [18]. Из-за формирования совершенно аномальных синаптических связей при ФКД они являются зоной высочайшего epileptогенеза. Диспластические нейроны обладают крайне высоким epileptогенным потенциалом, значительно превышающим, по мнению А. Palmiini и соавт. (1996), потенциал других морфологических субстратов в головном мозге [52]. Это может быть также объяснено снижением ГАМКергических интернейронов в зоне дисплазии с ослаблением «механизмов антиepileптической защиты». В исследовании I. Feger и соавт. (1992) была обнаружена значительная потеря ГАМКергических «локальных круговых нейронов» в зоне дисплазии по сравнению с другими epileptогенными субстратами [24].

Ранее предполагалось, что в основе образования ФКД лежат механизмы аномальной миграции [29]. Однако, согласно последним данным, механизм образования ФКД более сложный и включает аномальную миграцию, созревание и клеточную смерть в процессе онтогенеза [49]. При этом ФКД II типа обычно возникают на ранних этапах онтогенеза в результате аномальной пролиферации, а ФКД I и III типов образуются на поздних стадиях онтогенеза – в период завершения миграции и постмиграционных расстройств [8]. Р. Krsek и соавт. (2010) отметили, что ФКД I типа (особенно Ia) возникают на поздних стадиях развития и созревания мозга и нередко сочетаются с перинатальным поражением головного мозга, что по современной классификации соответствует дисплазии IIId типа [37].

Гипотеза «недозревшего развития коры» (dysmature cortical development) была впервые представлена С. Cepeda и соавт. в 2006 г. [19]. Она подразумевает возникновение локальных нарушений в коре больших полушарий головного мозга на поздних стадиях развития плода. Это происходит, как правило, в период завершения нейрональной миграции – на 20–24-й неделе гестации [40]. Гистологическое исследование обнаруживает патологические кортикальные слои, состоящие из нейронов, образованных в результате как нарушения радиальной миграции, так и процессов созревания [12]. Нормальная миграция нейробластов в пределах «колонковых модулей» в процессе созревания мозга нарушается, и нейроны не достигают положенных им кортикальных слоев, «застывая» в тех слоях, в которых они быть не должны. По мнению С. Cepeda и соавт. (2006), локальное взаимодействие «недозревших клеток» с нормальными нейронами об-

условливает возникновение резистентных к лечению фокальных эпилептических приступов [19]. Гипотеза нарушения миграции нейронов является на сегодня основной в объяснении возникновения кортикальных дисплазий [12]. Причины, вызывающие нарушение нейрональной миграции, до конца не известны; признается влияние на процессы внутриутробного развития коры как генетических, так и средовых факторов [56]. Таким образом, ФКД имеют мультифакториальный механизм возникновения.

### Симптоматика

ФКД могут быть диагностированы только при нейровизуализационном обследовании – магнитно-резонансной томографии (МРТ), а верифицированы – при гистологическом исследовании. При сборе анамнеза, клиническом осмотре и электроэнцефалографическом (ЭЭГ) обследовании пациента ФКД не могут быть диагностированы, но необходимо предположить наличие данной патологии при определенном сочетании патологических признаков.

Эпилепсия – основное проявление ФКД; с меньшим постоянством встречаются различные двигательные и когнитивные нарушения. Эпилепсия диагностирована у 18 из 21 пациента с ФКД (86 %) в наблюдении К. Watanabe и соавт. (1996) [61]. Как правило, ФКД выявляются только после дебюта эпилепсии и «прицельного» нейровизуализационного обследования пациентов. Эпилепсия у больных ФКД обычно дебютирует в дошкольном возрасте, наиболее часто – в первые 2 года жизни. При этом, по данным Р. Krsek и соавт. (2009), у больных ФКД I типа приступы начинаются достоверно раньше, чем при ФКД II типа [38]. Эпилептический статус у больных ФКД развивается в 30 % случаев против 3 % у пациентов с другой этиологией эпилепсии [52].

Специфические клинические симптомы, характерные для ФКД, отсутствуют. Диагноз предполагается по клинико-ЭЭГ-признакам и резистентности приступов к терапии, а устанавливается при проведении МРТ. Эпилепсия при ФКД может начинаться в широком возрастном диапазоне, но чаще в интервале от первых месяцев до 4 лет жизни [32]. Несколько реже приступы дебютируют во 2-й половине 1-го года жизни и на 2-м десятилетии. При ФКД IIb типа возможен широкий возрастной диапазон дебюта приступов: от младенческого до подросткового. Случаи дебюта эпилепсии во взрослом возрасте при ФКД хотя и редки, но не являются казуистическими. R. Kuzniecky (2011) сообщает о пациентах с ФКД, у которых приступы начались после 50 лет [40]. В исследовании А. Palmìni и соавт. (1996) дебют эпилепсии при ФКД у 34 пациентов наблюдался от нескольких недель жизни до 19 лет (средний возраст 5 лет) с примерно равным соотношением по полу [52]. Воз-

раст дебюта эпилепсии у больных ФКД варьировал от 10 дней до 7 лет, причем в половине случаев – до 6 мес [61].

При ФКД могут быть представлены практически все типы приступов. Клиническая семиология приступов отчасти зависит от локализации и типа дисплазии. Однако, особенно у детей и особенно при обширных ФКД I типа, очень часто клиническая семиология приступов и данные ЭЭГ не дают возможности установить более или менее точную локализацию дисплазии. Это может быть обусловлено мгновенным распространением эпилептического разряда с одного участка коры на другой, а также «перебросом» на соседнюю гемисферу. При этом нередко у детей наблюдается симптоматика раздражения, например, дополнительной моторной зоны (короткие асимметричные серийные тонические приступы), а локализация дисплазии по данным МРТ – теменно-затылочная [34].

Характерными приступами у больных ФКД являются: эпилептические спазмы (включая инфантильные спазмы), простые и сложные парциальные, атонические, атипичные абсансы, миоклонические (включая фокальный кортикальный миоклонус), генерализованные тонические, вторично-генерализованные судорожные [34, 61].

Согласно наблюдениям М. Bureau и соавт. (1996), при ФКД можно выделить 3 основных эпилептических «фенотипа»: симптоматическая фокальная эпилепсия, синдром Леннокса–Гастро и эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна [16]. Принципиально важно для клиницистов, что фенокопиями эпилепсии при ФКД могут быть такие эпилептические энцефалопатии, как синдромы Веста, Леннокса–Гастро, Доде [34]. Согласно исследованиям G. Capovilla и A. Verotti (2013), среди 33 больных с диагнозом «синдром Леннокса–Гастро» у 6,1 % при МРТ-исследовании были обнаружены кортикальные дисплазии [17]. По мнению авторов, во всех случаях «криптогенных» вариантов синдрома Леннокса–Гастро необходимо проведение высокоразрешающей МРТ в режиме эпилептологического сканирования и генетических исследований, прежде всего хромосомного микроматричного анализа. Возможно возникновение эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна [61]. А. Palmìni и соавт. (1996) сообщают о нередком возникновении серийных атонических и атонически-астатических приступов у больных ФКД. Данный тип приступов они описали у больных с вовлечением роландического региона, а также при появлении феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ с «бомбардировкой» лобных долей [52].

Клиническая картина эпилепсии при ФКД I типа более разнообразна (в частности, значительно больше полиморфизм приступов), чем при ФКД II типа. ФКД

I типа нередко бывают мультилобарными. При ФКД I типа преобладают эпилептические спазмы (инфантильные спазмы у младенцев и периодические спазмы у детей и взрослых); фокальные моторные и диалептические приступы; вторично-генерализованные судорожные приступы. При обширных дисплазиях этого типа у детей нередко наблюдаются псевдогенерализованные приступы: атипичные абсансы, эпилептический миоклонус, генерализованные тонические и атонические приступы [34].

