Куликова С.Л.¹, Рябцева С.Н.², Лихачев С.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

² Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Kulikova S.¹, Rjabceva S.², Likhachev S.¹

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Фокальная кортикальная дисплазия: эволюция классификационных систем

Focal Cortical Dysplasia: Evolution of Classification Systems

Резюме

Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) является наиболее частой причиной развития фармакорезистентной эпилепсии. По данным I. Blumcke и соавт., на долю ФКД приходится 14,1% случаев среди всех оперированных с эпилепсией. Впервые наличие аномальных дисморфных нейронов в коре головного мозга было описано L.D. Crome в 1957 г. Позднее, в 1971 г., Taylor D.C. описал, помимо дисморфных нейронов, гигантские (в том числе «баллонные») нейроны, после чего впервые начал употребляться термин «фокальная кортикальная дисплазия». В 2004 г. Palmini et al. разработали классификацию, согласно которой аномалии строения коры головного мозга были разделены на малые мальформации и ФКД. По мере накопления данных в 2011 г. с целью патоморфологического разделения подтипов ФКД, имеющих различные клинические, электроэнцефалографические, радиологические, молекулярно-генетические характеристики и прогноз, Международная противозепилептическая лига опубликовала свой первый международный консенсус по классификации ФКД. Согласно данному консенсусу все ФКД были разделены на 3 типа: изолированные (ФКД типа I и ФКД типа II) и дисплазии, ассоциированные с иной структурной патологией мозга (ФКД типа III). В 2018 г. американский морфолог I.M. Najm и соавт. подытожили более чем 740 печатных работ, выполненных на основе классификации ФКД 2011 г. Сделаны выводы, что к 2018 г. были получены новые молекулярно-генетические характеристики ФКД II типа, включая множественные мутации в генах mTOR-пути, уточнен клинико-диагностический фенотип и исход хирургического лечения для ФКД II типа (особенно IIB). Вместе с тем по-прежнему отсутствуют исчерпывающие описания клинических фенотипов, данных нейровизуализации и специфические молекулярно-генетические биомаркеры для ФКД I типа, а публикации, посвященные ФКД III типа, являются редкими. Последние годы исследований ведутся исследования в отношении генетических биомаркеров ФКД. Результаты исследований продемонстрировали, что ФКД I типа / малые мальформации коркового развития и ФКД II типа / гемимегалэнцефалия имеют различную генетическую основу. Ожидается, что следующая классификация ФКД будет построена на основе молекулярно-генетической характеристики корковых дисплазий.

Ключевые слова: фокальная кортикальная дисплазия, эпилепсия, классификации, молекулярно-генетическая характеристика.

Abstract

Focal cortical dysplasia (FCD) is the most common cause of drug-resistant epilepsy. According to I. Blumcke et al., among all those operated on for epilepsy, 14.1% of cases are FCD. The presence of abnormal dysmorphic neurons in the cerebral cortex was first described by L.D. Crome in 1957. Later in 1971, Taylor D.C. described (in addition to dysmorphic neurons) the giant (including “balloon”) neurons, after which the term “focal cortical dysplasia” was first used. In 2004, Palmini et al. developed the classification, according to which the anomalies in the structure of the cerebral cortex were divided into minor malformations and FCD. In 2011, the International League Against Epilepsy published its first international consensus on the classification of FCD. According to this consensus, all FCD were divided into 3 types: isolated (FCD type I and FCD type II) and dysplasia associated with other structural brain pathology (FCD type III). In 2018, the American morphologist I.M. Najm et al. summarized more than 740 publications completed since 2011. It was concluded that by 2018, new molecular genetic characteristics of the FCD type II, including multiple mutations in the genes of the mTOR pathway, were obtained, the clinical diagnostic phenotype and the outcome of surgical treatment for FCD type II (especially IIB) were clarified. At the same time, there are still no comprehensive descriptions of clinical phenotypes, neuroimaging data, and specific molecular genetic biomarkers for the FCD type I, and publications devoted to FCD type III are rare. In recent years, the research has been actively carried out on the genetic biomarkers of FCD. The results of the studies demonstrated that FCD type I / minor malformations of cortical development and FCD type II / hemimegalencephaly have a different genetic basis. It is expected that the next classification of FCD will be based on the molecular genetic characteristics of cortical dysplasia.

Keywords: focal cortical dysplasia, epilepsy, classification, molecular genetic features.

В числе мальформаций развития коры головного мозга фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) является наиболее частой причиной развития фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ) [1, 2]. По данным I. Blumcke и соавт., на долю ФКД приходится 14,1% случаев среди всех оперированных с эпилепсией [1]. Наряду с эпилептическими приступами, пациенты с данным пороком развития могут иметь нарушение психоречевого развития, расстройство аутистического спектра, двигательные нарушения [1, 3].

