

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Куликова С.Л., Лихачев С.А., Змачинская О.Л., Сиз М.А.

Субкортикальная лентовидная гетеротопия: анализ 5 случаев

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220114, Минск, Беларусь

Субкортикальная лентовидная гетеротопия представляет собой диффузную мальформацию коркового развития, для которой характерно расположение гетеротопических нейронов в глубоких и субкортикальных отделах головного мозга параллельно коре, что создаёт иллюзию дублирования коры, из-за чего данный вариант получил название «синдром двойной коры».

Проанализированы данные о 5 пациентах: 3 девочках и 2 мальчиках. Средний возраст — 12,6 года (5–15 лет). Во всех наблюдениях гетеротопия была двусторонней симметричной: в 2 случаях — диффузной, в 1 имела лобно-теменную локализацию, в 1 — височно-затылочную, в 1 — лобно-теменно-затылочную. Сопутствующие церебральные мальформации присутствовали у всех пациентов: вентрикулomeгалия — в 5 наблюдениях, лобная пахиригия — в 1, диффузная пахиригия — в 1, дисгирия — в 1. Эпилепсию имели все пациенты. Возраст дебюта эпилептических приступов — 6,1 [5,6; 7,5] года. У 3 человек эпилепсия была фокальная, у 2 — генерализованная. Имелись следующие виды эпилептических приступов: инфантильные спазмы — у 1 пациента, фокальные — у 3, тонико-клонические — у 4, миоклонические — у 2, приступы прекращения двигательной активности — у 1, атонические — у 1. Ни в одном случае не наблюдалось эпилептического статуса и фебрильно-провоцируемых приступов. Интериктальная эпилептиформная активность присутствовала во всех случаях: в 3 — региональная, в 1 — диффузная, в 1 — мультирегиональная + диффузная. Фармакорезистентное течение отмечено у 3 человек. Интеллектуальные нарушения выявлены у 3 пациентов: лёгкие — у 1, умеренные — у 1, выраженные — у 1. В 2 наблюдениях интеллект был сохранен, и в обоих случаях это были пациенты без фармакорезистентной эпилепсии и без сопутствующей пахиригии. Расстройство речи выявлено у 3 человек, двигательные нарушения в лёгкой степени — у 1, микроцефалия — у 1.

Таким образом, ведущим клиническим проявлением субкортикальной лентовидной гетеротопии является эпилепсия с преимущественно фармакорезистентным течением. Требуется больше данных о возможности применения альтернативных медикаментозному методов лечения.

Ключевые слова: субкортикальная лентовидная гетеротопия; мальформация коркового развития; фармакорезистентная эпилепсия

Для цитирования: Куликова С.Л., Лихачев С.А., Змачинская О.Л., Сиз М.А. Субкортикальная лентовидная гетеротопия: анализ 5 случаев. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(3): 127–134.

https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-3-127-134

Для корреспонденции: Куликова Светлана Леонидовна, канд. мед. наук, ведущий науч. сотр. Неврологического отдела РНПЦ неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220114, Минск. E-mail: sviatlana.kulikova@gmail.com

Участие авторов:

Куликова С.Л. концепция, дизайн исследования, набор и анализ данных пациентов, обзор литературы;
Лихачев С.А. концепция, дизайн исследования;
Змачинская О.Л. корректировка статьи, обзор литературы;
Сиз М.А. анализ ЭЭГ-мониторирования пациентов, включённых в исследование.
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.07.2022

Принята к печати 25.08.2022

Опубликована 30.09.2022

Sviatlana L. Kulikova, Sergey A. Likhachev, Olga L. Zmachynskaya, Marina A. Siz

Subcortical band heterotopia: analysis of 5 cases

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 220114, Minsk, Belarus

Subcortical band heterotopia (SBH) is a diffuse deterioration of cortical development, which is characterized by the location of heterotopic neurons in deep and subcortical regions of the brain parallel to the cortex, which creates the illusion of duplication of the cortex, from what this variant was named the «double cortex» syndrome.

Data of five patients including three girls and 2 boys were analyzed. The average age was 12.6 years (from 5 to 15). In all cases, heterotopia was bilaterally symmetrical: in 2 cases — diffuse, in 1 it was fronto-parietal, in 1 — temporal-occipital, and in 1 it was fronto-parietal-occipital. Concomitant cerebral malformations were presented in all patients: ventriculomegaly in 5 cases (100%), frontal pachygyria in 1 case (20.0%), diffuse pachygyria in 1 case (20.0%), and dysgyria in 1 case (20.0%). All 5 (100%) patients had epilepsy. The age of onset of epileptic seizures was 6.1 [5.6; 7.5] years. In 3 (60.0%) people epilepsy was focal, in 2 (40.0%) — generalized. There were the following types of epileptic seizures: infantile spasms — 1 (20.0%), focal — 3 (60.0%), tonic-clonic — 4 (80.0%), myoclonic — 2 (40.0%), attacks of cessation of motor activity — 1 (20.0%), atonic — 1 (20.0%). Status epilepticus and febrile-provoked seizures were no observed in any case. Interictal epileptiform activity was presented in all cases: regional in 3 (60.0%), diffuse in 1 (20.0%), and multiregional + diffuse in 1 (20.0%). Drug resistant course was in 3 (60.0%) people. Intellectual impairments were detected in 3 (60.0%) patients: mild — in 1 (20.0%), moderate — in 1 (20.0%), severe — in 1 (20.0%). In 2 (40.0%) observations, intelligence was intact, and in both cases these were patients without drug-resistant epilepsy and without concomitant pachygyria. Speech disorder was detected in 3 (60.0%) people, mild movement disorders — in 1 (20.0%), microcephaly — in 1 (20.0%).