При ФКД Ia типа (с радиальной дисламинацией) характерны ранний дебют эпилепсии, ее тяжелое течение с полиморфизмом и высокой частотой приступов (как правило, многократно в день), тяжелая умственная отсталость, непрогрессирующие с рождения двигательные нарушения (церебральный паралич). Типичная локализация данной дисплазии — задние участки коры: задневисочно-теменно-затылочные отделы. При типичной локализации ФКД Ia типа (задний квадрант) характерно распространение эпилептиформной активности кпереди на лобные доли, а также на здоровую гемисферу — феномен вторичной билатеральной синхронизации. В связи с этим именно при данном типе и локализации ФКД в клинической картине наиболее часто преобладают не истинно фокальные, а «псевдогенерализованные» приступы: генерализованные тонические приступы, эпилептические спазмы, атонические и миатонические пароксизмы, а также атипичные абсансы. При этом клинический симптомокомплекс может напоминать синдромы Леннокса—Гасто (тонические приступы, атипичные абсансы, пароксизмы падений) и Доze (миоклонические, миатонические приступы, атипичные абсансы) [32]. У детей раннего возраста возможны очень частое распространение эпилептиформной активности с задних отделов кпереди и постоянный «переброс» на здоровое полушарие, что обуславливает тяжелые когнитивные нарушения и фактически относится к эпилептическим энцефалопатиям.

Ввиду неспецифических изменений на МРТ и катастрофического течения эпилепсии с ранним дебютом (нередко на 1-м году жизни) больным с подозрением на ФКД Ia типа необходимо проводить генетическое тестирование (хромосомный микроматричный анализ, панель «эпилептические энцефалопатии») для исключения генетической патологии и планирования, соответственно, хирургического лечения или терапевтической тактики подбора АЭП. Впрочем, наличие ФКД не исключает генетическую природу заболевания, и наоборот! В подозрительных случаях пациентам рекомендуется проводить как высокоразрешающую МРТ, так и генетическое исследование.

При ФКД Ib типа (с тангенциальной дисламинацией) эпилепсия обычно имеет более поздний дебют (в школьном, подростковом возрасте или даже у взрос-

лых), локализация лобная или височная, течение менее тяжелое. Однако данный тип дисплазии встречается крайне редко.

Среди ФКД II типа резко доминирует IIb тип. По образному выражению Н. Holthausen и соавт. (2012) [32], «ФКД II типа — истинно педиатрическое заболевание». Эпилепсия обычно дебютирует в возрасте 1–5 лет (достоверно позже, чем при ФКД Ia типа), но при больших размерах дисплазии приступы могут начинаться и на 1-м году жизни. В большом исследовании среди 213 больных ФКД II типа дебют эпилепсии во взрослом возрасте (после 18 лет) констатировался только у 10 % [45]. При ФКД II типа преобладают экстратемпоральные приступы, нередко исходящие из лобной коры. Наиболее часто возникают тонические приступы, симметричные или асимметричные, как при пароксизмах, вовлекающих дополнительную моторную зону. Согласно исследованию L. Nobili и соавт. (2009), для больных с ФКД IIb типа характерны «лобная» семиология приступов и приступы, ассоциированные со сном [51].

При ФКД, вовлекающей центральные регионы (сенсомоторная кора), развивается симптомокомплекс эпилепсии Кожевникова (*epilepsia partialis continua*) [41]. Приступы варьируют по частоте, но обычно наблюдается высокая их частота с нередким развитием серийных приступов и даже эпилептического статуса. На возможность развития эпилепсии Кожевникова при ФКД указывают М.С. Walker и S.D. Shorvon (1996) в своей классификации этиологических факторов *epilepsia partialis continua* [59].

#### Эпилептические спазмы

До 30 % всех случаев инфантильных спазмов имеют в своей этиологии различные кортикальные дисплазии [22]. Среди пациентов Эпилептического центра Vogtareuth 25 % больных с ФКД I типа и 12,5 % с ФКД II типа имели в анамнезе эпилептические спазмы [38].

При ФКД дебюту инфантильных спазмов часто предшествуют другие типы эпилептических приступов. Чаще всего это фокальные приступы по типу «гипомоторных» или «вегетативных»; окулоклонические, миоклонические или тонические. Эти приступы могут быть заметны уже с первых дней жизни ребенка, первых недель или месяцев. При этом инфантильные спазмы обычно присоединяются после 4–6 мес. Нередко таким детям устанавливают диагноз «синдром Отахара с трансформацией в синдром Веста». Необходимо отметить, что сочетание фокальных приступов с инфантильными спазмами — весьма значимый симптомокомплекс при ФКД. По мнению O. Dulac и соавт. (1996), дебют любых эпилептических приступов в возрасте до 3 мес с последующим присоединением инфантильных спазмов — фактор высокой резистентности и крайне неблагоприятного прогноза [22].

При этом наиболее неблагоприятно наличие ФКД, захватывающей затылочные отделы или роландическую область [34].

При ФКД спазмы нередко бывают асимметричными: неравномерное вовлечение конечностей, поворот головы и глаз в сторону, нистагмоидные движения глазных яблок (очаг — контралатерально быстрому компоненту нистагма). Весьма характерным признаком является нарушение поведения (своеобразная аура), возникающее непосредственно перед приступом. Это может быть «замирание», «затихание», «сосредоточение» ребенка — как будто прислушивается к своим ощущениям, или улыбка, смех; реже — внезапное беспокойство, плач, испуг. Не исключено, что в ряде случаев это реакция детей на появление зрительных галлюцинаций (зрительные ауры). Некоторые дети прикрывают лицо рукой, желая избавиться от неприятных зрительных ощущений (рис. 1). Это особенно характерно при возникновении очагов в задних отделах коры. Частое вовлечение затылочной коры в эпилептогенез при инфантильных спазмах может быть обусловлено более ранним ее созреванием по сравнению с передними отделами мозга [22]. При этом постоянная бомбардировка эпилептиформной активностью передних отделов (из затылочных долей) возникает еще до периода завершения созревания лобной коры, что может лежать в основе тяжелых когнитивных нарушений у данной группы детей, в том числе и формирования «органического аутизма».

#### Периодические спазмы

Данный тип приступов впервые был описан G. Gobbi и соавт. в 1987 г. Это особый тип эпилептических приступов, возникающий у детей после 1 года жизни и продолжающийся многие годы без существенных изменений. Периодические спазмы возникают

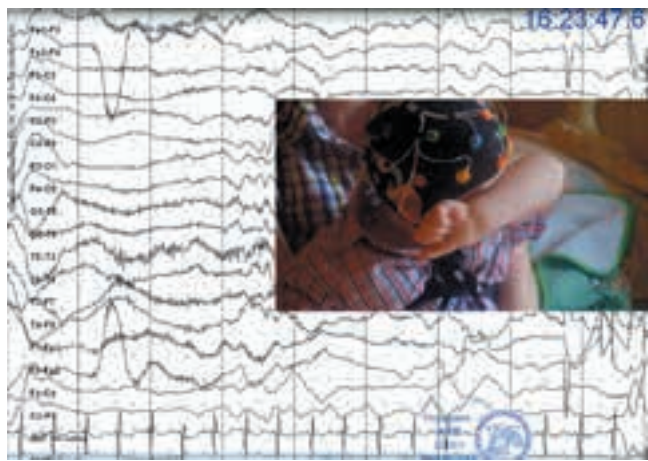


Рис. 1. Пациент К.Е., 2 года. Фокальная кортикальная дисплазия правой затылочно-теменно-задневисочной области. У пациента предполагается наличие зрительных галлюцинаций: поднимает руку к глазам, «защищаясь» от зрительных ощущений

серийно, причем каждой серии предшествуют фокальные приступы с нарушением сознания или поведения пациентов. Данный тип эпилептических приступов жестко коррелирует со структурными изменениями в мозге, главными из которых являются ФКД. ФКД была верифицирована у 14 (34 %) из 41 пациента с периодическими спазмами [27]. G. Gobbi и соавт. (1996) среди 28 больных с эпилептическими спазмами и дебютом приступов после 1 года жизни выявили 8 пациентов (5 мужского и 3 женского пола, средний возраст 12 лет 9 мес), у которых этиологией эпилепсии была ФКД. В этой группе эпилептические приступы дебютировали в возрасте от 3 мес до 8 лет (в среднем — 2 года 9 мес). Важно, что периодические спазмы появлялись всегда позже других типов приступов: в интервале от 1 года 5 мес до 9 лет (в среднем — 5 лет 4 мес) после возникновения первых приступов. Обычно первым типом приступов были различные фокальные пароксизмы. Следует отметить, что периодические спазмы сохранялись неизменными в течение всего периода наблюдения (максимальный катамнез — 12 лет), в то время как другие типы приступов исчезали, возникали вновь или модифицировались. У данной категории больных кроме спазмов наблюдались: фокальные версивные, тонические, гемиклонические, сложные парциальные, вторично-генерализованные судорожные приступы и атипичные абсансы [27].