Диагноз ФКД можно заподозрить по совокупности клинических, электроэнцефалографических и радиологических данных, однако окончательная верификация осуществляется только после гистологического исследования. Наличие единой международной патоморфологической классификации позволяет изучать связь электроклинических, радиологических, генетических характеристик и гистологических данных, прогнозировать исход хирургического лечения.

В данной работе представлена эволюция классификационных систем ФКД, а также мнение ведущих экспертов в отношении действующей классификации и перспективы ее развития.

В норме кора головного мозга человека имеет толщину около 3–4 мм, содержит до 28×10^9 нейронов и аналогичное количество глиальных клеток [4]. Нейроны в коре мозга представлены тремя типами: пирамидные (85% всех нейронов), звездчатые (возбуждающие клетки) и тормозные (несколько видов). Они организованы в 6 горизонтальных слоев

и радиально в кортикальные мини-столбцы с рыхлым расположением клеток. Каждый горизонтальный слой характеризуется преобладанием какого-либо одного вида клеток [5]:

- I – молекулярный слой – нейронов очень мало; это в основном небольшие по размеру тормозные клетки. Основное содержимое слоя – нервные волокна от нижележащих клеток, которые идут параллельно поверхности, т. е. тангенциально. Эти волокна связывают нейроны разных отделов коры [5].
- II – наружный зернистый слой – содержание клеток значительно выше. Все клетки небольшого размера, что и придает слою зернистый вид. Нейронный состав: а) мелкие пирамидные клетки, б) звездчатые клетки, в) тормозные клетки нескольких видов [5].
- III – слой малых и средних пирамидных нейронов (или пирамидальный слой) – преобладают пирамидные нейроны среднего размера. Имеется также небольшое количество тормозных нейронов. Общая концентрация клеток в слое меньше, чем в соседних слоях [5].
- IV – внутренний зернистый. Основной тип клеток – звездчатые (возбуждающие) нейроны, небольшие по размеру. Здесь же много горизонтально (тангенциально) идущих миелиновых нервных волокон, образующих внутрикорковые связи [5].
- V – ганглионарный (слой клеток Беца, слой больших пирамидных нейронов) – преобладают крупные пирамидные клетки, а в передней центральной извилине – даже гигантские пирамиды, или клетки Беца. Как и в слое III, имеется также небольшое количество тормозных нейронов. Аксоны клеток Беца образуют пирамидные пути, идущие к мотонейронам спинного мозга. Аксоны других пирамидных клеток тоже идут в белое вещество и далее – к другим областям коры. Поэтому в данном слое преобладают вертикально ориентированные нервные волокна. Вместе с тем имеются и горизонтально идущие нервные волокна [5].
- VI – слой мультиформных клеток прилегает к белому веществу. Клеточный состав – мелкие пирамидные клетки (в верхней части слоя) и тормозные нейроны нескольких видов. По направлению к белому веществу концентрация клеток в слое убывает. Через слой проходят пучки вертикальных (проекционных) волокон, идущих от пирамидных клеток в белое вещество [5]. Гистологическое строение коры головного мозга без патологических изменений представлено на рис. 1.

Впервые наличие аномальных дисморфных нейронов в коре головного мозга было описано L.D. Crome в 1957 г. [6, 7]. Позднее, в 1971 г., Taylor D.C., проанализировав образцы ткани мозга от 10 пациентов с ФРЭ, описал, помимо дисморфных нейронов, гигантские (в том числе «баллонные») нейроны, после чего впервые для характеристики аномального строения коры головного мозга у пациентов с эпилепсией начал употребляться термин «фокальная кортикальная дисплазия» [7, 8].

С момента первого описания дисморфных и гигантских нейронов было предпринято несколько попыток создания классификации ФКД. В 1995 г. Mischel Paul S. и соавт. на основании анализа 77 образцов, полученных после хирургического лечения эпилепсии, предложили выделять следующие патоморфологические характеристики в анализируемых образцах: нарушение послойного распределения клеток коры,

Рис. 1. Гистологическое строение коры головного мозга без патологических изменений, окраска гематоксилином и эозином, сканирующий микроскоп Aperio AT2: а – общее строение коры головного мозга (шкала – 200 μm), б – крупные пирамидные нейроны V слоя коры головного мозга выделены красным пунктиром, мини-столбики – коричневым пунктиром (шкала – 100 μm)

Fig. 1. Histological structure of normal neocortex, hematoxylin and eosin, slide scanner Aperio AT2: a – the low power view of normal neocortex (scale – 200 μm), b – pyramidal neurons of the V layer of neocortex (red dotted line), minicolumns (brown dotted line, scale – 100 μm)

гетеротопию нейронов в белом веществе мозга, нейроны в молекулярном слое, персистирующие остатки клеток субпиального грануляционного слоя, маргинальную глионевральную гетеротопию, полимикририю, нейрональную цитомегалию с аномальным цитоскелетом и баллонные клетки [9].

