



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.1.032>
УДК 616-007-053.1



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

Фокальная кортикальная дисплазия: особенности течения эпилепсии, эффективность лечения и коморбидные расстройства

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Куликова С.Л. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Талабаев М.В. – критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания; Лихачев С.А. – окончательное одобрение статьи для опубликования; Козырева И.В. – сбор данных для анализа.

Подана: 28.02.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: sviatlana.kulikova@gmail.com

Резюме

Введение. Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) является наиболее частой причиной развития фармакорезистентной эпилепсии.

Цель. Изучить особенности течения эпилепсии, коморбидные расстройства, эффективность медикаментозного и хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД.

Материалы и методы. Проанализированы данные о 56 пациентах детского возраста, у которых по данным МРТ была диагностирована ФКД: 27 (48,2%) – мужского пола и 29 (51,8%) – женского. Средний возраст – 11 (9; 16) лет.

Результаты. Клинические проявления ФКД представлены эпилепсией в 94,6% случаев, интеллектуальными нарушениями – в 39,3%, расстройством аутистического спектра (РАС) – в 18,5%, двигательными нарушениями – в 8,9% случаев. В 88,7% случаев дебют эпилепсии приходится на дошкольный возраст. Установление этиологии эпилепсии (обнаружение ФКД) в среднем запаздывает на 5 лет от момента дебюта эпилептических приступов. Когнитивные нарушения чаще встречаются у пациентов с более ранним возрастом дебюта эпилепсии ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,042$), наличием в анамнезе инфантильных спазмов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,004$; ОШ=15,4; 95% ДИ [1,74; 136,6]), фармакорезистентным течением эпилепсии ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,006$; ОШ=8,38; 95% ДИ [1,67; 42,1]), наличием двигательных нарушений ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,020$; ОШ=1,2; 95% ДИ [1,00; 1,49]). РАС чаще наблюдается при более раннем возрасте дебюта эпилепсии ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,046$), локализации ФКД в височной доле ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,023$; ОШ=6,22; 95% ДИ [1,38; 28,1]), наличии в анамнезе инфантильных спазмов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,001$; ОШ=21,0; 95% ДИ [3,19; 138,2]), фармакорезистентном течении эпилепсии ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,021$), наличии когнитивных ($p_{\text{Хи-квадрат}}<0,001$) и двигательных нарушений ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,017$; ОШ=18,4; 95% ДИ [1,67; 203,1]), диффузной эпилептиформной активности на интериктальной ЭЭГ ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,050$; ОШ=5,2; 95% ДИ [1,08; 25,0]). У 64,3% пациентов эпилепсия имеет фармакорезистентное течение. Использование каждого последующего антиэпилептического препарата (АЭП) снижает вероятность достижения ремиссии в 1,79 раза. Разработанная прогностическая модель демонстрирует низкую вероятность

достижения ремиссии при необходимости применения более 4 АЭП. $AUC=0,86\pm 0,05$ (95% ДИ 0,763–0,97). Чувствительность и специфичность модели при пороговом значении 63,96% составили 80,0% и 90,9% соответственно ($p<0,001$). Хирургическое лечение является эффективным методом, позволяющим достичь ремиссии у 59% пациентов. Более короткий стаж эпилепсии демонстрирует лучшие послеоперационные результаты ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,035$).

Заключение. Эпилепсия является основным клиническим проявлением ФКД, в большинстве случаев дебютирует в дошкольном возрасте, оказывает негативное влияние на когнитивные функции ребенка и имеет связь с симптомами РАС. Отсутствие эффекта от применения 4 АЭП является маркером низкой вероятности достижения ремиссии. Раннее хирургическое лечение сопряжено с лучшим послеоперационным исходом.

Ключевые слова: фокальная кортикальная дисплазия, эпилепсия, коморбидные расстройства, умственная отсталость, лечение

Sviatlana L. Kulikova✉, Mikle V. Talabaev, Sergey A. Likhachev, Inna V. Kozyreva
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Focal Cortical Dysplasia: Characteristics of the Epilepsy Course, Treatment Efficacy and Comorbid Disorders

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sviatlana L. Kulikova – substantial contribution to study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, article preparation; Mikle V. Talabaev – critical revision in terms of significant intellectual content; Sergey A. Likhachev – final approval of the article for publication; Inna V. Kozyreva – data collection for analysis.

Submitted: 28.02.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: sviatlana.kulikova@gmail.com

Abstract

Introduction. Focal cortical dysplasia (FCD) is the most common cause of drug resistant epilepsy.

Purpose. To study the features of the course of epilepsy, comorbid disorders and the effectiveness of medical and surgical treatment of epilepsy in children with FCD.

Materials and methods. We analyzed data on 56 pediatric patients diagnosed with FCD according to MRI: 27 (48.2%) were males and 29 (51.8%) were females. The average age was 11 [9; 16] years.

