

УДК 616.8-053.2-07:616.853

СИГАТУЛЛИНА М.И.¹, ШАМАНСУРОВ Ш.Ш.¹, МИРСАИДОВА Н.А.¹, РЕЛОВА Х.Л.²¹Ташкентский институт усовершенствования врачей, Узбекистан²University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОКАЛЬНЫХ КОРТИКАЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. Работа посвящена изучению основных клинических особенностей у детей с фокальными кортикальными дисплазиями (ФКД), а также оценке эффективности нейрохирургического лечения. Был проведен анализ клинических особенностей 30 пациентов с диагнозом ФКД головного мозга в возрасте от 2 месяцев до 16 лет, а также оценка эффективности пре- и послеоперационного обследования пациентов, получивших нейрохирургическое лечение. У всех пациентов с ФКД отмечалось развитие рефрактерных эпилептических приступов, 22 пациента (73 %) были прооперированы. Данные нейровизуализации у 70 % пациентов с ФКД полностью соответствовали данным длительного видео-ЭЭГ-мониторинга и клинической семиологии приступов, что является хорошим прогностическим критерием для проведения целенаправленной антиэпилептической терапии и оперативного лечения в случае рефрактерности приступов.

Ключевые слова: фокальная кортикальная дисплазия, эпилепсия, хирургическое лечение эпилепсии, дети.

Термин «фокальная кортикальная дисплазия» (ФКД) впервые был применен для описания гистологических изменений, обнаруженных в резецированных участках мозговой ткани у прооперированных по поводу фармакорезистентной эпилепсии пациентов [9].

Среди всех врожденных мальформаций кортикального развития головного мозга в настоящее время в эпилептологии уделяется особое внимание именно фокальным кортикальным дисплазиям (ФКД). Не только из-за того, что ФКД встречаются чаще других и являются наиболее рефрактерными к антиэпилептической (АЭП) терапии, но и потому, что нейрохирургическое лечение в современных условиях может быть весьма эффективным [11, 13, 15].

По статистике около 15 % пациентов с фокальными, резистентными к терапии приступами очень хорошо поддаются нейрохирургическому вмешательству [11]. Также около 76 % пациентов с ФКД страдают фармакорезистентными приступами [8, 9].

Некоторые исследования показывают, что у пациентов с ФКД отмечается более неблагоприятный исход нейрохирургического лечения, чем у пациентов с опухолями ЦНС или склерозом гиппокампа (Palmini et al., 1991; Kuzniecky et al., 2003; Sisodiya, 2000).

Данный факт может быть объяснен несколькими причинами. Во-первых, очень частая височная локали-

зация ФКД, плохая морфологическая дифференциация зоны поражения и высокая эпилептогенность даже минимальной резидуальной ткани. Недавние ретроспективные исследования показывают более успешные результаты нейрохирургического вмешательства при ФКД (Chassoux et al., 2000; Tassi et al., 2012; Kral et al., 2003), особенно у пациентов с вовлечением не более одной доли головного мозга, ранней прехирургической оценкой и ранним нейрохирургическим вмешательством. Иногда ФКД с менее выраженными гистологическими изменениями очень трудно поддаются диагностике при проведении магнитно-резонансной томографии, поэтому все чаще применяются современные функциональные нейровизуализационные методы исследования, такие как трактография, спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), субтракционная ПЭТ совместно с томографией (СПЭКТ) и т.д.

Адрес для переписки с авторами:

Сигатуллина М.И.
100007, Узбекистан, г. Ташкент, Паркентская, 51
Ташкентский институт усовершенствования врачей
Dr.mary@list.ru, Shamansurov@mail.ru

© Сигатуллина М.И., Шамансуров Ш.Ш.,
Мирсаидова Н.А., Релова Х.Л., 2014

© «Международный неврологический журнал», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

Нейровизуализация является самым главным компонентом в клинической диагностике ФКД. Согласно проведенным исследованиям, к основным нейровизуализационным характеристикам при фокальных дисплазиях относятся увеличение толщины коры, смазанность границы дифференциации между белым и серым веществом, повышение сигнала в T2-режиме, радиально расположенная линейная или коническая трансмантальная полоса и локальная атрофия коры головного мозга [4].