В 2004 г. Palmiini et al. разработали классификацию, согласно которой аномалии строения коры головного мозга были разделены на малые мальформации и ФКД (табл. 1). Отличительной чертой малых мальформаций было наличие гетеротопии / повышенного количества нейронов

Таблица 1
Классификация фокальных корковых дисплазий (Palmiini et al. 2004 г.)

Малые мальформации коркового развития	Тип I	Гетеротопные/избыточные нейроны в 1-м слое коры
	Тип II	Гетеротопные/избыточные нейроны за пределами коры
ФКД, тип I	Тип IA	Только кортикальная дисламинация
	Тип IB	Кортикальная дисламинация + гигантские или незрелые нейроны
ФКД, тип II	Тип IIA	Кортикальная дисламинация + дисморфные нейроны
	Тип IIB	Кортикальная дисламинация + дисморфные нейроны + баллонные клетки

Table 1
Palmiini's classification system of cortical dysplasia (2004)

Mild malformations of cortical development	Type I	Heterotopic/excess neurons in layer I
	Type II	Heterotopic/excess neurons outside layer I
FCD, Type I	Type IA	Cortical dyslamination only
	Type IB	Cortical dyslamination + giant or immature neurons
FCD, Type II	Type IIA	Cortical dyslamination + dysmorphic neurons
	Type IIB	Cortical dyslamination + dysmorphic neurons and balloon cells

в I слое коры (тип I) или за ее пределами (тип II). Гистологически ФКД также были поделены на два типа – I и II. Для ФКД типа IA установлены такие свойства, как нарушение корковой ламинации (слоистости) без дисморфных (аномальных) нейронов, а для ФКД типа IB – нарушение цитоархитектоники коры в виде наличия гипертрофических (но не дисморфных) пирамидных нейронов вне пятого слоя коры. Дисморфные нейроны являлись главным гистопатологическим признаком ФКД типа IIA, а дисморфные нейроны в сочетании с баллонными клетками – ФКД типа IIB [10]. Данная классификация оставалась актуальной до 2011 г.

Однако при накоплении клинических, радиологических и патоморфологических данных стало очевидно, что данная классификация не описывает всего разнообразия ФКД. Например, в некоторых случаях один и тот же вид ФКД, установленный гистологически, имел различные характеристики при МРТ-исследовании. Это можно было объяснить только тем, что при гистологическом исследовании изменения были не всегда столь очевидны, и в одну и ту же группу попадали образцы с различной характеристикой [3]. В 2009 г. W.A. Chamberlain и соавторы провели исследование, когда 26 образцов ткани мозга, полученные после хирургического лечения эпилепсии, были проанализированы разными патоморфологами. Наибольшее число совпадений было выявлено для ФКД IIA/B типа, наименьшее – для ФКД IA/B типа. Нередко возникали сложности в дифференциации малых аномалий развития коры головного мозга и ФКД типа I от здоровой или глиозной ткани [11].

По мере накопления данных в 2011 г. с целью патоморфологического разделения подтипов ФКД, имеющих различные клинические, электроэнцефалографические, радиологические, молекулярно-генетические характеристики и прогноз, Международная противозаболептическая лига (ILAE) опубликовала свой первый международный консенсус по классификации ФКД [3]. Согласно данному консенсусу все ФКД были разделены на 3 типа: изолированные (ФКД I типа и ФКД II типа) и дисплазии, ассоциированные с иной структурной патологией мозга (ФКД III типа) – с гиппокампальным склерозом, глионевральными опухолями, сосудистыми мальформациями, повреждением мозга, возникшем на ранних этапах развития ребенка (постишемическим, постинфекционным, посттравматическим и др.). Каждый из трех типов ФКД был дополнительно разделен на подтипы (табл. 2) [3].

Для ФКД I типа характерна дисламинация (нарушение послойности коры полушарий большого мозга), радиальная (вертикальная) – для IA типа, тангенциальная (горизонтальная) – для IB типа, смешанная – для IC типа. При этом нейроны и глиальные клетки остаются морфологически нормальными. Дисламинация в той или иной степени имеет место при всех вариантах ФКД, но особенно выражена именно при ФКД I типа [3].

ФКД с аномальным радиальным расположением нейронов в коре головного мозга (тип IA) характеризуется формированием мини-столбиков, состоящих из близко расположенных (от восьми и более) нейронов без нарушения горизонтальной ламинарной корковой архитектуры (рис. 2). Могут встречаться небольшие клеточные аномалии в виде незрелых нейронов малого диаметра или гипертрофических пирамидных нейронов вне V слоя. Для верификации этого типа дисплазии от морфолога требуется больше всего внимания, и нередко допускаются ошибки [3].