Results. Clinical manifestations of FCD were represented by epilepsy in 94.6% of cases, by intellectual disabilities – in 39.3%, by autism spectrum disorder (ASD) in 18.5%, and by movement disorders in 8.9%. In 88.7% of cases, the onset of epilepsy occurred at preschool age. Establishing the etiology of epilepsy (FCD detection) is, on average, 5 years delayed from the onset of epileptic seizures. Cognitive impairments were more common in patients with an earlier age of epilepsy onset ($p_{\text{Mann-Whitney}}=0.042$), a history of infantile spasms ($p_{\text{Chi-square}}=0.004$; OR=15.4; 95% CI [1.74; 136.6]), drug-resistant epilepsy ($p_{\text{Chi-square}}=0.006$; OR=8.38; 95% CI [1.67; 42.1]), the presence of movement disorders



($p_{\text{Chi-square}}=0.020$; OR=1.2; 95% CI [1.00; 1.49]). ASD was more often observed with an earlier age of onset of epilepsy ($p_{\text{Mann-Whitney}}=0.046$), localization of FCD in the temporal lobe ($p_{\text{Chi-square}}=0.023$; OR=6.22; 95% CI [1.38; 28.1]), a history of infantile spasms ($p_{\text{Chi-square}}=0.001$; OR=21.0; 95% CI [3.19; 138.2]), drug-resistant epilepsy ($p_{\text{Chi-square}}=0.021$), cognitive ($p_{\text{Chi-square}}<0.001$) and movement disorders ($p_{\text{Chi-square}}=0.017$), OR=18.4, 95% CI [1.67; 203.1]), diffuse epileptiform activity on the interictal EEG ($p_{\text{Chi-square}}=0.050$; OR=5.2; 95% CI [1.08; 25.0]). In 64.3% of patients, epilepsy had a pharmacoresistant course. The use of each subsequent antiepileptic drug (AED) reduced the probability of achieving a remission by 1.79 times. The developed prognostic model demonstrated a low probability of achieving a remission when more than 4 AEDs were required. AUC=0.86±0.05 (95% CI: 0.763–0.97). The model sensitivity and specificity at the threshold of 63.96% were 80.0% and 90.9%, respectively ($p<0.001$). Surgical treatment is an effective method to achieve a remission in 59% of patients. A shorter duration of epilepsy demonstrates better postoperative outcomes ($p_{\text{Mann-Whitney}}=0.035$).

Conclusion. Epilepsy is the main clinical manifestation of FCD, in most cases it begins in preschool age having a negative impact on the child's cognitive functions and being associated with ASD symptoms. No effect of 4 AEDs use is a marker of a low probability for achieving remission. Early surgical treatment is associated with a better postoperative outcome.

Keywords: focal cortical dysplasia, epilepsy, comorbid disorders, mental retardation, treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

В числе мальформаций развития коры головного мозга фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) является наиболее частой причиной развития фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ). 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 [1–7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей течения эпилепсии, коморбидных расстройств, эффективности медикаментозного и хирургического лечения эпилепсии у детей с ФКД.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные о 56 пациентах детского возраста, у которых по данным МРТ была диагностирована ФКД: 27 (48,2%) – мужского пола и 29 (51,8%) – женского. Средний возраст – 11 [9; 16] лет. Все пациенты проходили стационарное обследование и лечение в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск) в период с 2014 по 2022 г. Пациенты были включены в исследование, если у них был установлен диагноз ФКД с учетом мнения трех специалистов – невролога и двух нейрорадиологов, которые имели опыт интерпретации

данных МРТ у пациентов с мальформациями коркового развития. В исследование не были включены пациенты с сомнительными данными МРТ. Во всех случаях МРТ головного мозга выполняли на аппарате Discovery MR750w 3.0T фирмы General Electric (USA). Использовали протокол HARNES-MRI (англ. – the harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences magnetic resonance imaging; унифицированный МР-протокол нейровизуализации структурных последовательностей при эпилепсии) – основной структурный протокол МРТ, разработанный Рабочей группой Международной противосудорожной лиги по нейровизуализации, который можно применять для обследования как взрослых, так и детей [8, 9].

В каждом случае были проанализированы особенности течения эпилепсии (возраст начала приступов, частота и тип эпилептических припадков, наличие эпилептического статуса), коморбидные расстройства (интеллектуальная недостаточность, расстройство коммуникации, двигательные нарушения), данные ЭЭГ (наличие интериктальной эпилептиформной активности, ее локализация, характеристика основного ритма), выполнена оценка эффективности применения антиэпилептических препаратов (АЭП) и хирургического лечения.

