doi: 10.17116/jnevro2015115112154-161

Корковые дисгенезии, сопровождающиеся эпилептическими синдромами и симптоматической эпилепсией у детей

О.А. МИЛОВАНОВА

ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

Cortical dysgenesis with epileptic syndromes and symptomatic epilepsy in children

O.A. MILOVANOVA

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Среди врожденных пороков развития мозга значительное место принадлежит корковым дисгенезиям (КД), являющимся одной из ведущих причин эпилептического синдрома у детей. В обзоре дана современная классификация КД, представлены этиологические факторы их развития, включая генетические мутации и неблагоприятное воздействие разнообразных токсинов и перинатальных факторов. Детально рассматривается спектр клинических проявлений КД, сопровождающихся эпилептическими приступами; подчеркивается большая роль современных режимов МРТ-визуализации головного мозга в диагностике, определении тактики ведения пациентов и прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: *пороки развития головного мозга, корковые дисгенезии, эпилепсия, классификация, диагностика.*

Cortical dysgenesis (CD) is a frequent inherited brain malformation. CD is a key cause of epileptic syndrome in children. In this review, the author presents a current classification of CD, etiological factors of their development, including gene mutations and adverse effects of various toxins and perinatal factors. A spectrum of clinical symptoms of CD with epileptic seizures is discussed in details. A role of current MRI-regimes in the diagnosis, the management of patients and prognosis of the course of CD are highlighted.

Keywords: *brain malformations, cortical dysgenesis, epilepsy, classification, diagnosis.*

Врожденные пороки ЦНС встречаются примерно в 30% всех случаев дизэмбриогенезий, обнаруживаемых у детей [1]. Их наиболее частыми причинами являются неправильная закладка нервной системы или ее поражение в раннем эмбриогенезе вследствие генетических мутаций, некоторых инфекций, перенесенных матерью в период беременности (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция, вирусный гепатит), воздействия ионизирующего излучения, травм, тератогенного воздействия химических веществ. Среди врожденных пороков развития мозга значительное место принадлежит корковым дисгенезиям (КД), выявляемость которых в последние годы существенно возросла в связи с широким внедрением в практику методов прижизненной нейровизуализации: нейросонографии, компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга [2—4].

По данным R. Leventer и соавт. [5], КД составляют 25—40% всех случаев аномалий развития мозга и нередко проявляются эпилептическим синдромом или различными формами симптоматической эпилепсии. Фармакорезистентные приступы у пациентов с КД могут сочетаться с непароксизмальными неврологическими нарушениями, приводящими к тяжелой инвалидизации детей, что определяет высокую социальную значимость ранней диагностики данной патологии.

© О.А. Милованова, 2015

e-mail: milovanova_olga@yahoo.com

Связь КД с эпилепсией

Согласно современным представлениям [6], возникновение эпилепсии может быть связано с синаптической дезорганизацией церебральной коры, наличием сверхмигрировавших эктопических нейронов в мягкой и паутинной оболочках головного мозга либо глионевральной гетеротопией в этих участках. Определенную лепту могут внести эктопические изолированные нейроны в белом веществе, сохраняющие синаптические связи с корой и другими нейронами [7]. Субстратом эпилепсии нередко являются фокальные КД, возникновение которых частично связано с разнообразными генетическими нарушениями [8].

В многочисленных публикациях, посвященных морфологическому изучению хирургически удаленных эпилептогенных зон мозга [9, 10], отмечается наличие в них крупных дизморфичных нейронов и так называемых баллонных клеток. К потенциально эпилептогенным относятся крупные дизморфичные нейроны диаметром в среднем 113,7 мкм (от 110 до 140 мкм), которые иммуногистохимически представляют собой обособленную клеточную популяцию, возникающую из нейробластов герминативной зоны; несомненно эпилептогенными являются и баллонные клетки, по размерам превышающие дизморфич-

ные нейроны (от 120 до 165 мкм, в среднем 125 мкм) [11]. Они считаются аберрантными, отстающими в развитии формами клеток «смешанного» (нейрально-глиальное) происхождения в составе герминативного матрикса [12]. Баллонные клетки также определяются в аномальной коре больших полушарий головного мозга при гемимегалэнцефалии и туберозном склерозе [8].

S. Kothare и соавт. [13] считают, что перивентрикулярная узловая гетеротопия возникает в результате нарушения миграции недифференцированных нейробластов, дозревающих в пределах герминативного матрикса и превращающихся в обособленные узелки без синаптических связей с другими слоями коры. Иммуногистохимические исследования удаленных участков гетеротопии выявляют снижение экспрессии α-субъединицы Ca^{2+}/кальмодулинзависимой киназы II и ее активной фосфорилированной формы, а также числа рецепторов N-метил-d-аспаратата, видимо, лежащее в основе патологического возбуждения нервных клеток и эпилепсии [14].

Классификации КД

В 1995 г. J. Aicardi [15] предложил и позднее развил классификацию врожденных пороков развития корковой организации с учетом их локализации и обширности поражения: диффузные — лиссэнцефалия (Л) (агирия), пахи-, полимикрогирия (П), подкорковые ламинарные гетеротопии; полушарные — гемимегалэнцефалия, унилатеральная КД; фокальные (или мультифокальные) нарушения корковой организации.

В 2002 г. A. Jackson и соавт. [16] классифицировали аномалии развития головного мозга в зависимости от этапов нейробластной миграции: до начала миграции (перивентрикулярная узловая гетеротопия); в середине миграции (подкорковая ламинарная гетеротопия); в конце миграции нейронов корковой пластинки (Л); сверхмиграция за пределами мягкой мозговой оболочки (глионевральная гетеротопия в мягкой и паутинной оболочках).

A. Barkovich и соавт. [17, 18] систематизировали врожденные пороки развития головного мозга по принципу локализации повреждения в процессе патологического онтогенеза с выделением следующих категорий.