Клиническая картина периодических спазмов характеризуется серийными приступами с коротким напряжением аксиальной мускулатуры: кивок, наклон туловища, приподнимание и разведение рук. У большинства пациентов отмечается некоторая асимметрия спазмов или отчетливые фокальные признаки: поворот глаз и головы в сторону, одностороннее напряжение лицевой мускулатуры. Фокальные приступы обычно предшествуют серии спазмов, однако могут возникать между приступами в серии или по окончании серии [27]. Сознание во время серии спазмов нарушено в большинстве случаев. В исследовании G. Gobbi и соавт. (1996) продолжительность серии периодических спазмов варьировала от 3 до 30 мин, составляя в среднем 12 мин. Во всех случаях, за исключением одного, у пациентов наблюдалось более 1 серии в сутки. Спазмы возникали преимущественно в бодрствовании или при засыпании/пробуждении [27].

Авторы предположили, что периодические спазмы — особый тип приступов, возникающий в рамках симптоматической фокальной/мультифокальной эпилепсии. Причем в отличие от синдрома Веста, при котором каждый спазм в серии — отдельный приступ, при периодических спазмах сама серия представляет собой единый сложный приступ, который авторы считают фокальным со вторичной генерализацией (!), что является дискуссионным [27].

### **Неврологический статус**

ФКД могут клинически проявляться двигательными и когнитивными нарушениями. Однако следует иметь в виду, что у многих пациентов с ФКД какие-либо неврологические нарушения отсутствуют! В одном из первых исследований R. Guerrini и соавт. (1996) из 6 больных ФКД выявили неврологические нарушения только у 2: врожденный гемипарез и умственную отсталость [29].

P. Giovanardi Rossi и соавт. (1996) изучили неврологические нарушения у 12 больных ФКД со средним возрастом дебюта эпилептических приступов 2 года 8 мес. Очаговые неврологические нарушения включали: пирамидную недостаточность (4 пациента), гемипарез (6 пациентов) и мышечную гипотонию (3 пациента). У 10 (83 %) из 12 больных была констатирована задержка психомоторного развития на 1-м году жизни, в большинстве случаев — легкая и умеренная. При оценке интеллекта уже в возрасте 6 лет умственная отсталость была выявлена у этих же 10 больных: тяжелая — у 5, умеренная — у 3, легкая — у 2. Таким образом, за 5 лет течения заболевания выраженность интеллектуальных нарушений у большинства пациентов выросла. Лишь в 2 (17 %) случаях формально интеллект был сохранен, но наблюдались поведенческие нарушения, снижающие способность к обучению. У всех 12 больных было проведено психологическое тестирование, осмотр и беседа с родителями в целях выявления поведенческих нарушений. Различные расстройства поведения были выявлены в 83 % случаев с преобладанием гиперактивности, нарушения внимания и реакций протеста. Также у 83 % больных ФКД были установлены речевые нарушения (как экспрессивной речи, так и ее понимания), расстройство письма и чтения [25].

Нарушения когнитивных функций у больных ФКД с наличием инфантильных спазмов обусловлены, с одной стороны, структурным дефектом, а с другой — персистенцией гипсаритмии на ЭЭГ (последнее может быть более значимо!). У большинства пациентов с ФКД и инфантильными спазмами отсутствуют двигательные нарушения. При поражении затылочных отделов возникают зрительная агнозия и аутистическое поведение [50]. При поражении лобных отделов может наблюдаться наличие разнообразных стереотипий с отсутствием интереса к окружающему миру [22].

Факторами риска когнитивных нарушений при ФКД являются возраст дебюта эпилепсии до 2 лет и большая продолжительность заболевания. Дебют эпилептических приступов на 1-м году жизни — основной прогностически неблагоприятный фактор развития тяжелых когнитивных нарушений, особенно при наличии инфантильных спазмов и гипсаритмии [33]. Также неблагоприятным прогностическим фак-

тором развития тяжелых когнитивных нарушений у больных ФКД является «бомбардировка» здоровой гемисферы эпилептиформной активностью, исходящей из пораженного полушария, — феномен вторичной билатеральной синхронизации [33]. У больных с ФКД I типа риск развития умственной отсталости существенно выше, чем при ФКД II типа. P. Krsek и соавт. (2009) показали, что у больных с ФКД I типа достоверно чаще встречается в анамнезе перинатальная патология, а также различные нарушения течения беременности и родов у матерей. Из 27 детей с ФКД I типа, оперированных в Фохтеройде, ни один ребенок до операции не имел нормального IQ, а более чем у половины детей IQ был ниже 35! Важно отметить, что выраженные когнитивные и поведенческие расстройства у больных ФКД I типа (включая аутистическое поведение) не имеют тенденции к существенному улучшению после хирургического лечения, даже в случае достижения полной ремиссии приступов [33, 38]. Вместе с тем раннее (на 1-м году жизни) оперативное вмешательство во многих случаях позволяет существенно снизить риск выраженной умственной отсталости и нарушений поведения у пациентов. Так, по данным UCLA (Университет Калифорнии, Лос-Анджелес, США), у детей с различными типами ФКД и тяжелой эпилепсией с ранним дебютом, прошедших хирургическое лечение на первом году жизни, более чем в половине случаев IQ был выше 50 (Nemh и соавт., 2010).

Клиническая картина эпилепсии при ФКД I типа (особенно — Ia) соответствует эпилептической энцефалопатии. Во многом тяжелые когнитивные нарушения обусловлены высоким индексом эпилептиформной активности с постоянным ее «перебросом» с больной гемисферы на здоровую (феномен вторичной билатеральной синхронизации), что может происходить бесчисленное число раз за время продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга [32].

### **Электроэнцефалографические изменения**

Диагностика ФКД, кроме клинических и нейровизуализационных данных, включает анализ результатов ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга, а прехирургическая диагностика, как правило, — обязательное применение инвазивных методов ЭЭГ. У большинства пациентов с ФКД I типа возникает необходимость применения инвазивных электродов для более четкой локализации зоны дисплазии, которую зачастую очень сложно определить по данным МРТ. Большинство авторов подчеркивают, что далеко не всегда интериктальная эпилептиформная активность на ЭЭГ точно соответствует зоне дисплазии по данным МРТ [15, 40].

При ФКД IIb типа наблюдаются высокоспецифичные изменения на ЭЭГ. Именно для данного типа дисплазии характерны продолженные эпилептиформ-



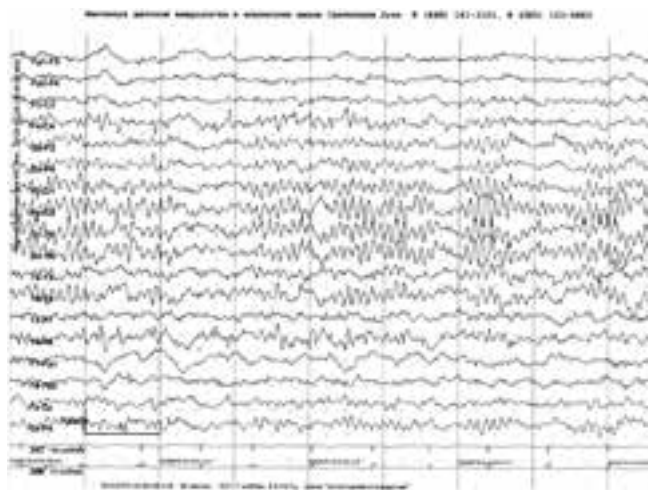
ные разряды, которые возникают регионально [21]. Специфические нарушения ЭЭГ при ФКД называют по-разному: иктальноподобный паттерн [52], продолженный эпилептиформный разряд (Gambardella и соавт., 1996), полиспайковые щетки (Tassi и соавт., 2012) [57], частые эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления (frequent epileptiform discharges on irregular slow, FEDOIS) [35]. Во всех случаях речь идет о повторяющихся региональных быстрых спайках и высокоамплитудных комплексах пик–волна, которые чередуются с периодами уплощения биоэлектрической активности [34]. В фазу REM-сна эпилептиформная активность значительно уменьшается или исчезает полностью. Данный тип эпилептиформной активности (нам больше импонирует точное название FEDOIS) высокоспецифичен для ФКД Ib типа (рис. 2). В фазу медленного сна наблюдается нарастание эпилептиформной активности, увеличение ее амплитуды и распространение на соседние регионы (рис. 3). Мы встречали данный паттерн на ЭЭГ у пациентов даже с отсутствием эпилептических приступов и обнаружением ФКД при МРТ-исследовании. Однако, по мнению L. Tassi и соавт. (2010), только иктальная активность может с высокой вероятностью указывать на локализацию дисплазии [57].