Определение типа эпилептических приступов осуществляли в соответствии с классификацией МПЭЛ (2017) [10]. Запись ЭЭГ осуществляли на аппарате Nicolet Nic Vue с применением системы наложения электродов «10-20». Оценка двигательных функций выполнялась с использованием функциональной классификации «Система оценки больших моторных функций» – GMFCS (Gross Motor Functional Classification System) [11]. Диагноз умственной отсталости устанавливался врачом-психиатром на основании МКБ-10 с учетом характерной для умственной отсталости клинической картины и истории развития ребенка. Диагностика расстройства аутистического спектра (РАС) основывалась на данных анамнеза и истории развития ребенка, полученных от родителей (законных представителей), а также наблюдений врача за поведением ребенка. На первом этапе диагностики применяли опросник CASD (Checklist for Autism Spectrum Disorders) для детей в возрасте от 1 года до 16 лет, включающий 30 вопросов [12]. После проведения тестирования с применением опросника пациент осматривался врачом-психиатром детским для подтверждения диагноза. Для оценки исходов хирургического лечения ФРЭ применялась шкала J. Engel (1993) [13].

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics, версия 26. Первоначальный анализ данных осуществлялся при помощи методов описательной статистики и проверки нормальности распределения. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и по критерию Шапиро – Уилка, на основании визуального анализа гистограмм и графиков нормальной вероятности. Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, вследствие чего для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа. Количественные результаты исследования были представлены в виде медианы, нижнего (25-й процентиль) и верхнего (75-й процентиль) квартилей. При сравнении количественных показателей двух групп применяли критерий Манна – Уитни (U-критерий) для независимых групп. Сравнительный анализ номинальных переменных осуществляли с использованием точного критерия Фишера и метода Хи-квадрат с оценкой связи по V Крамера и определением отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ).



Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез было принято за 0,05. Зависимость бинарного показателя (вероятности исхода) от количественных и (или) категориальных показателей вычисляли с применением метода бинарной логистической регрессии. Оценка связи вероятности исхода с каждым из факторов была представлена в виде грубого отношения шансов (crude odds ratio – COR) и скорректированного отношения шансов (adjusted odds ratio – AOR). Для полученной модели были рассчитаны коэффициент детерминации Найджелкерка (доля дисперсии вероятности исхода, определяемая факторами, учтенными в модели), чувствительность и специфичность. Диагностическую эффективность прогностической модели представляли в виде ROC-кривой (Received Operator Characteristic) с указанием площади под кривой (AUC – area under curve) и оптимального значения порога классификации (точка cut-off).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По локализации ФКД была ограничена одной долей мозга в 46 (82,1%) случаях, в 10 (17,9%) – несколькими долями. ФКД лобной доли диагностирована у 26 (46,4%) человек, височной – у 14 (25,0%), теменной – у 3 (5,4%), затылочной – у 3 (5,4%). У 51 (91,1%) пациента имелась одиночная дисплазия, у 5 (8,9%) – множественная (в двух случаях – три дисплазии, в трех – две дисплазии в разных полушариях). ФКД чаще располагалась в левом полушарии: у 34 (60,7%) человек дисплазия была локализована слева, у 17 (30,4%) – справа, у 5 (8,9%) – имела двустороннюю локализацию. Сопутствующие церебральные аномалии были выявлены у 11 (19,6%) человек. У 1 (1,8%) пациента, помимо ФКД, диагностирована дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, у 2 (3,6%) – перивентрикулярная гетеротопия, у 2 (3,6%) – аномалии гиппокампа (в 1 случае – склероз гиппокампа и в 1 – нарушение ротации), у 2 (3,6%) – перивентрикулярный глиоз как следствие перинатальной патологии, у 1 (1,8%) – кистозно-атрофические изменения вследствие кровоизлияния в возрасте 3 месяцев, у 3 (5,4%) – вентрикуломегалия, у 1 (1,8%) – кальцинат в области ФКД.

Эпилепсию имели 53 (94,6%) человека. В остальных трех случаях ФКД была случайной находкой, выявленной при проведении МРТ-исследования, выполненного по другим показаниям. У 1 пациента поводом для нейровизуализации послужила мигрень, у 1 – трудности в обучении, у 1 – глазная форма миастении.

Средний возраст дебюта эпилепсии составил 2 [0,5; 4,0] года. В возрасте до 1 года эпилепсия дебютировала у 17 пациентов (32,1%), от 1 до 3 лет – у 14 (26,4%), от 3 до 7 лет – у 16 (30,2%), в школьном возрасте – у 6 (11,3%). Таким образом, в 47 (88,7%) случаях дебют эпилептических приступов при ФКД приходился на дошкольный возраст. Средний возраст выявления ФКД по данным МРТ – 7,0 [5,0; 11,5] года. Установление этиологии эпилепсии у пациентов с ФКД запаздывало в среднем на 5 лет от момента дебюта эпилептических приступов (рис. 1).