I. Мальформации, возникающие в результате аномальной нейрональной/глиальной пролиферации либо апоптоза

1) Аномалии, связанные с размерами головного мозга: микроцефалия с нормальным или тонким неокортексом; микролиссэнцефалия; микроцефалия с П; макроцефалия.

2) Аномальная пролиферация (аномальные типы клеток): неопластические (корковые гамартомы при туберозном склерозе, КД с баллонными клетками, гемимегалэнцефалия); неопластические, ассоциированные с нарушениями кортекса (дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, ганглиоглиома, ганглиоцитома).

II. Мальформации, возникающие в результате аномальной нейрональной миграции

1) ЛП/подкорковая ленточная гетеротопия.

2) Синдромы комплекса «булыжной» мостовой/врожденной мышечной дистрофии.

3) Гетеротопия: субэпендимальная (перивентрикулярная); подкорковая (отличная от ленточной гетеротопии); краевая глионевральная.

III. Мальформации, возникающие вследствие аномальной корковой организации, включая позднюю нейрональную миграцию

1) П и шизэнцефалия (Ш): синдромы билатеральной П; Ш (П с расщелинами); П или Ш как часть синдромов врожденных аномалий/задержки психического развития.

2) КД без баллонных клеток.

3) Микродисгенезии.

IV. Мальформации коркового развития

1) Мальформации с вторичным характером по отношению к врожденным метаболическим нарушениям: митохондриальные и пируватные метаболические нарушения; пероксисомальные нарушения.

2) Сублобарная дисплазия.

Данная классификация в отличие от предыдущих более подробно идентифицирует период инициации церебральных аномалий и этапы их онтогенеза.

Варианты КД

Микроцефалия/микроэнцефалия (М) относится к врожденным порокам развития головного мозга и характеризуется уменьшением его размеров вследствие недоразвития, обусловленного нарушениями нейрональной пролиферации.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в идентификации генов, ответственных за разные типы М [19—21], а также некоторых синдромов, ассоциированных с ней. Картированы шесть локусов М (MCPH1-MCPH6), при этом обнаружены гены для локусов MCPH1 (ген *microcephalin*), MCPH5 (ген *ASPM*), MCPH3 (ген *CDK5RAP2*) и MCPH6 (ген *CENPJ*) [19]. Кроме того, М возникает в результате негативного воздействия некоторых лекарственных препаратов на плод. Описаны [22, 23] случаи внутриутробного воздействия ретиноидов изотретиноина (этретинат), увеличивающих число спонтанных абортов и врожденных пороков развития у плода, включая микро-, гидроцефалию, аномалии вилочковой железы, сердечно-сосудистой системы и др. Повреждающее воздействие на плод оказывают кокаин [24, 25], алкоголь, растворители [26], монооксид углерода [27], способствующие возникновению М. В частности, у младенцев, подвергшихся воздействию кокаина, она была обнаружена в 8—20% случаев [28]. В основе патогенеза М лежит дефицит нейрогенных митозов, приводящих к редукции общего числа нейронов в развивающейся коре головного мозга [29].

У 50% плодов с М уже на 28-й неделе гестации определяется малый размер головного мозга, причем у тех же плодов постнатально подтверждено наличие (примерно в равном соотношении) М, голопрозэнцефалии, хромосомных аномалий, генетически детерминированных синдромов, множественных аномалий развития головного мозга [30]. Сходное заключение сделано при ретроспективном исследовании 21 младенца с подтвержденным после рождения диагнозом «микроцефалия» [31]. В связи с этим именно III триместр беременности является оптимальным сроком для пренатальной МРТ-диагностики М. Постнатальная КТ/МРТ у больных с М верифицирует

«маленький» мозг, сглаженность борозд, извилин в сочетании с вентрикуломегалией, пороками развития мозолистого тела, прозрачной перегородки, пор-, голопрос-, лиссэнцефалией и П [32]. D. Custer и соавт. [33] при проведении постнатальной нейровизуализации у 62% пациентов с несиндромальной М выявили дефекты или врожденные пороки развития головного мозга.

При морфологическом исследовании больных с М обнаруживается недоразвитие коры и белого вещества обоих полушарий при относительно нормальном строении стволовых отделов, мозжечка и желудочковой системы мозга, в белом веществе определяются очаги гетеротопий клеток коры больших полушарий [29, 33]. Извилины чаще уплощены вследствие отсутствия коротких добавочных борозд. Лобные доли уменьшены в размере, третья лобная извилина нередко отсутствует, а затылочные доли изменены, выявлены нарушения васкуляризации.

Прогноз заболевания зависит от своевременно поставленного диагноза М [20].

Фокальная КД (ФКД) возникает в результате нарушения миграции и организации нейронов и характеризуется появлением ограниченных очагов утолщенной коры, аномалией рисунка извилин, дезорганизацией корковых слоев.

В 2004 г. A. Palmini и соавт. [34] предложили классификацию ФКД: тип 0 — незначительные нарушения строения наружного слоя коры; тип I — нарушение архитектонических слоев всей коры, включая подтипы IA (нарушение слоистости коры) и IB (то же, что при подтипе IA + незрелые или гигантские нейроны); тип II — нарушение архитектуры коры с атипичными нейронами, включая подтипы IIA (нарушение слоистости + дизморфичные нейроны + незрелые или гигантские нейроны) и IIB (то же, что при подтипе IIA + баллонные клетки).

ФКД IA часто не имеет специфических МРТ-признаков, но при этом ее эпилептогенность особенно высока [34, 35].

Опираясь на многочисленные исследования, можно предположить, что в основе патогенеза ФКД лежит нарушение поздней фазы кортикогенеза, при этом срок коррелирует с тяжестью дисгенезии. Например, возникающие в позднем II или раннем III триместре беременности нарушения приводят к появлению гемимегалэнцефалии, в то время как нарушение дифференциации и миграции нейронов на поздних сроках гестации — формированию ФКД [36]. Ряд авторов [37, 38] показали, что при ФКД происходит патологическое высвобождение в мозге эксайтотоксических нейротрансмиттеров — глютамата и аспартата. R. Spreafico и соавт. [39] отметили увеличение в мозге числа возбуждающих и уменьшение тормозных ГАМКергических нейронов, играющих определенную роль в эпилептогенезе.