Thus, the leading clinical manifestation of SBH is epilepsy with a predominantly drug resistant course. More data are needed on the possibility of using alternative drug treatments.

Keywords: subcortical band heterotopia; malformation of cortical development; drug resistant epilepsy

For citation: Kulikova S.L., Likhachev S.A., Zmachynskaya O.L., Siz M.A. Subcortical band heterotopia: analysis of 5 cases. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2022; 3(3): 127–134 (In Russian)
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-3-127-134

For correspondence: Sviatlana L. Kulikova, MD, PhD, leading researcher of the neurological department of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 220114, Minsk.
E-mail: sviatlana.kulikova@gmail.com

Information about the authors:

Kulikova S.L. <https://orcid.org/0000-0002-7689-064X>

Contribution:

Kulikova S.L. concept, study design, patient data collection and analysis, literature review;

Likhachev S.A. concept, study design;

Zmachynskaya O.L. article correction, literature review;

Siz M.A. EEG monitoring analysis of patients, included in the study.

All co-authors approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received: July 20, 2022

Accepted: August 25, 2022

Published: September 30, 2022

Введение

Мальформации коркового развития (МКР) — большая гетерогенная группа заболеваний, возникающих вследствие внутриутробного воздействия генетических, инфекционных, сосудистых и метаболических факторов и характеризующаяся нарушением формирования коры головного мозга или присутствием гетеротопического серого вещества [1]. Основные клинические проявления представлены нарушением интеллектуального развития, расстройством поведения, церебральным параличом и эпилепсией. МКР являются причиной фокальной эпилепсии у 25% детей и 5–15% взрослых. На долю МКР приходится около 20–40% случаев фармакорезистентной эпилепсии и 42% случаев хирургического лечения [2–6].

Субкортикальная лентовидная гетеротопия (СБК-ЛГ) представляет собой диффузную МКР, для которой характерно расположение гетеротопических нейронов в глубоких и субкортикальных отделах головного мозга параллельно коре, что создаёт иллюзию дублирования коры, из-за чего данный вариант получил название «синдром двойной коры» [7].

Описание клинических случаев

Проанализированы данные о 5 пациентах детского возраста с СБК-ЛГ: 3 — женского пола, 2 — мужского, проходивших лечение в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск, Беларусь).

Средний возраст пациентов на момент анализа данных составил 12,6 года (5–15 лет). Согласно данным нейровизуализации, в 2 случаях гетеротопия была диффузной, в 1 — имела лобно-теменную локализацию, в 1 — височно-затылочную, в 1 — лобно-теменно-затылочную. Во всех наблюдениях гетеротопия была двусторонней симметричной (рис. 1). Сопутствующие церебральные мальформации присутствовали

у всех пациентов: венрикуломегалия — в 5 (100%) наблюдениях, лобная пахиририя — в 1 (20%), диффузная пахиририя — в 1 (20%), дисгирия — в 1 (20%).

Эпилепсию имели все пациенты. Возраст дебюта эпилептических приступов — 6,1 (5,6; 7,5) года. У 3 (60%) человек эпилепсия была фокальной, у 2 (40%) — генерализованной. Имелись следующие виды эпилептических приступов: инфантильные спазмы — в 1 (20%) наблюдении, фокальные — в 3 (60%), тонико-клонические — в 4 (80%), миоклонические — в 2 (40%), приступы прекращения двигательной активности — в 1 (20%), атонические — в 1 (20%). Ни в одном случае не наблюдалось эпилептического статуса и фебрильно-провоцируемых приступов. В наихудший период течения болезни у 3 (60%) пациентов приступы были ежедневными, у 2 (40%) — еженедельными. Интериктальная эпилептиформная активность присутствовала во всех случаях: в 3 (60%) — региональная, в 1 (20%) — диффузная, в 1 (20%) — мультирегиональная + диффузная.