Таблица 2
Классификация фокальных корковых дисплазий (ILAE 2011)

ФКД I типа (изолиро- ванная)	Тип IA ФКД с аномальной радиальной корти- кальной ламинацией	Тип IB ФКД с аномальной тангенциаль- ной кортикальной ламинацией		Тип IC ФКД с аномальной ради- альной и тангенциальной кортикальной ламинацией
ФКД II типа (изолиро- ванная)	Тип IIA ФКД с дисморфными нейронами		Тип IIB ФКД с дисморфными нейронами и баллонными клетками	
ФКД III типа (ассоци- рована с другим структур- ным пораже- нием мозга)	Тип IIIA Нарушение корти- кальной ламинации в височной доле + гиппокампальный склероз	Тип IIIB Нарушение корти- кальной ламина- ции, прилежащее к глиальной или глионевральной опухоли	Тип IIIC Нарушение кортикальной ламинации, прилежащее к сосудистой мальформации	Тип IIID Нарушение кортикальной ламинации, прилежащее к другим структурным из- менениям (посттравматиче- ские, посттравматические, постинфекционные и др.)

Table 2
Classification of focal cortical dysplasia (ILAE 2011)

FCD Type I (isolated)	Focal cortical dysplasia with abnormal radial cortical lamination (FCD Type IA)	Focal cortical dysplasia with abnormal tangential cortical lamination (FCD Type IB)		Focal cortical dysplasia with abnormal radial and tangential cortical lamination (FCD Type IC)
FCD Type II (isolated)	Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons (FCD Type IIA)		Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons and balloon cells (FCD Type IIB)	
FCD Type III (associated with principal lesion)	Cortical lamination abnormalities in the temporal lobe associated with hippocampal sclerosis (FCD Type IIIA)	Cortical lamination abnormalities adjacent to a glial or glioneuronal tumor (FCD Type IIIB)	Cortical lamination abnormalities adjacent to vascular malformation (FCD Type IIIC)	Cortical lamination abnormalities adjacent to any other lesion acquired during early life, e.g., trauma, ischemic injury, encephalitis (FCD Type IIID)

Рис. 2. Гистологическое строение коры головного мозга при ФКД IA типа, окраска гематоксилином и эозином, сканирующий микроскоп Aperio AT2: a – общий вид коры головного мозга с нарушением радиальной дисламации нейронов (шкала – 200 μm), b – компактное расположение нейронов с формированием микростолбиков (шкала – 50 μm)

Fig. 2. Histological structure of neocortex in FCD type Ia, hematoxylin and eosin, slide scanner Aperio AT2: a – the low power view of neocortex with radial dyslamination of neurons (scale – 200 μm), b – minicolumns of neurons (scale – 50 μm)

ФКД с аномальной тангенциальной кортикальной ламинацией (тип IV) характеризуется отсутствием какого-либо из слоев неокортекса (за исключением слоя I). Также могут встречаться такие клеточные аномалии, как незрелые нейроны с небольшим диаметром, гипертрофические пирамидные нейроны вне V слоя или нормальные нейроны с дезориентированными дендритами (рис. 3). ФКД типа IC объединяет признаки ФКД типов IA и IB [3].

Клинически пациенты с ФКД IA типа имеют, как правило, ранний возраст начала эпилептических приступов, фармакорезистентную эпилепсию, значительное нарушение психоречевого развития, легкую гипоплазию пораженного участка мозга по данным МРТ при отсутствии другой структурной церебральной патологии. Нередко МРТ-исследование и вовсе не описывает какие-либо отклонения (МРТ-негативные ФКД), что требует дополнительного применения позитронно-эмиссионной томографии, МРТ-спектроскопии и др. [3, 4].

Что касается ФКД IB или IC типа, то они встречаются очень редко, и к моменту создания классификации отсутствовал доступный систематический анализ, характеризующий клинические фенотипы, этиологию или патогенез [4].

ФКД II типа характеризуется нарушением кортикальной ламинации в сочетании со специфическими цитологическими аномалиями: для ФКД IIA типа характерно наличие дисморфных нейронов без баллонных клеток, для ФКД IIB типа – дисморфных нейронов и баллонных клеток [3].