МРТ — наиболее информативный метод верификации ФКД [40—42]. К признакам ФКД относятся усиление сигнала от серого вещества, белого вещества в подкорковой зоне и отсутствие четкой границы между серым и белым веществом в режимах T2 и FLAIR, уменьшение интенсивности сигнала от белого вещества в режиме T1, незначительное утолщение коры [43, 44]. Исследования на томографах с напряженностью поля 1,5 Тл и выше позволяют выявлять больше случаев ФКД [2]. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у больных с ФКД регистрируется продолженная высокоамплитудная спайк-волновая активность [45].

При ретроспективной оценке нейрохирургического вмешательства у больных с ФКД (подтипы IA и IIB) рядом исследователей [43, 46] наблюдался относительно благоприятный исход заболевания, однако S. Kloss и соавт. [47] подобной корреляции между типами ФКД и исходом заболевания не обнаружили.

Пахигирия — это КД, обусловленная нарушением поздней нейрональной миграции, характеризующаяся наличием широких плоских извилин. Степень этого нарушения может варьировать от полного ингибирования нейрональной миграции, онтогенетически реализующегося в агирию, до частичной «миграционной недостаточности». Развитию пахигирии может способствовать гипоксически-гипоперфузионное повреждение в период нейрональной миграции клеток V и VI слоев [48]. В группе пациентов с агирией/пахигирией и гетеротопией в 42% случаев выявляется отягощенный акушерский анамнез (в контрольной группе — лишь в 5% случаев) [36].

Установить диагноз *in vivo* и дифференцировать пахигирию от некоторых вариантов П достаточно сложно [2]. На МРТ у больных выявляют утолщение коры и линейное разделение между корой и белым веществом [15]. Клинически пахигирия проявляется эпилептическими приступами, реже двигательными расстройствами, а также когнитивными нарушениями различной степени тяжести. Прогноз заболевания зависит от распространенности структурного дефекта головного мозга.

Полимикрогирия (П) обусловлена нарушением нейрональной миграции, при которой нейроны достигают коры, но в результате ее патологического формирования образуются мелкие аномально расположенные извилины конечного мозга. Известны две формы П: классическая четырехслойная и бесслойная [48]. Чаще она бывает симметричной (в случае врожденного комбинированного порока развития мозга). По данным T. Mitchel и соавт. [49], односторонняя П обусловлена мутациями гена *PAX6*, однако его роль изучена недостаточно.

При гистологическом исследовании определяется множество мелких, атипично расположенных извилин в больших полушариях головного мозга. Серое вещество в аномальных извилинах без четкого разделения, расположено вокруг порэнцефалической полости, как при Ш [50].

К клиническим проявлениям П относятся полиморфные эпилептические приступы, выраженная мышечная гипотония, реже гепатомегалия, множественные кисты в корковом слое почек и т.д. R. Guerrini и соавт. [51] при двусторонней лобной локализации отмечали единичные эпилептические приступы, умеренную или тяжелую умственную отсталость, выраженные двигательные нарушения. По данным B. Chang и соавт. [52], лобно-теменная локализация П связана с мутацией в локусе 16q12-q21 и характеризуется наличием эпилептических приступов, умеренной или тяжелой умственной отсталостью, парезом глазных мышц, пирамидной и мозжечковой недостаточностью. При теменно-затылочной локализации доминируют эпилептические приступы в сочетании с выраженным когнитивным дефицитом.

Фокальная П может встречаться при роландической эпилепсии в комбинации с дислексией, дисфазией [53, 54]. Двусторонний перисильвиев синдром характеризуется диффузной центральной роландической и сильвиевой микрогирией с утолщенной корой, у большинства боль-

ных отмечаются фармакорезистентные эпилептические приступы, двигательные, речевые и психические расстройства [55].

В целом, прогноз при П зависит от распространенности поражения головного мозга и сопутствующих церебральных аномалий.

Шизэнцефалия (Ш) относится к врожденным порокам развития коры головного мозга, обусловленным нарушением поздней нейрональной миграции [56]. В ряде случаев возможно сочетание Ш и П. В отличие от порэнцефалической кисты при Ш нейронные слои, находящиеся по краям расщелины, аномальны (П), а полостной дефект продолговатый. Анатомически Ш представляет собой одно- или двустороннюю расщелину в паренхиме больших полушарий головного мозга, располагающуюся вдоль первичных щелей мозга (латеральная, центральная) до бокового желудочка [57].

Выделяют два типа Ш: тип I — разомкнутая расщелина (края дефекта далеко отстоят друг от друга, желудочки сообщаются с субарахноидальным пространством); тип II — сомкнутая расщелина (ее края плотно прилегают друг к другу, разделяясь узкой бороздой, выстланной эпендимой и паутинной оболочкой) [58].

Ш является генетически обусловленной аномалией, связанной с мутацией гена *EMX2* в локусе 10q26.1 [59]. Однако роль этого гена, экспрессируемого в нейронах Кахаля—Ретциуса, недостаточно изучена. В некоторых случаях мутации в гене *EMX2* не определяются, что, вероятно, свидетельствует о наличии других этиологических причин — например инфаркта в области герминального матрикса, возникающего из-за гипоперфузии мозга на раннем этапе внутриутробного развития.

В условиях эксперимента на лабораторных животных (хомяки), зараженных вирусом паротита Kilham в период нейрональной миграции, был обнаружен антиген к нейроэпителиальным клеткам в вентрикулярной зоне, что свидетельствует о влиянии вирусной инфекции на развитие Ш [60].

Многие авторы [58] подчеркивают, что пренатальная ультразвуковая диагностика Ш недостаточно информативна, более целесообразно применение церебральной МРТ, где определяется деструкция коры мозга, сопровождающаяся гетеротопией серого вещества по краям расщелины [32].

Наличие черепно-лицевых дисморфий (микро-, макроцефалия и т.д.) является неблагоприятным прогностическим фактором Ш [61].

