

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Агрба Сария Бадриевна

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ С ФОКАЛЬНЫМИ  
КОРТИКАЛЬНЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ

3.1.10. Нейрохирургия

1.5.5. Физиология человека и животных  
(медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук, профессор Меликян Арменак Григорьевич  
кандидат медицинских наук Козлова Антонина Борисовна

Москва – 2024

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1 Нормальный кортикогенез и причины формирования ФКД.....	10
1.2 Классификации ФКД .....	13
1.3 Эпидемиология .....	14
1.4 Предоперационное обследование.....	14
1.5 МР-негативные формы ФКД.....	24
1.6 Хирургическое лечение и его результаты .....	26
1.7 Резюме .....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	28
2.1 Характеристика материала.....	28
2.2 Предоперационное обследование.....	33
2.3 Виды хирургических вмешательств.....	35
2.4 Методы анализа исходов хирургического лечения .....	42
2.4.1 Методы анализа диагностической ценности контрольной интраоперационной ЭКоГ и скальповой ЭЭГ в определении радикальности резекции epileptogenic zone .....	42
2.4.2 Методы оценки эффективности хирургического лечения.....	44
2.4.3 Методы оценки безопасности хирургического лечения .....	45
2.4.4 Статистический анализ данных .....	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ФКД.....	47
3.1 Результаты предоперационного обследования .....	47
3.2 Результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД I типа .....	60
3.3 Результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД II типа .....	63
3.4 Результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД III типа.....	66
3.5 Результаты хирургического лечения ФКД центральных извилин и вблизи речевых зон неокортекса .....	66
3.5.1 ФКД центральных извилин .....	67

3.5.2 ФКД вблизи речевых зон.....	69
3.6 Результаты когнитивного и психо-адаптивного развития у детей с ФКД после хирургического лечения эпилепсии .....	70
3.7 Осложнения хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД .....	72
ГЛАВА 4 ОБЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. ....	74
4.1 Исходы хирургического лечения приступов.....	74
4.2 Информативность интраоперационного нейромониторинга в хирургическом лечении эпилепсии у детей с ФКД .....	76
4.2.1 Диагностическая значимость контрольной ЭКоГ и ЭЭГ.....	76
4.2.2 Информативность ССВП и прямой кортико-субкортикальной стимуляции	80
4.3 Прогностические факторы и предикторы наступления стойкой ремиссии и причины возобновления приступов после операций .....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	84
ВЫВОДЫ .....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102
Приложение А Классификация исходов хирургического лечения эпилепсии по J. Engel (1993) .....	121
Приложение Б Сведения о пациентах с ФКД I типа с МР-неочевидными признаками дисплазии.....	122
Приложение В Сведения о пациентах с ФКД в центральных извилинах.....	124
Приложение Г Взаимосвязь различных факторов с исходами хирургического лечения.....	126

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) формируются внутриутробно в ходе нейрогенеза из-за нарушений пролиферации и миграции части нейробластов, а также последующей организации нейронов в кортикальной пластинке; в последнем случае иногда и в раннем постнатальном периоде [135]. Эпилептогенез в зонах с ФКД обусловлен неполным формированием GABA<sub>A</sub>- рецепторов у таких нейронов и незрелостью нейрональных сетей, в которые они интегрированы [94, 134]. Клинически это проявляется структурной эпилепсией, которая, как правило, плохо или же вовсе не поддается лечению противоэпилептическими препаратами (ПЭП), а течение заболевания нередко характеризуется задержкой в общем и когнитивном развитии. Участки с аномальным строением коры могут занимать от одной до нескольких смежных извилин, но порой и более обширный регион, вплоть до нескольких долей мозга. У детей ФКД – наиболее частая причина эпилепсии в сериях с ее хирургическим лечением, которое состоит обычно в иссечении или изоляции мозговых тканей в пределах эпилептогенной зоны (ЭЗ) [29, 142, 165].

Эпилепсия, обусловленная ФКД, несмотря на множество публикаций, посвященных ее изучению, имеет невысокую эффективность лечения. Основным видом лечения остается хирургическая резекция или дисконнекция эпилептогенной зоны. По литературным сведениям, доля пациентов, у которых благодаря операции возможны прекращение приступов и стойкая ремиссия, составляет 21-67% [8, 75, 86, 87, 88, 96, 103, 124, 132, 139, 163], варьируя в зависимости от радикальности резекции (изоляции) ЭЗ, а это в свою очередь тесно связано и с гистологическим строением мальформаций, и с возможностями убедительного представления о топографии и границах ЭЗ, не говоря об ограничениях, если эпилептогенная кора тесно соседствует или включает высоко функциональные отделы мозга (речевая, моторная, зрительная кора).

Уточнение комплекса приемов и методов исследования, которые необходимы для оценки границ и распространенности ЭЗ, и принципы выбора адекватного вида и объема операции являются поэтому актуальными задачами у пациентов с ФКД и фармакорезистентной эпилепсией.

Степень разработанности темы

Поиск факторов и методов, повышающих эффективность определения локализации эпилептогенной зоны и оценки радикальности ее резекции, является актуальным.

Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с фокальными кортикальными дисплазиями и поиск критериев для дифференцированного подхода к выбору вида и объема хирургического вмешательства.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать особенности клинико-энцефалографической и нейровизуализационной картины эпилепсии у пациентов с ФКД I типа.
2. Охарактеризовать особенности клинико-энцефалографической и нейровизуализационной картины эпилепсии у пациентов с ФКД II типа.
3. Сравнить распространенность эпилептогенной зоны у пациентов с I и II типом ФКД.
4. Сравнить результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД в зависимости от их гистологического типа и определить основные причины возобновления приступов.
5. Оценить диагностическую значимость интраоперационной контрольной ЭЖоГ в отношении радикальности резекции эпилептогенной зоны у детей с ФКД.
6. Оценить диагностическую значимость интраоперационной контрольной ЭЭГ в отношении радикальности резекции эпилептогенной зоны у детей с ФКД.

7. Выявить прогностические факторы наступления стойкой ремиссии приступов после хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с ФКД.

8. Оценить безопасность хирургической резекции ФКД II типа центральных извилин.

9. Провести анализ динамики в когнитивной сфере и поведении у детей с ФКД после хирургического лечения эпилепсии.

#### Научная новизна

На большом клиническом материале, накопленном в одном учреждении, продемонстрированы клинические, нейровизуализационные и электроэнцефалографические особенности эпилепсии у детей с фокальными кортикальными дисплазиями, а также результаты их хирургического лечения, в зависимости от гистологического типа мальформаций, в том числе в функционально значимых зонах коры мозга.

Выделены прогностические факторы наступления стойкой ремиссии приступов после хирургического лечения эпилепсии у данной категории пациентов. Проведен анализ информативности интраоперационной контрольной ЭКоГ и скальповой ЭЭГ в оценке радикальности резекции эпилептогенной зоны у детей с фокальными кортикальными дисплазиями.

Путем длительного наблюдения подтверждена социальная адаптация пациентов в отдаленной перспективе, которая возможна благодаря успешному хирургическому лечению и отмене противоэпилептических препаратов.

#### Практическая значимость

Результаты исследования позволяют прогнозировать исход хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД и могут использоваться при отборе пациентов на операцию и выборе ее вида.

Сформулированы рекомендации по использованию данных интраоперационного мониторинга (ЭКоГ и скальповой ЭЭГ) в интраоперационной оценке радикальности резекции эпилептогенной зоны у пациентов с ФКД.

Установлены наиболее частые причины неудачи хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД. Сформулированы рекомендации по их предотвращению.

#### Методология исследования

Выполнен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения пациентов с ФКД и структурной фармакорезистентной эпилепсией, которые лечились в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в период с 2006 по 2022 г. В процессе исследования анализировались демографические данные пациентов, гистологический тип мальформации, результаты МРТ, скальповой ЭЭГ и других методов исследований до и после хирургического лечения, данные интраоперационного нейромониторинга, объем и способы оперативного лечения, неврологические исходы после операций, осложнения операций, результаты хирургического лечения приступов, и динамика когнитивного развития у детей после хирургического лечения. Использовались методы статистического анализа данных. Результаты представлены в виде таблиц и графиков.

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность эпилептогенной зоны и, вследствие этого, тип и объем хирургического вмешательства тесно связаны с гистологическим типом ФКД: дисплазии I типа обычно не имеют четких границ на МРТ и локализованных проявлений в ЭЭГ; эпилептогенной у таких пациентов чаще бывают обширные территории коры мозга и для достижения результата требуются сравнительно массивные резекции или дисконнекции.

2. ФКД II типа имеют более регулярные границы и этим мальформациям чаще соответствует четкий фокус эпилептической активности, что в совокупности

становится предпосылками для небольшой и в то же время эффективной кортэктомии.

3. При определении полноценности удаления epileptogenic zone данные интраоперационной скальповой ЭЭГ у детей с ФКД более достоверны, нежели данные контрольной ЭКОГ со смежной коры после резекции.

4. Радикальное иссечение/дисконнекция мальформаций в пределах их анатомических границ (по данным послеоперационной МРТ) - надежный предиктор стойкой ремиссии приступов после операции.

5. В случаях с ФКД II типа, расположенных в центральных извилинах, их радикальная резекция сравнительно безопасна в отношении неврологического дефицита.

6. Стойкая ремиссия приступов и отмена ПЭП дают детям возможность после хирургического лечения развиваться когнитивно и адаптироваться в социуме.

#### Достоверность результатов исследования

Теоретические положения основаны на известных фактах и согласуются с современными представлениями и опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. В работе приведены сравнения результатов исследования с литературными данными, а также использованы современные методы сбора и статистической обработки исходной информации.

#### Внедрение в практику

Результаты и рекомендации исследования внедрены в практическую работу 2 нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

#### Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в сборе материала, анализе и научном обосновании полученных результатов. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования, а именно на дооперационном этапе планирования



хирургического вмешательства, в качестве ассистента при нейрохирургических вмешательствах, а также в публикациях результатов исследования. Автор диссертации, сформулировал основные гипотезы в представленной работе, подготовил и проанализировал данные, спланировал дизайн исследования, провел статистический анализ собранного материала, сформулировал выводы и практические рекомендации.

#### Апробация работы

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на: Третьем конгрессе по функциональной и стереотаксической нейрохирургии (Москва, 15-17 марта 2023); Первом интернациональном конгрессе по хирургии эпилепсии (1<sup>st</sup> International Epilepsy Surgery Society Congress, Дубай, 19-21 января 2024); расширенном заседании проблемной комиссии «Детская нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 06.02.2024 (протокол № 2/24).

#### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 работ, из них 3 статьи – в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, 4 – в виде тезисов в материалах конгресса.

#### Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Диссертация изложена на 127 страницах, содержит 37 рисунков и 12 таблиц. Указатель литературы содержит 166 источников, из них 11 отечественных и 155 зарубежных.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Нормальный кортикогенез и причины формирования ФКД

Фокальные кортикальные дисплазии образуются в результате нарушений процессов нейрогенеза, дифференцировки и запрограммированной гибели клеток, а также миграции нейронов на этапе формирования и организации коры головного мозга.

Большая часть неокортекса представляет собой 6-ти слойную кору, включающую пирамидные и вставочные (ингибиторные ГАМК-ергические) нейроны, организованные в вертикальные колонны. Неокортекс организуется после завершения пролиферации клетки-предшественницы и волнообразной миграции нейробластов по отросткам радиальных глиальных клеток из субвентрикулярной герминативной зоны к поверхности формирующегося кортикального слоя [16, 101, 114, 118, 126, 128].

Каждая клетка-предшественница делится дважды, обеспечивая экспоненциальный рост числа нейробластов. По завершении 33-х митотических циклов образуется окончательный пул нейробластов. Последний «асимметричный» митоз клетки-предшественницы на две неравные по размеру дочерние клетки, занимает от нескольких дней до 2-х недель у разных видов млекопитающих. В аллокортексе парагиппокампальной извилины сохраняются стволовые клетки, способные к дифференцировке на протяжении всей жизни человека [54, 109].

Начало первой волны миграции нейробластов к поверхности коры соответствует 7-8 неделе гестации. Миграция завершается окончательно к 20 неделе гестации [136]. Формирование эпендимы знаменует собой окончание всех пролиферативных процессов в субвентрикулярной зоне. Замещение субвентрикулярной герминативной зоны эпендимой полностью завершается к 22

неделе гестации [137]. Окончательная организация всех слоев префронтальной коры у ребенка может продолжаться вплоть до 1,5 лет [135].

Способ миграции нервных клеток во многом объясняет строго ламинарный тип строения коры [125, 127]. Каждая новая волна постмитотических клеток, прибывающая из одной и той же субвентрикулярной зоны, «пробивает» себе дорогу к поверхности коры, минуя ранее уже мигрировавшие клетки. Чтобы пропустить вновь прибывшие клетки, предыдущим необходимо «отцепиться» от фибриллярных отростков радиальных глиальных клеток. Это происходит благодаря своевременному формированию антител к межклеточным сращениям, в результате чего происходит ретракция радиальных отростков и реорганизация микротубулярной системы мигрирующей клетки и ее последующая отстыковка [17]. Радиальные глиальные клетки, по завершению процессов миграции, дифференцируются в астроциты. Синаптогенез и дендритогенез являются окончательными стадиями созревания нейрона и начинаются на 22 неделе гестации [110]. Дендритогенез обеспечивает интеграцию микроколонн между собой, в то время, как аксосоматический синаптогенез направлен ортогонально.

Кортикальный пласт, после завершения миграции нейробластов, представляет собой множество онтогенетических колонн нейронов или радиальных единиц ('Radial units') [125]. Радиальной единицей выступает группа нейронов с одним «местом рождения», единым путем миграции и локализацией в одной и той же онтогенетической колонне. Число клеток в радиальной единице определяет толщину коры, в то время как количество онтогенетических колонн — ее площадь.

Есть предположение, что радиальная единица неокортекса также является и отдельной функциональной единицей коры головного мозга [111]. Радиальные единицы взаимозаменяемы и «плюрипотентны» в отношении функций, приобретаемых в процессе специализации отдельных участков коры мозга. Этим, во многом, объясняется феномен нейропластичности и реорганизации высших корковых функций у детей после дисконнекционных и резекционных операций [98].

ГАМК-ергические тормозные нейроны мигрируют из передней ганглионарной эминенции в субвентрикулярной зоне и занимают 18-20% объема неокортекса [94, 134]. Есть определенная закономерность в миграции дифференцирующихся нейробластов, согласно их функциональному статусу – возбуждающие клетки мигрируют в вентральный конечный мозг, а ингибиторные – в дорзальный [62, 68, 148, 150]. Клетки Кахаля-Ретциуса являются интегративной частью наиболее ранней нейрональной сети, принимающей сигналы от ГАМК-ергических нейронов. Клетки Кахаля-Ретциуса располагаются в самых поверхностных слоях коры, синтезируют белок рилин, необходимый для правильной организации неокортекса. Ингибиторное влияние ГАМК-ергических интернейронов регулирует уровень апоптоза клеток Кахаля-Ретциуса на ранних стадиях созревания коры [12, 70]. К окончанию последней волны миграции нейробластов, все клетки Кахаля-Ретциуса в норме подвергаются апоптозу. Ранняя деполяризация ГАМК-ергических нейронов может быть обусловлена высокой концентрацией ионов  $Cl^-$  внутри клеток [25, 137], что приводит к нарушению регуляции апоптоза клеток Кахаля-Ретциуса. Апоптоз клеток Кахаля-Ретциуса, помимо этого, регулируется ферментами - каспазами (протеолитическими ферментами), и нарушение синтеза этих ферментов приводит к развитию дисплазий коры головного мозга [90].

«Фокальная кортикальная дисплазия» (ФКД) – участок с аномалией строения и организации клеток в неокортексе. Нарушения пролиферации, миграции и дифференцировки нейронов, ввиду: внутриутробной гипоксии, травмы, инфекции, генетических мутаций, приема медикаментов во время беременности, гамма-излучения и т.д., приводит к развитию дисплазий коры головного мозга (зачастую, фокальных), а также более сложным порокам (гетеротопии, полимикрогирия, туберозный склероз, гемимегалэнцефалия). Низкие дозы гамма-излучения с воздействием на разных стадиях гестации, обуславливают мутации в фазе G1 митоза нейробласта, что приводит к изменению толщины формирующейся коры [14, 119].

На сегодняшний день генетические предпосылки формирования известны для ФКД Ib типа – это мутации в генах mTOR, MOGHE, SLC35A2, DEPDC5 germline mutation. Для ФКД I типа есть предположения и немногочисленные данные о возможном значении гиперметилирования ДНК [27].

Патогенез ФКД II типа и гемимегалэнцефалии (ГМЭ) един, поскольку мутации происходят в самих клетках-предшественницах или последующих делящихся нейробластах на любом этапе цикла митоза. Мальформации, ФКД Ib типа являют собой результат миграции диспластичных нейронов от места пролиферации клетки-предшественницы ко 2 слою коры, что можно, в некоторых случаях, проследить отчетливо по их трансмантийным тяжам.

Степень распространенности мигрирующих диспластичных и дисморфичных клеток прямо пропорциональна «давности» митоза: чем раньше произошла мутация в клетке предшественнице, тем большее количество поколений нейробластов она произведет, соответственно, тем большую поверхность неокортекса они оккупируют [51, 136].

## 1.2 Классификации ФКД

Taylor в 1971 г. у 10 пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, описал гистологический вариант фокальных кортикальных дисплазий, дифференцировав впервые данный тип заболевания от туберозного склероза [158].

Позже были предложены первые классификации ФКД, основанные на МР-картине [22] и гистопатологических данных [28, 120]. Нейровизуализационные критерии ФКД включают: утолщение коры, «размытость» границ серое-белое вещество, трансмантийный тяж, атрофию подлежащего белого вещества, гиперинтенсивный сигнал в T2-взвешенном изображении и в T2-FLAIR режиме от ткани мальформации [9, 22, 88].

По классификации Palmi, IA тип включал КД с нарушением слоистости коры, IB – нарушение слоистости коры и наличие диспластичных клеток (гигантских или незрелых нейронов), IIA – нарушение слоистости коры и наличие диспластичных и дисморфичных нейронов, IIB – то же, что и при подтипе IIA +

баллонные клетки, а также отдельную форму MCD (mild malformation of cortical development) [120].

Классификация, предложенная Blumcke в 2011 г., сохранив II тип и его номенклатуру, расширила I группу на IA (радиально нарушенная ламинация), IB (тангенциально), IC (в обеих плоскостях), и дополнив вариантами КД, которые присутствуют при некоторых патологических процессах: склерозе гиппокампа (ША), глиальных/глио-нейрональных новообразованиях (ШВ), сосудистых мальформациях (ШС), а также травмах/энцефалитах/ишемии (ШИД) [28].

Международная противоэпилептическая лига (International League against epilepsy, ILAE) рекомендует пользоваться классификацией Blumcke 2011 г. В последнее время обсуждается новая классификация фокальных кортикальных дисплазий, в том числе, основанная и на данных геномного секвенирования [27].

### **1.3 Эпидемиология**

Около 20% популяции взрослых и более 50% детей, оперированных по поводу эпилепсии, составляют пациенты с ФКД [92]. Около 80% детей с эпилепсией, обусловленной ФКД, оперируются в возрасте до 3-х лет [24, 46, 59, 142, 166]. ФКД являются самой частой причиной фармакорезистентной эпилепсии детского возраста в хирургической практике [11, 29, 142, 165].

У детей фокальные кортикальные дисплазии проявляются клинически эпилепсией, резистентной к приему противоэпилептических препаратов (ПЭП), а также задержкой в развитии [1, 9]. Фармакорезистентность устанавливается, в соответствии с рекомендациями ILAE, как резистентность эпилептических приступов к лечению 2-мя и более ПЭП в адекватных дозировках [91].

### **1.4 Предоперационное обследование**

Предоперационное обследование пациентов с эпилепсией включает в себя два основных этапа: неинвазивный (анализ семиологической картины приступов, продолжительный видео-ЭЭГ мониторинг с записью приступов, МРТ высокого

разрешения по протоколу “HARNESS”, ПЭТ с ФДГ, МЭГ, МР-морфометрия) и инвазивный (инвазивная ЭЭГ) [4, 6, 8, 84, 100].

МРТ и скальповая ЭЭГ, а также продолжительный видео-ЭЭГ мониторинг с записью, как минимум 2-х типичных приступов, являются «золотым стандартом» предхирургического неинвазивного обследования у пациентов со структурной эпилепсией.

Эпилептогенной зоной считается минимальный объем коры мозга, резекция которого приводит к ремиссии приступов после хирургического лечения [100]. Современные методы нейровизуализации и другие неинвазивные методы исследования позволили за последние полвека повысить точность в предоперационном поиске локализации эпилептогенной зоны.

Целью хирургического лечения эпилепсии является полная резекция или дисконнекция эпилептогенной зоны, которая является местом генерации разрядов эпилептической активности, ответственных за формирование клинической картины припадков [30, 84, 152]. Другая задача состоит в том, чтобы сохранить функционально значимые участки коры головного мозга в случае, когда они включены в эпилептогенную зону.

Подходы к формированию гипотезы о локализации эпилептогенной зоны активно модифицировались в течение последних 80 лет. Физиолог Herbert H. Jasper был первым, кто предположил, что подход к анализу биоэлектрических потенциалов мозга, записанных со скальповых электроэнцефалограмм, должен быть «топологическим», а именно - соотносить эпилептогенный участок коры мозга к соответствующим отведениям в скальповой ЭЭГ, регистрирующим эпилептическую активность. Wilder Penfield узнав о работе Jasper, пригласил его в Монреальский Неврологический Институт обследовать пациентов, что стало началом их совместной деятельности (“our almost unthinkable commutators research project” [115]). Эпилептогенной зоной, по их мнению, считался участок коры мозга, подлежащий резекции («what to remove area» [122]). Это было раннее «электрофизиологическое» определение эпилептогенной зоны.

Концепция epileptogenic zone, предложенная Jean Talairach и Jean Bancaud в 1966 г., основывалась на том, что, epileptic приступам соответствует определённый анатомический участок коры мозга, который их генерирует. Фокус epileptic активности, определённый по данным стерео-ЭЭГ мониторинга, представлял собой зону начала приступов. Именно зону начала приступов авторы отождествляли с epileptogenic зоной. Другими словами, методом поиска epileptogenic зоны у Talairach и Bancaud был тщательный анализ иктальной активности коры мозга и клинической картины приступов, что позволяло «воспроизвести» пространственную организацию зарождения и распространения epileptiform активности в пределах неокортекса [152]. Их определение epileptogenic зоны было «электро-клиническо-анатомическим».

Теорию Talairach и Bancaud об epileptogenic зоне развили в последующем Hans Luders и его коллеги [100]. Epileptogenic зона, по мнению Luders и соавт., является местом начала и первичной организации epileptic приступов. Авторы утверждают, что у части пациентов epileptogenic зона может мигрировать в течение времени, в частности, у пациентов с доброкачественными формами epilepsii. Напротив, у пациентов со структурной формой epilepsii, мы чаще имеем дело со «статичной» организацией epileptogenic зоны, что, во многом, открывает возможности хирургически ее иссечь или же изолировать.

Последовательное обследование пациентов с epilepsией выполняется для того, чтобы выделить зону начала приступов, симптоматогенную, ирритативную зоны, зону функционального дефицита, и собственно, сам epileptogenic очаг, и сформировать рабочую гипотезу о том, какой объем мозга необходимо иссечь для того, чтобы добиться стойкой ремиссии приступов у пациента [100].

1. Ирритативная зона (участок коры мозга, генерирующий интериктальную epileptiform активность). Методом для ее выявления является скальповая ЭЭГ (инвазивная и неинвазивная), а также магнитоэнцефалография (МЭГ);

2. Зона начала приступов (участок коры мозга, генерирующий epileptic приступы и иктальную epileptic активность). Скальповая



ЭЭГ (инвазивная и неинвазивная), иктальная ОФЭКТ, МЭГ используются для ее определения;

3. Симптоматогенная зона (участок коры мозга, активация которого, совпадает с клиническими проявлениями эпилептических приступов). Она определяется после тщательного анализа симптомов приступов и современных представлений об организации функционально значимых и ассоциативных зон неокортекса;

4. Эпилептогенный очаг (макроскопический очаг структурных изменений, ответственный за генерацию эпилептической активности). МРТ по протоколу “HARNESS” является стандартом нейровизуализации структурной эпилепсии. Применяются также различные вспомогательные алгоритмы машинного обучения и искусственного интеллекта для количественного анализа данных МРТ (MR-морфометрия и др.);

5. Зона функционального дефицита (участок коры мозга со сниженным метаболизмом в интериктальной фазе). Методами исследования данной зоны являются: нейропсихологическое тестирование, неврологический осмотр, интериктальная ОФЭКТ и ПЭТ с 18ФДГ.

Ни один из современных методов исследования не обладает 100% точностью в определении представленных выше пяти зон, поэтому, для представления об их локализации и пространственном взаимоотношении, необходимо тщательное предоперационное обследование пациентов.

### ***Ирритативная зона***

Первые экспериментальные подтверждения причины припадков были получены в 1870-х гг. Fritsch Hitzig при стимуляции фронтальной коры собак с результирующей картиной контралатеральных судорог. В последующем, вплоть до результатов исследования Hans Berger 1929 г., по использованию ЭЭГ, определение локализации эпилептогенного очага основывалось исключительно на семиологических данных [115]. Впервые морфологию эпилептиформной активности на ЭЭГ, в виде интериктальной пик-волновой активности описал в середине 1940-х гг. Jasper [79].

Магнитоэнцефалография (МЭГ) была разработана в Массачусетском Технологическом Институте в 1960-х гг. и нашла свое применение, в том числе, в определении эпилептиформной активности в щелях и бороздах неокортекса, в дополнение к скальповой ЭЭГ, регистрирующей ее с поверхности коры [36, 164].

Электрокортикография (ЭКоГ) во время операций с обнаженных участков исследуемой коры при помощи шарнирных электродов стала использоваться стандартно у пациентов с середины 50-х гг XX века. Тогда же Penfield и Jasper сделали первые выводы о ее информативности в отношении радикальности удаления эпилептогенных участков: а именно игнорирование частых пиков с прилежащей коры во время контрольной регистрации ее активности, сопровождалось большим количеством возобновляемых приступов после операции [122, 123]. А.Г. Земская и соавт. [3] также обосновывали необходимость резекции области поражения с прилегающими участками коры под контролем электрокортикографии.

Позднее электрокортикографические электроды (полоски и решетки) стали использовать и перед операцией у пациентов для инвазивного ЭЭГ-мониторинга [160].

В последние годы информативность интраоперационной ЭКоГ с поверхности обнаженной коры ставится под вопрос [5]. Данный метод имеет свои ограничения, потому что основан на интериктальной регистрации эпилептиформной активности мозга у пациента в анестезии, а площадь исследования ограничена границами трепанации. Единственный мета-анализ по данной теме заключает, что использование интраоперационной ЭКоГ ассоциировано с большим количеством стойкой ремиссии приступов после операции [63]. Роль и ценность интраоперационной ЭКоГ в определении эпилептогенной зоны на сегодняшний день достоверно не определены.

### ***Зона начала приступов***

Начальная иктальная эпилептическая активность в скальповой ЭЭГ чаще всего проявляется, в виде: низкоамплитудной высокочастотной активности (low

voltage fast activity), ритмических комплексов пик-волн, острых волн, с различными вариантами сочетаний этих паттернов.

Иктальная ОФЭКТ с технецием-99м позволяет визуализировать гиперперфузию в участке неокортекса, генерирующего приступы. При корегистрации данных иктальной ОФЭКТ и МРТ (Subtraction Ictal SPECT coregistered to MRI, SISCOM - совмещение данных МРТ и ОФЭКТ), точность в локализации зоны начала приступов достигает 90%. Однако, в связи с трудоемкостью данного метода (введение радиофармпрепарата в течение 15 сек от начала приступов, соответствие приступов определенным параметрам продолжительности и фокальности), его широко не применяют.

Зарегистрировать эпилептическую активность по скальповой ЭЭГ с глубинно расположенных участков коры мозга (базальный передний мозг, межполушарная щель, островковая кора, парагиппокампальная извилина) конечно можно, но в силу того, что сбор информации идет с полусферы, которую представляет собой мозг, иктальная активность, исходящая из глубинных, «скрытых» слоев неокортекса, интерполируется через более «поверхностные» слои мозга (лобной, височной, теменной и затылочной) и пространственно интерпретируется не всегда корректно. Инвазивный стерео-ЭЭГ мониторинг помогает преодолеть данное ограничение.

Использование инвазивного ЭЭГ-мониторинга необходимо в случаях, когда с помощью неинвазивных методов обследования не удастся точно определить зону начала приступов [76, 99]. Стерео-ЭЭГ (СЭЭГ) мониторинг [153] стали использовать с 50-х гг. XX века. СЭЭГ позволяет воспроизводить стереотипные приступы, путем прямой электростимуляции 1-50 Гц [116] и картировать топографию высших корковых функций [13, 17, 18, 20, 21, 40, 45, 50, 67, 74, 83, 93, 97, 99, 112].

По данным литературы, примерно у  $\frac{1}{2}$  пациентов, которым проводился инвазивный СЭЭГ-мониторинг, было проведено хирургическое лечение эпилепсии, оказавшееся эффективным у 52-60% пациентов [35, 58, 64, 129]. На сегодняшний день, СЭЭГ практически вытеснила имплантацию субдуральных

электродов, ввиду существенно меньшего числа инфекционных (1%) и геморрагических осложнений (1.5%) [35, 37, 42, 64, 105, 131, 155, 157].

### *Симптоматогенная зона*

В «доэлектроэнцефалографическую эру» впервые симптоматику припадков для определения локализации эпилептогенного очага в неокортексе стал использовать John H. Jackson в 1861 г. Прямая электростимуляция (direct electrical stimulation) практиковалась в экспериментах на животных с конца половины XIX века. В 1874 г. Robert Bartholow впервые применил данный метод у пациента, и получил моторные ответы от контралатеральных конечностей. Fedor Krause к 1900-м гг. использовал прямую стимуляцию для картирования моторной коры мозга у пациента. Penfield и его коллеги стали использовать прямую стимуляцию интраоперационно и картировали с ее помощью сенсо-моторную кору мозга [123].

Электростимуляцию с субдуральных электродов стали применять, в 90-х гг. для картирования сенсорной области речи [65, 113]. Стоит отметить, что у детей нужна большая экспозиция стимуляции для того, чтобы вызвать ответ [80], так как наличие определенной степени незрелости проводящих путей требует адаптации и модификации данной методики [81] (Рисунок 1).

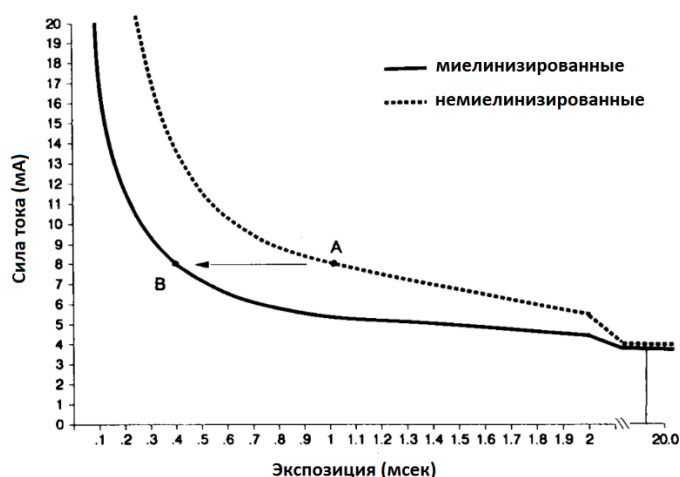


Рисунок 1 – Кривая зависимости силы тока и экспозиции стимуляции миелинизированных (B – 0,4 мсек) и немиелинизированных волокон (A – 1 мсек) [81]

Клиническая картина фокальных приступов помогает определить сторону

или регион эпилептического поражения коры [57]. Пропагация эпилептической активности к симптоматогенной зоне и клиническая картина приступов обусловлена направленностью и объемом проводящих волокон, исходящих из зоны начала приступов. Островок Рейля [19] имеет связи со всем ипсилатеральным полушарием [38], а клиническая картина приступов, исходящих отсюда, весьма разнообразна. Островковая доля является многофункциональной корой и припадки, начинающиеся в ней, могут проявляться: сомато-сенсорными аурами, висцеро-вегетативными реакциями, ольфакторными, вкусовыми и слуховыми приступами, тревожностью, болезненными ощущениями, а также дизартрией [49, 53, 77, 104].

Дополнительная негативная моторная зона при билатеральной активации во время распространения эпилептической активности, приводит к приступам внезапного падения (или дроп-атакам) [100].

В некоторых случаях, эпилепсия с зоной начала приступов в одной из височных долей и быстрой пропагацией икталной активности за ее пределы, может семиологически совершенно не отличаться от так называемых темпоро-лимбических форм эпилепсий. Выявлена прямая корреляция между стажем эпилепсии и развитием дистантного очага эпилептической активности в гиппокампе [26], вероятно, в связи с постоянной его “бомбардировкой” эпилептическими разрядами.

При инициации приступов в лобных долях возникают разнообразные двигательные проявления, поведенческие и эмоциональные реакции (гримаса «шапки жандарма», чувство страха в передних отделах опоясывающей извилины), а также тонические и клонические конвульсии в туловище и конечностях. Данные приступы включают в себя спектр эволюционно сложившихся безусловных произвольных движений, в т.ч. без их осознания (например, аналогично реакции отдергивания руки в ответ на сильный раздражитель).

Эпилепсия премоторной коры характеризуется моторными приступами (клоническими, миоклоническими, тоническими), а возникающие здесь эпилептические разряды быстро распространяются кзади – к первичной моторной коре и далее, на смежную парietальную кору, и островковую долю [32].

Эпилепсия задних отделов опоясывающей извилины клинически может протекать в виде автоматизмов, вероятно ввиду распространения эпилептической активности на височные доли [55]. Передние отделы опоясывающей извилины вовлекают в приступы кору дополнительной моторной зоны, орбитофронтальную кору, латеральную премоторную кору и клинически проявляются асимметричными тонико-клоническими, тоническими и гипермоторными приступами, ороалиментарными автоматизмами, а также ощупыванием собственного тела или окружающей среды контрлатеральной рукой в 90% случаев [154].

Вегетативные реакции, в виде учащения сердцебиения и расширения зрачков, могут иметь начало в дополнительной моторной зоне [122]. Penfield и Jasper получали подобные реакции и при одновременной регистрации эпилептиформной активности с погружных электродов в передних отделах гипоталамуса. Одностороннее раздражение дополнительной моторной зоны может также приводить к сложным ритмическим движениям, которые не ограничиваются конечностями противоположной стороны.

Эпилепсия, исходящая из теменной коры, выражается в болезненных ощущениях и ощущениях движения в контрлатеральных конечностях, головокружении, и девиации головы и глаз в сторону [60]. Помимо начала в дополнительной моторной коре, такой симптом, как поворот головы и глаз в ипсилатеральную сторону, может исходить из коры в области нижней теменной борозды, а поворот головы в контрлатеральную сторону – верхней теменной борозды [23]. Этот феномен может быть объясним тем, что интрапариетальная борозда у приматов выполняет ту же функцию, что и фронтальное глазодвигательное поле человека (Brodmann area 8 - Frontal Eye Field, поле по Бродману 8) [66]. Девиация взора в противоположную сторону из теменной коры может быть объяснима и быстрым распространением эпилептической активности непосредственно в верхнее двухолмие, а оттуда - в парамедианную ретикулярную формацию моста, без активации 8 поля Бродмана.

Приступы из затылочной доли чаще всего характеризуются фосфенами (вспышками света и бликами). Иктальная активность, быстро распространяющаяся

из одной затылочной доли в другую, может манифестировать в виде преходящей слепоты [133].