Дебют эпилепсии с инфантильных спазмов отмечен у 8 (14,3%) человек. Фокальные эпилептические приступы были у 50 (89,3%) пациентов, билатеральные тонико-клонические – у 23 (41,1%), миоклонические – у 4 (7,2%), атипичные абсансы – у 4 (7,2%), тонические – у 6 (10,8%). Фебрильные судороги в дебюте заболевания диагностированы у 8 (14,3%) человек, эпилептический статус за весь период болезни хотя бы один раз был диагностирован в 8 (14,3%) случаях. В наихудший период болезни 41 (73,2%) человек имел ежедневные эпилептические приступы, 7 (12,5%) –

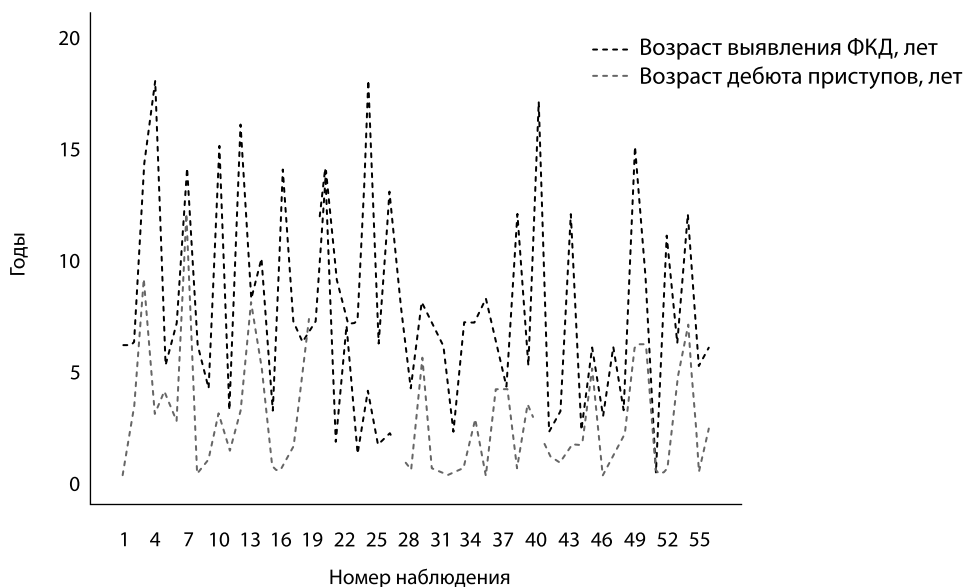


Рис. 1. Возраст дебюта эпилепсии и возраст обнаружения ФКД по данным МРТ-исследования
Fig. 1. Age of epilepsy onset and age of FCD detection according to MRI findings

еженедельные, 2 (3,6%) – ежемесячные, 2 (3,6%) – несколько раз в год и у 1 (1,8%) пациента имелись лишь единичные приступы.

По данным ЭЭГ интериктальная эпилептиформная активность имела у 48 (85,7%) человек: региональная (соответствующая локализации ФКД) – в 31 (55,4%) наблюдении, региональная с вторичной билатеральной синхронизацией – в 4 (7,1%), гемисферная – в 1 (1,8%), гемисферная с вторичной билатеральной синхронизацией – в 1 (1,8%), наличие двух независимых фокусов в разных полушариях – в 4 (7,1%), диффузная – в 3 (5,4%), бифронтальная – в 1 (1,8%), мультифокальная – в 2 (3,6%); региональная эпилептиформная активность, не соответствующая визуализируемой по данным МРТ дисплазии, – в 1 (1,8%) наблюдении. Продолженная спайк-волновая эпилептиформная активность в фазу медленного сна была зарегистрирована у 6 (10,7%) человек: региональная – у 2 (3,6%), региональная и диффузная – у 2 (3,6%), диффузная – у 1 (1,8%), двумя независимыми фокусами в разных полушариях – у 1 (1,89%). Иктальная эпилептиформная активность зарегистрирована у 25 (44,6%) человек: у 20 (35,7%) – приступы имели региональное начало, у 4 (7,2%) – имела диффузная эпилептиформная активность, у 1 (1,8%) – бифронтальная.

Коморбидные эпилепсии расстройства у пациентов с ФКД представлены на рис. 2. Интеллектуальные нарушения выявлены в 22 (39,3%) случаях, двигательные расстройства – в 5 (8,9%), одновременное наличие двигательных и интеллектуальных нарушений – в 4 (7,1%), нарушение речевого развития – в 14 (25,0%). Оценка наличия расстройства аутистического спектра была выполнена у 54 человек, у 10 (18,5%) из них присутствовал аутизм. Окружность головы была оценена у 54 пациентов, микроцефалию имели 2 (3,7%) человека.