Порэнцефалия — одно- или двустороннее «выпячивание» бокового желудочка, выстланного эпендимой, которое чаще распространяется на одно из полушарий, сочетаясь с гетеротопией, микрогирией, агенезией мозолистого тела, кистой полости прозрачной перегородки. Известен аутосомно-доминантный тип наследования с варьирующей экспрессией и недостаточной пенетрантностью, клинически неотличимый от спорадических случаев [62].

Порэнцефалия не имеет патогномоничной краниографической картины: у пациентов можно выявить признаки гидроцефалии, реже истончение и выбухание костей свода черепа на пораженной стороне [32]. МРТ является оптимальным диагностическим методом исследования данной патологии. У большинства младенцев с порэнцефалией клинические проявления эпилепсии манифестируют с момента рождения в виде судорог, задержки становления моторных функций, нарушения психического и речевого развития. По данным V. Claeys и соавт. [63], в каждом случае «необъясненного гемипареза» у ребенка следует предположить наличие порэнцефалии.

Проведенные исследования указывают на преимущественно неблагоприятный прогноз, причем решающее значение имеет локализация заболевания и сопутствующие церебральные аномалии [64].

Гетеротопия серого вещества головного мозга характеризуется аномальным скоплением клеток серого вещества (в белом веществе определяются островки серого) в результате задержки радиальной миграции нейронов. Нейронные гетеротопии подразделяют на узловые (перивентрикулярные), подкорковые ламинарные (ленточная гетеротопия — «двойная кора») и лептоменингеальные (в виде очаговых или ламинарных скоплений нейронов в мягких мозговых оболочках). При перивентрикулярной узловой гетеротопии (ПУГ) нарушаются процессы миграции, нейроэпителиальные клетки в субвентрикулярной зоне созревают *in situ*. Субэпендимальные узелки расположены в стенках боковых желудочков, а в III и IV желудочках отсутствуют. ПУГ может быть одно- или двусторонней.

N. Bargallo и соавт. [65] на фетальной МРТ верифицировали двустороннюю ПУГ на 29-й неделе гестации. По данным C. Onyeije [66], при проведении ультразвукового исследования на 23-й неделе гестации определяется подкорковая гетеротопия, вызывающая срединное смещение мозга с компрессией желудочковой системы. К настоящему времени генетическая ПУГ перивентрикулярной узловой гетеротопии не подтверждена [67].

Подкорковая ламинарная гетеротопия возникает вследствие нарушения миграции нейробластов в белом веществе головного мозга в форме полосы (пластинка) либо непрерывных узелков. Она чаще является Х-сцепленным рецессивным признаком, связанным с геном *DCX*, клинически проявляется фармакорезистентной эпилепсией и умственной отсталостью [68].

Голопрозэнцефалия (Г) характеризуется нарушением дифференциации эмбрионального переднего мозга на два полушария [69], имеет мультифакторную природу. Выделен ряд генов, мутации которых приводят к ее развитию, описано 77% кариотипированных случаев Г, из них в 53% была обнаружена трисомия 13-й хромосомы [70]. Риск рекуррентной трисомии 13-й хромосомы в таких семьях составляет около 1%. Факторами риска возникновения Г может служить наличие у матери больного сахарного диабета, а также злоупотребление алкоголем во время беременности [71]. В экспериментальных работах на животных подтверждено влияние алкоголя на возникновение Г и/или других ассоциированных с ней аномалий развития, в частности гипоплазии зрительного нерва [4].

Средний возраст родителей детей с Г не отличался от популяции в целом [71]. Описано двукратное увеличение числа больных детей, родившихся от матерей моложе 18 лет [70].

Г разделяют на три формы — алобарную, семилобарную и лобарную [72]. При алобарной форме большие полушария головного мозга не разделены. Крупная «дорсальная киста» занимает заднюю половину супратенториального пространства. У ряда пациентов через передний родничок визуализируется энцефалоцеле, отсутствуют серп мозга, межполушарная борозда, височные и заты-

лочные рога, часто выявляются микро-, гидроцефалия, П с участками гетеротопии. Вес «алобарного» мозга составляет около 100 г. При семилобарной форме визуализируются III желудочек, височные и часть задних рогов боковых желудочков головного мозга. Межполушарная щель разделяет головной мозг на две гемисферы.

Г часто сочетается с черепно-лицевыми аномалиями развития [53]. Прогноз при Г неблагоприятный.

Гемимегалэнцефалия, или односторонняя мегалэнцефалия, — локальное либо тотальное увеличение одного полушария головного мозга, связанное с дефектами миграции нейронов, приводящими к росту аномальных клеток [73]. Она может быть как изолированной спорадической, так и частью синдромальной патологии. По данным A. Tsuru и соавт. [74], у данных пациентов имеется избыточная экспрессия продукта гена *L1-CAM*. Другие исследователи предполагают участие нескольких генов корпоральной симметрии [75].

При гистологическом исследовании отмечаются диффузное увеличение полушария головного мозга, утолщенные извилины, расширенные борозды, гетеротопии в подкорковых структурах. В «очаге» гемимегалэнцефалии определяются диффузные ганглиомы, множественные гигантские нейроны, гетеротопия, гиперплазированная астроглия [56]. На КТ выявляется асимметрия гемисфер или локальная гиперплазия участка коры больших полушарий, на МРТ — аномалии развития извилин и борозд, увеличение толщины «кортикальной полосы».

Заболевание характеризуется ранним началом фармакорезистентных эпилептических приступов, двигательными нарушениями (гемиплегия или гемипарез), умственной отсталостью. Прогноз неблагоприятный — сочетание фармакорезистентных эпилептических приступов с двигательными и психическими нарушениями. Синдромальная форма часто сочетается с эпидермальным невусом, синдромом Протея, синдромом Клиппеля—Треноне—Вебера [75].