Дисморфные нейроны, обнаруживаемые гистопатологически при ФКД IIA типа, характеризуются значительным увеличением тела клетки

Рис. 3. Гистологическая структура коры головного мозга при ФКД IB типа со снижением клеточности наружного и внутреннего зернистого слоя (а, шкала – 200 μ m) и наличием гипертрофических (стрелки) нейронов (b, шкала – 25 μ m) в 3, 4 и 5-м слоях коры, окраска гематоксилином и эозином, сканирующий микроскоп Aperio AT2

Fig. 3. Histological structure of neocortex in FCD type Ib with the decrease of the cellularity of both granular layers (a, scale – 200 μ m) and the presence of hypertrophic (arrows) neurons (b, scale – 25 μ m) in the III, IV and V layers of the neocortex, hematoxylin and eosin, slide scanner Aperio AT2

и ядра, неправильной ориентацией и неравномерным распределением внутриклеточного вещества Ниссля и цитоплазматическим накоплением белков нейрофиламентов. Баллонные клетки отсутствуют, что должно быть подтверждено иммуногистохимическим анализом. Основными характеристиками дисморфных клеток являются: 1) увеличение диаметра нервных клеток от 16 до 43 μm по сравнению с 12–25 μm нормальных пирамидных нейронов; 2) увеличение диаметра ядра клетки от 15–28 μm по сравнению с 10–18 μm в нормальных пирамидных клетках в III слое; 3) вещество Ниссля агрегировано и смещено к клеточной мембране; 4) фосфорилированные (антитело 2F11) и нефосфорилированные изоформы нейрофиламентов (SMI-32) накапливаются в цитоплазме клеток. Дисморфные нейроны могут быть распределены по всей толщине коры или располагаться в белом веществе. Кортикальная дисламинация присутствует почти во всех случаях. Переход между серым и белым веществом обычно размыт за счет увеличенного количества гетеротопных нейронов в белом веществе. Эти нейроны также могут быть дисморфными. Точную границу между корой и белым веществом обычно трудно разграничить [3].

Отличительной чертой ФКД IIb типа является наличие дисморфных нейронов и баллонных клеток. Часто отмечается кортикальная дисламинация за исключением I слоя. Содержание миелина также может изменяться в нижележащем подкорковом белом веществе. Граница между серым и белым веществом размыта. Баллонные клетки имеют большой размер и опалесцирующую стекловидную эозинофильную цитоплазму (при окраске гематоксилином и эозином), в которой отсутствует вещество Ниссля. Часто присутствуют множественные ядра, небольшие ядра могут быть соединены ядерными «мостиками». Баллонные клетки могут встречаться в любом корковом слое (включая I слой) и часто обнаруживаются в нижележащем белом веществе [3].

Рис. 4. Гистологическое строение коры головного мозга при ФКД IIb типа, окраска гематоксилином и эозином, сканирующий микроскоп Aperio AT2: а – общий вид коры головного мозга (шкала – 200 μm), б – дисморфные (черные сплошные стрелки) и баллонные (черные пунктирные стрелки) нейроны коры (шкала – 50 μm)

Fig. 4. Histological structure of neocortex in FCD type IIb, hematoxylin and eosin, slide scanner Aperio AT2: a – the low power view of neocortex (scale – 200 μm), b – dysmorphic (black solid arrows) and balloon (black dotted arrows) neurons (scale – 50 μm)

ФКД IIB типа часто характеризуется гипо- или дисмиелинизацией подкоркового белого вещества. На T1-взвешенном изображении это выглядит как размытая граница между серым и белым веществом, имитирующая увеличение толщины коры. Повышение сигнала от подкоркового белого вещества хорошо видно на T2-взвешенных изображениях и FLAIR. Измененный сигнал от белого вещества часто сужается от вершины извилины или дна борозды к желудочку, формируя «трансмантийный тяж», впервые описанный Барковичем в 1997 г. и встречающийся почти исключительно при ФКД IIB типа. Нечеткость границы между серым и белым веществом при ФКД IIB типа в режимах T1, T2-FLAIR более выражена, чем при ФКД IIA типа. Клинически пациенты с ФКД II типа на момент хирургического лечения имеют более ранний возраст начала эпилепсии, короткую продолжительность заболевания и высокую частоту приступов по сравнению пациентами с ФКД I типа [3].

ФКД III типа характеризуется нарушением корковой ламинации, сочетающейся с основным структурным дефектом, который, как правило, прилежит к участку корковой дисплазии и поражает эту же область мозга. Выделяют 4 варианта ФКД III типа: IIIA тип – сочетание с гиппокампальным склерозом, IIIB тип – с опухолью мозга, IIIC тип – с сосудистой мальформацией, IIID тип – с другими приобретенными в первые годы жизни ребенка структурными дефектами [3].

Для ФКД типа IIIA гистологически характерно наличие гиппокампального склероза в сочетании с фокальной дисплазией височной доли, которая проявляется кортикальной дисламинацией и наличием гипертрофических нейронов вне V слоя коры. Следующие гистологические паттерны могут быть установлены: 1) гиппокампальный склероз + дисламинация коры (отсутствие II и IV слоев) + гипертрофические нейроны вне V слоя коры; 2) гиппокампальный склероз + склероз височной доли; 3) гиппокампальный склероз + склероз височной доли + гетеротопные нейроны в подкорковом белом веществе; 4) гиппокампальный склероз + склероз височной доли + небольшие «лентиформные» гетеротопии в подкорковом белом веществе; 5) гиппокампальный склероз + небольшие «лентиформные» гетеротопии в подкорковом белом веществе [3].

