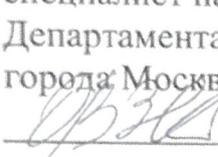


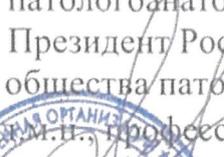
ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист патологоанатом
Департамента здравоохранения
города Москвы, д.м.н., профессор
 О.В. Зайратьянц

«22» мая 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Российским обществом
патологоанатомов
Президент Российского
общества патологоанатомов,
д.м.н., профессор
 Ф.Г. Забозлаев



«20 июня» 2025 г.

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА
ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

методические рекомендации № 23

УДК 616-091

ББК 52.51

П20

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», организационно-методический отдел по патологической анатомии.

Составители:

Зайратьянц О.В. (ред.), главный внештатный специалист патологоанатом Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный специалист-эксперт патологоанатом Росздравнадзора по ЦФО, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Заслуженный врач РФ, д.м.н. профессор, вице-президент Российского и председатель Московского обществ патологоанатомов;

Каниболоцкий А.А., заведующий организационно-методическим отделом по патологической анатомии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», к.м.н., доцент по кафедре судебной медицины и медицинского права, член Президиума Российского общества патологоанатомов;

Пацап О.И., заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, к.м.н., Генеральный секретарь Российского общества патологоанатомов;

Кисляков А.Н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Кордонская О.О., врач-нейрохирург ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства, к.м.н., доцент, кафедры фундаментальной нейрохирургии института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Рецензенты:

Кактурский Лев Владимирович — научный руководитель ФГБНУ «НИИ морфологии человека имени акад. А.П. Авцына ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», главный специалист-эксперт по патологической анатомии Росздравнадзора, почетный член Российского общества патологоанатомов, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор.

Крылов Владимир Викторович - д.м.н., академик РАН, заведующий кафедрой фундаментальной нейрохирургии института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института функциональной нейрохирургии ФГБНУ «Научный центр неврологии», главный научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Патологоанатомическое исследование операционного материала при эпилепсии: методические рекомендации / составители: О.В. Зайратьянц, А.А. Каниболотцкий, О.И. Пацап [и др.]. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2025. – 56 с

Предназначение. Данные методические рекомендации предназначены для врачей-патологоанатомов и судебно-медицинских экспертов.

Принято решение Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы и Российским обществом патологоанатомов (Протокол № 4/1 от 10 июня 2025 г.) рекомендовать методические рекомендации к печати и последующему внедрению в практику московского здравоохранения.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Оглавление

Введение.....	6
Эпидемиология.....	8
1. Фокальная кортикальная дисплазия.....	13
Эмбриология.....	13
Классификация нарушений кортикального развития.....	14
1.1 Классификация фокальных кортикальных дисплазий	16
(I. Blumcke и соавт ПЛАЕ, 2011).....	16
1.2 Гетеротопия серого вещества.....	19
1.3 Правила проведения вырезки операционного материала.....	20
2. Склероз гиппокампа.....	21
2.1. Классификации склероза гиппокампа.....	27
2.2 Определение «двойной» и «дуальной» патологии.....	31
2.3. Правила проведения вырезки операционного материала.....	32
3. Опухоли, ассоциированные с эпилепсией.....	34
3.1 Ганглиоглиома.....	34
3.2 Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль.....	38
3.3 Панели антител для диагностики опухолей группы LEAT.....	41
4. Туберозный склероз.....	41
5. Аутоиммунные воспалительные процессы. Энцефалит Расмуссена.....	46
6. Сосудистые аномалии, ассоциированные с фармакорезистентной эпилепсией.....	48
6.1 Кавернозная ангиома (кавернома, венозная мальформация).....	48
6.2 Артерио-венозная мальформация.....	50
6.3 Синдром Sturge-Weber.....	52
Список литературы.....	54

Список сокращений

ILAE – International League against Epilepsy – Международная Лига по борьбе с эпилепсией

ФКД – фокальная кортикальная дисплазия

МТС – мезиальный темпоральный склероз

MOGHE – Mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy – слабо выраженные пороки развития коры с олигодендроглиальной гиперплазией и эпилепсией (ПороГ)

Введение.

Слово эпилепсия происходит от греч. ἐπιληψία и означает - схватывать, нападать. Еще в X-XI веках появился термин "падучий дьявол", позже – "падучая болезнь", а людей, страдающих приступами, считали одержимыми. Об эпилепсии до появления письменной документации известно мало. По останкам костей, датированных 1500 г. французскими археологами, можно судить насколько давно предпринимались попытки ее лечения. Самые ранние попытки хирургического лечения эпилепсии исходят из древних описаний, оставленных греками, римлянами и египтянами. Именно трепанация черепа с обнажением твердой мозговой оболочки, являлась хирургическим лечением того времени (Ladino L.D., 2013). Описание трепанации черепа при эпилепсии найдено в работах Гиппократ (Schijns O.E.M.G., 2015). По всей вероятности, Гиппократ смог найти связь между травмой черепа и последующими посттравматическими эпилептическими приступами, однако, доказать взаимосвязь между ними ему не удалось. Далеко не сразу эпилептические приступы связали с поражением головного мозга. Прямые доказательства трепанации при эпилептических припадках не обнаружены. Это может объясняться и тем фактом, что заболевание людей, страдающих эпилептическими приступами, считалось "душевым". Р. Брога (1824–1880 гг.) был убежден вселением демонов в человека, а трепанацию черепа, проводимую при приступах, он объяснял, как цель выведения демона из них.

В 1939 г. найдена первая медицинская книга, содержащая цветные иллюстрации и описания хирургических методов, автором которой являлся турецкий врач S. Sabuncuoğlu (1385–1468 гг.). Несмотря на то, что книга была написана еще в XV веке, в разделе хирургия встречается и нейрохирургия с поэтапным иллюстративным описанием хирургического лечения эпилепсии и травматического поражения черепа (Elmaci I., 2000).

V. Horsley (1857–1916 гг.), изучив работы Р. Брога, первым предположил взаимосвязь эпилептических приступов с трепанацией черепа, расположенной преимущественно в центральных зонах, при повреждении которых и возникали Джексонские припадки.

Отцом эпилептологии стал английский врач Н. Jackson (1835–1911), который впервые в 1885 г. подробно описал клиническую картину эпилептических приступов (Schijns O.E.M.G., 2015). Первое подробное изучение и макроскопическое описание уплотненного и значительно уменьшенного гиппокампа было проведено в 1825 г. Bouchet и Cazauvieilh (Thom M., 2009). Позже, первое морфологическое описание склерозированного гиппокампа дал W.Sommer (1880), четко установивший взаимосвязь между склерозированным гиппокампом и эпилептическими приступами.

W.Sommer обнаружил, что выпадение нейронов в гиппокампе происходит сегментарно, наиболее часто затрагивая CA1 сегмент гиппокампа (Thom M., 2014). В 1886 г. V. Horsley впервые прооперировал пациента с посттравматической эпилепсией, что положило начало развитию хирургии эпилепсии (Schijns O.E.M.G., 2015). V.Horsley внес большой вклад в минимизацию осложнений при хирургии, применив костный воск при герметизации краев черепа и предложив С-образный разрез кожи. Свои разработки он сначала применял на животных и после внедрял в хирургию (Loring D.W., 2010).

Автором первой рукописи с описанием лечения эпилепсии является швейцарский нейрохирург Е.Т. Kocher (1841–1917 г.), который в 1892 г. описал лечение посттравматической эпилепсии у 14 пациентов (Hildebrandt G., 2012).

На основе гипотезы невролога Н. Jackson об очаговости эпилепсии, в дальнейшем, V. Horsley оперировал пациентов с травматическими повреждениями черепа, страдающих эпилептическими припадками; для них, в силу отсутствия противосудорожных препаратов, трепанация являлась единственным способом лечения. Однако, необъяснимым оставалось возникновение эпилептических приступов у пациентов без травматического повреждения черепа. Не хватало диагностических методов, опыта и знаний для подробного изучения эпилепсии.

С появлением электроэнцефалографии в 1929 г., отцом которой считается немецкий психиатр Н. Berger, определивший возможность прижизненного исследования электрической активности мозга, эпилепсия стала изучаться значительно активнее (Luders H.O., 2008).

Основываясь на данных электроэнцефалографии, первую резекционную операцию на височной доле провел Bailey (1951); суть операции заключалась в резекции эпилептогенных участков конвекситальной коры височной доли (Krylov V.V., 2016). В 1947 г. впервые проведена имплантация электродов с использованием стереотаксического каркаса, разработанного V. Horsley для животных (Jensen R.L., 1995).

Электрокортикография (ЭКoГ) – интраоперационная регистрация корковой активности, была внедрена монреальской противоэпилептической лигой во главе с Penfield и Jasper в 1950 г. (Palmini A., 2006)

Первое нейрохирургическое отделение в госпитале Maudsley в Лондоне, специализирующемся на хирургическом лечении височной эпилепсии, открыл нейрохирург М. Falconer (1950). В последующем, нейрохирургические отделения стали открываться во многих европейских странах.

Гемисферотомию, как хирургическое лечение эпилепсии у пациента с гемиплегией, применил К. McKenzie (1938), однако, первые результаты хирургического лечения при

гемисферотомии были опубликованы только в 1950 г. R.A. Krynauw. Развитие грубых осложнений, связанных с отложением гемосидерина при гемисферотомии, сдерживало оптимистический настрой хирургов. Позже, T. Rasmussen, (1973) внимательно изучив результаты коллег, предложил субтотальную гемисферотомию, обеспечивающую функционально полную, но при этом анатомически субтотальную гемисферотомию, после которой не развивался гемосидероз. Каллозотомия была разработана и применена V. Wagenen и R.Y. Herren еще в 1940 г., но несмотря на это, данную технику активно начал использовать только в 1975г. D.W. Wilson. В дальнейшем и другие нейрохирурги начали применять каллозотомию в качестве метода лечения эпилепсии (Gonçalves Ferreira A.J., 1995).

Первое полноценное нейропсихологическое тестирование пациентов до и после операции было проведено Halstead (1958); результаты в некоторых случаях показали ухудшение памяти в послеоперационном периоде, но со временем и ее улучшение.

Впервые барбитуровый тест Wada был применен при генерализованных судорожных приступах со статусным течением, но в дальнейшем он стал активно применяться в определении доминантности полушария по речи. Тест Wada стали также проводить в связи с развитием многочисленных случаев серьезного снижения памяти после височной лобэктомии (Penfield W., 1958).

В 1974 г. J. Talairach et al. был предложен радиохирургический метод лечения эпилепсии, который в силу развития осложнений, в настоящее время практически не применяется (Barbaro N.M., 2009, Blumcke I., 2017).

На основе гипотезы о предотвращении развития эпилептического приступа при стимуляции блуждающего нерва, выдвинутой в 1985 г. американским физиологом J. Zabara, J.K. Penry (1988) был установлен стимулятор блуждающего нерва при фармакорезистентной эпилепсии (Penry J.K., 1990).

В России первым хирургическую экстирпацию участков коры мозга (операция Horsley) при эпилепсии выполнил В.И. Разумовский в 1893 г. В дальнейшем многие отечественные авторы занимались изучением результатов хирургического лечения травматической эпилепсии (Крылов В.В., 2016). Варианты лечения симптоматической эпилепсии другой этиологии были подробно изучены и описаны Н.Н. Бурденко в 1938 г. На основании проводимых нейрофизиологических исследований, в Советском союзе височная лобэктомия впервые была выполнена А.Г. Земской в 1960 г. (Крылов В.В., 2019).

Эпидемиология

Эпилепсия является наиболее часто встречающимся неврологическим заболеванием, приводящим к инвалидизации пациентов (Shorvon S.D., 1996). По данным Международной Лиги по борьбе с эпилепсией [ILAE] в мире от 50 до 65 млн. человек страдают этой патологией (See S.-J., 2013). Заболеваемость эпилепсией в развитых странах составляет от 25 до 50 случаев на 100 тыс. человек, а в развивающихся даже более – от 30 до 115 случаев (Sander J.W., 2003).

Распространенность эпилепсии в Российской Федерации находится пределах 3–4 случаев на тыс. человек (Авакян Г.Н., 2015). Очевидно, распространенность и заболеваемость эпилепсией значительно большая, но, к сожалению, эпидемиологических исследований, отражающих данную проблему, очень мало. Несмотря на огромный выбор противоэпилептических препаратов, в 30% случаев эпилепсия принимает фармакорезистентное течение (Крылов В.В., 2016, Одинцова Г.В., 2017). Одной из наиболее частых причин развития неконтролируемой эпилепсии у взрослых, является склероз гиппокампа или мезиальный височный склероз, который составляет до 80% от всей височной эпилепсии (ILAE Commission Report, 1997). При склерозе гиппокампа фармакорезистентность эпилепсии достигает 90 % (Степаненко А.Ю., 2012).

По литературным данным, частота заболеваемости фармакорезистентной височной эпилепсией, обусловленной склерозом гиппокампа, в США составляет 3,1-3,4 случаев на 100 тыс. человек в год (Asadi-Pooya A.A., 2017).

Согласно классификации ILAE, все эпилепсии делятся на структурные, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные и с неизвестной этиологией.

При структурной эпилепсии дефект головного мозга, вероятно, является причиной эпилепсии. Например: посттравматическая, постинсультная, на фоне порока развития. В последнем примере имеется сочетание генетической и структурной эпилепсии.

Генетические эпилепсии. Заболевание развивается в результате появления определенных мутаций. Например, мутация в гене CРR56 вызывает полимикрогирию.

Инфекционные эпилепсии — состояния, которые являются прямым следствием конкретного инфекционного заболевания, в их клинической картине доминируют эпилептические приступы. Эпилептические приступы в остром периоде менингита или энцефалита не являются эпилепсией. Эпилепсия может вызываться нейроцистицеркозом, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, подострым склерозирующим панэнцефалитом, токсоплазмозом, внутриутробными инфекциями, включая вирус Зика. Эпилепсия может развиваться после выздоровления от инфекционного заболевания, например после перенесенного вирусного энцефалита. Установление инфекционной этиологии важно, так как за этим следует специфическая терапия.

Метаболическая эпилепсия связана с известным или предполагаемым метаболическим нарушением (уремия, порфирия, нарушения обмена аминокислот и пиридоксинзависимые судороги). Метаболическая эпилепсия может быть приобретенной и генетической. При ней также возможна специфическая терапия.

Иммунные эпилепсии — прямое последствие иммунных нарушений и основное клиническое проявление заболевания. Такой диагноз возможен, когда имеются доказательства аутоиммунного воспаления в центральной нервной системе. Примером является энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам и лимбический энцефалит. Также возможна специфическая терапия (иммунокоррекция).

Фармакорезистентная эпилепсия - сохраняющиеся эпилептические приступы у детей и взрослых на фоне приема 2-3 базовых антиэпилептических препаратов (моно или комбинация) на фоне высоких доз переносимости. Временной промежуток оценки эффективности противосудорожной терапии от 6 месяцев до 2-х лет (Комиссия ИЛАЕ, Lyon 2012). На долю фармакорезистентных форм эпилепсии приходится 30% от числа всех больных. В 50% случаев фармакорезистентность представлена фокальными формами эпилепсии.

Стандарт предхирургического обследования пациентов с фармакорезистентной эпилепсией включает комплексный подход, направленный на точное определение эпилептогенной зоны и оценку функциональных зон мозга. Основные этапы предхирургического обследования включают клиническую оценку семиологии приступов, нейропсихологическое тестирование, длительного видео ЭЭГ мониторинга с регистрацией всех стереотипных приступов пациентов, МРТ головного мозга по эпилептопротоколу (3Тл, под наркозом). В случае несовпадения данных или малоинформативности одного из исследований существуют методы дополнительного обследования (ПЭТ КТ/ПЭТ МРТ, ОФЭКТ (в межприступный период и во время приступа с последующим сопоставлением данных, инвазивное видеоЭЭГ мониторинг)).

К основным структурным поражениям, ассоциированным с фармакорезистентной эпилепсией относят:

1. склероз гиппокампа
2. опухоли головного мозга
3. пороки развития коры
4. сосудистые пороки развития
5. глиальные рубцы (включая постинсультные и посттравматические изменения)
6. последствие перенесенных воспалительных заболеваний

Основные факторы риска развития фармакорезистентности: наличие судорог у новорожденных, раннее начало, высокая частота (>20 припадков до противосудорожной терапии), аллергическая реакция на антиэпилептическую терапию, возникновение эпилептического статуса/ статусное течение эпилепсии, ассоциация с тяжелым неврологическим дефицитом/психическими расстройствами и менее чем 3-летний период отсутствия припадков. Особенности ЭЭГ не коррелируют с прогнозом.

Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии является эффективным методом для пациентов, у которых медикаментозная терапия не позволяет достичь контроля над приступами. Основные виды хирургического лечения:

1. Резективные операции - удаление эпилептогенной зоны (височная лобэктомия, кортикальная резекция).
2. Паллиативные операции (каллозотомия)
3. Стимуляционные методы (глубокая стимуляция мозга (DBS), стимуляция блуждающего нерва (VNS)).
4. Стереотаксическая радиохирургия.

Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии является эффективным методом, особенно при точной локализации эпилептогенной зоны. При резекционном хирургическом лечении у 60-80% пациентов достигается полное отсутствие приступов после операции (Télez-Zenteno J.F., 2007). Успех зависит от точного определения границ очага и полного его удаления. Совпадение результатов предоперационного обследования (МРТ, ПЭТ, видеоЭЭГ-мониторинга) является предиктором благоприятного исхода; МР негативная эпилепсия, отсутствие данных за структурное поражение по данным гистологического исследования- неблагоприятного. Результат обследования напрямую связан с типом структурного поражения и его локализацией (фокальная кортикальная дисплазия I типа - основная причина МР-негативной эпилепсии, диффузное начало по данным скальпового видеоЭЭГ мониторинга может быть при межполушарном расположении фокальной кортикальной дисплазии).

При вневисочной эпилепсии- тейлорированная резекция основной вид оперативного вмешательства. Он заключается в первую очередь с удалением «соматической» части нейронов - коркового серого вещества. При «кортикэктомии» происходит удаление лишь небольшого количества подкоркового белого вещества при полноценной резекции глубинного серого вещества, расположенного в бороздах.

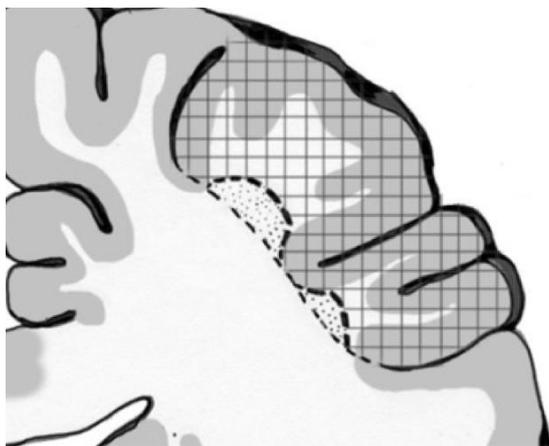


Рис. 1. Схематическое изображение «кортикэктомии». Для полноценной резекции серого вещества удаляется также небольшой объем подкоркового белого вещества.