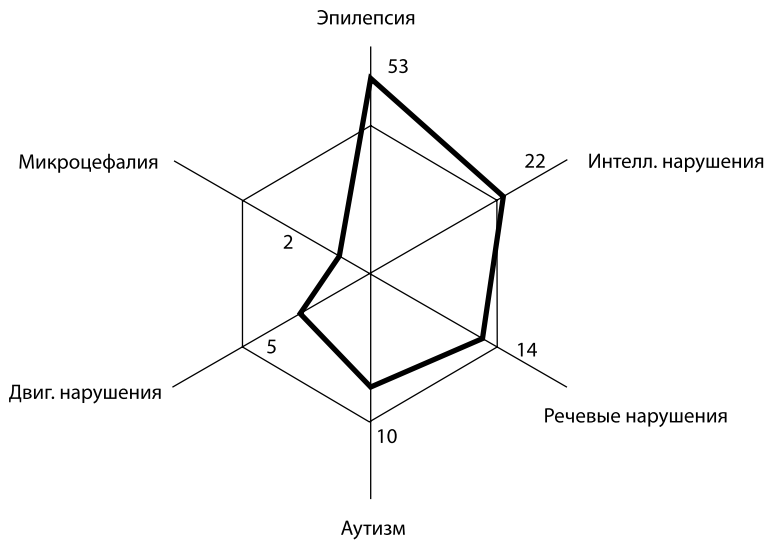


Рис. 2. Клинические проявления у пациентов с ФКД (абс.)
Fig. 2. Clinical manifestations in patients with FCD (abs.)

Интеллектуальные нарушения легкой степени имели 11 (19,6%) человек, умеренной – 6 (10,7%), тяжелой/глубокой – 5 (8,9%). Среди пациентов, имеющих эпилепсию, в 4 (7,1%) наблюдениях когнитивные нарушения имелись уже до дебюта эпилептических приступов, что может указывать на энцефалопатию развития на фоне наличия структурной патологии мозга. У 5 (8,9%) человек когнитивное развитие до начала эпилепсии оценить невозможно, так как болезнь дебютировала в первые дни жизни. Ухудшение интеллекта после дебюта эпилепсии было отмечено в 15 (26,8%) случаях, в 14 (25,0%) из которых когнитивные нарушения до эпилептических приступов отсутствовали либо были неизвестны. Пациенты с когнитивными нарушениями имели статистически значимо более ранний возраст дебюта эпилепсии ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,042$), чем пациенты без интеллектуальных расстройств: 0,8 [0,3; 3,0] года и 2,4 [1,35; 5,0] года соответственно. Нарушение интеллекта достоверно чаще встречалось при наличии в анамнезе инфантильных спазмов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,004$; OR=15,4; 95% ДИ: 1,74; 136,6; $V_{\text{Крамера}}=0,403$), фармакорезистентного течения эпилепсии ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,006$; OR=8,38; 95% ДИ: 1,67; 42,1; $V_{\text{Крамера}}=0,391$) и сопутствующих двигательных нарушений ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,020$; OR=1,22; 95% ДИ: 1,00; 1,49; $V_{\text{Крамера}}=0,345$).

Не установлено статистически значимых различий между пациентами с когнитивными нарушениями и без них по таким признакам, как максимальная продолжительность межприступного интервала (6 [2; 24] мес., 12 [3; 36] мес., $p_{\text{Манна-Уитни}}=0,437$), продолжительность эпилепсии ($9,93 \pm 5,27$; $8,85 \pm 4,97$; $p_{\text{Манна-Уитни}}=0,451$), частота приступов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,507$). Также не установлено связи между наличием интеллектуальных расстройств и локализацией ФКД в лобной доле ($p_{\text{Хи-квадрат}}=1,00$), височной доле ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,401$), правосторонней ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,771$) и левосторонней ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,411$).

локализацией, наличием фокальных ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,198$) и тонико-клонических приступов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=1,00$), эпилептического статуса ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,235$), интериктальной эпилептиформной активности ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,130$), наличием региональной ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,573$) и диффузной эпилептиформной активности ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,133$).

РАС присутствовало у 10 (18,5%) из 54 пациентов. Установлено, что дети с РАС имели более ранний возраст дебюта эпилепсии (0,55 [0,3; 0,8] года vs 2,5 [1,1; 5,0] года, $p_{\text{Манна-Уитни}}=0,046$). Пациенты с локализацией ФКД в височной доле достоверно чаще имели РАС в сравнении с пациентами с иной локализацией дисплазии ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,023$; OR=6,22; 95% ДИ: 1,38; 28,1; $V_{\text{Крамера}}=0,348$). РАС достоверно чаще встречалось при наличии в анамнезе инфантильных спазмов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,001$; OR=21,0; 95% ДИ: 3,19; 138,2; $V_{\text{Крамера}}=0,526$) и сопутствующих двигательных нарушений ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,017$; OR=18,4; 95% ДИ: 1,67; 203,1; $V_{\text{Крамера}}=0,411$). Все пациенты с РАС имели фармакорезистентное течение эпилепсии ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,021$; $V_{\text{Крамера}}=0,345$) и когнитивные нарушения ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,000$; $V_{\text{Крамера}}=0,622$). У пациентов с РАС чаще регистрировалась диффузная ЭПА на интериктальной ЭЭГ ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,050$; OR=5,2; 95% ДИ: 1,08; 25,0; $V_{\text{Крамера}}=0,298$).

Не установлено связи между наличием РАС и максимальной продолжительностью межприступного интервала ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,830$), продолжительностью эпилепсии ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,678$), частотой эпилептических приступов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,443$), количеством принимаемых ПСЛС ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,219$), локализацией ФКД в лобной доле ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,293$), правосторонней ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,705$) и левосторонней ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,723$) локализацией, наличием фокальных ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,070$) и тонико-клонических приступов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,723$), эпилептического статуса ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,682$) и наличием региональной эпилептиформной активности ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,707$).