Следующие гистологические паттерны не характерны для ФКД типа IIIA: 1) истинный мезиальный височный склероз с потерей нейронов в гиппокампе, амигдале, энторинальной коре; 2) гиппокампальный склероз в сочетании с гетеротопными нейронами в глубине белого вещества височной доли, но без нарушения корковой архитектоники; 3) гиппокампальный склероз + другая структурная патология височной доли (опухоль, ФКД IIA/B типы, сосудистая мальформация и др.) – в этой ситуации речь идет о «двойной патологии» [3].

Для ФКД IIIB типа гистологически характерно изменение архитектуры коры (корковая дисламинация, гипоплазия без шестислойной структуры) и/или цитоархитектуры (гипертрофические нейроны) неокортекса, которые возникают рядом с опухолями (ганглиоглиома, дисэмбриопластические нейроэпителиальные опухоли (DNET) или другие связанные с эпилепсией новообразования). Важно исключить инфильтрацию опухоли на участках корковых аномалий до установления диагноза ФКД. Этиологию и патогенез ФКД типа IIIB еще предстоит определить, но, вероятно, это приобретенный процесс. Следовательно, его не следует трактовать как «двойную патологию» [3].

Аналогичные изменения в коре, обнаруженные рядом с сосудистыми мальформациями (кавернома, артериовенозные мальформации, лептоменингеальные пороки развития сосудов, телеангиэктазии, менингоангиоматоз) рассматриваются как ФКД IIIC типа [3].

При ФКД IIID типа изменения архитектуры коры располагаются рядом с посттравматическими, постгипоксическими и постгеморрагическими поражениями мозга в перинатальном периоде, а также с поствоспалительными (энцефалит Расмуссена, лимбический энцефалит и др.) и постинфекционными (энцефалит, менингит) кистозно-атрофическими изменениями [3].

В 2018 г. американский морфолог I.M. Najm и соавт. подытожили более чем 740 печатных работ в Pubmed, выполненных на основе классификации ФКД 2011 г. за последующие 7 лет с момента ее публикации [7]. Результаты этого анализа были представлены в работе «Международная консенсусная классификация ФКД – критическое обновление 2018» [7]. По выводам, сделанным авторами, существование ФКД типа IA было подтверждено во многих независимых исследованиях. Установлено, что аналогичную микростолбчатую структуру, характерную для ФКД типа IA, имеет кора плода в первой половине гестационного периода и представлена одинаково во всех областях мозга. Примерно на 22-й неделе беременности начинает проявляться гистологическая дифференциация отличительных типов и размеров нейронов, и горизонтальное или тангенциальное расслоение постепенно накладывается на радиальный микростолбчатый узор, формируя зрелую кору. Микростолбчатая структура персистирует в нормальном зрелом мозге детей и взрослых лишь в местах изгиба извилин, особенно у основания борозды, а также в зрительной и соматосенсорной коре. На сегодняшний день непонятно, какое количество микроколонок у основания борозды рассматривается как вариант нормы и в каком случае речь идет о ФКД IA типа. Большинство морфологов полагают, что наличие микростолбчатой структуры в боковых стенках извилины, прилегающих к вершине борозды, однозначно указывает на ФКД. Таким образом, одной из теорий возникновения ФКД типа IA является фокальная задержка созревания корковой реорганизации в середине беременности [7].

Вариант ФКД типа IB, по мнению авторов, гораздо более противоречив и принят не всеми исследователями. Есть много приобретенных поражений, которые могут вызывать избирательное поражение нейронов в отдельных слоях коры, вплоть до ламинарного некроза. Примером может служить перинатальное гипоксическое/ишемическое повреждение или длительная пренатальная ишемия. Кроме того, иногда появление потери нейронов внутри определенной пластинки при иммуногистохимическом окрашивании с маркером NeuN не является истинной потерей нейронов, а скорее это потеря экспрессии NeuN этими нейронами, которые могут быть даже гистологически не измененными. Таким образом, на сегодняшний день недостаточно данных, подтверждающих самостоятельность ФКД IB типа [7].

ФКД IC типа является еще более спорным, чем ФКД IB типа. Даже если ФКД IB типа действительно существует, то микростолбчатая организация присутствует в той или иной степени при всех ФКД. Поэтому одни морфологи описывают ФКД IC типа, в то время как другие – крайне редко [7].