При височной эпилепсии хирургический подход определяется длительностью заболевания и локализацией поражения. При изолированном поражении структур височной доли возможности выполнения селективной амигдалогиппокампэктомии (САГ), хирургической процедуры, направленной на удаление амигдалы и гиппокампа при сохранении окружающих структур височной доли. Удаление медиальных структур осуществляется трансильбиевым, транскортикальным и подвисочным доступами. При очаге, расположенном в латеральных отделах височной доли возможно ограничиться только резекцией латеральных отделов при условиях что поражение не распространилось на медиальные структуры (отсутствие вторичного склеротического поражения гиппокампа, наличие «дуальной» патологии). Однако средняя длительность заболевания у пациентов с ФРЭ составляет более 15 лет (В.В. Крылов, 2022). При таком длительном лечении заболевания редко удается ограничиться удалением только медиальных, или только латеральных отделов. В данном случае удаляют переднемедиальные отделы височной доли блоком. Объем резекции латеральных отделов височной доли определяется стороной поражения (45 мм от полюса при расположении очага в доминантном полушарии (с целью предотвращения развития речевых нарушений); 60 мм- на недоминантном; в медиальных отделах необходимо резецировать всех структур гиппокампаального комплекса (гиппокамп, амигдала, крючок, парагиппокампаальной извилины). (рис.2)

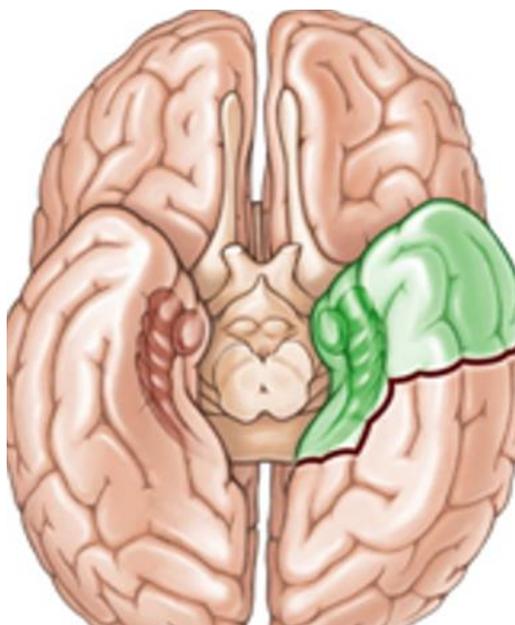


Рис. 2. Схематическое изображение передней медиальной височной лобэктомии с амигдалогиппокампэктомией (S.Wiebe, 2001).

1. Фокальная кортикальная дисплазия

Фокальная кортикальная дисплазия — разновидность нарушения кортикального развития, которые представляют собой широкий диапазон различных изменений в коре головного мозга, возникших в результате патологии процессов внутриутробного развития и являющихся нарушением клеточного формирования кортикальной мантии. Нарушение кортикального развития бывают локальными и диффузными и могут сочетаться с другими аномалиями головного мозга. Этиология нарушения кортикального развития до конца не известна, но в последние годы находят все большее число патологических генов, ответственных за их развитие. Согласно исследованиям R.J. Leventer и соавт. (1999), ожидаемая частота нарушения кортикального развития как этиологического фактора резистентных форм эпилепсии у детей составляет 25—40 %; при этом около 75 % больных страдают эпилепсией.

Эмбриология

Пороки головного мозга могут развиваться на всех этапах эмбрионального и частично в фетальном периоде. Если «поломка» происходит во время формирования прозэнцефалона (2–3-й месяц внутриутробного развития), то возникают грубые пороки, например, голопрозэнцефалия, формирующаяся в строго фиксированные для ее развития сроки — 22–24-й дни внутриутробного развития. Наибольший интерес для клинициста представляют

пороки развития головного мозга, формирующиеся вследствие аномальных процессов развития мозга с 6-й по 20-ю неделю внутриутробного развития:

3–4-й месяц гестации — процесс пролиферации (начало с 7-й недели);

3–5-й месяц гестации — центробежная миграция (начало с 8-й недели);

5-й месяц гестации — нейронная организация

Классификация нарушений кортикального развития

Группа I. Нарушения вследствие аномальной пролиферации нейронов и глии или апоптоза

I.A Микроцефалия

I.B Мегалэнцефалии, включая гемимегалэнцефалию

I.C Кортикальные дисгенезии с аномальной клеточной пролиферацией (фокальные кортикальные дисплазии II типа по классификации ILAE, 2011)

Группа II. Нарушения вследствие аномальной нейрональной миграции

II.A Гетеротопии серого вещества

II.B Лиссэнцефалия

II.C Подкорковая ленточная гетеротопия (агирия-пахигирия — ленточный спектр)

II.D «Булыжниковая» мальформация

Группа III. Нарушения вследствие аномалии постмиграционного развития (аномалии корковой организации)

III.A Полимикрогирия (билатеральная перисильвиарная; билатеральная парасагиттальная теменно-затылочная; билатеральная перисильвиарная и теменно-затылочная; билатеральная лобная и лобно-теменная; унилатеральная и мультилобарная; ассоциированная с микрохромосомными аномалиями)

III.B Шизэнцефалия

III.C Фокальные кортикальные дисплазии (I и III типов по классификации ILAE, 2011)

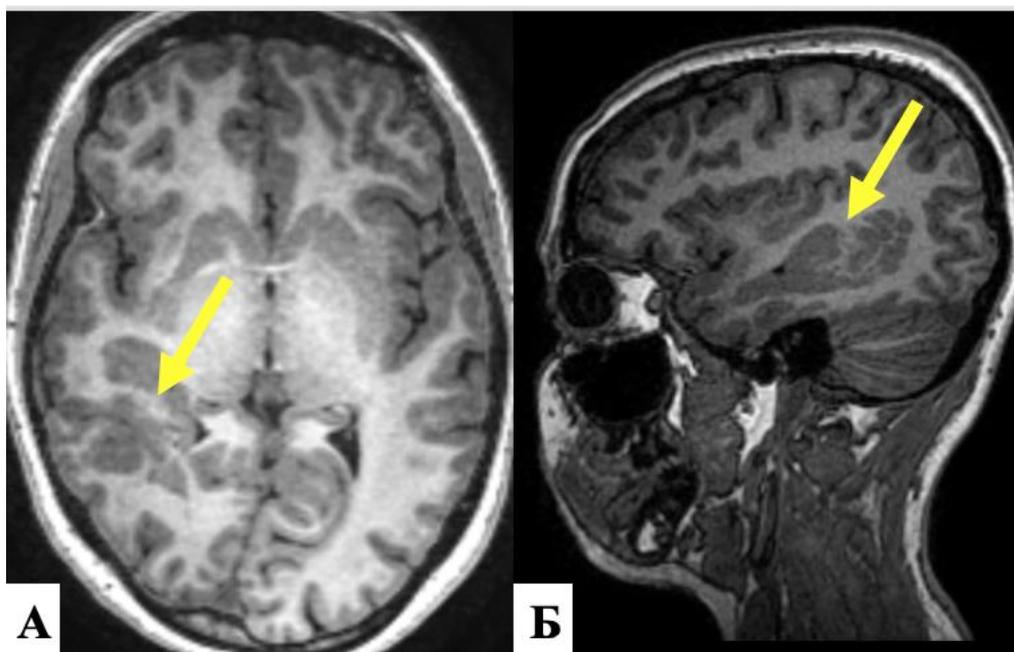


Рис.4. МРТ головного мозга по эпипротоколу. T1 режим в аксиальной (А) и сагитальной (Б) проекциях. Обширная зона полимикрогирии правой височной доли (желтая стрелка)

Нарушения при прижизненном патологоанатомическом исследовании операционного материала удаленных структур головного мозга верифицируются в 93% случаев у больных резистентной эпилепсией, прошедших хирургическое вмешательство. Наиболее частыми гистологическими находками у данной категории пациентов являются: склероз гиппокампа, глионевральные опухоли и ФКД.

ФКД характеризуются следующими гистологическими признаками: кортикальной дисламинацией, наличием дисморфных и баллонных клеток: сглаженность границы между серым и белым веществом с наличием большого количества гетеротопированных (нередко — дисморфных) нейронов в белом веществе и нарушение миелинизации в прилегающем белом веществе.

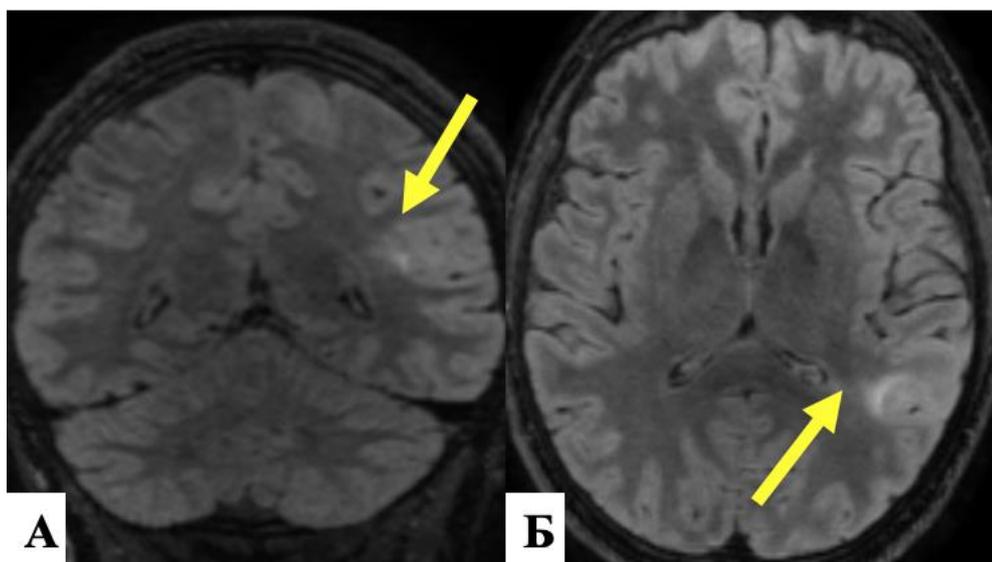


Рис. 5. МРТ головного мозга по эпипротоколу. Flair режим в аксиальной (А) и коронарной (Б) проекциях. Фокальная кортикальная дисплазия IIb типа левой надкраевой извилины (желтая стрелка).

1.1 Классификация фокальных кортикальных дисплазий (I. Blumcke и соавт ПЛАЕ, 2011)

ФКД I типа (изолированная)

Ia тип: ФКД с аномальной радиальной (вертикальной) кортикальной ламинацией (Рис. 6а, 7)

Ib тип: ФКД с аномальной тангенциальной (горизонтальной) кортикальной ламинацией (Рис. 6б)

Ic тип: ФКД с аномальной радиальной и тангенциальной кортикальной ламинацией (Рис. 6в)

ФКД II типа (изолированная)

IIa тип: ФКД с дисморфными нейронами (Рис. 8а)

IIb тип: ФКД с дисморфными нейронами и баллонными клетками (Рис. 8б)

ФКД III типа (ассоциированная с основным патологическим субстратом)

IIIa тип: ФКД в височной доле, ассоциированная с гиппокампальным склерозом

IIIb тип: ФКД дополнительно к глиальной или глионевральной опухоли

IIIc тип: ФКД дополнительно к сосудистой мальформации

IIId тип: ФКД в сочетании с любым другим патологическим субстратом, приобретенным в раннем возрасте (травма, порэнцефалия, энцефалит и проч.)

ФКД III типа представляют собой сочетание нарушения кортикальной ламины с другими локальными патологическими изменениями в головном мозге. Наиболее частый вариант — сочетание кортикальной дисплазии с гиппокампальным склерозом (ФКД IIIa типа)

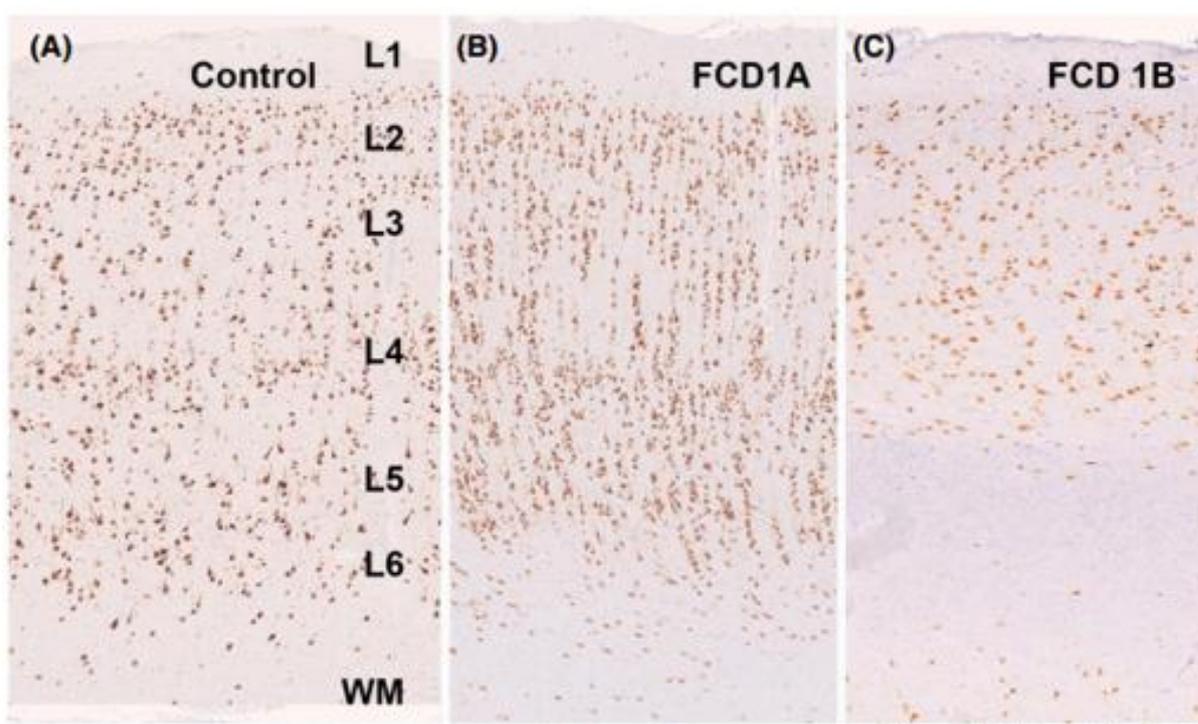


Рис. 6, а, в, с. Фокальная кортикальная дисплазия I типа. а – контрольный срез нормальной коры (как правило, взят на аутопсии), в - Ia тип: ФКД с аномальной радиальной (вертикальной) кортикальной ламиной; с - Ib тип: ФКД с аномальной тангенциальной (горизонтальной) кортикальной ламиной; иммуногистохимическая реакция с антителами к NeuN. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, Cendes F, Lopes-Cendes I, Palmieri A, Paglioli E, Sarnat HB, Walsh CA, Wiebe S, Aronica E, Baulac S, Coras R, Kobow K, Cross JH, Garbelli R, Holthausen H, Rössler K, Thom M, El-Osta A, Lee JH, Miyata H, Guerrini R, Piao YS, Zhou D, Blümcke I. 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 Aug;63(8):1899-1919. doi: 10.1111/epi.17301. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35706131; PMCID: PMC9545778.

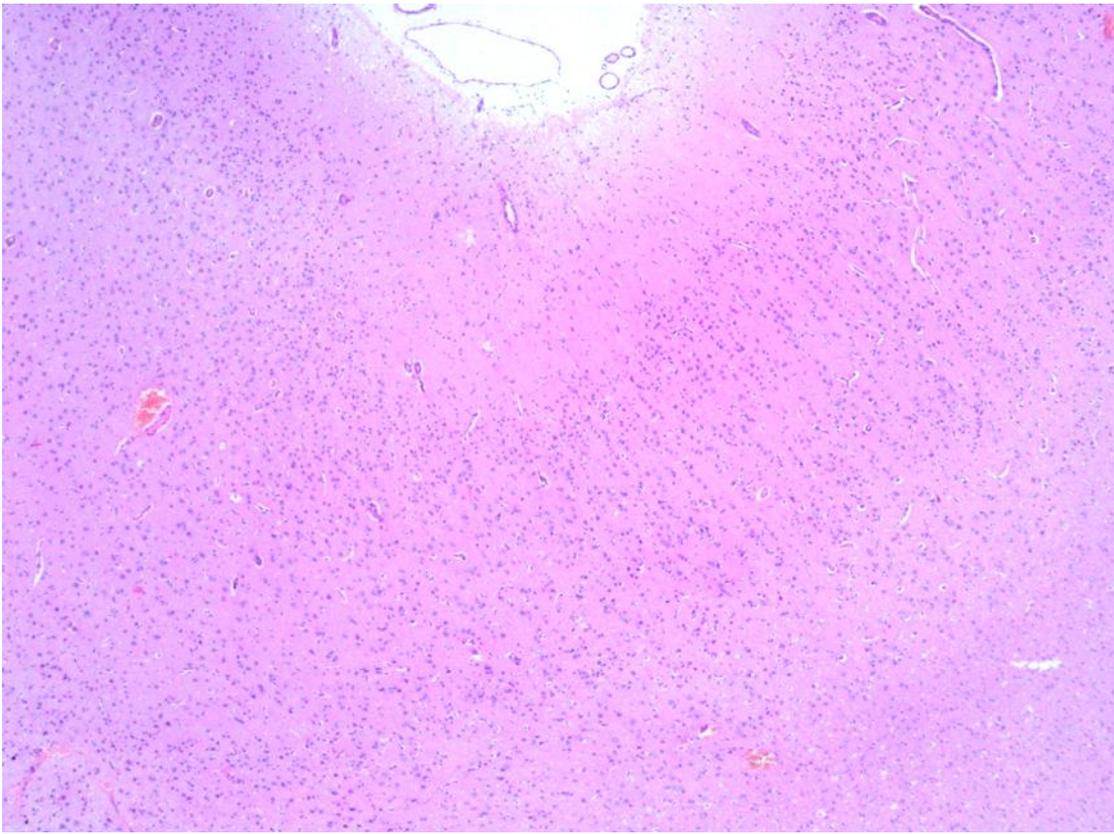
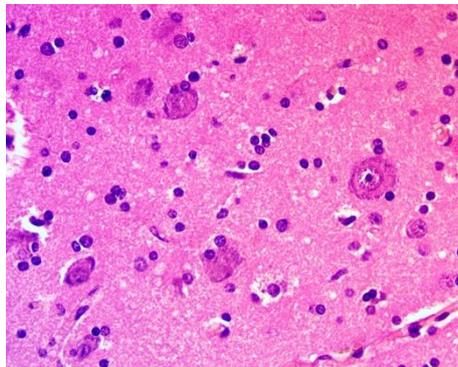
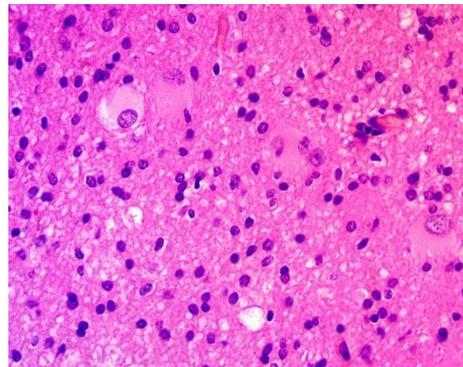


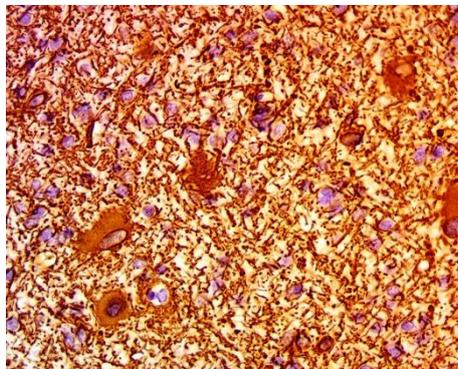
Рис. 7. ФКД Ia. Выраженные микроколонки из более чем 8 нейронов, окраска гематоксилином и эозином, x100 (архив Кислякова А.Н.).



