

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



2024 Том 16 №3

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2024 Vol. 16 №3

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Аномалии развития коры головного мозга и эпилепсия

М.Ю. Максимова, А.М. Теплышова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»
(Волоколамское ш., д. 80, Москва 125367, Россия)

Для контактов: Анна Михайловна Теплышова, e-mail: teplyshova@neurology.ru

РЕЗЮМЕ

Аномалии развития коры (АРК) головного мозга включают большую гетерогенную группу нарушений, связанных с формированием головного мозга и возникающих в пренатальном периоде. Актуальные классификации АРК отражают основные патологические процессы, лежащие в основе их развития. В обзоре дается современное представление о таких типах АРК, как гетеротопии серого вещества и фокальные корковые дисплазии, которые являются распространенной причиной эпилепсии, нередко устойчивой к медикаментозной терапии. Стремительный прогресс в совершенствовании методов нейровизуализации и молекулярной генетике в последние годы существенно увеличил количество распознаваемых форм АРК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Аномалии развития коры головного мозга, гетеротопии серого вещества, фокальная корковая дисплазия, эпилепсия.

Для цитирования

Максимова М.Ю., Теплышова А.М. Аномалии развития коры головного мозга и эпилепсия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (3): 241–249. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.206>.

Cortical developmental malformations and epilepsy

M.Yu. Maksimova, A.M. Teplyshova

Research Center of Neurology (80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia)

Corresponding author: Anna M. Teplyshova, e-mail: teplyshova@neurology.ru

SUMMARY

Cortical developmental malformations (CDM) include a large group of heterogeneous brain formation disorders occurring in prenatal period. Current classifications comprise the underlying processes in CDM genesis. The article provides recent conceptions about CDM types such as gray-matter heterotopia and focal cortical dysplasia, which commonly cause epilepsy, often resistant to drug therapy. Rapid advances in improving neuroimaging techniques and molecular genetics in recent years have substantially increased the number of recognized CDM forms.

KEYWORDS

Cortical developmental malformations, gray-matter heterotopia, focal cortical dysplasia, epilepsy.

For citation

Maksimova M.Yu., Teplyshova A.M. Cortical developmental malformations and epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (3): 241–249 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.206>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Аномалии развития коры (АРК) головного мозга включают большую гетерогенную группу расстройств, связанных с формированием головного мозга и развивающихся в пренатальном периоде [1]. К АРК относят дезорганизацию (нарушение структуры) коры, патологическую миграцию нейроцитов, изменения объема мозга (микроэнцефалия или мегалэнцефалия) [2]. Нарушение пролиферации/дифференцировки коры мозга (измененный кортикогенез) может быть генетически детерминированным или возникать в результате экзогенного воздействия.

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании генетических и морфологических процессов, лежащих в основе АРК [3, 4]. Среди экзогенных причин выделяют инфекционные, токсические, метаболические и сосудистые факторы [1, 2]. Тем не менее во многих случаях причина АРК остается невыясненной.

Данные о частоте встречаемости АРК варьируются в зависимости от возрастной группы и географической локализации исследования. По оценкам в глобальном масштабе, уровень распространенности патологии составляет примерно 1 случай на 2,5 тыс. населения [4].

Клинические проявления АРК в виде неврологических, когнитивных, поведенческих, психических нарушений чаще возникают в детском и раннем взрослом возрасте [2]. Их выраженность зависит от типа корковых мальформаций и вовлечения проводящих путей. АРК могут быть случайной находкой при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и причиной развития эпилепсии, устойчивой к медикаментозной терапии [5–7]. Диагностика АРК существенно упрощается при использовании клинического, нейровизуализационного с высоким разрешением и генетического исследований [5].

Как отмечается в литературе, при взятии материала для гистологического анализа в случаях хирургического лечения эпилептогенных АРК необходимо ориентироваться на клиническую картину заболевания, данные электрофизиологических и нейровизуализационных исследований [1].

К общим микроскопическим характеристикам АРК относятся¹: ламинарная и столбчатая дезорганизация коры, нечеткость границы серого и белого вещества, нарушение миелинизации проводящих путей, глиоз, гетеротопия нейроцитов, волокна Розенталя, баллонные клетки, гигантские нейроциты, незрелые нейроциты, дисморфоз.

КЛАССИФИКАЦИИ / CLASSIFICATIONS

Современные классификации АРК отражают основные патологические процессы, приводящие к их возникновению.

Открытие генов, белков и сигнальных путей, участвующих в развитии коры мозга, углубило понимание патогенеза АРК [1]. Показано, что мутации в одном гене могут

ассоциироваться с различными типами АРК, а изменения в разных генах, контролирующих один путь, – вызывать один тип АРК [8, 9]. Но, несмотря на полученные данные, некоторые вопросы, касающиеся определений и классификации АРК, остаются неуточненными.

Первая классификация, основанная на нейровизуализации и кортикогенезе, была предложена А.А. Баркович et al. в 1996 г. [10] и затем неоднократно обновлялась в последующие годы [11, 12]. Последняя версия 2012 г. [2] поддерживает концепцию о нарушениях, возникающих на разных стадиях развития коры мозга (табл. 1). АРК подразделяются на три группы: мальформации в связи с патологической нейроцитарной и глиальной пролиферацией и/или апоптозом, мальформации в связи с патологической миграцией и мальформации в связи с патологической организацией коры головного мозга. Получил признание тот факт, что различные стадии кортикогенеза взаимосвязаны и накладываются одна на другую [2]. Кроме того, следует учитывать, что процессы, нарушающие формирование коры головного мозга, могут происходить как в разное время и различных областях головного мозга, так и одновременно [2, 9].