### *Эпилептогенный очаг*

С 1973 г. применение КТ позволило визуализировать ничем, кроме эпилепсии, клинически не проявляющиеся очаги в коре головного мозга. МРТ стала применяться рутинно в эпилептопротоколах с 1990-х гг. [117, 145] и стала одним из наиболее важных методов обследования у пациентов с врожденными пороками развития мозга и эпилепсией.

ФКД I типа чаще локализуются в височных долях, в то время, как ФКД II типа представлены обычно в лобных, в частности, в верхней лобной извилине [163]. Основным визуализационным критерием, косвенно указывающим на присутствие ФКД I типа, может быть легкая стертость границ серого-белого вещества, и относительное уменьшение объема субкортикального белого вещества, по сравнению с контрлатеральной здоровой зоной головного мозга [2, 8, 102]. ФКД IIВ типа отличается видимым утолщением коры, высоким сигналом от немиелинизированного субкортикального белого вещества в T2-взвешенных изображениях, нередко является, так называемый «трансмантийный тяж», ведущий к боковому желудочку, и аномалия укладки извилин [22].

### *Зона функционального дефицита*

Brenda Milner, и группа ее коллег к середине 1960-х гг. активно исследовали высшие корковые функции у кандидатов на хирургическое лечение [107, 108]. К 1970-м гг. нейропсихологическое тестирование вошло в стандарт протокола по обследованию пациентов с эпилепсией. Раздельную анестезию полушарий (тест Wada) [162] стали проводить у пациентов с эпилепсией для выявления доминантности полушария по речи [31, 78].

После открытия возможности нейровизуализации с помощью ПЭТ в 1953 гг., прошло некоторое время, прежде, чем к 90-м гг, ПЭТ с 18ФДГ нашла свое применение в рутинных протоколах неинвазивного обследования пациентов со структурной эпилепсией [56, 89, 151], превосходя по чувствительности и специфичности трудоемкую процедуру интериктальной однофотонной

компьютерной томографии (ОФЭКТ, СПЕСТ) [146]. ПЭТ с 18ФДГ позволяет визуализировать гипометаболизм в участках коры в интериктальной фазе, и полезна в локализации стороны поражения, в частности, у пациентов с МР-негативной формой эпилепсии.

ФМРТ применяется в дополнение к нейропсихологическому тестированию перед планированием хирургического вмешательства, в частности, на доминантном полушарии, у кооперирующих пациентов, доступных этому исследованию. Часть исследований указывает на то, что неправильно уложенная кора с дисплазией II типа вблизи речевой зоны не содержит в себе функцию речи [47, 161], но у праворуких пациентов с I типом и полушарными пороками развития коры (полимикрогирия, пахигирия), функции речи, тем не менее, локализируются в доминантном полушарии [15]. Нейропсихологическое обследование детей после левосторонних гемисферотомий, указывают на то, что в возрасте до 3-х лет и, в частности, при отсутствии сформированной речи, имеются шансы на полное смещение функций речи в недоминантное полушарие [98, 143].

### **1.5 МР-негативные формы ФКД**

МР-негативность при фокальных формах эпилепсий – это отсутствие явных структурных изменений в коре головного мозга на МРТ [144]. Современные требования к МР-томографам в визуализации структурной фармакорезистентной эпилепсии составляют, 1,5-3 Тесла по стандарту «HARNESS». Следует отметить, что данные нейровизуализации (МРТ «HARNESS») могут быть неинформативными у пациентов в возрасте менее 18 месяцев. В незрелом мозге ребенка аномалии интенсивности сигналов могут быть расценены, как норма. Дисплазии становятся более явными при увеличении степени миелинизации ткани мозга [71]. Выявить незначительную аномалию в строении коры на МРТ у детей до 2-х лет при незавершенной миелинизации непросто даже на высокопольном томографе и всех последовательностях, соответствующих стандарту “HARNESS”.

По данным литературы, 20-50% обследованных пациентов с эпилепсией имеют «нормальную МРТ», из которых после проведения комплекса



предхирургического обследования, лишь 15% являются кандидатами на хирургическое лечение [144]. 40-87% ФКД 1 типа и 10-33% ФКД 2 типа МР-негативны [48, 73, 85, 95, 141, 144]. Успех лечения МР-негативных форм структурных эпилепсией обусловлен информативностью неинвазивных и инвазивных методов обследований в локализации эпилептогенной зоны. ПЭТ-КТ с ФДГ позволяют локализовать зону функционального дефицита в 80% с МР-негативной формой эпилепсии [41, 106], а ОФЭКТ – в 89% [44, 49, 61, 106]. В случаях МР-негативных фокальных эпилепсий МЭГ чувствительна в определении ирритативной зоны в 70-80% случаев [145].

В некоторых случаях весьма полезны количественные методы анализа, такие, как МР-морфометрия [72]. В сегментированном отдельно на серое и белое вещество неокортексе, можно более детально исследовать и толщину, и стертость границ перехода серого в белое вещество. На сегодняшний день уже известны алгоритмы машинного обучения, выстроенные на данных о «нормальной» топографии борозд и извилин, которые выявляют до 85% аномалий в строении дна щелей и извилин мозга у МР-негативных пациентов с эпилепсией [145].

Ремиссия приступов после хирургического лечения экстратемпоральных форм МР-негативных эпилепсий, по данным мировой литературы, составляет 17-57%, в то время, как для височных форм - 31-70% [7, 39, 75, 82, 95, 140]. Такая диспропорция объяснима тем, что данными дополнительных методов обследований, в т.ч. инвазивного мониторинга, в случае экстратемпоральной МР-негативной формы эпилепсии сложнее отграничить и выделить границы эпилептогенной зоны, которая зачастую может включать и функционально значимые участки неокортекса. В детской практике, одной из частых причин МР-негативной структурной эпилепсии с весьма обширным фокусом зоны начала приступов по скальповой ЭЭГ, являются обширные участки с дисплазиями I типа [145]. При 10-летнем катамнезе до 38% детей с МР-негативной структурной эпилепсией достигают полной ремиссии приступов [121].

## 1.6 Хирургическое лечение и его результаты

В 1971 г. Falconer M. A. у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, с электроэнцефалографически подтвержденной эпилептической активностью в той или иной доле головного мозга, провел 10 лобэктомий. При тщательном гистологическом исследовании материала в каждом случае в 1-2 извилинах отсеченной доли были обнаружены гистологические признаки ФКД. У 5 пациентов приступы прошли, и 1 скончался от эпилептического статуса через 2 года после хирургического лечения [159].

С тех пор, как МРТ вошла рутинно в предхирургическое планирование при обследовании пациентов с эпилепсией, у пациентов с ФКД стала возможной более точная локализация структурного поражения, что позволило выполнять более ограниченные резекции, пораженного участка коры головного мозга [29, 103].

Первые попытки радиочастотной термодеструкции (РЧТД) были предприняты в 1965 г. для лечения поведенческих расстройств у пациентов путем селективной деструкции миндалевидного тела [138]. На примере самой большой серии из 162 пациентов проведение термодеструкции с отведений стерео-электродов позволяет добиться исходов Engel I, II у 50% пациентов в краткосрочном периоде (2-3 мес) и лишь у трети из них при катамнезе до 1 года [33, 34], являясь при этом безопасной процедурой (1,1% стойкого дефицита после операции). Основным прогностическим фактором ремиссии приступов после РЧТД является видимый эпилептогенный очаг на МРТ [52]. В литературе нет крупных исследований по эффективности и безопасности применения РЧТД у детей. Малоинвазивные методы (РЧТД) по эффективности все еще сильно уступают резективным операциям в хирургическом лечении структурной эпилепсии.

Согласно анализу литературы, пациенты с ФКД II типа, при условии их радикальной резекции, имеют лучшие результаты хирургического лечения, по сравнению с ФКД I типа [2, 8, 11, 43, 69, 75, 87, 96, 103, 124, 132, 139, 147, 165]. Ремиссия приступов после хирургического лечения ФКД II типа наступает, в среднем, в 67% [163]. Возобновление приступов чаще наступает после

хирургического лечения ФКД I типа [43]. Пациенты с ФКД I типа достигают Engel IA от 21% [88] до 48% [130]. Резекция ФКД II типа имеет также лучшие результаты, в сравнении с ФКД III типа [29]. В отличие от пациентов с ФКД в сочетании со склерозом гиппокампа, сосудистыми образованиями и опухолями, пациенты с изолированными формами ФКД I типа имеют прогностически худшие результаты лечения [10, 149, 156]. Влияние стажа эпилепсии на исходы хирургического лечения остается открытым вопросом. Часть исследований не находит различий между возрастными группами в хирургических сериях пациентов с ФКД [86]. Некоторые исследования указывают на то, что операции в раннем возрасте имеют более благоприятные результаты [58, 149], а также, что меньший стаж эпилепсии достоверно связан с длительной ремиссией приступов после хирургического лечения [163]. Ремиссия приступов после хирургического лечения, а также отмена ПЭП позволяют добиться лучших когнитивных и поведенческих результатов в развитии у таких детей [163].

### 1.7 Резюме

Основным видом лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с ФКД остается хирургическая резекция или дисконнекция эпилептогенной зоны. Эпилепсия при ФКД, имеет невысокую эффективность лечения. Доля благоприятных исходов со стойкой ремиссией приступов после хирургического лечения эпилепсии у пациентов с ФКД II типа варьирует в пределах 60-67%. Несмотря на весь арсенал неинвазивных и инвазивных методов предоперационного обследования, ремиссия приступов после хирургического лечения пациентов с I типом ФКД редко достигает 50%. Остается открытым вопрос об информативности интраоперационного применения электрокортикографии (ЭКоГ) и скальповой электроэнцефалографии (ЭЭГ) в определении радикальности резекции/дисконнекции эпилептогенной зоны, как и информативности всего комплекса предоперационного обследования у таких пациентов. Поиск методов, повышающих эффективность определения локализации и оценки радикальности резекции эпилептогенной зоны у пациентов с ФКД является поэтому актуальным.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1 Характеристика материала

В исследование вошли 172 ребенка с гистологическим диагнозом ФКД, прооперированных по поводу фармакорезистентной эпилепсии в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2006 по 2022 гг.

Критериями включения в исследование были: 1) оперированные дети с фармакорезистентной эпилепсией, обусловленной ФКД; 2) известный катамнез у пациентов после хирургического лечения (не менее 6 месяцев). Критерии исключения: туберозный склероз, полушарные пороки развития (гемимегалэнцефалия, полимикрогирия), нейроглиальные опухоли (ДНТ, ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, IIIb тип ФКД). Соотношение мужского и женского полов во всей группе составило 91:81, соответственно. Медиана возраста составила 7 лет (мин. 3 мес. – макс. 18.6 лет, IQR=8.1 г.), медиана стажа эпилепсии – 4.3 г. (мин. 19 дней - макс. 17.3 г., IQR = 6.26 г.). Катамнез составил от 6 мес. до 17.3 лет (медиана 4 г.). У пациентов со стойкой ремиссией приступов (Engel class IA) катамнез составил не менее 2-х лет, у пациентов с возобновлением приступов – не менее 6 месяцев после хирургического лечения.

С ФКД I типа оперировано 59 детей. Соотношение м:ж составило 32:27. Медиана возраста детей с ФКД I типа 6,95 года, стажа эпилепсии 4,9 года. Медиана дебюта приступов у детей с I типом дисплазий 18 месяцев (мин. – сразу после рождения, макс. – 156 мес., IQR – 45 мес.).

С ФКД II типа оперирован 101 ребенок. Соотношение м:ж составило 50:51. Медиана возраста 6,6 лет, стажа эпилепсии - 3,3 года. Медиана дебюта приступов у детей со II типом дисплазий – 17 месяцев (мин – сразу после рождения, макс – 195 мес., IQR = 29 мес.).

С ФКД III типа оперировано 12 детей. Соотношение м:ж составило 8:4. Медиана возраста 11.8 лет (IQR = 9, мин. 4.8 лет – макс. – 16 лет), стажа эпилепсии

8 лет. Медиана дебюта приступов у детей со III типом дисплазий – 24 месяцев (мин – 5 мес., макс – 155 мес., IQR = 24 мес.). Распределения возраста дебюта приступов, стажа эпилепсии и возраста на момент операции представлены у детей с разными типами ФКД представлены на рисунке 2.

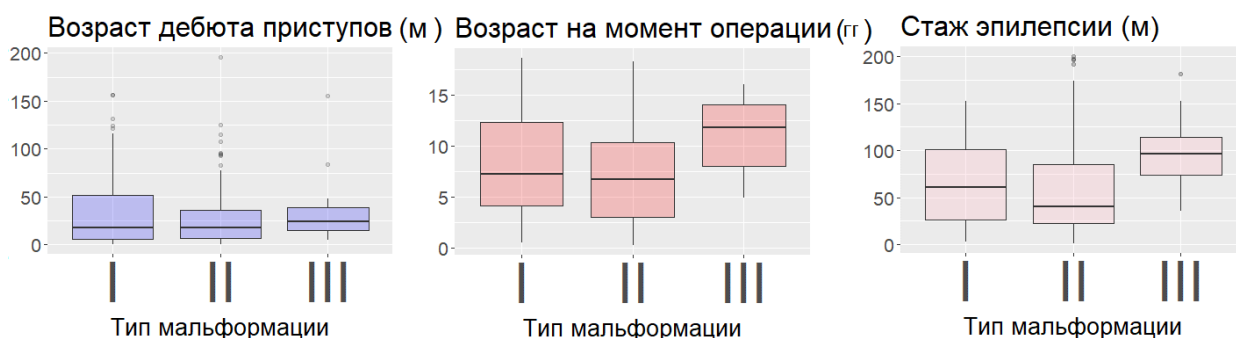


Рисунок 2 - Распределение дебюта приступов, стажа эпилепсии, возраста к моменту операции у детей с разными типами ФКД

Морфологическое исследование удаленных тканей производили методами световой микроскопии и иммуногистохимии. Гистологический тип ФКД устанавливался по международной классификации ILAE (Blumcke от 2011 г., Таблица 1), согласно которой: тип I, который характеризуется гетеротопическим расположением нейронов (Рисунок 3) и дисламинации коры.

Таблица 1 - Гистологическая классификация ФКД (ILAE)

ФКД I типа			
Ia - с аномальной радиальной кортикальной ламинацией	Ib - с аномальной тангенциальной кортикальной ламинацией	Ic - с аномальной радиальной и тангенциальной кортикальной ламинацией	
ФКД II типа			
IIa - с дисморфическими нейронами		IIb - с дисморфическими нейронами и баллонными клетками	
ФКД III типа			
IIIa - ФКД со склерозом гиппокампа	IIIb - ФКД в сочетании с нейро-глиальными опухолями	IIIc - ФКД в сочетании с сосудистыми аномалиями	IIId - ФКД в сочетании с травмой, энцефалитом, глиозом и др.

Иллюстрации гистологических препаратов наших пациентов были любезно предоставлены патоморфологами к.м.н. Л.В. Шишкиной и С.А. Галстян.

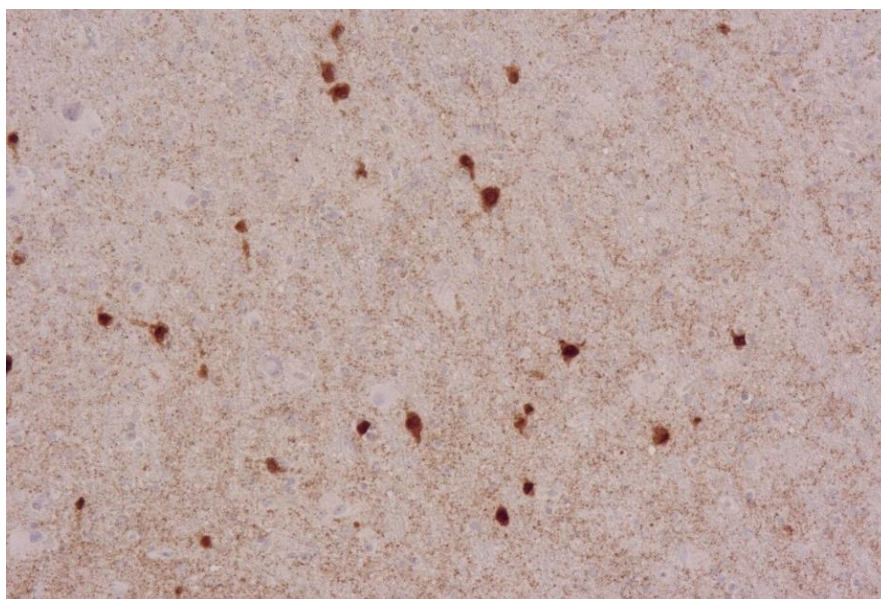


Рисунок 3 - Нейронная гетеротопия: ИГХ препарат, Экспрессия NeuN в белом веществе. Ув.х 150.В

ФКД I типа выделяют 3 подтипа нарушения нейрональной архитектоники (преимущественно радиальный – Ia (Рисунок 4), горизонтальный – Ib (Рисунок 5), и смешанный – Ic (Рисунок 6)).

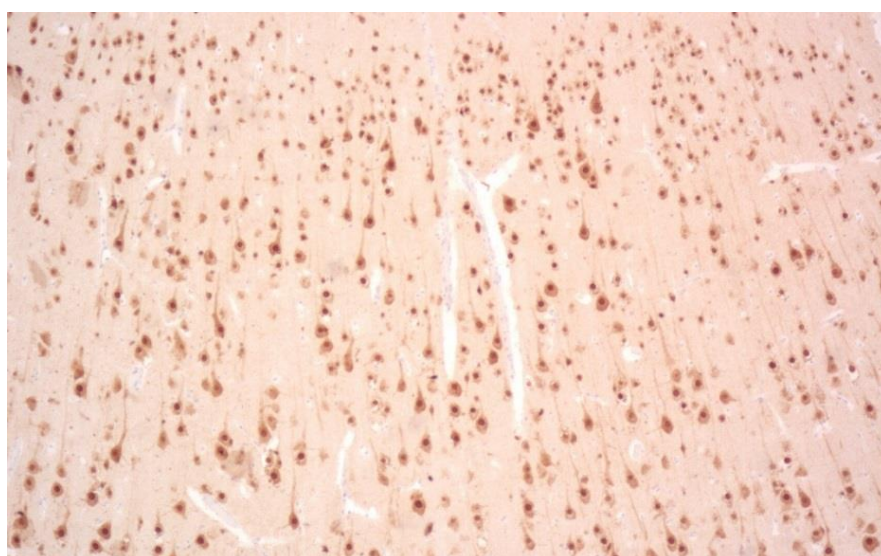


Рисунок 4 - ФКД Ia типа: нарушение нейрональной архитектоники коры по колоннарному (столбчатому) типу. ИГХ препарат NeuN, ув. х 75

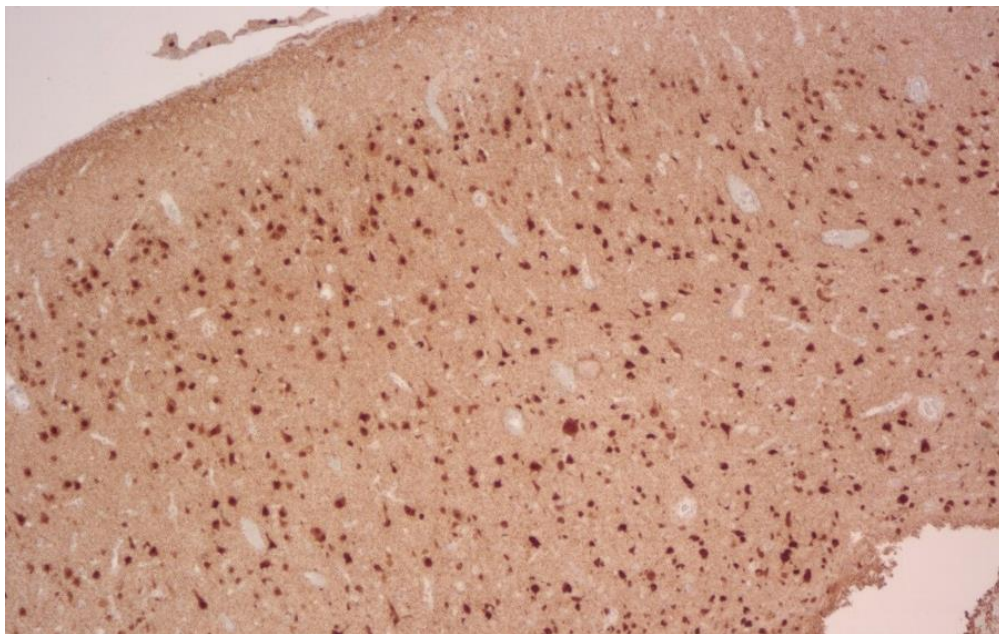


Рисунок 5 - ФКД 1b: нарушение архитектоники коры по тангенциальному типу. ИГХ препарат NeuN, ув.х75

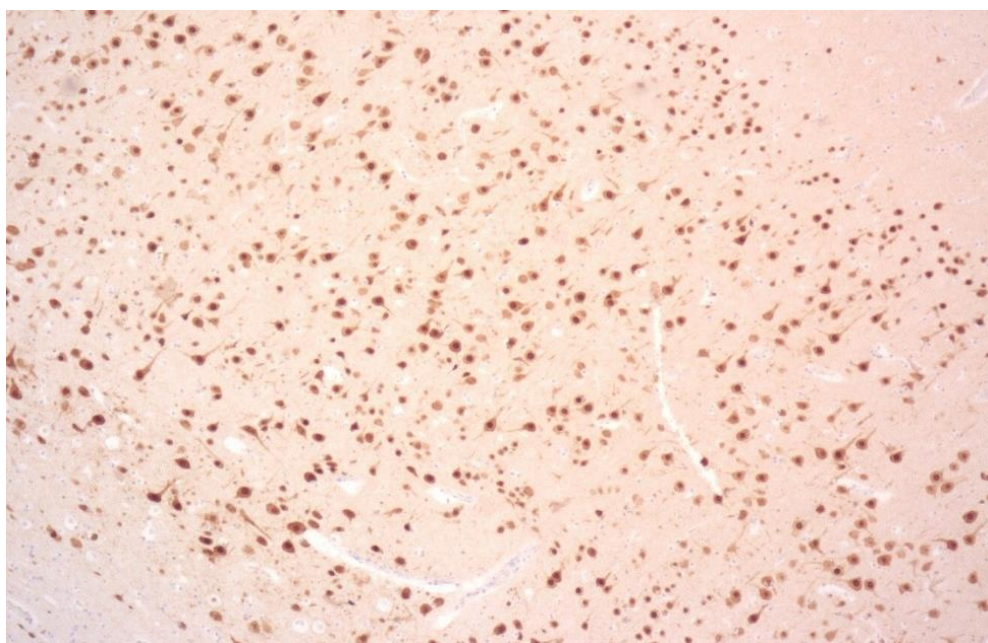


Рисунок 6 - ФКД 1с: нарушение нейрональной архитектоники по смешанному типу. ИГХ – препарат NeuN, ув. х 75

I тип ФКД, помимо нарушений архитектоники в строении коры, предполагает наличие в ней патологических клеточных форм и имеет два подтипа (Па – только с дисморфическими нейронами (Рисунок 7); Пб – с дисморфическими нейронами и баллонными клетками (Рисунок 8)).

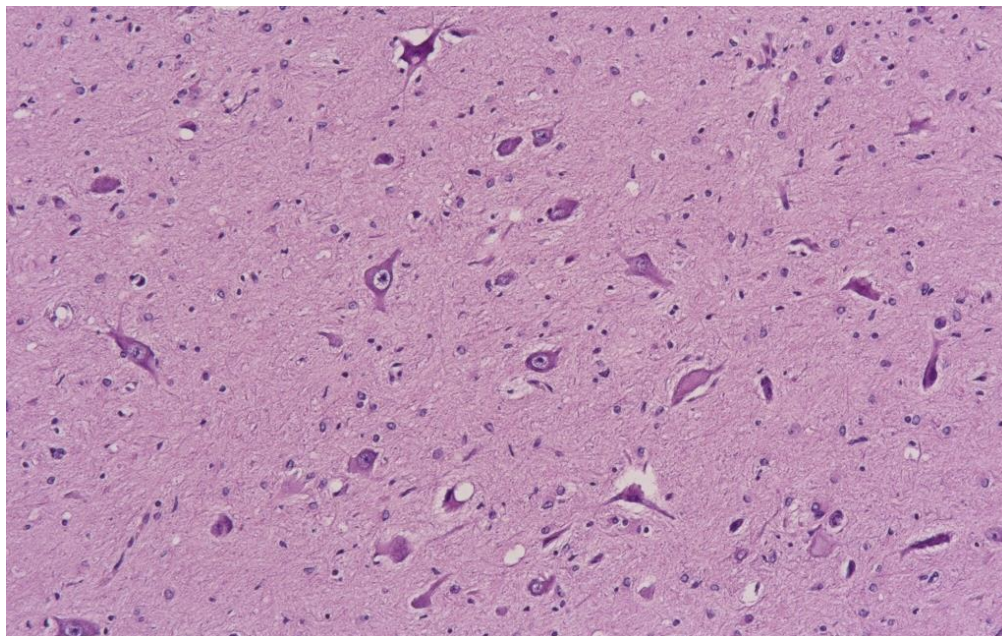


Рисунок 7 - ФКД II b: скопление патологических форм нейронов, окруженных волокнистым глиозом, окр. Гематоксилином и эозином, ув. 150

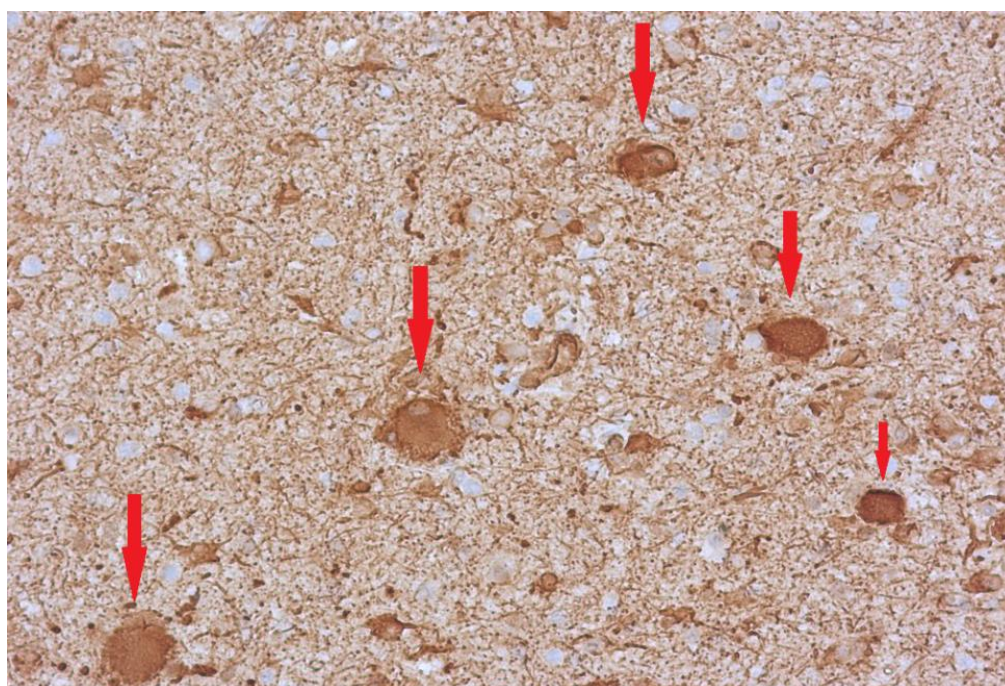


Рисунок 8 - ФКД IIb: баллонные клетки, ИГХ препарат, экспрессия Vim, ув. x 300.

В случае III типа ФКД, участки с корковой дисплазией мозга, морфологически выглядящие как ФКД I, сочетаются с каким-либо иным очаговым



поражением мозга (склерозом гиппокампа, глиозно-атрофическими изменениями, каверновой и т.д.).

## 2.2 Предоперационное обследование

Неинвазивный этап исследований у всех детей включал неоднократные встречи с неврологом-эпилептологом и сбор сведений об истории заболевания, клинической картине приступов и фармакологическом анамнезе, а также оценку психо-речевого развития ребенка. Кроме этого, с целью определения локализации ирритативной зоны и уточнения зоны начала приступов выполняли, часто – неоднократный и длительный (в среднем, 2-3-х суточный) видео-ЭЭГ-мониторинг, а для выявления структурных анатомических изменений - МРТ высокого разрешения (по протоколу «эпилепсия» или HARNESS).

Уровень психо-речевого и адаптивного развития ребенка на дооперационном этапе оценивали по: своевременности и объему имеющихся навыков самообслуживания, поведению с родными и сверстниками (наличие/отсутствие ауто- и аллоагрессии); наличию/отсутствию устной речи, а также по темпам и качеству ее развития (слоговая, отдельными словами, фразовая, развернутыми предложениями). В градациях выделяли: отсутствие темповой задержки в развитии, легкую форму нарушений (темповую задержку в речевом развитии), умеренную (отклонения в поведении, темповую задержку в речевом развитии и приобретении навыков самообслуживания) и грубое отставание в развитии (агрессия, отсутствие речи и навыков самообслуживания). В случаях, если дети кооперировали и были доступны нейропсихологическому обследованию, оно проводилось с целью характеристики зоны функционального дефицита.

У 10 детей с предположительно глубинными фокусами эпилептической активности в дополнение к видео-ЭЭГ была выполнена магнитоэнцефалография (МЭГ). У 19 детей с целью уточнения пределов зоны функционального дефицита и для латерализации поражения прибегли к ПЭТ с 18ФДГ. В 1 случае без очевидных признаков ФКД на МРТ была использована морфометрическая обработка этих

изображений. У 8 пациентов с целью картирования моторных зон (речи и движений в конечностях) была выполнена функциональная МРТ.

Данные обследования обсуждали коллегиально на консилиуме с участием эпилептологов, физиологов, психологов, рентгенологов и нейрохирургов. Если полученные сведения позволяли с достаточной степенью уверенности судить о локализации и распространенности эпилептогенной зоны, принималось решение об операции и ее характере.

У 14 пациентов из-за противоречий в имеющихся данных и отсутствия однозначного мнения о топографии эпилептогенной зоны, а иногда, учитывая функциональное значение коры в области предполагаемых вмешательств и сомнения в отношении приемлемости операции вообще, потребовались инвазивные исследования. На этом этапе у 1 ребенка выполнили имплантацию глубинных (стерео-ЭЭГ) и у 13 детей – имплантацию субдуральных (полосок и решеток, Рисунок 9) электродов с длительной (в среднем, 2 суток) регистрацией ЭЭГ и электростимуляцией для обоснования топографии эпилептогенной зоны (ЭЗ) путем картирования мозговых функций в зонах интереса и с целью воспроизведения стереотипных эпилептических приступов. Окончательное вмешательство после эксплантации электродов откладывалось на 3-4 месяца, с целью минимизации рисков развития инфекционных осложнений.

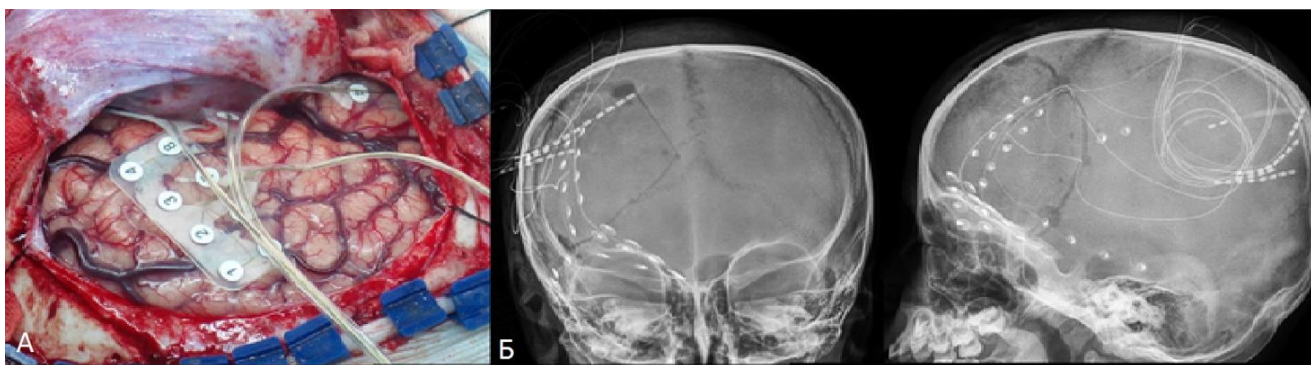


Рисунок 9 – Имплантация субдуральных электродов на конвекситальную и базальную кору правой лобной доли. А – интраоперационная фотография (обширная краниотомия); Б – рентгенограммы черепа во фронтальной и сагиттальной плоскостях с электродами

У 2 детей с целью уточнения доминантности пораженной гемисферы мозга и латерализации речевых функций выполнили отдельную анестезию полушарий пропофолом («тест Вада»).

Собравшись повторно, консилиум специалистов выносил окончательное решение о локализации эпилептогенной зоны, целесообразности хирургического вмешательства и его виде, и это коллегиальное мнение доносилось до родителей и опекунов детей. Показаниями к хирургическому лечению у всех детей были: фармакорезистентность приступов к приему 2-х и более ПЭП в адекватных дозировках, и неуклонно прогрессирующее течение заболевания в сочетании с задержкой в общем и психо-речевом развитии и рисками ее углубления.

### **2.3 Виды хирургических вмешательств**

Включая 25 повторных вмешательств, всего произведено 197 операций.

Небольшие мальформации, охватывающие одну или две смежные извилины, резецировались под контролем нейромониторинга: ЭКоГ и скальповой ЭЭГ. В 28 из них при локализации поражения в глубине мозговых щелей (так называемые *bottom in sulcus* ФКД) их резекцию выполняли путем препаровки щели и сохранения поверхностной коры. В таких случаях, чтобы точно и путем небольшой краниотомии найти мишень, использовали стереотаксическую безрамную навигацию на основе предоперационной МРТ (корегистрация T1 FSPGR и T2 CUBE последовательностей). Нейронавигацию использовали также и у пациентов с ФКД центральных извилин (9 детей) и лобно-оперкулярной области доминантного полушария.

Также, в качестве навигации использовали предоперационное 3-D моделирование поверхности коры и топографии вен над областью мальформации с помощью программного обеспечения (ИНОВИТЕК, Рисунок 10).



Рисунок 10. Объемная реконструкция поверхности коры с топографией вен над ФКД. А – 3-х мерная реконструкция МРТ, зона интереса (ФКД дна прецентральной борозды) выделена красным, синим цветом очерчена вена прецентральной борозды; Б – интраоперационная фотография перед началом резекции; В – окончательный вид раны; Г – 3-х мерная реконструкция МРТ, зона интереса в постцентральной извилине выделена салатным цветом, синим цветом отмечены вены; Д - интраоперационная фотография перед началом резекции; Е – окончательный вид раны

При локализации дисплазий в функционально значимых областях применялось картирование коры, с помощью кортико-субкортикальной стимуляции биполярным и монополярным электродами (моторной зоны), а также постоянная субкортикальная стимуляция монополярным электродом совмещенная с аспиратором (петля), в течение всего удаления мальформации. Центральная борозда локализовалась по данным нейронавигации, а также на основании реверсии фазы вызванного ответа сомато-сенсорных вызванных потенциалов (ССВП).

Кортэктомия производилась путем субпиальной аспирации коры с помощью обычного или УЗИ-аспиратора сквозь несколько «окон» в мягкой мозговой

оболочке, стремясь сохранить крупные сосуды на поверхности и в глубине мозговых щелей (Рисунок 11).