Помимо неврологической патологии, 13 (16,1%) человек имели сопутствующие заболевания: болезни сердечно-сосудистой системы (двухстворчатый аортальный клапан, открытое овальное окно, укорочение интервала PQ) – 3 (5,4%), болезни эндокринной системы (низкорослость, гипотиреоз) – 2 (3,6%), болезни органов зрения (косоглазие, макулодистрофия, оптиконеуропатия) – 6 (10,7%), болезни костно-суставной системы (сколиоз) – 1 (1,8%) случай. Неожиданным стало то, что 2 (3,6%) пациента в числе сопутствующих болезней имели аутоиммунное нервно-мышечное заболевание – миастению (в одном случае генерализованную с тяжелым течением, в другом – глазную форму).

У 36 (64,3%) пациентов с эпилепсией приступы были фармакорезистентными. В среднем пациенты получали 3,5 [2,0; 5,0] АЭП. Максимальный период ремиссии (время, свободное от эпилептических приступов) за весь период заболевания в среднем составил 8,0 [2,5; 27,0] месяца. Данный показатель оценивался до момента хирургического лечения. Хирургическое лечение эпилепсии было предложено 26 (46,4%) пациентам, выполнено – в 22 (39,3%) случаях, в 4 случаях пациенты отказались. Удельный вес прооперированных пациентов среди фармакорезистентных случаев составил 61,1%. Средний возраст пациентов на момент хирургического лечения был 10,43 [6,0; 14,75] года, средняя продолжительность заболевания к этому времени – 8,19 [3,25; 12,25] года. Через один год после операции полное отсутствие приступов было достигнуто у 12 (54,5%) человек из прооперированных, снижение частоты приступов на 75–100% – у 1 (4,5%), на 50–75% – у 4 (18,2%), на 25–50% – у 2 (9,1%) и у 3 (13,6%) пациентов эффекта от операции не было. Согласно классификации исходов хирургического лечения эпилепсии (Engel J. и соавт., 1993) IA класс

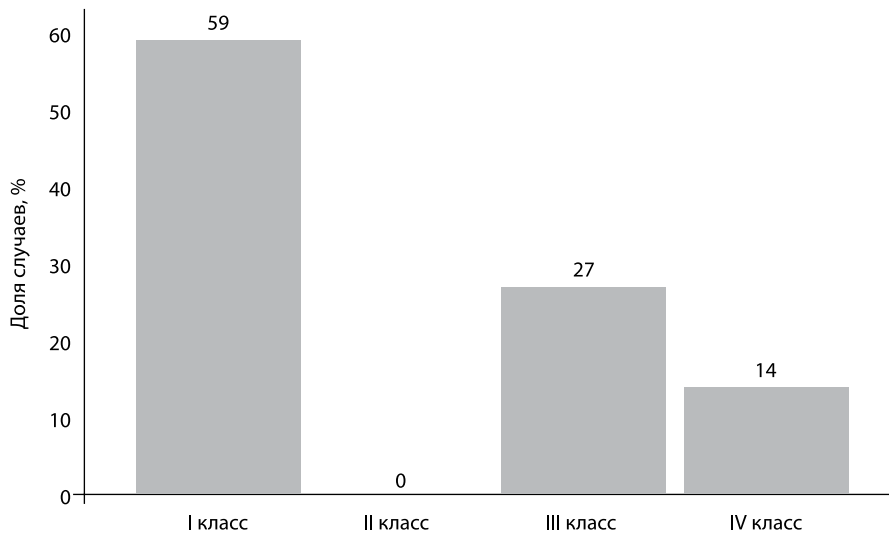


Рис. 3. Исход хирургического лечения эпилепсии у пациентов с ФКД через год после операции по классификации Engel J.

Fig. 3. Outcome of surgical treatment of epilepsy in patients with FCD one year after surgery according to the Engel classification

имели 12 (54,5%) человек, IV класс – 1 (4,5%), III класс – 6 (27,3%), IV класс – 3 (13,6%) пациента (рис. 3). При сравнении двух групп пациентов – с исходом Engel I и Engel III–IV – установлено, что пациенты с удовлетворительным результатом хирургического лечения имели более короткий стаж эпилепсии (4,0 [2,8; 7,7] года) в сравнении с группой с неудовлетворительным исходом (10,0 [7,5; 12,5] года) ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,035$).

Не установлено статистически значимых различий у пациентов с удовлетворительным (Engel I) и неудовлетворительным (Engel III–IV) исходом хирургического лечения по возрасту дебюта эпилепсии ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,634$), максимальному межприступному интервалу ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,831$), стороне локализации ФКД ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,819$), вовлеченной доле головного мозга ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,674$), наличию в анамнезе инфантильных спазмов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,264$), тонико-клонических судорог ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,079$), частоте приступов ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,264$), наличию когнитивных нарушений ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,099$) и РАС ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,178$), наличию региональной ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,156$) и диффузной ($p_{\text{Хи-квадрат}}=0,264$) эпилептиформной активности по данным интериктальной ЭЭГ.