Фармакорезистентное течение наблюдалось у 3 (60%) человек. Препараты вальпроевой кислоты применялись в 5 (100%) случаях с частичной эффективностью. Карбамазепин был назначен у 1 (20%) пациента с частичным контролем над приступами, топирамат использовали у 4 (80%) пациентов: у 3 (60%) отмечено частичное улучшение, у 1 (20%) — ухудшение. Леветирацетам принимали 4 (80%) человека: у 1 (20%) отмечено полное купирование приступов, у 1 (20%) — частичное, у 1 (20%) — без эффекта, у 1 (20%) — ухудшение. Клоназепам принимали 2 (40%) пациента с частичным контролем над приступами.

Интеллектуальные нарушения присутствовали у 3 (60%) человек: лёгкие — у 1 (20%), умеренные — у 1 (20%), выраженные — у 1 (20%). В 2 (40%) наблюдениях интеллект был сохранным, и в обоих случаях это были пациенты без фармакорезистентной эпилепсии и сопутствующей пахирии. Грубые интеллектуальные нарушения присутствовали у мальчика с лоб-

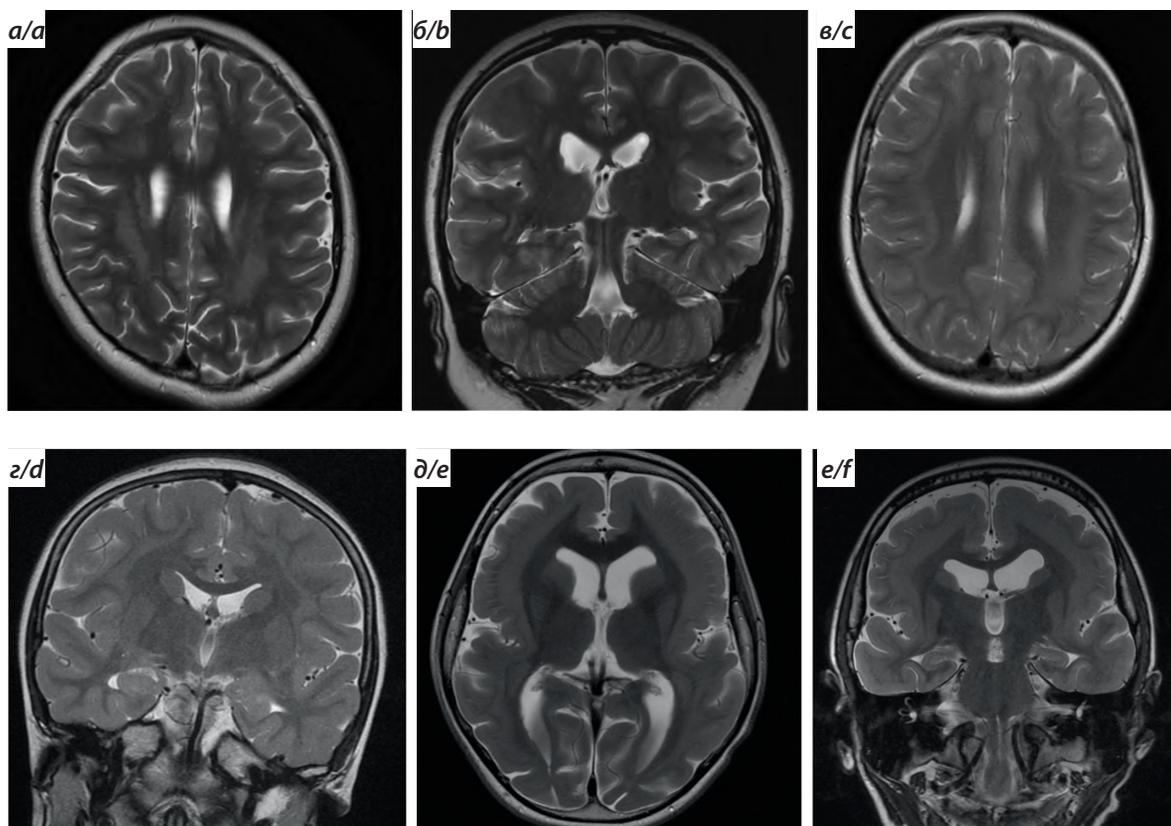


Рис. 1. СБК-ЛГ, T2-взвешенное изображение.

a и *б* — преимущественно височно-париетальная локализация; *в* и *з* — лобно-теменно-затылочная локализация; *д* и *е* — диффузная локализация + пахигирия.

a, *в*, *д*, *е* — аксиальная проекция; *б*, *з* — коронарная проекция.

Fig. 1. Subcortical band laminar heterotopy (SBC-LH), T2-weighted image.

a and *b* — predominantly temporo-parietal localization; *c* and *д* — fronto-parieto-occipital localization; *e* and *ф* — diffuse localization + pachygyria. *a*, *c*, *e*, *ф* — axial projection; *б*, *д* — coronal projection.

но-париетальной СБК-ЛГ и сопутствующей лобной пахигией с дебютом эпилепсии в 5 мес в виде инфантильных спазмов.