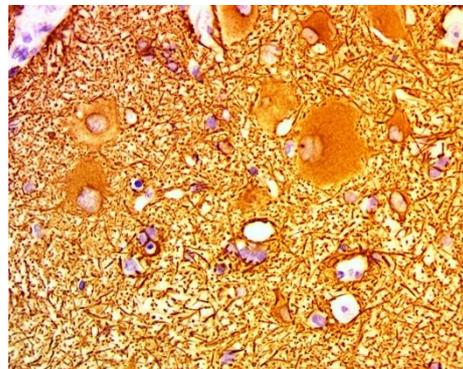
а



б



в



г

Рис. 8, а, б, в, г. Фокальная кортикальная дисплазия II типа. а - Па тип: ФКД с дисморфными нейронами; б - Пв тип: ФКД с дисморфными нейронами и баллонными

клеткам; а,б - окраска гематоксилином и эозином, в,г – иммуногистохимическая реакция с антителами к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP), x200 (архив Пацап О.И.)

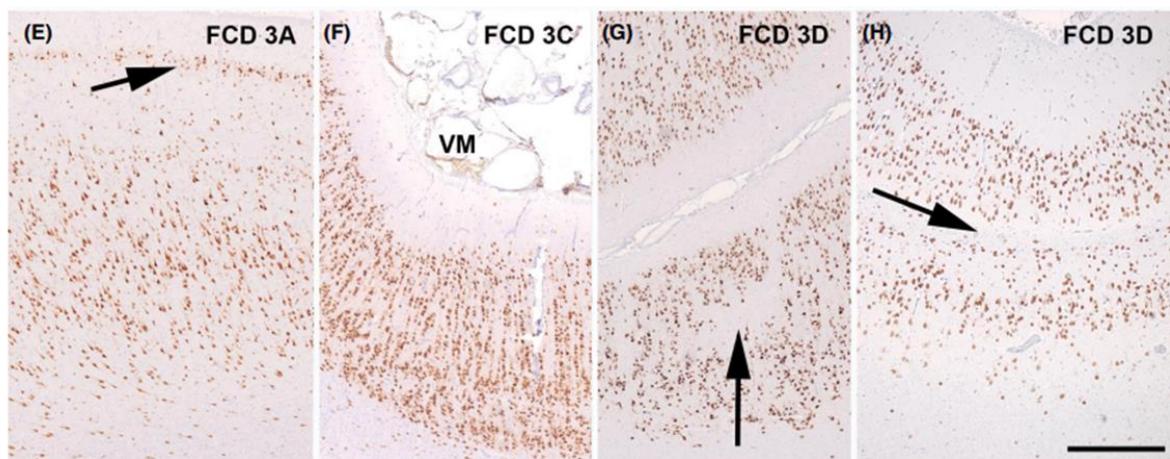


Рис. 9, е, f, g, h. Фокальная кортикальная дисплазия III. е – ФКД IIIa (ассоциированная со склерозом гиппокампа, потеря нейронов в слоях L2 и L3), f – ФКД IIIc (ассоциированная с сосудистой мальформацией, выраженные микроколонны в коре, прилегающей к мальформации, строение по типу ФКД Ia), g,h – ФКД IIId – потеря нейронов у пациентов с перинатальным инсультом. иммуногистохимическая реакция с антителами к NeuN. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, Cendes F, Lopes-Cendes I, Palmieri A, Paglioli E, Sarnat HB, Walsh CA, Wiebe S, Aronica E, Baulac S, Coras R, Kobow K, Cross JH, Garbelli R, Holthausen H, Rössler K, Thom M, El-Osta A, Lee JH, Miyata H, Guerrini R, Piao YS, Zhou D, Blümcke I. 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 Aug;63(8):1899-1919. doi: 10.1111/epi.17301.

1.2 Гетеротопия серого вещества

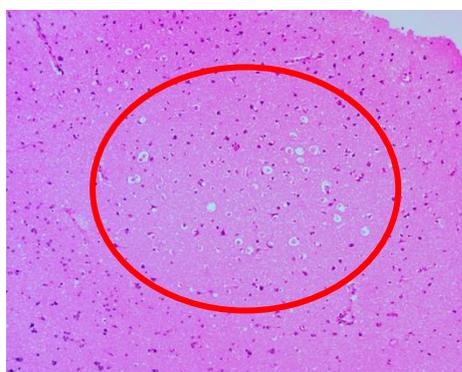


Рис. 10. Участок белого вещества, содержащий нейроны (красный круг); окраска гематоксилином и эозином, x200 (архив Пацап О.И.)

1.3 Правила проведения вырезки операционного материала

Операционный материал представляет собой как правило либо относительно сохраннный фрагмент коры, либо раздробленные фрагменты серого и белого вещества без возможности ориентации кусочков.

В случае относительно сохранного участка фрагмент коры разрезают параллельными срезами строго перпендикулярно, таким образом, нивелируя по возможности тангенциальные участки для подсчета слоев коры и их оценки (рис. 11)



а



б



в



г

Рис. 11, а, б, в, г. Макроскопическая картина резецированного фрагмента коры головного мозга. а, б – вид сверху, в, г – вид на срезе, укладка в гистологическую кассету.

(фотоархив Пацап О.И.)

2. Склероз гиппокампа

Название гиппокамп было введено анатомом Арантием, который в 1587 году описал его в своей книге *De Humano Foetu* - структура в средней височной доле, которая по своей форме напоминала ему морского конька (гиппокамп). В 1732 году Уинслоу назвал гиппокамп *cornu arietis* (рог барана), а вскоре после этого, в 1742 году, Гаренго ввел термин *cornu Ammonis* (Аммонов рог), от схожести с головой греческого Зевса Аммона.

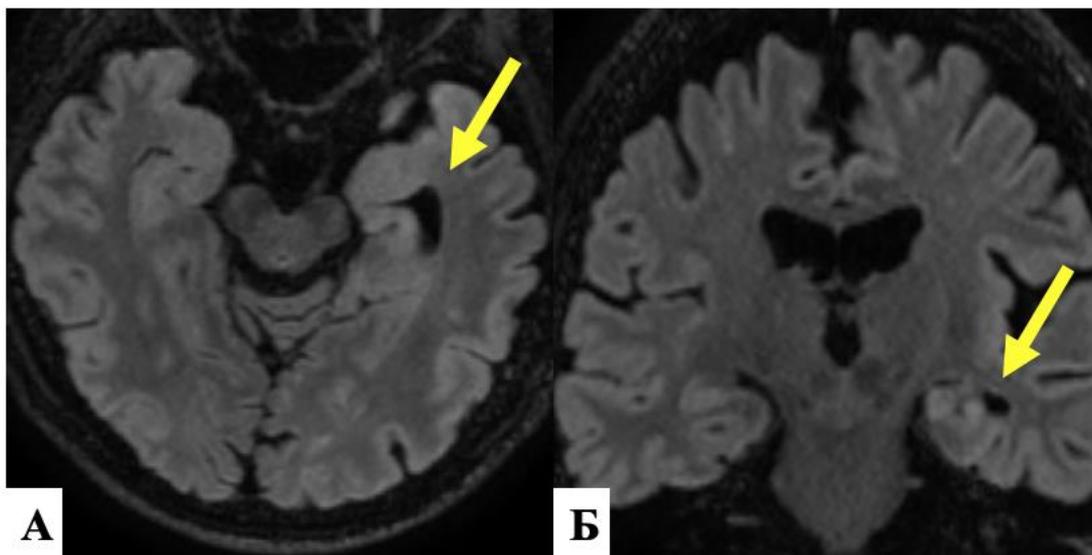


Рис. 12, А, Б. МРТ головного мозга по эпипротоколу. Flair режим в аксиальной (А) и коронарной (Б) проекциях. Уменьшение в объеме левого гиппокампа и левого амигдаларного тела (желтая стрелка).

Термин "зубчатая фасция", обозначающий дифференцированную область гиппокампальной формации, был введен в 1750 году Тарином, а в 1861 году Хаксли предложил альтернативный термин "зубчатая извилина". Использование модифицированного метода Гольджи для изучения структуры гиппокампа позволило получить микроскопические анатомические данные для формирования анатомической номенклатуры гиппокампа, предложенной Кахалем (1911) и Роузом (1926), Рис. 13.

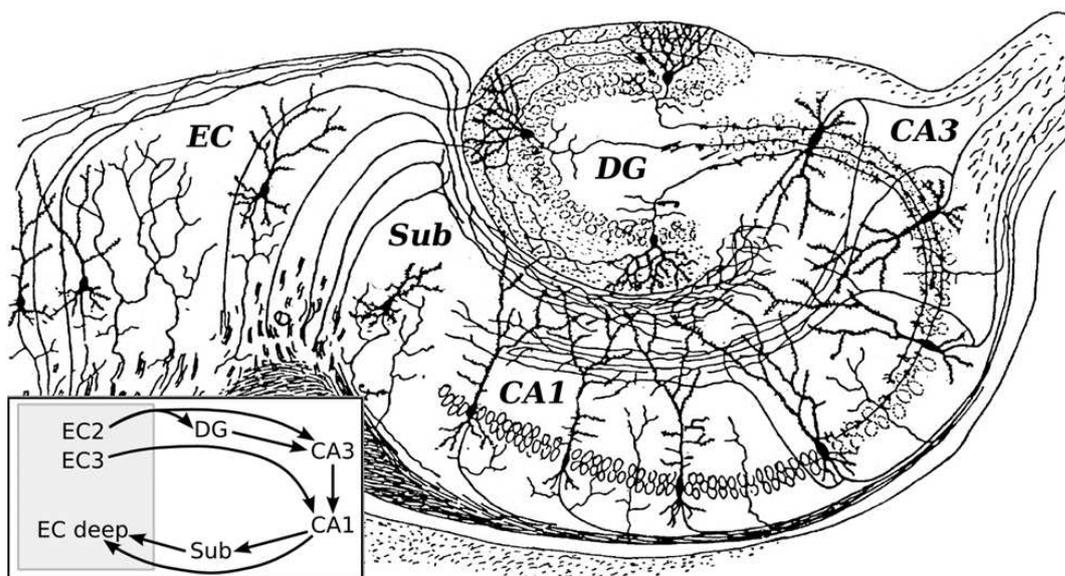


Рис. 13. Гиппокампальная формация на рисунке Рамон-и-Кахала. DG — зубчатая извилина. Sub — субикулум. EC — энторинальная кора. CA1-CA3 — собственно гиппокамп. Santiago Ramón y Cajal (1911) [1909] *Histologie du Système nerveux de l'Homme et des Vertébrés*, Paris: A. Maloine.

Согласно номенклатуре, введенной Лоренте де Но (1934), аммонов рог (CA) делится на субрегионы (зоны) CA1–CA4. Зона CA1 человека представлена большим слоем пирамидальных нейронов, которые продолжают в основание гиппокампа (subiculum); CA2 состоит из более компактного и узкого слоя нейронов; CA3 соответствует изгибу полосы CA3, а CA4 находится в конце зубчатой извилины (также называемой конечным листком). Зубчатая извилина (зубчатая фасция) разделена на три слоя (рис. 14): слой зернистых клеток; ворота зубчатой извилины и *stratum moleculare* (молекулярный слой).

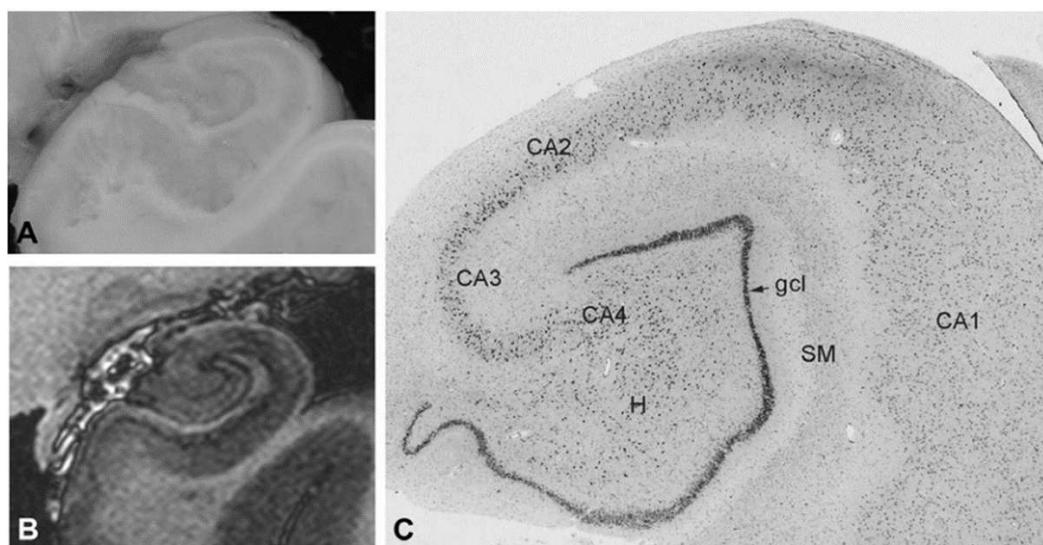


Рис. 14, А, В, С. А. Гиппокамп, вид на разрезе при проведении аутопсии. В. Посмертное магнитно-резонансное изображение, T2. С. Гистологический срез гиппокампа

(окрашивание по Нисслию): СА - зоны гиппокампа (cornu ammonis); gcl - слой зернистых клеток зубчатой извилины; SM - молекулярный слой (молекулярный слой зубчатой извилины); Н – «ворота» зубчатой извилины. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 108 (3rd series) Epilepsy, Part II H. Stefan and W.H. Theodore, Editors

Термин "гиппокампальная формация" относится к комплексу различных структур, включая Аммонов рог, зубчатую извилину, субикулум, пресубикулум, парасубикулум и энторинальную область (Duvernoy, 1998).

Буше и Казовиль (1825) изучали группу из 18 пациентов с эпилепсией и сообщили о наличии у восьми из них склеротических изменений в виде уплотнения Аммонова рога и его атрофии. В своей публикации они писали: "Белое вещество Аммонова рога твердое и отрывается фрагментами. Левое полушарие более развито, чем правое". В 1868 году Мейнерт описал гиппокампальную формацию, подтвердив наличие изменений в гиппокампе у части пациентов с эпилепсией. Первое гистологическое описание классической потери нейронов в Аммоновом роге было сделано Зоммером (1880). Он заметил, что наиболее серьезные изменения были локализованы в определенной области гиппокампа, которая соответствует "сектору Зоммера". В 1889 году Часлин описал субпиальный глиоз (ныне называемый "глиоз Часлина"), соответствующий плотному поверхностному скоплению астроглиальных волокон, которое неспецифично, но часто встречается у пациентов со склерозом гиппокампа (СГ) и эпилепсией. В своих гистологических исследованиях Братц (1899) еще больше поддержал связь между HS и височной эпилепсией (ВЭ). После этих наблюдений не осталось сомнений в наличии СГ у пациентов с ВЭ, но началась серьезная дискуссия о его патогенезе. В отличие от мнения Зоммера и Братца, в течение многих лет существовало общее мнение, что патологические изменения в гиппокампе являются не причиной эпилепсии, а результатом повреждения сосудов, возникающего во время припадков. После многолетних дебатов Стаудер (1936) составил перечень симптомов поражения височной доли, предложив установить прямую связь между этой специфической симптоматикой и СГ. Эрл и др. (1953) предположили, что приобретенное поражение головного мозга, такое как родовая травма, представляет собой патогенетический механизм, лежащий в основе СГ, и использовали термин «инцизуральный склероз». Мейер и др. (1954) предположили, что гипоксический–ишемический инсульт, повреждающий гиппокамп в раннем детстве, может привести к развитию СГ. Фальконер и др. (1964) ввели термин мезиальный височный (темпоральный) склероз (МТС), который был основан на наблюдении, что повреждение не ограничивается гиппокампом, а включает в себя другие лимбические структуры, такие как миндалевидное

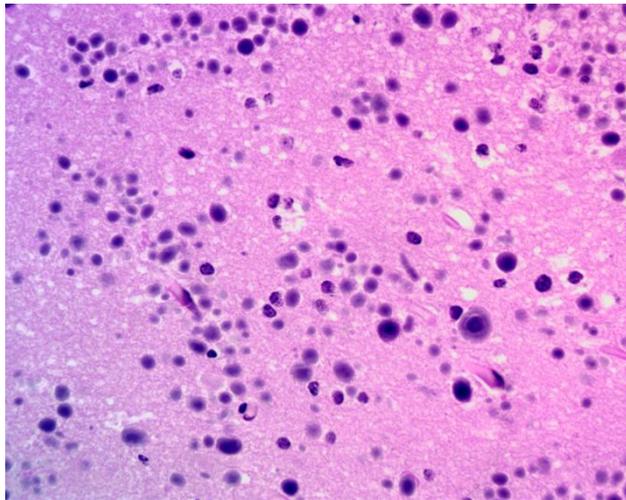
тело и парагиппокаммальную извилину. Фальконер и Тейлор (1968) предполагали, что фебрильные судороги в раннем детстве могут повредить структуры височной доли, что приведет к ВЭ.

Склероз гиппокампа (также известный как склероз Аммонова рога) является наиболее частым морфологическим явлением у пациентов, перенесших операцию по поводу трудноизлечимой ВЭ (наблюдается примерно у 60–70% хирургических резекций). Склероз гиппокампа — это уникальное патологическое состояние, характеризующееся специфическими гистопатологическими особенностями. Макроскопически гиппокамп атрофирован и становится более твердым. Микроскопическое исследование выявляет глиоз и характерную картину потери нейронов. Потеря нейрональных клеток затрагивает в основном зоны СА1, СА4 (фолиум) и СА3.

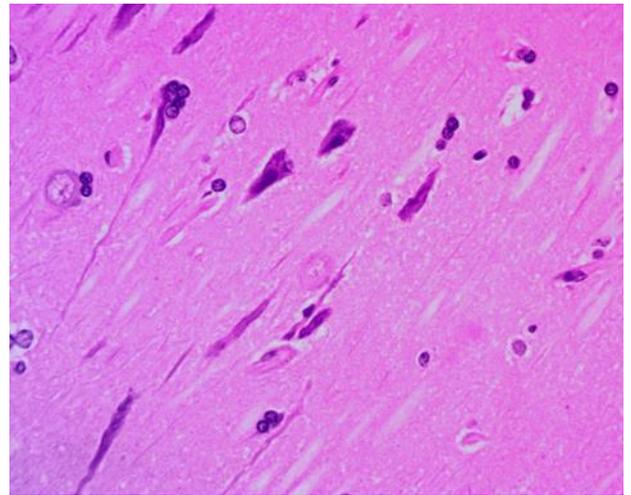
Как было описано ранее, характерной особенностью СГ является четкая граница потери нейронов между СА1 и основанием гиппокампа (собственно субикулумом), которая сохраняется (Thom, 2009a). Зона СА2 часто сохраняется; интересно, что эта зона гиппокампа сохраняется и при других типах патологий, таких как гипоксия–ишемия, нейродегенеративные изменения (болезнь Альцгеймера) или травма головного мозга, что отражает общие цитопротекторные механизмы. Однако при этих патологиях потеря нейронов и глиоз в пирамидном слое гиппокампа (также называемый “склерозом гиппокампа”) чаще всего поражает не только СА1, но и основание, при этом СА2, СА3 и СА4 остаются нетронутыми (Amador-Ortiz and Dickson, 2008).