В целом, на момент сбора данных у 30 (53,6%) пациентов была достигнута ремиссия (эпилептические приступы отсутствовали в течение 1 года и более), у 7 (12,5%) из них – безмедикаментозная. Для уточнения вероятности достижения ремиссии в зависимости от количества принимаемых АЭП нами была разработана прогностическая модель, описываемая уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$z = 2,627 - 0,583X_{\text{АЭП}} \quad (1),$$

где P – вероятность наступления ремиссии (%);

$X_{\text{АЭП}}$ – количество принимаемых АЭП.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, 37,5% дисперсии вероятности достижения ремиссии определяются фактором, включенным в модель (1). Фактор «количество АЭП» характеризуется обратной связью. Показатель

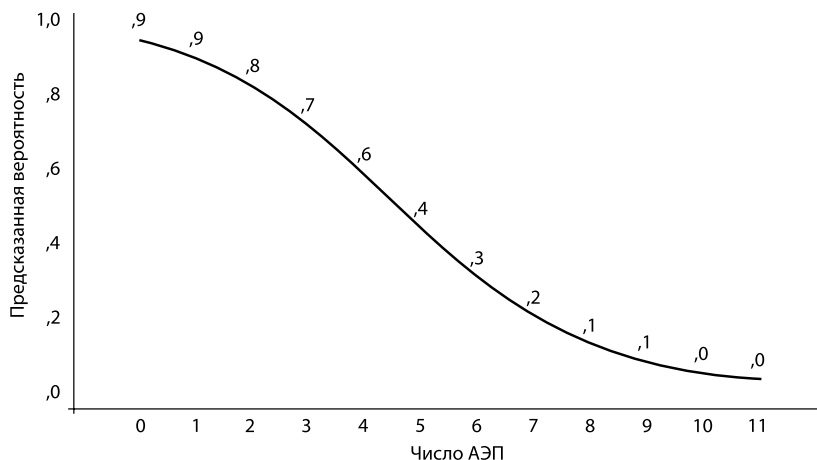


Рис. 4. Предсказанная вероятность достижения ремиссии эпилепсии у пациентов с ФКД в зависимости от количества принимаемых антиэпилептических препаратов
Fig. 4. Predicted probability of achieving epilepsy remission in patients with FCD, depending on the number of antiepileptic drugs taken

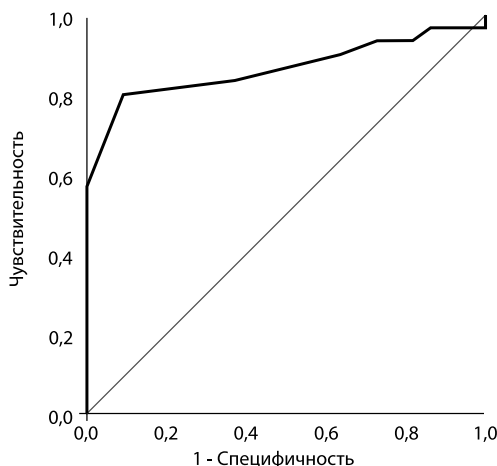


Рис. 5. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности достижения ремиссии от количества принимаемых АЭП
Fig. 5. ROC-curve characterizing the dependence of the probability of achieving remission on the number of AEDs taken



ОШ составил 0,56 (95% ДИ 0,39–0,79), что означает, что использование каждого последующего АЭП снижает вероятность достижения ремиссии в 1,79 раза. Показатели предсказанной вероятности в зависимости от числа принимаемых АЭП представлены на рис. 4. Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рис. 5. Площадь под ROC-кривой составила $0,86 \pm 0,05$ (95% ДИ 0,763–0,97). Значение логистической функции (1) в точке cut-off составило 63,96%, что соответствует 4 АЭП. При значениях Р, выше или равных 63,96%, определялась высокая вероятность достижения ремиссии, а при значениях Р < 63,96% – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 80,0% и 90,9% соответственно.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные демонстрируют, что основными клиническими проявлениями ФКД являются эпилепсия (94,6%), умственная отсталость (39,3%), нарушение речевого развития (25,0%), РАС (18,5%) и двигательные нарушения (8,9%). В 88,7% случаев дебют эпилептических приступов при ФКД приходится на дошкольный возраст. Установление этиологии эпилепсии (обнаружение ФКД) в среднем запаздывает на 5 лет от момента дебюта эпилептических приступов.