Расстройство речи было выявлено у 3 (60%) человек: в 1 (20%) случае речь была представлена отдельными словами, в 2 (40%) — короткими предложениями. Двигательные нарушения присутствовали в лёгкой степени только у 1 (20%) пациента с наиболее тяжёлым когнитивным расстройством.

Микроцефалия отмечалась у 1 (20%) пациента. Интересным является тот факт, что у данного пациента отсутствовали интеллектуальные нарушения, а эпилепсия не была фармакорезистентной. Расстройство аутистического спектра присутствовало в 1 (20%) наблюдении — у пациента с лобно-париетальной СБК-ЛГ и сопутствующей лобной пахигией, с выраженными когнитивными нарушениями и инфантильными спазмами в дебюте заболевания.

На момент сбора данных у 1 (20%) пациента достигнута медикаментозная ремиссия по эпилептическим приступам, у 4 (80%) — приступы сохраняются. Обобщённая информация о пациентах представлена в **таблице**.

Приведём описание отдельного клинического наблюдения пациента с СБК-ЛГ. Девочка, 15 лет. Второй ребёнок в семье. Перинатальный и наследственный анамнез не отягощены. Раннее моторное развитие не нарушено. Самостоятельная ходьба с 12 мес. В возрасте 3 лет родители заметили задержку психоречевого развития. В возрасте 7 лет впервые развился тонико-клонический приступ. При повторных приступах был назначен препарат вальпроевой кислоты, на фоне приёма которого тонико-клонические приступы не повторялись. В 9 лет появились приступы в виде «кивков», одиночных и серийных. При введении ламотриджина отмечена аллергическая сыпь, на левитирацетам — аггравация приступов, при добавлении топирамата в терапевтической дозе приступы стали значительно реже, в связи с чем пациентка получала комбинированную терапию препаратом вальпроевой кислоты и топираматом в течение 5 лет. В возрасте 14 лет отмечено нарастание частоты «кивков», появление серийных приступов. При увеличении дозы топирамата до максимальной отмечен временный положительный эффект. Одновременно с появлением приступов по типу «кивков» и введением топирамата

Характеристика пациентов с СБК-ЛГ

Characteristics of SBH-LH patients

Показатель Index	Пациент / Patient				
	1	2	3	4	5
Возраст, лет Age, years	14	14	5	15	15
Пол Gender	Женский Female	Мужской Male	Женский Female	Женский Female	Мужской Male
Локализация Location	Лобно-теменно- затылочная Fronto-parieto- occipital	Височно-теменная Temporo-parietal	Диффузная Diffuse	Диффузная Diffuse	Лобно-теменная Fronto-parietal
Другие церебральные мальформации Other cerebral malformations	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	Вентрикуломегалия, дисгирия Ventriculomegaly, dysgyria	Вентрикуломегалия, пахигирия Ventriculomegaly, pachygyria	Вентрикуломегалия, пахигирия Ventriculomegaly, pachygyria
Эпилепсия Epilepsy	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Фармакорезистент- ная эпилепсия Drug resistant epilepsy	Нет No	Да Yes	Нет No	Да Yes	Да Yes
Начало эпилепсии Onset of epilepsy	7 лет 7 years	9 лет 9 years	1.5 года 1.5 years	7 лет 7 years	5 мес 5 months
Интериктальная эпиактивность Interictal epiactivity	Региональная Regional	Региональная Regional	Региональная Regional	Диффузная Diffuse	Региональная + диффузная Regional + diffuse
Микроцефалия Microcephaly	Нет No	Нет No	Да Yes	Нет No	Нет No
Когнитивные нарушения Cognitive impairments	Нет No	Лёгкие Mild	Нет No	Умеренные Moderate	Выраженные Pronounced
Двигательные нарушения Movement disorders	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Лёгкие Light
Речевые нарушения Speech disorders	Нет No	Нет No	Лёгкие Light	Умеренные Moderate	Выраженные Pronounced
Расстройство аутистического спектра Autism spectrum disorder	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Да Yes
Сопутствующие заболевания Accompanying morbidities	Нет No	Гипертрихоз Hypertrichosis	Нет No	Нет No	Нет No

родители и педагоги обратили внимание на нарастающее ухудшение когнитивных функций. Топирамат заменён на клоназепам (принимает в течение месяца) — приступы не повторяются.

В неврологическом статусе: умеренная интеллектуальная недостаточность, в речи использует короткие (двух-трехсложные) предложения, словарный запас значительно обеднён, счёт до 10, сложение и вычитание не доступны, пишет под диктовку не все буквы, написание слов не возможно. При использовании опросника расстройств аутистического спектра CASD получено 13 баллов, что не соответствует наличию

аутизма. Со стороны черепных нервов отклонений не выявлено. Мышечный тонус и сила в конечностях не изменены. Сухожильно-периостальные рефлексы средней живости, симметричные. Патологические стопные знаки отсутствуют. Координаторных нарушений нет. Походка не нарушена. Фенотипических особенностей нет.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена диффузная субкортикальная лентовидная гетеротопия, изменение нормотопической коры по типу пахигиирии, вентрикуломегалия (рис. 2).