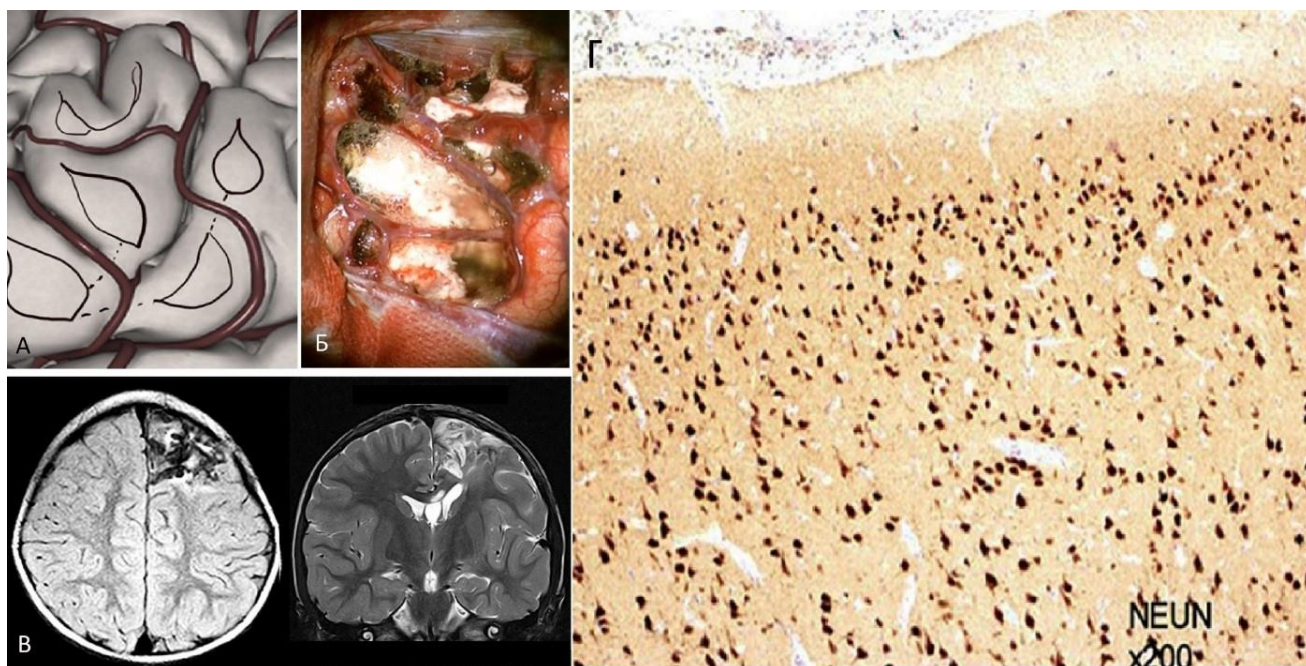


Рисунок 11. Секторальная кортэктомия ФКД II типа. А – реконструкция и схема секторальной кортэктомии сквозь несколько «окон» в лептоменинге; Б – окончательный вид операционной раны после резекции мальформации; В – T2-ВИ и T2-FLAIR режим в аксиальной плоскости у пациента после хирургического лечения; Г - гистологический микропрепарат ФКД I типа, иммуногистохимическая окраска (NeuN-экспрессия)

Сразу после операции для исключения осложнений выполняли компьютерную томографию, а после выписки им рекомендовалось продолжить прием противосудорожных препаратов по прежней схеме и в прежних дозах с решением вопроса о коррекции терапии ПЭП (упрощение номенклатуры препаратов и снижение их дозировок) на контрольном осмотре невролога-эпилептолога спустя 6 месяцев после операции.

В случаях, если дисплазия охватывала большую часть коры одной из долей мозга, осуществляли лобэктомии: лобную (с декортикацией полюса, префронтальной и ольфакторной областей), височную (чаще всего в виде стандартной антеромедиальной височной лобэктомии), и затылочную (в ее анатомических границах). У пациентов с обширными зонами ФКД нескольких

смежных долей, для минимизации операционной травмы использовали метод их дисконнекции: только лобной доли, заднеквадрантную субгемисферотомию, гемисферотомию, каллозотомию. Моторное картирование коры (ССВП, вызванные моторные потенциалы - ВМП) применялось при фронтальных и височно-теменно-затылочных дисконнекциях. ЭКоГ рутинно при дисконнекциях не применялось.

Затылочную лобэктомию проводят с вскрытия затылочного рога сквозь вертикальную затылочную извилину. Отсюда резекцию продлевают в обе стороны кзади от теменной доли: латерально, по направлению к астерион, и медиально, в направлении передней губы шпорной борозды. Здесь, после выключения проксимальной части сегмента Р4 задней мозговой артерии, рассекают мягкую мозговую оболочку на медио-базальной поверхности между кунеус и прекунеус. После чего, последовательно выключая вены, дренирующие в верхний каменистый синус и в намет мозжечка, резецируется базальная часть затылочной доли.

Височную лобэктомию начинают с субпиальной резекции верхней височной извилины (3 см кзади от полюса на доминантной стороне и не более 4,5 см на стороне субдоминантного полушария). Вскрыв височный рог сквозь циркулярную борозду островка и его «крышу», это рассечение продлевают кзади сквозь *stem temporale* до перехода в *atrium* бокового желудочка. Отсекают блок неокортекса височной доли по поперечному разрезу сквозь все височные извилины на поверхности и по коллатеральной борозде на основании височной доли. После чего, в зависимости от данных ЭКоГ, удаляют наружную половину амигдалы, а затем и ункус, головку и тело гиппокампа вместе с корой парагиппокампальной извилины, стараясь сохранить мягкую мозговую оболочку круральной цистерны.

Резекцию лобной доли проводят с пенетрации переднего рога бокового желудочка: либо сверху, сквозь кортикотомию в задних отделах средней лобной извилины, либо с боковой поверхности лобной доли, после субпиальной резекции задних отделов нижней лобной извилины и далее кпереди от головки хвостатого ядра.

Проникнув в желудочек, проводится передняя каллозотомия, а затем, следуя кпереди от передней мозговой артерии, и выключив последовательно лобно-полярную ветвь и мелкие артерии, кровоснабжающие передние отделы лобной доли и ее полюс, неокортикальный блок иссекают вместе с мягкой мозговой оболочкой. В некоторых случаях, дополнительно проводится субпиальная резекция лобно-оперкулярной коры. Далее отделяется дорзальный блок лобной доли, по разрезу белого вещества над и кпереди от головки хвостатого ядра к латеральным стенкам переднего рога. После этого, выключив несколько артериальных ветвей в бороздах лобной доли, пересекают кору средней и медиальной лобной извилин кпереди от прецентральной борозды и удаляют дорзальный блок. Операция проводится под контролем нейромониторинга с электростимуляцией моторных вызванных потенциалов с контралатеральных конечностей.

В нашей серии 3-м детям была выполнена вертикальная парасагиттальная гемисферотомия. С целью осуществления доступа в просвет тела бокового желудочка выполняется кортикотомия. Из просвета бокового желудочка последовательно спереди назад в субпиальной плоскости выполняется каллезотомия, следуя ходу перикаллезных сосудов, передней мозговой артерии осуществляется фронтобазальная дисконнекция. Из области треугольника бокового желудочка пересекаются структуры гиппокампа, по направлению от пересеченного валика к сосудистому сплетению пересекаются проводящие пути больших щипцов. Завершается гемисферотомия этапом периталамической дисконнекции: латеральнее и вдоль сосудистого сплетения сквозь стенку височного рога, огибая блок подкорковых ядер разрез белого вещества продлевается по направлению ранее завершенной фронтобазальной дисконнекции.

Общепринято применение двух вариантов каллозотомии: полной и неполной (передние 2/3) каллозотомии. Оба варианта выполняются путем стандартного срединного межполушарного доступа (обычно, справа). В случае передней каллозотомии (передние 2/3) после широкой препаровки межполушарной щели между перикаллезными артериями, волокна мозолистого тела пересекаются строго

в сагиттальной плоскости, по-возможности, не выходя за пределы полости межжелудочковой перегородки. Таким образом, рассекается колено и клюв мозолистого тела, а затем - кзади, корпус мозолистого тела. В нашей серии двоим детям была выполнена передняя каллозотомия.

Темпоро-парието-окципитальная (заднеквадрантная) дисконнекция (или задняя субгемисферотомия) - это вариант дисконнекции, при котором пересекаются проводящие пути затылочной, теменной и височной доли (Рисунок 12).

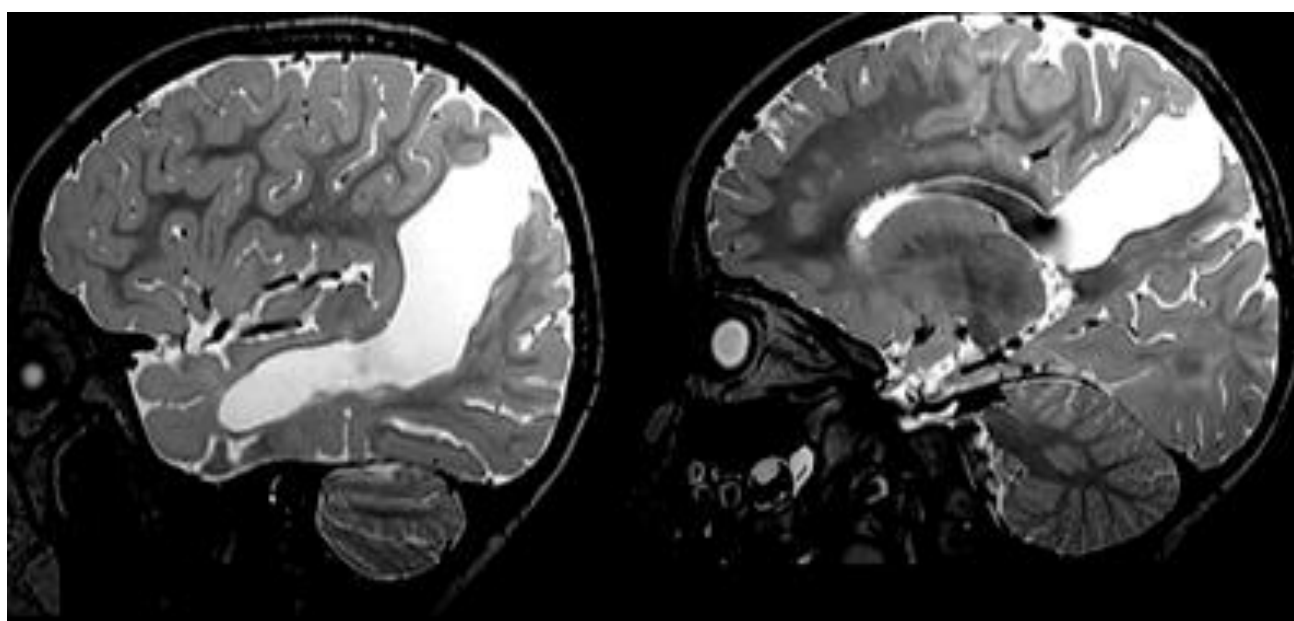


Рисунок 12 - T2-взвешенные последовательности в сагиттальной плоскости после заднеквадрантной субгемисферотомии

После выполнения трепанации, обнажается сильвиева щель, постцентральная извилина, верхняя височная извилина, супрамаригнальная, а также верхняя теменная извилина, и осуществляется картирование центральной борозды. Путем кортикотомии на всем протяжении широко вскрывается просвет височного рога и преддверия бокового желудочка. Из просвета желудочка выполняется резекция медиальных структур височной доли, пересечение свода, больших щипцов и валика мозолистого тела. Субпиально рассекается серое и белое вещество теменной доли поперек серпа (Рисунок 13).



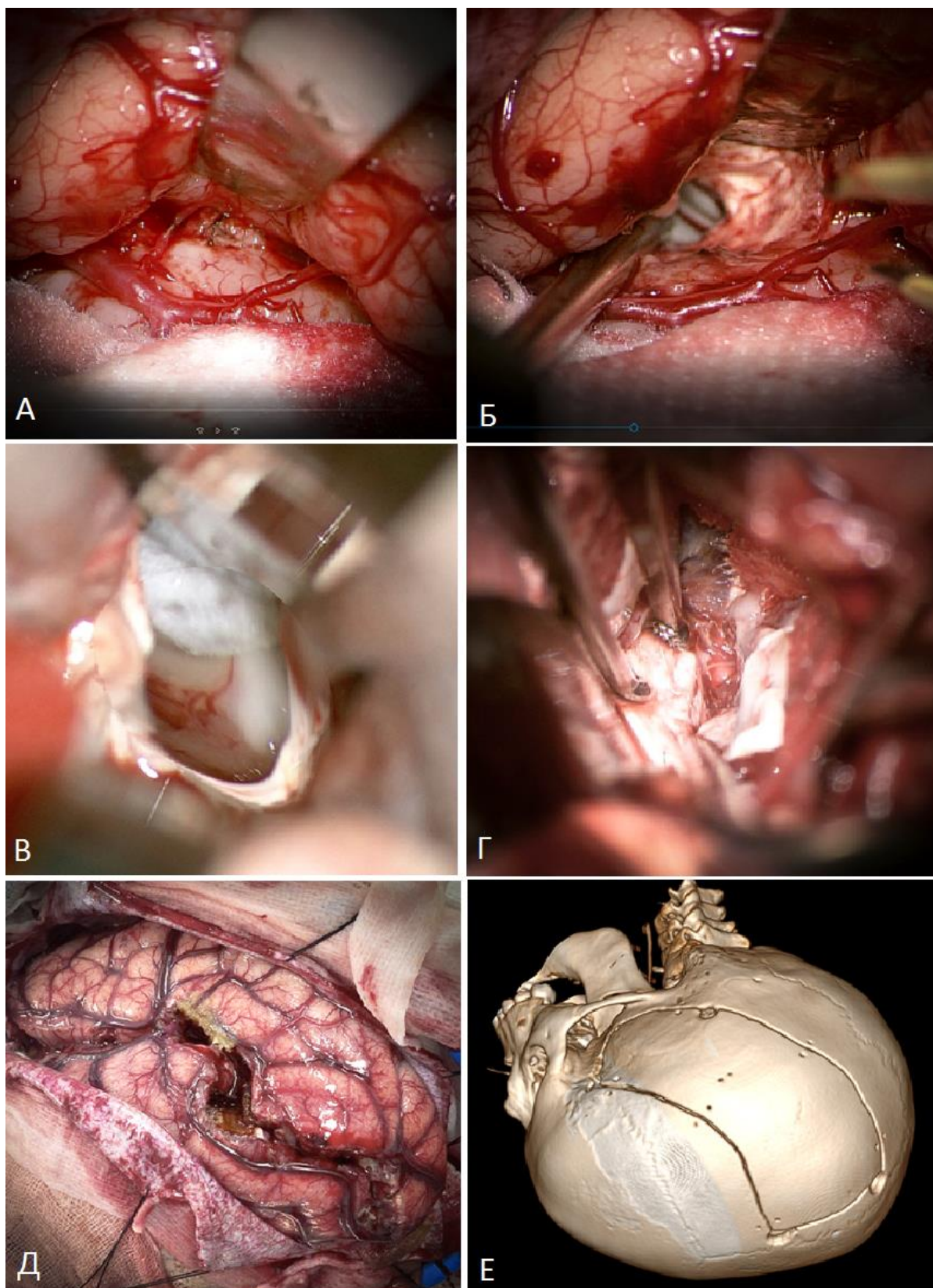


Рисунок 13. Техника заднеквadrантной субгемисферотомии. А – отведение височного оперкулюма; Б – вскрытие верхне-боковой стенки височного рога бокового желудочка; В – вскрытие преддверия бокового желудочка; Г – рассечение валика мозолистого тела; Д – окончательный вид операционной раны после рассечения серого и белого вещества теменной доли; Е – реконструкция черепа после трепанации

При дисконнекции лобной доли плоскости рассечений и их последовательность повторяет этапы, описанные в разделе с резекцией лобной доли (Рисунок 14). Различия – строго субпиальное рассечение на основании, и сохранение всех крупных сосудов, в том числе и вен в межполушарной щели и на поверхности.

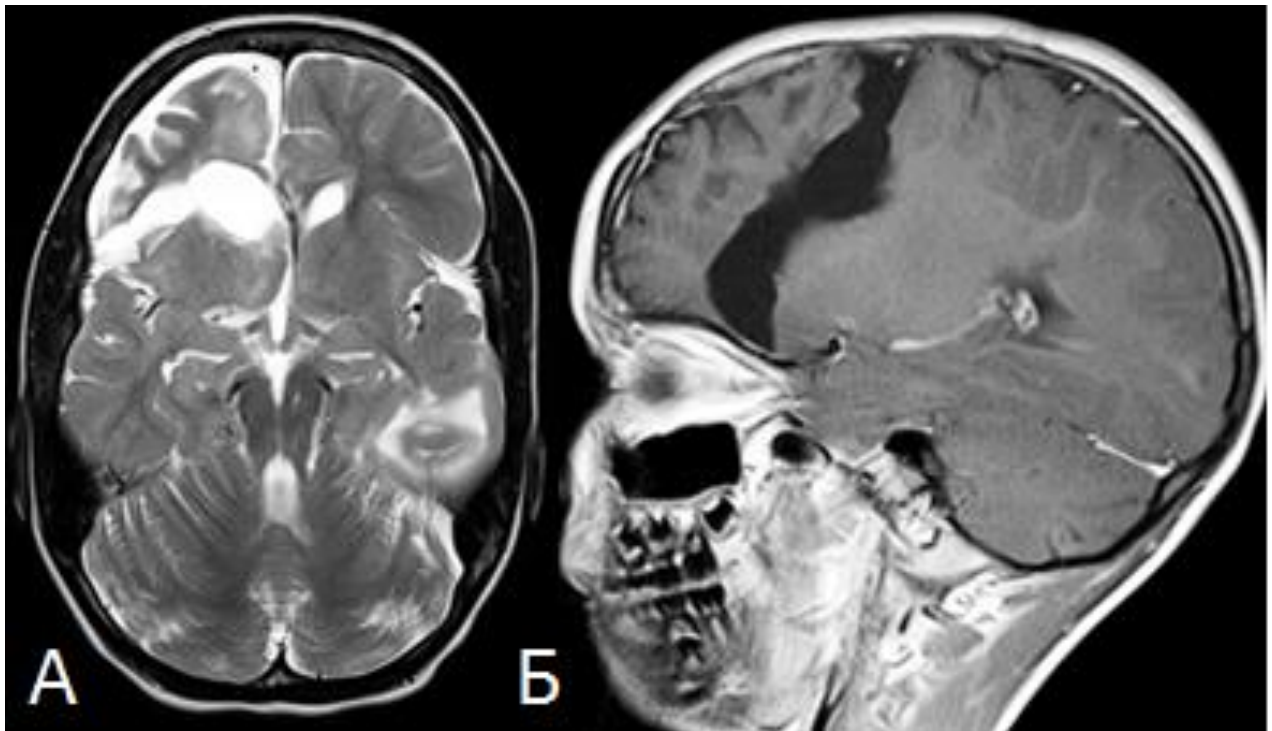


Рисунок 14 – МР-томограммы пациента после фронтальной дисконнекции. А - T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости; Б – T1-взвешенное изображение в сагиттальной плоскости

## 2.4 Методы анализа исходов хирургического лечения

### 2.4.1 Методы анализа диагностической ценности контрольной интраоперационной ЭКоГ и скальповой ЭЭГ в определении радикальности резекции epileptogenicной зоны

Для анализа прогностической значимости интраоперационного нейромониторинга (контрольных скальповой ЭЭГ и ЭКоГ после резекций мальформаций) были отобраны только пациенты, у которых были представлены данные скальповой ЭЭГ и МРТ через 6-12 мес. и более после операции. В группу анализа вошли 50 пациентов с ФКД I, II типов, у которых была проведена

регистрация ЭКоГ в зоне поражения и прилегающей к зоне резекции коре до и после удаления мальформации (Рисунок 15), а также скальповая ЭЭГ по ходу всего хирургического вмешательства и предоставлены данные скальповой ЭЭГ и МРТ через 6-12 мес. и более после хирургического лечения.

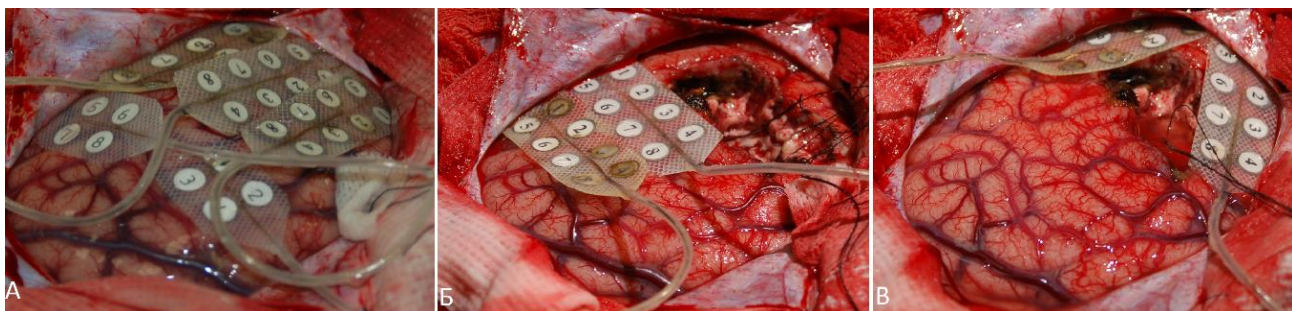


Рисунок 15 – Интраоперационные фотографии. А – ЭКоГ перед резекцией; Б, В – ЭКоГ с прилегающей коры после резекции мальформации

В соответствии со стандартом, анестезия во время операции у этих пациентов исключала бензодиазепины. Биомаркерами ирритативной зоны считали одиночные и сгруппированные спайки, а также пик-волновую активность на ЭКоГ до и после резекции мальформации (Рисунок 16).

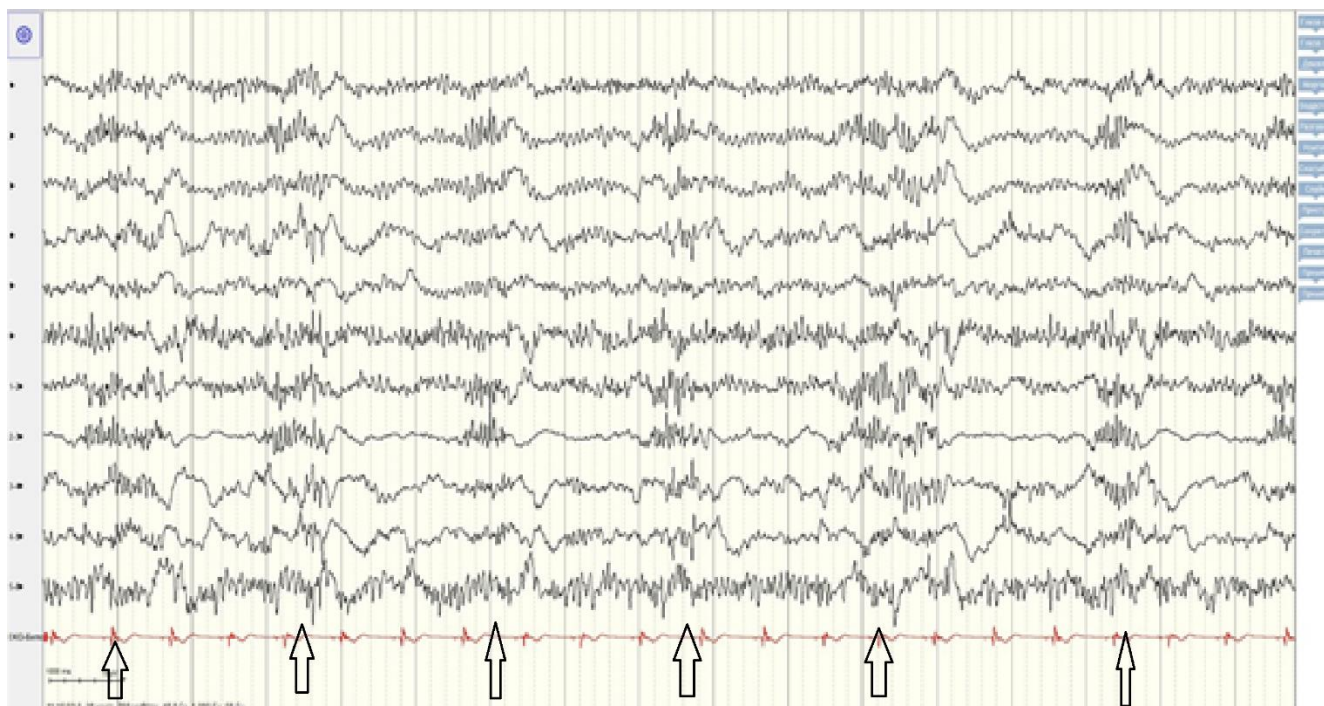


Рисунок 16 - Сгруппированные спайки (отмечены стрелками) на интраоперационной электрокортикограмме

Эти данные сопоставлены с результатами скальповой ЭЭГ через 6-12 мес после операции и с исходами лечения эпилепсии по шкале Engel (медиана катамнеза данной подгруппы – 4,2 года). Роль и значение обоих методов в отношении вероятности наступления стойкой ремиссии приступов и нормализации скальповой ЭЭГ через 6-12 мес. и более после хирургического лечения (исчезновения эпилептиформной активности) с возможностью отмены лечения ПЭП анализировали с помощью ROC-анализа на языке программирования Python (версия 3.11.4). В случае наличия пик-волновой активности от прилежащей коры к резецированной мальформации по данным контрольной ЭКоГ, а также отсутствию динамики на скальповой ЭЭГ после резекции мальформации, результаты нейромониторинга интерпретировали, как неполное удаление мальформации. Отсутствие или значительную редукцию спайк-волновой активности на контрольной электрокортикограмме и редукцию эпилептиформной активности по данным контрольной интраоперационной скальповой ЭЭГ, трактовали как полную резекцию/дисконнекцию эпилептогенной зоны. О полной резекции эпилептогенной зоны в отдаленном периоде после операции судили косвенно по редукции эпилептиформной активности скальповой ЭЭГ через 6-12 мес. и отсутствию приступов (исход Engel IA), а также по отсутствию признаков остатка мальформации на постоперационной МРТ.

#### **2.4.2 Методы оценки эффективности хирургического лечения**

Исход хирургического лечения приступов у пациентов оценивали по шкале Engel при катамнезе от 6 месяцев и более. Сравнительный анализ данных проводился между основными гистологическими типами ФКД. Исходы хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД оценивали по шкале Engel и делили бинарно на стойкую ремиссию приступов (Engel class IA) и возобновление приступов (все остальные варианты возобновления приступов по шкале Engel). У пациентов с исходом в стойкую ремиссию приступов (Engel class IA) катамнез наблюдения составил не менее 2-х лет.

Когнитивные исходы, а именно речевое развитие и поведение ребенка после операции оценивалось по опросу родителей. Результаты интерпретировались тоже бинарно: улучшение в развитии (речи, приобретении социальных навыков) по сравнению с предоперационным статусом, или же на отсутствие какого-либо улучшения.

### **2.4.3 Методы оценки безопасности хирургического лечения**

Среди осложнений выделяли хирургические и неврологические. Среди первых рассматривали: ранние хирургические (инфекционные, геморрагические, отек головного мозга, раневая ликворея) и отдаленные хирургические (остеомиелит). К неврологическим относили все виды неврологического дефицита и психических нарушений, которые, в свою очередь, разделяли на: транзиторные и стойкие (сохраняющиеся спустя 11-12 мес после операции). Неизбежные (ожидаемые) последствия обширных резекций и дисконнекций (гемипарез или его углубление после гемисферотомии, ограничение полей зрения после заднеквадрантных субгемисферотомий и гемисферотомии) осложнениями не считали.

### **2.4.4 Статистический анализ данных**

Статистический анализ данных проведен с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 4.3.1) в IDE RStudio и языка программирования Python (версия 3.11.4). Изображение с типичными локализациями ФКД построено анализа MPT пациентов во freesurfer, а также с использованием библиотек ANTs и FSL (открытые функции с <https://github.com/MELDProject>).

Распределение непрерывных и дискретных количественных переменных в выборке представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) для нормально распределенных случайных величин, медиана и квартили (Медиана [IQR]) для величин, распределение которых отличается от нормального. Категориальные показатели представлены как абсолютное число и процентное соотношение ( $n$  (%)).

Соответствие выборки нормальному распределению определялось с помощью теста Шапиро-Уилка. Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных в независимых выборках проводили с помощью метода Манна-Уитни, для зависимых выборок использовался критерий Уилкоксона для парных сравнений. Различия в распределениях категориальных переменных в независимых выборках тестировали с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между исходами хирургического лечения и стажем эпилепсии с возрастом на момент операции проводили многомерный анализ с помощью линейной регрессии.

Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Значимые прогностические факторы наступления стойкой ремиссии приступов были отобраны для построения моделей классификации, с целью анализа их взаимосвязи и предиктивного вклада в исходы хирургического лечения эпилепсии. Построение моделей классификации проводилось на языках программирования Python (библиотеки scikit-learn и PyCaret - Classification And REgression Training) и R (библиотека mlr3 – Machine Learning in R). Предикторами модели выступили данные МРТ (до и после операции) и ЭЭГ (до операции) у 145 пациентов из общей группы (172 пациентов). В модель был включен такой предиктор, как МР-очевидные признаки (наличие структурных изменений на МРТ), а также оценка радикальности проведения операции по контрольной послеоперационной МРТ. Модель, наиболее эффективно справившаяся с классификацией исходов хирургического лечения представлена в результатах. Подбор оптимальных гиперпараметров модели проводился с помощью кросс-валидации данных и применения модуля поиска гиперпараметров в фиксированной сетке возможных значений (GridSearchCV). После разбиения на обучающую и тестовую подвыборку (размер тестовой выборки составил 30% от всей выборки) были посчитаны метрики качества модели (точность, чувствительность, положительное прогностическое значение, F-мера).

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ ФКД

### 3.1 Результаты предоперационного обследования

#### *Симптоматогенная зона*

Приступы классифицировали с учетом последней версии классификации ПЛАЕ 2017 г. У большинства детей они были фокальными (130 детей), у 3 – дроп-атаки (приступы внезапного падения), у 4 протекали в виде генерализованных судорожных припадков (ГСП), у остальных имелись эпилептические спазмы или сочетание фокальных приступов со спазмами (35 детей). Частота приступов варьировала от очень частых (до 200 приступов в сутки), до сравнительно редких (2-3 приступа в год). Встречаемость ведущих типов приступов для различных типов мальформаций представлена на рисунке 17.

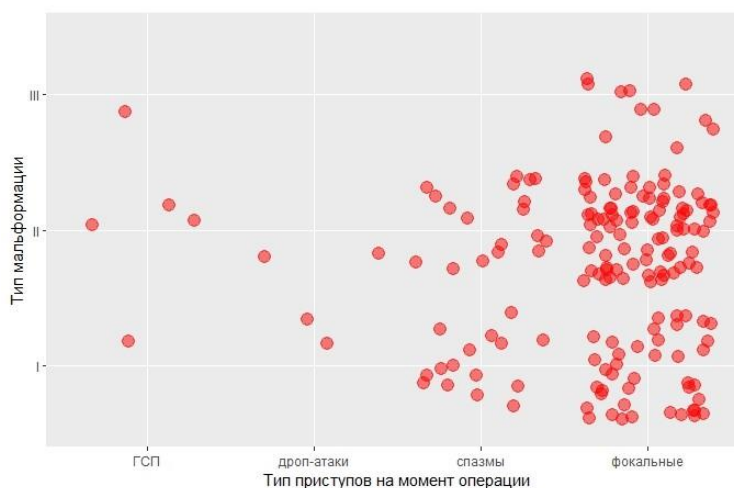


Рисунок 17 - Частота встречаемости различных типов приступов у детей с различными гистологическими типами мальформаций

У 18 (30,5%) детей с ФКД I типа приступы на момент операции были генерализованными, у 41 (69,5%) – фокальными, у 78 (77,2%) детей с ФКД II типа приступы были фокальными. У детей с III типом ФКД клиническая картина приступов была представлена фокальными приступами с/без вторичной генерализации (фокальные немоторные/моторные с автоматизмами или без них;

версивные и клонические контрлатеральные). У 6-х пациентов с ФКД ША дебют приступов был в виде фебрильных судорог. Соответствие симптомагенной и эпилептогенной зон представлено в таблице 2. Реализация моторных приступов у ребенка с эпилептогенной зоной в затылочной доле представлена на рисунке 18.

Таблица 2 - Локализация эпилептогенной зоны и семиология приступов

Клиническая картина приступов	Локализация эпилептогенной зоны
Полюс лобной доли	Гипермоторные, тонические/клонические контрлатеральные
Фронтобазальная кора	Аутомоторные, версивные в противоположную сторону, гипермоторные, потирание носа ипсилатеральное
Префронтальная кора	Асимметричные тонические и гипермоторные
Лобно-оперкулярная кора	Замирания, тонические и клонические контрлатеральные
Премоторная кора	Клонические контрлатеральные
Дополнительная моторная кора	Версивные в противоположную сторону
Прецентральная извилина	Тонические контрлатеральные
Постцентральная извилина	Тонико-клонические контрлатеральные
Перириоландическая область	Контрлатеральные клонические
Предклинье	Замирания, зрительные ауры, версивные контрлатеральные, разведение рук, насильственный смех
Клин	Поворот головы и взора (сторона неспецифична)
Кора теменно-затылочной области	Тоническое напряжение ипсилатеральное, версия головы и взора ипси- затем контрлатерально
Кора теменно-височно-затылочной области	Заведение взора вверх, гемифациальные клонические
Неокортекс верхней и средней височных извилин	Гиперсаливация, замирания
Полюс височной доли	Замирания, автоматизмы, ауры
Медиальный височный комплекс	Замирания, гиперсаливация, жестовые автоматизмы, версивные (сторона неспецифична), гипомоторные
Передние отделы опоясывающей извилины	Остановка взора, покраснение лица, нецеленаправленный бег, крик
Задние отделы опоясывающей извилины	Головокружения, «поза фехтовальщика», тонические контрлатеральные



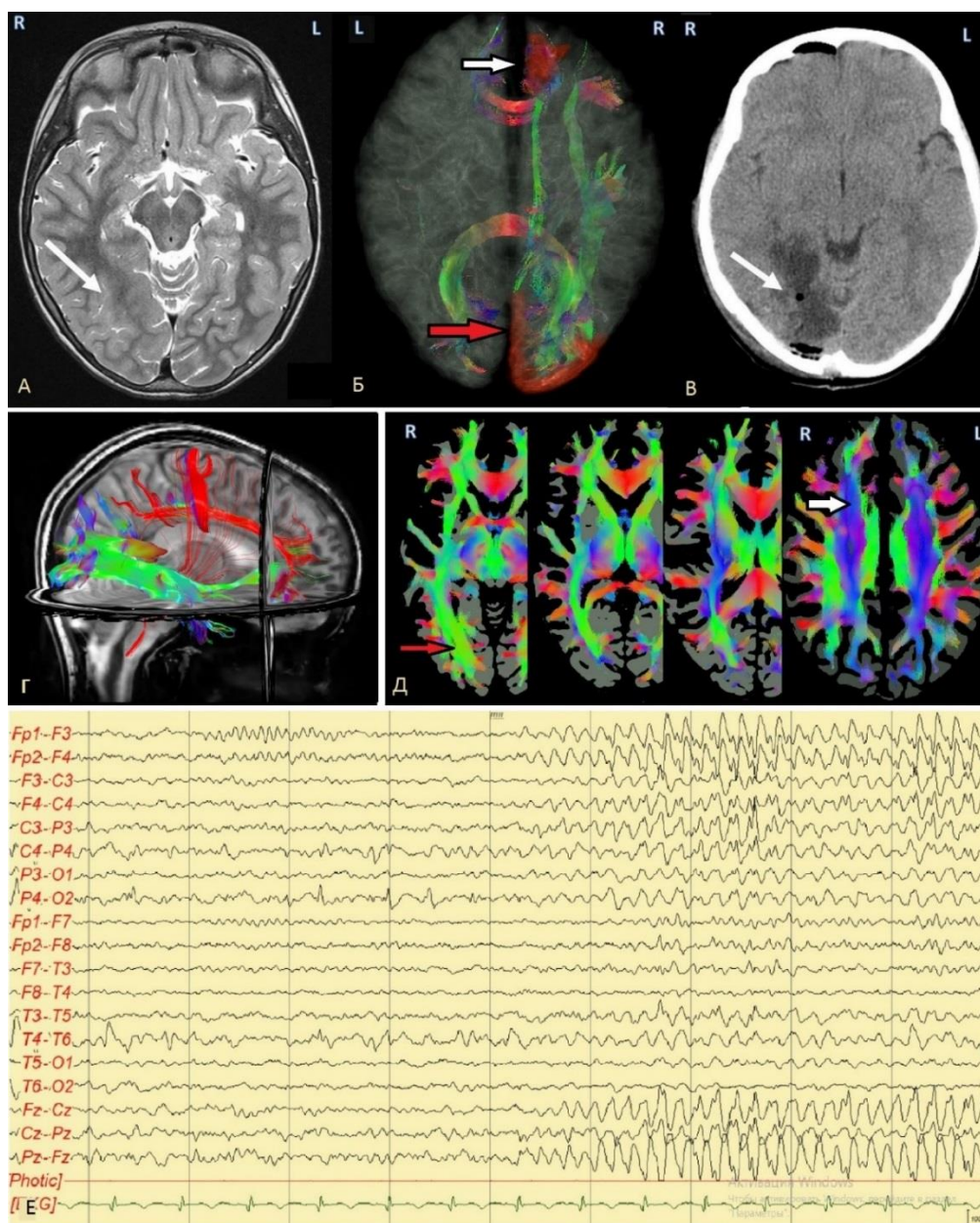


Рисунок 18 - Реализация фокальных асимметричных моторных приступов с ЗНП в затылочной доле: А – на T2-ВИ в правой затылочной доле визуализируется ФКД II типа (стрелка); Б - реконструкция проводящих путей в аксиальной плоскости (нижний лобно-затылочный тракт, нижний продольный пучок, тракт опоясывающей извилины) от ЗНП в затылочной доле (красная стрелка) к симптоматогенной коре дополнительной моторной зоны (ДМЗ, белая стрелка); В – КТ после резекции ФКД II типа правой затылочной доли (Engel IA, катамнез 4 г.); Г – реконструкция проводящих путей (нижний лобно-затылочный тракт, нижний продольный пучок отмечены зеленым цветом, *singulum* и U-волокна к коре ДМЗ отмечены красным цветом) от ЗНП в затылочной доле (красная стрелка) к симптоматогенной коре ДМЗ (белая стрелка); Д – нижний лобно-затылочный тракт, нижний продольный пучок (красная стрелка) и *Singulum* (белая стрелка) в аксиальных плоскостях; Е – интериктальная эпилептиформная активность в правой затылочной доле теменной и задневисочной областях (P4-T6) и иктальная активность (билатеральная бифронтальная эпилептиформная активность)

### ***Ирритативная зона и зона начала приступов***

По данным скальповой ЭЭГ зона начала приступов регистрировалась у 43 пациентов из 59 с ФКД I типа, в остальных случаях ЗНП четко определить не удалось. Интериктально для ФКД I, типа в целом, на скальповой ЭЭГ было характерно диффузное фоновое замедление корковой ритмики. Дополнительно ирритативная зона у 7 пациентов с ФКД I типа была определена на МЭГ. У 5-х детей с ФКД I типа была выполнена инвазивная ЭЭГ, посредством имплантации глубинных стерео-ЭЭГ электродов (n=1) и субдуральных решеток и полосок (n=4). Среди 5 с ФКД I Типа невзирая на, казалось бы, локализованную ЗНП, лишь у двоих удалось достигнуть стойкой ремиссии приступов, у остальных троих детей приступы возобновились, скорее всего, из-за некорректности первоначальной гипотезы и потому, что не вся ЭЗ оказалась перекрыта электродами и не была иссечена впоследствии.