ФКД основания борозды маленьких размеров могут не давать никаких электрографических признаков на поверхностной ЭЭГ [55].

ФКД – зона постоянного эпилептогенеза. A. Palmìni и соавт. (1996) обследовали 34 пациента с эпилепсией, вызванной ФКД, сравнивая их с группой больных симптоматической эпилепсией другой этиологии. Изучали биоэлектрическую активность головного мозга при ЭЭГ и электрокортикографии.

Основной ЭЭГ-паттерн – постоянная региональная активность, состоящая из быстрых ритмичных спайков или острых волн относительно низкой амплитуды. Данные изменения на ЭЭГ авторы назвали «*продолженные эпилептогенные разряды*» [52]. При электрокортикографии авторы выделили 3 типа нарушений, характерных для пациентов с ФКД: повторяющиеся ЭЭГ-паттерны приступов; повторяющиеся вспышки эпилептиформных разрядов; продолженные ритмичные спайки.

Принципиально важно, что совпадение локализации продолженной региональной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ и электрокортикографии было выявлено у 80 % обследованных больных ФКД. При сопоставлении локализации продолженной региональной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ и электрокортикографии с локализацией дисплазии по данным МРТ соответствие было выявлено в большинстве случаев! Однако у большинства пациентов по результатам гистологического анализа дисплазия распространялась несколько шире, чем зона, определенная по результатам нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования. Таким образом, по мнению A. Palmìni и соавт. (1996) (в отличие от других исследований), продолженная региональная эпилептиформная активность в интериктальном периоде является важнейшим признаком ФКД и достаточно четко указывает на ее локализацию. Авторы также установили, что данный ЭЭГ-паттерн высокоспецифичен именно для ФКД [52]. Согласно наблюдениям A. Palmìni и соавт. (1996), продолженная региональная эпилептиформная активность регистрировалась только в группе больных ФКД, за исключением единственного



**Рис. 2.** Пациент С.И., 13 лет. Фокальная кортикальная дисплазия Ib типа правой лобной области. Электроэнцефалография, бодрствование: продолженная активность типа FEDOIS (частые эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления), преимущественно в правой лобной области



**Рис. 3.** Пациентка С.Т., 15 лет. Фокальная кортикальная дисплазия Ib типа левой лобной области. Электроэнцефалография, сон: продолженная высокоамплитудная активность острая–медленная волна в левой лобной области в сочетании с диффузными быстроволновыми разрядами

случая иной этиологии: 26-летняя женщина, больная энцефалитом Кожевникова–Расмуссена.

Что же касается результатов МРТ, то полное соответствие локализации дисплазии по данным нейровизуализации и электрофизиологии наблюдалось у 82 % больных. В остальных случаях границы дисплазии по данным МРТ были более обширными, чем показывали результаты ЭЭГ-исследования.

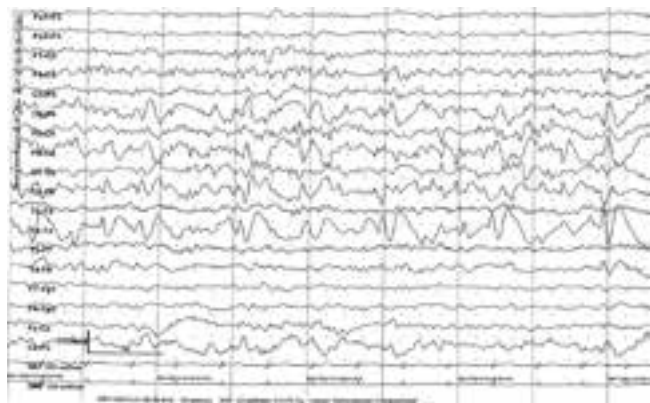
В отличие от ФКД IIb типа, ФКД I типа не имеют специфических изменений на ЭЭГ. При ФКД I типа достоверно чаще наблюдается замедление основной активности фоновой записи, а также периодическое неритмическое или продолженное региональное замедление. При данном типе дисплазии патологические неэпилептиформные паттерны обычно более выражены и чаще встречаются, чем эпилептиформная активность, и могут иметь большее диагностическое значение. Речь идет о 3 основных патологических проявлениях на ЭЭГ [32]:

- 1) периодическое (редко – постоянное) неритмическое замедление в зоне дисплазии (рис. 4);
- 2) редукция физиологической бета-активности на стороне дисплазии;
- 3) редукция физиологических паттернов сна на стороне дисплазии (обычно – сонных веретен).

По мнению P. Ktsek и соавт. (2009), характерных ЭЭГ-паттернов для больных ФКД I типа не существует [38]. Вместе с тем авторы также выделяют 3 основных ЭЭГ-проявления данной дисплазии:

- 1) периодическое неритмическое замедление, чаще в височных/задневисочных отведениях;
- 2) асимметрия основной активности фона;
- 3) феномен вторичной билатеральной синхронизации.

Эпилептиформная пик-волновая активность не всегда регистрируется со скальпа у больных ФКД



**Рис. 4.** Пациентка Л.П., 7 лет. Фокальная кортикальная дисплазия Ia типа правой височно-теменно-затылочной области. Электроэнцефалография, бодрствование: высокоамплитудное продолженное замедление по правым височным отведениям с распространением на теменные и затылочные отделы. В структуре замедления регистрируются отдельные комплексы острая – очень медленная волна

I типа. Она может быть представлена редкими низкоамплитудными острыми волнами и комплексами острая–медленная волна как в бодрствовании, так и во сне. Однако у детей раннего возраста при высокой частоте и полиморфизме приступов (включая «псевдогенерализованные» приступы) эпилептиформная активность может быть очень выраженной, высокоамплитудной и крайне высокого индекса. В этом случае характерно появление мультирегиональной пик- и полипик-волновой активности в сочетании с диффузными разрядами со значительным нарастанием во время сна. «Переброс» эпилептиформной активности с больной гемисферы на здоровую (феномен вторичной билатеральной синхронизации) может происходить бесчисленное количество раз за время продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга, что нередко обуславливает развитие тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений у детей [32].

При наличии мультирегиональной и диффузной эпилептиформной активности высокого индекса у больных ФКД I типа для более точной локализации очага рекомендуется проводить исследование по системе «10–10» и с применением референтного экстракраниального электрода (например, с плеч). Появление эпилептиформной активности (спайки, острые волны, комплексы пик–волна) в передних отведениях при ФКД I типа далеко не всегда свидетельствует о патологических изменениях в лобной коре: нередко наблюдается распространение эпилептиформной активности из задних отделов кпереди («ирритативные спайки») [32]. Также нередко встречается распространение эпилептиформной активности из задних отделов патологической гемисферы в задние отделы здорового полушария, что, как правило, не свидетельствует о биокципитальном поражении по данным МРТ [34]. Однако по данным поверхностной ЭЭГ у больных именно ФКД I типа установить границы дисплазии в большинстве случаев невозможно. Длительный прехирургический видео-ЭЭГ-мониторинг, выполненный по системе «10–10», с обязательной регистрацией приступов, может повысить информативность относительно локализации, однако строго обязательным условием является корреляция с клиническими данными и результатами МРТ (клинико-электро-анатомическая корреляция) [38].