Макроцефалия/мегалэнцефалия характеризуется увеличением массы головного мозга с преимущественным нарушением топографии извилин и очагами гетеротопии в белом веществе. Макроцефалия встречается среди мультисистемных наследственных синдромов и может сочетаться с различными КД. В литературе [76] описаны 2 девочки 3 и 4 лет с макроцефалией, КД и «мраморным» рисунком кожи. Имеются сообщения о наличии макроцефалии у детей с аутизмом. Она может быть частью синдрома Сотоса, глутаровой или другой органической ацидурии, а также изолированной [15].

Ряд исследователей дифференцируют больных с нормальным развитием и большим размером головы от пациентов с «истинной» мегалэнцефалией, подразумевающей увеличение массы и размера головного мозга. Особый интерес представляет семейная доброкачественная макроцефалия (СДМ). При обследовании таких пациентов важно измерять окружность головы у всех членов семьи. Традиционное представление о том, что СДМ наследуется по аутосомно-доминантному типу, поставлено под сомнение. Так, по данным L. Arbour и соавт. [77], у родителей и сибсов пациентов среднее значение окружности головы превышает возрастные показатели, при этом результаты измерения, как правило, уни-, а не бимодальные, как следовало ожидать при аутосомно-доминантном типе наследования.

Диагноз конкретных синдромальных форм зависит от сопутствующих клинических проявлений, в ряде случаев облигатным признаком могут быть увеличенные размеры головы, а при нейровизуализации (МРТ) — аномалия строения борозд, извилин, нейрональные гетеротопии. Прогноз зависит от воздействия конкретного патогенетического фактора и сопутствующих неврологических нарушений и осложнений.

Лиссэнцефалия (Л) характеризуется недоразвитием борозд и извилин в результате аномальной нейрональной и глиальной пролиферации [56].

Классическую Л (тип I) подразделяют на синдромы, каждый из которых характеризуется мутацией определенных генов — *LIS1* [78], *RELN* [79]. Мутация гена *RELN*, кодирующего белок рилин, сочетается с гипоплазией мозжечка (синдром Норманна—Робертса) [50, 79]. Л типа I включает следующие подвиды: диффузная агирия; диффузная агирия с несколькими мелкими извилинами в лобной и затылочной долях; смешанная агирия и пахигирия; изолированная пахигирия; пахигирия с подкорковой ленточной гетеротопией; изолированная подкорковая ленточная гетеротопия.

Макроскопически поверхность коры больших полушарий головного мозга чаще всего «гладкая» или с неглубокими извилинами. При гистологическом исследовании различимы четыре слоя: слой I — наружный, или молекулярный; без патологических изменений; слой II соответствует II—V «нормальным» слоям; слой III «редкоклеточный»; слой IV состоит из не окончивших миграцию нейронов или незрелых нейробластов герминативного матрикса [80]. На МРТ выявляется слабая исчерченность поверхности мозга со сглаженным рисунком белого и серого вещества, вертикально расположенными сильвиевыми щелями.

Клинически Л типа I проявляется возрастзависимой эволюцией фармакорезистентных эпилептических синдромов: синдром Отахара — синдром Веста — синдром Леннокса—Гасто — симптоматическая фокальная эпилепсия. Ранний дебют эпилептических приступов у подобных больных вызывает тяжелые нарушения психомоторного развития [81]. По данным M. Montenegro и соавт. [36], у больных с Л наблюдаются выраженные когнитивные расстройства.

При Л типа II происходит нарушение миграции нейронов за пределы корковой пластинки и маргинальной зоны к мягкой и паутинной оболочкам мозга. Поверхность коры больших полушарий головного мозга у данных пациентов напоминает булыжную мостовую [82, 83]. Гистологическое исследование Л типа II выявляет дезорганизацию фиброглиальных волокон, гипомиелинизацию белого вещества мозга, нечеткость границ между серым и белым веществом [82]. Олигодендроциты оказываются редуцированными, нейрональные гетеротопии расположены в более глубоких слоях коры больших полушарий, III и боковые желудочки мозга расширены. В ряде случаев наблюдаются обструктивная гидроцефалия за счет глиоваскулярного и мезодермального разрастания, агенезия полости прозрачной перегородки, врожденные пороки развития мозолистого тела, аномалия Денди—Уокера. При более тяжелом поражении определяется отсутствие извилин мозжечка. Л типа II сочетается с различными врожденными аномалиями головного мозга, глаз, нервно-мышечными расстройствами.

Известны три особых клинических синдрома с Л: синдром Уокера—Варбурга, болезнь «мышца—глаз—мозг» и врожденная мышечная дистрофия Фукуямы [82].

Прогноз Л неблагоприятный. У большей части пациентов эпилептические приступы резистентны к антиэпилептической терапии [84]. Кроме того, у ряда больных формируются спастические формы детского церебрального паралича в сочетании с выраженными когнитивными расстройствами. По данным зарубежных авторов [50], средняя продолжительность жизни больного вне зависимости от типа Л составляет около 2 лет. При подозрении на Л необходимо провести хромосомоспецифичные пробы для исключения делеции в локусе 17p13.3 [85].