Пролиферация нейроцитов в конечном мозге плода происходит в период от 5–6-й до 22–25-й недель беременности [13]. Во время стадии пролиферации и апоптоза пирамидные нейроциты и глиальные предшественники образуются из нейроэпителиальных клеток в областях, прилегающих к боковым желудочкам мозга. Базальные и апикальные отростки глиоцитов функционируют как радиальный каркас для миграции нейронов от эпендимы боковых желудочков до мягкой мозговой оболочки [13].

В случае пониженной пролиферации или усиленного апоптоза нейроцитов развивается микроцефалия, в случае повышенной пролиферации или замедленного апоптоза – мегалэнцефалия [1]. При дисгенезии возникают дисморфические нейроциты, характерные для фокальной корковой дисплазии (ФКД) II типа и мегалэнцефалии. Показано, что эти состояния являются следствием мутаций в генах белков метаболического пути mTOR [1].

Миграция нейроцитов начинается на 5–6-й неделях внутриутробного периода, достигает пика между 3-м и 5-м месяцами и завершается на 30–35-й неделях беременности (миграция нейроцитов в мозжечке продолжается до середины второго года жизни) [13]. Миграция нейроцитов к поверхности мозга осуществляется несколькими способами. Наиболее распространена радиальная миграция. Несколько генов путем локальной выработки факторов роста регулируют транспорт созревающих нейроцитов в кору мозга [14]. Вторым способом миграции является тангенциальный [15]. Нарушение миграции нейронов может быть в виде слишком раннего или слишком позднего ее прекращения. Нарушение миграции нейроцитов возникает при дефектах в эпендиме боковых желудочков мозга [16] и приводит к перивентрикулярной узловой гетеротопии. Прерывание миграции нейроцитов обусловлено нарушением функционирования сигнального молекулярного аппарата (тубулины, белки микротрубочек, актины), необходимого для перемещения нейронов из субэпендимальной области в кору

¹ https://meduniver.com/Medical/neiroxirurgia/poroki_razvitiya_kori_kak_prichina_epilepsii.html.

Таблица 1. Классификация A.J. Barkovich et al. 2012 г. (сокращенная, модифицированная, адаптированная) [2]

Table 1. 2012 classification by A.J. Barkovich et al. (abridged, modified, adapted) [2]

Группа/подгруппа // Group/subgroup	Описание / Description
Группа I / Group I	Аномалии, возникающие вследствие патологической пролиферации и/или апоптоза нейроцитов и клеток нейроглии / Malformations due to abnormal neuronal and glial proliferation or apoptosis
IA	Микроцефалия (пониженная пролиферация или ускоренный апоптоз) / Microcephaly (reduced proliferation or accelerated apoptosis)
IB	Мегалэнцефалия (повышенная пролиферация или замедленный апоптоз) / Megalencephaly (increased proliferation or decreased apoptosis)
IC	Дисгенезии коры мозга с патологической пролиферацией без неоплазии (фокальная и диффузная дисгенезии, ФКД II типа и др.) / Cortical dysgenesis with abnormal cell proliferation but without neoplasia (focal and diffuse dysgenesis, FCD2, etc.)
ID	Дисгенезии коры мозга с патологической пролиферацией и неоплазией / Cortical dysgenesis with abnormal cell proliferation and neoplasia
1	Неопластические дисгенезии с участием незрелых клеток / Neoplastic dysgenesis with primitive cells
a	Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль / Dysembryoplastic neuroepithelial tumour
2	Неопластические дисгенезии с участием зрелых клеток / Neoplastic dysgenesis with mature cells
a	Ганглиоглиома / Ganglioglioma
b	Ганглиоцитомы / Gangliocytoma
Группа II / Group II	Аномалии, возникающие вследствие патологической миграции нейроцитов / Malformations due to abnormal neuronal migration
IIA	Мальформации с нейроэпендимальными аномалиями (перивентрикулярная гетеротопия) / Malformations with neuroependymal abnormalities (periventricular heterotopia)
IIB	Генерализованные нарушения трансмантной миграции (лиссэнцефалия I типа) / Generalized abnormal transmantle migration (type 1 lissencephaly)
IIC	Локальные нарушения поздней радиальной и тангенциальной трансмантной миграции (субкортикальная гетеротопия / синдром двойной коры) // Localized abnormal late radial or tangential transmantle migration (subcortical heterotopia / double cortex syndrome)
IID	Чрезмерная миграция нейроцитов через пиальную поверхность коры мозга (мальформации по типу булыжной мостовой / лиссэнцефалия II типа) // Abnormal terminal migration and defects in pial limiting membrane (cobblestone malformation complex / type 2 lissencephaly)
Группа III / Group III	Аномалии, вторичные по отношению к патологическому постмиграционному развитию / Malformations secondary to abnormal postmigrational development
IIIA	Полимикрогирия и шизэнцефалия / Polymicrogyria and schizencephaly
IIIB	Дисгенезия коры мозга, обусловленная врожденными нарушениями метаболизма / Cortical dysgenesis secondary to inborn errors of metabolism
IIIC	ФКД без дисморфных нейронов (ФКД I и III типов) / FCD without dysmorphic neurons (FCD1 and FCD3)
IIID	Постмиграционная микроцефалия / Postmigrational developmental microcephaly

Примечание. ФКД – фокальная корковая дисплазия.

Note. FCD – focal cortical dysplasia.

мозга [17]. Мутации в генах, контролирующих эти процессы, приводят к АРК, включая лиссэнцефалию, микроцефалию с лиссэнцефалией и дисгирию [17]. Напротив, чрезмерная миграция нейроцитов в лептоменингеальную зону связана с дефектами пиальной поверхности мозга и приводит к полимикрогирии и мальформации по типу булыжной мостовой [18].