При периодических спазмах основная активность фона у подавляющего большинства пациентов сохранена. ЭЭГ характеризуется региональной или мультирегиональной пик-волновой активностью, а также отмечаются региональное замедление и короткие разряды диффузных высокоамплитудных медленных волн [27]. Во сне данная активность нарастает и нередко становится диффузной. Отмечаются пробеги диффузной высокоамплитудной быстрой активности и у части пациентов – диффузные медленные ком-

плексы острая—медленная волна (при сочетании спазмов с атипичными абсансами) [27]. Следует иметь в виду, что у пациентов с наличием гипсаритмии на ЭЭГ региональная акцентуация гипсаритмии редко коррелирует с локализацией ФКД; обычно наблюдаются диффузные изменения на ЭЭГ [16].

Приступная ЭЭГ у больных ФКД зависит от характера эпилептических приступов. Наиболее характерным типом приступов для ФКД (особенно I типа) являются *периодические спазмы*. Обычно ЭЭГ спазма проявляется разрядом диффузных высокоамплитудных медленных волн с последующим падением амплитуды фона [22]. При периодических спазмах ЭЭГ-паттерну спазма может предшествовать региональная эпилептиформная активность. Согласно исследованиям G. Gobbi и соавт. (1996) полиграфическая запись приступа периодического спазма регистрирует тоническое напряжение мышц продолжительностью 1,0–2,5 с (в среднем 1,6 с). У 1 пациента тонические спазмы сочетались с эпизодами мышечной атонии продолжительностью 1–2 с. Иктальная ЭЭГ характеризовалась появлением диффузного разряда высокоамплитудных дельта-волн с наложением на них коротких пробегаев низкоамплитудной быстрой активности. Амплитуда медленных волн может нарастать по мере продолжения серии спазмов. У части пациентов отмечалась выраженная асимметрия медленных волн во время серии спазмов, а также предшествующая приступам региональная эпилептиформная или медленноволновая активность [27].

### Нейровизуализация

ФКД диагностируются при нейровизуализационном исследовании, а верифицируются при гистологическом исследовании. Среди методов нейровизуализации абсолютный приоритет имеет магнитно-резонансная визуализация в режиме «анатомического сканирования» [32]. Для диагностики ФКД необходимо высокоразрешающее МРТ-исследование по эпилептологической программе с интерпретацией опытным нейрорадиологом, знакомым с данной проблемой. Высокорастворимая МРТ подразумевает обязательное проведение исследования под наркозом (!) для исключения даже минимальных артефактов от движения пациента, тем более ребенка. При «нормальном» результате МРТ, но типичной электроклинической картине ФКД может понадобиться «еще раз внимательно взглянуть» на снимки и диск [32]!

ФКД имеют вполне определенные нейровизуализационные признаки на МРТ, однако далеко не всегда они очевидны. Существуют 3 основных нейрорадиологических признака ФКД: локальное утолщение коры, сглаженность границы (серо-белая интердигитация) между серым и белым веществом и подкорковым белым веществом и локальное усиление сигнала в T2WI и FLAIR от серого вещества [15, 32, 38, 40].

R. Guerrini и E. Parrini (2012) описывают при ФКД следующие признаки на МРТ: аномальное распространение и глубину кортикальных борозд, локальное утолщение коры, сглаженность границ между серым и белым веществом, вариабельность интенсивности сигнала. Диспластические изменения при ФКД могут ограничиваться пределами извилины, части доли, целой доли или быть мультилобарными [30].

Нейровизуализационные признаки отличаются при различных типах ФКД, однако далеко не всегда удается четко предположить тот или иной тип дисплазии на основании анализа данных МРТ. При ФКД I типа основная архитектура пораженного участка коры сохранна и выявляются 2 основных признака: локальная редукция объема белого вещества и небольшое повышение сигнала от белого вещества в T2WI и FLAIR (рис. 5). Именно при ФКД I типа при анализе МРТ бывает самое большое количество расхождений по заключению, а также «ложноположительных» и «ложноотрицательных» заключений. Несколько лучше верифицируется на МРТ ФКД I типа, локализованная в полюсе височной доли, в сочетании с мезиальным височным склерозом, однако по современной классификации такие дисплазии относятся уже к IIIa типу [14]. При гистологическом исследовании верифицируется сочетание склерозированной ткани с диспластической.

Нейрорадиологическая верификация ФКД I типа, по данным постоперативной гистологии, составляет от 20 до 80 %, что существенно ниже верификации ФКД II типа на МРТ [38]. При этом ФКД Ia типа — самая частая гистологическая находка при негативных результатах МРТ-исследования. ФКД I типа нередко остается нераспознанной на МРТ, и диагноз «криптогенная фокальная эпилепсия с резистентным течением» сохраняется у пациентов на долгое время. ФКД I типа часто бывают мультилобарными. Следует иметь

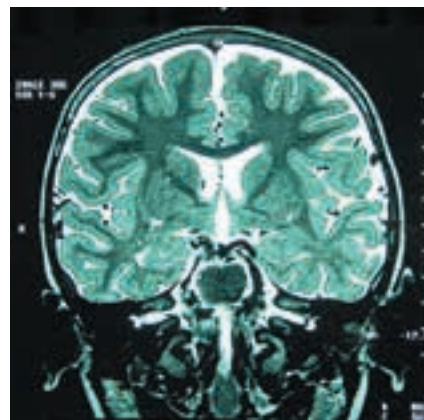


Рис. 5. Пациент Ф.М., 2 года. Фокальная кортикальная дисплазия Ia типа, затылочно-теменно-задневисочная слева (T2WI). Усиление сигнала от белого вещества; уменьшение объема белого вещества; отсутствие нарушения архитектуры коры в этой области

в виду, что определение точной границы ФКД I типа по МРТ и поверхностной (скальповой) ЭЭГ практически невозможно.

При дебюте эпилепсии у детей старшего возраста и взрослых ФКД I типа, как правило, локализируются исключительно в височной доле. А вот при начале эпилепсии в первые 2 года жизни, с тяжелым течением и полиморфизмом приступов, ФКД I типа обычно локализируются экстратемпорально: в типичных случаях это весь задний квадрант головного мозга, но нередко вовлечены центральная извилина и лобная кора [38]. Однако, согласно исследованиям Н. Holthausen и соавт. (2014) [34], среди пациентов с ФКД Ia типа в Эпилептическом центре Vogtareuth ни в одном случае не было локализации данной дисплазии изолированно в передних или задних отделах мозга без вовлечения височной доли! Нередко также вся пораженная гемисфера выглядит «истонченной» и меньшей по размеру; однако это не атрофия, а дисплазия [32, 38]. При ФКД I типа нет утолщения коры и «трансмантийного признака», а также нет отчетливой сглаженности «серо-белой границы», как при ФКД II типа. По данным Н. Holthausen и соавт. (2014) [34], возможны следующие локализации ФКД I типа: височная, затылочно-височная, весь задний квадрант, субгемисферная, гемисферная.

У больных ФКД II типа МРТ выявляет структурное нарушение в 80–100 % случаев [38]. Наибольший процент обнаружения при нейровизуализации имеет ФКД IIb типа; данный тип дисплазии проявляется на МРТ следующими признаками:

- аномальным строением извилин;
- локальным усилением сигнала (наиболее значимым во FLAIR и T2WI);
- ступенчатостью границы между серым и белым веществом;
- наличием «клиновидного хвоста», уходящего радиально к желудочку («трансмантийный признак») [32].

Для ФКД IIb типа весьма характерен «трансмантийный признак» на МРТ (рис. 6). В T2WI наблюдается повышение сигнала в виде продолговатой ленты, идущей радиально с поверхности коры по направлению к боковому желудочку [40]. Трансмантийная дисплазия впервые была описана А.А. Barkovich и соавт. в 1997 г. Данная дисплазия не является самостоятельным вариантом, а характерна для ФКД IIb типа. При этом правильнее говорить не о трансмантийной дисплазии как таковой, а о «трансмантийном признаке» на МРТ, который высокоспецифичен именно для ФКД IIb типа [34].