Результаты ЭЭГ-исследования представлены на рис. 3. На фоне тета-альфа-волновой дизритмии регистрируется эпилептиформная активность в виде продолженных генерализованных билатерально-синхронных комплексов острая–медленная волна 1,8–2,7 колебаний в секунду амплитудой до 540 мкВ с акцентом и чуть более ранним началом в лобных отведениях. В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга зафиксированы ЭЭГ паттерны коротких атонических (миотонических) приступов в виде «кивков» в положении сидя, представленные разрядами генерализованных медленных комплексов острая–медленная волна, медленных волн (амплитудой до 320 мкВ) с последующим диффузным электродекрементом (1,5 с) и дельта-замедлением с бифронтальным акцентом.

Обсуждение

СБК-ЛГ является генетическим заболеванием. У 80% пациентов обнаруживают мутации в гене *DCX* (Xq22.3–q23) или, реже, в гене *LIS1* (17p13.3) [7–9]. У мужчин мутации в гене *DCX* вызывают диффузную или локализованную преимущественно в лобных отделах лиссэнцефалию (почти полную агиррию или лобную пахигирию) и редко лобную пахигирию с переходом в заднюю СБК-ЛГ или тонкую СБК-ЛГ. У женщин мутации в гене *DCX* вызывают диффузную или тонкую, преимущественно в лобных отделах СБК-ЛГ. Мутации в гене *LIS1* обнаруживаются у пациентов с преимущественно парието-окципитальной

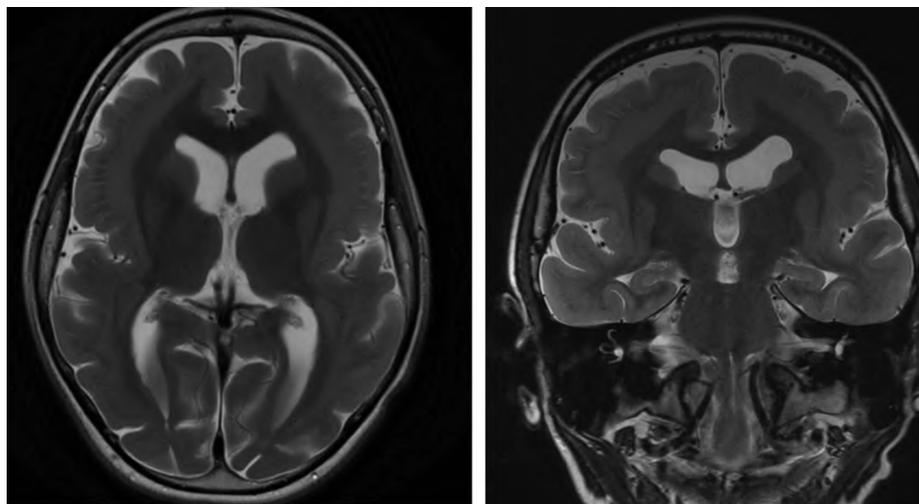


Рис. 2. Диффузная СБК-ЛГ у пациентки 15 лет, изменение нормотопической коры по типу пахигирии, вентрикуломегалия.

Fig. 2. Diffuse SBH of a 15-year-old patient, change in the normotopic cortex according to the type of pachygyria, ventriculomegaly.

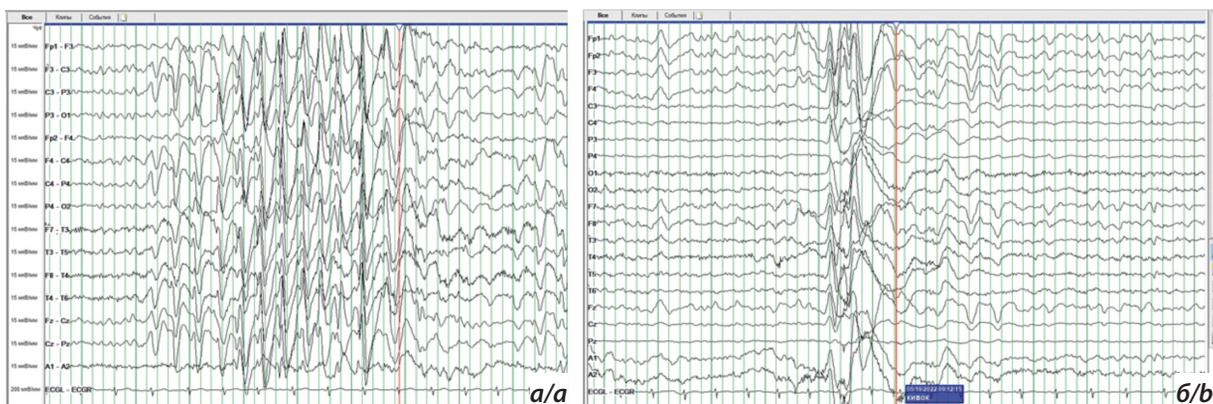


Рис. 3. Результаты ЭЭГ-исследования пациентки с СБК-ЛГ, 15 лет.