Гранулярные клетки зубчатой извилины относительно сохранены при СГ. Однако уменьшение количества этих клеток может наблюдаться в случаях с широко распространенным повреждением нейронов, затрагивающим все подполя гиппокампа (включая пирамидные нейроны СА2 и гранулярно-клеточные нейроны; тяжелая форма СГ или «тотальный» СГ). Склероз фолиума относится к типу повреждения, затрагивающее пирамидные нейроны СА4. Также сообщалось о тяжелой потере нейронов, ограниченной зоной СА1 (de Lanerolle et al., 2003; Blumcke et al., 2007).

Патологоанатомический диагноз в случаях «классического» СГ (потеря нейронов и глиоз в основном в СА1, СА3 и фолиуме) или тяжелого СГ (потеря нейронов и глиоз, затрагивающие все зоны гиппокампа) может быть поставлен с помощью обычных гистологических красителей, таких как гематоксилином и эозином, Люксолевый синий и по Ниссию. Экспресс–окрашивание Люксолевый синий/окрашивание по методу Шиффа полезно для демонстрации потери миелиновых волокон, а также частого присутствия амилацетатных тел в областях потери нейронов (рис. 15).



а



б

Рис. 15, а, б. «Классический» склероз гиппокампа: а – множественные амилацетатные тельца в зоне СА1 гиппокампа, б – тяжелые дистрофические изменения, некроз нейронов, нейрофагия в зоне СА1 гиппокампа. Окраска гематоксилином и эозином, х 200 (архив Пацап О.И.)

Иммуногистохимическая реакция для выявления нейрональных маркеров, таких как ядерный маркер нейронов (NeuN), синаптофизин и связанный с микротрубочками белок (MAP-2) помогают выявить специфическую картину потери нейронов и особенно полезны в случаях фрагментации и/или плохой ориентации хирургических фрагментов (рис. 16).

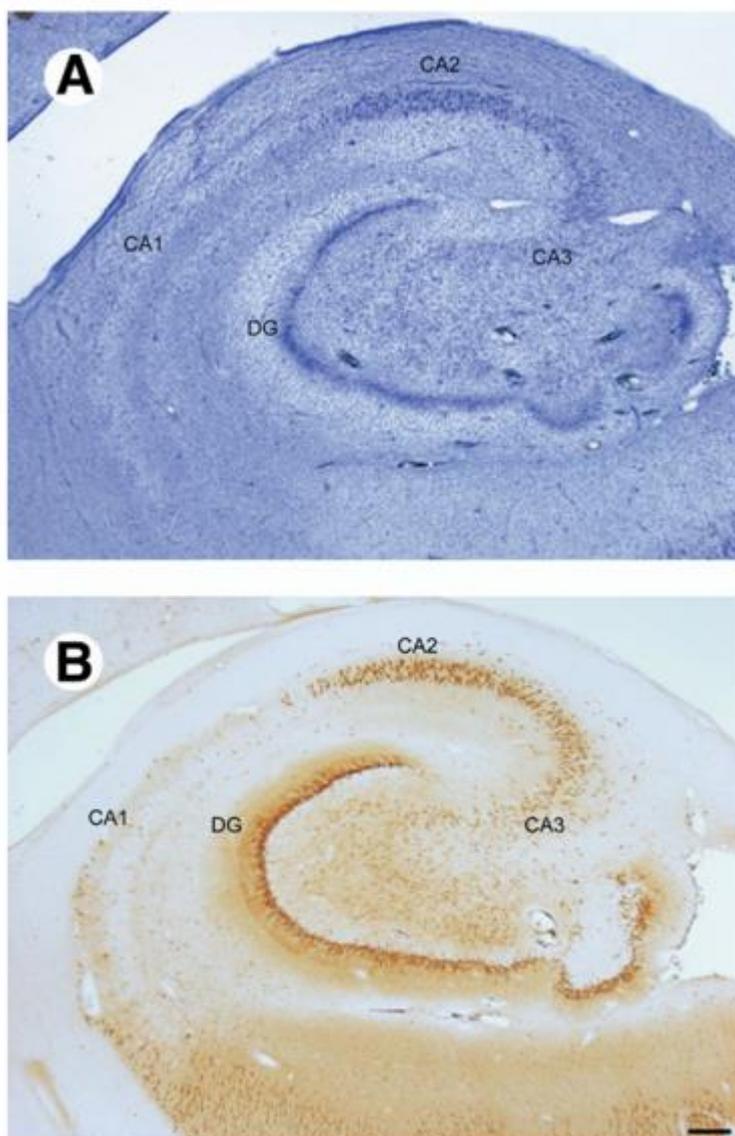


Рис. 16, А, В. Потеря нейронов в зонах CA1 и CA4. А – окраска по Нисслю, выраженная потеря нейронов (отсутствие окрашивания) в зонах CA1 и CA4. В – иммуногистохимическая реакция с антителами к NeuN, выраженная потеря нейронов (отсутствие окрашивания) в зонах CA1 и CA4. Ortega-Cruz D, Uceda-Heras A, Iglesias JE, Zea-Sevilla MA, Strange B, Rabano A. A novel histological staging of hippocampal sclerosis that is evident in gray matter loss in vivo. *Alzheimer's Dement.* 2023; 19: 3028–3040. <https://doi.org/10.1002/alz.12942>

Иммуногистохимическая реакция с антителами к белкам нейрофиламентов может быть использована для выявления структурных изменений нейронов в области ворот. У пациентов с СГ остаточные нейроны в зубчатых воротах могут демонстрировать гипертрофию, аномальное разветвление дендритов и накопление низкомолекулярных нейрофиламентов (Blumcke et al., 1999; Thom et al., 1999, 2008). Эти клетки, хотя и напоминают диспластические нейроны, наблюдаемые при кортикальной дисплазии, скорее

всего, представляют собой результат реактивной/регенеративной реакции на продолжающееся повреждение гиппокампа.

Иммуногистохимическая реакция с антителами к NeuN также используется для количественного (стереологического или двумерного подсчета клеток) или полуколичественного анализа количества нейронов в различных зонах гиппокампа. Было предложено несколько полуколичественных классификаций для оценки распределения и тяжести повреждения нейронов, чтобы провести корреляцию с нейрорадиологическими и клиническими признаками. Примеры этих классификационных схем приведены в таблицах 1 и 2.

2.1. Классификации склероза гиппокампа

Таблица 1 - Классификация по Wyler (1992)

Подтип	Основные признаки
Grade I легкое мезиальное темпоральное поражение	Глиоз с небольшой (менее 10%) потерей нейронов в CA1, CA3 и/или CA4
Grade II умеренное мезиальное темпоральное поражение	Глиоз с умеренной (10-50%) потерей нейронов в CA1, CA3 и/или CA4
Grade III умеренное-выраженное мезиальное темпоральное поражение («классический» склероз гиппокампа)	Глиоз с умеренной и тяжелой (более 50%) потерей нейронов в CA1, CA3 и/или CA4, разрежение CA2, поражение может затрагивать только фоллиум, ограничиваясь CA3-CA4
Grade IV выраженное мезиальное темпоральное поражение («тотальный» склероз гиппокампа)	Глиоз с тяжелой (более 50%) потерей нейронов во всех зонах гиппокампа, включая зубчатую извилину

Таблица 2 - Классификация по Blumke (2007)

Подтип	Основные признаки
Нет мезиального темпорального склероза (МТС)	Плотность нейронального слоя не отличается от контрольных образцов, полученных во время аутопсии

МТС тип Ia (классический склероз гиппокампа)	Тяжелая потеря клеток в СА1 и умеренная потеря в других зонах, за исключением СА2
МТС тип Ib (тяжелый склероз гиппокампа)	Тяжелая потеря клеток во всех зонах гиппокампа
МТС тип 2 («атипичный» склероз гиппокампа)	Тяжелая потеря нейронов только в СА1
МТС тип 3 («атипичный» склероз гиппокампа)	Тяжелая потеря нейронов ограничена СА4

В обеих системах классификации – «классический» и «тяжелый» СГ являются наиболее частыми патологическими процессами, в то время как варианты, ограниченные СА1 или областью изгиба зубчатой извилины (Bruton, 1988; Wyler et al., 1992; de Lanerolle et al., 2003) менее распространены и совсем недавно были выделены в отдельные атипичные варианты (Blumcke и др., 2007; Thom и др., 2010).

Шкала Уайлера (оценки I–IV), введенная в 1992 году, представляет собой хорошо зарекомендовавшую себя систему оценки образцов СГ в нескольких лабораториях и основан на проценте потери нейронов в зонах гиппокампа СА1–СА4 с использованием гистологических срезов, окрашенных по Нислю или/и с проведением иммуногистохимической реакции с антителами к NeuN. Сообщалось о трудностях в выявлении легкой степени СГ (I степень по Уайлеру) и их отличии от «отсутствия СГ» (Blumcke et al., 2007).

Классификация, предложенная Блюмке и др. (2007), основана на компьютеризированном полуколичественном измерении количества нейрональных клеток в зонах СА1–СА4 гиппокампа и в слое гранулярных клеток с использованием иммуногистохимической реакции с антителами к NeuN, и кластерного анализа для выявления различных подтипов нейропатологических паттернов. Количественная нейропатологическая оценка с использованием иммуногистохимической реакции с антителами к NeuN и количественного анализа изображений отдельных срезов гиппокампа была применена в более позднем исследовании для выявления различных клинко-патологических подтипов СГ (преобладающий склероз СА1; склероз фоллиума; классический СГ; общий СГ; Thom et al., 2010). Эти исследования (Blumcke et al., 2007; Thom et al., 2010) подчеркивают потенциальную ценность количественного анализа СГ, а также необходимость пересмотра системы классификации для более четкого определения

различных клинико-патологических подтипов. В связи с этим ИАЕ инициировала создание специальной рабочей группы для пересмотра критериев диагностики СГ.

До сих пор продолжается дискуссия о том, предшествует ли потеря нейронов, наблюдаемая в образцах, взятых после хирургической резекции, возникновению судорог или же это продолжающееся повреждение у пациентов с хронической фармакорезистентной эпилепсией. Некоторые объемные исследования с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) подтверждают возникновение судорог, связанных с уменьшением объема гиппокампа, и свидетельствуют о прогрессирующем двустороннем повреждении (Briellmann et al., 2002; Araujo et al., 2006). Доказательства двустороннего СГ также представлены в нескольких посмертных исследованиях, начиная с ранних исследований Зоммера (1880) и Братца (1899) и заканчивая более поздними посмертными исследованиями (Марджерисон и Корселлис, 1966; Менке и др., 1996), подтверждающих концепцию вторичного повреждения, способствующего эпилептогенезу (Визер, 2004).

В дополнение к оценке специфических закономерностей потери нейронов в зонах гиппокампа, выявление характерной синаптической перестройки, происходящей в зубчатой извилине при СГ, может быть полезно для подтверждения диагноза в неоптимальных образцах.

Мшистые волокна образуют возбуждающие синапсы на дендритах внутреннего молекулярного слоя, создавая повторяющийся возбуждающий контур, который потенциально обладает проэпилептогенным действием (Дудек и Сутула, 2007). Недавнее посмертное исследование с использованием иммуногистохимического исследования с антителами к динорфину и нейропептиду Y (NPY) показало, что синаптическая реорганизация в зубчатой извилине может быть двусторонним, персистирующим процессом при ВЭ (Thom et al., 2009). Это наблюдение подтверждает концепцию о том, что обширная двусторонняя перестройка гиппокампа может быть причиной повторяющихся приступов, что потенциально может привести к неблагоприятным долгосрочным последствиям и трудноизлечимости пациентов с ВЭ (Madden and Sutula, 2009).

Пропер и др. (2001). де Ланероль и др. (2003) предложили пересмотр классификационной схемы Уайлера, включающий оценку степени прорастания мшистых волокон гиппокампа с использованием окрашивания Тимма.

де Ланероль и др. (2003) выявили различные клинико-патологические группы, сочетающие паттерны потери пирамидных клеток с дополнительным иммуноокрашиванием на динорфин и нейропептиды, экспрессируемые в интернейронах (NPY, соматостатин, субстанция Р).

Основной проблемой для любой нейропатологической классификации является корреляция между патогистологическими и клиническими признаками, а также возможная связь с послеоперационным исходом. Несколько исследований, в которых проводилась нейропатологическая клиническая корреляция, показывают, что возраст и частота судорожных припадков существенно не влияют на характер поражения гиппокампа (Davies et al., 1996; Mathern et al., 1996a; Blumcke et al., 2007).

Исследование, проведенное Blumcke и соавторами (2007), показало корреляцию между возрастом возникновения первичной травмы (PI) и типом патологии гиппокампа, что указывает на то, что ранние события, происходящие в возрасте до 3 лет (такие как родовая травма, фебрильные судороги), по-видимому, связаны с более распространенным повреждением гиппокампа (Тип МТС Ia и Ib), тогда как в случаях с «атипичными» СГ (МТС II и III типов) возраст возникновения первичной травмы был более поздним. Кроме того, послеоперационный исход, по-видимому, хуже в «атипичных» случаях СГ (de Ланеролле и др., 2003; Блумке и др., 2007). Исследование Thom et al. (2010) подтвердило идентификацию атипичных форм СГ как отдельных клинико-морфологических подтипов, показав худшие результаты у пациентов с СГ с преобладанием CA1, но сообщалось о лучших результатах при склерозе фоллиума, чем в исследовании Blumcke et al. (2007).

Глиоз является основным признаком СГ (Wieser, 2004) и это может быть подтверждено иммуногистохимической реакцией с антителами к глиальному фибриллярному кислом белку (GFAP), показывающий плотный астроглиоз в прикорневой области зубчатой извилины, а также в зонах СА, где наблюдается выраженная потеря нейронов (CA3 и CA1), часто включающий фибриллярный глиоз, который поддерживает хроническое течение атрофического процесса.

Недавние данные свидетельствуют о роли астроглиальных клеток в развитии эпилепсии (включая эпилепсию, связанную с СГ), указывая на то, что астроглия может иметь различную морфологию и функциональные фенотипы в пределах эпилептического очага, потенциально способствующие развитию припадков (Binder и Steinhauser, 2006; Wetherington et al., 2008).

Иммуногистохимическая реакция с антителами к человеческому лейкоцитарному антигену (HLA-DR) может быть использовано для выявления присутствия активированных клеток микроглии в гиппокампе в случаях СГ (Ravizza et al., 2008). Недавние наблюдения показывают, что активация воспалительных процессов является общей чертой различных эпилептических расстройств различной этиологии, но без первичного воспалительного патогенеза.

Воспалительные изменения, свидетельствующие о выраженной и стойкой активации врожденного иммунного ответа, были описаны как в экспериментах, так и у людей (Веццани и Граната, 2005; Равицца и др., 2008). Иногда вокруг сосудов и в лептоменингеальных оболочках могут наблюдаться лимфоцитарные инфильтраты, представленные Т-лимфоцитами (CD3+; с преобладанием CD8+ Т-лимфоцитов).

В случаях с выраженными лимфоцитарными инфильтратами следует учитывать, что эти воспалительные инфильтраты могли быть вызваны предоперационными инвазивными исследованиями (субдуральными и глубинными электродами) (Stephan et al., 2001).

Другие изменения при СГ включают рассеивание гранулярно-клеточного слоя зубчатой извилины и нейрогенез (Thom, 2004). О диспергировании слоя гранулярных клеток впервые сообщил Хаузер (Houser, 1990). Этот феномен, по-видимому, характерен для пациентов с эпилепсией и часто наблюдается при ГС (40-50% хирургических образцов СГ). Аномальный нейрогенез и изменения предполагается, что молекулярные сигналы (reelin signaling), контролирующие миграцию гранулярных клеток, играют решающую роль в развитии дисперсии гранулярных клеток (Haas et al., 2002; Thom et al., 2005). Цитоархитектурные изменения слоя гранулярных клеток, связанные с усилением нейрогенеза, вместе с сохранением клеток Кахаля–Ретциуса, наблюдаемые в популяции пациентов с СГ, подтверждают концепцию о компоненте развития нервной системы, лежащем в основе предрасположенности к развитию СГ, как описано в работе Blumcke et al. (2002). Клиническое значение дисперсии гранулярных клеток все еще неясно и, по-видимому, не влияет на исход после операции (Blumcke et al., 2009; Thom et al., 2010). Однако недавнее исследование выявило связь между измененным слоем гранулярных клеток и когнитивной дисфункцией у пациентов с ВЭ (Blumcke et al., 2009).

2.2 Определение «двойной» и «дуальной» патологии

Начиная с ранних исследований Зоммера (1880) и Братца (1899), было отмечено, что патологические изменения у пациентов с ВЭ не ограничиваются гиппокампом.

О патологических изменениях экстрагиппокампа, затрагивающих лимбические структуры, такие как миндалевидное тело, парагиппокамповая извилина и таламус, сообщалось в нескольких исследованиях (Margerison и Corsellis, 1966; Питканен и др., 1998; Йилмазер-Ханке и др., 2000; Визер, 2004; Даводу и Том, 2005).

Примерно у 6% пациентов с СГ патология гиппокампа может быть связана со вторым эпилептогенным поражением, таким как опухоль низкой степени

злокачественности, фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) или сосудистая мальформация.

Эти случаи были названы «дуальной патологией» (Визер, 2004). Кроме того, у пациентов с ВЭ и СГ наблюдались широко распространенные изменения с реорганизационной дисплазией, затрагивающие неокортикальные и мезиальные структуры височной доли (Blumcke et al., 2009b ; Thom et al., 2009c).

Целевая группа ILAE разработала классификацию типов ФКД, основанную на гистопатологических особенностях (Blumcke, 2011, 2022). Важным достижением классификации 2011 года является переклассификация тонких патологических изменений, которые соседствуют с другими основными поражениями или ассоциированы с ними при ФКД III типа. ФКД III типа состоит из четырех различных подтипов (IIIa–d), включая тип IIIa, связанный с СГ (Рис. 17).

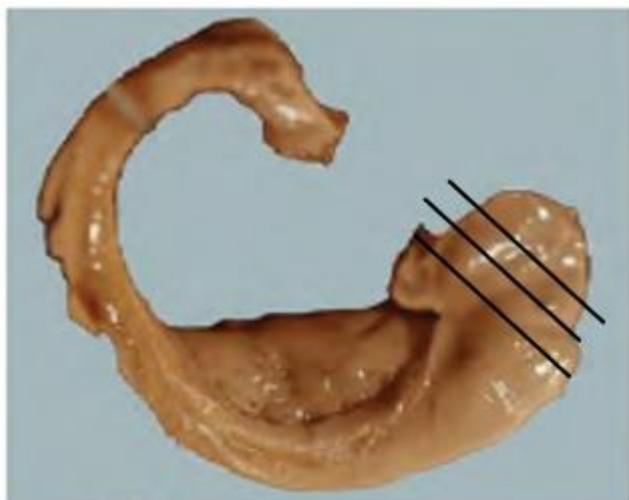


Рис. 17. Схема классификации ILAE двойной, дуальной патологии и ФКД IIIa.

2.3. Правила проведения вырезки операционного материала

Операционный материал как правило, представлен гиппокампом и фрагментом резецированной височной доли либо только гиппокампом. Операционный материал височной доли макроскопически исследуется по аналогии с материалом ФКД (см. Рис. 4).