У 88 пациентов с ФКД II типа определялась ЗНП на скальповой ЭЭГ. У 16 пациентов с ФКД II типа ЗНП на скальповой ЭЭГ не определялась. ЗНП подтвердили дополнительно на инвазивной ЭЭГ у 9 детей с ФКД II типа. Ирритативная зона была дополнительно уточнена на МЭГ у 3 пациентов. Среди 9 детей с ФКД II типа и определенной ЗНП с помощью инвазивного мониторинга, стойкой ремиссии приступов удалось достигнуть у 7 пациентов. У 2-х детей приступы не прошли, и это было связано с неполной резекции мальформации, расположенной в критических зонах коры мозга (прецентральная извилина и зрительная кора).

Характерными интериктальными локализуемыми паттернами ЭЭГ-активности у 12 пациентов с ФКД II типа были фокальные эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления (FEDOIS - frequent epileptiform discharges on irregular slow), у 5 детей «щетки» (brushes) – региональные разряды быстрых полиспайков, относительно невысокой амплитуды, накладывающиеся на дельта-волну (Рисунок 19).

У детей с ФКД III типа ЗНП на скальповой ЭЭГ определялась во всех случаях.

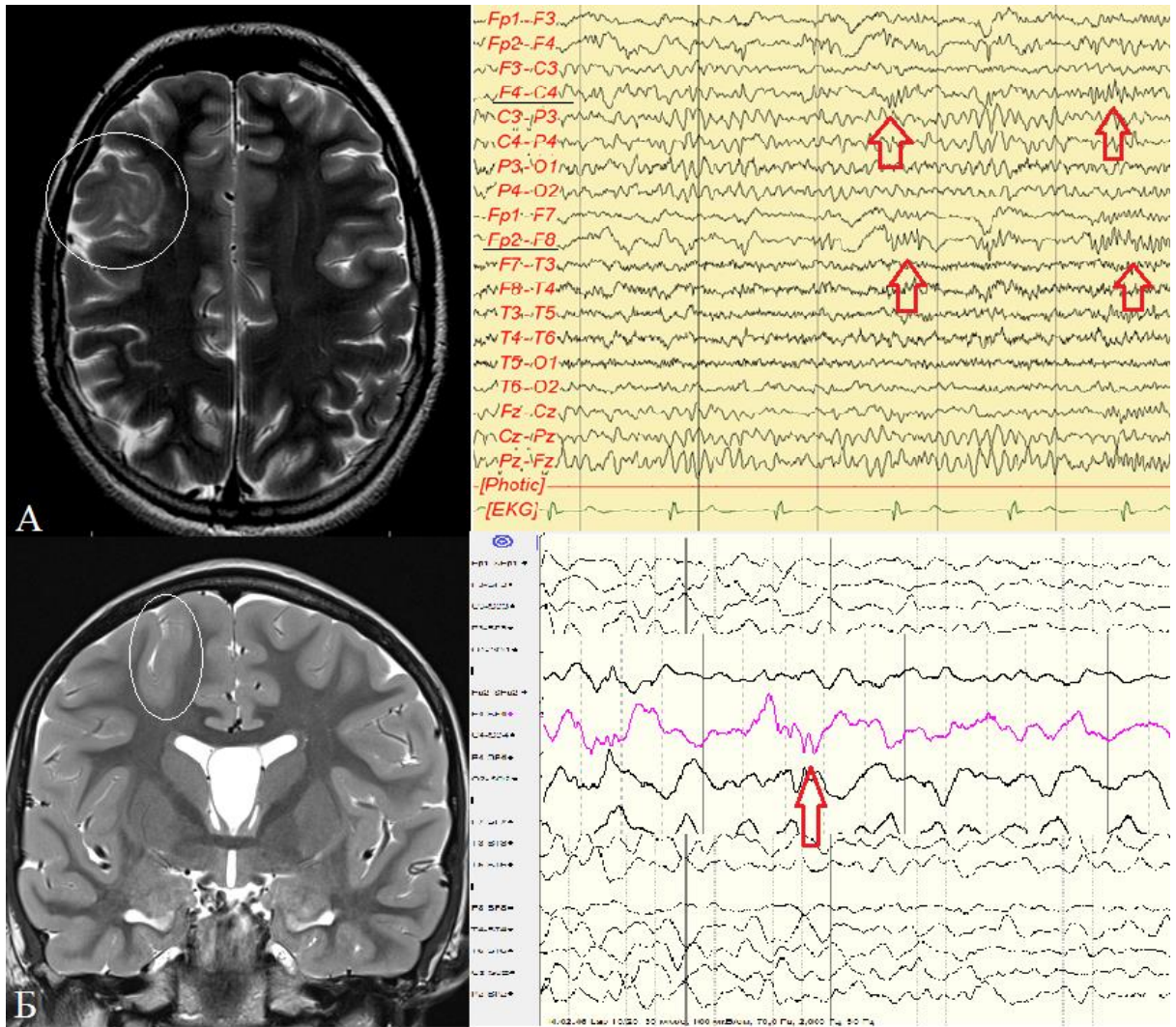


Рисунок 19 - ЭЭГ паттерны ФКД II типа на скальповой ЭЭГ: А – В Т-2 ВИ в аксиальной плоскости визуализируется уплотнение коры и высокий сигнал от субкортикального (демиелинизированного) белого вещества. На эпохе скальповой ЭЭГ ЗНП регистрируется в правой лобной области, в виде «щеток» (отмечены стрелками); Б – В Т-2 ВИ в коронарной плоскости визуализируется утолщение коры и размытостью границ серого-белого вещества. В эпохе скальповой ЭЭГ, интериктально во сне регистрируются FEDOIS (красная стрелка)

### *Эпилептогенный очаг*

По данным МРТ ФКД I типа чаще локализовались в височной и лобной долях, в то время, как ФКД II типа чаще обнаруживались в одной из лобных долей мозга (Таблица 3, Рисунок 20).

Таблица 3 -Локализации ФКД по данным МРТ

Локализация ФКД по данным МРТ	ФКД I типа	ФКД II типа	ФКД III типа
Височная	25 (42,3%)	15 (14,9%)	12 (100%)
Височно-затылочная	1 (1,7%)	1 (0,9%)	-
Височно-теменная	-	4 (4%)	-
Височно-теменно-затылочная	5 (8,5%)	1 (0,9%)	-
Затылочная	1 (1,7%)	9 (9%)	-
Теменно-затылочная	2 (3,4%)	3 (2,9%)	-
Теменная	1 (1,7%)	8 (8%)	-
Перироландическая	-	2 (1,9%)	-
Центральные извилины	-	9 (9%)	-
Лобная	24 (40,7%)	49 (48,5%)	-

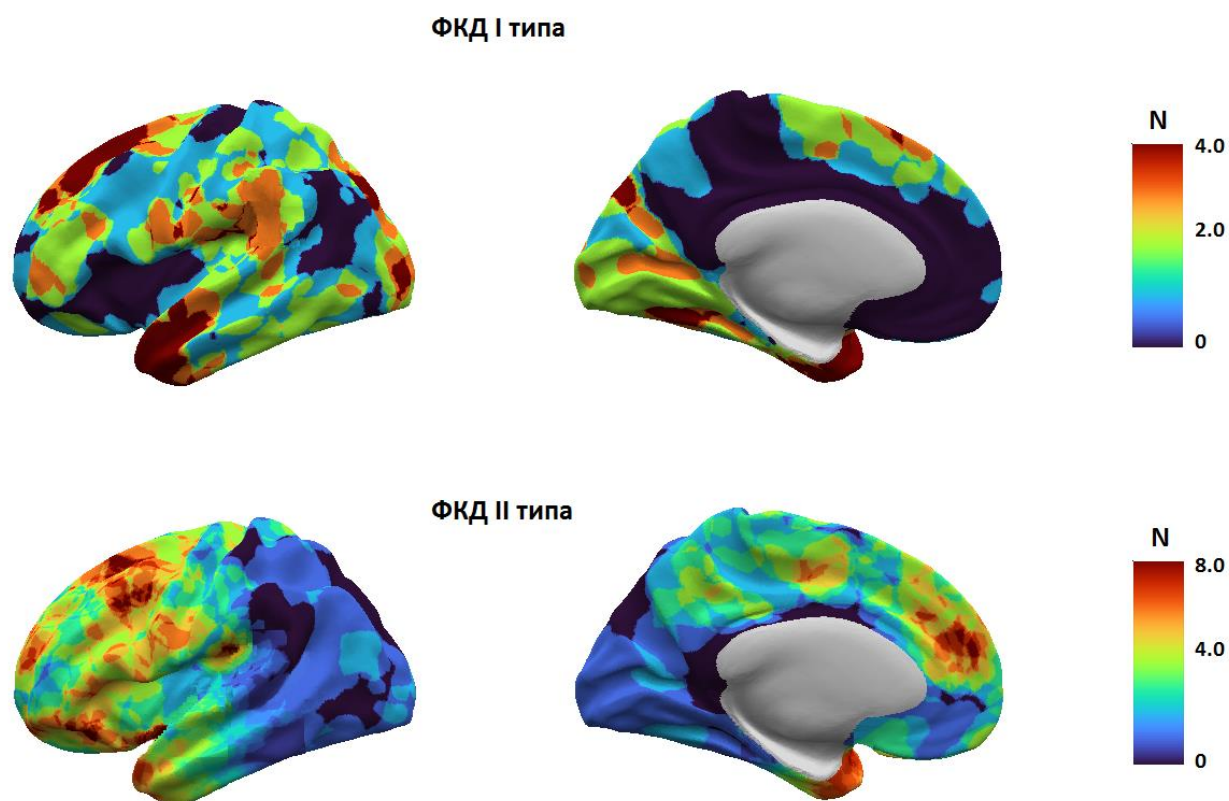


Рисунок 20 – Характеристика топографии КД в зависимости от частоты поражения и гистопатологического типа дисплазии

На МРТ суждение о топографии и распространении кортикальных дисплазий I типа основывались, главным образом, на косвенных признаках: стертость кортико-медулярной демаркации и гипоплазии вещества головного мозга (за счет потери белого вещества в пораженном регионе), с локальными признаками слабой пролонгации T2 сигнала от белого вещества (Рисунок 21).



Рисунок 21 - ФКД I типа: А, Б Т-2 взвешенные изображения (коронарная и аксиальная плоскости). Визуализируется стертость кортико-медулярной демаркации (окружность)

На МР-томограммах (1,5-3 Тесла по протоколу “HARNESS”) в рамках дооперационного обследования у 6 детей с I типом ФКД не было обнаружено очевидных признаков фокальной кортикальной дисплазии. МР-морфометрия позволила локализовать дисплазию I типа в дополнительной моторной коре, неочевидную на МРТ (3 Тесла) по протоколу “HARNESS”.

У детей с мальформацией II типа МР-сигнальные характеристики были представлены гиперинтенсивностью T2-сигнала от белого вещества, непосредственно переходящий в слой коры, с нередким трансмантийным тяжем, нарушением кортико-медулярной демаркации (Рисунок 22). Наиболее частая локализация ФКД II типа - лобная доля. В 28 случаях мальформация затрагивала кору только в глубине одной из борозд. При этом, у 27 она локализовалась в лобной

доле (верхней, средней лобной или прецентральной извилинах) и лишь в одном случае – в теменно-височной области.

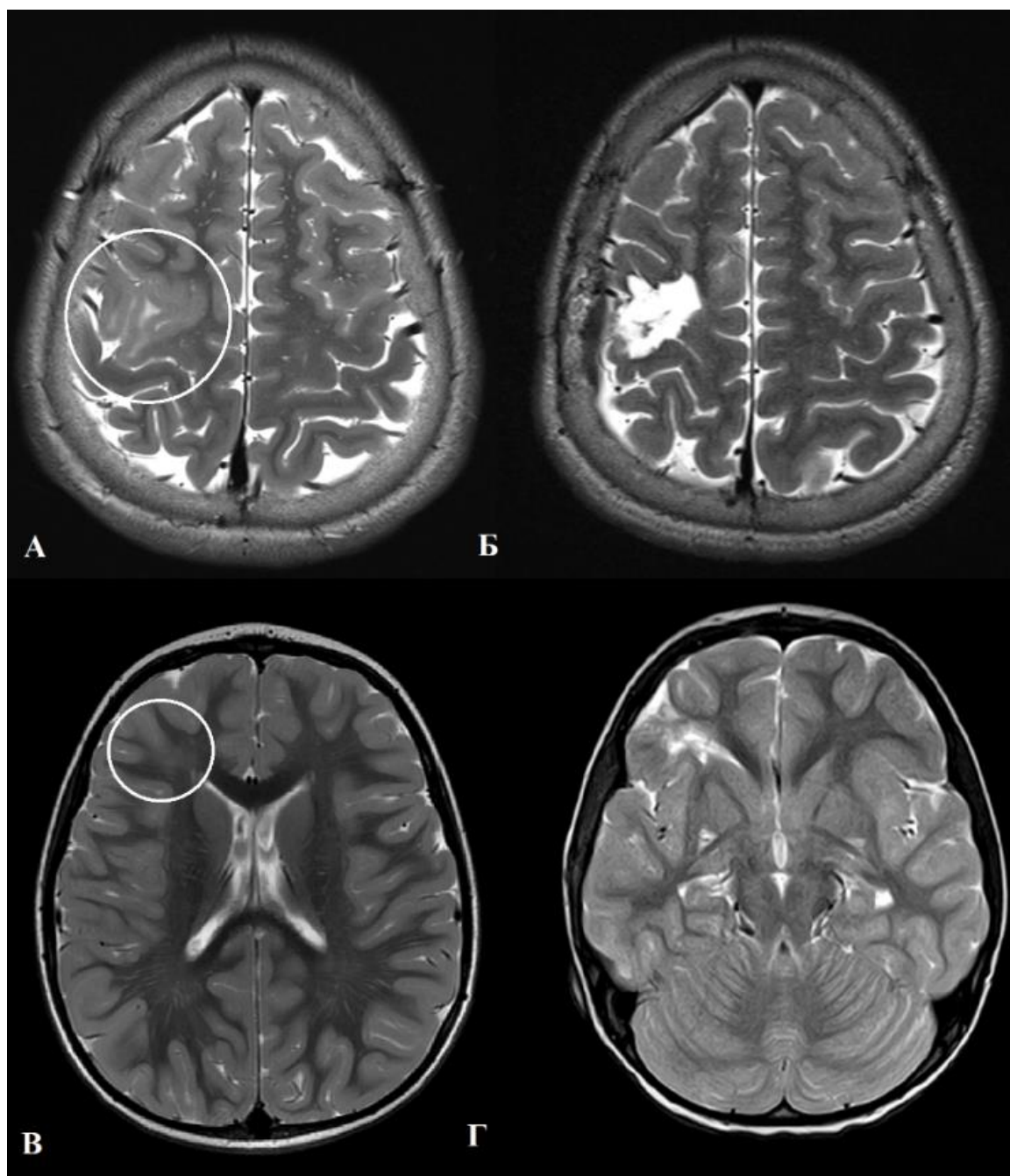


Рисунок 22 - МР-характеристики ФКД II типа (T2 взвешенные изображения) и результаты хирургической резекции: А – Утолщение коры, аномалия сулькации и высокий T2 сигнал от субкортикального белого вещества в премоторной коре справа (мальформация отмечена окружностью); Б – Состояние после резекции мальформации II типа с исходом Engel class IA; В – ФКД II типа дна борозды в правой лобной доле. Стертость кортико-медулярной демаркации и трансмантыйный тяж выделены окружностью; Г – Состояние после резекции ФКД дна борозды в правой лобной доле с исходом Engel class IA

У всех 12 пациентов III тип ФКД (IIIА=9, IIIС=1, IIIД=2) локализовался по данным МРТ в одной из височных долей. У 8 из них на МРТ визуализировались признаки атрофии гиппокампа с одной стороны и дисплазия полюса височной доли, еще у одного пациента склероз гиппокампа был выявлен только после гистологического исследования биоптата после височной лобэктомии (МР-негативный склероз гиппокампа), у двоих пациентов глиозно-атрофические изменения височной доли (IIIД) и у одного последствия перенесенного кровоизлияния в паренхиму височной доли (IIIС) (Рисунок 23).

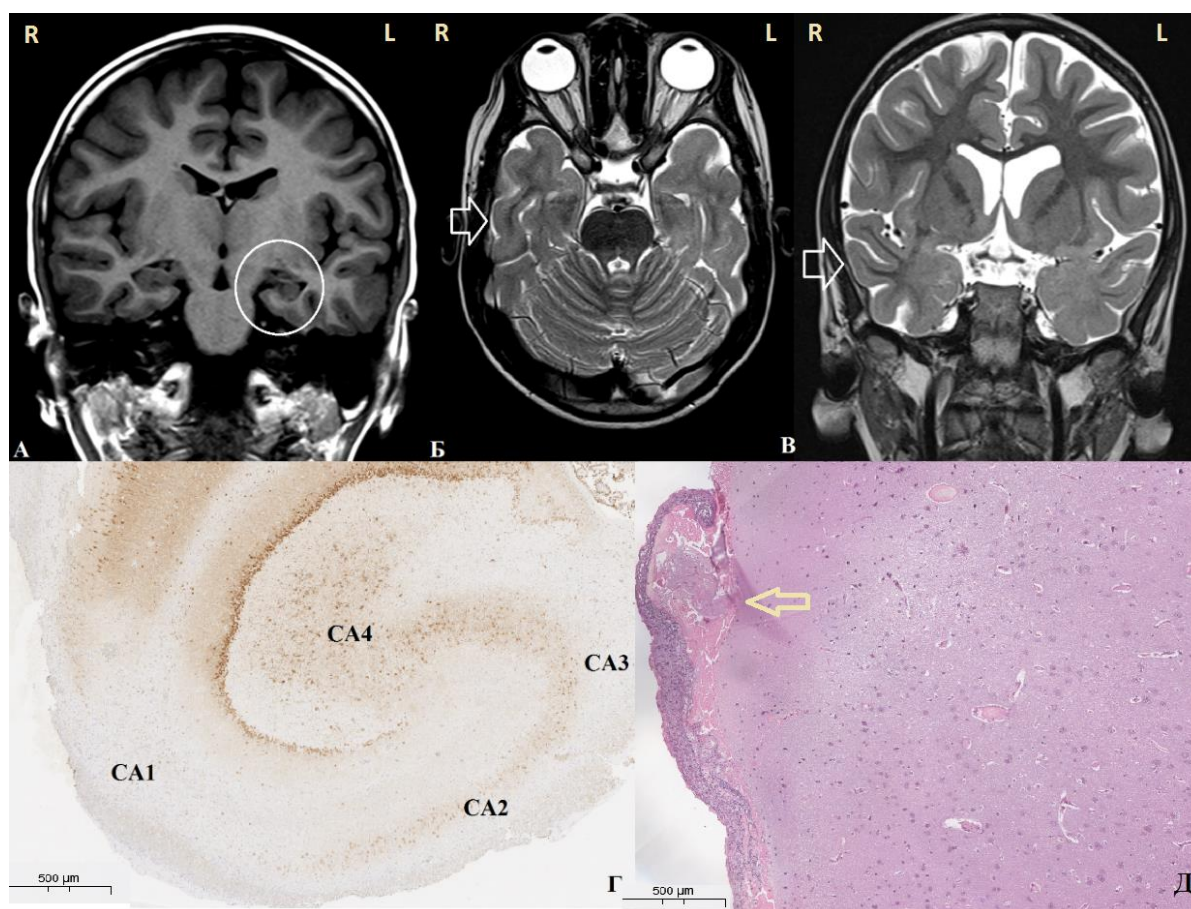


Рисунок 23. ФКД III типа: А – Склероз гиппокампа слева (выделена окружностью) в T1-взвешенное изображение, коронарная плоскость. Отмечается уменьшение его объема по сравнению с контрлатеральным здоровым гиппокампом; Б, В – Аксиальная и коронарная плоскости в T2-взвешенных изображениях у ребенка с ФКД IIIД типом и глиозно-атрофическими изменениями в верхней и средней височных извилинах справа (выделена стрелками); Г – Микропрепарат склерозированного гиппокампа (иммуногистохимия, NeuN – экспрессия). В СА1 отсутствуют нейроны, В СА2-4 отмечается выраженное разрежение нейронов; Д – Микропрепарат ФКД IIIД (окраска гематоксилин-эозином). Утолщенная фибрированная оболочка (стрелка) является косвенным признаком перенесенного инфекционного процесса

### *Зона функционального дефицита*

Гемипарез выявлялся у шестерых пациентов с обширной ФКД в лобной/височной/височно-теменно-затылочной долях. У двоих детей с ФКД в заднем квадранте мозга определялась атаксия и страбизм.

Из вспомогательных методов у детей с ФКД I типа с целью локализации стороны и региона функционального дефицита, были применены ПЭТ с 18ФДГ (n=11).

Зона функционального дефицита совпадала (гипометаболизм на ПЭТ с 18ФДГ) совпадала с регионом структурного поражения у детей с ФКД I типа (Рисунок 24).

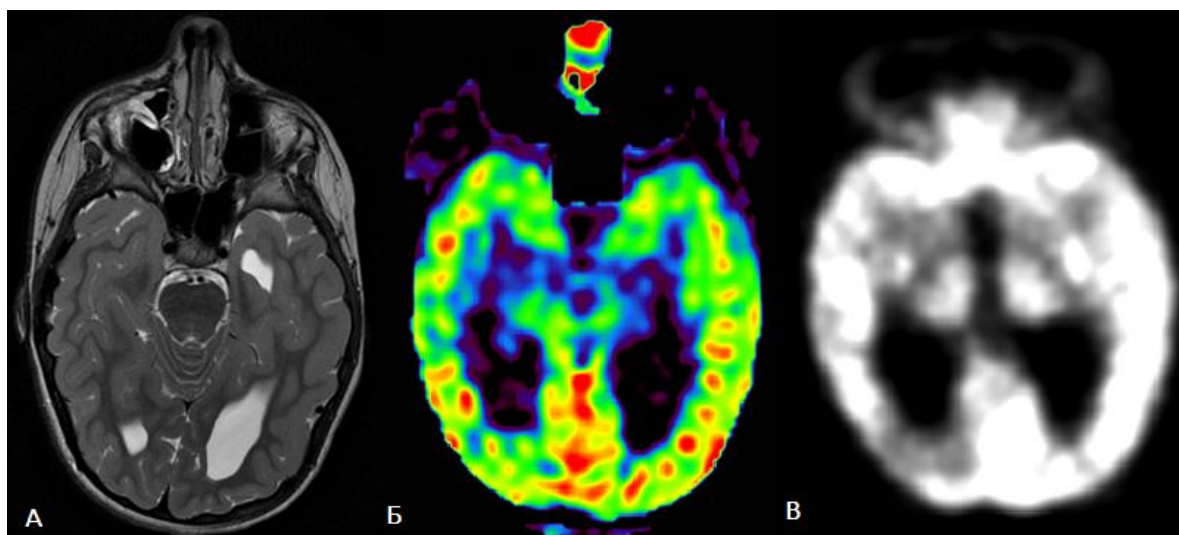


Рисунок 24 - А: Т2-ВИ в аксиальной плоскости - ФКД I типа правой височно-теменно-затылочной области выявляется, по редукции белого вещества; Б - ASL-перфузия - снижение кровотока в пораженном регионе; В - ПЭТ ФДГ – гипометаболизм в височно-теменно-затылочной области справа

На дооперационном этапе наибольшее количество с грубой задержкой в развитии составляли дети с I типом ФКД (44%) (Таблица 4).

У 3-х детей атаксия и страбизм сопутствовали ФКД II типа в затылочной доле. У 2-х детей доступных офтальмологическому осмотру с ФКД II типа в затылочной доле до операции была выявлена гемианопсия. У 4-х детей с ФКД II типа в лобной/теменной доле до операции также выявлялся умеренный гемипарез. У 9 детей ФКД II типа локализовалась в центральной доле: в прецентральной



извилине у 8 и постцентральной извилине у одного. Двоим была выполнена фМРТ, с определением зоны моторного представительства руки/ноги в тесной близости к мальформации.

У одного ребенка на фМРТ зона Брока тесно примыкала к мальформации. У 7 детей с ФКД II типа центральной доли, в неврологическом статусе перед операцией определялся легкий или умеренный геми- монопарез.

У 5 пациентов с ФКД IIIA типом сторону поражения дополнительно подтвердили с помощью ПЭТ с 18ФДГ.

Таблица 4 - Уровень развития детей с ФКД до хирургического лечения

Уровень развития	ФКД I типа	ФКД II типа	ФКД III типа
Отсутствие задержки в развитии	10 (17%)	26 (25,7%)	4 (33,3%)
Легкая задержка	14 (23,7%)	22 (21,8%)	1 (8,3%)
Умеренная задержка	9 (15,3%)	29 (28,7%)	5 (41,7%)
Грубая задержка	26 (44%)	24 (23,8%)	2 (16,7%)

### *Эпилептогенная зона (предоперационная гипотеза)*

Суждение о локализации эпилептогенной зоны и ее границах формировалось, главным образом, на основании данных МРТ и ЭЭГ, а также клинической картины приступов.

Распространенность изменений на МРТ и ЭЭГ до операции подразделяли на: фокальную (при локализации в 1-2 извилинах по МРТ и фокальной эпилептиформности на ЭЭГ), лобарную (обширная ФКД, но только в одной из долей мозга по МРТ и региональная эпилептиформная активность (РЭА) на скальповой ЭЭГ), мультилобарную (в двух и более смежных долях мозга по данным МРТ и РЭА/мультирегиональная активность по ЭЭГ), и полушарную (мультидолевое представительство ФКД по МРТ и региональная полушарная активность по ЭЭГ).

В преобладающем большинстве случаев (93%) дисплазия затрагивала только одну из долей мозга (фокальный и лобарный тип ЭЗ по данным МРТ и ЭЭГ, рисунок 25); у остальных зона поражения включала смежные участки двух или более долей одного из полушарий.

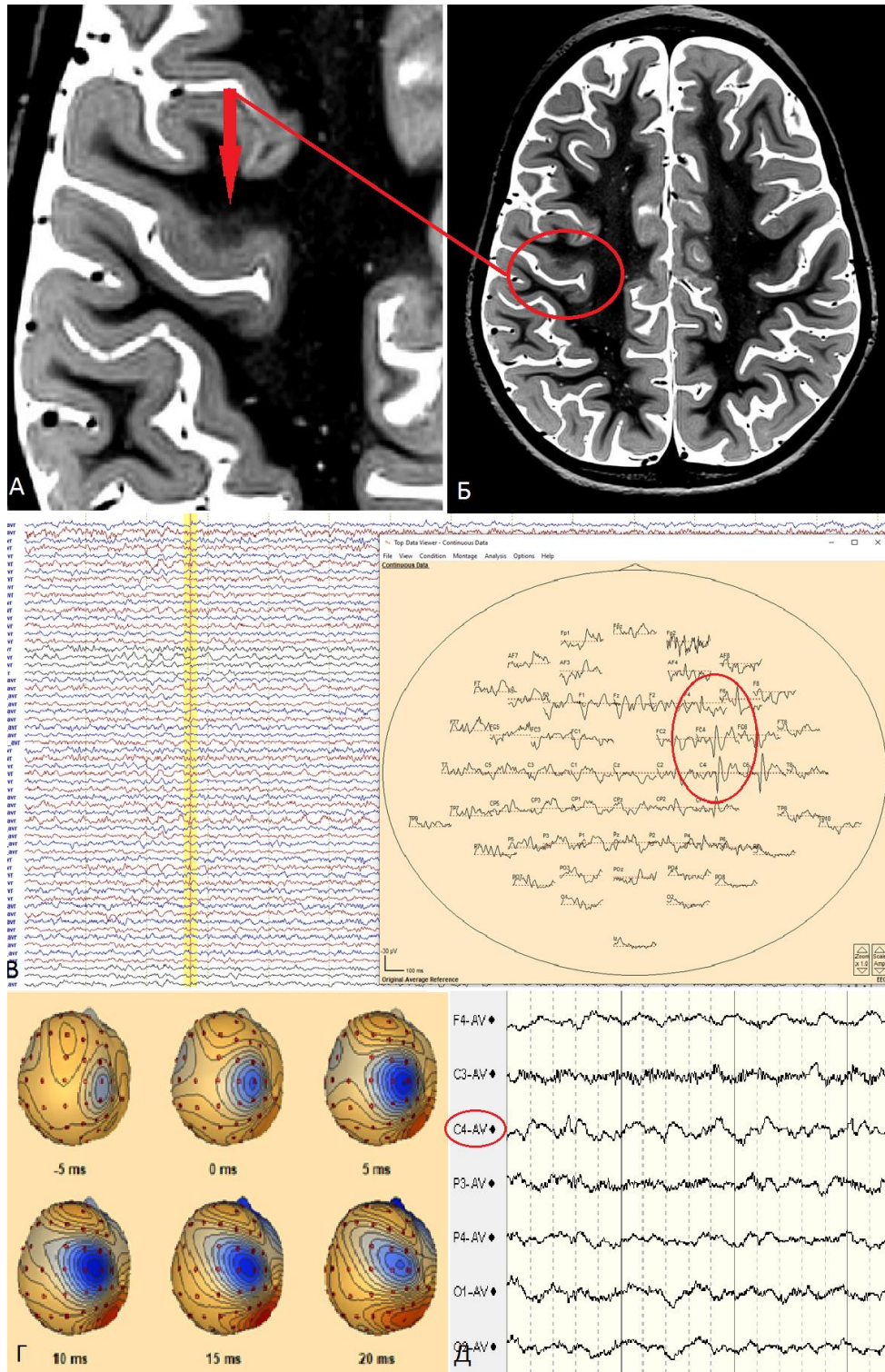


Рисунок 25 – ФКД IIb типа в правой прецентральной извилине. А – T2-ВИ в аксиальной плоскости (увеличение), стрелкой указан нейрональный разрыв и дисперсность серого вещества локально. Б – T2-ВИ в аксиальной плоскости, окружностью выделен участок коры с нарушенной кортико-медуллярной демаркацией. В – скальповая ЭЭГ с записью интериктальных разрядов в области F4-C4; Г – реконструкция фокальной эпилептиформной активности со скальповой ЭЭГ (выделена синим цветом); Д – иктальная эпоха скальповой ЭЭГ - началу приступа предшествует нарастание регулярности эпилептиформной активности в правой центральной области (отведение C4, выделено красным)

Эпилептическая и/или эпилептиформная зона у детей с ФКД II типа чаще была фокальной (85.1%) и соответствовала зоне структурных изменений на МРТ. Эпилептическая и/или эпилептиформная зона у детей с ФКД I типа в 44.1% случаев занимала целую долю или несколько смежных долей мозга (Таблица 5), охватывая нередко по объему территорию больше видимых структурных изменений на МРТ.

Таблица 5 – Распространенность эпилептической и/или эпилептиформной зоны на скальповой ЭЭГ до операции, а также структурных изменений по данным МРТ до операции при различных гистологических типах ФКД

Распространенность изменений по данным МРТ и ЭЭГ	ФКД I типа	ФКД II типа	ФКД III типа
Фокальная	33 (55,9%)	86 (85,1%)	8 (66,7%)
Лобарная	20 (33,9%)	10 (10%)	4 (33,3%)
Мультилобарная	5 (8,5%)	5 (4,9%)	-
Полушарная	1 (1,7%)	-	-

Наиболее частым хирургическим вмешательством у детей с ФКД II типа были сравнительно небольшие секторальные кортэктомии, в то время, как у детей с I типом – переднемедиальные височные лобэктомии (Таблица 6).

Таблица 6 - Типы операций у детей с ФКД («+» означает повторную новую операцию в отдаленном периоде у пациента, в связи с возобновленными приступами после первой операции)

Тип операции	ФКД I типа	ФКД II типа	ФКД III типа
Секторальная кортэктомия	23 (39%)	76 (75,2%)	-
Височная лобэктомия	21 (35,6%)	10 (10%)	12 (100%)
Затылочная лобэктомия	1 (1,7%)	4 (4%)	-
Фронтальная лобэктомия	1 (1,7%)	4 (4%)	-
Дисконнекция лобной доли	4 (6,7%)	4 (4%)	-
Заднеквадрантная субгемисферотомия	5 (8,5%)	2 (1,9%)	-
Передняя каллозотомия	1 (1,7%)	-	-
Вертикальная гемисферотомия	1 (1,7%)	1 (0,9%)	-
Затылочная лобэктомия + передняя каллозотомия	1 (1,7%)	-	-
Перириоландическая топэктомия + Вертикальная гемисферотомия (с той же стороны)	1 (1,7%)	-	-

25 детей оперировано повторно, из которых в той же зоне, ввиду первично нерадикально иссеченной мальформации/неполной дисконнекции – 23 реоперации, а также 2 новых операции, учитывая обновленные данные ЭЭГ и МРТ.

