



Куликова С.Л.✉, Лихачев С.А., Талабаев М.В., Змачинская О.Л.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Эпилепсия, ассоциированная с перивентрикулярной гетеротопией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Куликова С.Л. – концепция, дизайн исследования, набор и анализ данных пациентов, обзор литературы; Лихачев С.А. – концепция, дизайн исследования; Талабаев М.В. – нейрохирургическое лечение пациентов с ПВГ, включенных в исследование; Змачинская О.Л. – корректировка статьи, обзор литературы.

Подана: 13.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: sviatlana.kulikova@gmail.com

Резюме

Введение. Перивентрикулярная гетеротопия (ПВГ) состоит из круглых узелковых масс нормальных нейронов и глиальных клеток без ламинарной организации, расположенных близко к перивентрикулярному зародышевому матриксу. Основным клиническим проявлением ПВГ является фармакорезистентная эпилепсия.

Цель. Изучение течения эпилепсии у пациентов детского возраста с ПВГ.

Материалы и методы. Проанализированы данные о 24 пациентах с ГТ, проходивших лечение в неврологическом отделении для детей в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск) с 2014 по 2021 г. Средний возраст пациентов составил 14 [8; 15,25] лет.

Результаты. ПВГ была выявлена у 12 (50%) человек: 3 (25%) – женского пола, 9 (75%) – мужского пола. В 2 (16,7%) случаях ПВГ была двусторонней, в 10 (83,3%) – унилатеральной. Сопутствующая церебральная патология была выявлена в 4 (33,3%) случаях: асимметричная вентрикуломегалия (2), фокальная кортикальная дисплазия (2), полимикрогирия (1), аномалия Денди – Уокера (1), гипогенезия задних отделов МТ (1). Эпилепсию имели 9 (75%) человек. Средний возраст дебюта эпилепсии – 3 [3,0; 6,0] года. Фармакорезистентное течение было у 4 (44,4%) человек, трое из них были пациентами с сопутствующими церебральными аномалиями. Интеллектуальные нарушения присутствовали у 4 (33,3%) человек, нарушение речевого развития – у 3 (25,0%), расстройство аутистического спектра – у 2 (16,7%), двигательные нарушения – у 1 (8,3%). У 6 (50,0%) пациентов были внецеребральные проявления: патология органа зрения (4), эндокринные нарушения (2), челюстно-лицевые и скелетные аномалии (2). Пациенты с ПВГ, имеющие сопутствующую церебральную патологию, демонстрировали более тяжелое течение эпилепсии и более выраженные когнитивные и поведенческие расстройства. Для лечения эпилепсии 2 (22,2%) пациентам был имплантирован стимулятор блуждающего нерва с низкой эффективностью в катамнезе свыше 2 лет.

Заключение. Основным клиническим проявлением ПВГ у детей является эпилепсия, которая встречается у 75% пациентов. Сопутствующие церебральные мальформации,



помимо ПВГ, повышают вероятность фармакорезистентного течения эпилептических приступов и когнитивных нарушений. Хирургическое лечение эпилепсии, обусловленной ПВГ, является сложной задачей. Альтернативный метод терапии – стимуляция блуждающего нерва – не показал эффективности в наблюдаемых нами случаях.

Ключевые слова: перивентрикулярная гетеротопия, узловатая гетеротопия, нодулярная гетеротопия, гетеротопия серого вещества, эпилепсия, стимуляция блуждающего нерва

Kulikova S.✉, Likhachev S., Talabaev M., Zmachynskaya O.

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

Epilepsy Associated with Periventricular Heterotopia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kulikova S. – concept, study design, patient data collection and analysis, literature review; Likhachev S. – concept, study design; Talabaev M. – neurosurgical treatment of patients with PVH, included in the study; Zmachynskaya O. – article correction, literature review.

Submitted: 13.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: sviatlana.kulikova@gmail.com

Abstract

Introduction. Periventricular heterotopia (PVH) consists of round nodular masses of normal neurons and glial cells without laminar organization located close to the periventricular germinal matrix. The main clinical manifestation of PVH is drug resistant epilepsy.

Purpose. To study the course of epilepsy in pediatric patients with PVH.

Materials and methods. Data of 24 patients with HT treated in the pediatric neurology department at the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk) from 2014 to 2021 years were analyzed. The mean age of the patients was 14 [8; 15.25] years.