Получены дополнительные данные, демонстрирующие, что ФКД IIB типа и гемимегалэнцефалия микроскопически практически не различимы. В обоих случаях обнаруживаются гигантские нейроны, баллонные клетки, имеются корковая дисламинация и аномальные глиальные клетки, перемешанные с гистологически нормальными нейронами и глией [7, 12–14]. При обоих нарушениях имеется активация пути mTOR и проявляется экспрессия фосфорилированного таубелка. Принципиальное различие между ФКД IIB типа и гемимегалэнцефалией – это объем поражения мозга, которой зависит от времени возникновения соматической мутации. При появлении мозаицизма на ранних этапах митотического цикла возникает больший объем поражения мозга [7, 14].

Дискутабельным является вопрос о том, действительно ли подтипы ФКД IIA и IIB представляют разные варианты патологического процесса. Несмотря на то что отличительной гистологической чертой ФКД IIB типа является наличие баллонных клеток, клинико-генетическая характеристика в обоих случаях является идентичной [7].

По мнению I.M. Najm и соавт., ФКД IIIA типа также требует дополнительного анализа. Согласно классификации ILAE 2011, для ФКД типа IIIA характерно наличие гиппокампального склероза в сочетании с фокальной дисплазией височной доли. Однако ФКД I и II типа являются врожденными дефектами, а гиппокампальный склероз – приобретенной патологией, и, как правило, спустя годы. Кроме того, в норме существует большая изменчивость в нейроанатомии височной доли по сравнению с другими отделами мозга. Так, в нормальном мозге основание гиппокампа может не иметь ламинарное строение, а в парагиппокампальной извилине 4-й слой неокортекса часто развит слабо или почти отсутствует [7].

Существование ФКД IIIB типа также является спорным, если речь идет о постнатально приобретенной опухоли (астроцитоме, эпендимоме) и вполне вероятным при наличии рядом расположенной врожденной опухоли (ганглиоглиоме, дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль) [7].

В отношении ФКД IIIC типа имеется мало противоречий, так как большая часть сосудистых пороков развития может приводить к хронической ишемии в соседних отделах коры головного мозга и, следовательно, к задержке созревания с формированием микростолбчатой гистоархитектоники [7].

Рассуждая о существовании ФКД IIID типа, I.M. Najm и соавт. приходят к выводу, что это большая «корзина для мусора». Если такие врожденные структурные дефекты, как порэнцефалические кисты, возникшие вследствие внутриутробной ишемии или геморагии, действительно могут приводить к нарушению созревания коры с формированием микростолбчатой структуры, то объяснить корковую дисплазию приобретенными поражениями мозга (постинфекционными, посттравматическими) не представляется возможным [7].

Таким образом, подводя итог, авторы указывают, что к 2018 г. получены новые молекулярно-генетические характеристики ФКД II типа, включая множественные мутации в генах mTOR-пути, уточнен клинико-диагностический фенотип и исход хирургического лечения для ФКД

II типа (особенно IIB). Вместе с тем по-прежнему отсутствуют исчерпывающие описания клинических фенотипов, данных нейровизуализации и специфические молекулярно-генетические биомаркеры для ФКД I типа. Публикации, посвященные ФКД III типа, являются редкими. Несмотря на то что височная эпилепсия у взрослых является наиболее частой причиной фокальной эпилепсии, по-прежнему не установлены нейрофизиологические, нейровизуализационные, гистопатологические и генетические биомаркеры ФКД IIIA типа [7].

Еще одним недостатком классификации ILAE 2011 г. некоторые авторы видят отсутствие определения термину «малые мальформации коркового развития», которые были выделены в отдельную группу в классификации 2004 г. Palmini et al. [7, 15].

Последние годы активно ведутся исследования в отношении генетических биомаркеров ФКД [16–19]. В 2019 г. было опубликовано одноцентровое исследование, выполненное во Франции, целью которого являлось изучение генетических основ ФКД. С помощью таргетного секвенирования генов ($\geq 2000\times$ глубина прочтения) были проанализированы образцы крови и ткани мозга от 80 оперированных пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией и имеющих ФКД I и II типа, гемимегалэнцефалию и малые мальформации коркового развития. 29% пациентов с ФКД I типа / малыми мальформациями коркового развития имели соматические мутации в гене SLC35A2. При ФКД II типа / гемимегалэнцефалии в 63% случаев были выявлены соматические (в некоторых случаях генеративные) мутации в генах mTOR-пути (AKT3, PIK3CA, RHEB, DEPDC5, TSC1, TSC2). Результаты данного исследования продемонстрировали, что ФКД I типа / малые мальформации коркового развития и ФКД II типа / гемимегалэнцефалия имеют различную генетическую основу [16].