### **3.2 Результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД I типа**

Ввиду большой распространенности дисплазии I типа в большинстве случаев наблюдений, таким детям чаще выполнялись лобэктомии и дисконнекции (37 наблюдений), по сравнению с секторальными кортэктомиями (22 наблюдения). Внешне во время операции мозг у детей с мальформациями I типа выглядел нормальным.

Если судить по результатам хирургического лечения ФКД I типа, стойкой ремиссии приступов в группе радикально проведенных операций удалось достигнуть лишь у 13 пациентов из 21, которые по результатам предоперационного обследования расценивались, как «фокальные». Таким образом, хотя распространенность эпилептогенной зоны у детей с ФКД I типа в нашей серии (с радикально проведенными операциями) была небольшой и отграниченной у 13 из 38 пациентов (34,2%), «истинно фокальными» оказались 13 из 21 пациентов с I типом дисплазий (61,9%), а 8 из 21 пациентов с I типом дисплазий (38,1) предоперационно ошибочно были расценены, как «фокальные».

У 13 пациентов с ФКД I типа отмечены транзиторные неврологические нарушения после операции. Остеомиелит костного лоскута развился у одного повторно оперированного пациента и у одного - после кортикальной топэктомии. В одном из наблюдений с фронтальной дисконнекцией, которая осложнилась ишемическими нарушениями и отеком изолированной лобной доли, потребовалась экстренная ревизия и резекция пораженной лобной доли из-за угрозы нарастающего дислокационного синдрома.

Повторно в отдаленном периоде оперировано 9 пациентов (7 реопераций и 2 новых оперативных вмешательств), в связи с продолжающимися приступами, стойкой ремиссии приступов удалось достигнуть у 4-х из них. Стойких

неврологических дефицитов после хирургического лечения в данной подгруппе не было.

У 31 пациентов с мальформацией I типа и стойкой ремиссией приступов (Engel IA) на послеоперационных контрольных скальповых ЭЭГ отмечалась редукция эпилептиформной активности с полным ее исчезновением у 8 и отменой терапии ПЭП у 6-х из них. У 7 пациентов с исходом IV причиной неудовлетворительных исходов хирургического лечения была неверно определенная топография эпилептогенной зоны.

После хирургического лечения эпилепсии, обусловленной ФКД I типа, у детей с ремиссией приступов отмечено улучшение в психо-адаптивном и когнитивном развитии, с возможностью обучения в общеобразовательных школах, 1 из них окончил ВУЗ.

У 3-х детей с ФКД I типа в височной доле, после проведенной височной лобэктомии, стойкая ремиссия приступов наблюдается уже более 10 лет после хирургического лечения с полной отменой ПЭП (полное выздоровление).

### **Клиническое наблюдение 1**

Девочке К., 5 лет с клинической картиной ежедневных аксиальных спазмов, умеренной задержкой в развитии, косвенными признаками наличия ФКД I типа в правой лобной доле и бифронтальной эпиактивностью на скальповой ЭЭГ, была проведена стереотаксическая имплантация 5 внутримозговых электродов в обе лобные доли.

ЗНП была зарегистрирована под 10-контактным глубинным электродом, установленным в правую лобную долю.

После резекции полюса и базальной коры лобной доли справа у ребенка приступы полностью прошли.

На ЭЭГ через 6 месяцев после операции отмечается редукция эпилептиформной активности. У ребенка значительно увеличился словарный запас.

Данные МРТ головного мозга до и после операции, а также данные инвазивного мониторинга ЭЭГ пациентки представлены на рисунке 26.

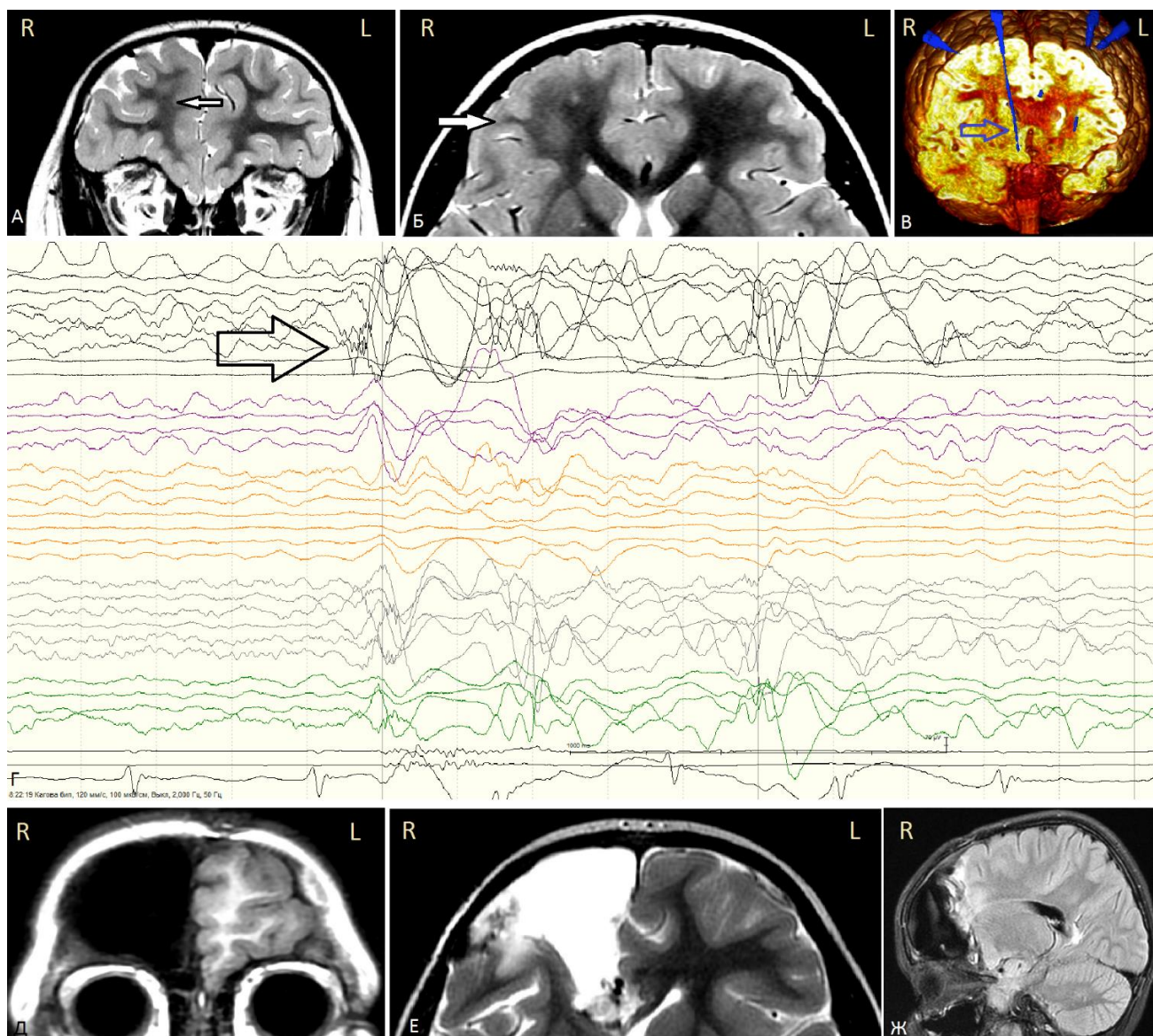


Рисунок 26 - Резекция полюса и базальной коры лобной доли справа у ребенка с ФКД I типа: А, Б – в Т-2 взвешенных изображениях в аксиальной и коронарной плоскостях визуализируются косвенные признаки ФКД I типа (гипоплазия белого вещества и стертость кортико-медулярной демаркации правой лобной доли, стрелки); В– объемная реконструкция имплантированных стерео-ЭЭГ электродов.

ЗНП определяется в дистальных отведениях глубинного электрода, установленного в фронтобазальную кору справа (стрелка); Г – паттерн ЗНП в дистальных отведениях глубинного электрода во фронтобазальной коре правой лобной доли, отмечен стрелкой, с быстрым распространением на левую лобную долю; Д-Ж – МРТ (через 6 мес.) после резекции полюса и базальной коры правой лобной доли.

### 3.3 Результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД II типа

Отграниченные мальформации II типа резецировались строго субпиально, опираясь на относительную плотность данного типа мальформации к нормальной ткани мозга и обедненный сосудистый рисунок пиальной оболочки над ней (Рисунок 27).

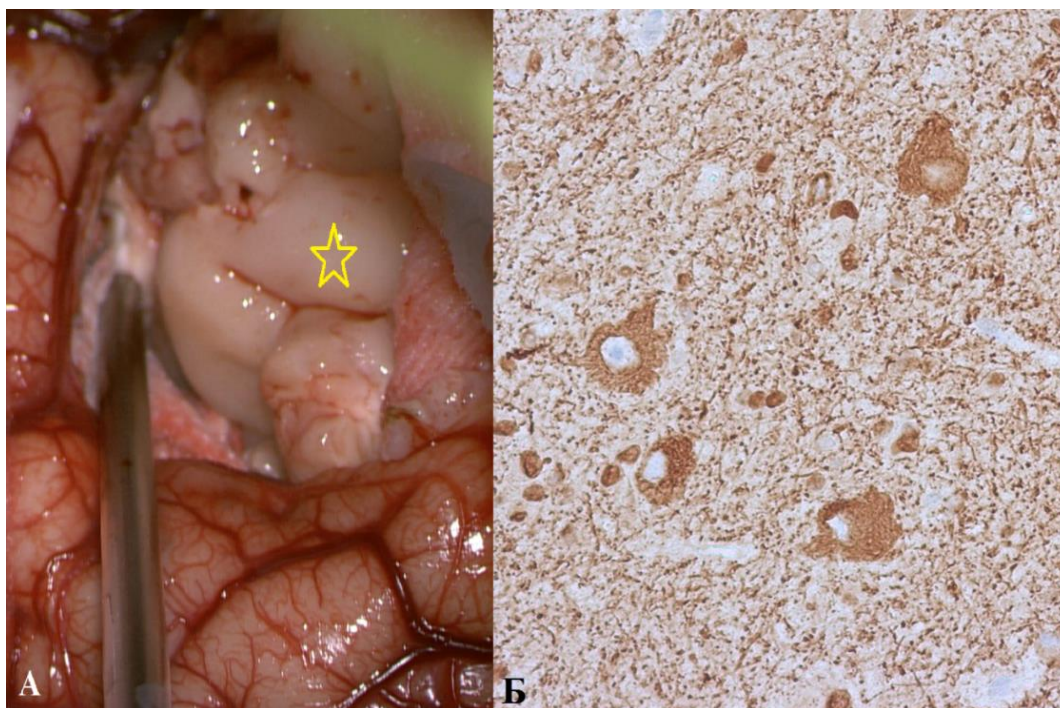


Рисунок 27 - ФКД IIb типа. А - Интраоперационная фотография (мальформация отмечена звездочкой). Ткань ФКД II типа отличается плотностью и обедненным сосудистым рисунком пиальной оболочки; Б - ФКД IIb: дисморфические нейроны, ИГХ препарат, экспрессия NF, ув.х 300

В случаях с мальформациями лобно-оперкулярной области, и в особенности, дна борозды, мы нередко прибегали к использованию безрамной нейронавигации. Еще один прием для навигации – ориентация поверхностных вен и их «рисунка» в зоне интереса. Объемная реконструкция и сегментация коры с мальформацией и корковыми венами над ней нередко использовались, в качестве дополнительного способа навигации при их резекции.

Повторно оперировано 16 детей с сохраняющимися приступами, ввиду первично неполной резекции/дисконнекции мальформации, благодаря чему у 12 из них удалось достигнуть стойкой ремиссии приступов. Новый стойкий

неврологический дефицит развился у одного пациента после повторной резекции мальформации центральной извилины, и у одного пациента после иссечения ФКД в задней трети верхней лобной извилины.

В целом, стойкой ремиссии приступов во всей группе у пациентов с ФКД II типа удалось достигнуть у 72.3% прооперированных детей (73 пациента). Согласно, катamnестическим данным (МРТ и скальповая ЭЭГ) причинами возобновления приступов у пациентов с ФКД II типа были парциальные резекции мальформаций. Улучшение в психо-адаптивном развитии отмечен у всех пациентов со стойкой ремиссией приступов, и у тех, где отмечалось значительное сокращение частоты и длительности приступов (Engel Ib - II).

### **Клиническое наблюдение 2**

У мальчика 17.6 лет эпилепсия дебютировала на 1-м году жизни, в виде фокальных моторных приступов с вторичной генерализацией. На ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность в левой заднелобной области, в виде пик-полипик-волновой активности с вторичным распространением в оба полушария. На МРТ визуализировалась ФКД дна борозды в левой прецентральной извилине, с тонким трансмантийным тяжем, вблизи моторного представительства оральной мускулатуры лица. Отставания в развитии у ребенка не наблюдалось, но обращала на себя внимание легкая дизартрия. Приступы к моменту госпитализации носили серийный характер, в виде: пробуждения, версии головы и взора вправо. Операция проводилась с интраоперационной ЭКоГ, нейронавигацией, ремоделированием поверхности коры мозга и хода кортикальных вен, пробуждением и кортико-субкортикальной стимуляции первичной моторной зоны оральной мускулатуры лица. После операции у ребенка отмечалась легкая дизартрия, которая регрессировала в первые сутки после операции в ответ на стероидную терапию. Была достигнута стойкая ремиссия приступов (Engel Ia), начата постепенная отмена ПЭП. По данным постоперационной МРТ была проведена радикальная резекция мальформации IIb дна борозды. Данные МРТ головного мозга до и после операции, а также интраоперационные данные пациента представлены на рисунке 28.



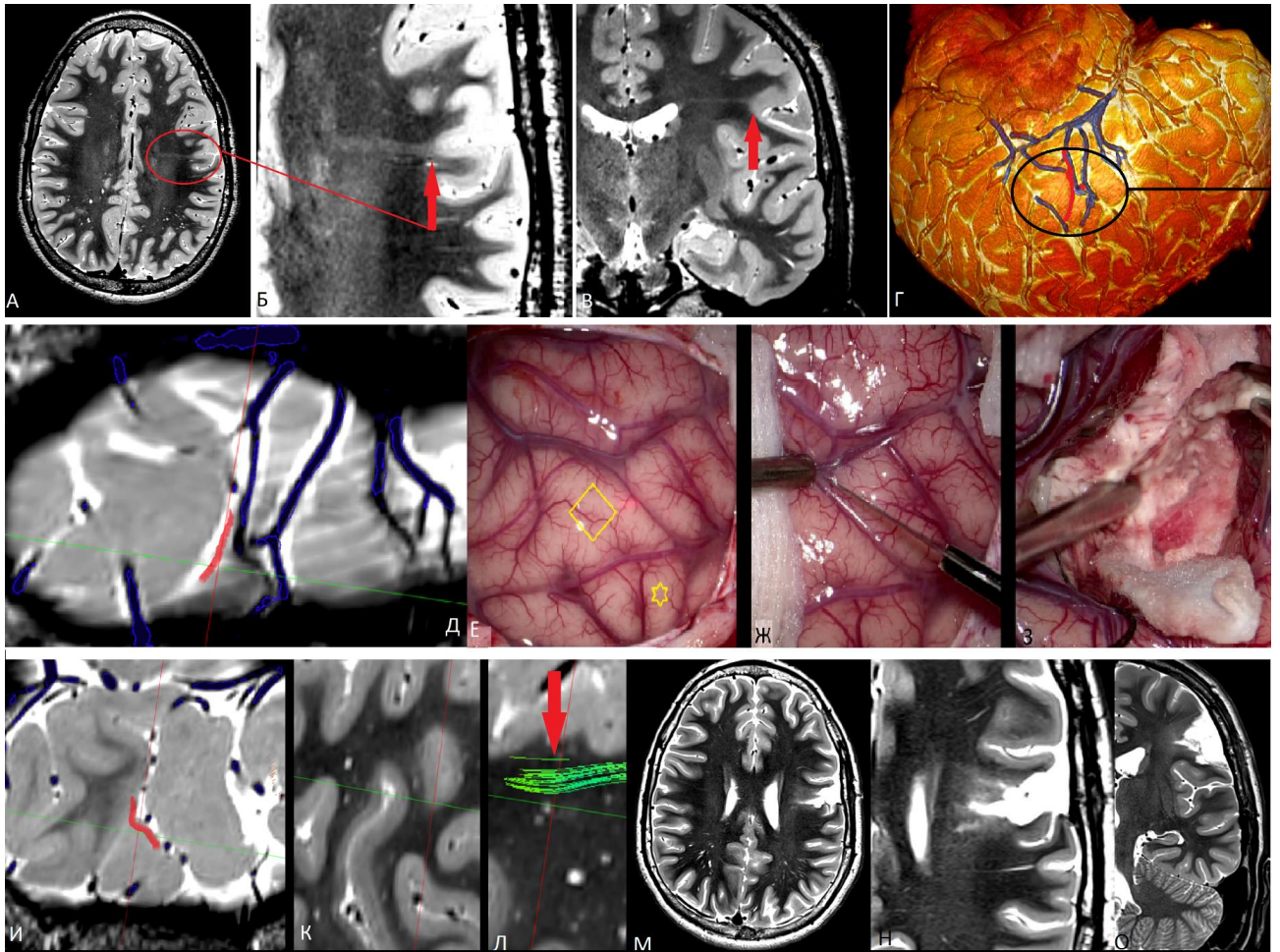


Рисунок 28 - Резекция ФКД IIb типа дна борозды вблизи моторной зоны оральной мускулатуры лица А, Б, В – Дооперационные МР-томограммы в режиме T2-взвешенной последовательности (аксиальная и коронарная плоскости), стрелками указана ФКД дна борозды и трансмантальный тяж к желудочку мозга; Г - Нейронавигация для выполнения точной краниотомии, черным кружком отмечена зона интереса с мальформацией (отмечена красным) в глубине на 3-D модели сегментированной поверхности коры мозга и кортикальных вен над ней; Д – T2-ВИ с сегментированными венами над зоной интереса (вход в борозду выделен красной линией); Е – Интраоперационная фотография: ромбом отмечена зона интереса извилины с мальформацией, звездочкой картированная зона моторного представительства оральной мускулатуры лица; Ж – Интраоперационная фотография: препаровка щели начата в стороне от моторной зоны оральной мускулатуры лица; З - Интраоперационная фотография: ФКД IIb типа найдена на дне борозды, вылучен, отделена от окружающей здоровой ткани мозга и удаляется с помощью аспиратора и пинцета; И-Л – T2-ВИ с курсором, указывающим угол и направление к ФКД, сразу под которой проходит аркуатный пучок (зеленый тракт, отмечен красной стрелкой); М-О – Постоперационные (через 5 мес.) МР-томограммы в режиме T2-взвешенной последовательности (аксиальная и коронарная плоскости) – мальформация удалена радикально

В случаях с ФКД II типа, ремиссии приступов удалось достигнуть в группе радикально проведенных операций у 53 пациентов из 59, которые по результатам предоперационного обследования расценивались, как «фокальные». Исходя из этого, можно сказать, что распространенность эпилептогенной зоны у детей с ФКД II типа в нашей серии небольшой и отграниченной у 53 из 59 (89,8%), а «истинно фокальными» были 53 из 67 (79,1%) пациентов со II типом дисплазий.

### 3.4 Результаты хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД III типа

Всем 12 пациентам данной группы была выполнена антеромедиальная височная лобэктомия (Рисунок 29). В группе пациентов с типами IIIС, IIIД достигнута стойкая ремиссия приступов, у пациентов с ФКД IIIА типа – у 6-х. Повторных оперативных вмешательств в данной группе пациентов не было. Постоперационных осложнений также не было.

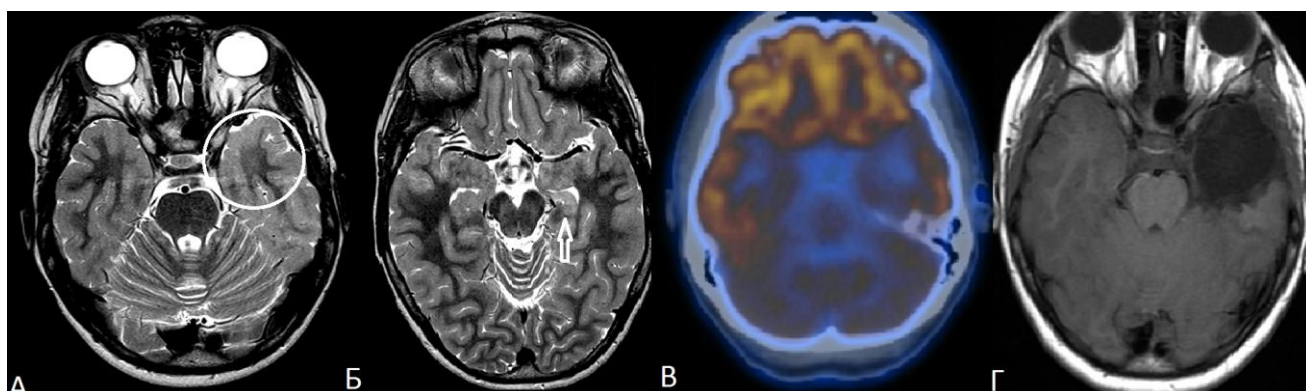


Рисунок 29. МР-признаки ФКД IIIА: А – нарушение кортико-медуллярной демаркации в полюсе левой височной доли; Б – Склероз гиппокампа слева (уменьшение объема по сравнению со здоровой стороной); В – Гипометаболизм ФДГ на ПЭТ слева (при сравнении со здоровой стороной); Г – Состояние после височной лобэктомии слева с исходом Engel class ID (катамнез 55 мес.)

### 3.5 Результаты хирургического лечения ФКД центральных извилин и вблизи речевых зон неокортекса

Радикальная резекция строго субпиально мальформаций II типа привела к стойкой ремиссии приступов у 8 пациентов с ФКД вблизи функционально значимых зон коры мозга (центральных извилин – 1 6-х, вблизи речевых зон – у 2-

х) из 12 (67 %) с развитием стойкого неврологического дефицита (стойкого гемипареза) лишь у одного, повторно оперированного пациента. Эффективность хирургического лечения (прекращение приступов и стойкая ремиссия) у детей с ФКД центральных извилин и вблизи речевых зон мало отличается от результативности в общей группе наблюдений (65,6%). Если сравнивать эффективность хирургического лечения в группах с ФКД II типа центральных извилин и вблизи речевых зон неокортекса (стойкая ремиссия у 72,7%) с хирургическим лечением ФКД II типа в общей группе (стойкая ремиссия у 72,3%), результаты также мало отличаются.

### 3.5.1 ФКД центральных извилин

Клинико-электроэнцефалографическая и нейровизуализационная характеристика и исходы лечения пациентов с ФКД центральной доли представлены в Приложении. При картировании моторных ответов с коры интраоперационно у пациентов перед резекцией дисплазии II типа, оказалось, что у всех таких оперированных детей моторные ответы с конечностей были несколько смещены в сторону от мальформаций II типа. Результаты хирургического лечения увенчались исходом в стойкую ремиссию приступов (Engel class IA) у 6 пациентов с радикально иссеченными мальформациями, у 2 пациентов уменьшением частоты и длительности приступов (Engel class II, III), у 1 пациента хирургическое лечение не привело к улучшению течения болезни (IVA). Радикальное удаление мальформации по данным постоперационной МРТ (n=6) приводило к стойкой ремиссии приступов ( $p < 0,05$ ). У 3-х пациентов приступы после операции возобновились, ввиду нерадикально иссеченной мальформации по данным постоперационной МРТ. У всех 3-х детей, которым операция не помогла, мальформация была удалена не полностью, так как по ходу резекции физиолог стал информировать о вызванных моторных ответах. Один из них позже был оперирован повторно, мальформацию иссекли, и приступы прошли, но остался глубокий и стойкий гемипарез, который, по нашему мнению, стал результатом не столько иссечения моторной коры, сколько ишемического повреждения вследствие

диссекции и препаровки рубцово-утолщенной пиа-арахноидеи от спаянной с ней твердой мозговой оболочки.

Из 9 пациентов, оперированных по поводу ФКД вблизи центральной доли, у 7 детей после операции гемипарез углубился и регрессировал окончательно у 6 пациентов в течение 1 года после операции.

Использование инвазивного мониторинга осложнилось у 1 пациента инфицированием операционной раны и менингитом, потребовавшего продолженный курс антибиотикотерапии.

Полная отмена ПЭП была возможна у 3 пациентов. Улучшение в развитии и приобретении речевых навыков - с возможностью обучения в общеобразовательных школах и учреждениях – наблюдался у 4 пациентов с полной ремиссией приступов после хирургического лечения. Двое детей окончили университет и сейчас работают по своей специальности.

### **Клиническое наблюдение 3**

Девочка Ж. 8 лет, с года страдала ежедневными фармакорезистентными приступами, в виде клоний в правой руке, приведения правой ноги к животу, версией глаз и головы вправо. На ЭЭГ до операции зона начала приступов совпадала с изменениями на МРТ - ФКД левой прецентральной извилины, утолщение коры и аномалия салькации данной зоны. На фМРТ была выявлена зона представительства руки расположена кпереди от мальформации (Рисунок 30). Радикальная резекция ФКД ПВ привела к стойкой ремиссии приступов (катамнез 5 лет). Транзиторный парез регрессировал к концу года после операции.

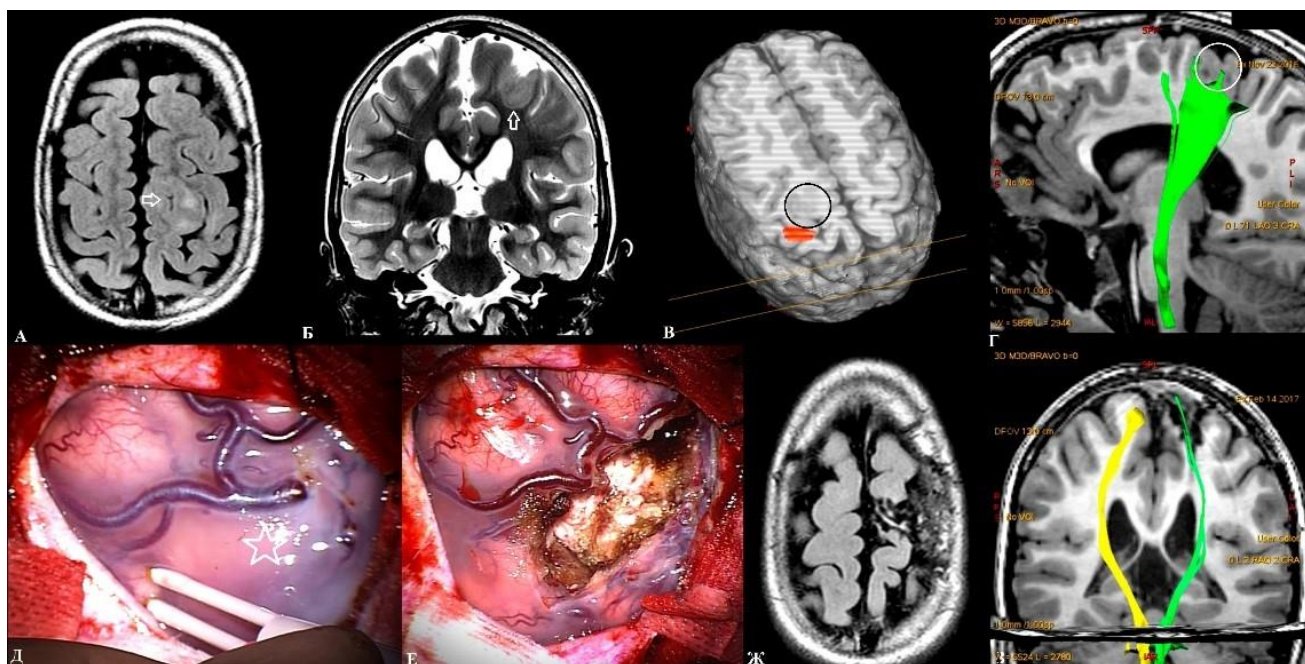


Рисунок 30 - Резекция фокальной кортикальной дисплазии IIb типа прецентральной извилины: А, Б – FLAIR и T2-взвешенные МРТ до операции. Визуализируется утолщение коры парацентральной доли слева (стрелки); В – зона представительства левой руки на фМРТ расположена кзади от мальформации (зона мальформации выделена кружком); Г – трактография до операции - реконструкция кортико-спинальных трактов; Д – интраоперационное фото: обнаженная поверхность коры парацентральной доли с обедненным сосудистым рисунком пиальной оболочки над зоной мальформации (звездочка) и зона моторного представительства левой руки, картированная с помощью биполярного электрода; Е – интраоперационное фото: мозговая рана после иссечения мальформации; Ж, З – МРТ и реконструкция кортико-спинальных трактов после операции. Радикальное удаление мальформации. Исход Engel class IA (катамнез 5 лет)

### 3.5.2 ФКД вблизи речевых зон

Оперировано 3 детей с ФКД вблизи речевых зон (Брока и Вернике). Из них с ФКД II типа – 2 детей и ФКД I типа – 1 ребенок. После операции у всех 3-х пациентов развилась транзиторная сенсорная/моторная афазия, полностью регрессировавшая в ответ на лечение стероидами и курс реабилитации, в течение года после операции. Стойкая ремиссия приступов с полной отменой терапии ПЭП достигнута у двоих пациентов с радикально удаленными мальформациями II типа по данным постоперационной МРТ. У ребенка с ФКД I типа вблизи зоны Брока, пришлось ограничиться парциальной резекцией мальформации (фактически

биопсией), во избежание развития стойкого неврологического дефицита, что привело к возобновлению приступов после операции.

**Клиническое наблюдение** (Рисунок 31): у девочки 17 лет дебют приступов случился с 1 года жизни, в виде замираний и дистонии в правой руке и ноге. На ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность в правой нижнелобно-височной области. На МРТ визуализировалась ФКД в левой лобно-оперкулярной коре, в тесной близости к зоне Брока. Операция выполнялась с пробуждением и картированием моторной зоны речи. Мальформация была удалена радикально (гистология – ФКД II типа). После операции развилась транзиторная моторная афазия, которая регрессировала полностью в течение 1 года после операции. Стойкая ремиссия приступов наблюдается в течение 2-х лет после операции.

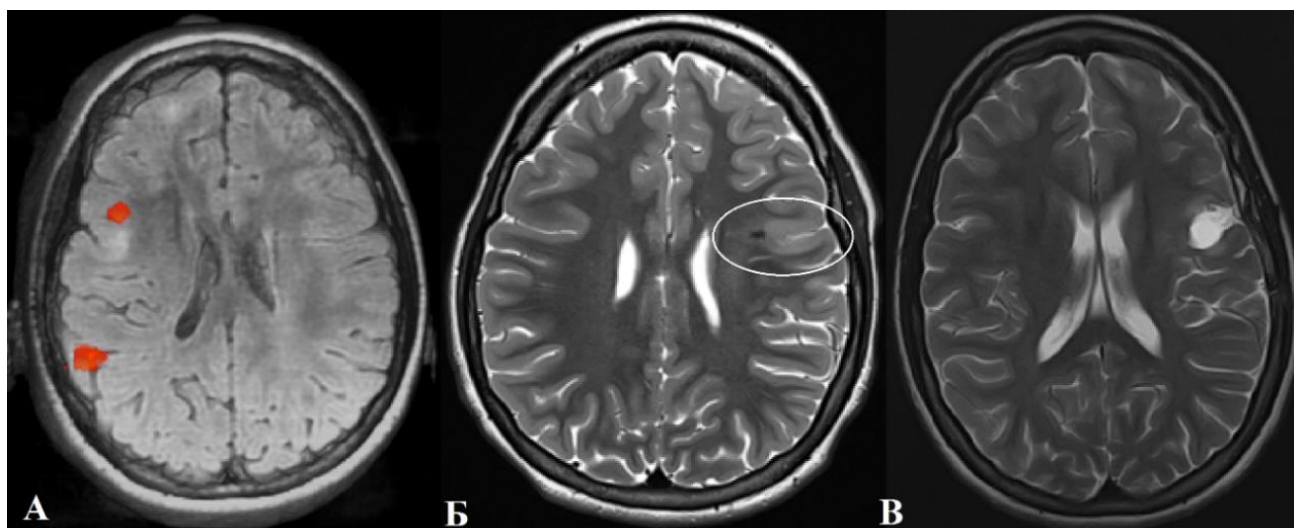


Рисунок 31 - Резекция ФКД II b типа рядом с зоной Брока: А – На фМРТ выявлена зона Брока кпереди от мальформации; Б – в левой лобно-оперкулярной области в T2-взвешенном изображении в аксиальной плоскости визуализируется утолщение коры и стертость кортико-медуллярной демаркации; В – МРТ (T2-взвешенная последовательность) через 6 мес. после резекции ФКД II b типа – радикальная резекция мальформации. Исход Engel class IA (катамнез 2 года)

### 3.6 Результаты когнитивного и психо-адаптивного развития у детей с ФКД после хирургического лечения эпилепсии

Улучшение в развитии детей ассоциировано с стойкостью ремиссии приступов и с возможностью отмены ПЭП, а также у ряда детей со значительным

сокращением частоты и длительности приступов. Отмена всех ПЭП стала возможна лишь у пациентов со стойкой ремиссией приступов и отсутствием эпилептиформной активности на скальповых ЭЭГ через 12 и более месяцев после хирургического лечения (n=62). У 17 детей с катамнезом более 10 лет отсутствия приступов (Engel IA) после операции и полной отменой ПЭП достигнуто полное выздоровление после хирургического лечения эпилепсии, обусловленной ФКД II типа у 14 и ФКД I типа у 3-х пациентов.

Улучшение в когнитивном и психо-адаптивном развитии отмечалось чаще у детей со II типом ФКД (Таблица 8, Рисунок 32).

Таблица 8 – Результаты когнитивного и психо-адаптивного развития детей с ФКД после хирургического лечения

Результаты послеоперационного развития	ФКД I типа	ФКД II типа	ФКД III типа
Без динамики	7 (15%)	4 (5%)	1 (10%)
Улучшение	40 (85%)	77 (95%)	9 (90%)

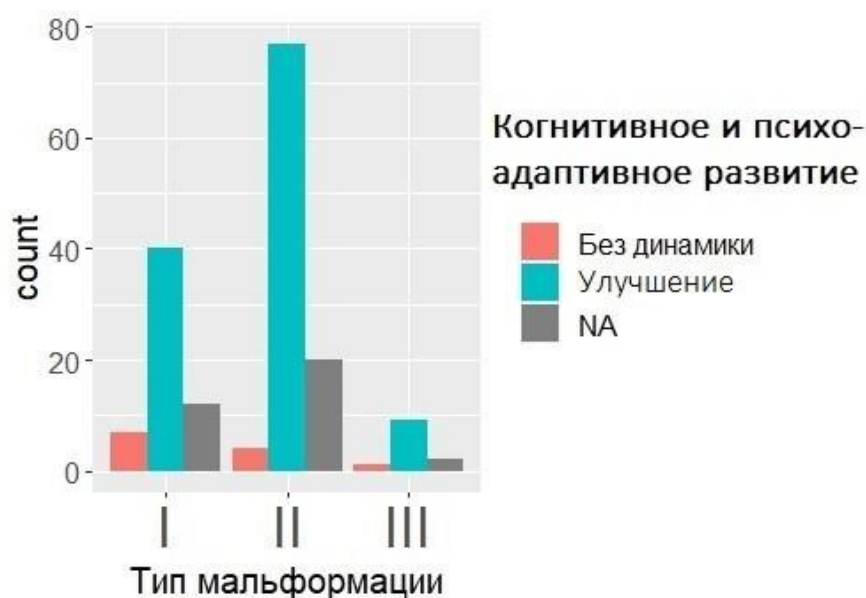


Рисунок 32 - Результаты когнитивного и психо-адаптивного развития детей с различными типами ФКД после хирургического лечения

### 3.7 Осложнения хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД

В группе пациентов с инвазивным мониторингом осложнения отмечены только у одного пациента, которому были имплантированы субдуральные электроды (инфицирование операционной раны, ликворея и менингит, успешно излеченные антибактериальными препаратами).