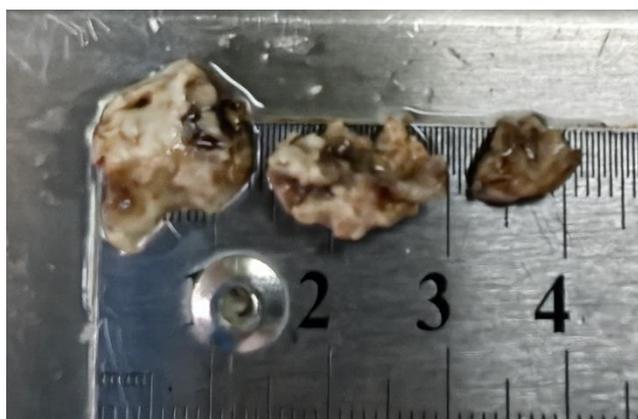
Гиппокамп может быть фрагментирован, в таком случае, все фрагменты необходимо взять для гистологического исследования. В случае, если гиппокамп значительно не поврежден, то разрезы производятся строго поперечно длиннику гиппокампа (Рис. 18).



а



б



в



г

Рис. 18, а, б, в, г. Макроскопическое исследование гиппокампа. а – схема направления разрезов, б – гиппокамп без искусственных изменений, в – фрагментированный гиппокамп, г – макроскопический вид на разрезе гиппокампа. (фотоархив Пацап О.И.)

3. Опухоли, ассоциированные с эпилепсией

В основе фармакорезистентных вариантов эпилепсии часто лежат т.н. «длительно существующие опухоли, связанные с эпилепсией» (long-term epilepsy associated tumors, LEAT). По данным Германского нейропатологического референс-центра по хирургии эпилепсии, опухоли группы LEAT находятся на втором месте после склероза гиппокампа в случаях, требующих хирургического лечения, и составляют более четверти (26,5%) от всего количества случаев структурно обусловленной эпилепсии.

Термин LEAT является условным и введен для удобства практической деятельности в хирургии эпилепсии. В 5-м издании Международной классификации опухолей ЦНС (ВОЗ, 2021), как и в более ранних редакциях, такого группового понятия нет. По сути, в данную группу включаются опухоли, которые классификационно могут быть не связаны друг с другом. Опухоли группы LEAT характеризуются следующими основными признаками:

1. Локализуются преимущественно в височной доле;
2. Дебют приступов происходит чаще в детском возрасте;
3. Кроме собственно эпилепсии могут иметь иные неврологические проявления;
4. Имеют низкую степень злокачественности и благоприятное биологическое поведение.

Наиболее частыми типами опухолей, приводящих к хронической структурной эпилепсии, являются ганглиоглиома и дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, которые имеют степень злокачественности 1 и входят в одну классификационную группу «Глионейрональные и нейрональные опухоли»; обе эти опухоли составляют около 2/3 от всего объема новообразований условной группы LEAT. Значительно реже причиной развития эпилепсии являются нейроэпителиальные опухоли из других групп: диффузные глиомы взрослого типа, диффузные глиомы педиатрического типа низкой степени злокачественности, а также представители группы отграниченных глиом, прежде всего, пилоцитарная астроцитома и плеоморфная ксантоастроцитома.

3.1 Ганглиоглиома

Ганглиоглиома (ГГ) — это высокодифференцированная, медленно растущая глионейрональная опухоль, состоящая из комбинации неопластических ганглиозных и глиальных клеток, которая на молекулярном уровне характеризуется генетическими изменениями, вызывающими активацию пути MAPK (степень злокачественности 1 по международной классификации опухолей ЦНС, 2021).

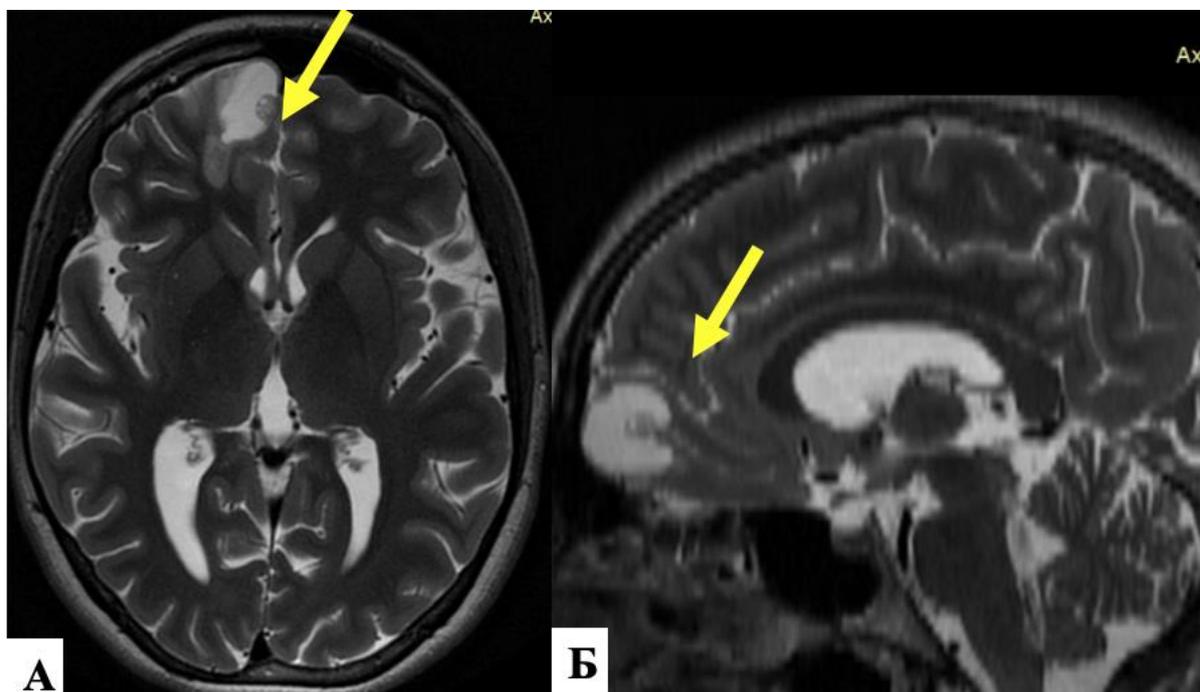


Рис. 19, А, Б. МРТ головного мозга по эпипротоколу с контрастным усилением. Flair режим в аксиальных (А) и сагитальных проекциях (Б). В правой лобной доле определяется кистозное образование с солидным компонентом - ганглиоглиома (желтая стрелка).

Наиболее частой молекулярно-генетической причиной развития ГГ является точечная мутация в кодоне 600 гена BRAF (*BRAF V600E*), однако иногда встречаются случаи изменения в других кодонах данного гена, слияния данного гена с другими, а также мутации в других генах пути MAPK (*RAF1*, *KRAS*, *NF1*).

Патогистологически ГГ – это бифазная опухоль, состоящая из двух компонентов. Первый компонент – нейрональный – представлен крупными ганглиозными клетками с обильной цитоплазмой и вакуолизированными светлыми ядрами и/или крупными дисморфичными нейронами с аномальной ориентацией аксонов и повышенной аккумуляцией в цитоплазме вещества Ниссля. Нейрональные клетки могут лежать поодиночке, либо формировать небольшие скопления. Вторым компонентом опухоли представлен глиальными неопластическими клетками, расположенными между клетками нейронального пула. Клетки глиальной порции морфологически напоминают клетки диффузной астроцитомы и/или пилоцитарной астроцитомы и/или олигодендроглиомы. Типичными признаками ГГ являются скопления эозинофильных гранулярных телец, реже

волокон Розенталя, а также наличие периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов и микрокальцинов. Некрозы, патологическая пролиферация сосудов отсутствуют, митотическая активность как правило не наблюдается.

Иммуногистохимическое исследование в ГГ показывает экспрессию клетками нейрональной линии synaptophysin, chromogranin A, NSE, MAP2, neurofilament protein, реже NeuN. Глиальная же часть опухоли обычно позитивна в реакциях с антителами к GFAP, OLIG2, S100, SOX10. Характерным для ГГ паттерном является экспрессия в опухоли мультиотростчатыми клетками CD34. В ГГ, в основе патогенеза которых лежит мутация BRAF V600E, отмечается реакция с антителом VE1. Индекс пролиферативной активности, определяемый по уровню экспрессии Ki-67, обычно не более 5%, часто не превышает 1-2%.

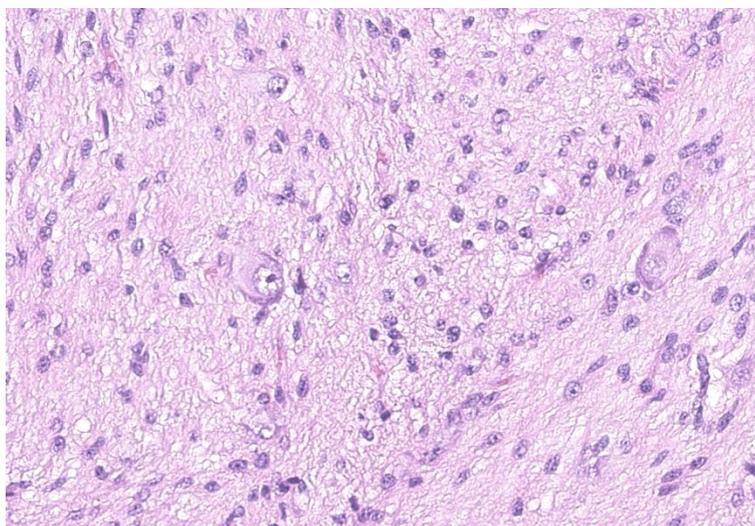


Рис. 20. Ганглиogliома. Клеточный состав представлен крупными ганглиозными клетками и дисморфичными нейронами и расположенными между ними неопластической глией. Окраска гематоксилином и эозином, x200 (архив Кислякова А.Н.).

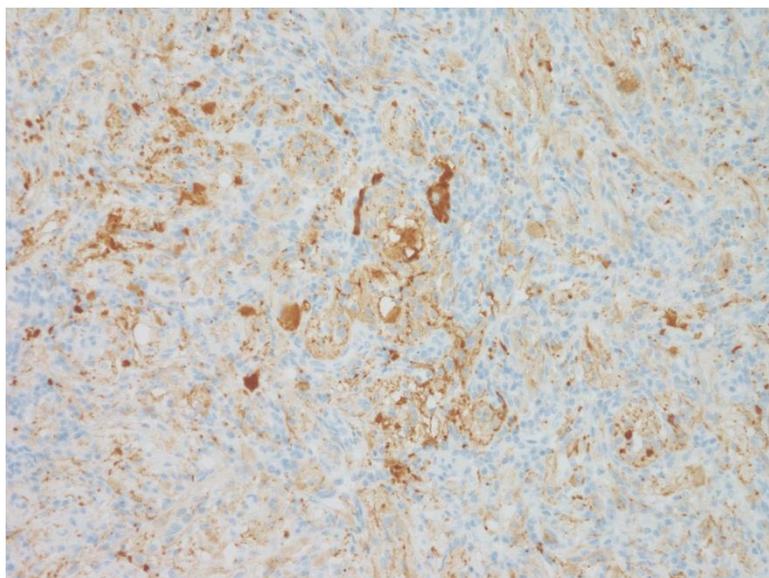


Рис. 21. Ганглиоглиома. Нейрональные клетки и их отростки экспрессируют synaptophysin. Иммуногистохимическая реакция с антителами к synaptophysin, x200 (архив Кислякова А.Н.).

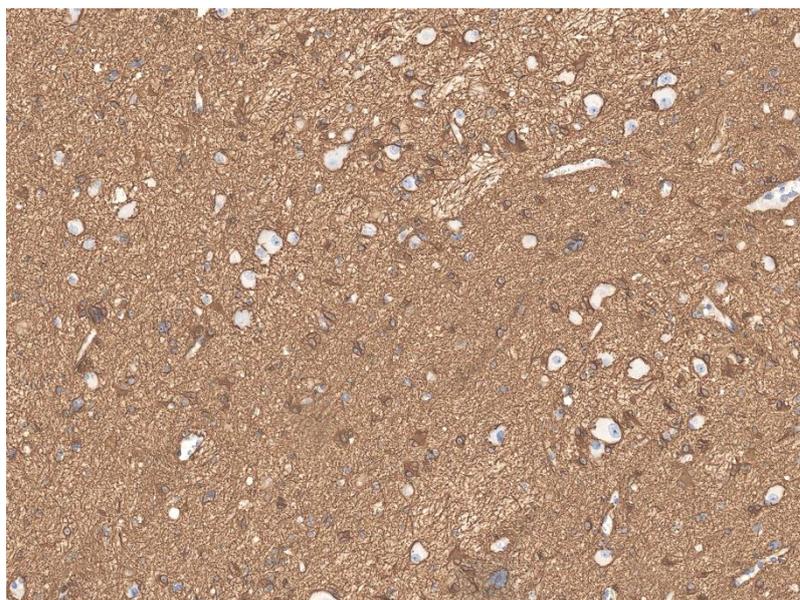


Рис. 22. Ганглиоглиома. Глиальная порция экспрессирует GFAP, при этом негативны ганглиозные клетки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к GFAP, x200 (архив Кислякова А.Н.).

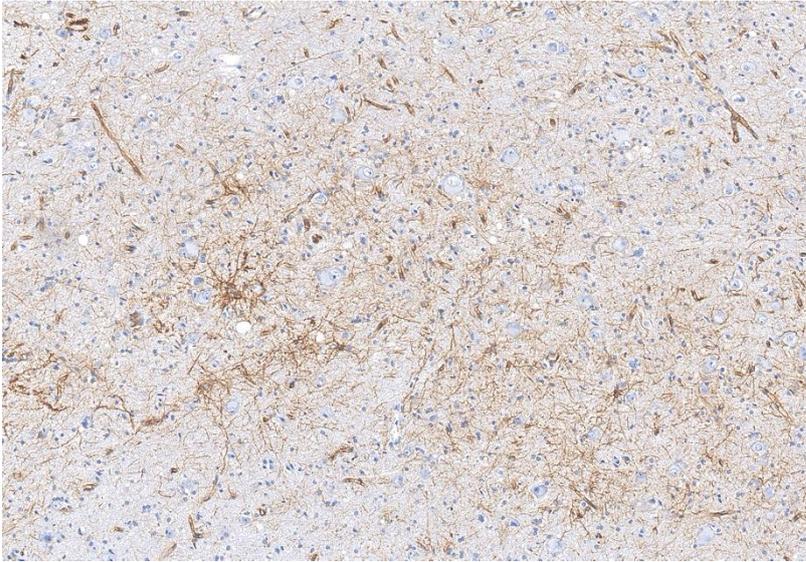


Рис. 23. Ганглиоглиома. В опухоли встречаются мультиотростчатые CD34-позитивные клетки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34, х200 (архив Кислякова А.Н.).

3.2 Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль

Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО) — глионейрональное новообразование в коре головного мозга детей или молодых взрослых, характеризующееся наличием патогномоничного глионейронального элемента, который может быть связан с глиальными узлами, а также активирующими мутациями FGFR1 (степень злокачественности 1 по классификации ВОЗ для ЦНС) (Классификация опухолей ЦНС ВОЗ, 5-е издание, 2021 г.).

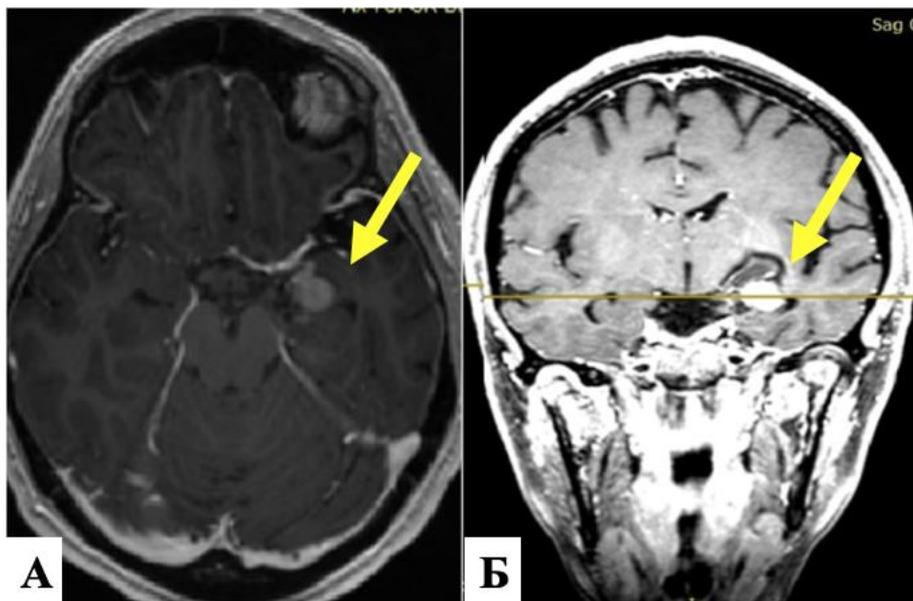


Рис. 24, А, Б. МРТ головного мозга по эпипротоколу с контрастным усилением. T1 режим в аксиальных (А) и коронарной проекциях (Б). В области миндалевидного тела определяется образование, накапливающее контрастное вещество- ДНЭО (желтая стрелка).

В основе патогенеза ДНЭО чаще лежат различные изменения в гене *FGFR1*, но также встречаются и точковые мутации *BRAF V600E*; значительно реже определяются мутации *PDGFRA* и *NF1*.

Микроскопически типичной для ДНЭО структурой является наличие в коре или субкортикально специфического глионейронального элемента, который представляет собой перпендикулярно ориентированные к неокортексу колонны, состоящие из пучков аксонов, окруженных олигодендроподобными клетками. Иногда между описанными колоннами встречаются тела нейронов с обычной морфологией, находящиеся в мукоидном субстрате («плавающие» нейроны).

При наличии в опухоли только специфических глионейрональных элементов говорят о простой форме ДНЭО. Если наряду с ними встречаются фокусы, напоминающие по строению диффузные глиомы низкой степени злокачественности (астроцитому, олигодендроглиому), то такие варианты относят к комплексной форме ДНЭО. Некоторые авторы выделяют и диффузную (неспецифическую) форму ДНЭО, при которой отсутствуют специфические глионейрональные элементы, однако в настоящее время наличие такого варианта является дискуссионным.

При иммуногистохимическом исследовании отмечается экспрессия NeuN в ядрах «плавающих» нейронов, белка нейрофиламента в аксонах. В олигодендроподобных клетках, окружающих аксоны, отмечается экспрессия OLIG2, S100, но типично отсутствие реакции с антителом к GFAP. Пролиферативный индекс по уровню экспрессии Ki-67 низкий, обычно до 3-5%.

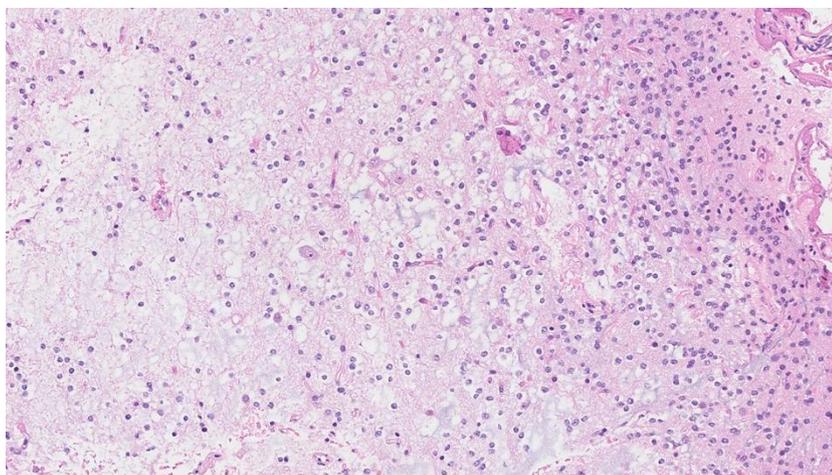


Рис. 25. ДНЭО. В неокортексе рост патологической ткани, представленной специфическими глионейрональными элементами, построенными из цепочек олигодендроподобных клеток, между которыми визуализируются мукоидные микрокисты с находящимися в них нейронами. Окраска гематоксилином и эозином, x200 (архив Кислякова А.Н.).