Конечный этап формирования коры, называемый постмиграционным развитием, с участием пирамидных и промежуточных нейроцитов характеризуется аксоно-, дендрито- и синаптогенезом [19, 20]. Эти процессы тесно связаны с образованием извилин и борозд мозга [19].

Большинство постмиграционных процессов выходит за рамки внутриутробного периода развития плода [19]. К изолированным нарушениям постмиграционного развития относят вторичную микроцефалию, ФКД I типа и некоторые формы дисгирии [2].

При АРК могут вовлекаться ограниченная область коры мозга (ФКД), несколько долей мозга (квадрантная дисплазия), полушарие мозга (гемимегалэнцефалия).

В обзоре рассмотрены различные формы АРК, при которых пациенты с легкими или умеренными неврологическими и когнитивными нарушениями обращаются к врачу по причине возникновения эпилептических приступов.

ГЕТЕРОТОПИИ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА / GRAY MATTER HETEROTOPIA

Гетеротопии – это АРК, возникающие вследствие нарушенной миграции нейроцитов [5, 21]. При данном виде патологии наблюдается атипичная локализация группы нейроцитов в белом веществе или вдоль стенок боковых желудочков мозга [5, 21]. Гетеротопии проявляются конгломератами серого вещества и характеризуются интенсивным сигналом во всех режимах МРТ [22]. Гетеротопические очаги серого вещества не накапливают контрастное вещество и не содержат кальцификатов [23].

В зависимости от локализации выделяют перивентрикулярные (субэпендимальные), субкортикальные, лептоменингеальные (маргинальные) гетеротопии серого вещества [2, 11]. Если гетеротопия представлена в виде скопления нейроцитов, то она определяется как узловатая, если в виде полос серого вещества вдоль стенок боковых желудочков – как ламинарная [5, 24].

Перивентрикулярная узловатая гетеротопия / Periventricular nodular heterotopia

Перивентрикулярная гетеротопия является наиболее распространенным типом гетеротопий и чаще всего представлена скоплением серого вещества в виде узлов, выстилающих стенку бокового желудочка. Картина гетеротопии зависит от количества, локализации, величины и формы узлов [1]. Число узлов может варьироваться от одного до нескольких, они могут располагаться изолированно или сливаться.

Распространенной является форма диффузной перивентрикулярной узловатой гетеротопии, возникающей вследствие мутаций в X-сцепленном гене филамина А (*FLNA*) [25]. Эта форма описана преимущественно у женщин. Течение заболевания у мужчин более вариабельно. Когнитивные нарушения у мужчин встречаются чаще, чем у женщин [26]. Описана редкая аутосомно-рецессивная форма, ассоциированная с врожденной микроцефалией и двусторонней перивентрикулярной узловатой гетеротопией [27]. У детей отмечены выраженные нарушения в развитии.

Другие генетические формы перивентрикулярной узловатой гетеротопии ассоциированы с хромосомами 5p15, 5q14.3, 6p25, 6q27 и 7q1123 [28–32]. Однако предполагаемый ген, являющийся причиной гетеротопии, идентифицирован только для формы, связанной с хромосомой 6q27 [33]. Гены *ARFGEF2* и *FLNA*, ассоциированные с перивентрикулярной узловатой гетеротопией, регулируют связывание актина, транспортировку везикул, адгезию клеток и функцию радиальных глиальных клеток [27, 34]. Мутации этих генов вызывают аномалии эпендимы – эпителия, выстилающего стенки желудочков мозга [35].

У пациентов с классической X-сцепленной формой гетеротопии в большинстве случаев выявляют билатеральную сливающуюся перивентрикулярную узловатую гетеротопию, которая не затрагивает височные рога боковых желудочков мозга. При этом может наблюдаться гипоплазия червя мозжечка [25].

У пациентов с аутосомно-рецессивной билатеральной перивентрикулярной узловатой гетеротопией обнаруживаются тяжелую врожденную микроцефалию и истонченную кору мозга с аномальными извилинами [27].

Перивентрикулярная узловатая гетеротопия при синдроме поражения задних отделов полушарий мозга ограничена треугольниками в области височных и затылочных рогов боковых желудочков и ассоциируется с полимикрогирией, гипоплазией гиппокампа и мозжечка или гидроцефалией [36].

В редких случаях перивентрикулярная гетеротопия может проявляться в виде толстых полос серого вещества вдоль стенок боковых желудочков (ламинарная гетеротопия) [37].

Подкорковая гетеротопия / Subcortical heterotopia

Подкорковая гетеротопия характеризуется скоплением нейронов в белом веществе полушарий большого мозга. В ряде случаев гетеротопированные нейроны распространяются от стенки бокового желудочка к коре мозга. «Трансмантийная» гетеротопия представляет собой тонкие полосы серого вещества, состоящие из колоннообразных кластеров нейроцитов или скоплений их по типу объемных образований, имеющих вид криволинейных закрученных узоров [2]. Она иногда захватывает всю долю мозга и при нейровизуализации наблюдается феномен двойной доли мозга [2].

Выделена особая форма подкорковой гетеротопии, которая характеризуется возникновением гигантских извилистых полос серого вещества, симметрично охватывающих оба полушария мозга, и ассоциируется с агенезией мозолистого тела и диффузной полимикрогирией. Для описания этой формы был предложен термин «лентовидная гетеротопия серого вещества мозга». При расположении гетеротопированных нейронов в субкортикальных и глубоких отделах мозга создается иллюзия двойной коры [38, 39]. На МРТ-изображениях визуализируются лентовидные полосы серого вещества, проходящие параллельно боковому желудочку и отделенные от коры и третьего желудочка мозга слоями белого вещества [40].