ФКД IIa типа визуализируется значительно хуже, чем IIb типа; но и встречается значительно реже. МРТ-признаки ФКД IIa типа не столь впечатляющие, и данный тип дисплазии нередко пропускается радио-

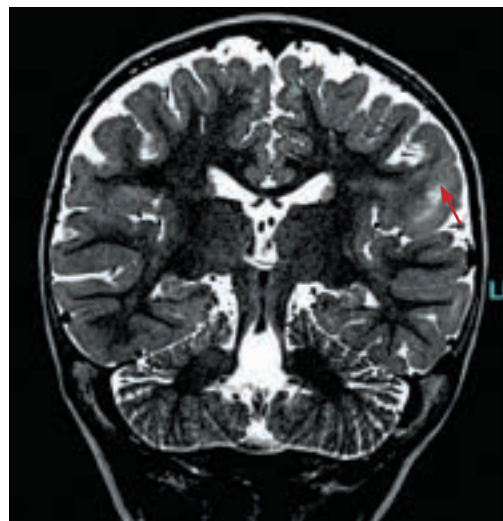


Рис. 6. Фокальная кортикальная дисплазия IIb типа левой лобной области (T2WI) (Schon Klinik, Epilepsy Centrum Vogtareuth, Bavaria). Повышение сигнала от основания борозды с отчетливым «трансмантийным признаком» к переднему рожу бокового желудочка

логами, не имеющими достаточного опыта в верификации дисплазий. Единственным нейрорадиологическим признаком ФКД IIa типа может быть локальное усиление сигнала в T2WI и FLAIR.

В тех случаях, когда клинические и ЭЭГ-данные подразумевают наличие у пациента ФКД, а МРТ демонстрирует негативные результаты, рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии во время приступа [39]. Однако тщательные исследования последних лет показали, что данные методы являются лишь дополнением к «структурной МРТ» и в немалой части случаев обнаруживают дискордантность с клиническими данными и результатами ЭЭГ [34, 39].

ФКД дна борозды — один из наиболее частых вариантов дисплазий. Они могут быть минимальных размеров и с трудом визуализируются на МРТ. Данные ФКД обладают высочайшей эпилептогенностью, однако результаты хирургического лечения пациентов с этим типом дисплазии отличаются очень высокой результативностью ввиду ее четкой локализации. На МРТ дисплазия дна борозды выглядит как конусовидное образование, направленное к эпендимальной поверхности [31]. Выявляются нечеткость границы между серым и белым веществом в области дна борозды и незначительное повышение сигнала в T2WI от серого и прилегающего белого вещества; крупных мальформаций и извилин при этом не наблюдается. Для диагностики данной дисплазии необходима высокоразрешающая МРТ с четким соблюдением условия обездвиженности пациента.

У некоторых пациентов дополнительным нейрорадиологическим признаком ФКД служит локальное

расширение субарахноидального пространства («кортикальная ямка») в области дисплазии [7, 40].

Следует иметь в виду, что визуализация структурных нарушений мозга у детей, и прежде всего ФКД, может быть очень сложной в так называемый период «неблагоприятного временного окна» – возраст между 6 и 16 мес (интенсивное начало и завершение процессов миелинизации) [23]. При этом дисплазия, обнаруженная на МРТ в возрасте до 6 мес, может быть «потеряна» при исследовании в 1 год, а затем вновь обнаружена после возраста ребенка 1,5 года. В этом возрасте единственным МРТ-признаком ФКД I типа может быть уменьшение в объеме белого вещества. У новорожденных и младенцев до 2 лет ФКД и «трансмантийный признак» выглядят обычно гиперинтенсивными в T1WI и гипоинтенсивными в T2WI [7].

В целом среди различных дисплазий чаще всего на МРТ визуализируется ФКД IIb типа и реже всего – ФКД I типа. Причины редкой диагностики ФКД I типа на МРТ: невыраженные радиологические признаки, малое знакомство врачей с данной патологией, неудовлетворительный протокол исследования, двигательные артефакты при отсутствии медикаментозной обездвиженности пациента [34].

I. Janota (1992) обследовал 35 пациентов с ФКД (без уточнения их характера), прошедших хирургическое лечение с последующим гистологическим исследованием на предмет локализации ФКД. Лобная локализация констатировалась в большинстве случаев – у 20 пациентов, височная – у 7, теменная – у 5, затылочная – у 2 и мультилобарная – у 1 [36].

## Лечение и прогноз

### Медикаментозное лечение

Эпилептические приступы при ФКД резистентны к терапии в подавляющем большинстве случаев. Лечение осуществляется по характеру приступов. Учитываются также вопросы безопасности и переносимости терапии. При этом если первый базовый АЭП неэффективен в лечении приступов у больных ФКД, то вероятность добиться существенного улучшения при последующей терапии минимальна (в отличие, например, от полимикрогирии) [32].

При эпилептических спазмах у детей младенческого возраста рекомендуется начинать лечение с вигабатрина или кортикостероидов; при фокальных приступах – с карбамазепина; при псевдогенерализованных – с вальпроата (Депакин Хроносфера) (К.Ю. Мухин и соавт., 2014) [4, 5]. При эпилептических спазмах (включая периодические спазмы) у больных ФКД стероиды могут работать хуже, чем вигабатрин. При этом предпочтительнее использовать вигабатрин в высоких дозах в комбинированной терапии, обычно с вальпроатом (Депакин) [18]. Н. Holthausen и соавт. (2012) при частых приступах

и высоком индексе эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных ФКД I типа рекомендуют применение фенитоина и вигабатрина [32]. Поскольку у больных ФКД IIb типа нарушено функционирование ГАМКергических систем с незрелостью ГАМК-рецепторов, то предпочтительнее применение АЭП, обладающих множественным механизмом действия [18].

У 5 из 15 пациентов с ФКД удалось добиться ремиссии приступов продолжительностью более 1 года, однако почти у всех пациентов приступы затем рецидивировали после 2–11 (!) лет ремиссии [61]. У больных ФКД IIb типа (особенно небольших размеров) частота приступов может быть весьма редкой, и даже могут наступать спонтанные ремиссии (клинические, реже – клинико-ЭЭГ) [32]. Однако в подавляющем большинстве случаев наступает рецидив приступов, спонтанно или при попытке снижения дозы АЭП.

В связи с тем, что при неэффективности первого базового АЭП в лечении приступов у больных ФКД, вероятность добиться существенного улучшения при последующей терапии минимальна, особое значение имеет выбор первого АЭП, особенно в тех случаях, когда предполагается симптоматическая фокальная эпилепсия и причина заболевания неизвестна. В недавно опубликованном исследовании А. Bertsche и соавт. (2014) представлены данные по эффективности инициальной монотерапии у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 5 мес до 16,9 года). Авторы проанализировали истории болезни пациентов, которым в качестве инициальной монотерапии был назначен леветирацетам, вальпроат или окскарбазепин в период между 2007 и 2011 г. Авторы регистрировали долю пациентов с недостаточной эффективностью или непереносимыми побочными эффектами инициальной монотерапии. Недостаточная эффективность или плохая переносимость зарегистрирована у 29 (48 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, и у 18 (37 %) из 49 пациентов, получавших вальпроат (для лечения фокальных или генерализованных эпилепсий). Неэффективность инициальной монотерапии зарегистрирована у 25 (41 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, и только у 11 (22 %) из 49 получающих вальпроат ( $p \leq 0,05$ ). Замена терапии в связи с побочными эффектами проведена у 4 (7 %) из 61 пациента в группе леветирацетама и у 7 (14 %) из 49 пациентов в группе вальпроата. В лечении фокальных эпилепсий инициальная монотерапия была недостаточно эффективна у 21 (50 %) из 42 пациентов, принимавших леветирацетам. Изменение препарата для монотерапии было вызвано недостаточной эффективностью терапии у 17 (40 %) из 42 пациентов, получавших леветирацетам. Побочные эффекты, приводящие к отмене терапии, были зарегистрированы у 4 (10 %) из 42 пациентов в группе леветирацетама и у 4 (12 %) из 34 пациентов в груп-

пе окскарбазепина. Таким образом, авторы обнаружили статистически значимые различия по эффективности инициальной монотерапии АЭП. Леветирацетам значительно чаще был неэффективен в инициальной монотерапии, чем вальпроат [11].

На базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва) было проведено исследование сравнительной эффективности и переносимости монотерапии Депакином Хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином (трилептал) при симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсии. Данное ретроспективное исследование представляет собой случайную выборку пациентов по базе данных Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (около 3000 пациентов детского возраста, больных эпилепсией) и проведено в период с 1 декабря 2013 г. по 1 сентября 2014 г. В исследование был включен 131 пациент в возрасте от 1 года до 18 лет с симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсией, получающие лечение одним из исследуемых препаратов: монотерапия Депакином Хроносфера – 56 пациентов; монотерапия препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия – 55 пациентов; монотерапия окскарбазепином – 20 пациентов. Проведенное исследование продемонстрировало, что показатели эффективности Депакина Хроносфера и пролонгированного карбамазепина при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии были близкими, однако у карбамазепина был максимальный процент аггравации приступов. Препараты показали примерно одинаковую переносимость, однако отмена препаратов из-за побочных эффектов была самой редкой у Депакина и достоверно чаще у карбамазепина и окскарбазепина. Депакин продемонстрировал наилучшие результаты по блокированию патологической активности на ЭЭГ, а карбамазепин – наихудшие. В этой связи полная клинико-ЭЭГ-ремиссия (12 мес и более) была достигнута при лечении Депакином Хроносфера в 21,5 % случаев, а карбамазепином – всего в 11 %. Удержание на терапии в течение 12 мес было примерно одинаково высоким у всех препаратов [4].

#### **Хирургическое лечение**

Большинство специализированных центров по хирургии эпилепсии считает необходимым проводить прехирургическую диагностику и оперативное вмешательство у больных ФКД II типа, при неэффективности первого базового АЭП и уже точно при отсутствии результата от 2 базовых АЭП, применяемых последовательно или в комбинации в максимально переносимых дозах [45].

В целом у 50–60 % больных ФКД после хирургического вмешательства эпилептические приступы прекращаются; причем исходы по приступам не зависят

от возраста оперированных пациентов, одинаковы у детей и взрослых [45]. Исходы оперативного вмешательства существенно хуже у больных ФКД I типа, чем ФКД II типа: 50 % и меньше достижение ремиссии после операции в 1-й категории пациентов и 70–90 % – во 2-й [38, 45, 57]. Наилучшие результаты хирургического лечения – однозначно у больных с ФКД IIb типа. Исходы операции при ФКД I типа во многом зависят от объема резекции. При выполнении фокальных кортикальных или мультилобарных резекций ремиссия приступов наступает лишь у 21 % больных ФКД I типа [38], а при выполнении гемисферных операций (гемисферотомия) – у 70 % в течение первых 6 мес после операции и у 60 % в течение 5 лет (Nemb и соавт., 2010). По этой причине специалисты из UCLA практически полностью отказались от фокальных кортикальных резекций у детей с дебютом тяжелой эпилепсии на 1-м году жизни и наличием «распространенной ФКД», заменив их гемисферными операциями. Сложнейшая этическая проблема – это выполнение гемисферных операций у детей при отсутствии у них двигательных нарушений.

H. Holthausen и соавт. (2012) при обширных ФКД I типа при отсутствии гемипареза у детей предлагают выполнять операцию, которая называется «все, кроме двигательной коры» («everything, but motor»), заключающуюся в диссекции всего полушария, за исключением моторной коры и ее связей. Это позволяет максимально «изолировать» диспластическую кору и избежать развития гемипареза. При неудаче данной операции и продолжении приступов выполняется уже «со спокойной душой» гемисферотомия – полная диссекция пораженного полушария [32].

При хирургии эпилепсии следует иметь в виду, что эпилептогенным субстратом может быть не вся дисплазия. Нередки случаи, когда часть диспластичной ткани не может быть резецирована без появления симптомов выпадения (например, пареза) и оставляется после операции; при этом эпилептические приступы исчезают (в этих случаях эпилептиформная активность на ЭЭГ, как правило, продолжает регистрироваться). Особенно это касается «трансмантийного признака» при ФКД IIb типа. Большинство авторов считают, что отсутствие резекции «трансмантийного хвоста дисплазии» существенно не ухудшает исходы хирургического лечения дисплазии.

Прогноз хирургического лечения в отношении эпилепсии у больных ФКД зависит от 3 факторов: он более оптимистичен при видимости дисплазии на МРТ, наличии фокальных (а не псевдогенерализованных) приступов и ограниченной локализации дисплазии в височной доле (Rowland и соавт., 2012). Однако, по мнению Nemb и соавт. (2010), объем резекции – основной фактор, влияющий на прогноз эпилепсии у больных ФКД после хирургического вмешательства.

В целом, по данным исследования Р. Krsek и соавт. (2009) [38], ремиссия после хирургического лечения ФКД у детей составляет 75 % при наблюдении в катамнезе не менее 2 лет. Предикторами рецидива приступов после операции являются: появление 1 и более приступов в ранний послеоперационный период, 2 непровоцируемых приступов в течение первых 6 мес после операции и наличие ипсилатеральной эпилептиформной активности на ЭЭГ (Jehi и соавт., 2010). Прогноз при фокальных кортикальных резекциях, выполненных на лобной и височной коре, лучше, чем в отношении «центральных» и «задних» резекций [45].

При ФКД I типа основная анатомическая структура пораженного участка коры в целом сохранена. Это приводит к тому, что в отличие от гемисферных патологических субстратов (порэнцефалические кисты, гемимегалэнцефалия, полушарная полимикрогирия, синдром Штурге–Вебера) при ФКД не происходит реорганизации двигательных и зрительных волокон в здоровом полушарии с двухсторонней ин-

нервацией [33]. Зоны мозга с наиболее «ярким» патологическим сигналом на МРТ, как правило, не функционируют. В отличие от двигательных и зрительных центров речевые центры могут подвергаться реорганизации при раннем дебюте эпилепсии с перемещением в здоровое полушарие. Также в литературе отсутствуют сообщения о том, что у детей с ФКД после хирургического вмешательства развивалась тотальная афазия.

В любом случае, хирургия эпилепсии, особенно при наличии ФКД, требует высочайшей квалификации всей команды, вовлеченной в процесс диагностики и самой операции, а также наличия высокотехнологичной диагностической базы, включая «сверхвысокоразрешающее» МРТ-исследование, применение различных методов инвазивной диагностики, трактографии, при необходимости – позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитоэнцефалографии и проч.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиханов А.А., Никаноров А.Ю., Мухин К.Ю., Айвазян С.О. Фокальная корковая дисплазия у больного с эпилептическими приступами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1998;(7): 45–7. [Alikhanov A.A., Nikanorov A.Yu., Mukhin K.Yu., Ayvazyan S.O. Focal cortical dysplasia in patient with epileptic seizures. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1998;(7):45–7. (In Russ.)].
2. Алиханов А.А., Петрухин А.С., Мухин К.Ю. и др. Магнитно-резонансная томография с высоким разрешением в оценке эпилептогенных поражений мозга. Русский журнал детской неврологии 2006;1(1):18–24. [Alikhanov A.A., Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu. et al. Magnetic resonance imaging with high resolution in the evaluation of epileptogenic brain lesions. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2006;1(1):18–24. (In Russ.)].
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бородин Р.А., Мухина Л.Н. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Депакином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепина (трилептал) при симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсии (отчет Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):4–15. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Borodin R.A., Mukhina L.N. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with Depakine chronosphere, drugs of carbamazepine group with extended release and oxcarbazepine in symptomatic and cryptogenic focal epilepsy (Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):4–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-4-15.
5. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения, 2014. 376 с. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Guidelines for doctors. Moscow: Sistemnye resheniya, 2014. 376 p. (In Russ.)].
6. Alexandre Jr.V., Capovilla G., Fattore C. et al. Characteristics of large population of patients with refractory epilepsy attending tertiary referral centers in Italy. Epilepsia 2010;51(5):921–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02512.x.
7. Barkovich A.J. Malformations of cortical development. In: Magnetic resonance in epilepsy. 2<sup>nd</sup> edition. Ed. by R.I. Kuzniecky, G.D. Jackson. Burlington: Elsevier Academic Press, 2005. Pp. 221–48.
8. 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.
9. Becker A.J., Urbach H., Scheffler B. et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: mutational analysis of the *TSC1* gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis. Ann Neurol 2002;52(1):29–37. DOI: 10.1002/ana.10251.
10. Berg A.T. Defining intractable epilepsy. Adv Neurol 2006;97:5–10.
11. Bertsche A., Neining M.P., Dahse A.J. et al. Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. Eur J Pediatr 2014;173(1): 87–92. DOI: 10.1007/s00431-013-2125-1.
12. Blümcke I. Developmental neurobiology, neuroanatomy and neuropathology of epilepsy. In: Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures. Ed. by S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. Oxford University Press, 2013. Pp. 39–50.
13. Blümcke I., Sarnat H.B., Coras R. Surgical neuropathology of focal epilepsies: textbook and atlas. Paris: John Libbey Eurotext, 2015. 158 p.
14. Blümcke I., Thom M., Aronica E. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE

- Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011;52(1):158–74. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
15. Blümcke I., Vinters H.V., Armstrong D. et al. Malformations of cortical development and epilepsy. *Epileptic Disord* 2009;11:181–93.
16. Bureau M., Genton P., Guerrini R., Roger J. Sleep EEG in cortical dysplasias. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 247–54.
17. Capovilla G., Verotti A. Lennox-Gastaut syndrome: prognostic limits and long term outcome. In: *Outcome of childhood epilepsies*. Ed. by W.F. Arts, A. Arzimanoglou, O.F. Brouwer et al. Paris: J.L. Eurotext, 2013. Pp. 121–32.
18. Cepeda C., Andre V.M., Hauptman J.S. et al. Enhanced GABAergic network and receptor function in pediatric cortical dysplasia type IIb compared with tuberous sclerosis complex. *Neurobiol Dis* 2012;45(1):310–21. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.08.015.
19. Cepeda C., Andre V.M., Levine M.S. et al. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: the dysmature cerebral development hypothesis. *Epilepsy Behav* 2006;9(2):219–35. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.05.012.
20. Crome L. Infantile cerebral gliosis with giant nerve cells. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(2):117–24.
21. Duchowny M. Clinical, functional and neurophysiologic assessment of dysplastic cortical networks: implications for cortical functioning and surgical management. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 9:19–27. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02291.x.
22. Dulac O., Pinard J.M., Plouin P. Infantile spasms associated with cortical dysplasia and tuberous sclerosis. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 217–25.
23. Eltze C.M., Chong W.K., Bhate S. et al. Taylor-type focal cortical dysplasia in infants: some MRI lesions almost disappear with maturation of myelination. *Epilepsia* 2005;46(12):1988–92. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00339.x.
24. Ferrer I., Pineda M., Tallada M. et al. Abnormal local-circuit neurons in epilepsy partialis continua associated with focal cortical dysplasia. *Acta Neuropathol* 1992;83(6):647–52.
25. Giovanardi Rossi P., Parmeggiani A., Santucci M. et al. Neuropsychological and psychiatric findings in cerebral cortex dysplasias. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 345–50.
26. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. 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):1094–120. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x.
27. Gobbi G., Pini A., Parmeggiani A. et al. Periodic spasms in cortical dysplasia. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 311–21.
28. Guerrini R., Dobyns W.B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13(7):710–26. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70040-7.
29. Guerrini R., Dravet Ch., Bureau M. et al. Diffuse and localized dysplasias of cerebral cortex: clinical presentation, outcome and proposal for a morphologic MRI classification based on a study of 90 patients. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 255–69.
30. Guerrini R., Parrini E. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5<sup>th</sup> edition with video. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 607–29.
31. Harvey A.S., Mandelstam S.A., Maixner W.J. et al. The surgically remediable syndrome of the epilepsy associated with bottom-of-sulcus dysplasia. *Neurology* 2015;84(20):2021–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001591.
32. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5<sup>th</sup> edition with video. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 455–505.
33. Holthausen H., Piper T., Kudernatsch M., Blümcke I. Outcome when malformations of cortical development (MCD) are the cause. In: *Outcome of childhood epilepsies*. Ed. by W.F. Arts, A. Arzimanoglou, O.F. Brouwer et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2013. Pp. 203–15.
34. Holthausen H., Piper T., Winkler P. et al. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. *Childs Nerv Syst* 2014;30(12):2015–26. DOI: 10.1007/s00381-014-2549-6.
35. Holthausen H., Strobl K. Modes of reorganization of sensorimotor system in children with infantile hemiplegia and after hemispherectomy. *Adv Neurol* 1994;81:201–20.
36. Janota I. Cortical dysplasia in surgical specimens. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 53–5.
37. Krsek P., Jahodova A., Maton B. et al. Low-grade focal cortical dysplasia is associated with prenatal and perinatal brain injury. *Epilepsia* 2010;51(12):2440–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02730.x.
38. Krsek P., Pieper T., Karlmeier A. et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009;50(1):125–37. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01682.x.
39. Kudr M., Krsek P., Marusic P. et al. SISCO and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: correlations with intracranial EEG, histology and seizure outcome. *Epileptic Disord* 2013;15(1):3–13.
40. Kuzniecky R. Focal cortical dysplasia and related variants. In: *The causes of epilepsy. Common and uncommon causes in adults and children*. Ed. by S. Shorvon, F. Andermann, R. Guerrini. N.Y.: Cambridge Medicine, 2011. Pp. 293–7.
41. Kuzniecky R., Berkovic S., Andermann F. et al. Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988;23(4):317–25.
42. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
43. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503.
44. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
45. Lerner J.T., Salamon N., Hauptman J.S. et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009;50(6):1310–35. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01998.x.
46. Leventer R.J., Jansen F.E., Mandelstam S.A. et al. Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia* 2014;55(3):e22–6. DOI: 10.1111/epi.12533.
47. 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.
48. Meencke H.J., Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984;25(1):8–21.
49. Najm I.M., Tilelli C.Q., Oghlakistan R. Pathophysiological mechanisms of focal cortical dysplasia: a critical review of human tissue studies and animal models. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 2:21–32.
50. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(7):453–8.



51. Nobili L., Cardinale F., Magliola U. et al. Taylor's focal cortical dysplasia increases the risk of sleep-related epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(12):2599–604. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02169.x.
52. Palmieri A., Gambardella A., Andermann F. et al. The human dysplastic cortex is intrinsically epileptogenic. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 43–52.
53. Palmieri A., Najm I., Avanzini G. et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62 (6 Suppl 3):2–8.
54. Sarnat H.B. Immunocytochemical markers of neuronal maturation in human diagnostic neuropathology. *Cell Tissue Res* 2015;359(1):279–94. DOI: 10.1007/s00441-014-1988-4.
55. Sarnat H.B., Blümcke I. Malformations of cortical development. In: *Surgical neuropathology of focal epilepsies: textbook and atlas*. Ed. by I. Blümcke, H.B. Sarnat, R. Coras. Paris: John Libbey Eurotext, 2015. Pp. 18–53.
56. Stiles J., Jernigan T.L. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev* 2010;20(4):327–48. DOI: 10.1007/s11065-010-9148-4.
57. Tassi L., Garbelli R., Colombo N. et al. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord* 2010;12(3):181–91. DOI: 10.1684/epd.2010.0327.
58. Taylor D.C., Falconer M.A., Bruton C.J., Corsellis J.A. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34(4):369–87.
59. Walker M.C., Shorvon S.D. Treatment of status epilepticus and serial seizures. In: *The treatment of epilepsy*. Ed. by S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. Oxford, 1996. Pp. 269–85.
60. Wang Z.I., Alexopoulos A.V., Jones S.E. et al. The pathology of magnetic-resonance-imaging-negative epilepsy. *Mod Pathol* 2013;26(8):1051–8. DOI: 10.1038/modpathol.2013.52.
61. Watanabe K., Negoro T., Aso K. et al. Childhood-onset epilepsy due to focal cortical dysplasia. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 227–34.