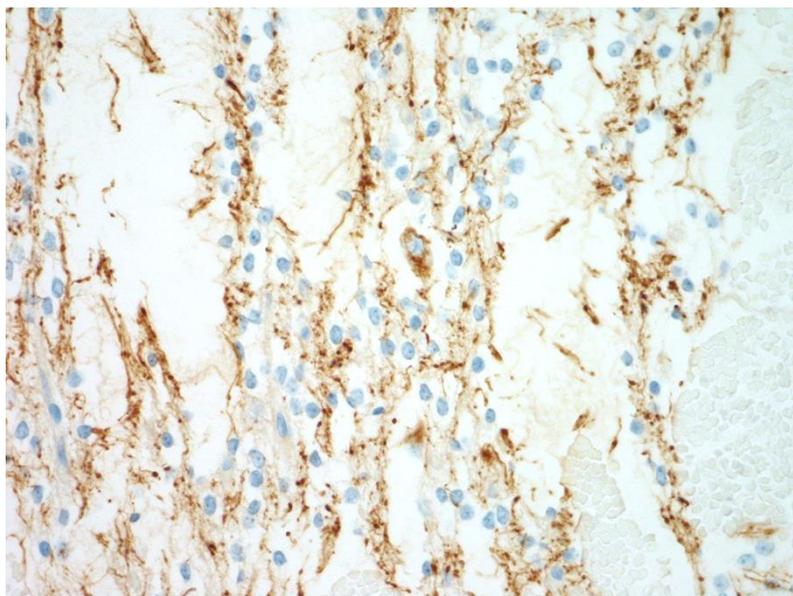


Рис. 26. ДНЭО. В «плавающем» нейроне и аксонах экспрессия synaptophysin. Иммуногистохимическая реакция с антителами к synaptophysin, x200 (архив Кислякова А.Н.).

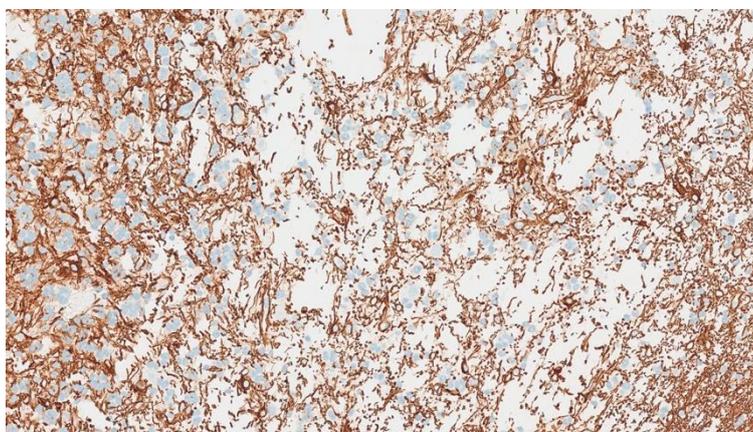


Рис. 27. ДНЭО. В олигодендроподобных клетках отсутствует реакция с антителами к GFAP, экспрессия отмечается лишь в реактивных астроцитах и их отростках. Иммуногистохимическая реакция с антителами к GFAP, x200 (архив Кислякова А.Н.).

3.3 Панели антител для диагностики опухолей группы LEAT

Тип опухоли	Рекомендуемая панель антител для иммуногистохимического исследования
Глионейрональные опухоли	
Ганглиogliома	Synaptophysin, chromogranin A, MAP2, CD34, Ki-67, NeuN, NF, BRAF V600E (VE1), GFAP, OLIG2
ДНЭО	Synaptophysin, MAP2, Ki-67, NeuN, NF, OLIG2, GFAP
Отграниченные глиомы	
Пилоцитарная астроцитома	GFAP, OLIG2, NF, Ki-67
Плеоморфная ксантоастроцитома	GFAP, OLIG2, NF, synaptophysin, , CD34, Ki-67, MAP2, BRAF V600E (VE1)
Диффузные low-grade глиомы педиатрического типа	GFAP, OLIG2, NF, synaptophysin, CD34, Ki-67, BRAF V600E (VE1)
Диффузные глиомы взрослого типа	GFAP, OLIG2, NF, synaptophysin, CD34, Ki-67, p53, IDH1

4. Туберозный склероз

Туберозный склероз – полисистемное, генетически детерминированное заболевание с вариабельной экспрессивностью, при котором доброкачественные опухоли (гамартомы) выявляются в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки и печень. Реже в процесс вовлекаются легкие, эндокринная система и желудочно-кишечный тракт. Около 96% пациентов с туберозным склерозом имеют один или несколько кожных признаков болезни, у 90% – выявляются изменения в головном мозге, 84% – страдают эпилепсией, более чем у 60% – выявляется патология почек, у 50% – гамартомы сетчатой оболочки и диска зрительного нерва.

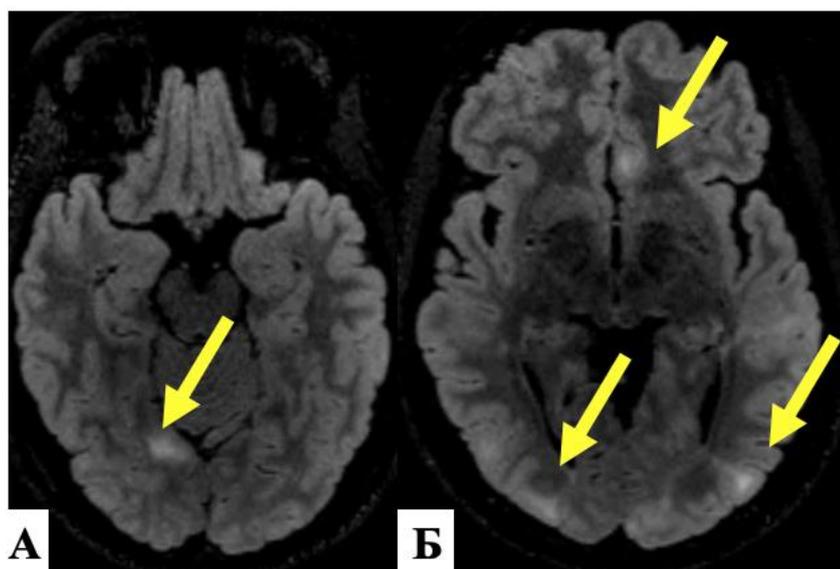


Рис. 28, А, Б. МРТ головного мозга по эпипротоколу. Flair режим в аксиальных проекциях (А, Б). В кортикальных и субкортикальных отделах множественные гиперинтенсивные участки, от части которых (в височных, затылочных и лобных долях) отходят линейные гиперинтенсивные участки к перивентрикулярному белому веществу- «туберы» (желтая стрелка).

Частота туберозного склероза, согласно J.P. Osborne и соавт.¹⁴, составляет 1:30000 населения. В возрастной группе до 5 лет – 1:15000 населения. Частота туберозного склероза при рождении составляет 1:10000 новорожденных.

Туберозный склероз диагностируется на основании совокупности клинических симптомов и данных дополнительных методов исследования. Долгое время единственной общепринятой в клинической диагностике туберозного склероза являлась триада признаков, предложенная в 1908 году Н. Vogt, согласно которой, характерными симптомами туберозного склероза являлись судороги, умственная отсталость и «adenoma sebaceum». Наличие данной триады признаков действительно дает основание поставить диагноз туберозного склероза. Но, как показали дальнейшие наблюдения, некоторые из признаков триады появляются лишь в стадии развернутых клинических проявлений болезни. Так, по данным M.R. Gomez¹ ангиофибромы лица встречаются у 56% больных, эпилептические приступы – у 90%, умственная отсталость – у 48%, все три признака – у 29% и ни одного из признаков – у 6% больных.

M.R. Gomez в 1988 г. предложил рассматривать в качестве облигатных для туберозного склероза 7 диагностических признаков: субэпендимальные глиальные узлы; кортикальные

туберы; ангиофибромы лица; околоногтевые фибромы; фиброзные бляшки лба или скальпа; множественные ангиомиолипомы почек; гамартомы сетчатки.

Согласно M.R. Gomez, выявление одного из этих признаков давало возможность сделать заключение о наличии у пациента туберозного склероза. Вместе с тем существует большая группа симптомов, которая встречается при туберозном склерозе довольно часто. По мнению M.R. Gomez, наличие двух из следующих «тревожных» признаков давало основание предположить о туберозном склерозе у пациента: инфантильные спазмы, миоклонические, тонические или атонические судорожные приступы; гипопигментированные пятна; участки «шагреновой кожи»; перипапиллярная гамартома сетчатой оболочки, которую сложно отличить от друзы; фибромы десен; поражение эмали зубов; множественные опухоли и кисты почек; рабдомиома сердца; лимфангиомиоматоз легких, «сотовые» легкие; трехгранные корковые-субкорковые кальцификаты, множественные субкортикальные гипомиелиновые участки; наличие ближайшего родственника, страдающего туберозным склерозом.

В 2012 году на Международной Согласительной (Консенсусной) конференции по туберозному склерозу были пересмотрены критерии постановки диагноза заболевания. В соответствии с рекомендациями, принятыми на конференции, диагноз «туберозный склероз» можно считать «несомненным» или «возможным», в зависимости от наличия или отсутствия, так называемых, первичных (больших) или вторичных (малых) клинических симптомов. Подтвержденная патогенная мутация TSC1 или TSC2 является главнейшим критерием, достаточным для постановки диагноза «туберозный склероз»

Эпилепсия является одним из самых частых симптомов туберозного склероза (ТС) и встречается, более чем в 90% наблюдений детей и взрослых. Более половины пациентов страдают фармакорезистентной формой эпилептических приступов. Резекция эпилептогенного очага, в настоящее время, является эффективным методом лечения фармакорезистентной фокальной эпилепсии. Хирургическое лечение эпилептических приступов не только избавляет от приступов, но и положительно влияет на развитие пациента, опосредованно влияя на познавательные и социальные функции, интеллект, слуховую и зрительную память, внимание, возможность обучения,

Оперативное вмешательство показано при обнаружении четкого эпилептического очага, соотносящегося со структурными аномалиями мозга, которые возможно прооперировать

без риска для основных функций мозга. При туберозном склерозе из большого числа туберов (порок развития коры головного мозга, рис. 29-32), нередко только один провоцирует эпилептические приступы, в то время как остальные являются «неэпилептогенными». Таким образом, основная цель предхирургического обследования – определить «единственный эпилептогенный тубер». После удаления «доминирующего» эпилептогенного тубера, приступы отсутствуют или их частота снижается более чем на 50% у 2/3 больных ТС. Все пациенты с резистентной к медикаментозной терапии эпилепсией при ТС могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для нейрохирургического лечения.

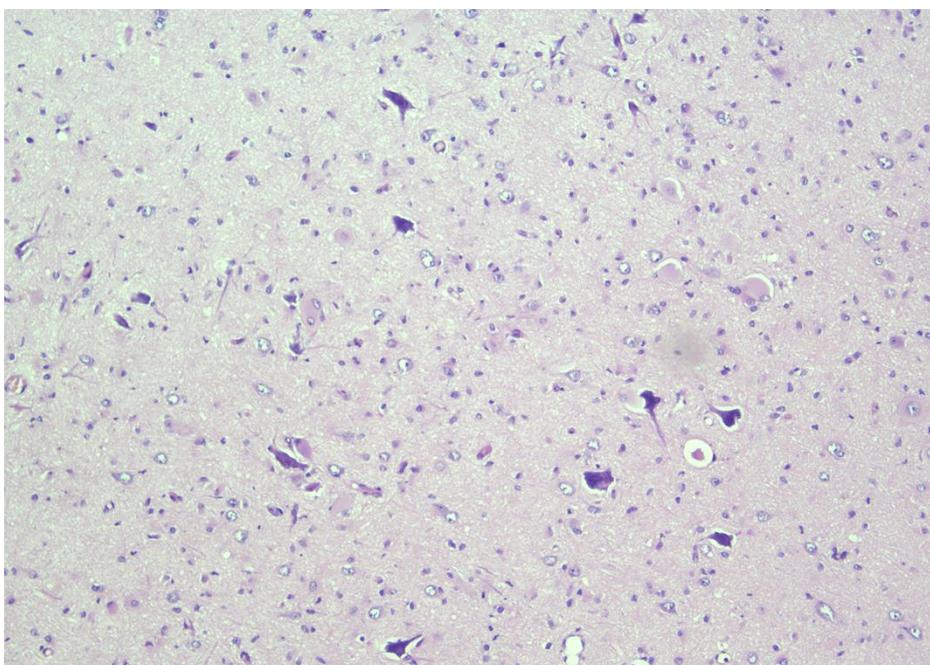


Рис. 29. Туберозный склероз, окраска гематоксилином и эозином, х200. (архив Кислякова А.Н.)

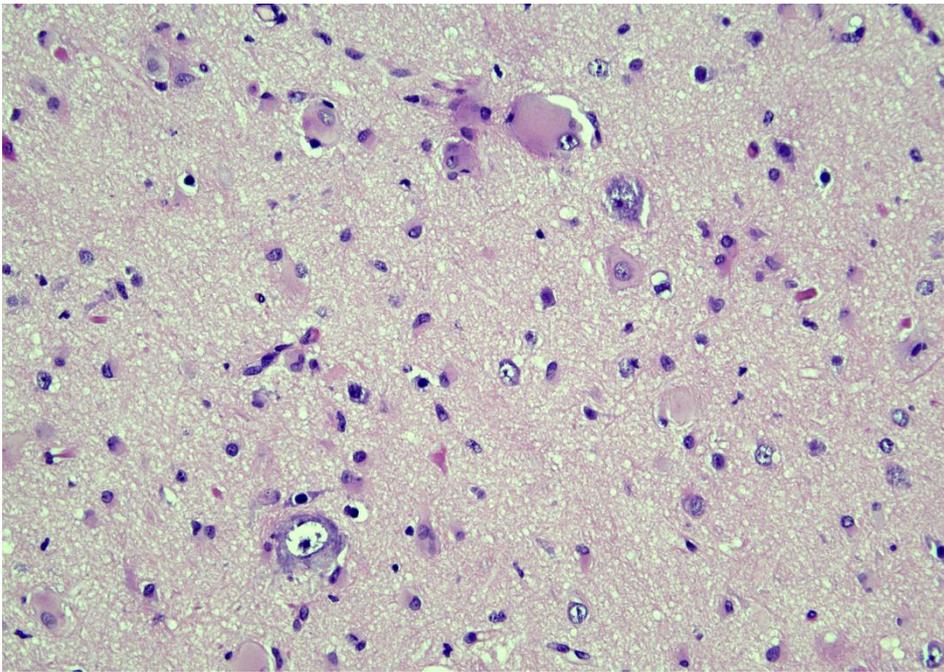


Рис. 30. Туберозный склероз, окраска гематоксилином и эозином, х400. (архив Кислякова А.Н.)

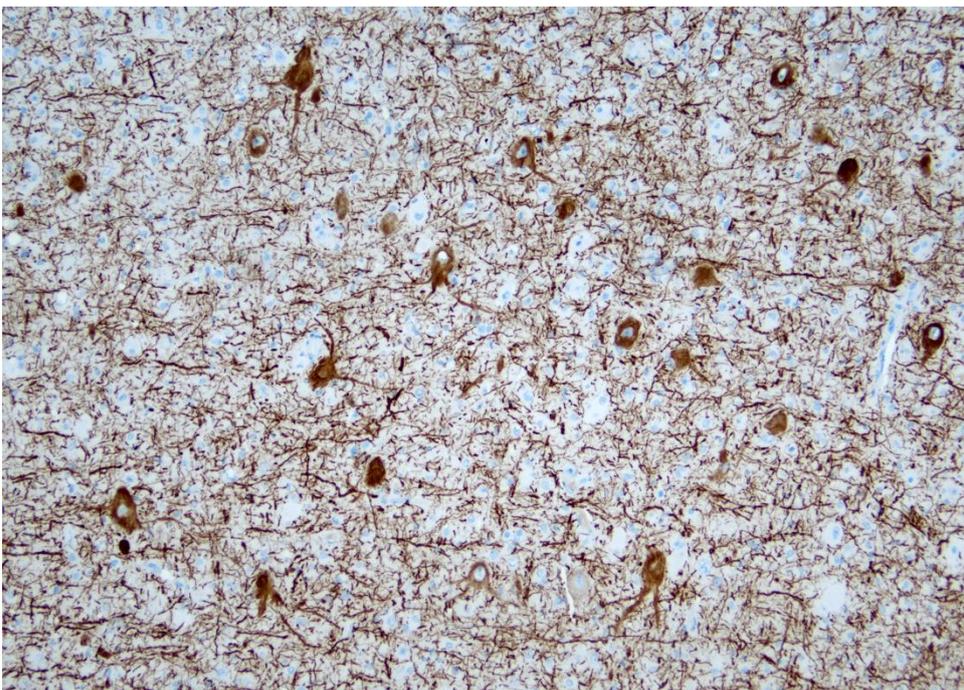


Рис. 31. Туберозный склероз. Иммуногистохимическое исследование с антителами к GFAP, х200. (архив Кислякова А.Н.)

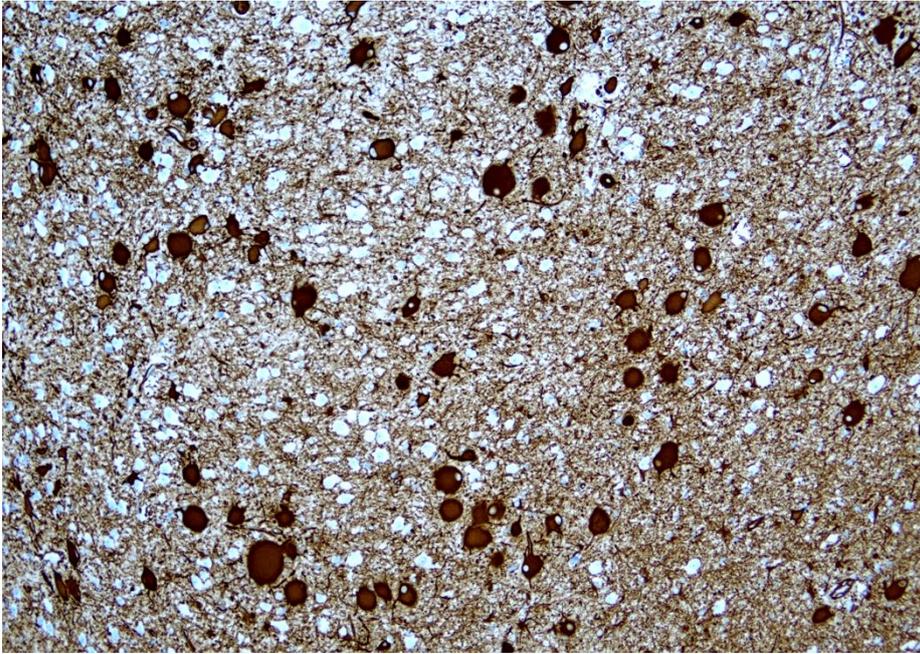


Рис. 32. Туберозный склероз. Иммуногистохимическое исследование с антителами к GFAP, x200. (архив Кислякова А.Н.)