Показано, что подкорковые гетеротопии могут вызываться мутациями в гене *DCX* (табл. 2) [41]. В этих случаях они наблюдаются у женщин, т.к. ген локализуется на X-хромосоме. У мужчин с мутациями в гене *DCX* развивается лиссэнцефалия [42].

Эпилепсия и другие клинические проявления при гетеротопиях / Epilepsy and other clinical manifestations in heterotopias

Клиническая картина у пациентов варьируется в зависимости от типа гетеротопии и генетического синдрома [3]. У 80–90% больных с перивентрикулярной узловатой и подкорковой гетеротопиями наблюдается эпилепсия [5]. При подкорковой ламинарной гетеротопии регистрируются резко выраженные неврологические и когнитивные нарушения. Эпилепсия возникает у 50% пациентов с синдромом двойной коры [43, 44].

Таблица 2. Генетические факторы риска патологической миграции нейроцитов [41]

Table 2. Genetic risk factors of neuronal migration disorders [41]

Тип гетеротопии / Type of heterotopia	Генная мутация / Gene mutation	Характеристики / Characteristics
Перивентрикулярная / Periventricular	– Мутация в гене филамина А (<i>FLNA</i>) / Filamin A gene (<i>FLNA</i>) mutation – Мутация в гене <i>ARGEF2</i> / <i>ARGEF2</i> gene mutation	– X-сцепленная аутосомно-доминантная форма (внутриутробная гибель плода мужского пола) / X-linked autosomal dominant form (Intrauterine male fetal demise) – Аутосомно-рецессивная форма (встречается редко) / Autosomal recessive form (rare)
Подкорковая / Subcortical	– Мутация в гене <i>LIS1</i> (17p13.3) / <i>LIS1</i> gene (17p13.3) mutation – Мутация в гене <i>DCX</i> на X-хромосоме (Xq22.3-q23) / X-chromosome-encoded <i>DCX</i> gene (Xq22.3-q23) mutation	– X-сцепленная аутосомно-доминантная форма / X-linked autosomal dominant form – Участки субкортикальной гетеротопии в затылочной области / Occipital subcortical heterotopia – Задержка психического развития у детей / Mental retardation in children – Участки субкортикальной гетеротопии в лобной доле / Frontal subcortical heterotopia – У гетерозиготных женщин наблюдаются подкорковые гетеротопии / Subcortical heterotopia in heterozygous females – У мужчин выявляют лиссэнцефалию / Lissencephaly is diagnosed in males

Эпилепсия при гетеротопиях может дебютировать в любом возрасте (как у детей, так и у взрослых). Данные об эффективности медикаментозной терапии противоречивы. Встречаются как поддающиеся лечению, так и фармакорезистентные формы [25].

Установление локализации эпилептогенной области представляет большие трудности в связи с образованием эпилептогенных сетей [45]. Гетеротопические области, выявляемые при иктальной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, служат одной из наиболее частых причин рефрактерных эпилепсий [46]. Исследования с помощью глубинных электродов показали, что эпилептическая активность может регистрироваться как в области гетеротопии и коре мозга [45], так и лишь в узле гетеротопии [47]. При ге-

теротопиях серого вещества, распространяющихся на обширные области, в случаях микроцефалии и других АРК вероятность возникновения когнитивных, неврологических и психических нарушений возрастает в значительной степени.

ФОКАЛЬНАЯ КОРКОВАЯ ДИСПЛАЗИЯ / FOCAL CORTICAL DYSPLASIA

Гистопатологическая классификация ФКД Международной Противозэпилептической Лиги (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) 2022 г. представлена в **таблице 3** [48].

Под ФКД I типа понимают патологические изменения гистологической структуры новой коры, возникающие

Таблица 3. Гистопатологическая классификация фокальной корковой дисплазии Международной Противозэпилептической Лиги (англ. International League Against Epilepsy, ILAE) 2022 г. [48]

Table 3. 2022 International League Against Epilepsy histopathology-based focal cortical cortical dysplasia classification [48]

ФКД I / FCD1	Тип Ia: многочисленные микроколонки / FCD1a: abundant microcolumns	Тип Ib: аномальная организация / FCD1b: abnormal layering	Тип Ic: вертикальные и горизонтальные аномалии / FCD1c: vertical and horizontal abnormalities	
ФКД II / FCD2	Тип IIa: дисморфические нейроны / FCD2a: dysmorphic neurons		Тип IIb: дисморфические нейроны и баллонные клетки / FCD2b: dysmorphic neurons and balloon cells	
ФКД III / FCD3	Тип IIIa: нарушение строения коры в сочетании со склерозом гиппокампа / FCD3a: cortical dyslamination associated with hippocampal sclerosis	Тип IIIb: нарушение строения коры в сочетании с опухолью мозга / FCD3b: cortical dyslamination adjacent to brain tumor	Тип IIIc: нарушение строения коры в сочетании с сосудистой мальформацией / FCD3c: cortical dyslamination adjacent to vascular malformation	Тип IIId: нарушение строения коры в сочетании с изменениями мозга, возникшими в раннем возрасте (например, при инсульте) / FCD3d: cortical dyslamination adjacent to lesion acquired during early life, e.g. stroke
	Изменения белого вещества полушарий мозга / White matter alternations		Малые мальформации развития коры с гиперплазией олигодендроглии при эпилепсии / Mild malformations of cortical development with excessive heterotopic neurons	
Аномалии строения коры с гистологическими характеристиками, не соответствующими ФКД I, II или III типа / Abnormality of cortical organization remains ambiguous and histopathological findings not compatible with FCD1, FCD2 or FCD3				

в результате нарушений ее развития. ФКД Ia характеризуется множеством микроколонок, а также наличием гетеротопированных нейроцитов с локализацией в белом веществе и инвазией U-волокон [49, 50]. Обе характеристики могут быть обнаружены с помощью методов иммуногистохимии: микроколоны – с помощью антител к NeuN, гетеротопированные нейроны – с помощью MAP2 [51]. ФКД Ib представлена аномальной организацией шести гистологических слоев коры, поэтому данный вариант называют нарушением горизонтальной архитектоники. ФКД Ic сочетает в себе признаки нарушений горизонтальной и вертикальной организации [48].