Согласно гистологической структуре, наиболее частые свойства ФКД сводятся к дезорганизации архитектуры коры головного мозга (дисламинация) — 92 % случаев, увеличение размеров нейронов (цитомегалия) — 62 %, присутствие диспластичных нейронов и баллонных клеток — 37 %, отмечаются и некоторые другие, более редкие морфологические критерии.

Существует несколько видов классификации ФКД. Первая, по Palmi, базируется на вышеописанных гистологических свойствах. При ФКД I типа наблюдаются нарушения типа дисламинации или архитектуры нейронов (тип Ia) или наличие цитомегалии (тип Ib, нарушение citoархитектоники нейронов). При ФКД II типа в дополнение к первой классификации (классификация по Тэйлору) выделяют дисморфичные нейроны (тип IIa) и баллонные клетки (тип IIb). ФКД I типа (нетэйлоровский тип), как правило, менее эпилептогенные, чаще всего локализуются в височных отделах, имеют более диффузную распространенность и худший нейрохирургический исход. ФКД II типа чаще локализуются в экстратемпоральной области — лобной доле и, как правило, лучше поддаются нейрохирургическому лечению. Самый характерный признак ФКД на электроэнцефалограмме — это присутствие фокальных, ритмичных эпилептиформных разрядов, которые соответствуют локализации ФКД при проведении нейровизуализационных методов обследования [9, 14, 15].

Согласно последней пересмотренной классификации ФКД 2012 года от ILAE [9], к основным двум типам ФКД также добавили еще и третий тип.

ФКД I типа (изолированная) — с аномальной радиальной кортикальной ламинацией (ФКД тип Ia).

ФКД с аномальной тангентальной ламинацией (тип Ib).

ФКД с аномальной радиальной и тангентальной кортикальной ламинацией (тип Ic).

ФКД II типа (изолированная) с дисморфичными нейронами (тип IIa).

ФКД с дисморфичными нейронами и баллонными клетками (тип IIb).

ФКД III типа (ассоциированная с дополнительными структурными нарушениями).

Нарушения кортикальной ламинации в сочетании со склерозом гиппокампа (тип IIIa).

Нарушения кортикальной ламинации в сочетании с глиальной или нейроглиальной опухолью (тип IIIb).

Нарушения кортикальной ламинации с сосудистыми мальформациями (тип IIIc).

Нарушения кортикальной ламинации в сочетании с приобретенными структурными нарушениями, такими как травма, ишемия, энцефалит (тип IIId).

Несмотря на большое количество исследований, проводимых в области ФКД, до сих пор остаются малоизученными основные клинические проявления данной патологии у детей в связи с более высоким процентом нейропластичности и неспособности к четкой локализации неврологической симптоматики.

Целью нашего исследования является изучение основных клинических, нейрорадиологических и нейрофункциональных особенностей и связи между ними у детей с ФКД, а также оценка эффективности нейрохирургического лечения.

Материалы и методы

Были проведены анализ клинических особенностей 30 пациентов с диагнозом ФКД головного мозга в возрасте от 2 месяцев до 16 лет, а также оценка эффективности пре- и послеоперационного обследования пациентов, получивших нейрохирургическое лечение, с последующим их наблюдением в течение минимум 12 месяцев после операции и оценкой послеоперационного исхода по специальной шкале Engel. Исследование проведено на базе Ташкентского института усовершенствования врачей и госпиталя Сантьяго-де-Компостела, Испания.

При постановке диагноза была использована последняя пересмотренная международная классификация ФКД 2012 года от группы соавторов под эгидой ILAE, учитывающая основные нейрорадиологические, клинические и патоморфологические критерии ФКД.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование с применением нейропсихологических тестов (тест Винеланда и адаптированный для детей тест Векслера — WISC IV), продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга, при необходимости с применением субдуральных кортикальных электродов, позволяющих четко определить степень функциональной активности эпилептогенного очага и семиологию приступов при симптоматической эпилепсии; нейровизуализационных методов исследования (МРТ, ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография), СПЭКТ (субтракционная ПЭТ совместно с томографией головного мозга)), позволяющих выяснить характер и выраженность фокальных структурных изменений головного мозга и четко определить локализацию эпилептогенного очага с последующим его нейрохирургическим лечением.

У пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями (ФКД) диагноз был подтвержден при помощи МРТ-исследования (на аппарате GE Signa Excite 1.5 T),

специального протокола для эпилепсии, ПЭТ, СПЭКТ, у прооперированных пациентов — гистологическим исследованием резецированных участков коры головного мозга.

Результаты и обсуждение

При анализе анамнестических данных у пациентов с ФКД было выявлено, что у 16 % был отягощен семейный анамнез по эпилепсии; у 24 % имели место различные перинатальные факторы; фебрильные судороги отмечались у 7 % пациентов; предшествующие травматические и инфекционные заболевания — в 4 % случаев.

Среди всех пациентов с ФКД процентное распределение согласно локализации структурного очага было следующим: у 43 % пациентов отмечалась лобная локализация; у 9 % — в височной области; у 7 % — в теменной области; у 4 % — в затылочной, и самый большой процент приходился на смешанные формы ФКД — 36 % случаев.

В структуре эпилептических приступов у пациентов с ФКД наблюдались: фокальные клонические приступы — 20 %; комплексные парциальные приступы — 35 %; простые парциальные приступы — 10 %; генерализованные тонико-клонические приступы — 20 %; статусное течение судорог — 15 % пациентов.

У 75 % пациентов до нейрохирургического лечения наблюдались ежедневные эпилептические приступы. При проведении видео-ЭЭГ-исследования у большинства пациентов в межприступный период была зарегистрирована нерегулярная медленноволновая активность над областью дисплазии — 44 % случаев; продолженная медленноволновая активность — в 25 % случаев; и в момент приступа — регионарная эпилептиформная активность — 20 %; и только в 11 % случаев — неспецифические изменения. Чаще всего у пациентов с ФКД и рефрактерными эпилептическими приступами была зарегистрирована локальная ритмическая эпилептиформная активность, а также периодическая активность «высокочастотные осцилляции» (high frequency oscillations) над областью ФКД, что соответствовало нейровизуализационным данным (рис. 2).

У пациентов с ФКД к основным клиническим особенностям, согласно нашему исследованию, можно отнести: ранний дебют эпилепсии, как правило до 3–5 лет; средняя степень задержки психомоторного развития или коэффициент по тесту Векслера ниже 70 баллов; чаще фокальный характер эпилептических приступов и резистентность к проводимой антиэпилептической терапии.

Всего нейрохирургическое лечение получили 22 пациента (73 %) с проведением преоперационной и послеоперационной оценки с использованием длительного видео-ЭЭГ-мониторинга и в отдельных случаях ПЭТ и СПЭКТ — современных нейровизуализационных методов исследования на базе эпилептологического отделения в Испании.

Средний возраст всех пациентов во время первой госпитализации был 6,6 года; средний возраст дебюта первого эпилептического приступа — 2,2 года; средний период между возникновением первого эпилептического приступа и проведением оперативного вмешательства был 6,15 года.

Согласно полученным данным, средний период от дебюта эпилепсии до проведения нейрохирургического лечения был достаточно длительным — около 6 лет, что может приводить к значительному снижению когнитивных функций у детей с рефрактерными эпилептическими приступами. У пациентов с периодом ожидания менее 6 лет уровень когнитивных функций при проведении преоперационных психологических тестов был значительно выше, чем у пациентов с более длительным периодом ожидания оперативного вмешательства. Очень важно отметить, что у пациентов с раз-