5. Аутоиммунные воспалительные процессы. Энцефалит Расмуссена

Энцефалит Расмуссена — подострый прогрессирующий очаговый энцефалит — представляет собой тяжелое заболевание головного мозга. Впервые энцефалит Расмуссена был предоставлен медицинскому сообществу в 1958 году американским врачом Т. Расмуссеном. Энцефалит Расмуссена редкое заболевание, возникающее преимущественно в детском возрасте. Более чем в 85% случаев дебютирует в возрасте до 10 лет. Пик заболеваемости попадает на возрастной период от 5 до 8 лет. Единичные варианты, когда энцефалит Расмуссена дебютирует до 1 года или после 14-летнего возраста, считаются атипичными. Ежегодно выявляется около 2,4 новых случаев на 10 млн детей до 18 лет. Энцефалит Расмуссена характеризуется следующими особенностями: фармакорезистентные эпилептические приступы в рамках *epilepsia partialis continua*, прогрессирующая церебральная гемиатрофия, прогрессирующие очаговые двигательные нарушения и расстройство высших психических функций в сочетании с неуклонно прогрессирующим течением и возможно летальным исходом.

Этиология энцефалит Расмуссена до настоящего времени остается неизвестной. Согласно разным гипотезам, в основе заболевания лежит вирусная инфекция или аутоиммунное поражение с участием аутоантител и/или цитотоксических Т-лимфоцитов. Подтверждением аутоиммунного компонента в патогенезе ЭР служит обнаружение в сыворотке крови и ликворе больных аутоантител к глутаматным GluR2 и GluR3 рецепторам (следует отметить, что последние выявляются и у пациентов с другими формами резистентной фокальной эпилепсии).

Патоморфологическое исследование при ЭР выявляет диффузную гипертрофию астроцитов, наиболее выраженную в глубоких слоях коры и в области U-образных волокон, где она ассоциируется с вакуолярными изменениями и пролиферацией капилляров. Также определяются периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты, столбчатая пролиферация

микроглии и узелковый глиоз. Структурные изменения захватывают обычно только одно полушарие (Рис. 33, 34).

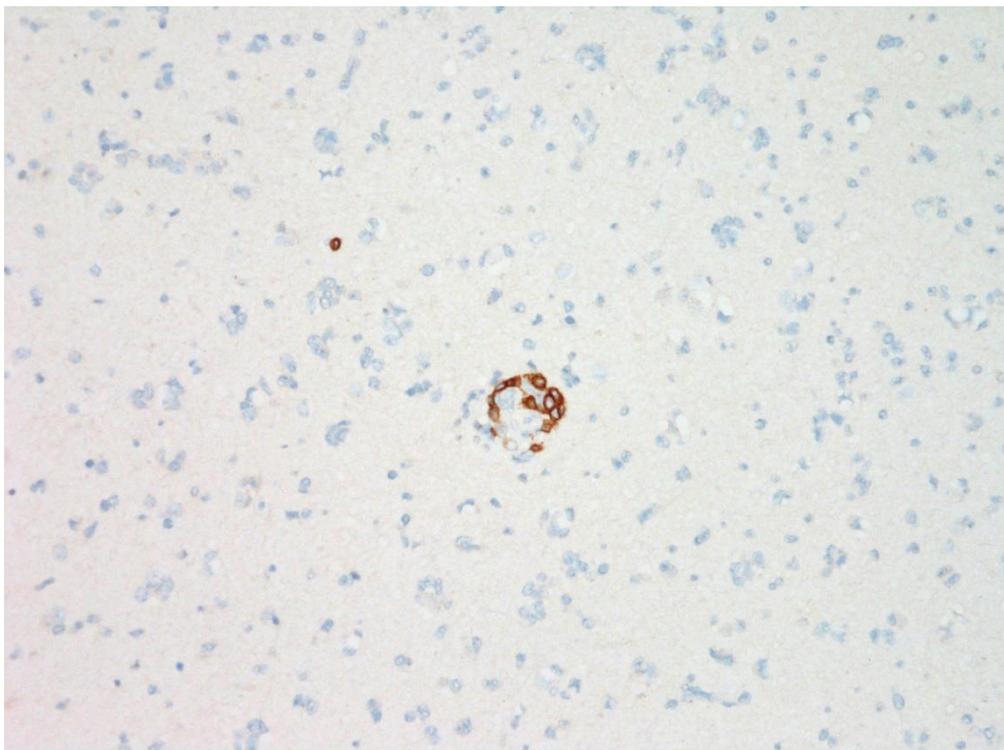


Рис. 33. Энцефалит Расмуссена, экспрессия CD3. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD3, х200 (архив Кислякова А.Н.).

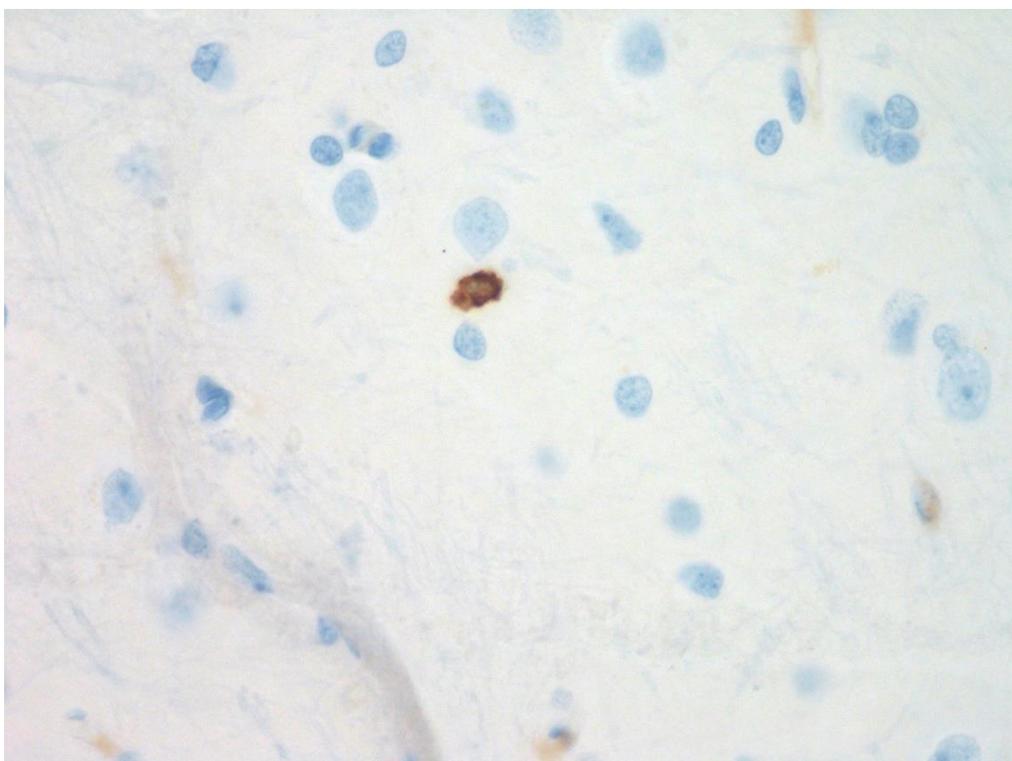


Рис. 34. Энцефалит Расмуссена, экспрессия CD8, паттерн «поцелуй смерти». Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD8, х400 (архив Кислякова А.Н.).

6. Сосудистые аномалии, ассоциированные с фармакорезистентной эпилепсией

6.1 Кавернозная ангиома (кавернома, венозная мальформация)

Каверномы относятся к группе сосудистых мальформаций, в которую входят также артериовенозные мальформации (АВМ), телеангиоэктазии и венозные ангиомы. Среди клинически проявившихся мальформаций разного типа каверномы (кавернозные ангиомы) составляют около 30%, занимая второе место после АВМ.

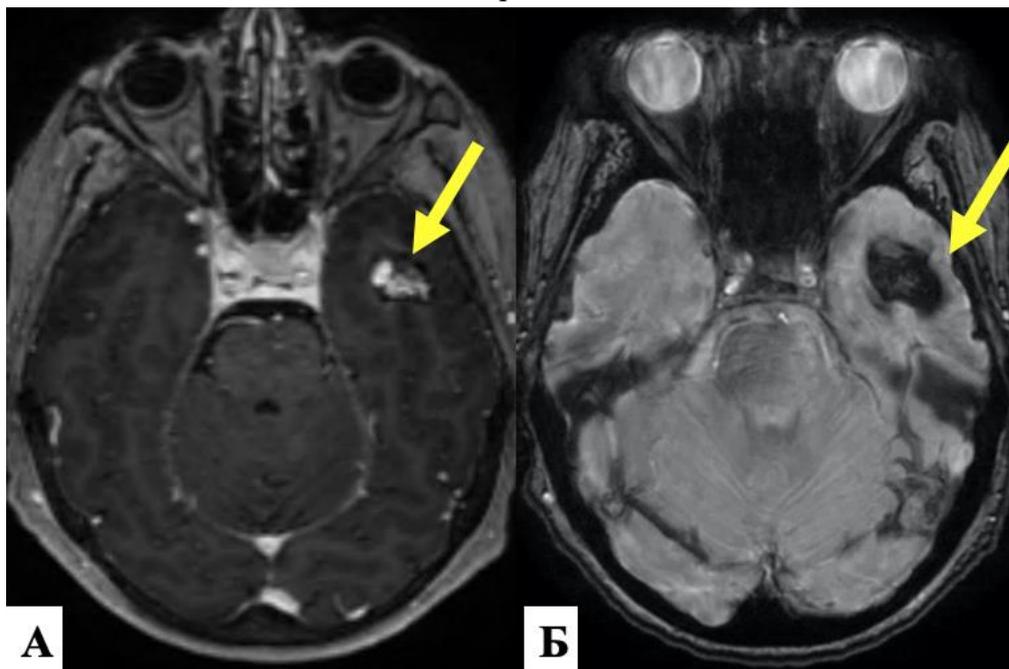


Рис. 35, А, Б. МРТ головного мозга по эппротоколу. Т1 режим (А) и SWAN (Б) в аксиальных проекциях. В левой височной доле определяется кавернома овальной формы с гипоинтенсивным ободком и наличием мелкоячеистой структуры в центральной части — кавернома левой височной области с признаками перенесенного кровоизлияния (желтая стрелка).

Макроскопически каверномы представляют собой образования с бугристой поверхностью, синюшного цвета, состоящие из полостей, заполненных кровью (каверн). Каверномы имеют, как правило, округлую форму, и достаточно четко отграничены от окружающей ткани. Каверны могут плотно прилегать друг к другу, либо легко отделяться от основного конгломерата. Размеры кавернозных полостей и их соотношение со стромой могут быть различными. Некоторые образования состоят преимущественно из каверн с тонкими, быстро разрушающимися стенками, другие — из тромбированных полостей и соединительной ткани. Ткани, окружающие каверному, чаще всего грубо изменены. Типична желтая окраска мозгового вещества и мозговых оболочек, свидетельствующая о

перенесенных кровоизлияниях. Этот признак помогает обнаружить каверному в ходе хирургического вмешательства. Вблизи каверномы нередко располагаются одна, реже несколько крупных вен, которые иногда имеют вид типичной венозной ангиомы.

При гистологическом исследовании каверномы представляют собой тонкостенные полости неправильной формы, стенки которых образованы эндотелием. Полости могут плотно прилежать друг к другу, либо быть разделены коллагеновыми волокнами или фиброзной тканью. Каверны могут быть заполнены жидкой кровью либо тромбированы. В ткани каверномы могут быть обнаружены участки кальцификации и гиалиноза. Частым признаком является наличие в строме образования признаков повторных кровоизлияний в виде остатков гематом различной давности, а также фрагментов капсулы, типичной для хронической гематомы. Иногда встречается сочетание каверном с другими сосудистыми мальформациями — АВМ и телеангиоэктазиями. Практически облигатным признаком каверном является присутствие отложений гемосидерина в прилежащем мозговом веществе. Мелкие сосуды в окружающих тканях представляют собой нормально сформированные артериолы и капилляры, а видимые в ходе операций вены имеют нормальное строение (Рис. 36, 37).

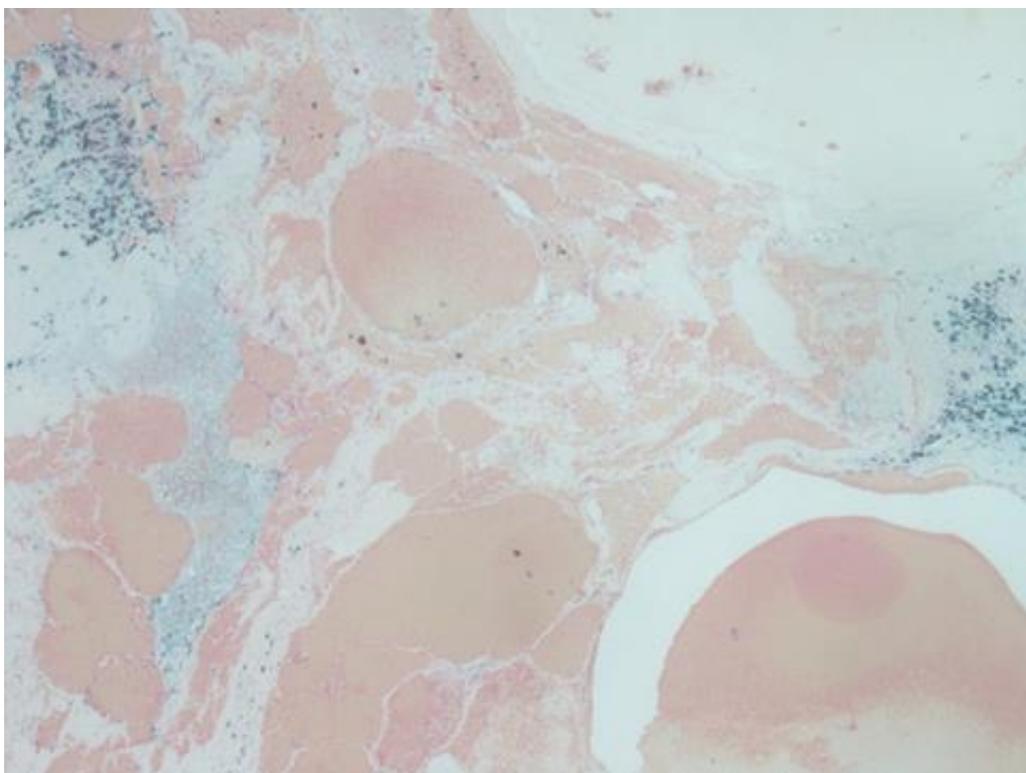


Рис. 36. Отложение гемосидерина по периферии каверномы. Окраска по Перлсу, х50 (архив Кислякова А.Н.).

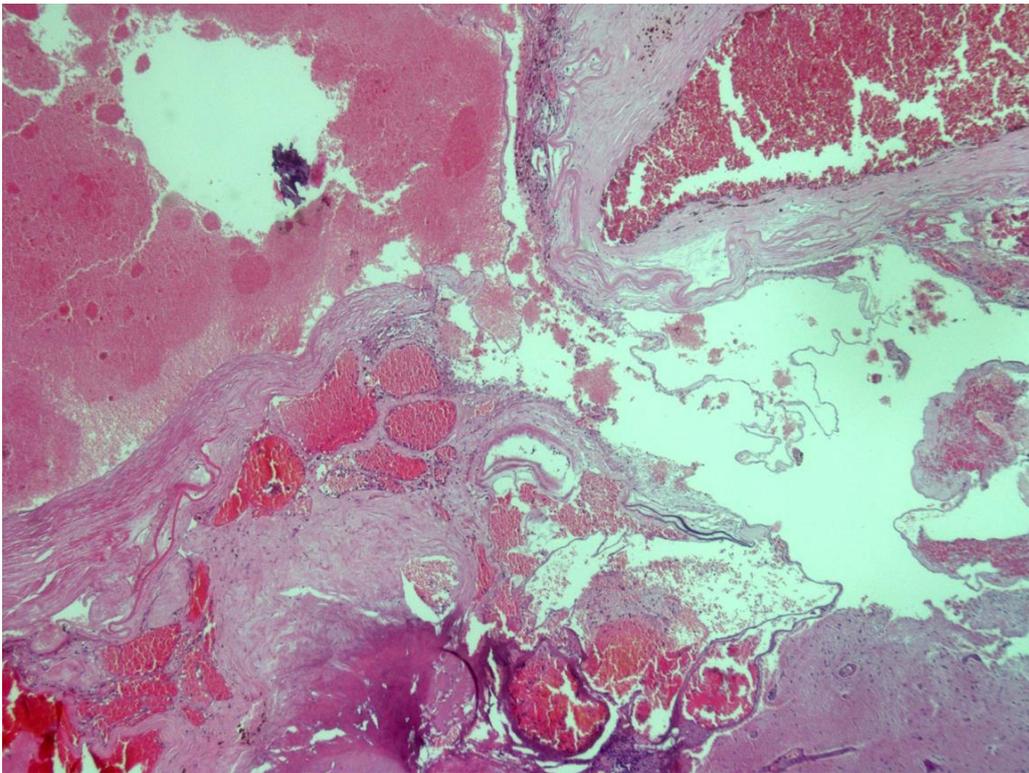


Рис. 37. Кавернозная ангиома. Окраска гематоксилином и эозином, х50 (архив Кислякова А.Н.).

6.2 Артериовенозная мальформация

Артериовенозная мальформация (АВМ) — врожденный порок развития сосудов, представляющий собой конгломерат артерий и вен, лишенных промежуточного капиллярного звена (Рис. 38-40). АВМ могут манифестировать кровоизлияниями, проявляющимися соответствующей симптоматикой и/или эпилептическими приступами. У большинства больных заболевание проявляется в возрасте 20–40 лет, пик кровоизлияний приходится на возраст 15–20 лет. Кровоизлияние из АВМ часто приводит к стойкой инвалидизации (до 50% случаев) и не редко летально (до 10% случаев). Риск кровоизлияния из неразорвавшейся АВМ составляет 2–4% в год, риск повторного кровоизлияния: 6-18%.

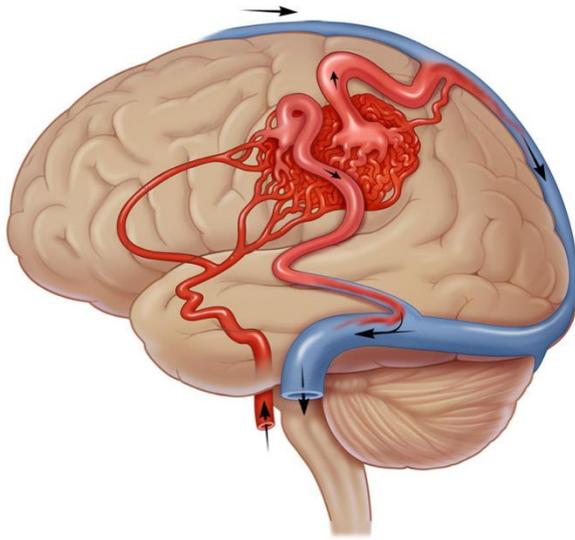


Рис. 38. Схематическое изображение АВМ.