ФКД II типа наиболее часто встречается у пациентов, перенесших хирургическое лечение эпилепсии, и составляет около 9% всех случаев ФКД, причем в 51% случаев аномалия локализуется в лобной доле [52]. Основная характеристика ФКД II – наличие видоизмененных гигантских нейронов (дисморфических нейронов), значительно более крупных, чем пирамидные клетки. Глиальные клетки в структуре аномалии также увеличены, однако этот признак не является необходимым для диагностики. Специфический признак ФКД IIb и отличие ее от ФКД IIa – наличие клеток, подвергшихся баллонной дистрофии, которые одновременно экспрессируют нейрональные и глиальные белки. Баллонные клетки часто окружают область, в которой сгруппированы дисморфические нейроны. При этом дисморфические нейроны являются источником патологической активности, а баллонные клетки – нет. ФКД II типа также характеризуется дезорганизацией шести слоев коры, причем клетки области аномалии расположены менее плотно [51]. В 60% случаев ФКД II типа ассоциирована с соматической мутацией в генах белков метаболического пути mTOR, наиболее часто в гене *MTOR* при ФКД IIb [53]. Герминальные мутации с потерей функции описаны в основном при ФКД IIa, причем характерен феномен двойного удара: сочетание герминальной мутации с внезапно возникшей соматической приводит к потере защитной функции гетерозиготного аллеля и проявлению патологического признака [54–56].

ФКД III типа представляет собой патологическую организацию неокортекса в сочетании с другими эпилептогенными структурными нарушениями: гиппокампальным склерозом (ФКД IIIa), опухолью головного мозга (ФКД IIIb), сосудистой мальформацией (ФКД IIIc), ишемическими, геморрагическими или воспалительными изменениями, возникшими в раннем возрасте (ФКД IIId). При ФКД IIIa у пациентов со склерозом гиппокампа определяется утрата нейронов 2-го и 3-го слоев коры [57]. Диагностика ФКД IIIb является редкой и требует иммуногистохимической верификации с целью исключения инфильтрации неокортекса глионейрональной опухолью [58, 59]. При ФКД IIIc часто обнаруживают сочетание изменений горизонтальной и вертикальной организации коры (синдром Стерджа–Вебера) [60, 61]. ФКД IIId, при которой утрачивается 4-й слой коры, обнаруживается преимущественно у мальчиков с перинатальным гипоксическим поражением затылочной доли [62].

Малые мальформации развития коры мозга (англ. mild cortical developmental malformation, mCDM) ми-

кроскопически характеризуются расположением гетеротопированных нейроцитов в белом веществе при отсутствии других значимых изменений. При mCDM количество нейронов в 1 мм² обычно составляет более 30, в противном случае аномалия не является mCDM, что было подтверждено в экспериментах с автоматическим подсчетом NeuN-позитивных нейронов [63].

Кроме того, mCDM с гиперплазией олигодендроглии (англ. mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy, MOGHE) характеризуются также увеличением количества олигодендроглиоцитов, которое составляет более 2200 клеток на 1 мм² [64, 65]. Примерно 45–100% пациентов с MOGHE имеют соматическую мутацию в гене *SLC35A2* [66, 67]. Показано, что клетки мозговой ткани с этой мутацией отличаются патологическим паттерном гликозилирования [68].

Термин «отсутствие определенного типа ФКД в образце» рекомендуется использовать в случаях, если изменения архитектоники ткани гистологического образца не соответствуют характеристикам полей Бродмана и критериям одного из типов ФКД (для исключения ФКД необходимо проведение окрашивания на NeuN и MAP2) [48].

Для выявления герминальных и соматических мутаций у пациентов с ФКД рекомендуется применение методов ДНК-диагностики. Было выявлено девять генов, мутации в которых приводят к формированию канонической ФКД II типа: *AKT3*, *DEPDC5*, *MTOR*, *NPLR2*, *NPLR3*, *PIK3CA*, *RHEB*, *TSC1* и *TSC2*. Ген *SLC35A2* рекомендуется проанализировать с целью дифференциальной диагностики MOGHE и ФКД Ia [48, 66, 67]. При описании результатов генетического исследования должны быть указаны значение мутации (усиление или ослабление функции продукта гена), ее локализация, тип биоматериала и методика [48].

МРТ представляет собой важный этап диагностики при обследовании пациентов с фокальной эпилепсией и подозрением на ФКД [69, 70]. Так, например, «трансмантичная гетеротопия» является патогномоничным признаком ФКД IIb. Иногда именно этот признак позволяет обнаружить ФКД dna борозды, что впоследствии подтверждается с помощью гистологического исследования [69].

Схема интегральной, в т.ч. поэтапной, диагностики ФКД представлена в **таблице 4** [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Эпилепсия является одним из частых проявлений при АРК, течение которой зависит от типа корковой мальформации и вовлечения нейронных сетей. Современная классификация АРК отражает нейровизуализационные и гистопатологические изменения, молекулярные и генетические нарушения. Достижения в области методов генетического секвенирования позволяют в будущем выявить генетические причины большинства случаев АРК. Полученные результаты могут изменить стратегии диагностики и лечения пациентов с данной патологией.