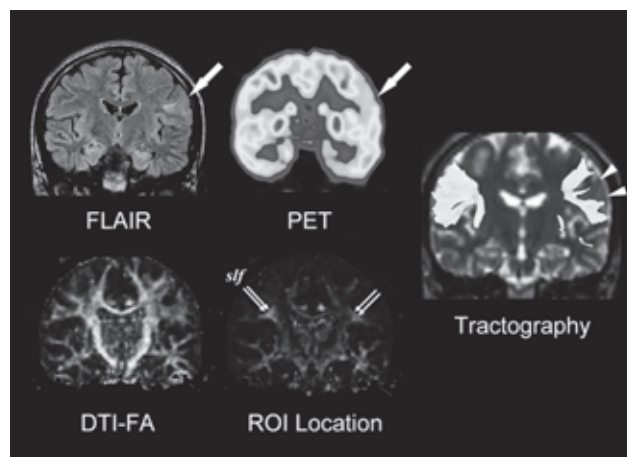


Рисунок 1. Нейровизуализационные методы у пациента с левосторонней лобной ФКД. На ПЭТ отмечается локальное снижение метаболизма глюкозы в области дисплазии, при проведении трактографии отмечается нарушение структуры проводящих путей

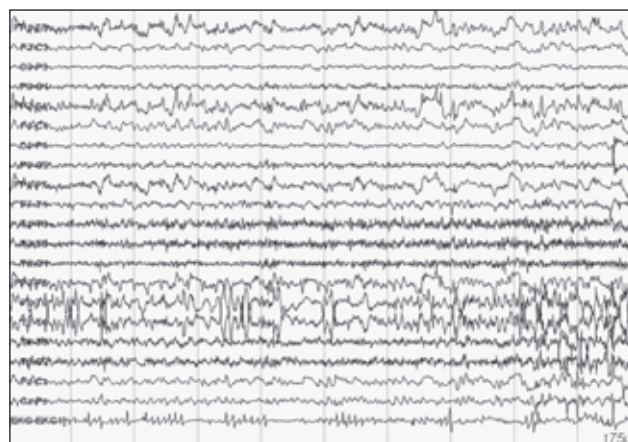


Рисунок 2. На ЭЭГ-записи пациента с ФКД в правой лобно-височной области регистрируется фокальная эпилептиформная активность в виде вспышки «высокочастотных осцилляций» (high frequency oscillations)

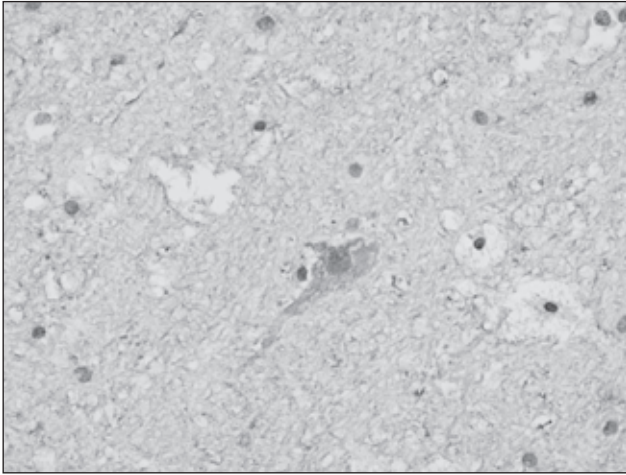


Рисунок 3. Гистологический анализ резецированного патологического участка ФКД после нейрохирургического вмешательства. Отмечается наличие микродисгенезии (наличие пирамидных нейронов в субкортикальном белом веществе)

ными гистологическими типами ФКД также отмечался разный уровень когнитивных функций. Так, у пациентов с ФКД II типа уровень интеллекта по Векслеру был выше 70 баллов. Дети с ФКД I типа имели большую склонность к более низкому уровню интеллекта по Векслеру — менее 50 баллов. У 76 % пациентов диагноз ФКД был подтвержден при первой госпитализации при помощи 1.5 Тесла МРТ-исследования и видео-ЭЭГ-мониторинга. У 58 % пациентов на МРТ были обнаружены характерные изменения в виде нечеткости границы между серым и белым веществом в области кортикальной дисплазии. У 24 % пациентов с отсутствием видимых изменений или неспецифическими данными на МРТ были проведены дополнительные исследования в виде ПЭТ и СПЭКТ-нейровизуализации, которые оказались решающими и необходимыми методами в диагностике ФКД и проведении адекватной преоперационной оценки (рис. 1).