a — эпилептиформная активность в виде продолженных генерализованных билатерально-синхронных комплексов острая–медленная волна 1,8–2,7 колебаний в секунду амплитудой до 540 мкВ;

б — паттерн миотонических приступов в виде «кивков» — разряд генерализованных медленных комплексов острая–медленная волна, медленных волн (амплитудой до 320 мкВ) с последующим диффузным электродекрементом (1,5 с) и дельта-замедлением с бифронтальным акцентом.

Fig. 3. EEG results of a 15-year-old SBH patient.

a — epileptiform activity in the form of continued generalized bilateral-synchronous spike-wave complexes 1.8–2.7 /sec amplitude up to 540 microvolts.

b — the pattern of myoclonic seizures — discharge of generalized complexes as sharp-slow wave, slow waves (amplitude up to 320 microvolts), followed by diffuse electrodecrement (1.5 sec) and delta deceleration with bifrontal emphasis.

локализацией лентовидной гетеротопии, и, как правило, это были мозаичные мутации с промежуточным уровнем мозаицизма (частота аллелей ~30%) [9]. Описаны также случаи, когда СБК-ЛГ была диагностирована у пациентов с мутациями в генах *KCNQ1*, *RITN*, *KIF2A*, *DEPDC5*, *STX7*, *DCHS1* [10].

Гистологически лентовидная гетеротопия состоит из скоплений неслойных ганглионарных нейронов с различной степенью столбчатой организации [7, 11].

Основным методом диагностики СБК-ЛГ является МРТ. МР-картина характеризуется наличием лентовидной полоски серого вещества, проходящей параллельно боковому желудочку, отделённой от вышележащей коры и третьего желудочка слоями белого вещества (рис. 1). Нередко СБК-ЛГ сочетается с пахигией и лиссэнцефалией. Гетеротопическая полоса может распространяться на одну, две и более долей, иметь различную толщину, иногда быть асимметричной и обычно наиболее выражена в лобно-центрально-теменных областях [12].

При проведении функциональной МРТ у 6 пациентов с СБК-ЛГ J.D. Jirsch и соавт. обнаружили, что при выполнении простых двигательных задач происходит активация не только контралатеральной первичной моторной коры (M1), но и гетеротопического слоя серого вещества, расположенного под этим участком [7]. Ипсилатеральная двигательная активация наблюдалась у 4 пациентов с СБК-ЛГ. Кроме того, отмечена дополнительная активация неосновных нормотопических областей коры. Сенсорный стимул приводил к активации контралатеральной первичной сенсорной коры у всех пациентов с СБК-ЛГ, а вторичной соматосенсорной зоны — у 5 человек. Гетеротопическая полоса под первичной сенсорной корой активировалась в 3 случаях. Авторы сделали вывод, что при СБК-ЛГ двигательные и сенсорные задачи вызывают активацию не только нормотопической коры, но и подкорковой гетеротопической полосы.

Клинические проявления при СБК-ЛГ, как правило, представлены эпилепсией и интеллектуальными нарушениями. Эпилепсия может быть как фокальной, так и генерализованной, часто имеет фармакорезистентное течение и в большинстве случаев дебютирует в первые 10 лет жизни. У трети пациентов отмечаются миоклонические, атонические и тонико-клонические судороги [7]. Уровень интеллекта при СБК-ЛГ может варьировать от соответствующего возрасту до выраженных расстройств. Когнитивные нарушения заметны, как правило, уже в раннем возрасте. M. Spencer-Smith и соавт. выполнили нейропсихологическое тестирование у 7 пациентов (средний возраст 10,8 года) с СБК-ЛГ [13]. Авторы обнаружили нарушение когнитивных, образовательных, социальных и поведенческих функций у всех обследуемых, которые не коррелировали с результатами нейровизуализации (локализация и толщина гетеротопии).

M.D. D'Agostino и соавт. проанализировали клинико-радиологические особенности СБК-ЛГ у 30 пациентов мужского пола в сравнении с 60 ранее описанными пациентками женского пола и установили клиническое сходство между полами [14]. Радиологически у мужчин лентовидная гетеротопия чаще имела частичную (вовлекающие 1 или 2 доли головного мозга) и промежуточную (включающую 2 доли и часть третьей) заднюю локализацию, а также вариант пахи-гирия-СБК-ЛГ, в то время как у женщин, как правило, отмечалась классическая диффузная СБК-ЛГ.

Электрофизиологические исследования с использованием инвазивных электродов показали, что в генезе интериктальной и иктальной эпилептиформной активности участвуют как гетеротопическая, так и нормотопическая кора. Зарегистрирована мультирегиональная, региональная и диффузная эпилептиформная активность [15].