Таблица 4. Схема интегральной диагностики фокальной корковой дисплазии [48]

Table 4. Integrated multi-layered focal cortical dysplasia classification scheme [48]

Этап / Layer	Рекомендация / Recommendation
Этап 1А: гистопатологический диагноз / Layer 1A: histopathology diagnosis	Провести гистопатологическое исследование образца с применением гематоксилин-эозинового и иммуногистохимического окрашивания // Brief description of architectural and/or cytoarchitectural histopathology findings using hematoxylin and eosin and appropriate immunostainings
Этап 1В: гистопатологический подтип по ILAE / Layer 1B: ILAE histopathological subtype	Определить подтип ФКД по ILAE / Assign histopathology findings to the ILAE classification update
Этап 2: ДНК-диагностика / Layer 2: genetic findings	Представить результаты ДНК-диагностики, метод исследования и биологический материал. Если методы ДНК-диагностики недоступны, то необходимо сделать отметку об этом / Describe genetic findings, methodology used, and tissue source. If genetic testing is not available, please indicate it
Этап 3: нейровизуализация / Layer 3: neuroimaging findings	Описать выявленные патологические изменения (локализацию, подтип), а также уточнить метод и протокол нейровизуализации / If a focal abnormality is found, specify (anatomic location, subtype) how it was found including neuroimaging protocol
Интегральный диагноз / Integrated diagnosis	При формулировке диагноза с указанием подтипа ФКД по ILAE необходимо указать, был ли случай МР-негативным / Use the ILAE classification scheme and specify genetic findings, specify if the lesion was MRI positive or negative

Примечание. ФКД – фокальная корковая дисплазия; ILAE (англ. International League Against Epilepsy) – Международная Противосудорожная Лига; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; МР – магнитно-резонансное исследование.

Note. FCD – focal cortical dysplasia; ILAE – International League Against Epilepsy; MRI – magnetic resonance imaging.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 12.08.2024 В доработанном виде: 06.09.2024 Принята к печати: 18.09.2024 Опубликована: 30.09.2024	Received: 12.08.2024 Revision received: 06.09.2024 Accepted: 18.09.2024 Published: 30.09.2024
Вклад авторов	Authors' contribution
Максимова М.Ю. – анализ и интерпретация результатов исследований, написание текста, научное редактирование; Теплышова А.М. – анализ и интерпретация результатов исследований, написание текста	Maksimova M.Yu. – analysis and interpretation of the results of researches, text writing, scientific editing; Teplyshova A.M. – analysis and interpretation of the results of researches, text writing
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии»	The review was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Severino M., Geraldo A.F., Utz N., et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. *Brain*. 2020; 143 (10): 2874–94. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa174>.

2. Barkovich A.J., Guerrini R., Kuzniecky R.I., et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012; 135 (Pt 5): 1348–69. <https://doi.org/10.1093/brain/aww019>.

3. Guerrini R., Dobyns W.B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. 2014; 13 (7): 710–26. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70040-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70040-7).