Среди всех случаев ФКД у детей было проведено 8 темпоральных, 10 экстратемпоральных резекций, а также 4 случая множественной субпиальной транссекции как дополнительной меры с целью предупреждения генерализации очага эпилептической активности. Во всех случаях был произведен гистологический анализ резецированных участков мозга, согласно нейropатологическому анализу, был подтвержден диагноз кортикальной дисплазии (рис. 3).

У 70 % пациентов отмечался благоприятный исход операции со значительным снижением частоты приступов (более чем на 50 %) уже в течение первого года после нейрохирургического вмешательства (согласно классификации Engel — 1a) и исчезновение приступов в течение первых 2 лет послеоперационного наблюдения. У 4 % пациентов сохранялись приступы судорог до 2 раз в год, у 15 % пациентов отмечалось сокращение частоты приступов более чем на 75 %, и у 8 % пациен-

тов не отмечалось улучшения. Всего наблюдалось 6 % послеоперационных осложнений с перманентным неврологическим дефицитом. У пациентов с проведенной мультилобарной резекцией наблюдалось больше всего послеоперационных осложнений, чаще всего в виде контралатерального гемипареза.

Выводы

1. У всех пациентов с ФКД отмечалось развитие рефрактерных эпилептических приступов. Таким образом, ФКД является одной из самых эпилептогенных форм среди всех дисплазий головного мозга.

2. Данные ПЭТ и СПЭКТ у 70 % пациентов с ФКД полностью соответствовали данным длительного видео-ЭЭГ-мониторинга и клинической семиологии приступов, что является хорошим прогностическим критерием для проведения целенаправленной АЭП-терапии и оперативного лечения в случае рефрактерности приступов.

3. Наилучший исход оперативного лечения наблюдался у пациентов со своевременно проведенной прехирургической оценкой и ранним нейрохирургическим вмешательством, при наличии ранее достоверно подтвержденного диагноза ФКД при проведении МРТ и продолженного видео-ЭЭГ-исследования.

Список литературы

1. Ватолин К.В., Милованова О.А., Пыков М.И., Чернышева Н.В. Клинический случай фокальной корковой дисплазии в младенчестве // *Клиническая неврология*. — 2011. — № 2. — С. 43-45.
2. Евтушенко С.К., Омельяненко А.А. Клиническая электроэнцефалография у детей. — Донецк: Донецчина, 2005. — 850 с.
3. Милованова О.А., Мосин И.М., Калинина Л.В., Ватолин К.В., Пыков М.И., Яркина О.С. Шизэнцефалия (обзор литературы и клинические наблюдения) // *Неврологический журнал*. — 2012. — Т. 16, № 3. — С. 18-23.
4. Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей / Под ред. проф. А.С. Петрухина. — М.: Медицина, 2000.
5. Barkovich J.A., Guerrini R, Kuzniecky R.I., Jackson J.D., Dobyns W.D. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012 // *Brain*. — 2012. — 1. — 22.
6. Alkuraya F.S., Cai X., Emery C., Mochida G.H., Al-Dosari M.S., Felie J.M. et al. Human mutations in NDE1 cause extreme microcephaly with lissencephaly // *Am. J. Hum. Genet.* — 2011. — 88. — 536-47.
7. Bakircioglu M., Carvalho O.P., Khurshid M., Cox J.J., Tuysuz B., Barak T. et al. The essential role of centrosomal NDE1 in human cerebral cortex neurogenesis // *Am. J. Hum. Genet.* — 2011. — 88. — 523-35.
8. Barak T., Kwan K.Y., Louvi A., Demirbilek V., Saygi S., Tuysuz B. et al. Recessive LAMC3 mutations cause malformations of occipital cortical development // *Nat. Genet.* — 2011. — 43. — 590-4.
9. Bast T., Ramantani G., Seitz A., Rating D. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults // *Acta Neurol. Scand.* — 2006. — 113. — 72-81.