Неврологические осложнения после операции в основном носили транзиторный характер (Таблица 9). Транзиторные пирамидная недостаточность после операции наблюдалась у пациентов после заднеквадрантных дисконнекций, фронтальных лобэктомий и почти у всех после иссечения ФКД II типа центральной доли. Новый и стойкий гемипарез развился у одного пациента после повторного иссечения мальформации II типа в прецентральной извилине.

Таблица 9 – Неврологические осложнения после операции

Неврологические осложнения	ФКД I типа	ФКД II типа
Транзиторный монопарез	3 (23 %)	3 (16,7 %)
Транзиторный гемипарез	7 (54 %)	8 (44,4 %)
Транзиторный парез функции III ЧМН	2 (15,4 %)	-
Транзиторный прозопарез	-	1 (5,6 %)
Транзиторная афазия	1 (7,6 %)	2 (11 %)
Стойкий гемипарез	-	1 (5,6 %)
Гемиианопсия	-	3 (16,7 %)

Хирургических осложнений наблюдалось чаще в группе пациентов со II типом мальформаций (Таблица 10).

Таблица 10 - Послеоперационные хирургические осложнения

Хирургические осложнения	ФКД I типа	ФКД II типа
Ликворея	-	2 (28,6%)
Менингит	-	2 (28,6%)
Отек мозга и дислокация	1 (50 %)	1 (14,2%)
Остеомиелит	1 (50 %)	2 (28,6%)



Латеральная дислокация срединных структур головного мозга в первые сутки после операции у двоих детей после дисконнекции лобной доли была связана с нарушением венозного оттока и отеком мозга. Клинически это протекало с угнетением сознания, анизокорией и гемиплегией. Оба были экстренно оперированы, отечный мозг и детрит были удалены (фактически, в объеме резекции лобной доли), с положительной динамикой в неврологическом статусе после операции и нарастанием уровня бодрствования до предоперационного уровня, без развития неврологического дефицита.

## ГЛАВА 4 ОБЩИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### 4.1 Исходы хирургического лечения приступов

Исход Engel IA был достигнут у 113 (65,6%) из 172 оперированных пациента. Исход Engel IA в группе ФКД I типа был достигнут у 31 из 59 прооперированных пациентов, что составило 52,5 %. Исход Engel IA в группе ФКД II типа был достигнут у 73 из 101 прооперированных пациентов, что составило 72.3 %. Исход Engel class IA в группе ФКД III типа был достигнут у 9 из 12 прооперированных пациентов, что составило 75%. Исход по шкале Engel представлен на рисунке 33.

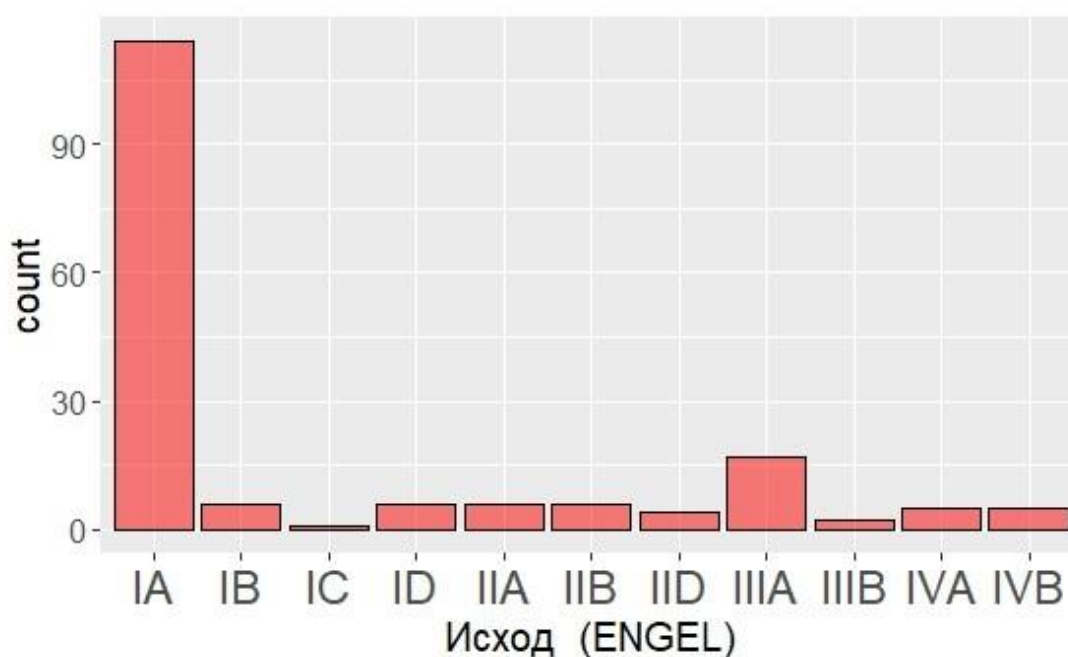


Рисунок 33 - Исходы хирургического лечения приступов по шкале Engel у детей с разными гистологическими типами

В 23 случаях из 25 повторно оперированных пациентов, второе вмешательство выполнялось с целью завершить начатое и в той же области: из-за нерадикально иссеченной мальформации, или же неполной дисконнекции эпилептогенной зоны.

У остальных 2-х пациентов повторное вмешательство также было вызвано неудачным исходом первой операции. Во всех этих случаях имелись ФКД I типа. В их числе: каллозотомия после резекции правой затылочной доли и медиальных отделов правой височной доли с исходом в Engel class IIВ, и гемисферотомию после иссечения обширной мальформации в коре заднелобно-центрального оперкулюма с окончательным исходом Engel class IA. У 16 из этих 25 (64 %) это в конечном итоге привело к значительному улучшению и прекращению приступов.

Бесприступная выживаемость у пациентов (в месяцах) в зависимости от гистологического типа мальформации, представлен на рисунке 34. Бесприступная выживаемость у пациентов с ФКД I типа после хирургического лечения ниже, чем у пациентов с ФКД II типа ( $p < 0.05$ ).

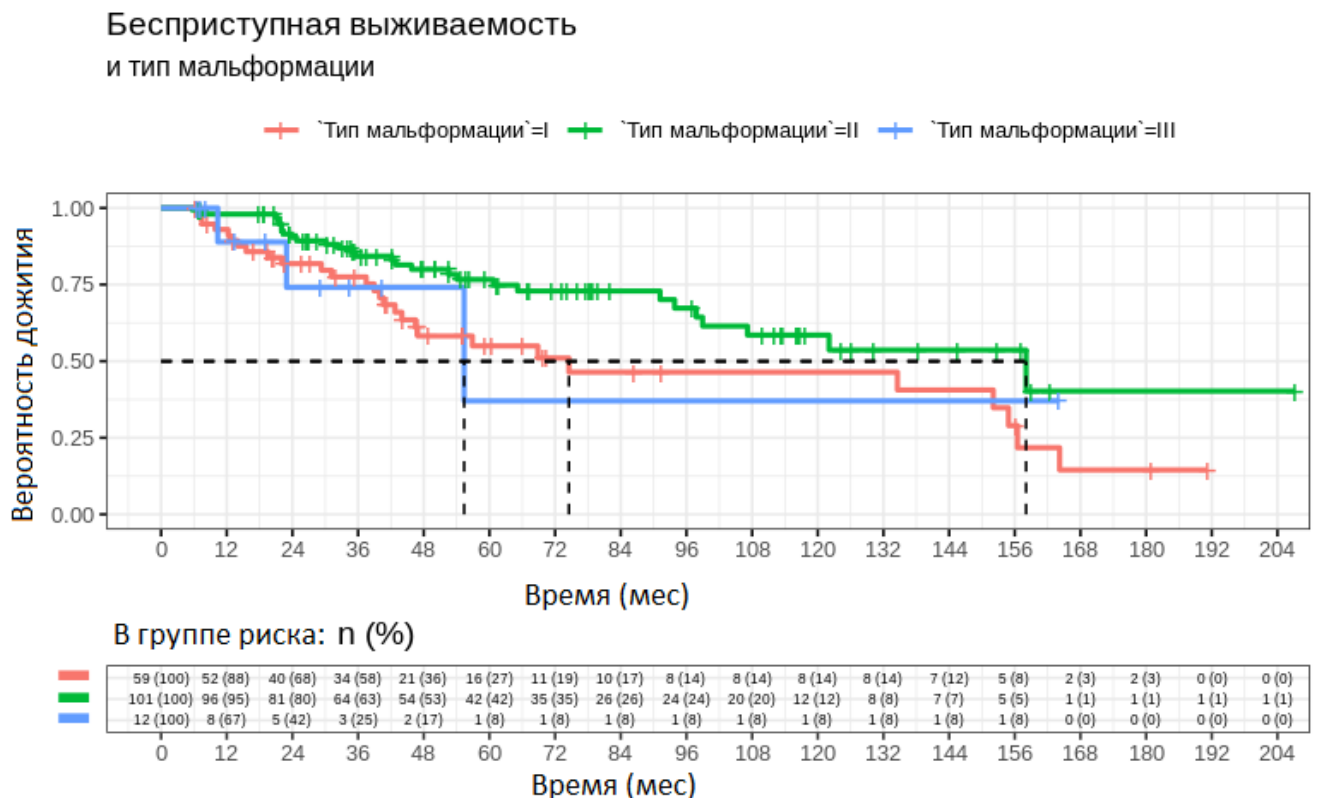


Рисунок 34 - Кривые выживаемости без приступов у пациентов после хирургического лечения фармакорезистентной структурной эпилепсии, в зависимости от типа ФКД

## **4.2 Информативность интраоперационного нейромониторинга в хирургическом лечении эпилепсии у детей с ФКД**

### **4.2.1 Диагностическая значимость контрольной ЭКоГ и ЭЭГ**

Интраоперационный электронейрофизиологический мониторинг в течение операции: ЭКоГ и скальповая ЭЭГ были проведены 93 и 97 пациентов соответственно. Полнота резекции мальформации по данным контрольной интраоперационной ЭКоГ оценивалась по отсутствию или значительной редукции спайковой эпилептиформной активности с прилегающей коры, результаты оказались не взаимосвязанными с исходами хирургического лечения приступов ( $p > 0.05$ ). Полнота резекции мальформации по данным интраоперационной контрольной скальповой ЭЭГ оценивалась по редукции эпилептиформной активности, результаты статистически значимо взаимосвязаны с исходами хирургического лечения приступов: редукция эпилептиформной активности к концу операции связана с исходом в стойкую ремиссию приступов ( $p < 0.05$ ).

При анализе диагностической ценности интраоперационных контрольных ЭКоГ и скальповой ЭЭГ в сравнении с представленными данными постоперационной ЭЭГ ( $n=50$ ), были получены следующие результаты: интраоперационная скальповая ЭЭГ, в отличие от ЭКоГ оказалась статистически и прогностически более чувствительным критерием полноты резекции эпилептогенного очага. Прогностическая точность контрольной ЭКоГ в отношении шансов на ремиссию приступов для ФКД I и II типов составила лишь 62% при специфичности – 50 и 35%, и чувствительности – 90 и 81%. В то же время мониторинг скальповой ЭЭГ и динамика ее изменений оказались в этом отношении и чувствительнее, и специфичнее (90 и 95% соответственно). Сравнительный РОК-анализ прогностической ценности интраоперационной контрольной ЭКоГ и скальповой ЭЭГ представлены на рисунке 35. У пациентов с ФКД сохраняющаяся эпилептиформная активность на контрольной ЭКоГ, равно, как и ее отсутствие, не связаны с вероятностью прекращения приступов (Engel IA,  $p > 0,05$ ) и не совпадают в дальнейшем с результатами и динамикой послеоперационной скальповой ЭЭГ.

Периоперационный мониторинг скальповой ЭЭГ в этом отношении более информативен ( $p < 0,05$ ).

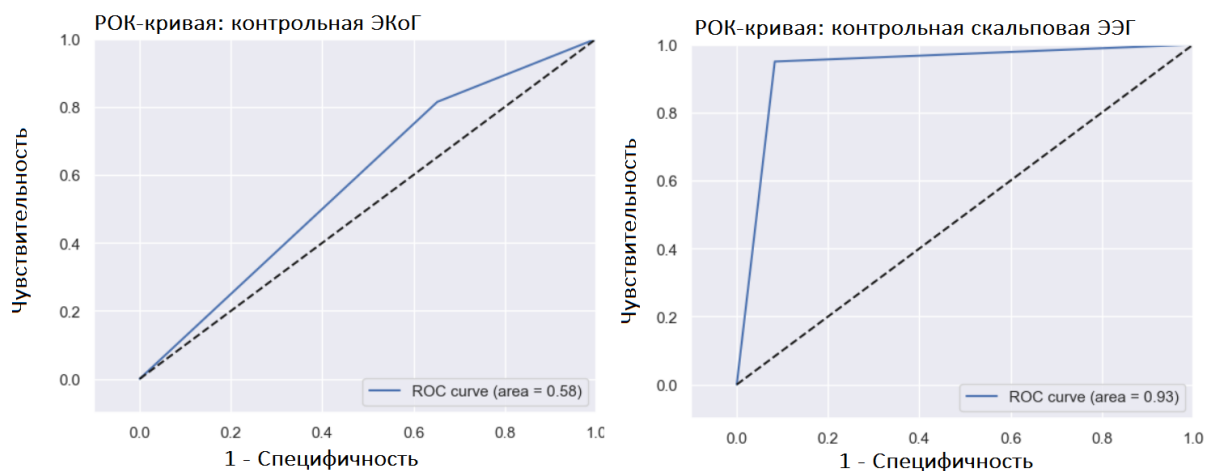


Рисунок 35 - Площадь под кривой (ROC curve(area)) значительно отличается для интраоперационной контрольной ЭКГ и скальповой ЭЭГ.

#### Клиническое наблюдение 4

Мальчик 6 лет обследован по поводу фокальных моторных приступов, в виде взмахов обеими руками и тонического напряжения в руках и во всем теле, длительностью 20-30 сек и частотой до 3-х раз в сутки. К 6 годам его когнитивный статус представлял собой приобретенный лобный синдром и грубое отставание в речевом развитии. На ЭЭГ во время приступов была зарегистрирована эпилептическая активность, исходящая из правой лобной доли с быстрым распространением на левую лобную долю с высоким индексом до 60%. К моменту госпитализации ребенок принимал 4 ПЭ-препарата в адекватных дозировках, на фоне которых продолжались ежедневные частые приступы. Ребенку была выполнена секторальная кортэктомия (резекция полюса лобной доли) под контролем нейрофизиологического мониторинга (Рисунок 36). После хирургического лечения у ребенка приступы полностью прошли (катамнез 9 месяцев). На ЭЭГ через 6 мес после операции отмечается значительная редукция эпилептиформной активности. Начата постепенная отмена ПЭП.

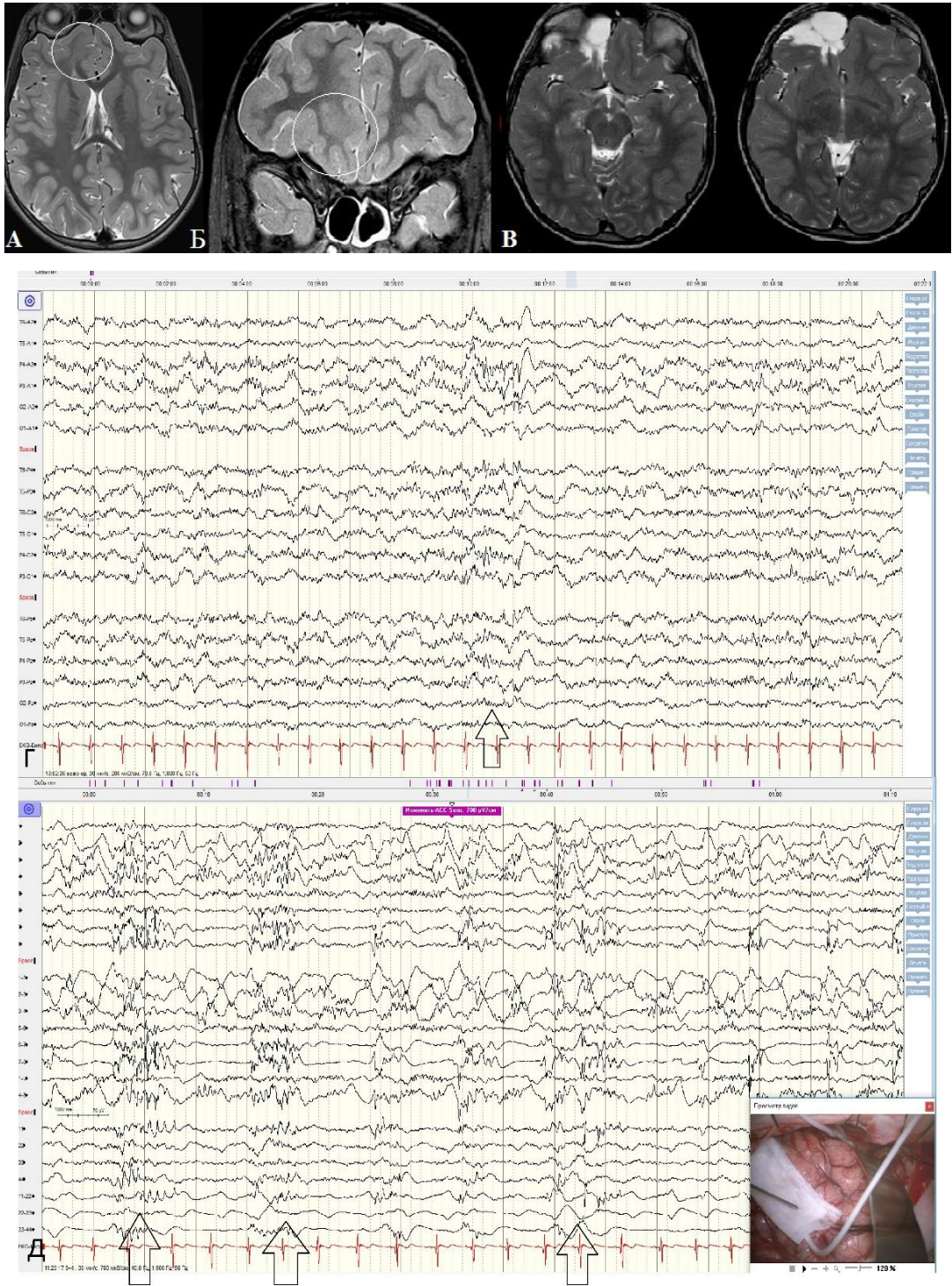


Рисунок 36 (А-Д) - Резекции фокальной кортикальной дисплазии Ib типа фронтобазальной коры справа под контролем нейромониторинга: А, Б - МРТ в T2 взвешенных режимах в аксиальной и коронарной плоскостях. На базисе полюса правой лобной доли была обнаружена ФКД с тонким трансмантийным тяжем (отмечена окружностью); В - МРТ через 6 мес после операции (T2-взвешенные режимы в аксиальной плоскости). Признаков остатка мальформации не обнаружено; Г - На скальповой ЭЭГ до начала резекции регистрировались разряды единичных и сгруппированных острых волн билатерально-синхронно, с акцентом справа; Д- При исследовании префронтальной коры до начала резекции с помощью ЭКОГ были обнаружены вспышки острых эпилептиформных волн и комплексы «спайк-медленная волна» со средних отделов средней и нижней лобных извилин справа



**Рисунок 36 (Е-Ж) - Резекции фокальной кортикальной дисплазии IIb типа фронтобазальной коры справа под контролем нейромониторинга: Е - На контрольной электрокортикограмме ирритативные изменения в краевой зоне резекции с прилегающей к ране коры в виде редких комплексов с единичными комплексами «острая-медленная волна»; Ж - Контрольная скальповая ЭЭГ, видна редукция эпилептиформной активности**

#### **4.2.2 Информативность ССВП и прямой кортико-субкортикальной стимуляции**

У пациентов с интраоперационным пробуждением при картировании функционально значимой зоны, расположенной рядом с ирритативной зоной, использовалась минимальная сила тока, начиная с 1 мА. У 3-х пациентов во время операции с пробуждением проводилась стимуляция коры биполярным электродом при картировании речевой зоны, а также постоянная субкортикальная стимуляция монополярным электродом (0.5 мА), совмещенным с аспиратором, в течение удаления эпилептогенного очага.

В случаях с локализацией ФКД в центральной доле, кроме регистрации ЭЖоГ, этими же электродами воспользовались с целью картирования моторных зон коры и уточнения топографии центральной борозды (ССВП и ВМП). У 6 пациентов проводилась стимуляция коры биполярным (20-50 мА) и монополярным (13-25 мА) электродами при картировании моторной зоны перед резекцией, а по ходу манипуляции и резекции - постоянная субкортикальная стимуляция монополярным электродом (12 мА), совмещенным с аспиратором.

Статистически значимых различий в распределении полученных ответов при прямой стимуляции и с помощью ССВП, в зависимости от возраста пациентов не было выявлено. Однако, наблюдается некоторая тенденция к тому, что у детей старшего возраста (старше 5 лет) чаще были получены моторные вызванные ответы при прямой стимуляции, в сравнении с детьми младшей возрастной группы с локализованной при помощи ССВП центральной бороздой.

Во всех случаях с дисплазиями II типа, локализованных в центральных извилинах и вблизи речевых зон (Брока и Вернике), функционально значимая коры была смещена в сторону от дисплазии и во всех 8 случаях совпала с результатами предоперационной фМРТ.



### 4.3 Прогностические факторы и предикторы наступления стойкой ремиссии и причины возобновления приступов после операций

В приложении Г представлены параметры распределения результатов исследования в группах со стойкой ремиссией приступов и с возобновлением приступов после хирургического лечения. В таблице 11 представлены прогностические факторы стойкой ремиссии приступов у пациентов после хирургического лечения эпилепсии, обусловленной ФКД.

Таблица 11 - Прогностические факторы стойкой ремиссии приступов у детей с ФКД

Переменная	Категория	Возобновление приступов (%)	Стойкая ремиссия (%)	p-value
Число		59	113	
ЗНП на скальповой ЭЭГ до операции	Есть	42 (71,2)	99 (87,6)	0,014
	Нет	17 (28,8)	14 (12,4)	
Тип приступов на момент операции (%)	ГСП	3 (5,1)	2 (1,8)	0,022
	дроп-атаки	4 (6,8)	0 (0,0)	
	спазмы	11 (18,6)	22 (19,5)	
	фокальные	41 (69,5)	89 (78,8)	
Тип мальформации (%)	I	28 (47,5)	31 (27,4)	0,031
	II	28 (47,5)	73 (64,6)	
	III	3 (5,1)	9 (8,0)	
Резекция/дисконнекция по контрольной МРТ (%)	Радикальная	22 (45,8)	96 (98,9)	<0,001
	Частичная	26 (54,2)	1 (1,1)	
Радикальность резекции по контрольной скальповой ЭЭГ (%)	Неполная	17 (63,0)	14 (20,0)	<0,001
	Полная	10 (37,0)	56 (80,0)	

У детей со стойкой ремиссией приступов после операции на предоперационных скальповых ЭЭГ чаще регистрировалась фокальная эпилептическая активность (58,4%). Стаж эпилепсии и возраст на момент операции у детей не связаны с исходами хирургического лечения приступов ( $p > 0,05$ ). Стойкая ремиссия приступов достигнута у пациентов с радикально удаленной мальформацией/полной дисконнекцией, исходя из данных послеоперационной МРТ (отсутствие признаков остатка мальформации или распространения

эпилептической активности из дисконнектированной доли/полушария в здоровую часть мозга по скальповой ЭЭГ), в отличие от пациентов, которым были проведены частичные удаления мальформаций с возобновленными приступами после. Прогностическим фактором наступления стойкой ремиссии приступов и наиболее благоприятным гистологическим типом мальформации с хорошим прогнозом после хирургического лечения является ФКД II типа ( $p < 0,05$ ).

В модели дерева принятия решения (Decision Tree Classifier), факторы, связанные с исходами хирургического лечения, на тестовой выборке данных показали высокую предиктивную точность, чувствительность и положительное прогностическое значений (Таблица 12).

Таблица 12. Метрики качества модели на тестовой выборке данных.

Класс	Положительное прогностическое значение, %	Чувствительность, %	Гармоническое среднее, %	Точность, %
Стойкая ремиссия	85	93	89	84
Возобновление приступов	82	64	72	84

Среди предикторов, наибольший вклад внесли: радикально проведенные операции, фокальные приступы и определенная ЗНП на ЭЭГ (Рисунок 37).

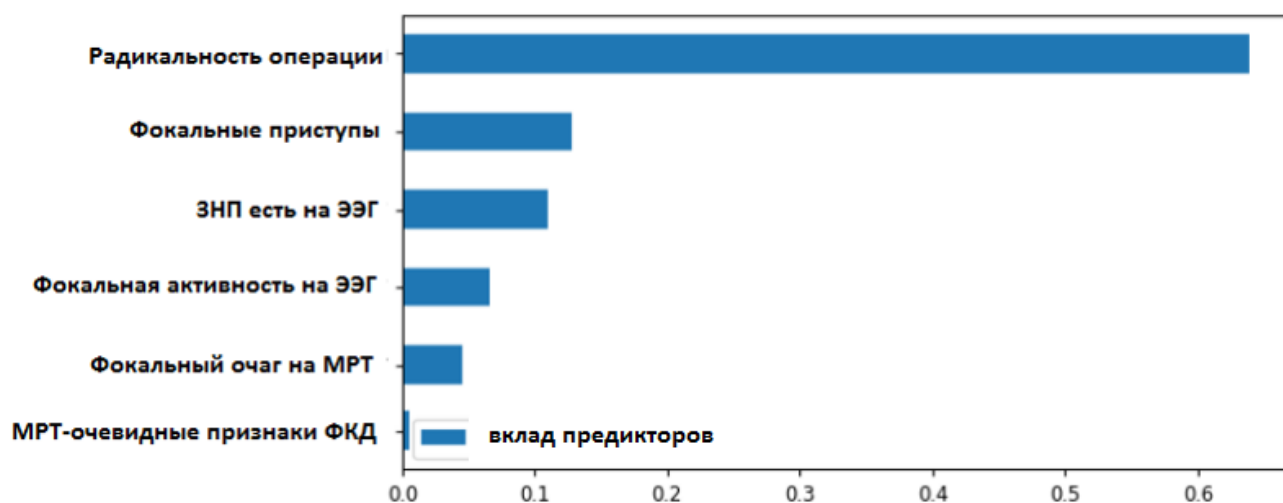


Рисунок 37. Вклад предикторов в исходы хирургического лечения приступов у пациентов с ФКД

У 10 пациентов (5,8%) хирургическое лечение не привело ни к урежению частоты, ни к уменьшению длительности приступов (исход Engel class IV). Согласно данным послеоперационной контрольной МРТ и ЭЭГ, неудачи хирургии были обусловлены: парциальными резекциями мальформаций I и II типов (n=7), неполной заднеквадрантной субгемисферотомии у ребенка с мальформацией II типа и неверно определенной топографией эпилептогенной зоны у двоих детей с ФКД I типа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) формируются внутриутробно в ходе нейрогенеза из-за нарушений пролиферации и миграции части нейробластов, а также последующей организации нейронов в кортикальной пластинке; в последнем случае иногда и в раннем постнатальном периоде. Эпилептогенность ФКД связывают с неполным формированием GABA<sub>A</sub>- рецепторов у таких нейронов и незрелостью нейрональных сетей, в которые они интегрированы. Клинически это проявляется эпилепсией, которая, как правило, плохо или же вовсе не поддается лечению противоэпилептическими препаратами (ПЭП), а течение заболевания нередко характеризуется задержкой в общем и когнитивном развитии [1, 9]. У детей ФКД – наиболее частая этиология эпилепсии в сериях с ее хирургическим лечением, которое состоит обычно в иссечении или изоляции мозговых тканей в пределах эпилептогенной зоны (ЭЗ) [11, 29, 142, 165].

Международная противоэпилептическая лига (International League against epilepsy, ILAE) рекомендует пользоваться классификацией Blumcke 2011 г, в которой выделяют два основных фенотипа кортикальных дисплазий - I тип, подразделяющийся на IA подтип с радиально нарушенной ламинацией коры, IB подтип (тангенциально), IC подтип (в обеих плоскостях), а также II тип ФКД, разделенный на подтип IIA – с нарушением слоистости коры и наличием диспластичных и дисморфичных нейронов, и подтип IIB – то же, что и при подтипе IIA + баллонные клетки. Blumcke дополнил классификацию вариантами ФКД I типа, которые присутствуют при некоторых патологических процессах: склерозе гиппокампа (IIIA), глиальных/глио-нейрональных новообразованиях (IIIB), сосудистых мальформациях (IIIC), а также травмах/энцефалитах/ишемии (IIID) – выделив их отдельно в III тип ФКД [28]. Однако, в последнее время все чаще обсуждается само существование и необходимость выделения особого, так

называемого «III типа ФКД» и новая классификация фокальных кортикальных дисплазий, в том числе, основанная и на данных геномного секвенирования [27].

Участки с аномальным строением коры могут занимать от одной до нескольких смежных извилин, но порой и более обширный регион, вплоть до нескольких долей мозга. МРТ-изменения у больных КД I типа – невнятные и выражаются главным образом участками с трудноуловимой сглаженностью кортико-медуллярной границы, истончённой коры и незначительного повышения сигнала от белого вещества в T2 и T2FLAIR-последовательностях при уменьшении его объема по сравнению с симметричными зонами в противоположном полушарии мозга. ФКД I типа чаще локализуются в височных долях, в то время, как ФКД II типа представлены обычно в лобных, в частности, в верхней лобной извилине [163]. Основным визуализационным критерием, косвенно указывающим на присутствие ФКД I типа, может быть легкая стертость границ серого-белого вещества, и относительное уменьшение объема субкортикального белого вещества, по сравнению с контрлатеральной здоровой зоной головного мозга [2, 8, 102]. ФКД III типа отличается видимым утолщением коры, высоким сигналом от немиелинизированного субкортикального белого вещества в T2-взвешенных изображениях, нередко является, так называемый «трансмантийный тяж», ведущий к боковому желудочку, и аномалия укладки извилин [22].

По литературным сведениям, доля больных, у которых благодаря операции возможна стойкая ремиссия приступов, составляет 21-67%, варьируя в зависимости от радикальности резекции или изоляции ЭЗ, а это - в свою очередь тесно связано с гистологическим строением мальформаций. Распространенность эпилептогенной зоны и, вследствие этого, тип и объем хирургического вмешательства зависят от гистологического типа ФКД: дисплазии I типа обычно не имеют четких границ на МРТ и локализованных проявлений в ЭЭГ; эпилептогенной у таких пациентов чаще бывают распространенные территории коры мозга и для достижения результата требуются сравнительно массивные резекции или дисконнекции, что также сказывается и на объеме предоперационного обследования у таких больных, зачастую, требуя проведение инвазивного этапа обследования. ФКД II типа имеют

более отчетливые границы и этим мальформациям чаще соответствует определенный фокус эпилепсии, что становится предпосылками для небольшой и в то же время эффективной секторальной кортэктомии.

В данное исследование были включены 172 ребенка с гистологическим диагнозом ФКД, прооперированных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2006 по 2022 гг. Показанием к хирургическому лечению были: фармакорезистентность, задержка в развитии, а также тяжелое течение приступов. Гистологический тип ФКД устанавливался в соответствии с классификацией ILAE (Blumcke, 2011 г.).

С ФКД I типа оперировано 59 детей. Соотношение м:ж составило 32:27. Медиана возраста детей с ФКД I типа 6,95 года, стажа эпилепсии 4,9 года, а медиана дебюта приступов - 18 месяцев (мин. – сразу после рождения, макс. – 156 мес., IQR – 45 мес.). Почти в половине случаев дети с I типом КД имели грубую задержку в развитии и нарушениями в поведении (44%). В предоперационном неврологическом статусе у двоих детей с ФКД I типа в заднем квадранте мозга обнаруживались атаксия и страбизм, у 6 детей умеренный моно-/гемипарез.

Согласно литературным данным, в случаях с дисплазиями I типа тератогенное воздействие на развивающийся мозг и организующуюся кору плода приходится на период ближе к III триместру беременности. Участки мозга с I типом дисплазии на МРТ чаще всего просто не видны, и их приходится обычно угадывать по косвенным признакам (гипоплазия белого вещества и нарушение кортико-медуллярной демаркации в T2-взвешенных последовательностях). Мальформации этого типа, в нашей серии, чаще всего поражали височную и лобную доли. У 6 детей с гистологически подтвержденными КД I типа на МРТ высокого разрешения признаков дисплазии не было вовсе. ЭЗ в таких случаях уточнялась исходя из электроэнцефалографической и клинической картины приступов и результатов дополнительных исследований (ПЭТ, МЭГ и инвазивная ЭЭГ).

По данным скальповой ЭЭГ зона начала приступов регистрировалась у 43 пациентов из 59 с ФКД I типа, в остальных случаях ее локализовать не удалось. Для ФКД I, типа в целом, на скальповой ЭЭГ было характерно диффузное фоновое

замедление корковой ритмики. Эпилептогенная зона у детей с ФКД I типа чаще занимала больший объем коры головного мозга, по сравнению с более фокальным II типом ФКД.

С ФКД II типа был оперирован 101 ребенок. Соотношение м:ж составило 50:51. Медиана возраста 6,6 лет, стажа эпилепсии - 3,3 года. Медиана дебюта приступов у детей со II типом дисплазий – 17 месяцев (мин – сразу после рождения, макс – 195 мес., IQR = 29 мес.).

У 7 детей с ФКД II типа центральных извилин определялся легкий или умеренный геми- монопарез. У троих детей с ФКД II типа в затылочной доле в неврологическом статусе на момент операции выявлялись атаксия и страбизм, еще у двоих детей с ФКД II типа в затылочной доле - гемианопсию. У 4-х детей с ФКД II типа в лобной/теменной доле до операции выявлялся умеренный гемипарез.

ФКД II типа проще было распознать на МРТ, они характеризовались видимым в T2-взвешенных изображениях утолщением коры, нередко с трансмантийным тяжем. ФКД II типа чаще поражали лобную долю. У 28 пациентов ФКД II типа обнаруживались на дне борозды, как правило, в передних отделах одной из лобных извилин.

Топографически локализация и распространенность фокальных дисплазий II типа почти всегда соответствовали фокусу эпилептической активности и ЗНП. У 88 пациентов с ФКД II типа определялась ЗНП на скальповой ЭЭГ в виде быстрого разряда пик-волновой активности во время или незадолго до клинического начала приступов. Характерными интериктальными локализирующими паттернами ЭЭГ-активности у 12 пациентов с ФКД II типа были фокальные эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления (FEDOIS - frequent epileptiform discharges on irregular slow), у 5 детей - «щетки» (brushes) – региональные разряды быстрых полиспайков, относительно невысокой амплитуды, накладывающиеся на дельта-волну.

Оперировано 12 детей с III типом ФКД (IIIА=9, IIIС=1, IIID=2). У всех пациентов признаки ФКД локализовались по данным скальповой ЭЭГ и МРТ головного мозга в одной из височных долей. Соотношение м:ж составило 8:4.

Медиана возраста 11.8 лет (IQR = 9, мин. 4.8 лет – макс. – 16 лет), стажа эпилепсии 8 лет. Медиана дебюта приступов у детей со III типом дисплазий – 24 месяцев (мин –5 мес., макс – 155 мес., IQR = 24 мес. У 8 пациентов на МРТ визуализировались признаки ипсилатеральной атрофии гиппокампа и дисплазии полюса височной доли, еще у одного пациента склероз гиппокампа был МР-негативным, у двоих пациентов были выявлены глиозно-атрофические изменения височной доли (ШД) и у одного последствия перенесенного кровоизлияния в паренхиму височной доли (ШС).