Results. PVH was detected in 12 (50%) people, 3 (25%) females and 9 (75%) males. PVH was bilateral in 2 (16.7%) cases, unilateral in 10 (83.3%) cases. Concomitant cerebral pathology was detected in 4 (33.3%) cases: asymmetric ventriculomegaly (2), focal cortical dysplasia (2), polymicrogyria (1), Dandy – Walker anomaly (1), hypogenesis of the posterior parts of the corpus callosum (1). Epilepsy had 9 (75%) people. The mean age of the onset of epilepsy was 3 [3.0; 6.0] years. A drug-resistant course was observed in 4 (44.4%) patients, three of whom were patients with concomitant cerebral anomalies. Intellectual impairments were present in 4 (33.3%) people, speech development disorders – in 3 (25.0%), autism spectrum disorder – in 2 (16.7%), movement disorders – in 1 (8.3%). 6 (50.0%) patients had extracerebral manifestations: pathology of the organ of vision (4), endocrine disorders (2), maxillofacial and skeletal anomalies (2). Patients with PVH and concomitant cerebral pathology demonstrated more severe epilepsy, cognitive and behavioral disorders. Vagus nerve stimulator was implanted in 2 (22.2%) patients for treatment of epilepsy with low efficacy in the follow-up for more than 2 years.

Conclusion. The main clinical manifestation of PVH in children is epilepsy, which occurs in 75% of patients. Associated cerebral malformations, in addition to PVH, increase the likelihood of drug-resistant course of epileptic seizures and cognitive impairments. Surgical treatment of epilepsy due to PVH is a challenging task. An alternative method of therapy – vagus nerve stimulation – did not show effectiveness in the cases we observed.

Keywords: periventricular heterotopia, nodular heterotopia, gray matter heterotopia, epilepsy, vagus nerve stimulation

■ ВВЕДЕНИЕ

Гетеротопии серого вещества представляют собой скопления нормальных нейронов в аномальных местах, возникающие в результате нарушения нейрональной миграции во внутриутробном периоде. Перивентрикулярная гетеротопия (ПВГ) состоит из круглых узелковых масс нормальных нейронов и глиальных клеток без ламинарной организации, расположенных близко к перивентрикулярному зародышевому матриксу (отсюда название – перивентрикулярная, или субэпендимальная, узловая гетеротопия) [1, 2]. Основным клиническим проявлением ПВГ является фармакорезистентная эпилепсия.

На сегодняшний день имеется целый ряд доказательств роли генетических факторов в развитии ПВГ. Данный вид мальформации описан у пациентов с дупликациями 5p15.1 и 5p15.33, делециями 6q27, 4p15, 5q14.3-q15, 1p36.22-pter, при синдроме Вильямса с делецией 7q11.23, синдроме fragile X-хромосомы, у пациентов с мутациями в гене FLNA и ARFGEF2 [3, 4].

Основным методом диагностики ПВГ является МРТ-исследование. Выделяют уни- и билатеральную ПВГ, одиночную или множественную, а также преимущественно переднюю (в области передних рогов боковых желудочков) или заднюю (в области задних рогов) локализацию. Преимущественно переднее билатеральное расположение типично для X-сцепленного типа наследования, обусловленного мутациями в гене FLNA, в то время как пациенты с преимущественно задней локализацией не имеют мутаций в этом гене. ПВГ, локализованные в перитригональном регионе, часто сочетаются с другими церебральными аномалиями – фокальной кортикальной дисплазией, дисгирией, полимикрогирией, аномалиями гиппокампа, кольцецефалией, аномалией мозжечка и покрывки среднего мозга [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение течения эпилепсии у пациентов с ПВГ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные о 24 пациентах с ГТ, проходивших лечение в неврологическом отделении для детей в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск) с 2014 по 2021 г. Средний возраст пациентов составил 14 [8; 15,25] лет. ПВГ была выявлена у 12 (50%) человек – 3 (25%) лиц женского пола и 9 (75%) лиц мужского пола. Средний возраст на момент анализа данных составил 15 лет [8,0; 19,25]. Верификация диагноза осуществлялась на основании