Таким образом, КД являются значимой причиной эпилептического синдрома у детей, требующей своевременного распознавания. Большую роль в генезе этих заболеваний играют генетические мутации и/или неблагоприятное воздействие разнообразных токсинов и перинатальных факторов. КД характеризуются широким спектром клинических проявлений и большим числом форм патологии, а их адекватная диагностика базируется на применении современных режимов МРТ-визуализации головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harwood-Nash DC. Abuse to the pediatric central nervous system. *Am J Neuroradiol.* 1992;13:569-575.
2. Алиханов А.А. *Визуализация эпилептогенных поражений мозга у детей.* М.: Видар М; 2009.
3. Гринберг М.С. *Нейрохирургия.* М.: МЕДпресс-информ; 2010.
4. Мосин И.М. *Врожденные аномалии зрительного нерва. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва.* Под ред. А.М. Шамшиновой. М. 2001;459-510.
5. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10:47-62.
6. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Neuropathologic research strategies in holoprosencephaly. *J Child Neurol.* 2001;16:918-931.
   doi: 10.1177/088307380101601211.
7. Sarnat HB, Born DE. Synaptophysin immunocytochemistry with thermal intensification: a marker of terminal axonal maturation in the human fetal nervous system. *Brain Dev.* 1999;21:41-50.
   doi:10.1016/S0387-7604(98)00068-0.
8. Meagher-Villemure K, Gebhard S, Willemure J-G. Balloon cells in different pathological entities. *Can J Neurol Sci.* 2001;28:369-375.
9. Morris EB. Histopathologic findings of malformations of contrical development in an epilepsy surgery cohort. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1163-1168.
10. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M, Lo Russo G, Deleo F, Milesi G, Spreafico R. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to istopathology. *Epileptic Disord.* 2010;12:181-191.
11. Cepeda C, Andre VM. Are cytomegalic neurons and ballon cells generators of epileptic activity in pediatric cortical dysplasia? *Epilepsia.* 2005;46(suppl 5):82-88.
    doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.01013.x.
12. Englund C, Folkerth RD, Born D, Lacy JM, Hevner RF. Aberrant neuronalglial differentiation in Taylor — type focal cortical dysplasia (type IIA/B). *Acta Neuropathol.* 2005;109:519-533.
    doi: 10.1007/s00401-005-1005-9.
13. Kothare SV, Van Landingham K, Armon C, Luther JS, Friedman A, Radtke RA..Seizure onset from periventricular nodular heterotopias; depth-electrode study. *Neurology.* 1998;51:1723-1727.
    doi: 10.1212/wnl.51.6.1723.
14. Battaglia G, Pagliardini S, Ferrario A,Gardoni F, Tassi L, Setola V, Garbelli R, LoRusso G, Spreafico R, Di Luca M, Avanzini G. Alpha Ca MK II and NMDA receptor subunit expression in epileptogenic cortex from human periventricular nodular heterotopias. *Epilepsia.* 2002;43(suppl 5):209.
    doi: 10.1046/j.1528-1157.43.s.5.38.x.
15. Aicardi J. *Diseases of the Nervous System in Childhood.* NY: Mac Keith Press; 2009.
16. Jackson AP, Eastwood H, Bell SM, Adu J, Toomes C, Carr IM, Roberts E, Hampshire DJ, Crow YJ, Mighell AJ, Karbani G, Jafri H, Rashid Y, Mueller RF, Markham AF, Woods CG. Identification of microcephalin, a protein implicated in determining the size of the human brain. *Am J Hum Genet.* 2002;71:136-142.
    doi: 10.1086/341283.
17. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development, update 2001. *Neurology.* 2001;57:2168-2178.
    doi: 10.1212/wnl.57.12.2168.
18. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology.* 2005;65:1873-1887.
    doi: 10.1212/01.wnl.0000183747.05269.2d.
19. Bond J, Roberts E, Springell K, Lizarraga SB, Scott S, Higgins J, Hampshire DJ, Morrison EE, Leal GF, Silva EO, Costa SM, Baralle D, Raponi M, Karbani G, Rashid Y, Jafri H, Bennett C, Corry P, Walsh CA, Woods CG. A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and CENPJ controls brain size. *Nat Genet.* 2005;37:353-355.
    doi: 10.1038/ng1539.
20. Dobyns WB. Primary microcephaly: new approaches for an old disorder. *Am J Med Genet.* 2002;112:315.
    doi: 10.1002/ajmg.10580.
21. Roberts E, Hampshire DJ, Pattison L, Springell K, Jafri H, Corry P, Mannon J, Rashid Y, Crow Y, Bond J, Woods CG. Autosomal recessive primary microcephaly: an analysis of locus heterogeneity and phenotypic variation. *J Med Genet.* 2002;39:718-725.
    doi: 10.1136/jmg.39.10.718.
22. Rosa FW, Wilk AL, Kelsey FO. Teratogen update: vitamin A cogeners. *Teratology.* 1986;33:355-364.
23. Selcen D, Seideman S, Nigro MA. Otocerebral anomalies associated with topical tretinoin use. *Brain Dev.* 2000;22:218.
    doi: 10.1016/s0387-7604(00)00104-2.
24. Corona-Rivera JR, Corona-Rivera E, Romero-Velarde E, Hernández-Rocha J, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A. Report and review of the fetal brain disruption sequence. *Eur J Pediatr.* 2001;160:664-670.
    doi: /10.1007/s004310100813.
25. Rahbar F, Fomufod A, White D, Rahbar F, Fomufod A, White D, Westney LS. Impact of exposure to phencyclidine (PCP) and cocaine on neonates. *J Natl Med Assoc.* 1993;85:349.
26. Hersh J, Podruch P, Rogers G. Toluene embryopathy. *Proc Greenwood Genet Center.* 1985;4:98.
27. Schardein JL. *Chemically induced birth defects.* NY: Marcel Dekker, 1985;754-760.
    doi: 10.3109/9780203909904.
28. Singer LT, Salvator A, Arendt R., Minnes S, Farkas K, Kliegman R. Effects of cocaine/polydrug exposure and maternal psychological distress on infant birth outcomes. *Neurotoxicol Teratol.* 2002;24:127-139.
    doi: 10.1016/s0892-0362(01)00208-2.
29. Cox J. What primary microcephaly can tell us about brain growth. *Trends Mol Med.* 2006;12:358-366.
    doi: 10.1016/j.molmed.2006.06.006.
30. Den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NT, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:282-289.
    doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00092.x.
31. Dalgren L, Wilson RD. Prenatally diagnosed microcephaly: a review of etiologies. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16:323-330.
    doi: 10.1159/000053935.
32. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. *Диагностическая нейрорадиология.* 2008;1.
33. Custer DA, Vezina LG, Vaught DR, Brasseux C, Samango-Sprouse CA, Cohen MS, Rosenbaum KN. Neurodevelopmental and neuroimaging

correlates in nonsyndromal microcephalic children. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21:12-20.

doi: 10.1097/00004703-200002000-00003.

34. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, Jackson G, Lüders HO, Prayson R, Spreafico R, Vinters HV. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*. 2004;62(suppl 3):2-8.

doi: 10.1212/01.wnl.0000114507.30388.7e.

35. Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S, Kassubek J, Mader I, Hochmuth A, Spreer J, Schulze-Bonhage A. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res.* 2005;67:35-50.

doi:10.1016/j.eplepsyres.2005.07.009.

36. Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Cendes F. Interrelationship of genetic and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. *Arch Neurol.* 2002;59:1147-1153.

doi: 10.1001/archneur.59.7.1147.

37. Andermann F. Cortical dysplasias and epilepsy: a review of architectonic, clinical, and seizure patterns. *Adv Neurol.* 2000;84:479-489.

38. Majores M. Mutational and immunohistochemical analysis of ozrin-radixin-moesin (ERM) molecules in epilepsy-associated glioneuronal disease. *Acta Neuropathol.* 2005;110:537-546.

doi: 10.1007/s00401-005-1088-3.

39. Spreafico R, Battaglia G, Arcelli P, Andermann F, Dubeau F, Palmini A, Olivier A, Villemure JG, Tampieri D, Avanzini G, Avoli M. Cortical dysplasia. An immunological study of three patients. *Neurology*. 1998;50:27-30.

doi: 10.1212/wnl.50.1.27.

40. Kuzniecky R, Barkovich J. Neuroimaging of focal malformation of cortical development. *J Clinical Neurophysiology*. 1996;13:48-449.

doi: 10.1097/00004691-199611000-00003.

41. Lo Russo GL. Preserved functional competence of perilesional areas in drug-resistant epilepsy with lesion in supplementary motor cortex: fMRI and neuropsychological observations. *Neuroimage*. 2003;20:2225-2234.

doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.07.035.

42. Riney CJ, Chong WK, Clark CA, Cross JH. Voxel based morphometry of FLAIR MRI in children with intractable focal epilepsy: Implications for surgical intervention. *Eur J Radiol.* 2012;81:1299-1305.

doi: 10.1016/j.ejrad.2010.12.043.

43. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, Cardinale F, Cossu M, Ferrario A, Galli C, Bramerio M, Citterio A, Spreafico R. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*. 2002;125:1719-1727.

doi:10.1093/brain/awf175.

44. Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T, von Oertzen J, Kral T, Wellmer J, Schramm J, Wiestler OD, Blümcke I. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinico-pathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia*. 2005;43:33-40.

doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.38201.x.

45. Gambardella A, Palmini A, Andermann F, Dubeau F, Da Costa JC, Quesney LF, Andermann E, Olivier A. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;98:243.

doi: 10.1016/0013-4694(95)00266-9.

46. Palmini A, Luders H. Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development. *Neurosurg Clin N Am*. 2002;13:1-34.

doi: 10.1016/s1042-3680(02)80002-x.

47. Kloss S, Pieper T, Pannek H, Holthausen H, Tuxhorn I. Epilepsy in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatr.* 2002;33:21.

doi: 10.1055/s-2002-23595.

48. Mc Bride MC, Kemper TL. Pathogenesis of the four layered microgyric cortex in man. *Acta Neuropathol.* 1982;57:93-99.

doi: 10.1007/bf00685375.

49. Mitchel TN, Free SL, Williamson KA, Stevens JM, Churchill AJ, Hanson IM, Shorvon SD, Moore AT, van Heyningen V, Sisodiya SM. Polymicrogyria and absence of pineal gland due to PAX6 mutation. *Ann Neurol.* 2003;53:658.

doi: 10.1002/ana.10576.

50. Ross ME, Swanson K, Dobyns WB. Lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH): a heterogeneous group of cortical malformations. *Neuropediatrics.* 2001;32:256.

doi: 10.1055/s-2001-19120.

51. Guerrini R, Dubeau F, Dulac O, Barkovich AJ, Kuzniecky R, Fett C, Jones-Gotman M, Canapicchi R, Cross H, Fish D, Bonanni P, Jambaqué I, Andermann F. Bilateral parasagittal parietooccipital polymicrogyria and epilepsy. *Ann Neurol.* 1997;41:65.

doi: 10.1002/ana.410410112.

52. Chang BS, Piao X, Bodell A, Basel-Vanagaite L, Straussberg R, Dobyns WB, Qasrawi B, Winter RM, Innes AM, Voit T, Grant PE, Barkovich AJ, Walsh CA. Bilateral frontoparietal polymicrogyria: clinical and radiological features in 10 families withlinkage to chromosome 16. *Ann Neurol.* 2003;53:596-606.

doi: 10.1002/ana.10520.

53. Cohen MMJr. Perspectives on holoprosencephaly: part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. *Teratology*. 1989;40:211-220.

doi: 10.1002/tera.1420400304.

54. Gelisse P, Samuelian JC, Genton P. Epileptic psychosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;661-668.

55. Kuzniecky R. Cortical developmental malformations: clinical features in children and adlults. *Epilepsia*. 1995;36(suppl 3);274.

56. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A classification scheme for malformations of cortical development. Neu*ropediatrics.* 1996;27:59.

doi: 10.1055/s-2007-973750.

57. Battaglia G, Granata T. Schizencephaly. *Disorders of neuronal migration*. Ed. P.G. Barth. London: Mac Keith Press; 2003;127-134.

58. Denis D, Chateil J-F, Brun M, Brissaud O, Lacombe D, Fontan D, Flurin V, Pedespan J. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev*. 2000;22:475-485.

doi: 10.1016/s0387-7604(00)00173-x.

59. Granata T, Farina L, Faiella A, Cardini R, D'Incerti L, Boncinelli E, Battaglia G. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology*. 1997;48:1403-1406.

doi: 10.1212/wnl.48.5.1403.

60. Takano T, Takikita S, Shimada M. Experimental schizencephaly induced by Kilham strain of mumps virus: pathogenesis of cleft formation. *Neuroreport.* 1999;10:3149.

doi: 10.1097/00001756-199910190-00005.