4. Mancini G.M.S. Neuro-MIG: a European network on brain malformations. *Eur J Med Genet*. 2018; 61 (12): 741–3. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.07.011>.
5. Barkovich A.J., Dobyns W.B., Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy. *Gold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5 (5): a022392. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022392>.
6. Kuzniecky R. Epilepsy and malformations of cortical development: new developments. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28 (2): 151–7. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000175>.
7. Wirrell E.C., Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54 (Suppl. 2): 19–22. <https://doi.org/10.1111/epi.12179>.
8. Manzini M.C., Walsh C.A. What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one does not always make two. *Curr Opin Genet Dev*. 2011; 21 (3): 333–9. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2011.01.006>.
9. Barkovich J.A. Complication begets clarification in classification. *Brain*. 2013; 136 (Pt 2): 368–73. <https://doi.org/10.1093/brain/awt001>.
10. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Dobyns W.B., et al. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*. 1996; 27 (2): 59–63. <https://doi.org/10.1055/s-2007-973750>.
11. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D., et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*. 2001; 57 (12): 2168–78. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.12.2168>.
12. Barkovich A.J., Kuzniecky R., Jackson G.D., et al. A developmental and genetic classification for malformations of malformations of cortical development. *Neurology*. 2005; 65 (12): 1873–87. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183747.05269.2d>.
13. Bystron I., Blakemore C., Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9 (2): 110–22. <https://doi.org/10.1038/nrn2252>.
14. Cooper J.A. Molecules and mechanisms that regulate multipolar migration in the intermediate zone. *Front Cell Neurosci*. 2014; 8: 386. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00386>.
15. Tanaka D.H., Nakajima K. Migratory pathways of GABAergic interneurons when they enter the neocortex. *Eur J Neurosci*. 2012; 35 (11): 1655–60. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08111.x>.
16. Lian G., Sheen V.L. Cytoskeletal proteins in cortical development and disease: actin associated proteins in periventricular heterotopia. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 99. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00099>.
17. Di Donato N., Timms A.E., Aldinger K.A., et al. Analysis of 17 genes detects mutations in 81% of 811 patients with lissencephaly. *Genet Med*. 2018; 20 (11): 1354–64. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.8>.
18. Radner S., Banos C., Bachay G., et al. $\beta 2$ and $\gamma 3$ laminins are critical cortical basement membrane components: ablation of Lamb2 and Lamc3 genes disrupts cortical lamination and produces dysplasia. *Dev Neurobiol*. 2013; 73 (3): 209–29. <https://doi.org/10.1002/dneu.22057>.
19. Budday S., Steinmann P., Kuhl E. Physical biology of human brain development. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 257. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00257>.
20. Chu J., Anderson S.A. Development of cortical interneurons. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40 (1): 16–23. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.171>.
21. Desikan R.S., Barkovich A.J. Malformations of cortical development. *Ann Neurol*. 2016; 80 (6): 797–810. <https://doi.org/10.1002/ana.24793>.
22. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I. Gray matter heterotopia. *Neurology*. 2000; 55 (11): 1603–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.11.1603>.
23. Raybaud C., Widjaja E. Development and dysgenesis of the cerebral cortex: malformations of cortical development. *Neuroimaging Clin N Am*. 2011; 21 (3): 483–543. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2011.05.014>.
24. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: БИНОМ; 2019: 896 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: BINOM; 2019: 896 pp. (in Russ.).]
25. Parrini E., Ramazzotti A., Dobyns W.B., et al. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain*. 2006; 129 (Pt 7): 1892–906. <https://doi.org/10.1093/brain/awl125>.
26. Sheen V.L., Dixon P.H., Fox J.W., et al. Mutations in the X-linked filamin 1 gene cause periventricular nodular heterotopia in males as well as in females. *Hum Mol Genet*. 2001; 10 (17): 1775–83. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.17.1775>.
27. Sheen V.L., Ganesh V.S., Topcu M., et al. Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. *Nat Genet*. 2004; 36 (1): 69–76. <https://doi.org/10.1038/ng1276>.
28. Sheen V.L., Wheless J.W., Boddell A., et al. Periventricular heterotopia associated with chromosome 5p anomalies. *Neurology*. 2003; 60 (6): 1033–6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000052689.03214.61>.
29. Cardoso C., Boys A., Parrini E., et al. Periventricular heterotopia, mental retardation, and epilepsy associated with 5q14.3-q15 deletion. *Neurology*. 2009; 72 (9): 784–92. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336339.08878.2d>.
30. Cellini E., Disciglio V., Novara F., et al. Periventricular heterotopia with white matter abnormalities associated with 6p25 deletion. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A (7): 1793–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35416>.
31. Ferland R.J., Gaitanis J.N., Apse K., et al. Periventricular nodular heterotopia and Williams syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006; 140 (12): 1305–11. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31259>.
32. Backx L., Fryns J.P., Marcelis C., et al. Haploinsufficiency of the gene Quaking (QKI) is associated with the 6q terminal deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A (2): 319–26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33202>.
33. Conti V., Caraballona A., Pallesi-Pocachard E., et al. Periventricular heterotopia in 6q terminal deletion syndrome: role of the C6orf70 gene. *Brain*. 2013; 136 (Pt 11): 3378–94. <https://doi.org/10.1093/brain/awt249>.
34. Caraballona A., Beguin S., Pallesi-Pocachard E., et al. A glial origin for periventricular nodular heterotopia caused by impaired expression of Filamin-A. *Hum Mol Genet*. 2012; 21 (5): 1004–17. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr531>.
35. Ferland R.J., Batiz L.F., Neal J., et al. Disruption of neural progenitors along the ventricular and subventricular zones in periventricular heterotopia. *Hum Mol Genet*. 2009; 18 (3): 497–516. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn377>.
36. Pisano T., Barkovich A.J., Leventer R.J., et al. Peritrigonal and temporo-occipital heterotopia with corpus callosum and cerebellar dysgenesis. *Neurology*. 2012; 79 (12): 1244–51. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826aac88>.
37. Mansour S., Swinkels M., Terhal P.A., et al. Van Maldergem syndrome: further characterisation and evidence for neuronal migration abnormalities and autosomal recessive inheritance. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20 (10): 1024–31. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.57>.
38. Теплышова А.М., Гаскин В.В., Кустов Г.В. и др. Подкорковая ламинарная гетеротопия (синдром «двойной коры»). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117 (9-2): 75–9. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171179275-79>. [Teplyshova A.M., Gaskin V.V., Kustov G.V., et al. Subcortical laminar heterotopia “double cortex syndrome”. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017; 117 (9-2): 75–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171179275-79>.]
39. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Говорина Ю.Б. и др. Поздняя диагностика синдрома «двойной коры» у 36-летней пациентки с резистентными атоническими приступами. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (3): 40–5. <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-40-45>. [Shnayder N.A., Dmitrenko D.V., Govorina Y.B., et al. The late diagnosis of double cortex syndrome in a 36-year-old woman with resistant atonic seizures. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; 7 (3): 40–5 (in Russ.). <http://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-40-45>.]
40. Donkol R.H., Moghazy K.M., Abolenin A. Assessment of gray matter heterotopia by magnetic resonance imaging. *World J Radiol*. 2012; 4 (3): 90–6. <https://doi.org/10.4329/wjrv.4.i3.90>.
41. Zając-Mnich M., Kostkiewicz A., Guz W., et al. Clinical and morphological aspects of gray matter heterotopia type developmental malformations. *Pol J Radiol*. 2014; 79: 502–7. <https://doi.org/10.12659/PJR.890549>.
42. Котов А.С., Фирсов К.В. Пороки развития коры головного мозга и эпилепсия. Клиническая лекция. *Русский журнал детской неврологии*. 2022; 17 (3): 63–71. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-63-71>. [Kotov A.S., Firsov K.V. Malformations of the cerebral cortex and