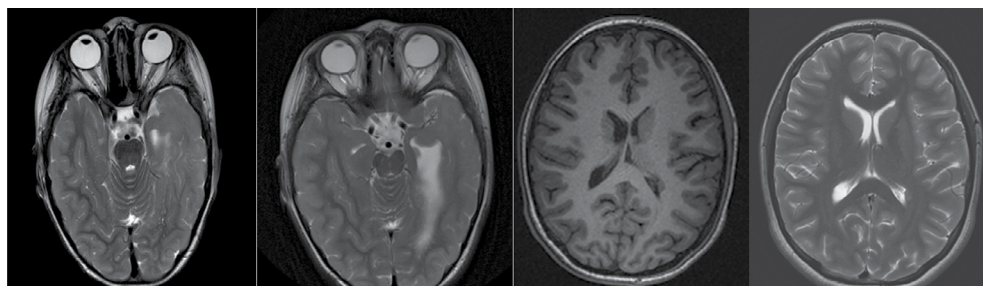
данных МРТ мощностью 1,5–3 Тл. Всем пациентам была выполнена рутинная электроэнцефалография (ЭЭГ), 4 (33,3%) – суточный ЭЭГ-мониторинг. Для статистической обработки данных применяли описательные методы статистики.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным МРТ в 2 (16,7%) случаях ПВГ была двусторонней, в 10 (83,3%) – унилатеральной (6 – левосторонняя, 4 – правосторонняя). В случае двусторонней локализации в одном наблюдении ПВГ была симметричной с преимущественной локализацией в передних отделах боковых желудочков, в другом – асимметричной. При унилатеральной ГТ у 8 человек имелся одиночный перивентрикулярный узел, у 2 – множественные (рис. 1 и 2). Сопутствующая церебральная патология была выявлена в 4 (33,3%) наблюдениях. У пациента с билатеральной ПВГ имелась аномалия Денди – Уокера, асимметричная вентрикуломегалия и гипогенезия задних отделов МТ. При унилатеральной ПВГ сопутствующие мальформации находились на стороне ГТ и были представлены асимметричной вентрикуломегалией (1), фокальной кортикальной дисплазией (ФКД) (2) и полимикрогирией (1).

Эпилепсию имели 9 (75%) человек, что и послужило поводом для проведения МРТ. В 3 других случаях пациенты не имели эпилептических приступов, и нейровизуализация была проведена по причине гемигипоплазии туловища в одном случае, отравления неизвестным веществом – в другом, мигрени – в третьем.

Средний возраст дебюта эпилепсии составил 3 [3,0; 6,0] года. У 8 (88,9%) человек эпилепсия была фокальной, у 1 (11,1%) – с неуточненным дебютом. Имелись следующие виды эпилептических приступов: фокальные – 8 наблюдений (88,9%), тонико-клонические – 7 (77,8%), фебрильно-провоцируемые – 1 (11,1%). Эпилептический статус в анамнезе был у 1 (11,1%) пациента, у которого помимо ПВГ имелась ФКД. У 2 (22,2%) пациентов приступы были ежедневные, у 2 (22,2%) – еженедельные, у 5 (55,5%) – несколько раз в год. Максимальная частота приступов (ежедневные) наблюдалась у пациентов с сопутствующими церебральными аномалиями (ФКД в одном случае и аномалия Денди – Уокера, гипогенезия МТ – в другом). Интериктальная эпилептиформная активность присутствовала у 7 (77,7%) человек: в 3 (33,3%)



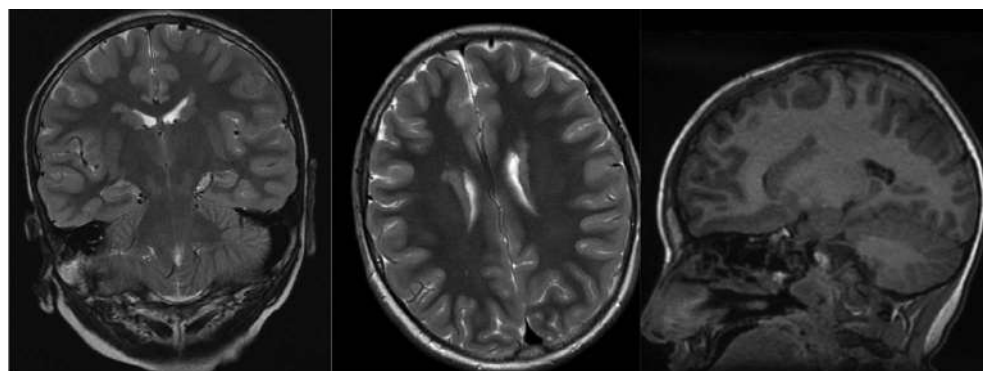
A – Axial, T2-WI

B – Axial, T2-WI

C – Ax FSPGR BRAVO

D – Axial, T2-WI

Рис. 1. Перивентрикулярная гетеротопия. А, В – левосторонние ПВГ + ФКД височной доли + вентрикуломегалия; С, D – унилатеральная ПВГ в заднем роге левого БЖ в виде одиночного узла
Fig. 1. Periventricular heterotopia. A, B – left-sided PVH + FCD of the temporal lobe + ventriculomegaly; C, D – unilateral PVH in the posterior horn of the left lateral ventricle in the form of a single node