Согласно ранее проведенным исследованиям, когнитивные нарушения при ФКД зависят от таких факторов, как ранний возраст дебюта эпилепсии [5, 14, 15], высокая частота приступов [5], наличие инфантильных спазмов в анамнезе [5], эпилептический статус [5], кластерное течение [5] и длительность эпилепсии до момента хирургического лечения [14, 16]. Наши данные подтверждают имеющуюся связь между расстройством интеллекта и такими факторами, как ранний возраст дебюта эпилепсии, инфантильные спазмы в анамнезе, фармакорезистентное течение эпилепсии и сопутствующие двигательные нарушения.

Имеются единичные публикации [17–19], отражающие связь ФКД с РАС. Результаты нашего исследования демонстрируют связь между РАС и ранним возрастом дебюта эпилепсии, локализацией ФКД в височной доле, инфантильными спазмами в анамнезе, сопутствующими двигательными и когнитивными нарушениями, фармакорезистентным течением эпилепсии и диффузной эпилептиформной активностью на интериктальной ЭЭГ.

У большинства пациентов с ФКД (64,3%) отмечается фармакорезистентное течение заболевания. Полученные нами данные демонстрируют, что использование каждого последующего АЭП снижает вероятность достижения ремиссии в 1,79 раза, а необходимость применения более 4 АЭП связана с низкой вероятностью достижения ремиссии. По-прежнему основным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии при ФКД является хирургический метод. Из числа прооперированных пациентов ремиссия (Engel I) достигнута у 59% пациентов. Меньшая продолжительность эпилепсии была связана с лучшим исходом хирургического лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия является основным клиническим проявлением ФКД, в большинстве случаев дебютирует в дошкольном возрасте, оказывает негативное влияние на когнитивные функции ребенка и имеет связь с симптомами РАС. Отсутствие эффекта от

применения 4 АЭП является маркером низкой вероятности достижения ремиссии. Раннее хирургическое лечение сопряжено с лучшим послеоперационным исходом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(17):1648–1656. doi: 10.1056/NEJMoa1703784
2. Blümcke I, Thom M, Aronica E. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52(1):158–174. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
3. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*. 2022;63(8):1899–1919. doi: 10.1111/epi.17301
4. Leventer R.J., Phelan E.M., Coleman L.T. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology*. 1999;53(4):715–722. doi: 10.1212/wnl.53.4.715
5. Kimura N, Takahashi Y, Shigematsu H. Risk factors of cognitive impairment in pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Brain Dev*. 2019;41(1):77–84. doi: 10.1016/j.braindev.2018.07.014
6. Veersema T.J., van Schooneveld M.M.J., Ferrier C.H. Cognitive functioning after epilepsy surgery in children with mild malformation of cortical development and focal cortical dysplasia. *Epilepsy & Behavior*. 2019;94:209–215. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.009
7. Kwon H.E., Eom S., Kang H. Surgical treatment of pediatric focal cortical dysplasia: clinical spectrum and surgical outcome. *Neurology*. 2016;87(9):945–995. doi: 10.1212/WNL.0000000000003042
8. Avakyan G.N., Blinov D.V., Alihanov A.A. Recommendations of the Russian Antiepileptic League on the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoyaniya*. 2019;11(3):208–232. (in Russian)
9. Bernasconi A., Cendes F., Theodore W.H. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019;60(6):1054–1068. doi: 10.1111/epi.15612
10. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–521. doi: 10.1111/epi.13709
11. Sheiko G.E., Belova A.N., Israyelyan Yu.A. Application 10 Gross Motor Function Classification System. *Application of the International classification of functioning, disabilities and health of children and adolescents in the medical rehabilitation of patients with cerebral palsy*. Tutorial. Ryazan. 2021:103–111. (in Russian)
12. Sorokin A.B. CASD. *Autism Spectrum Disorder Questionnaire*. Moscow: Giunti psychometrics. 2015; 47 p. (in Russian)
13. Engel J.J., Van Ness P.C., Rasmussen T.B. Outcome with respect to epileptic seizures. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993.
14. Freitag H., Tuxhorn I. Cognitive Function in Preschool Children after Epilepsy Surgery: Rationale for Early Intervention. *Epilepsia*. 2005;46(4):561–567. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.03504
15. D'Argenzio L., Colonnelli M.C., Harrison S. Cognitive outcome after extratemporal epilepsy surgery in childhood. *Epilepsia*. 2011;52(11):1966–1972. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03272.x
16. Chen H.H., Chen C., Hung S.C. Cognitive and epilepsy outcomes after epilepsy surgery caused by focal cortical dysplasia in children: early intervention maybe better. *Childs Nerv. Syst*. 2014;30(11):1885–1995. doi: 10.1007/s00381-014-2463-y
17. Fujimoto A., Enoki H., Niimi K. Epilepsy in patients with focal cortical dysplasia may be associated with autism spectrum disorder. *Epilepsy & Behavior*. 2021;120:107990. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107990
18. Casanova M.F., El-Baz A.S., Kamat S.S. Focal cortical dysplasias in autism spectrum disorders. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:67. doi: 10.1186/2051-5960-1-67
19. Blackmon K. Structural MRI biomarkers of shared pathogenesis in autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:172–182. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.017