Большую сложность представляет собой лечение эпилепсии при СБК-ЛГ. Поскольку многие пациенты имеют фармакорезистентное течение, обоснованно возникает вопрос о возможности применения альтернативных методов лечения: резекции эпилептогенной зоны или дисконнекции, имплантации стимулятора блуждающего нерва или проведения глубокой стимуляции мозга, применении кетогенной диеты.

A. Bernasconi и соавт. выполнили хирургическое лечение у 8 пациентов с СБК-ЛГ [15]. Все обследуемые проходили длительный ЭЭГ-мониторинг, у 6 из них выполнена инвазивная запись ЭЭГ (в 3 случаях — субдуральные grids, в 3 — стереотаксические глубинные электроды). У большинства пациентов записи ЭЭГ показали мультилобарную эпилептиформную активность, начало фокальных припадков было зарегистрировано у всех обследуемых. При МРТ во всех случаях выявлена двусторонняя лентовидная гетеротопия. Хирургические вмешательства включали множественные субпиальные насечки у 2 пациентов, лобную резекцию — у 1, височную лобэктомия с амигдалогиппокампэктомией — у 5, дополнительную переднюю каллозотомию — у 1. В анамнезе у 5 пациентов не было значительного улучшения, у 2 пациентов было некоторое улучшение, а у 1 пациента было значительное улучшение. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что хирургическое удаление эпилептогенной ткани у пациентов с «синдромом двойной коры» не является эффективным методом лечения, даже при наличии относительно локализованной эпилептогенной зоны [15].

F.G. Gilliam и соавт. описали опыт применения реактивной нейростимуляции у пациентки 32 лет с СБК-ЛГ преимущественно задней локализации и мутацией в гене *PAFAH1B1*, которая страдала эпилепсией с 20 мес жизни, имела резистентные к терапии фокальные неокортикальные височные эпилептические приступы и умеренные когнитивные нарушения [16]. Несмотря на двусторонние кортикальные МРТ-ано-

малии, межприступная и иктальная ЭЭГ указывали на фокальную эпилептогенную область в левой задней височной области. В результате применения хронической корковой нейростимуляции у пациентки отмечено улучшение поведения и клиническое исчезновение приступов при сохранении электроэнцефалографических изменений.

В публикации А. Matsushashi и соавт. представлен опыт выполнения каллозотомии пациентке 23 лет с СБК-ЛГ, которая страдала фармакорезистентной эпилепсией с 4 лет и имела выраженные интеллектуальные нарушения [17]. По данным МРТ определялась двусторонняя лентовидная гетеротопия, распространяющаяся на лобные, парietальные и затылочные доли. У пациентки имелись фокальные атонические, генерализованные атонические и фокальные приступы прекращения двигательной активности. После выполнения передней каллозотомии эффекта не отмечено. Однако при выполнении последующей задней каллозотомии значимо снижалась частота всех видов приступов, особенно генерализованных атонических.

А. Franco и соавт. описали опыт применения глубокой стимуляции передних ядер таламуса у 2 пациентов с СБК-ЛГ (51 и 48 лет) [18]. У обоих спустя 12 и 18 мес отмечено снижение частоты приступов более чем на 50%.

Применение модифицированной диеты Аткинса для купирования бессудорожного эпилептического статуса у пациентки 5 лет с СБК-ЛГ описано Т. Kumada и соавт. [19]. Потребление углеводов было ограничено до 10 г/сут без ограничения потребления белков, калорий или жидкости. Через 10 дней после инициации диеты статус был купирован, эффект сохранялся в течение последующих 4 мес диетотерапии.

В представленной нами когорте пациентов с СБК-ЛГ ведущим и облигатным клиническим симптомом была эпилепсия с фармакорезистентным течением в 60% случаях. В описанном клиническом примере основным видом приступов у пациентки были атонические (миотонические) припадки с генерализованной иктальной эпилептиформной активностью. В случае прекращения эффективности клоназема, который пациентка принимала с хорошим эффектом в течение последнего месяца, альтернативой может явиться каллозотомия, имплантация стимулятора блуждающего нерва или глубоких электродов в передние ядра таламуса. Несмотря на то что в представленных ранее публикациях глубокую стимуляцию мозга применяли у пациентов с СБК-ЛГ старше 18 лет, имеются работы, посвящённые применению этого метода у пациентов младше 18 лет с эпилепсией другой этиологии [20].

Обращая внимание на когнитивные функции, хочется отметить, что наиболее тяжёлые когнитивные расстройства в нашей группе имел пациент мужского пола с дебютом эпилепсии в 5 мес в виде инфантильных спазмов с последующей трансформацией в миоклонические, атонические, атипичные абсансы

и генерализованные тонико-клонические судороги (таблица; пациент № 5). Максимальный перерыв между приступами за весь период болезни у него был не более 1 мес. Раннее начало эпилепсии, её резистентное течение в период глобального психического развития ребёнка является известным предиктором значительного нарушения когнитивных функций [21].