- epilepsy. Clinical lecture. *Russian Journal of Child Neurology*. 2022; 17 (3): 63–71 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2022-17-3-63-71>].
43. Barkovich A.J., Guerrini R., Battaglia G., et al. Band heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol*. 1994; 36 (4): 609–17. <https://doi.org/10.1002/ana.410360409>.
44. Bahi-Buisson N., Guerrini R. Diffuse malformations of cortical development. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 653–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00068-3>.
45. Tassi L., Colombo N., Cossu M., et al. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain*. 2005; 128 (Pt 2): 321–37. <https://doi.org/10.1093/brain/awh357>.
46. Odabaşı Z., Demirkaya S., Gökçil Z., et al. SPECT and MRI findings in a case of extensive neuronal migration disorder. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997; 99 (4): 276–9. [https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(97\)00094-2](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(97)00094-2).
47. Scherer C., Schuele S., Minotti L., et al. Intrinsic epileptogenicity of an isolated periventricular nodular heterotopia. *Neurology*. 2005; 65 (3): 495–6. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172350.25380.c7>.
48. Najm I., Lal D., Alonso Vanegas M., et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: an update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*. 2022; 63 (8): 1899–919. <https://doi.org/10.1111/epi.17301>.
49. Blümcke I., Thom M., Aronica E., et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011; 52 (1): 158–74. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>.
50. Sarnat H.B., Hader W., Flores-Sarnat L., Bello-Espinosa L. Synaptic plexi of U-fibre layer beneath focal cortical dysplasias: role in epileptic networks. *Clin Neuropathol*. 2018; 37 (6): 262–76. <https://doi.org/10.5414/NP301103>.
51. Mühlebner A., Coras R., Kobow K., et al. Neuropathologic measurements in focal cortical dysplasias: validation of the ILAE 2011 classification system and diagnostic implications for MRI. *Acta Neuropathol*. 2012; 123 (2): 259–72. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0920-1>.
52. Blümcke I., Spreafico R., Haaker G., et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med*. 2017; 377 (17): 1648–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703784>.
53. Baldassari S., Ribierre T., Marsan E., et al. Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study. *Acta Neuropathol*. 2019; 138 (6): 885–900. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02061-5>.
54. Lee W.S., Stephenson S.E.M., Pope K., et al. Genetic characterization identifies bottom-of-sulcus dysplasia as an mTORopathy. *Neurology*. 2020; 95 (18): e2542–51. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010670>.
55. Lim J.S., Gopalappa R., Kim S.H., et al. Somatic mutations in TSC1 and TSC2 cause focal cortical dysplasia. *Am J Hum Genet*. 2017; 100 (3): 454–72. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.030>.
56. Ribierre T., Deleuze C., Bacq A., et al. Second-hit mosaic mutation in mTORC1 repressor DEPDC5 causes focal cortical dysplasia-associated epilepsy. *J Clin Invest*. 2018; 128 (6): 2452–8. <https://doi.org/10.1172/JCI99384>.
57. Thom M., Eriksson S., Martinian L., et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009; 68 (8): 928–38. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181b05d67>.
58. Blümcke I., Aronica E., Becker A., et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours – the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12 (12): 732–40. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.173>.
59. Slegers R.J., Blümcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuropathol Commun*. 2020; 8 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00904-x>.
60. Wang D.D., Blümcke I., Coras R., et al. Sturge–Weber syndrome is associated with cortical dysplasia ILAE type IIc and excessive hypertrophic pyramidal neurons in brain resections for intractable epilepsy. *Brain Pathol*. 2015; 25 (3): 248–55. <https://doi.org/10.1111/bpa.12172>.
61. Miyata H., Kuwashige H., Hori T., et al. Variable histopathology features of neuronal dyslamination in the cerebral neocortex adjacent to epilepsy-associated vascular malformations suggest complex pathogenesis of focal cortical dysplasia ILAE type IIc. *Brain Pathol*. 2022; 32 (5): e13052. <https://doi.org/10.1111/bpa.13052>.
62. Wang D.D., Piao Y.S., Blümcke I., et al. A distinct clinicopathological variant of focal cortical dysplasia IIId characterized by loss of layer 4 in the occipital lobe in 12 children with remote hypoxic-ischemic injury. *Epilepsia*. 2017; 58 (10): 1697–705. <https://doi.org/10.1111/epi.13855>.
63. Liu J.Y., Ellis M., Brooke-Ball H., et al. High-throughput, automated quantification of white matter neurons in mild malformation of cortical development in epilepsy. *Acta Neuropathol Commun*. 2014; 2: 72. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-72>.
64. Di Giacomo R., Deleo F., Garbelli R., et al. Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia (MOGHE): Neurophysiological fingerprints of a new pathological entity. *Clin Neurophysiol*. 2021; 132 (1): 154–6. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.11.008>.
65. Seetharam R., Nooraine J., Mhatre R., et al. Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy (MOGHE): a widespread disease with an apparently focal epilepsy. *Epileptic Disord*. 2021; 23 (2): 407–11. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1280>.
66. Blümcke I., Coras R., Busch R.M., et al. Toward a better definition of focal cortical dysplasia: an iterative histopathological and genetic agreement trial. *Epilepsia*. 2021; 62 (6): 1416–28. <https://doi.org/10.1111/epi.16899>.
67. Bonduelle T., Hartlieb T., Baldassari S., et al. Frequent SLC35A2 brain mosaicism in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy (MOGHE). *Acta Neuropathol Commun*. 2021; 9 (1): 3. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01085-3>.
68. Sim N.S., Seo Y., Lim J.S., et al. Brain somatic mutations in SLC35A2 cause intractable epilepsy with aberrant N-glycosylation. *Neurol Genet*. 2018; 4 (6): e294. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000294>.
69. Bernasconi A., Cendes F., Theodore W.H., et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019; 60 (6): 1054–68. <https://doi.org/10.1111/epi.15612>.
70. Cendes F., Theodore W.H., Brinkmann B.H., et al. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016; 136: 985–1014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53486-6.00051-X>.

Сведения об авторах / About the authors

Максимова Марина Юрьевна, д.м.н., проф / Marina Yu. Maksimova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>. WoS ResearcherID: C-7408-2012. Scopus Author ID: 7003900736. eLibrary SPIN-code: 5389-7907.

Теплышова Анна Михайловна, к.м.н. / Anna M. Teplyshova, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4449-8651>. eLibrary SPIN-code: 8488-3512. E-mail: teplyshova@neurology.ru.