A – Coronal, T2-WI

B – Axial, T2-WI

C – Sagittal, MPR

Рис. 2. Двусторонняя симметричная перивентрикулярная гетеротопия. Снимки А, В, С принадлежат одному пациенту

Fig. 2. Bilateral symmetrical periventricular heterotopia. Pictures A, B, C belong to the same patient

случаях региональная, в 2 (22,2%) – региональная с вторичной билатеральной синхронизацией, в 2 (22,2%) – диффузная. Региональная активность у всех пациентов регистрировалась на стороне ПВГ. Диффузная эпилептиформная активность зарегистрирована у пациентов с двусторонней симметричной ПВГ в одном случае и унилатеральной ПВГ – в другом. В обоих случаях были доступны данные только рутинной ЭЭГ, отсутствовали данные более длительного мониторинга.

Фармакорезистентное течение было у 4 (44,4%) человек, трое из них были пациентами с сопутствующими церебральными аномалиями. Препараты вальпроевой кислоты применялись в 7 случаях (77,7%): в 1 случае был достигнут полный контроль над приступами, в 3 – частичный, в 3 случаях эффекта не отмечено. Карбамазепин был назначен также 7 (77,7%) пациентам: в 1 случае отмечен полный контроль над приступами, в 2 – частичный, в 3 – эффекта не отмечено, в 1 наблюдении приступы стали чаще, появилась агрессия. Ламотриджин принимали только 3 (33,3%) пациента: в 2 случаях с частичной эффективностью, в 1 – без эффекта. Топиромат использовали в 4 (44,4%) наблюдениях: в 1 случае отмечалось частичное уменьшение приступов, в 1 – эффекта не было, в 2 – ухудшение. Леветирацетам принимали 6 (66,6%) пациентов: в 1 случае – полный контроль, в 3 случаях было частичное снижение частоты приступов, у 1 пациента – без эффекта, у 1 – аггравация.

Интеллектуальные нарушения присутствовали у 4 (33,3%) человек: легкие – у 1 (8,3%), умеренные – у 2 (16,7%), выраженные – у 1 (8,3%). В 8 (66,7%) наблюдениях интеллект был сохранен. У 3 пациентов с нарушением интеллекта помимо ПВГ имелись сопутствующие церебральные мальформации. Наиболее выраженные нарушения интеллекта присутствовали у пациента с ПВГ в сочетании ФКД левой височной области с фармакорезистентной эпилепсией. В целом, все пациенты с когнитивным снижением имели эпилепсию, 3 из них – фармакорезистентную.

Расстройство речи было выявлено у 3 (25,0%) человек: по 1 случаю легких, умеренных и выраженных нарушений. Расстройство аутистического спектра было у 2 (16,7%) детей, в обоих случаях с сопутствующими церебральными аномалиями.



Характеристика пациентов с ПВГ в зависимости от сопутствующих церебральных мальформаций
Characteristics of patients with PVH depending on concomitant cerebral malformations

Признак	ПВГ без сопутствующих церебральных мальформаций	ПВГ с сопутствующими церебральными мальформациями
Число пациентов	8	4
Возраст	от 7 лет до 21 года	от 7 до 22 лет
Наличие эпилепсии	5 (62,5%)	4 (100%)
Эпилептический статус	0 (0,0%)	1 (25,0%)
Фармакорезистентная эпилепсия	1 (20,0%)	3 (75,0%)
Интеллектуальные нарушения	1 (12,5%)	3 (75,0%)
Нарушение речи	1 (12,5%)	2 (50,0%)
Расстройство аутистического спектра	0 (0,0%)	2 (50,0%)
Двигательные нарушения	0 (0,0%)	1 (25,0%)

Двигательные нарушения присутствовали только в 1 (8,3%) случае и были выражены в легкой степени.

Помимо неврологических проявлений у 6 (50,0%) пациентов были внецеребральные нарушения: у 4 – патология органа зрения (врожденная катаракта; врожденная миопия, хориоретинальная; частичная атрофия зрительных нервов; врожденный нистагм), у 2 – эндокринные нарушения (низкорослость, гиперпролактинемия, гипотиреоз), у 2 – челюстно-лицевые и скелетные аномалии (гемигипоплазия туловища, прогнатия).