10. Blumcke I., Thom M., Aronica E., Armstrong D., Vinters H.V., Palmini A. 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. — 158-74.

11. Han C.-W., Min B.-W., Kim Y., Jeong E.-H., Park C.-S., Woo Y.-J. et al. Immunohistochemical analysis of developmental neural antigen expression in the balloon cells of focal cortical dysplasia // *J. Clin. Neurosci.* — 2011. — 18. — 114-8.

12. Hildebrandt M., Pieper T., Winkler P. et al. Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies // *Acta Neuropathol. (Berl.)*. — 2005. — 110. — 1-11.

13. Tassi L., Garbelli R., Colombo N., Bramero M., Lo Russo G., Deleo F., Milesi G., Spreafico R. Type I focal cortical dysplasia:

surgical outcome is related to histopathology // *Epileptic. Disord.* — 2010. — 12. — 181-191.

14. Kahane P., Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: lessons from depth EEG recordings // *Epilepsia*. — 2010. — 51 (suppl. 1). — 59-62.

15. Fauser S., Schulze-Bonhage A., Honegger J. et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology // *Brain*. — 2004. — 27. — 2406-2418.

16. Spreafico R., Blumcke I. Focal cortical dysplasias: clinical implication of neuropathological classification systems // *Acta Neuropathol.* — 2010. — 120. — 359-367.

Получено 01.06.13 □

Сігатуліна М.І.¹, Шамансуров Ш.Ш.¹,
Мірсаїдова Н.А.¹, Релова Х.Л.²

¹Ташкентський інститут удосконалення лікарів,
Узбекистан

²University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОКАЛЬНИХ КОРТИКАЛЬНИХ ДИСПЛАЗІЙ У ДІТЕЙ

Резюме. Робота присвячена вивченню основних клінічних особливостей у дітей із фокальними кортикальними дисплазіями (ФКД), а також оцінці ефективності нейрохірургічного лікування. Був проведений аналіз клінічних особливостей 30 пацієнтів із діагнозом ФКД головного мозку у віці від 2 місяців до 16 років, а також оцінка ефективності пре- та післяопераційного обстеження пацієнтів, які отримали нейрохірургічне лікування. У всіх пацієнтів із ФКД відзначали розвиток рефрактерних епілептичних нападів, 22 пацієнти (73 %) були прооперовані. Дані нейровізуалізації в 70 % пацієнтів із ФКД повністю відповідали даним тривалого відео-ЕЕГ-моніторингу та клінічній семіології нападів, що є гарним прогностичним критерієм для проведення цілеспрямованої антиепілептичної терапії та оперативного лікування у випадку рефрактерності нападів.

Ключові слова: фокальна кортикальна дисплазія, епілепсія, хірургічне лікування епілепсії, діти.

Sigatullina M.I.¹, Shamansurov Sh.Sh.¹,
Mirsaidova N.A.¹, Relova Kh.L.²

¹Tashkent Medical Refresher Institute,
Uzbekistan

²University Hospital of Santiago de Compostela, Spain

CLINICAL FEATURES OF FOCAL CORTICAL DYSPLASIAS IN CHILDREN

Summary. The article deals with the studying the basic clinical features in children with focal cortical dysplasia (FCD), and an assessment of neurosurgical treatment efficiency. The clinical features of 30 patients aged from 2 months to 16 years with the diagnosis of brain FCD were analyzed, as well as an efficiency of pre- and postoperative observation of the patients after neurosurgical treatment was estimated. All patients with FCD were found to have refractory epileptic seizures, 22 patients (73 %) were operated. Neuroimaging data in 70 % patients with FCD completely corresponded to data of long video-EEG-monitoring and a clinical semiology of seizures that is good predictive criteria for carrying out purposeful antiepileptic therapy and operative treatment in a case of refractory seizures.

Key words: focal cortical dysplasia, epilepsy, surgical treatment of epilepsy, children.