61. Bird CR, Gilles FH. Type I Schizencephaly: CT and neuropathologic findings. *Am J Neuroradiol.* 1987;8:451-459.

62. Vilain C, Van Regemortar N, Verloes A, David P, Van Bogaert P. Neuroimaging fails toidentify asymptomatic carriers of familial porencephaly. *Am J Med Genet.* 2002;112:198-201.

doi: 10.1002/ajmg.10452.

63. Claeys V, Deonna T, Chizanowski R. Congenital hemiparesis: the spectrum of lesions. A clinical and computerized tomographic study of 37 cases. *Helv Paediatr Acta.* 1983;38:439-455.

64. Tardieu M, Evrard P, Lyon G. Progressive expanding congenital porencephalies: a treatable cause of progressive encephalopathy. *Pediatrics.* 1981;68:198-200.

65. Bargallo N, Puerto B, De Juan C, Martinez-Crespo JM, Lourdes Olondo M. Hereditary subependymal heterotopia associated with mega cisterna magna: antenatal diagnosis with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:86.

doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00741.x.

66. Onyeije CI, Sherer DM, Jarosz CJ, Divon MY. Prenatal sonographic findings associated with sporadic subcortical nodular heterotopias. *Obstet Gynecol.* 1998;91:799.

doi: 10.1016/s0029-7844(97)00551-6.

67. Leventer RJ, Dobyns WB. *Periventricular gray matter heterotopiasia heterogeneous group of malformations of cortical development. Disorders of neuronal migration*. Ed. Barth P.G. London: Mac Keith Press; 2003;72-82.

68. Gleeson JG, Minnerath SH, Fox JW, Allen KM, Luo RF, Hong SE, Berg MJ, Kuzniecky R, Reitnauer PJ, Borgatti R, Mira AP, Guerrini R, Holmes GL, Rooney CM, Berkovic S, Scheffer I, Cooper EC, Ricci S, Cusmai R, Crawford TO, Leroy R, Andermann E, Wheless JW, Dobyns WB, Walsh CA. Characterization of mutations in the gene doublecortin in patients with double cortex syndrome. *Ann Neurol.* 1999;45:146-153.

doi: 10.1002/1531-8249(199902)45:2<146::aid-ana3>3.0.co;2-n.

69. Norman M, Mcgillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ. *Neuronal migration disorders and cortical dysplasias. Congenital malformations of the brain. Pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects.* Eds. M.G. Norman, B.L. Mc Gillvray, D.K. Kalousek. New York: Oxford University Press; 1995;223-230.

70. Olsen CL, Hughes JP, Youngblood LG, Sharpe-Stimac M. *Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children.* New York state, 1984—1989. Am J Med Genet. 1997;73:217-225.
doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19971212)73:2<217::aid-ajmg20>3.0.co;2-s.

71. Bullen PJ, Rankin JM, Robson SC. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1256-1260.
doi: 10.1067/mob.2001.111071.

72. Simon EM, Hevner RF, Pinter JD, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, Hahn JS, Barkovich AJ. The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *Am J Neuroradiol.* 2002;23:151-156.

73. Bastos H. Proteus syndrome associated with hemimegalencephaly and Ohtahara syndrome: report of two cases. *Seizure.* 2008;17:378-382.
doi: 10.1016/j.seizure.2007.11.001.

74. Tsuru A, Mizuguchi M, Uyemura K, Becker LE, Takashima S. Immunohistochemical expression of cell adhesion molecule L1 in hemimegalencephaly. *Pediatr Neurol.* 1997;16:45-49.
doi: 10.1016/s0887-8994(96)00268-8.

75. Flores-Sarnat L, Sarnat HB, Davila-Gutierrez G, Alvarez A. Hemimegalencephaly. Neuropathology suggests a disorder of cellular lineage. *J Child Neurol.* 2003;18:776-785.
doi: 10.1177/08830738030180111101.

76. Marchal G, Andermann F, Tampieri D, Robitaille Y, Melanson D, Sinclair B, Olivier A, Silver K, Langevin P. Generalized cortical dysplasia manifested by diffusely thick cortex. *Arch Neurol.* 1989;46:430-438.
doi: 10.1001/archneur.1989.00520400090025.

77. Arbour LA, Watters GV, Hall IG, Fraser FC. Multifactorial inheritance of non-syndromic macrocephaly. *Clin Genet.* 1996;50:57.
doi: 10.1111/j.1399-0004.1996.tb02349.x.

78. Reiner O, Carrozzo R, Shen Y, Wehnert M, Faustinella F, Dobyns WB, Caskey CT, Ledbetter DH. Isolation of a Miller—Dieker lissencephaly gene containing G protein (3-subunit-like repeats). *Nature.* 1993;364:717.
doi: 10.1038/364717a0.

79. Hong SE, Shugart YY, Huang DT, Shahwan SA, Grant PE, Hourihane JO, Martin ND, Walsh CA. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet.* 2000;26:93-96.

80. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Section A. *Neurolodevelopment and pathological substrates of epilepsy. Cerebral development and malformations.* Eds. Menkes J.H., Sarnat H.B., Maria B.L. Lippincott: Williams & Wilkins Publishers, 2005;1100-1120.

81. Avanzini G. Perspectives in epileptology. International Conference «Epilepsy — medical and social aspects, diagnosis and treatment». XI Russian National Congress «Man and Medicine». M. 2004;23-28.

82. Скворцов И.А. *Неврология развития.* Руководство для врачей. М.: Литтерра; 2008.

83. Yamamoto T, Kato Y, Karita M, Kawaguchi M, Shibata N, Kobayashi M. Expression of genes related to muscular dystrophy with lissencephaly. *Pediatr Neurol.* 2004;31:183-190.
doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.03.020.

84. Quadens O. Order and disorder in the brain function. *Neuroendocrinol Lett.* 2003;24:151-160.

85. van Tunen P, Dobyns WB, Rich DC. Molecular detection of microscopic and submicroscopic deletions associated with Miller-Dieker syndrome. *Am J Hum Genet.* 1988;43:587-595.