В целом, пациенты с ПВГ, имеющие сопутствующую церебральную патологию, демонстрировали более тяжелое течение эпилепсии и более выраженные когнитивные и поведенческие расстройства (см. таблицу).

Хирургическое лечение эпилепсии было выполнено только у 1 (11,1%) пациента – резекция височной доли по поводу сопутствующей мальформации коркового развития (ФКД) без резекции ПВГ. Эффективность лечения оценена как Engel II с периодом катамнеза более 1 года. У второго пациента, имеющего ПВГ и ФКД, хирургическое лечение не выполнялось ввиду отсутствия фармакорезистентности.

Стимулятор блуждающего нерва для лечения эпилепсии был имплантирован 2 (22,2%) пациентам. В одном случае у пациента имелась СЭ-ГТ в сочетании с полимикрогией, в другом – СЭ-ГТ в сочетании с аномалией Денди – Уокера и гипогенезией задних отделов мозолистого тела. Возраст дебюта эпилепсии был 6 лет и 3 года соответственно. Оба имели фармакорезистентную эпилепсию. Когнитивные нарушения были умеренные в первом случае и легкие во втором. По данным ЭЭГ во всех случаях имелась региональная эпилептиформная активность с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. Были установлены следующие параметры стимуляции: сила тока – 2,0–2,25 мА, частота сигнала – 30 Гц, длина пульсовой волны – 500 мкс, время включения – 30 сек., время выключения – 1,8–3,0 мин. Период наблюдения после имплантации составил 2 года и 6 лет соответственно. В обоих случаях отмечена низкая эффективность VNS-терапии – урежение приступов не более чем на 25%.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди ПВГ наиболее часто встречается вариант двустороннего преимущественно переднего перивентрикулярного скопления серого вещества вдоль стенок обоих боковых желудочков. Этот тип гетеротопии описан преимущественно у женщин и является результатом гетерозиготных мутаций потери функции в гене FLNA, расположенном на X-хромосоме [6]. Гемизиготные носители мужского пола, как правило, погибают внутриутробно или при рождении вследствие массивного кровотечения, однако редкие случаи взрослых носителей мужского пола в литературе были описаны [6, 7]. У живых мужчин с доказанными мутациями в гене FLNA функция филамина А, вероятно, частично сохранена либо за счет мутаций с гипоморфными аллелями, либо за счет мозаицизма. Фенотип у женщин с гетерозиготной мутацией потери функции FLNA очень вариабелен. Трудно поддающиеся лечению эпилептические припадки являются основным клиническим признаком примерно у 90% пациентов и могут начаться даже во взрослом возрасте [6]. Дополнительные неврологические признаки довольно дискретны и могут включать нарушения чтения, скорости обработки информации и исполнительных функций, обнаруживаемые только при тонком нейрокognитивном тестировании примерно в 80% случаев [6]. МРТ головного мозга при FLNA-ассоциированной ПВГ, помимо гетеротопии, часто выявляет увеличенное околomозжечковое ликворное пространство при нормальной анатомии мозжечка и 4-го желудочка – «mega cisterna magna». Менее частые экстрацеребральные проявления, связанные с FLNA, включают персистирующий артериальный проток у новорожденных, хронический запор, фенотип Элерса – Данлоса, порок сердечного клапана, а также хроническую обструктивную болезнь легких и скелетные ото-пала-то-нёбные аномалии [6].

Max Lange et al. описали 47 пациентов (45 лиц женского пола и 2 – мужского) с FLNA-ассоциированной ПВГ. Для 34 из них были доступны клинические данные. Средний возраст пациентов составил 28,5 года (от 1 до 54). Эпилептические приступы на момент сбора данных присутствовали у 24 из них. Неврологический статус был нормальный у 33 человек, у 1 – мышечная гипотония. Когнитивный статус был известен у 24 человек – 22 из них посещали обычную школу. У всех пациентов имелась двухсторонняя узловатая ПВГ. «Mega cisterna magna» наблюдалась у 18 из 20 пациентов с доступной сагиттальной МРТ. Гипоплазия мозолистого тела была выявлена у 8 человек. В 1 случае имелась фокальная кортикальная дисплазия затылочной области. У обоих пациентов мужского пола присутствовал мозаицизм, дебют эпилепсии приходился на подростковый возраст, интеллект был сохранен [6].