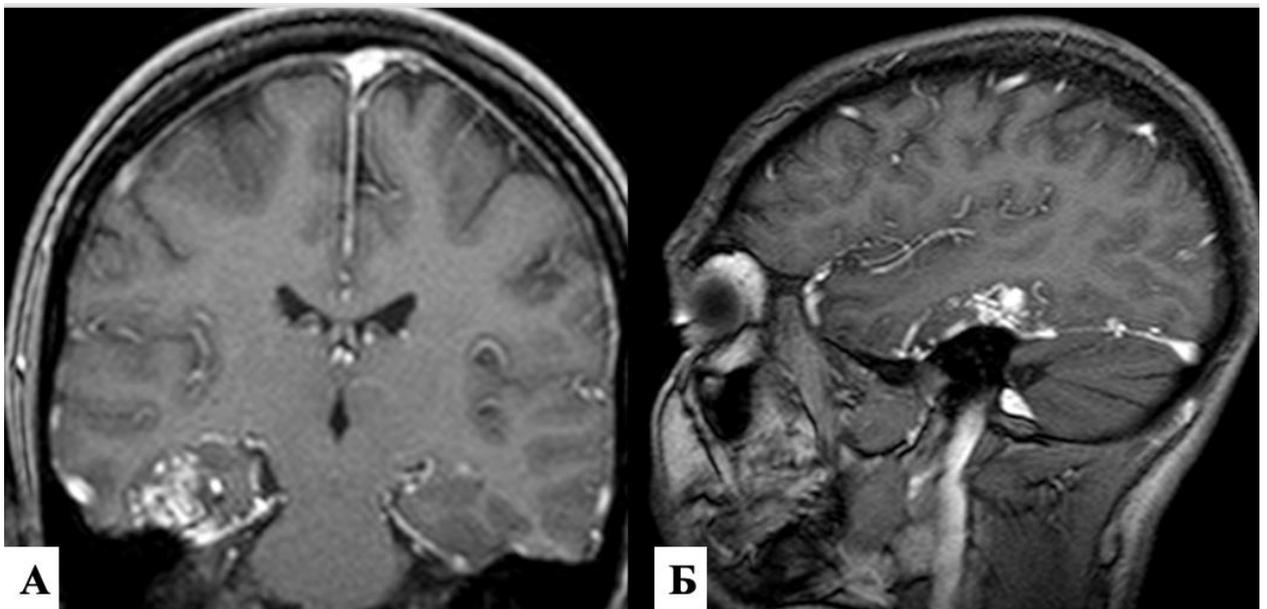


Рис. 39, А, Б. МРТ головного мозга пациента с фармакорезистентной эпилепсией. Т1 режим с контрастом в коронарной (А) и сагитальной (Б) плоскостях. АВМ дорсомедиальных долей правой височной доли (в области правой парагиппокампальной извилины и правого гиппокампа) с афферентом из ЗМА.

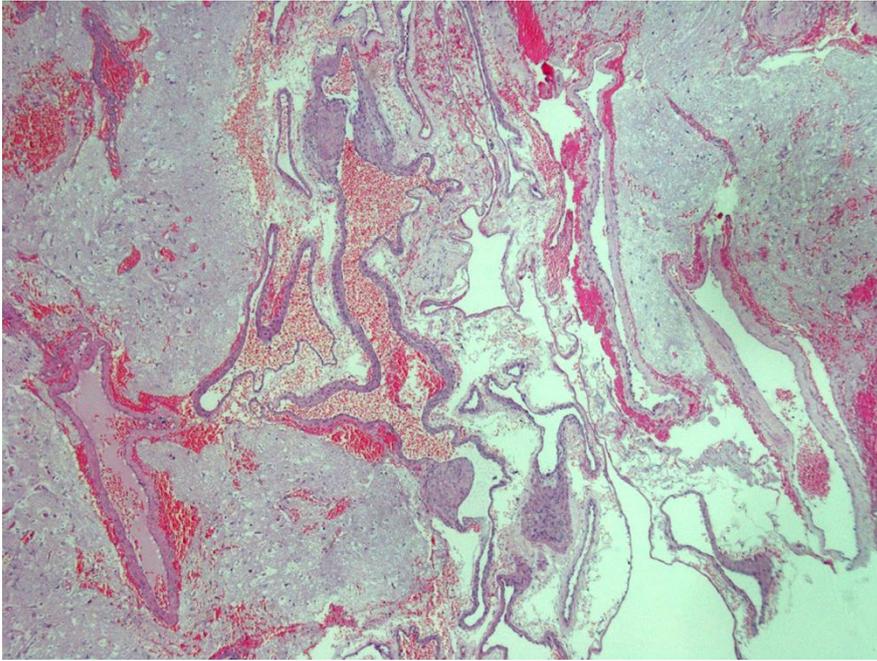


Рис. 40. Артериовенозная мальформация. Окраска гематоксилином и эозином, х50 (архив Кислякова А.Н.).

6.3 Синдром Sturge-Weber

Синдром Sturge-Weber (Штурге-Вебера), иногда называемый энцефалотригеминальным ангиоматозом, является редким врожденным неврологическим и кожным заболеванием. Это один из факоматозов, который часто ассоциируется с «пятнами портвейна» на лице, глаукомой, судорогами, умственной отсталостью и ипсилатеральной лептоменингеальной ангиомой (пораками развития головного мозга и опухолями). Синдром Штурге–Вебера можно разделить на три различных типа. Тип 1 включает лицевые и лептоменингеальные ангиомы, а также возможность глаукомы или поражений хориоидеи. Обычно поражается только одна сторона головного мозга. Этот тип является наиболее распространенным. Поражение 2 типа включает лицевую ангиому («пятно портвейна») с возможностью развития глаукомы. Доказательств поражения головного мозга нет. Симптомы могут проявиться в любое время после первоначального диагноза ангиомы лица. Симптомы могут включать глаукому, нарушения мозгового кровотока и головные боли. При 3 типе выявляется исключительно лептоменингеальная ангиома (Рис. 41). Лицевая ангиома отсутствует, и глаукома встречается редко. Этот тип диагностируется только с помощью нейровизуализации (Рис. 41)..

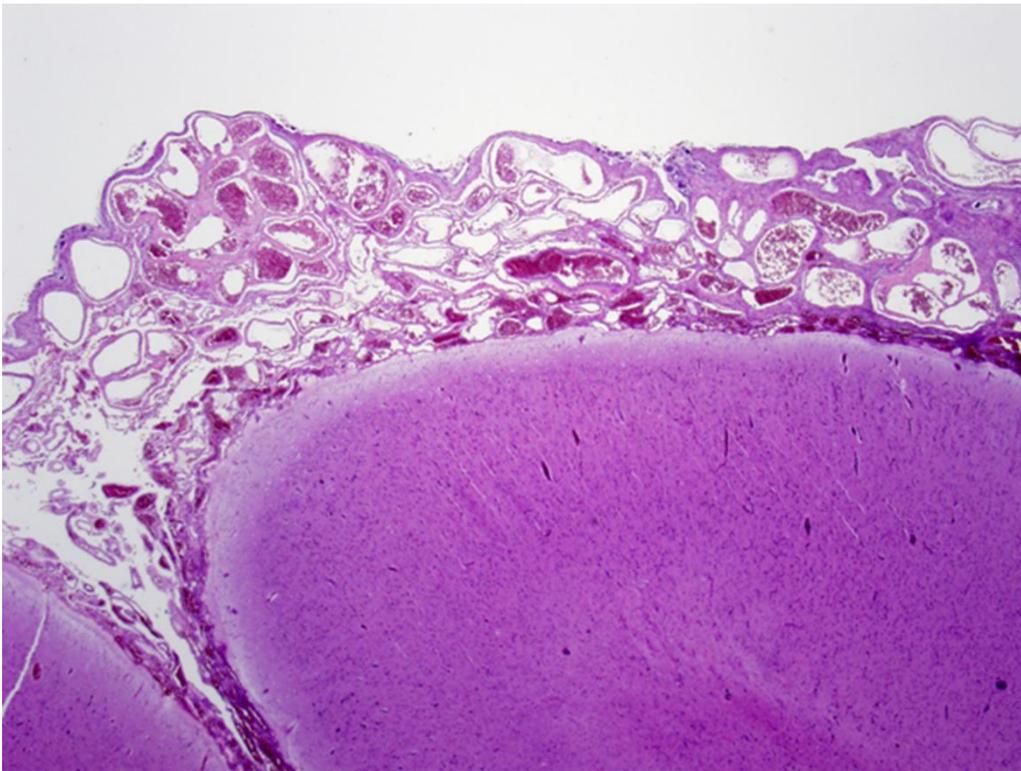


Рис. 41. Лептоменингеальная ангиома. Окраска гематоксилином и эозином, х50 (архив Кислякова А.Н.).

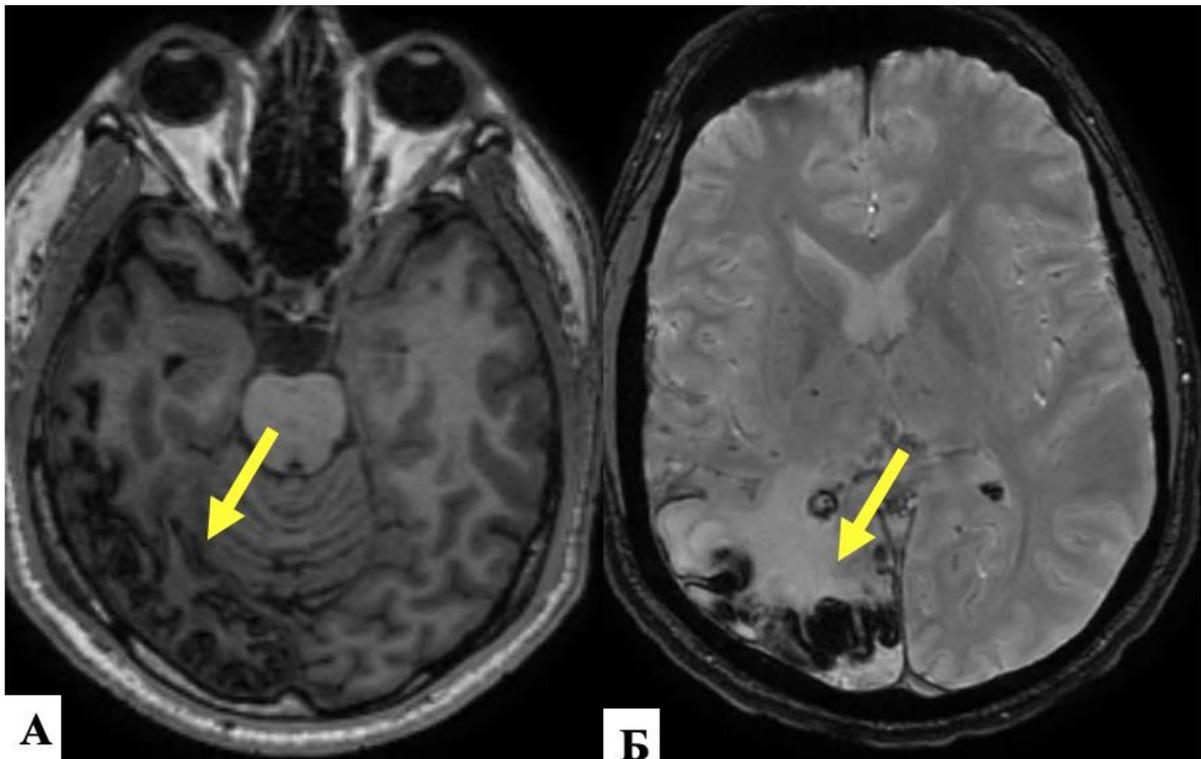


Рис. 42, А, Б. МРТ головного мозга пациента с фармакорезистентной эпилепсией. Т1 режим (А) и SWAN (Б) в аксиальных проекциях. В правой височной, затылочной, теменной долях определяется зона кистозно-глиозных изменений с сопутствующим истончением коры и отложением по ее ходу диа/парамагнетиков (вероятнее всего, кальций) - синдром Штурге-Вебера (желтая стрелка).

Синдром Штурге–Вебера — это эмбриональная аномалия развития, возникающая в результате нарушений в мезодермальном и эктодермальном развитии. В отличие от других кожно-нервных расстройств (факоматозов), синдром Штурге–Вебера возникает спорадически (т. е. не имеет наследственной причины). Он вызван мозаичной соматической активирующей мутацией в гене GNAQ. Результаты нейровизуализации могут включать кальцификацию на компьютерной томографии, пиальный ангиоматоз и гемицеребральную атрофию.

Список литературы.

1. Asadi-Pooya A.A. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States / A. A. Asadi-Pooya, G. R. Stewart, D. J. Abrams, A. Sharan // *World Neurosurg.* – 2017. – Т. 99 – 662–666с.
2. Barbaro N.M. A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: Seizure response, adverse events, and verbal memory/ N. M. Barbaro, M. Quigg, D. K. Broshek, M. M. Ward, K. R. Lamborn, K. D. Laxer, D.A. Larson, W. Dillon, L. Verhey, P. Garcia, L. Steiner, C. Heck, D. Kondziolka, R. Beach, W. Olivero, T. C. Witt, V. Salanova, R. Goodman // *Ann. Neurol.* – 2009. – Т. 65 – № 2 – 167–175с.
3. Blümcke I, Spreafico R. An international consensus classification for focal cortical dysplasias. *Lancet Neurol.* 2011 Jan;10(1):26-7. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70225-8. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21094091.
4. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, Jacques TS, Avanzini G, Barkovich AJ, Battaglia G, Becker A, Cepeda C, Cendes F, Colombo N, Crino P, Cross JH, Delalande O, Dubeau F, Duncan J, Guerrini R, Kahane P, Mathern G, Najm I, Ozkara C, Raybaud C, Represa A, Roper SN, Salamon N, Schulze-Bonhage A, Tassi L, Vezzani A, Spreafico R. 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 Jan;52(1):158-74. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21219302; PMCID: PMC3058866.
5. Blumcke I. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery / I. Blumcke, R. Spreafico, G. Haaker, G. Avanzini // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Т. 377 – № 17 – 1648–1656с.
6. Elmaci I. Color Illustrations and Neurosurgical Techniques of Şerefeddin Sabuncuoğlu in the 15th Century / I. Elmaci // *Neurosurgery* – 2000. – Т. 47 – № 4 – 951–955с.
7. Gonçalves Ferreira A.J. Corpus Callosotomy: Some Aspects of Bts Microsurgical Anatomy / A. J. Gonçalves Ferreira, J. P. Farias, M. H. Carvalho, J. Melancia, J. Miguéns // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 1995. – Т. 65 – № 1–4 – 90–96с.
8. Hildebrandt G. Emil Theodor Kocher: the first Swiss neurosurgeon / G. Hildebrandt, W. Surbeck, M. N. Stienen // *Acta Neurochir. (Wien).* – 2012. – Т. 154 – № 6 – 1105–1115с.
9. ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions. *International League Against Epilepsy.* // *Epilepsia* – 1997. – Т. 38 – № 5 – 614–8с.
10. Jensen R.L. Use of the Horsley-Clarke Stereotactic Frame in Humans / R. L. Jensen, J. L. Stone, R. Hayne // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 1995. – Т. 65 – № 1–4 – 194–197с.

11. Krylov V. V The history of surgical treatment of epilepsy in the Russian Federation / V. V Krylov, E. I. Gusev, A. B. Guekht, I. S. Trifonov, A. V Lebedeva, I. L. Kaimovsky // *Zhurnal Nevrol. i psikiatrii im. S.S. Korsakova* – 2016. – Т. 116 – № 9. Vyp. 2 – 6с.
12. Ladino L.D. Art and epilepsy surgery / L. D. Ladino, G. Hunter, J. F. Téllez- Zenteno // *Epilepsy Behav.* – 2013. – Т. 29 – № 1 – 82–89с.
13. Loring D.W. History of Neuropsychology Through Epilepsy Eyes / D. W. Loring// *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2010. – Т. 25 – № 4 – 259–273с.
14. Luders H.O. Textbook of epilepsy surgery / H. O. Luders – 2008.
15. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, Cendes F, Lopes-Cendes I, Palmi A, Paglioli E, Sarnat HB, Walsh CA, Wiebe S, Aronica E, Baulac S, Coras R, Kobow K, Cross JH, Garbelli R, Holthausen H, Rössler K, Thom M, El-Osta A, Lee JH, Miyata H, Guerrini R, Piao YS, Zhou D, Blümcke I. 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 Aug;63(8):1899-1919. doi: 10.1111/epi.17301. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35706131; PMCID: PMC9545778.
16. Palmi A. The concept of the epileptogenic zone: a modern look at Penfield and Jasper's views on the role of interictal spikes. / A. Palmi // *Epileptic Disord.* – 2006. – Т. 8 Suppl 2 – S10-5с.
17. Penfield W. Memory Deficit Produced by Bilateral Lesions in the Hippocampal Zone / W. Penfield // *Arch. Neurol. Psychiatry* – 1958. – Т. 79 – № 5 – 475с.
18. Penry J.K. Prevention of Intractable Partial Seizures by Intermittent Vagal Stimulation in Humans: Preliminary Results / J. K. Penry, J. C. Dean // *Epilepsia* – 1990. – Т. 31 – № s2 – S40–S43с.
19. Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited / J. W. Sander // *Curr. Opin. Neurol.* – 2003. – Т. 16 – № 2 – 165–170с.
20. Santiago Ramón y Cajal (1911) [1909] *Histologie du Système nerveux de l'Homme et des Vertébrés*, Paris: A. Maloine.
21. Schijns O.E.M.G. The start and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review / O. E. M. G. Schijns, G. Hoogland, P. L. Kubben, P. J. Koehler // *Neurosurg. Rev.* – 2015. – Т. 38 – № 3 – 447–461с.
22. See S.-J. Surgical Outcomes in Patients With Extratemporal Epilepsy and Subtle or Normal Magnetic Resonance Imaging Findings / S.-J. See, L. E. Jehi, S. Vadera, J. Bulacio, I. Najm, W. Bingaman // *Neurosurgery* – 2013. – Т. 73 – № 1 – 68–77с.
23. Shorvon S.D. The Epidemiology and Treatment of Chronic and Refractory Epilepsy / S. D. Shorvon // *Epilepsia* – 1996. – Т. 37 – № s2 – S1–S3с.
24. Thom M. Hippocampal Sclerosis: Progress Since Sommer / M. Thom // *Brain Pathol.* – 2009. – Т. 19 – № 4 – 565–572с.
25. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review /M. Thom // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2014. – Т. 40 – № 5 – 520–543с.
26. Авакян Г.Н. Отечественная эпилептология: проблемы и возможные пути развития / Авакян Г.Н. // *Эпилептология в системе нейронаук* – 2015.
27. Крылов В.В., Гехт А.Б., Лебедева А.В., Ридер Ф.К., Трифонов И.С., Каймовский И.Л., Синкин М.В., Кордонская О.О., Яковлев А.А., Комольцев И.Г., Магомедсултанов А.И., Наврузов Р.А. Исходы хирургического лечения пациентов с двусторонней височной фармакорезистентной эпилепсией, подтвержденной магнитно-резонансной томографией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(4): 29–37.

28. Крылов В.В., Гусев Е.И. Гехт А.Б., Трифонов И.С. Л.А.В. История развития хирургического лечения эпилепсии в Российской Федерации / Л. А. В. Крылов В.В., Гусев Е.И. Гехт А.Б., Трифонов И.С. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2016. – Т. 116(9) – 6–12с.
29. Одинцова Г.В., Куралбаев А.К., Нездоровина В.Г., Абрамов К.Б., Павловская М.Е., Телегина А.А. Б.В.П. Хирургическое лечение височной эпилепсии: проблемы и эффективность (на примере клинического случая) / Б. В. П. Одинцова Г.В., Куралбаев А.К., Нездоровина В.Г., Абрамов К.Б., Павловская М.Е., Телегина А.А.// Эпилепсия и пароксизмальные состояния – 2017. – Т. 9 – № 2 – 41–49с.
30. Степаненко А.Ю. Хирургическое лечение симптоматической височной эпилепсии / Степаненко А.Ю. // Нейрохирургия – 2012. – Т. №2.