Таким образом, требуется больше данных о возможности применения альтернативных медикаментозному методов лечения СБК-ЛГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Severino M., Geraldo A.F., Utz N., Tortora D., Pogliedici I., Klonowski W., 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. Harvey A.S., Cross J.H., Shinnar S., Matherm G.W. ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. 2008; 49(1): 146–55. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01421.x>
3. Stevenson R.E., Hall J.G., Goodman R., eds. *Human Malformations and Related Anomalies*. Oxford: Oxford University Press; 1993.
4. Jacobs M.P., Fischbach G.D., Davis M.R., Dichter M.A., Dingleline R., Lowenstein D.H., et al. Future directions for epilepsy research. *Neurology*. 2001; 57(9): 1536–42. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.9.1536>
5. Kuzniecky R., Murro A., King D., Morawetz R., Smith J., Powers R., et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology*. 1993; 43(4): 681–7. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.681>
6. Mischel P.S., Nguyen L.P., Vinters H.V. Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy: review of neuropathologic features and proposal for a grading system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1995; 54(2): 137–53. <https://doi.org/10.1097/00005072-199503000-00001>
7. Jirsch J.D., Bernasconi N., Villani F., Vitali P., Avanzini G., Bernasconi A. Sensorimotor organization in double cortex syndrome. *Hum. Brain Mapp.* 2006; 27(6): 535–43. <https://doi.org/10.1002/hbm.20197>
8. Gleeson J.G. Classical lissencephaly and double cortex (subcortical band heterotopia): LIS1 and doublecortin. *Curr. Opin. Neurol.* 2000; 13(2): 121–5. <https://doi.org/10.1097/00019052-200004000-00002>
9. Donato D.N., Timms A.E., Aldinger K.A., Mirzaa G.M., Bennett J.T., Collins S., 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>
10. Vriend I., Oegema R. Genetic causes underlying grey matter heterotopia. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2021; 35: 82–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.09.015>
11. Harding B. Gray matter heterotopia. In: Guerrini R., Andermann F., Canapicchi R., Roger J., Zifkin B.G., Pfanner P., eds. *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. New York: Lippincott-Raven; 1996: 81–8.
12. Barkovich A.J., Guerrini R., Battaglia G., Kalifa G., N'Guyen T., Parmeggiani A., 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>
13. Spencer-Smith M., Leventer R., Jacobs R., Luca C., Anderson V. Neuropsychological profile of children with subcortical band heterotopia. *Dev. Med. Child Neurol.* 2009; 51(11): 909–16. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03309.x>
14. D'Agostino M.D., Bernasconi A., Das S., Bastos A., Valerio R.M., Palmieri A., et al. Subcortical band heterotopia (SBH) in males: clinical, imaging and genetic findings in comparison with females. *Brain*. 2002; 125(11): 2507–22. <https://doi.org/10.1093/brain/awf248>
15. Bernasconi A., Martinez V., Rosa-Neto P., D'Agostino D., Bernasconi N., Berkovic S., et al. Surgical resection for intractable epilepsy in “double cortex” syndrome yields inadequate results. *Epilepsia*. 2002; 42(9): 1124–9. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.39900.x>

16. Gilliam F.G., Ssentongo P., Sather M., Kawasaki Y.I. Case report: PAFAN1B1 mutation and posterior band heterotopia with focal temporal lobe epilepsy treated by responsive neurostimulation. *Front. Neurol.* 2021; 12: 779113. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.779113>
17. Matsuhashi A., Matsuo T., Kumada S. Incremental changes in inter-hemispheric functional connectivity after two-stage corpus callosotomy in a patient with subcortical band heterotopia. *Epilepsy Behav. Rep.* 2022; 18: 100525. <https://doi.org/10.1016/j.ebr.2022.100525>
18. Franco A., Pimentel J., Campos A.R., Morgado C., Pinelo S., Ferreira A.G., et al. Stimulation of the bilateral anterior nuclei of the thalamus in the treatment of refractory epilepsy: two cases of subcortical band heterotopia. *Epileptic. Disord.* 2016; 18(4): 426–30. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0878>
19. Kumada T., Miyajima T., Kimura N., Saito K., Shimomura H., Oda N., et al. Modified Atkins diet for the treatment of nonconvulsive status epilepticus in children. *J. Child Neurol.* 2010; 25(4): 485–9. <https://doi.org/10.1177/0883073809347597>
20. Yan H., Toyota E., Anderson M., Abel T.J., Donner E., Kallia S.K., et al. A systematic review of deep brain stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in childhood. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2018; 23(3): 274–84. <https://doi.org/10.3171/2018.9.PEDS18417>
21. Berg A.T., Langfitt J.T., Testa F.M., Levy S.R., DiMario F., Westerveld M., et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia.* 2008; 49(4): 608–14. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x>