G. Battaglia et al. (2006) проанализировано 54 пациента (35 лиц женского пола и 19 – мужского) с ПВГ. Авторы намеренно исключили пациентов, имеющих другие мальформации коркового развития (шизэнцефалию, полимикрогирию). Основной фокус был направлен на изучение клинических проявлений с учетом локализации гетеротопических узлов. В группу билатеральной симметричной ПВГ были включены 9 человек (8 – женского и 1 – мужского пола). У всех был нормальный неврологический статус и когнитивные функции. Эпилепсия присутствовала у 7 из них, средний возраст дебюта – $19,9 \pm 4,9$ года. Тонико-клонические судороги, хорошо поддающиеся лечению, присутствовали в 5 наблюдениях. Фокальные эпилептические приступы были у всех пациентов, причем у 5 из них семиологически они соответствовали



мультирегиональному началу. Фокальные приступы, в отличие от тонико-клонических, имели резистентное течение в 5 случаях. «Mega cisterna magna» была выявлена у 7 человек, ассоциированная с гипоплазией мозжечка – в 2 случаях, с асимметрией гиппокампов – в 3. Фокальное истончение мозолистого тела присутствовало в 2 наблюдениях [1].

В нашей же когорте был только 1 (8,3%) пациент с двусторонней преимущественно передней ПВГ (рис. 2). Такой невысокий удельный вес данного вида гетеротопии, в отличие от ранее описанных когортных исследований, вероятно, обусловлен возрастом изучаемой нами выборки. В предыдущих исследованиях было показано, что дебют эпилепсии при этом варианте ПВГ приходится на постпубертатный период, а сохранный интеллект и отсутствие других неврологических проявлений в подавляющем большинстве случаев не требуют проведения нейровизуализации в детском возрасте.

Единственный наблюдаемый нами пациент с билатеральной преимущественно передней ПВГ был мужского пола, у него отсутствовали другие церебральные мальформации. Дебют эпилепсии отмечался в возрасте 5 лет. Пациент имел редкие (несколько раз в году) билатеральные тонико-клонические приступы, в дебюте которых наблюдались асимметричные тонические приступы с преимущественным вовлечением верхних конечностей. Эпилепсия не была фармакорезистентной, приступы были купированы приемом леветирацетама. Помимо эпилепсии у ребенка присутствовали микроцефалия, когнитивные нарушения средней степени тяжести и легкая задержка развития двигательных навыков (самостоятельная ходьба с 20 месяцев). Экстрацеребральная патология была представлена хориоретинальной врожденной миопией и иммунной тромбоцитопенией. Наследственный анамнез был не отягощен. Пациенту не выполнялось генетическое обследование, однако на основании клинико-радиологических данных можно предполагать отсутствие связи с мутацией в гене FLNA. Наиболее вероятным представляется наличие значительно более редкой гомозиготной мутации в гене ARFGEF2 (OMIM 608097), где фенотип представлен двусторонней симметричной ПВГ, задержкой моторного развития, ранним дебютом эпилепсии и постнатальной микроцефалией [8].

Унилатеральную ПВГ в исследовании G. Battaglia и соавт. (2006) имели 14 человек (12 лиц женского пола и 2 – мужского) из 54. У 4 отмечался аномальный неокортекс над зоной гетеротопии. Ипсилатеральная гипоплазия гиппокампа была выявлена у 8 пациентов, истончение клюва мозолистого тела – у 1. Нормальный интеллект и неврологический статус были во всех случаях, за исключением 3 пациентов с унилатеральной глухотой. Фокальная эпилепсия была у 11 человек (возраст дебюта – $19,3 \pm 10,4$ года), фармакорезистентное течение – у 9 [1].

По нашим данным, унилатеральная ПВГ была ведущим вариантом ГТ. Сопутствующие церебральные мальформации в виде ФКД и полимикрогирии присутствовали в 3 наблюдениях и также располагались ипсилатерально. Все пациенты этой группы, за исключением тех, у кого имелись другие церебральные аномалии, имели нормальный интеллект.

Несмотря на то что ПВГ легко верифицируется на МРТ, вклад ПВГ в возникновение судорог и эпилептической активности остается предметом дискуссий на протяжении более двух десятилетий [5]. У некоторых пациентов ПВГ являются

основной эпилептогенной зоной, и в этом случае достаточно удалить или разрушить только гетеротопические узелки, чтобы добиться уменьшения или прекращения приступов [5, 9]. У других пациентов аберрантные связи, образованные между ПВГ и корковыми структурами, по-видимому, имеют решающее значение в эпилептогенезе, включая усиление и синхронизацию эпилептической активности, что может потребовать идентификации и удаления задействованных областей коры головного мозга [5].