Семиологическая картина приступов у детей с III типом ФКД была представлена фокальными приступами с/без вторичной генерализации (фокальные немоторные/моторные с автоматизмами или без них; версивные и клонические контрлатеральные). У всех пациентов определялась ЗНП на ЭЭГ. Приступы носили фокальный характер без вторичной генерализации у большинства детей (n=9), вторичная генерализация была представлена у троих. У 6-х пациентов с ФКД ША дебют приступов был в виде фебрильных судорог. У 5 пациентов с ФКД ША типом сторону поражения дополнительно подтвердили с помощью ПЭТ-КТ с ФДГ.

Следует отметить, что ПЭТ с ФДГ, проведенная, в целом, у 19 детей с ФКД, и оказалась полезной в определении зоны функционального дефицита. МЭГ, выполненная 10 пациентам, определила зону ирритативных изменений, что в комплексе с предоперационной скальповой ЭЭГ, позволило уточнить топографию и распространенность эпилептогенной зоны. Данные фМРТ у пациентов с ФКД вблизи функционально значимых зон совпали с результатами интраоперационного картирования функционально значимой зоны (первичной моторной и речевой зоной коры мозга).

После сопоставления всех предоперационных данных, формировалась гипотеза о локализации эпилептогенной зоны и определялась тактика, а также объем резекции/дисконнекции.

Небольшие и хорошо визуализируемые на МРТ мальформации, охватывающие одну или две смежные извилины, с началом приступов в отведениях в скальповой ЭЭГ над ними, резецировались строго субпиально под контролем



нейромониторинга: ЭКоГ и скальповой ЭЭГ. Нейронавигацию использовали также и у пациентов с ФКД в центральной доле и лобно-оперкулярной области доминантного полушария. Также, в качестве навигации использовали предоперационное 3-D моделирование поверхности коры и топографии вен над зоной интереса. В случаях, если дисплазия охватывала большую часть коры одной из долей мозга, осуществляли лобэктомии: лобную (с декортикацией полюса, префронтальной и обфакторной областей), височную (чаще всего в виде стандартной анетромедиальной височной лобэктомии), и затылочную (в ее анатомических границах). У пациентов с обширными ФКД в нескольких смежных долях мозга, для минимизации операционной травмы выполняли дисконнекции: только лобной доли, заднеквадрантную субгемисферотомию, гемисферотомию, каллозотомию. Картирование моторной коры (ССВП, ВМП) применялось при фронтальных и височно-теменно-затылочных дисконнекциях. ЭКоГ при дисконнекциях не применялось.

Инвазивный мониторинг с помощью погружных (стерео-) и субдуральных электродов позволил локализовать ЗНП у большинства пациентов с этими исследованиями, однако, достоверность и информативность данных инвазивного исследования, как и результативность их хирургического лечения в целом, зависят от гистологического типа дисплазии. Среди 5-х детей с ФКД I Типа невзирая на, казалось бы, локализованную ЗНП, лишь у двоих удалось достигнуть стойкой ремиссии приступов, у остальных троих детей приступы возобновились, скорее всего, из-за некорректности первоначальной гипотезы и потому, что не вся ЭЗ оказалась перекрыта электродами и не была иссечена впоследствии. Среди 9 детей с ФКД II типа и определенной ЗНП с помощью инвазивного мониторинга, стойкой ремиссии приступов удалось достигнуть у 7 пациентов. У 2-х детей приступы не прошли, и это было связано с невозможностью полной резекции мальформации, расположенной в критических зонах коры мозга (зрительная кора).

В целом, включая 25 повторных вмешательств, 172 пациентам произведено 197 операций, и у 113 из них (65.6%) эпилептические приступы полностью прекратились (исход Engel IA). При этом: в группе с ФКД I типа такой

благоприятный результат отмечен у 31 пациентов из 59 (52.5 %), у 73 пациентов из 101 в группе ФКД II (72,3%), и в 9 из 12 ФКД III типа (75%). Важно указать, что у всех пациентов с исходом в стойкую ремиссию, длительность катамнеза составляет 2 года и более.

У детей с ФКД II типа чаще всего оказалась достаточной и была выполнена секторальная кортэктомия, в то время, как у детей с I типом – более, чем у половины (n=37) потребовались более массивные и разрушительные операции: лобэктомии или дисконнекции.

Всем 12 пациентам с ФКД III типа в нашей серии была выполнена антеромедиальная височная лобэктомия. В группе пациентов с ШС, ШД типами достигнута стойкая ремиссия приступов, у пациентов с ФКД IIIA типа – у 6-х. Повторных оперативных вмешательств в данной группе пациентов не было. Постоперационных осложнений также зафиксировано не было.

В 23 случаях из 25 повторно оперированных пациентов вмешательство выполнялось с целью завершить начатое и в той же области: из-за нерадикально иссеченной мальформации, или же неполной дисконнекции эпилептогенной зоны. У остальных 2-х пациентов повторное вмешательство также было вызвано неудачным исходом первой операции и во всех случаях имелись ФКД I типа. В их числе: каллозотомия после резекции правой затылочной доли и медиальных отделов правой височной доли с исходом в Engel IIb, и гемисферотомию после иссечения обширной мальформации в коре заднелобно-центрального оперкулюма с исходом Engel IA. У 16 из этих 26 (64 %) это в конечном итоге привело к значительному улучшению в развитии и полному прекращению приступов.

Судя по данным послеоперационных МРТ и ЭЭГ, во всех случаях с неблагоприятным результатом (исход Engel IV), когда приступы сохранились в прежнем объеме и с прежней частотой, мальформация была иссечена (или изолирована) не полностью. Причины, которыми были обусловлены эти неудачи, различны: недооценка всех нюансов электро-клинической картины, игнорирование возможностей инвазивной ЭЭГ, особенно, в исторически начальной части серии. Суммируя эти случаи и наблюдения с формальным улучшением (исходы Engel II и

III), в которых приступы, хотя и стали реже, но полностью так и не прошли, нельзя не отметить, что на результатах сказалось прежде всего неверное представление о топографии и распространенности ЭЗ, и чаще всего подобное случилось у детей с I типом дисплазии.

Неврологические осложнения после операции, в основном, были транзиторными (n=27). Новый стойкий гемипарез развился у повторно оперированного ребенка с мальформацией II типа в прецентральной извилине. Гемипарез после резекции мальформации II типа в затылочной доле развилась у 3-х детей.

Хирургические осложнения (n=9) включили: ликворею, менингит, отек и дислокацию дисконнектированной лобной доли в раннем послеоперационном периоде, а также остеомиелит (через 1 год после операции). Латеральная дислокация срединных структур головного мозга в первые сутки после операции у двоих детей было связана с нарушением венозного оттока от ранее дисконнектированной лобной доли и клинически проявилась анизокорией, гемиплегией и угнетением уровня бодрствования. У этих же пациентов по экстренным показаниям была выполнена ревизия операционной раны и удаление отека лобной доли (фронтальная лобэктомия), с положительной динамикой в неврологическом статусе после операции и нарастанием уровня бодрствования до предоперационного уровня.

В 11 из всех 12 случаев с ФКД, поражавших кору критических зон (чаще всего – центральные извилины) или вблизи от них, лишь в 1 из них гистологически был выявлен I тип дисплазии, локализованный в лобно-оперкулярной области тотчас рядом с зоной Брока, у остальных были мальформации II типа. Что же давало право на рискованные и на первый взгляд совершенно неприемлемые резекции в этих участках?

Во-первых, убежденность в именно II типе ФКД, которая вытекала из клинической картины и данных МРТ и ЭЭГ. И литература, и наш опыт электростимуляции и картирования моторной коры у пациентов с дисплазиями II типа, расположенных в центральных извилинах, указывает, что, благодаря

реорганизации функции, ее топография и гомункулус почти всегда искажены. Моторные ответы с конечностей были снижены в амплитуде, порой их удавалось вызвать даже при стимуляции рядом с мальформацией, вне классического представления о топографии первичной моторной зоны. Этот феномен принято связывать с этиологией ФКД II Типа и возрастом гестации, на который приходится лежащие в ее основе соматические мутации (8-14 нед), - сроками, на которые приходится и становление, и окончательное формирование функции сенсомоторных отделов коры мозга. Во-вторых, это – нейропластичность и способность восполнения нарушенных функций мозга при его очаговых поражениях за счет их реорганизации в смежных зонах, - резерв, который постепенно угасает по мере взросления, но все еще актуален, если речь идет о детях.

Ригидность и плотная консистенция тканей ФКД II Типа, в особенности Типа Пб, способствуют их деликатной субпиальной резекции в пределах анатомических границ с минимумом травмы здоровых участков мозга. Шестеро из 9 детей, оперированных по поводу ФКД центральных извилин, хотя и испытали транзиторный гемипарез, не только сразу же вылечились от своих приступов, но и не имеют в настоящее время двигательных или чувствительных нарушений. Все 3-е детей с неудачным исходом относятся к ранней части этой серии. У этих пациентов часть мальформации была оставлена именно из-за опасений спровоцировать дефицит. Один из них позже был оперирован повторно, мальформацию иссекли, и приступы прошли, но остался глубокий и стойкий гемипарез, который, по нашему мнению, стал результатом не столько иссечения моторной коры, сколько ишемического повреждения вследствие диссекции и препаровки рубцово-утолщенной пиа-арахноидеи от спаянной с ней твердой мозговой оболочки.

Радикальная резекция ФКД II типа удалась без последствий и в тех 2 случаях, когда они соседствовали с речевыми зонами. Дисфазия развилась у обоих, но была преходящей, и прошла спустя несколько месяцев. В то же время в случае с ФКД I типа, поражавшей заднелобно-оперкулярную кору левого полушария, процедура

была прекращена на этапе биопсии из-за опасений вызвать невосполнимые речевые нарушения.

Эффективность хирургического лечения (прекращение приступов и стойкая ремиссия) у детей с ФКД центральных извилин и вблизи речевых зон мало отличается от результативности в общей группе наблюдений (65,6%). Если сравнивать эффективность хирургического лечения в группах с ФКД II типа центральных извилин и вблизи речевых зон неокортекса (стойкая ремиссия у 72,7%) с хирургическим лечением ФКД II типа в общей группе (стойкая ремиссия у 72,3%), результаты также мало отличаются.

Интраоперационно в оценке радикальности резекции обычно ориентируются на данные контрольного электронейрофизиологического мониторинга. В литературе от исследования к исследованию все чаще повторяется мнение об относительно невысокой диагностической ценности контрольной (сразу после резекции эпилептогенного очага) электрокортикографии. Однако, специальных работ по этому вопросу все еще не проводилось.

В нашей серии интраоперационный электронейрофизиологический мониторинг в течение операции - ЭКоГ и скальповая ЭЭГ, были использованы у 93 и 97 пациентов соответственно. Радикальность резекции мальформации по данным контрольной интраоперационной ЭКоГ оценивалась по отсутствию или значительной редукции спайковой эпилептиформной активности с прилегающей коры. Радикальность резекции мальформации по данным интраоперационной контрольной ЭЭГ оценивалась по редукции эпилептиформной активности.

Наличие остаточной пик-волновой активности с прилегающей от зоны резекции коры по данным контрольной интраоперационной ЭКоГ оказалась неинформативным фактором в прогнозировании исходов хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД. Прогностическая точность контрольной ЭКоГ в отношении шансов на ремиссию приступов для ФКД I и II типов составила лишь 62% при специфичности –50 и 35%, и чувствительности – 90 и 81%. Данные мониторинга скальповой ЭЭГ во время операции оказались чувствительными, и специфичными (90 и 95% соответственно) в отношении исходов в стойкую

ремиссию приступов после операции. Редукция эпилептиформной активности по контрольной скальповой ЭЭГ сразу после резекции ЭЗ является прогностическим фактором стойкой ремиссии приступов после хирургического лечения у пациентов с ФКД ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, диагностическая значимость контрольной интраоперационной ЭКоГ значительно уступает контрольной интраоперационной скальповой ЭЭГ в оценке радикальности резекции эпилептогенной зоны у пациентов с ФКД. Наиболее оптимальным методом интраоперационной оценки полноты резекции эпилептогенного очага является контрольная интраоперационная скальповая ЭЭГ, а именно редукция эпилептиформной активности к концу операции.

Стойкая ремиссия приступов достигнута у пациентов с радикально удаленной мальформацией/полной дисконнекцией, исходя из данных послеоперационной МРТ, а также у пациентов с определенной зоной начала приступов по предоперационной скальповой ЭЭГ ( $p < 0,05$ ). Стойкая ремиссия приступов чаще достигалась после хирургического лечения ФКД II типа, нежели ФКД I типа ( $p < 0,05$ ). Основной же причиной возобновления приступов (Engel class IV-IIIВ) после хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД, по результатам нашего исследования, являются парциальные резекции и незавершенные дисконнекции эпилептогенной зоны (по данным постоперационной МРТ).

Улучшение в развитии детей (речи и психо-адаптивном развитии с возможностью обучения в общеобразовательных учреждениях), ассоциирован со стойкой ремиссией приступов, что связано также и с полной отменой ПЭП ( $p < 0,01$ ). Отмена всех ПЭП ( $n=62$ , макс. катамнез 17,3 лет) была возможна у пациентов с полной ремиссией приступов и отсутствием эпилептиформной активности на скальповых ЭЭГ через 12 и более месяцев после хирургического лечения. Улучшение в развитии, по результатам нашего исследования, отмечался чаще у детей со II типом ФКД.

У 17 детей с катамнезом более 10 лет отсутствия приступов (Engel IA) после операции и полной отменой ПЭП достигнуто полное выздоровление после

хирургического лечения эпилепсии, обусловленной ФКД II типа у 14 и ФКД I типа у 3-х пациентов.

Приведенная серия детей с фармакорезистентной эпилепсией, обусловленной ФКД (172 наблюдения), является одной из наиболее крупных, описанных в литературе на сегодняшний день. Исход Engel IA был достигнут у 113 (65,6%) из 172 оперированных пациентов. Ремиссия приступов у пациентов с ФКД II типа, по данным мировой литературы, в среднем достигается у 67%, а у детей с ФКД I типа, редко достигает 50%. Лучшие результаты в отношении исходов в полную ремиссию приступов после хирургического лечения кортикальных дисплазий нашей группы (ФКД I типа – 52,5%, ФКД II типа – 73%, ФКД III типа – 75%), по сравнению с описанными в литературе результатами их хирургического лечения, вероятно, связаны с более тщательным отбором кандидатов на хирургическое лечение.

Причинами возобновления приступов у пациентов в нашей серии были парциальные резекции мальформаций по данным постоперационной МРТ, а также неправильно сформированная гипотеза о границах эпилептогенной зоны у пациентов с неоднозначными данными МРТ, ЭЭГ, дополнительных неинвазивных и инвазивных методов исследований, чаще у детей с I типом ФКД.

Если судить по результатам хирургического лечения ФКД I типа, стойкой ремиссии приступов в группе радикально проведенных операций удалось достигнуть лишь у 13 пациентов из 21, которые по результатам предоперационного обследования расценивались, как «фокальные». Таким образом, хотя распространенность эпилептогенной зоны у детей с ФКД I типа в нашей серии (с радикально проведенными операциями) была небольшой и отграниченной у 13 из 38 пациентов (34,2%), «истинно фокальными» оказались 13 из 21 пациентов с I типом дисплазий (61,9%), а 8 из 21 пациентов с I типом дисплазий (38,1) предоперационно ошибочно были расценены, как «фокальные».

Определение «фокальная» не всегда соответствует тому, чем оказываются на самом деле территории с морфологически I типом КД, которые могут охватывать огромную площадь 2-3 смежных долей мозга. МРТ и ЭЭГ-мониторинг у таких пациентов редко указывает на более или менее ограниченный фокус, и у детей с катастрофическим течением эпилепсии мы были вынуждены прибегать к обширной декорткации или изоляции из-за угрозы невосполнимого когнитивного дефекта, добившись при этом прекращения приступов у половины.

Означает ли это, что дети с такой мальформацией обречены на массивные резекции или дисконнекции с выключением значительной части мозга (возможно, и не полностью бесполезного)? Видимо, не все, но при использовавшемся комплексе исследований их было сложно выявить. Лишь у 11 из всех 59 пациентов с КД I типа нам удалось обосновать оказавшуюся в итоге успешной секторальную кортэктомия с исходом Engel IA. Во всей серии доля пациентов, у которых до операции был использован инвазивный ЭЭГ-мониторинг, весьма незначительна, всего лишь 14 из 172. Литература и опыт лучших центров указывают, что доля пациентов, обследованных в том числе и с помощью инвазивной ЭЭГ, составляет более 1/3 от всех вмешательств, выполняющихся у пациентов с кортикальными дисплазиями.

Необходимо совершенствование предхирургического обследования на всех его этапах, от видео-ЭЭГ (схема 10:10), МРТ (морфометрическая обработка, функциональные исследования) до более активного и частого обращением к инвазивной ЭЭГ.



## ВЫВОДЫ

1. Эпилепсия у детей с ФКД I типа дебютирует часто в раннем возрасте (медиана 1,5 года) и у большинства детей (83%) протекает на фоне задержки в развитии. В клинической картине превалирует фокальный тип приступов (69,5%). Нейровизуализационным признаком ФКД I типа чаще выступает стертость кортико-медуллярной демаркации и редукция подлежащего белого вещества. ФКД I типа локализуется чаще всего в височной (42,3%) и лобной (40,7%) долях головного мозга. Эпилептическая и/или эпилептиформная активность у детей с ФКД I типа по данным скальповой ЭЭГ нередко регистрируется с поверхности коры, площадь которой значительно шире видимых структурных изменений на МРТ и в 44,1% случаев затрагивает целую долю или несколько смежных долей головного мозга.

2. Эпилепсия у детей с ФКД II типа дебютирует в раннем возрасте (медиана 1,4 года) и часто (в 74,3% случаев) протекает на фоне задержки в развитии. В клинической картине преобладает фокальный тип приступов (77,2%). На МРТ ФКД II типа визуализируется обычно в виде утолщения коры. ФКД II типа чаще всего локализуется в одной из лобных долей (48,5%). У 85,1% пациентов с ФКД II типа зоны с эпилептической и/или эпилептиформной активностью очерчены более четко и соответствуют структурным изменениям на МРТ в пределах 1-3 смежных извилин мозга.

3. Судя косвенно по результатам и объему хирургического лечения приступов, а также данным послеоперационной скальповой ЭЭГ, у детей с ФКД II типа распространенность эпилептогенной зоны была небольшой и отграниченной в большем числе наблюдений (89,8%), в сравнении с таковой у пациентов с I типом дисплазий (34,2%).

4. Благодаря операции прекращение приступов и стойкая ремиссия достигнуты: у детей с ФКД I - в 52%; в 72,3% случаев с ФКД II типа, и у 75% детей

с ФКД III типа. Неудачи, когда приступы после операции спустя какое-то время возобновились, ассоциированы главным образом с I типом ФКД ( $p < 0,05$ ). Частая причина возобновления приступов во всех группах пациентов - парциальность резекции и неполные (незавершенные) дисконнекции, подтвержденные послеоперационной МРТ ( $p < 0,05$ ).

5. Специфичность интраоперационной ЭКоГ после резекции ФКД в прогнозе исходов хирургического лечения эпилепсии не высока: 50% для ФКД I и всего лишь 35% для ФКД II типа. Наличие пик-волновой активности по данным контрольной интраоперационной ЭКоГ в зонах по соседству с раной мозга не имеет достоверной статистической связи с исходами хирургического лечения приступов у детей с ФКД ( $p > 0,05$ ).

6. Редукция эпилептиформной активности к концу операции по данным скальповой ЭЭГ оказалась чувствительным (90%), и специфичным (95%) предиктором радикальности резекции (дисконнекции) эпилептогенной зоны и наступления стойкой ремиссии приступов.

7. Значимыми прогностическими факторами наступления стойкой ремиссии приступов после хирургического лечения фармакорезистентной структурной эпилепсии у детей с ФКД были: зарегистрированная зона начала приступов на скальповой ЭЭГ до операции, фокальный тип приступов на момент операции, II тип ФКД, редукция эпилептиформной активности по данным интраоперационной скальповой ЭЭГ к концу операции, а также отсутствие остатков дисплазии или признаков незавершенной дисконнекции по данным послеоперационной МРТ ( $p < 0,05$ ).

8. В присутствии ФКД II типа функциональная организация первичной моторной коры может быть искажена и топографически смещенной. Сочетание нейропластичности и сохраняющейся в детском возрасте возможности реорганизации функций позволяет эффективно и вместе с тем сравнительно безопасно помочь детям с ФКД II типа центральных извилин.

9. Стойкая ремиссия приступов и отмена противоэпилептических препаратов ассоциированы с улучшением в когнитивном и психо-речевом развитии у детей после хирургического лечения ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случаях с обширной эпилептогенной зоной, обусловленной мальформацией I типа без определенных границ на МРТ, целесообразно инвазивное исследование путем стереотаксической имплантации многоконтактных погружных электродов с целью регистрации ЗНП и выбора оптимального объема хирургического лечения или же отказа от него;

2. У детей с распространенными кортикальными дисплазиями I типа, катастрофическим течением фармакорезистентной эпилепсии и с задержкой в развитии при отсутствии четких указаний на фокус и отграниченную ЗНП, операцией выбора является дисконнекция пораженных участков коры с целью их изоляции.

3. Диагностическая ценность повторных сессий ЭКОГ значительно уступает результатам мониторинга скальповой ЭЭГ в оценке полноценности удаления эпилептогенной зоны у пациентов с ФКД. Скальповая ЭЭГ в этом отношении - более надежная опция интраоперационного мониторинга, а редукция эпилептиформной активности к концу операции – более достоверный признак радикальности резекции эпилептогенной зоны.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HARNESS - the harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences,

Унифицированный МРТ-протокол нейровизуализации эпилепсии с использованием структурных импульсных последовательностей

IQR – interquartile rate, межквартильный размах

ILAE – International League against epilepsy, Международная противоэпилептическая лига

ПЭТ-КТ с ФДГ – позитронная эмиссионная компьютерная томография с фтордезоксиглюкозой

SPECT – Single-photon emission computed tomography, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)

FEDOIS – frequent epileptiform discharges on irregular slow, фокальные эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления

ВИ – взвешенное изображение

ВМП – вызванные моторные потенциалы

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ДМЗ – дополнительная моторная зона

ЗНП – зона начала приступов

КД – кортикальная дисплазия

МРТ – магнитная резонансная томография

МЭГ – магнитная энцефалография

ПЭП – противоэпилептический препарат

РЭА – региональная эпилептиформная активность

СЭЭГ – стерео-электроэнцефалография

ССВП – сомато-сенсорные вызванные потенциалы

ФКД – фокальная кортикальная дисплазия

ЭЗ – эпилептогенная зона

ЭКоГ – электрокортикография

ЭЭГ – электроэнцефалография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян С.О. Современные возможности лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей / Лукьянова Е. Г., Ширяев Ю. С. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6. – №. 1. – С. 34.
2. Асатрян Э.А. Диагностика и результаты хирургического лечения эпилепсии у детей со структурными изменениями головного мозга / Абрамов К.Б., Маматханов М.Р., Лебедев К.Э., Ефимцев А.Ю., Забродская Ю.М., Себелев К.И., Рыжкова Д.В., Труфанов Г.Е., Хачатрян В.А. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния 9.1 (2017): 40-50.
3. Земская А.Г. Тактика и результаты хирургического лечения многоочаговой эпилепсии / Рябуха Н.П., Гармашов Ю.А. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 1990; 1: 15–17.
4. Зувев А.А. Предхирургическая диагностика у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией / Головтеев А.Л., Педяш Н.В., Калыбаева Н.А., Бронов О.Ю. // Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. – 2020. – Т. 84. – №. 1. – С. 109-117.
5. Корсакова М.Б. Сопоставление электрокортикографических паттернов и типов фокальных корковых дисплазий у детей с эпилепсией / Козлова А.Б., Архипова Н.А., Шишкина Л.В., Воробьев А.Н., Сорокин В.С., Машеров К., Меликян А.Г. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, 2015;79(5):19-27.
6. Крылов В.В. История развития хирургического лечения эпилепсии в Российской Федерации / Гусев Е.И. Гехт А.Б., Трифонов И.С. // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №. 9-2. – С. 6-12.
7. Маматханов, М.Р. Хирургическое лечение МР-негативной фармакорезистентной эпилепсии у детей / Маматханов М.Р., Ушанов В.В., Герасимов А.П., Хачатрян В.А. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния 14.2 (2022): 195-203.
8. Меликян, А. Г. Хирургическое лечение эпилепсии у детей с фокальной кортикальной дисплазией / Воробьев А.Н., Шишкина Л.В., Козлова А.Б.,

Власов П.А., Айвазян С.О., Шульц Е.И., Корсакова М.Б., Коптелова А.М., Буклина С.Б., Демин М.О., Агрба С.Б., Шевченко А.М. // Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко 84.5 (2020): 5-20.

9. Мухин, К. Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики // Русский журнал детской неврологии 2 (2016): 8-24.

10. Пицхелаури Д.И. Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии при склерозе гиппокампа / Кудиева Э.С., Меликян А.Г., Власов П.А., Каменецкая М.И., Зайцев О.С., Козлова А.Б., Елисеева Н.М., Шишкина Л.В., Данилов Г.В., Нагорская И.А., Саникидзе А.З., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Пронин И.Н., Коновалов А.Н. // // Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко 2021;85(5):31 40.

11. Хачатрян В.А. Мультифокальные резекции в лечении прогрессирующих форм эпилепсии у детей / Маматханов М. Р., Шершевер А. С. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2020. – Т. 12. – №. 3. – С. 147-157.

12. Adepoju A. FGF2 and insulin signaling converge to regulate cyclin D expression in multipotent neural stem cells / Micali, N., Ogawa, K., Hoeppner, D. J., & McKay, R. D. //Stem Cells. – 2014. – Т. 32. – №. 3. – С. 770-778.

13. Afif A. Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients / Minotti, L., Kahane, P., & Hoffmann, D. //Epilepsia. – 2010. – Т. 51. – №. 11. – С. 2305-2315.

14. Algan O. Radiation-induced, lamina-specific deletion of neurons in the primate visual cortex / Rakic P. //Journal of Comparative Neurology. – 1997. – Т. 381. – №. 3. – С. 335-352.

15. Anderson D. P. FMRI lateralization of expressive language in children with cerebral lesions / Harvey, A. S., Saling, M. M., Anderson, V., Kean, M., Abbott, D. F., & Jackson, G. D. //Epilepsia. – 2006. – Т. 47. – №. 6. – С. 998-1008.

16. Angevine J. B. J. Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse / Sidman, R. L. //Nature. – 1961. – Т. 192. – №. 4804. – С. 766-768.

17. Anton E. S. Role of neuron-glia junctional domain proteins in the maintenance and termination of neuronal migration across the embryonic cerebral wall / Cameron, R. S., & Rakic, P. // *Journal of Neuroscience*. – 1996. – T. 16. – №. 7. – С. 2283-2293.
18. Arya R. Development of information sharing in language neocortex in childhood-onset drug-resistant epilepsy / Ervin, B., Wilson, J. A., Byars, A. W., Rozhkov, L., Buroker, J., ... & Holland, K. D. // *Epilepsia*. – 2019. – T. 60. – №. 3. – С. 393-405.
19. Baker C. M. A connectomic atlas of the human cerebrum—Chapter 5: The insula and opercular cortex / Burks, J. D., Briggs, R. G., Conner, A. K., Glenn, C. A., Robbins, J. M., & Sughrue, M. E. // *Operative Neurosurgery*. – 2018. – T. 15. – №. Suppl 1. – С. S175.
20. Balestrini S. Multimodal responses induced by cortical stimulation of the parietal lobe: a stereo-electroencephalography study / Francione, S., Mai, R., Castana, L., Casaceli, G., Marino, D., & Tassi, L. // *Brain*. – 2015. – T. 138. – №. 9. – С. 2596-2607.
21. Bancaud J. Clinical symptomatology of epileptic seizures of temporal origin // *Revue neurologique*. – 1987. – T. 143. – №. 5. – С. 392-400.
22. Barkovich A. J. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development / Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., & Dobyns, W. B. // *Neurology*. – 2005. – T. 65. – №. 12. – С. 1873-1887.
23. Bartolomei F. Neural networks underlying parietal lobe seizures: a quantified study from intracerebral recordings / Gavaret, M., Hewett, R., Valton, L., Aubert, S., Régis, J., & Chauvel, P. // *Epilepsy research*. – 2011. – T. 93. – №. 2-3. – С. 164-176.
24. Bast T. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults // *Acta neurologica scandinavica*. – 2006. – T. 113. – №. 2. – С. 72-81.
25. Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders / Khalilov, I., Kahle, K. T., & Cherubini, E. // *The Neuroscientist*. – 2012. – T. 18. – №. 5. – С. 467-486.



26. Bernasconi N. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls / Kinay, D., Andermann, F., Antel, S., & Bernasconi, A. //Brain. – 2005. – T. 128. – №. 10. – C. 2442-2452.
27. Blumcke I. Toward a better definition of focal cortical dysplasia: An iterative histopathological and genetic agreement trial / Coras, R., Busch, R. M., Morita-Sherman, M., Lal, D., Prayson, R., & Najm, I. //Epilepsia. – 2021. – T. 62. – №. 6. – C. 1416-1428.
28. Blumcke I. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE Diagnostic Methods Commission 1. / Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Vinters, H. V., Palmini, A., & Spreafico, R. // 2011 158-174..
29. Blumcke I. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery / Spreafico, R., Haaker, G., Coras, R., Kobow, K., Bien, C. G., & Avanzini, G. //New England Journal of Medicine. – 2017. – T. 377. – №. 17. – C. 1648-1656.
30. Blume W. T. Generalized sharp and slow wave complexes associated clinical features and long-term follow-up / David, R. B., & Gomez, M. R. //Brain. – 1973. – T. 96. – №. 2. – C. 289-306.
31. Blume W. T. Indices of resective surgery effectiveness for intractable nonlesional focal epilepsy / Ganapathy, G. R., Munoz, D., & Lee, D. H. //Epilepsia. – 2004. – T. 45. – №. 1. – C. 46-53.
32. Bonini F. Action monitoring and medial frontal cortex: leading role of supplementary motor area / Burle, B., Liégeois-Chauvel, C., Régis, J., Chauvel, P., & Vidal, F. //Science. – 2014. – T. 343. – №. 6173. – C. 888-891.
33. Bourdillon P. SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation / Devaux, B., Job-Chapron, A. S., & Isnard, J. //Neurophysiologie Clinique. – 2018. – T. 48. – №. 1. – C. 59-64.
34. Bourdillon P. Stereo-electro-encephalography– guided radiofrequency thermocoagulation: from in vitro and in vivo data to technical guidelines / Isnard, J.,

Catenoix, H., Montavont, A., Rheims, S., Ryvlin, P., & Guénot, M. //World neurosurgery. – 2016. – T. 94. – C. 73-79.

35. Brandmeir N. J. The comparative accuracy of the ROSA stereotactic robot across a wide range of clinical applications and registration techniques / Savaliya, S., Rohatgi, P., & Sather, M. //Journal of robotic surgery. – 2018. – T. 12. – C. 57-163.

36. Burneo J. G. Cortical reorganization in malformations of cortical development: a magnetoencephalographic study / Kuzniecky, R. I., Bebin, M., & Knowlton, R. C.//Neurology. – 2004. – T. 63. – №. 10. – C. 1818-1824.

37. Cardinale F. Stereoelectroencephalography: retrospective analysis of 742 procedures in a single centre / Rizzi, M., Vignati, E., Cossu, M., Castana, L., d’Orio, P., & Francione, S. //Brain. – 2019. – T. 142. – №. 9. – C. 2688-2704.

38. Catani M., Atlas of human brain connections. / De Schotten M. T. // Oxford University Press, 2012.

39. Chapman K. Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI / Wyllie, E., Najm, I., Ruggieri, P., Bingaman, W., Luders, J., & Luders, H.//Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2005. – T. 76. – №. 5. – C. 710-713.

40. Chassagnon S. Somatosensory, motor, and reaching/grasping responses to direct electrical stimulation of the human cingulate motor areas / Minotti, L., Kremer, S., Hoffmann, D., & Kahane, P. //Journal of neurosurgery. – 2008. – T. 109. – №. 4. – C. 593-604.

41. Chassoux F. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias / Rodrigo, S., Semah, F., Beuvon, F., Landre, E., Devaux, B., & Chiron, C. //Neurology. – 2010. – T. 75. – №. 24. – C. 2168-2175.

42. Chassoux F. Planning and management of SEEG / Navarro, V., Catenoix, H., Valton, L., & Vignal, J. P.//Neurophysiologie Clinique. – 2018. – T. 48. – №. 1. – C. 25-37.

43. Chen J. Predictors of seizure recurrence in patients with surgery for focal cortical dysplasia: pairwise and network meta-analysis and trial sequential analysis /

Chen, X., Huang, C., Zhu, H., Hou, Z., An, N., & Zhang, C. Q. //Child's Nervous System. – 2019. – T. 35. – C.753-767.

44. Chugani H. T. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment / Shields, W. D., Shewmon, D. A., Olson, D. M., Phelps, M. E., & Peacock, W. J. //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1990. – T. 27. – №. 4. – C. 406-413.

45. Coleshill S. G. Material-specific recognition memory deficits elicited by unilateral hippocampal electrical stimulation / Binnie, C. D., Morris, R. G., Alarcón, G., van Emde Boas, W., Velis, D. N., ... & van Rijen, P. C. //Journal of Neuroscience. – 2004. – T. 24. – №. 7. – C. 1612-1616.

46. Colombo N. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy / Tassi, L., Galli, C., Citterio, A., Russo, G. L., Scialfa, G., & Spreafico, R.//American Journal of Neuroradiology. – 2003. – T. 24. – №. 4. – C. 724-733.

47. Cossu M. Surgical treatment of polymicrogyria-related epilepsy / Pelliccia, V., Gozzo, F., Casaceli, G., Francione, S., Nobili, L., & Tassi, L. //Epilepsia. – 2016. – T. 57. – №. 12. – C. 2001-2010.

48. Crino P. B. Focal cortical dysplasia //Seminars in neurology. – Thieme Medical Publishers, 2015. – T. 35. – №. 03. – C. 201-208.

49. Desai A. Stereotactic depth electrode investigation of the insula in the evaluation of medically intractable epilepsy / Jobst, B. C., Thadani, V. M., Bujarski, K. A., Gilbert, K., Darcey, T. M., & Roberts, D. W. //Journal of neurosurgery. – 2011. – T. 114. – №. 4. – C. 1176-1186.

50. Devaux B. La chirurgie fonctionnelle de l'épilepsie //Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. / Chassoux, F., Landré, E., Turak, B., Merlaud, B., Oswald, A. M., & Ragueneau, J. L. // Elsevier Masson, 2001. – T. 20. – №. 2. – C. 137-144.