Таким образом, в настоящее время ряд морфологов считают, что классификация ILAE 2011 г. не является идеальной и должна быть обновлена. Ожидается, что следующая система классификации ФКД может быть похожа на текущую классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения, в основу которой легли не только гистологическое строение того или иного новообразования, но и его наиболее важная молекулярно-генетическая характеристика [7, 15, 16].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blumcke, Ingmar; Spreafico, Roberto; Haaker, Gerrit et al. (2017) Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no 17, pp. 1648–1656.
2. Kulikova S.I., Likhachev S.A., Kozyreva I.V., Belaya S.A., Ivanov S.A., Zaitsev I.I., Savchenko M.A., Popko R.P., Talabaev M.V., Antonenko A.I., Naumenko D.V., Svinkovskaya T.V., Ovsyankina G.I. (2020) Etiologiya farmakoresistentnoj epilepsii u detej: odnocentrovoe retrospektivnoe kogortnoe issledovanie [Etiology of drug-resistant epilepsy in children: a single-center retrospective cohort study]. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe*, vol. 10, no 1, pp. 19–29.
3. Ingmar Blümcke; Maria Thom; Eleonora Aronica et al. (2011). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE. *Diagnostic Methods Commission*. vol. 52, no 1, pp. 158–174. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x

4. Blümcke I. (2013) Developmental neurobiology, neuroanatomy and neuropathology of epilepsy. Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures. Lhato. Oxford University Press, pp. 39–50.
5. Kusnecov S.L. (2016) *Nervnaja sistema: golovnoj mosg* [Nervous system: brain]. Gystologia, cytologia I embryologia [Histology, cytology and embryology]. Moscow, pp. 257–260.
6. Crome L. (1957) Infantile cerebral gliosis with giant nerve cells. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 20, pp. 117–24.
7. Najm, Imad; Sarnat, Harvey B.; Blümcke, Ingmar (2018). The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia – a critical update 2018. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, vol. 44, no 1, pp. 18–31. doi: 10.1111/nan.12462
8. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. (1971) Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. vol. 34, no 4, pp. 369–387.
9. Mischel, Paul S.; Nguyen, Loan P.; Vinters, Harry V. (1995). Cerebral Cortical Dysplasia Associated with Pediatric Epilepsy. Review of Neuropathologic Features and Proposal for a Grading System. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, vol. 54, no 2, pp. 137–153. doi: 10.1097/00005072-199503000-00001
10. Palmi A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Luders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV. (2004) Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, vol. 62, pp. 2–8.
11. Chamberlain WA, Cohen ML, Gyure KA, Kleinschmidt-Demasters BK, Perry A, Powell SZ, Qian J, Staughtis SM, Prayson RA. (2009) Interobserver and intraobserver reproducibility in focal cortical dysplasia (malformations of cortical development). *Epilepsia*, vol. 50, pp. 2593–2598.
12. Sarnat H, Flores-Sarnat L, Crino P, Hader W, Bello-Espinosa L. (2012) Hemimegalencephaly: foetal tauopathy with mTOR hyperactivation and neuronal lipidosi. *Folia Neuropathol.*, vol. 50, no 4, pp. 330–345.
13. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. (2013) Neuropathology of pediatric epilepsy. *Handb Clin Neurol.*, vol. 111, pp. 399–416.
14. Harvey B. Sarnat, Ingmar Blümcke (2015) *Malformations of cortical development Surgical Neuropathology of Focal Epilepsies*. Textbook and Atlas. Montrouge: John Libbey Eurotext; pp. 18–54.
15. Se Hoon Kim, Junjeong Choi J. (2019) Pathological Classification of Focal Cortical Dysplasia (FCD): Personal Comments for Well Understanding FCD Classification. *Korean Neurosurg Soc.*, vol. 62, no 3, pp. 288–295. doi: 10.3340/jkns.2019.0025.
16. Baldassari, Sara; Ribierre, Théo; Marsan, Elise et al. (2019). Dissecting the genetic basis of focal cortical dysplasia: a large cohort study. *Acta Neuropathologica*, vol. 138, pp. 885–900. doi:10.1007/s00401-019-02061-5
17. Iffland, Philip H.; Crino, Peter B. (2017) Focal Cortical Dysplasia: Gene Mutations, Cell Signaling, and Therapeutic Implications. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 12, no 1, pp. 547–571. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100138
18. Juric-Sekhar, Gordana; Hevner, Robert F. (2019). Malformations of Cerebral Cortex Development: Molecules and Mechanisms. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 14, no 1, pp. 293–318. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012927
19. Siedlecka M, Grajkowska W, Galus R, Dembowska-Bagińska B, Jóźwiak J. (2016). Focal cortical dysplasia: Molecular disturbances and clinicopathological classification (Review). *J Mol Med.*, vol. 38, no 5, pp. 1327–1337.

Подана/Submitted: 29.06.2021

Принята/Accepted: 23.09.2021

Контакты/Contacts: sviatlana.kulikova@gmail.com