По данным скальповой ЭЭГ интериктальная эпилептиформная активность, как правило, локализуется над зоной гетеротопии. Однако у некоторых пациентов она регистрируется и в других регионах, и даже на противоположном полушарии. Описаны случаи генерализованной спайк-волновой активности и даже нормальной ЭЭГ. Иктальная же ЭЭГ показывает региональное начало над той долей или гемисферой, где ПВГ локализуется. Дебют может быть как уни-, так и билатеральный в случае билатеральной ПВГ. Тем не менее регистрируемая эпилептиформная активность не дает ответов на целый ряд вопросов: 1) какая из структур генерирует активность – ПВГ или кора, расположенная над ней; 2) в случае множественных узлов какой из них является наиболее эпилептогенным; 3) какая часть коры и в какой степени генерирует эпилептиформную активность; 4) насколько сложна существующая эпилептогенная сеть [5, 9–12]?

Наиболее информативным методом в изучении процессов эпилептогенеза при ПВГ является стерео-ЭЭГ, поскольку позволяет одновременно исследовать глубоко расположенные гетеротопические узелки, а также ассоциированную или альтернативную потенциальную эпилептогенную зону в неокортексе или мезиальных височных структурах [5]. Чаще всего при стерео-ЭЭГ регистрируется одномоментное начало эпилептических припадков в узлах и функционально связанной с ними коре. Реже наблюдается ситуация, когда зона инициации приступов находится только в узлах ПВГ, еще реже – только в коре [5, 13, 14].

Имеются публикации, описывающие малую когорту пациентов с ПВГ, у которых была выполнена только височная лобэктомия на основании клиники и скальповой ЭЭГ, типичных для височного региона. Ни у кого из 10 прооперированных не было достигнуто прекращения приступов [5, 15]. После того как височная лобэктомия была дополнена удалением (полным или частичным) гетеротопических узлов, эффективность хирургического лечения значительно возросла – от 67 до 100% пациентов стали свободны от приступов [5, 15, 16].

В нашей когорте височная лобэктомия была выполнена только одному пациенту, имеющему помимо ПВГ фокальную кортикальную дисплазию. Эффективность хирургического лечения, оцененная как Engel II, свидетельствует о том, что ФКД также вносила существенный вклад в эпилептогенез.

Сложность хирургического удаления гетеротопических узлов состоит в том, что они имеют глубокое расположение и нередко их резекция невозможна ввиду высокого риска послеоперационного неврологического дефицита. Оперируют, как правило, одиночные односторонние узлы, доступ к которым не лежит через речевую кору. Поэтому одним из эффективных и безопасных методов лечения эпилепсии при ПВГ на сегодняшний день признана стереотаксическая абляция перивентрикулярных эпилептогенных узлов, которая выполняется непосредственно



во время стерео-ЭЭГ с установлением зоны инициации приступов. Khoo Hui Ming и соавт. обобщили данные о 33 пациентах, описанных в литературе с 2000 по 2020 г., которым была выполнена радиочастотная термокоагуляция. 19 человек имели унилатеральную локализацию, и в 7 случаях были одиночные узлы. В 16 наблюдениях зона инициации эпилептических приступов была как в перивентрикулярных узлах, так и в коре, в 6 – только в перивентрикулярных узлах, в 1 – только в коре головного мозга. Помимо радиочастотной термокоагуляции, в 5 случаях дополнительно выполнялась резекция коры. У 13 пациентов термокоагуляция была выполнена только в отношении ПВГ, у 11 – в отношении ПВГ и заинтересованной коры. Из 33 человек 23 (70%) ответили на лечение уменьшением приступов на 50% и более, в 16 (48%) наблюдениях приступы прекратились полностью с периодом наблюдения 24 мес. (диапазон 6–103 мес.) [5].