51. Di Rocco C. Hemimegalencephaly and intractable epilepsy: complications of hemispherectomy and their correlations with the surgical technique / Iannelli, A. //Pediatric neurosurgery. – 2000. – T. 33. – №. 4. – C. 198-207.
52. Dimova P. Radiofrequency thermocoagulation of the seizure-onset zone during stereoelectroencephalography / de Palma, L., Job-Chapron, A. S., Minotti, L., Hoffmann, D., & Kahane, P. //Epilepsia. – 2017. – T. 58. – №. 3. – C. 381-392.
53. Dylgjeri S. Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: an SEEG study / Taussig, D., Chipaux, M., Lebas, A., Fohlen, M., Bulteau, C., & Dorfmueller, G. //Seizure. – 2014. – T. 23. – №. 4. – C. 300-308.
54. Emsley J. G. Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells / Mitchell, B. D., Kempermann, G., & Macklis, J. D. //Progress in neurobiology. – 2005. – T. 75. – №. 5. – C. 321-341.
55. Enatsu R. Posterior cingulate epilepsy: clinical and neurophysiological analysis / Bulacio, J., Nair, D. R., Bingaman, W., Najm, I., & Gonzalez-Martinez, J. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2014. – T. 85. – №. 1. – C. 44-50.
56. Engel Jr J. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy / Brown, W. J., Kuhl, D. E., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., & Crandall, P. H. //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1982. – T. 12. – №. 6. – C. 518-528.
57. Engel Jr J. Outcome with respect to epileptic seizures //Surgical treatment of the epilepsies. – 1993. – C. 609-622.
58. Fauser S. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia / Schulze-Bonhage A., Schulze-Bonhage, S. //Epilepsia. – 2015. – T. 56. – №. 1. – C. 66-76.
59. Fauser S. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients / Huppertz, H. J., Bast, T., Strobl, K., Pantazis, G., Altenmueller, D. M., ... & Kurth, C. Rating D, Korinthenberg R, Steinhoff BJ, Volk B, Schulze-Bonhage A. //Brain. – 2006. – T. 129. – №. 7. – C. 1907-1916.

60. Foerster O. The structural basis of traumatic epilepsy and the results of radical operations / Penfield, W. //Brain. – 1930. – T. 53. – C. 99-120.
61. Gaitanis J. N. Focal cortical dysplasia / Donahue, J. //Pediatric neurology. – 2013. – T. 49. – №. 2. – C. 79-87.
62. Geschwind D. H. Cortical evolution: judge the brain by its cover / Rakic P. //Neuron. – 2013. – T. 80. – №. 3. – C. 633-647.
63. Goel K. Clinical utility of intraoperative electrocorticography for epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis / Pek, V., Shlobin, N. A., Chen, J. S., Wang, A., Ibrahim, G. M., ... & Weil, A. G.//Epilepsia. – 2023. – T. 64. – №. 2. – C. 253-265.
64. Gonzalez-Martinez J. Indications and selection criteria for invasive monitoring in children with cortical dysplasia / Najm, I. M. //Child's Nervous System. – 2014. – T. 30. – C. 1823-1829.
65. Gordon B. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation / Lesser, R. P., Rance, N. E., Hart Jr, J., Webber, R., Uematsu, S., & Fisher, R. S. //Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1990. – T. 75. – №. 5. – C. 371-377.
66. Grefkes C. REVIEW: The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. / Fink, G. R. // Journal of Anatomy 207 (2005), 3-17.
67. Grove E. A. Generating the cerebral cortical area map / Fukuchi-Shimogori, T.//Annual review of neuroscience. – 2003. – T. 26. – №. 1. – C. 355-380.
68. Guerrini R. Neuronal migration disorders / Parrini, E. //Neurobiology of disease. – 2010. – T. 38. – №. 2. – C. 154-166.
69. Hader W. J. Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection / Mackay, M., Otsubo, H., Chitoku, S., Weiss, S., Becker, L., & Rutka, J. T.//Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2004. – T. 100. – №. 2. – C. 110-117.
70. Heck N. Activity-dependent regulation of neuronal apoptosis in neonatal mouse cerebral cortex / Golbs, A., Riedemann, T., Sun, J. J., Lessmann, V., & Luhmann, H. J. //Cerebral cortex. – 2008. – T. 18. – №. 6. – C. 1335-1349.

71. Holthausen H. Epilepsy-associated tumours: what epileptologists should know about neuropathology, terminology, and classification systems / Blümcke, I. //Epileptic Disorders. – 2016. – T. 18. – №. 3. – C. 240-251.
72. Huppertz H. J. Postprocessing of structural MRI in the presurgical evaluation of epilepsy patients / Kröll, J., Kurthen, M., & Grunwald, T. //Epileptologie. – 2013. – T. 30. – C. 90-100.
73. Hyslop A. Minimally resective epilepsy surgery in MRI-negative children / Miller, I., Bhatia, S., Resnick, T., Duchowny, M., & Jayakar, P.//Epileptic Disorders. – 2015. – T. 17. – №. 3. – C. 263-274.
74. Ireland W. W. Some Remarks on Hitzig's Report upon the Projection and Association Fibres of the Brain [Einige Bemerkungen zu E. Hitzig's Rapport ueber die Projectionscentren und die Associationscentren des menschlichen Gehirns]. Flechsig. Leipzig, October, 1900 //Journal of Mental Science. – 1901. – T. 47. – №. 198. – C. 584-589.
75. Isler C. Seizure outcome of patients with magnetic resonance imaging–negative epilepsies: still an ongoing debate / Ozkara, C., Kucukyuruk, B., Delil, S., Oz, B., Comunoglu, N., & Uzan, M.//World Neurosurgery. – 2017. – T. 106. – C. 638-644.
76. Isnard J. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG) / Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Chassoux, F., & Sauleau, P.//Neurophysiologie Clinique. – 2018. – T. 48. – №. 1. – C. 5-13.
77. Isnard J. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy / Guénot, M., Ostrowsky, K., Sindou, M., & Mauguière, F.//Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 2000. – T. 48. – №. 4. – C. 614-623.
78. Ivry R. Laterality effects in the perception of relative frequency in audition / Leiby, P. //Bulletin of the Psychonomic Society. – 1991. – T. 29. – №. 6.
79. Jasper H. H. Electrical potentials from the intact human brain / Carmichael, L.//Science. – 1935. – T. 81. – №. 2089. – C. 51-53.

80. Jayakar P. A safe and effective paradigm to functionally map the cortex in childhood / Alvarez, L. A., Duchowny, M. S., & Resnick, T. J. // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 1992. – T. 9. – №. 2. – C. 288-293.
81. Jayakar P. Cortical electrical stimulation mapping: special considerations in children // *Journal of Clinical Neurophysiology*. – 2018. – T. 35. – №. 2. – C. 106-109.
82. Jayakar P. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: integrative strategies offer long-term seizure relief / Dunoyer, C., Dean, P., Ragheb, J., Resnick, T., Morrison, G., & Duchowny, M. // *Epilepsia*. – 2008. – T. 49. – №. 5. – C. 758-764.
83. Kahane P. Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study / Hoffmann, D., Minotti, L., & Berthoz, A. // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2003. – T. 54. – №. 5. – C. 615-624.
84. Kahane P. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis / Landré, E., Minotti, L., Francione, S., & Ryvlin, P. // *Epileptic disorders*. – 2006. – T. 8. – C. S16-S26.
85. Kim J. T. Comparison of various imaging modalities in localization of epileptogenic lesion using epilepsy surgery outcome in pediatric patients / Bai, S. J., Choi, K. O., Lee, Y. J., Park, H. J., Kim, D. S., ... & Lee, J. S. // *Seizure*. – 2009. – T. 18. – №. 7. – C. 504-510.
86. Kloss S. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome / Pieper, T., Pannek, H., Holthausen, H., & Tuxhorn, I. // *Neuropediatrics*. – 2002. – T. 33. – №. 01. – C. 21-26.
87. Kral T. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia / Clusmann, H., Blumcke, I., Fimmers, R., Ostertun, B., Kurthen, M., & Schramm, J. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2003. – T. 74. – №. 2. – C. 183-188.
88. Krsek P. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia / Maton, B., Korman, B., Pacheco-Jacome, E., Jayakar, P., Dunoyer, C., ... & Duchowny, M. // *Annals of Neurology: Official Journal of the American*

Neurological Association and the Child Neurology Society. – 2008. – T. 63. – №. 6. – C. 758-769.

89. Kuhl D. E. Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of  $^{18}\text{F}$ FDG and  $^{13}\text{N}$ H $_3$  // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 1980. – T. 8. – №. 4. – C. 348-360.

90. Kuida K. Reduced apoptosis and cytochrome c-mediated caspase activation in mice lacking caspase 9 / Haydar, T. F., Kuan, C. Y., Gu, Y., Taya, C., Karasuyama, H., ... & Flavell, R. A. // *Cell*. – 1998. – T. 94. – №. 3. – C. 325-337.

91. Kwan P. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., ... & French, J. // *Epilepsia*. – 2010 - 1069-1077.

92. Lamberink H. J. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study / Otte, W. M., Bluemcke, I., Braun, K. P., Aichholzer, M., Amorim, I., & Spreafico, R. // *The Lancet Neurology*. – 2020. – T. 19. – №. 9. – C. 748-757.

93. Lanteaume L. Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala / Khalifa, S., Régis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Bartolomei, F. // *Cerebral cortex*. – 2007. – T. 17. – №. 6. – C. 1307-1313.

94. Lavdas A. A. The medial ganglionic eminence gives rise to a population of early neurons in the developing cerebral cortex / Grigoriou, M., Pachnis, V., & Parnavelas, J. G. // *Journal of Neuroscience*. – 1999. – T. 19. – №. 18. – C. 7881-7888.

95. Lee S. K. Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy / Lee, S. Y., Kim, K. K., Hong, K. S., Lee, D. S., & Chung, C. K. // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2005. – T. 58. – №. 4. – C. 525-532.

96. Lerner J. T. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience / Salamon, N.,



Hauptman, J. S., Velasco, T. R., Hemb, M., Wu, J. Y., & Mathern, G. W. //Epilepsia. – 2009. – T. 50. – №. 6. – C. 1310-1335.

97. Ljung H. Verbal memory decline from hippocampal depth electrodes in temporal lobe surgery for epilepsy / Nordlund, A., Strandberg, M., Bengzon, J., & Källén, K. //Epilepsia. – 2017. – T. 58. – №. 12. – C. 2143-2152.

98. Lidzba K. Predicting language outcome after left hemispherotomy: a systematic literature review / Bürki, S. E., & Staudt, M. //Neurology: Clinical Practice. – 2021. – T. 11. – №. 2. – C. 158-166.

99. Lüders H. Commentary: chronic intracranial recording and stimulation with subdural electrodes //Surgical treatment of the epilepsies. – 1987. – C. 297-321.

100. Lüders H. O. The epileptogenic zone: general principles / Najm, I., Nair, D., Widdess-Walsh, P., & Bingman, W. //Epileptic disorders. – 2006. – T. 8. – C. S1-S9.

101. Malatesta P. Isolation of radial glial cells by fluorescent-activated cell sorting reveals a neuronal lineage / Hartfuss, E., & Götz, M. //Development. – 2000. – T. 127. – №. 24. – C. 5253-5263.

102. Marcelis S., Bossche S. V., Dekeyzer S. Not Your Everyday FCD: Imaging Findings of Focal Cortical Dysplasia Type 1 / Bossche, S. V., & Dekeyzer, S. //Journal of the Belgian Society of Radiology. – 2022. – T. 106. – №. 1.

103. Martinez-Lizana E. Long-term seizure outcome in pediatric patients with focal cortical dysplasia undergoing tailored and standard surgical resections / Fauser, S., Brandt, A., Schuler, E., Wiegand, G., Doostkam, S., & Schulze-Bonhage, A. //Seizure. – 2018. – T. 62. – C. 66-73.

104. Mazzola L. Electrical stimulations of the human insula: their contribution to the ictal semiology of insular seizures / Mauguière, F., & Isnard, J. //Journal of Clinical Neurophysiology. – 2017. – T. 34. – №. 4. – C. 307-314.

105. McGovern R. A. Risk analysis of hemorrhage in stereo-electroencephalography procedures / Ruggieri, P., Bulacio, J., Najm, I., Bingaman, W. E., & Gonzalez-Martinez, J. A. //Epilepsia. – 2019. – T. 60. – №. 3. – C. 571-580.

106. McNally K. A. Localizing value of ictal–interictal SPECT analyzed by SPM (ISAS) / Paige, A. L., Varghese, G., Zhang, H., Novotny Jr, E. J., Spencer, S. S., ... & Blumenfeld, H. // *Epilepsia*. – 2005. – T. 46. – №. 9. – C. 1450-1464.
107. Milner B. The effect of hippocampal lesions on recent memory / PENFIELD, W. // *Trans Am Neurol Assoc.* – 1955. – T. 80. – C. 42-48.
108. Milner B. Psychological defects produced by temporal lobe excision // *Association for Research in Nervous and Mental Disease* 36 – 1958- 244-57.
109. Ming GL. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system / Song, H. // *Annual review of neuroscience* 28 – 2005 - 223-50.
110. Molliver M. E. The development of synapses in cerebral cortex of the human fetus / Kostovic, I., & Van Der Loos, H. // *Brain research.* – 1973. – T. 50. – №. 2. – C. 403-407.
111. Mountcastle V. B. The columnar organization of the neocortex // *Brain: a journal of neurology.* – 1997. – T. 120. – №. 4. – C. 701-722.
112. Mulak A. Brain mapping of digestive sensations elicited by cortical electrical stimulations / Kahane, P., Hoffmann, D., Minotti, L., & Bonaz, B. // *Neurogastroenterology & Motility.* – 2008. – T. 20. – №. 6. – C. 588-596.
113. Ng W. H. Stimulation threshold potentials of intraoperative cortical motor mapping using monopolar trains of five in pediatric epilepsy surgery / Ochi, A., Rutka, J. T., Strantzas, S., Holmes, L., & Otsubo, H. // *Child's Nervous System.* – 2010. – T. 26. – C. 675-679.
114. Noctor S. C. Neurons derived from radial glial cells establish radial units in neocortex / Flint, A. C., Weissman, T. A., Dammerman, R. S., & Kriegstein, A. R. // *Nature.* – 2001. – T. 409. – №. 6821. – C. 714-720.
115. Noebels J. L. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies // *Epilepsia.* – 2010. – T. 51. – C. 1-5.
116. Oderiz C. C. Association of cortical stimulation–induced seizure with surgical outcome in patients with focal drug-resistant epilepsy / Ellenrieder, N., Dubeau, F., Eisenberg, A., Gotman, J., Hall, J., & Frauscher, B. // *JAMA neurology.* – 2019. – T. 76. – №. 9. – C. 1070-1078.

117. Oldendorf W. H. Measurement of the mean transit time of cerebral circulation by external detection of an intravenously injected radioisotope //Journal of nuclear medicine. – 1984. – T. 25. – №. 2. – C. 253-269.
118. O'Leary D. D. M. Area patterning of the mammalian cortex / Chou, S. J., & Sahara, S. //Neuron. – 2007. – T. 56. – №. 2. – C. 252-269.
119. Otake M. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation; a reassessment / Schull, W. J. //The British journal of radiology. – 1984. – T. 57. – №. 677. – C. 409-414.
120. Palmini A. Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy / Gambardella, A., Andermann, F., Dubea, F., da Cos, J. C., Olivi, A., & Kim, H. I.//Epilepsia. – 1994. – T. 35. – C. S57-S71.
121. Paolicchi J. M. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery / Jayakar, P., Dean, P., Yaylali, I., Morrison, G., Prats, A., & Duchowny, M. //Neurology. – 2000. – T. 54. – №. 3. – C. 642-642.
122. Penfield W. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. / Jasper H. // 1954.
123. Penfield W. Instability of response to stimulation of the sensorimotor cortex of man / Welch, K. //The Journal of Physiology. – 1949. – T. 109. – №. 3-4. – C. 358.
124. Rácz A. Post-Surgical Outcome and Its Determining Factors in Patients Operated on With Focal Cortical Dysplasia Type II—A Retrospective Monocenter Study / Becker, A. J., Quesada, C. M., Borger, V., Vatter, H., Surges, R., & Elger, C. E. //Frontiers in neurology. – 2021. – T. 12. – C. 666056.
125. Rakic P. A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution //Trends in neurosciences. – 1995. – T. 18. – №. 9. – C. 383-388.
126. Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex //Journal of Comparative Neurology. – 1972. – T. 145. – №. 1. – C. 61-83.
127. Rakic P. Neurons in rhesus monkey visual cortex: systematic relation between time of origin and eventual disposition //Science. – 1974. – T. 183. – №. 4123. – C. 425-427.

128. Rakic P. Specification of cerebral cortical areas //Science. – 1988. – T. 241. – №. 4862. – C. 170.
129. Ramantani G. Intracranial evaluation of the epileptogenic zone in regional infrasyllvian polymicrogyria / Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Vignal, J. P., Isnard, J., Catenoix, H., & Maillard, L. G. //Epilepsia. – 2013. – T. 54. – №. 2. – C. 296-304.
130. Ramírez-Molina J. L. Surgical outcomes in two different age groups with focal cortical dysplasia type II: any real difference? / Di Giacomo, R., Mariani, V., Deleo, F., Cardinale, F., Uscátegui-Daccarett, A. M., & Tassi, L //Epilepsy & Behavior. – 2017. – T. 70. – C. 45-49.
131. Sacino M. F. Is the use of stereotactic electroencephalography safe and effective in children? A meta-analysis of the use of stereotactic electroencephalography in comparison to subdural grids for invasive epilepsy monitoring in pediatric subjects / Huang, S. S., Schreiber, J., Gaillard, W. D., & Oluigbo, C. O.//Neurosurgery. – 2019. – T. 84. – №. 6. – C. 1190-1200.
132. Sacino M. F. Repeat surgery for focal cortical dysplasias in children: indications and outcomes/ Ho, C. Y., Whitehead, M. T., Kao, A., Depositario-Cabacar, D., Myseros, J. S., ... & Oluigbo, C. O. //Journal of Neurosurgery: Pediatrics. – 2017. – T. 19. – №. 2. – C. 174-181.
133. Salanova V. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991: surgery of occipital lobe epilepsy / Andermann, F., Oliver, A., Rasmussen, T., & Quesney, L. F. //Brain. – 1992. – T. 115. – №. 6. – C. 1655-1680.
134. Sanai N. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy/ Nguyen, T., Ihrie, R. A., Mirzadeh, Z., Tsai, H. H., Wong, M., ... & Alvarez-Buylla, A. //Nature. – 2011. – T. 478. – №. 7369. – C. 382-386.
135. Sarnat H. B. Clinical neuropathology practice guide 5-2013: markers of neuronal maturation //Clinical Neuropathology. – 2013. – T. 32. – №. 5. – C. 340.
136. Sarnat H. B. Morphogenesis timing of genetically programmed brain malformations in relation to epilepsy / Flores-Sarnat L. //Progress in Brain Research. – 2014. – T. 213. – C. 181-198.

137. Sarnat H. B. Regional differentiation of the human fetal ependyma: immunocytochemical markers //Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. – 1992. – T. 51. – №. 1. – C. 58-75.
138. Schwab R. S. Treatment of intractable temporal lobe epilepsy by stereotactic amygdala lesions/ Sweet, W. H., Mark, V. H., Kjellberg, R. N., & Ervin, F. R. //Transactions of the American Neurological Association. – 1965. – T. 90. – C. 12-19.
139. Siegel A. M. Medically intractable, localization-related epilepsy with normal MRI: presurgical evaluation and surgical outcome in 43 patients/ Jobst, B. C., Thadani, V. M., Rhodes, C. H., Lewis, P. J., Roberts, D. W., & Williamson, P. D. //Epilepsia. – 2001. – T. 42. – №. 7. – C. 883-888.
140. Seo J. H. Multimodality imaging in the surgical treatment of children with nonlesional epilepsy/ Holland, K., Rose, D., Rozhkov, L., Fujiwara, H., Byars, A., ... & Lee, K. H. //Neurology. – 2011. – T. 76. – №. 1. – C. 41-48.
141. Seong M. J. Surgical outcome and prognostic factors in epilepsy patients with MR-negative focal cortical dysplasia/ Choi, S. J., Joo, E. Y., Shon, Y. M., Seo, D. W., Hong, S. B., & Hong, S. C. //Plos one. – 2021. – T. 16. – №. 4. – C. e0249929.
142. Shaker T. Focal cortical dysplasia in childhood epilepsy/ Bernier, A., & Carmant, L. //Seminars in pediatric neurology. – WB Saunders, 2016. – T. 23. – №. 2. – C. 108-119.
143. Shimizu H. Our experience with pediatric epilepsy surgery focusing on corpus callosotomy and hemispherotomy //Epilepsia. – 2005. – T. 46. – C. 30-31.
144. So E. L.MRI-negative epilepsy/ Ryvlin P. //Cambridge University Press, 2015.
145. Sostman H. D. Preliminary observations on magnetic resonance imaging in refractory epilepsy/ Spencer, D. D., Gore, J. C., Spencer, S. S., Holcomb, W. G., Williamson, P. D., & Mattson, R. H. //Magnetic Resonance Imaging. – 1984. – T. 2. – №. 4. – C. 301-306.
146. Stefan H. Initial experience with 99m Tc-hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) single photon emission computedtomography (SPECT) in patients

with focal epilepsy/ Kuhnen, C., Biersack, H. J., & Reichmann, K. //Epilepsy research. – 1987. – T. 1. – №. 2. – C. 134-138.

147. Stepanenko, A. Y. Local epileptic activity, histological and neuroimaging findings in symptomatic epilepsy/ Arkhipova, N. A., Shishkina, L. V., Pronin, I. N., Lubnin, A. Y., Lebedeva, A. V., & Guekht, A. B. // *Acta Neurologica Scandinavica* 127.6 (2013): 371-383.

148. Steyn-Ross D. A. Toward a theory of the general-anesthetic-induced phase transition of the cerebral cortex. II. Numerical simulations, spectral entropy, and correlation times/ Steyn-Ross, D. A., Sleight, J. W., & Wilcocks, L. C. //Physical Review E. – 2001. – T. 64. – №. 1. – C. 011918.

149. Sun Y. Clinical characteristics and epilepsy outcomes following surgery caused by focal cortical dysplasia (type IIa) in 110 adult epileptic patients/ Wang, X., Che, N., Qin, H., Liu, S., Wu, X., ... & Yin, J. //Experimental and therapeutic medicine. – 2017. – T. 13. – №. 5. – C. 2225-2234.

150. Sur M. Patterning and plasticity of the cerebral cortex/ Rubenstein, J. L. //Science. – 2005. – T. 310. – №. 5749. – C. 805-810.

151. Sweet W. H. Localization of intracranial lesions by scanning with positron-emitting arsenic/ Brownell G. L. //Journal of the American Medical Association. – 1955. – T. 157. – №. 14. – C. 1183-1188.

152. Talairach J. Lesion, irritative zone and epileptogenic focus/ Bancaud J. //Confinia neurologica. – 1966. – T. 27. – №. 1-3. – C. 91-94.

153. Talairach J. Stereotaxic approach to epilepsy/ Bancaud J. //Progress in neurological surgery. – Karger Publishers, 1973. – T. 5. – C. 297-354.

154. Talairach J. The cingulate gyrus and human behavior/ Bancaud, J., Geier, S., Bordas-Ferrer, M., Bonis, A., Szikla, G., & Rusu, M. //Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1973. – T. 34. – №. 1. – C. 45-52.

155. Tandon N. Analysis of morbidity and outcomes associated with use of subdural grids vs stereoelectroencephalography in patients with intractable epilepsy/ Tong, B. A., Friedman, E. R., Johnson, J. A., Von Allmen, G., Thomas, M. S., ... & Thompson, S. A. //JAMA neurology. – 2019. – T. 76. – №. 6. – C. 672-681.

156. Tassi L. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology/ Garbelli, R., Colombo, N., Bramerio, M., Lo Russo, G., Deleo, F., & Spreafico, R. //Epileptic Disorders. – 2010. – T. 12. – C.181-191.
157. Taussig D. Stereo-electroencephalography (SEEG) in 65 children: an effective and safe diagnostic method for pre-surgical diagnosis, independent of age/ Chipaux, M., Lebas, A., Fohlen, M., Bulteau, C., Ternier, J., & Dorfmueller, G. //Epileptic Disorders. – 2014. – T. 16. – №. 3. – C. 280-295.
158. Taylor D. C. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy/ Falconer, M. A., Bruton, C. J., & Corsellis, J. A. N. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1971. – T. 34. – №. 4. – C. 369-387.
159. Taylor D. C. One hundred years of epilepsy surgery: Sir Victor Horsley's contribution //Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 1986. – T. 49. – №. 5. – C. 485.
160. Van Buren J. M. Surgery of temporal lobe epilepsy//Neurological management of the epilepsies: advances in neurology. – 1975. – C. 155-196.
161. Vitali P. Functional MRI in malformations of cortical development: activation of dysplastic tissue and functional reorganization/ Minati, L., D'Incerti, L., Maccagnano, E., Mavilio, N., Capello, D., & Villani, F. //Journal of Neuroimaging. – 2008. – T. 18. – №. 3. – C. 296-305.
162. Wada J. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations/ Rasmussen, T. //Journal of neurosurgery. – 1960. – T. 17. – №. 2. – C. 266-282.
163. Wagstyl K. MELD Project: Atlas of lesion locations and postsurgical seizure freedom in focal cortical dysplasia / Whitaker, K., Raznahan, A., Seidlitz, J., Vértes, P. E., Foldes, S., ... & Adler, S. // 2021.
164. Wheless J. W. A comparison of magnetoencephalography, MRI, and V-EEG in patients evaluated for epilepsy surgery/ Willmore, L. J., Breier, J. I., Kataki, M., Smith, J. R., King, D. W., ... & Papanicolaou, A. C. //Epilepsia. – 1999. – T. 40. – №. 7. – C. 931-941.

165. Whiting S. Topical review: clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues / Duchowny, M. //Journal of child neurology. – 1999. – T. 14. – №. 12. – C. 759-771.

166. Wyllie E. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents/ Comair, Y. G., Kotagal, P., Bulacio, J., Bingaman, W., & Ruggieri, P. // Annals of Neurology 44 – 1998.



## Приложение А

## Классификация исходов хирургического лечения эпилепсии по J. Engel (1993)

Класс	Описание
I класс	Отсутствие приступов, отрицательно влияющих на качество жизни
I A	Полное отсутствие приступов
I B	Наличие только аур
I C	Наличие приступов, нарушающих качество жизни после операции, но отсутствие таковых в течение последних 2 лет
I D	Генерализованные приступы только при отмене антиконвульсантов
II класс	Редкие приступы, нарушающие качество жизни
II A	Полное отсутствие приступов, нарушающих качество жизни после операции, но наличие редких приступов на момент оценки
II B	Редкие приступы, нарушающие качество жизни
II C	Частые приступы после операции, но редкие на момент обследования
II D	Приступы, проявляющиеся только во время сна
III класс	Существенное улучшение
III A	Существенное снижение частоты приступов
III B	Отсутствие приступов, влияющих на качество жизни в течение не менее 2 лет после операции, но их рецидив на момент обследования
IV класс	Несущественное улучшение
IV A	Снижение частоты без улучшения качества жизни
IV B	Отсутствие динамики

## Сведения о пациентах с ФКД I типа с МР-неочевидными признаками дисплазии

Навигация	ЭКОГ остаточная активность	Тип мальформации	Тип операции	Осложнения	Исход	FU (мес)
Нет	Не проводилась	I	Гемисферотомия	Нет	IA	21.5
Нет	Уменьшение активности	IA	Антеромедиальная височная лобэктомия	Нет	IVB	7.2
Нет	Уменьшение активности	IA	Антеромедиальная височная лобэктомия	Квадрантонопия	IA	19.8
Да	Не проводилась	IC	Толэктомия	Транзиторный гемипарез	IIIВ	33
Нет	Есть	IIIА	Антеромедиальная височная лобэктомия	Нет	ID	55.4
Нет	Есть	I	Толэктомия	Нет	IIIА	14

(Продолжение таблицы)

N	Возраст (г)	Стаж (мес)	Сторона	Семиология	Паттерн ЭЭГ
1	6.7	40.8	Правая	клоний левой кисти (эпилепсия Кожевникова) и асимметричные тонические приступы	Эпилептиформная активность по всему правому полушарию без четкой зоны начала приступов
2	3	33.4	Левая	резкое пробуждение, моргание правого глаза, гиперсаливация, клонии в конечностях	ЭА в центрально-вертексных отделах с распространением на испилатеральную левую височную долю
3	8	80.6	Правая	замирания, оро-алиментраные автоматизмы, автоматизмы в правой руке, версия головы в сторону, гиперсаливация	Иктально эпилептиформная активность в F10-T10, с интериктальной активностью по T10
4	16	37	Левая	фокальные моторные в сохранном сознании в виде поднятия правой руки вверх, отведения правого угла рта	ЭА в С3-Р3 с билатеральной синхронизацией ритмики
5	15	35.6	Левая	1) ГСП; 2) диалептические вторично генерализованные приступы; 3) ауры в виде "восходящего ощущения"	Эпилептиформная активность в правой височной доле
6	2.1	14.1	Правая	абсансы и спазмы	Начало эпилептиформной активности в F8 с интериктальной активностью в правых нижнелобно-латерально-височных отделах

## Сведения о пациентах с ФКД в центральных извилинах

N	Возраст (г)	Стаж (мес)	Сторона	Локализация	Семиология	МРТ	Паттерн ЭЭГ
1	2.3	5.3	Правая	Верхняя и средняя треть	Асимметричные т/к с вторичной генерализацией	Утолщение коры, гипоинтенсивный сигнал субкортикально в T2	Пик-волновая активность в правой лобно-центральной области
2	2.9	5	Правая	Верхняя треть	"Замирания" и последующие падения	Bottom in sulcus FCD. Утолщение коры, гипоинтенсивный сигнал субкортикально в T2, трансмангийный тяж и аномалия сулькации прецентральной борозды. фМРТ – моторное представительство левой руки в коре над мальформацией.	ЭА в центрально-теменно-заднелобной области правого полушария с билатеральной синхронизацией
3	15.7	23.9	Правая	Средняя треть	Сенсорная аура > тонич напряжение руки > торсия > гемиклонии	FLAIR-гиперинтенсивный сигнал строго в постцентральной извилине кзади и чуть выше от моторной зоны руки	Brush в Cz-C4
4	12.1	26.6	Левая	Верхняя треть	Тонико-клонические судороге в ноге	FLAIR-гиперинтенсивный сигнал в перешейке и постцентральной извилине. фМРТ – моторное представительство правой руки и ноги в коре над мальформацией	Пик-волновая активность в левой CZ
5	3.7	7	Правая	Верхняя треть	Диалептические и клонические в ноге	Гиперинтенсивный сигнал во FLAIR и T2, утолщение коры	ЭА в правой лобно-центральной области
6	2,4	12	Левая	Средняя треть	Тонико-гемиклонические >Тоддовский парез	Гиперинтенсивный сигнал во FLAIR и T2, утолщение коры	Локальная ЭА в левых центрально-вертексных отделах
7	8.1	8	Левая	Верхняя треть	Тонико-клонические с вторичной генерализацией	Bottom in sulcus FCD. Гиперинтенсивный сигнал во FLAIR и T2, утолщение коры	Региональное замедление в теменно-центральных отделах слева
8	5.3	57.5	Левая	Средняя треть	Смех > клонии в правой половине лица >> правосторонние клонии в руке	Bottom in sulcus FCD. Гиперинтенсивный сигнал во FLAIR и T2, утолщение коры	Пик-волновая активность в С3
9	1.8	9.1	Левая	Верхняя треть	Асимметричные тонические приступы	Гиперинтенсивный сигнал во FLAIR и T2, утолщение коры, трансмангийный тяж и аномалия сулькации центральной борозды	ЭА в левой центрально-теменно-височной области

N	Навигация	Интра-операционная ЭЭГ	Картирование моторной коры		ЭКоГ остаточная активность	Радикальность удаления	Тип мальформации	Осложнения	Исход	FU (мес)
			ССВП	Прямая стимуляция						
1	Нет	40 отведений	Рука, лицо, нога	Не проводилась	Не проводилась	Парциально	ПВ	Транзиторный гемипарез	IVA	60
2	Нет	20 отведений, при стимуляции с отведений получен	Рука, нога	Рука	Не проводилась	Тотально	ПВ	Нет	IA	21
3	Да	Нет	ЦБ	Рука, нога	Уменьшение активности	Тотально	ПА	Транзиторный гемипарез	IA	101
4	Да	Нет	Нет ответа	Нога	Есть	Парциально	ПВ	Транзиторный монопарез	ПВ	99
5	Да	Нет	ЦБ	Нет ответа	Не проводилась	Парциально	ПВ	Левосторонний гемипарез	IVA	9
5	Нет	Нет	Нет ответа	Нет ответа	Не проводилась	Тотально	IC	Стойкий монопарез в левой н/к*	IA	90
6	Нет	Нет	ЦБ	Нет ответа	Есть	Тотально	ПВ	Транзиторный гемипарез	IA	76
7	Да	Нет	Нет ответа	Плечо,	Есть	Тотально	ПВ	Транзиторный	IA	61
8	Да	Нет	ЦБ	Рука, нога	Есть	Парциально	ПВ	Нет	ПВА	46
9	Нет	Нет	Нет проводилась	Нет проводилась	Не проводилась	Тотально	ПВ	Транзиторный гемипарез	IA	10

## Взаимосвязь различных факторов с исходами хирургического лечения

Переменная	Категория	Возобновление приступов (%)	Стойкая ремиссия (%)	p-value
Число		59	113	
Объем эпилептогенной зоны по данным МРТ и ЭЭГ (%)	Лобарный	15 (25.4)	19 (16.8)	0.464
	Мультилобарный	4 (6.8)	6 (5.3)	
	Полушарный	0 (0.0)	1 (0.9)	
	Фокальный	40 (67.8)	87 (77.0)	
ЗНП на скальповой ЭЭГ до операции	Есть	42 (71.2)	99 (87.6)	0.014
	Нет	17 (28.8)	14 (12.4)	
Тип приступов на момент операции (%)	ГСП	3 (5.1)	2 (1.8)	0.022
	дроп-атаки	4 (6.8)	0 (0.0)	
	спазмы	11 (18.6)	22 (19.5)	
	фокальные	41 (69.5)	89 (78.8)	
Тип активности на ЭЭГ (%)	Мультифокальная	6 (10.2)	4 (3.5)	0.207
	Региональная	20 (33.9)	43 (38.1)	
	Фокальная	33 (55.9)	66 (58.4)	
Локализация ФКД по данным МРТ (%)	Височная доля	16 (27.1)	36 (31.9)	0.108
	Височно-затылочная локализация	2 (3.4)	0 (0.0)	
	Височно-теменная локализация	0 (0.0)	4 (3.5)	
	Височно-теменно-затылочная локализация	2 (3.4)	4 (3.5)	
	Затылочная доля	4 (6.8)	6 (5.3)	
	Лобная доля	27 (45.8)	46 (40.7)	
	Перироландическая локализация	0 (0.0)	2 (1.8)	
	Теменная доля	1 (1.7)	8 (7.1)	
	Теменно-затылочная локализация	4 (6.8)	1 (0.9)	
	Центральная доля	3 (5.1)	6 (5.3)	
Тип мальформации (%)	I	28 (47.5)	31 (27.4)	0.031
	II	28 (47.5)	73 (64.6)	
	III	3 (5.1)	9 (8.0)	
ФКД dna борозды	ФКД dna борозды	7 (11.9)	21 (18.6)	0.360
	Остальное	52 (88.1)	92 (81.4)	
Основной тип операции у детей с ФКД II типа (%)	Дисконнекция/Лобэктомия	9 (32.1)	16 (21.9)	0.419
	Секторальная кортэктомия	19 (67.9)	57 (78.1)	
Основной тип операции у детей с ФКД I типа (%)	Дисконнекция/Лобэктомия	17 (60.7)	20 (64.5)	0.974
	Секторальная кортэктомия	11 (39.3)	11 (35.5)	
Резекция/дисконнекция по контрольной МРТ (%)	Радикальная	22 (45.8)	96 (98.9)	<0.001
	Частичная	26 (54.2)	1 (1.1)	

Переменная	Категория	Возобновление приступов (%)	Стойкая ремиссия (%)	p-value
Радикальность резекции по контрольной скальповой ЭЭГ (%)	Неполная	17 (63.0)	14 (20.0)	<0.001
	Полная	10 (37.0)	56 (80.0)	
Радикальность резекции по контрольной ЭКоГ (%)	Неполная	17 (56.7)	38 (60.3)	0.913
	Полная	13 (43.3)	25 (39.7)	
Когнитивные и психо-адаптивные исходы (%)	Без динамики	12 (48.0)	0 (0.0)	<0.001
	Улучшение	13 (52.0)	113 (100.0)	