Еще одним методом лечения фармакорезистентной эпилепсии является стимуляция блуждающего нерва. Данный метод применяется как паллиативный. По данным наиболее крупного европейского исследования, его эффективность (снижение частоты приступов на 50% и более) у детей оценена как 43,8% [17]. В нашем исследовании применение стимуляции блуждающего нерва у двух пациентов не показало эффективности ни у одного из них.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным клиническим проявлением ПВГ является эпилепсия, которая встречается у 75% пациентов. Сопутствующие церебральные мальформации, помимо ПВГ, повышают вероятность фармакорезистентного течения эпилептических приступов и когнитивных нарушений. Хирургическое лечение эпилепсии, обусловленной перивентрикулярной гетеротопией, является сложной задачей. Альтернативный метод терапии – стимуляция блуждающего нерва – не показал эффективности в наблюдаемых нами случаях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Battaglia G., Chiapparini L., Franceschetti S., Freri E., Tassi L., Bassanini S., Villani F., Spreafico R., D'Incerti L., Granata T. Periventricular Nodular Heterotopia: Classification, Epileptic History, and Genesis of Epileptic Discharges. *Epilepsy*. 2006;47(1):86–97. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00374.x
2. Barkovich A.J., Kjos B.O. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology*. 1992;182(2). doi: 10.1148/radiology.182.2.1732969
3. Oegema R., Barkovich A.J., Mancini G.M.S., Guerrini R., Dobyns W.B. Subcortical heterotopic gray matter brain malformations. *Neurology*. 2019;93(14):e1360–e1374. doi: 10.1212/wnl.00000000000008200
4. Barkovich A.J., Guerrini R., Kuzniecky R.J., Jackson G.D., Dobyns W.B. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012;135(5):1348–1369. doi: 10.1093/brain/aws019
5. Khoo H.M., Gotman J.H., Jeffery A., Dubeau F. Treatment of Epilepsy Associated with Periventricular Nodular Heterotopia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2020;20(12):59. doi: 10.1007/s11910-020-01082-y
6. Lange M., Kasper B., Bohring A., Rutsch F., Kluger G., Hoffjan S., Spranger S., Behnecke A., Ferbert A., Hahn A., Oehl-Jaschkowitz B., Graul-Neumann L., Diepold K., Schreyer I., Bernhard M.K., Mueller F., Siebers-Renelt U., Belez-Meireles A., Uyanik G., Janssens S., Boltshauser E., Winkler J., Schuier G., Hehr U. 47 patients with FLNA associated periventricular nodular heterotopia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):134. doi: 10.1186/s13023-015-0331-9
7. Sheen V.L., Dixon P.H., Fox J.W., Hong S.E., Kinton L., Sisodiya S.M. 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):1775–1783. doi: 10.1093/hmg/10.17.1775
8. Guerrini R., Marin C. Genetic malformations of cortical development. *Exp Brain Res*. 2006;173(2):322–333.
9. Cossu M., Fuschillo D., Cardinale F., Castana L., Francione S., Nobili L. Stereo-EEG-guided radio-frequency thermocoagulations of epileptogenic grey-matter nodular heterotopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):611–617. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305514>

10. Dubeau F., Tampieri D., Lee N., Andermann E., Carpenter S., Leblanc R. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain*. 1995;118(Pt 5):1273–1287.
11. Agari T., Mihara T., Baba K., Kobayashi K., Usui N., Terada K. Successful treatment of epilepsy by resection of periventricular nodular heterotopia. *Acta Med. Okayama*. 2012;66(6):487–492. Available at: <https://doi.org/10.18926/AMO/49045>
12. Battaglia G., Franceschetti S., Chiapparini L., Freri E., Bassanini S., Giavazzi A. Electroencephalographic recordings of focal seizures in patients affected by periventricular nodular heterotopia: role of the heterotopic nodules in the genesis of epileptic discharges. *J Child Neurol*. 2005;20(4):369–377. Available at: <https://doi.org/10.1177/0883073805020004170>
13. Mirandola L., Mai R.F., Francione S., Pelliccia V., Gozzo F., Sartori I. Stereo-EEG: diagnostic and therapeutic tool for periventricular nodular heterotopia epilepsies. *Epilepsia*. 2017;58(11):1962–1971. Available at: <https://doi.org/10.1111/epi.13895>
14. Khoo H.M., von Ellenrieder N., Zazubovits N., Hall J.A., Dubeau F., Gotman J. Internodular functional connectivity in heterotopia-related epilepsy. *Ann Clin. Transl. Neurol*. 2019;6(6):1010–23. Available at: <https://doi.org/10.1002/acn3.769>
15. Tassi L., Colombo N., Cossu M., Mai R., Francione S., Lo Russo G. Electroclinical, MRI and neuropathological study of 10 patients with nodular heterotopia, with surgical outcomes. *Brain*. 2005;128(Pt 2):321–337.
16. Meroni A., Galli C., Bramero M., Tassi L., Colombo N., Cossu M. Nodular heterotopia: a neuropathological study of 24 patients undergoing surgery for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(1):116–24. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01717.x>
17. Orosz I., McCormick D., Zamponi N., Varadkar S., Feucht M., Parain D., Griens R., Vallée L., Boon P., Rittey C., Jayewardene A.K., Bunker M., Arzimanoglou A., Lagae L. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014;55(10):1576–1584. doi: 10.1111/epi.12762