

Дмитренко Д.В., Строганова М.А., Шнайдер Н.А., Мартынова Г.П., Газенкамф К.А., Дюжакова А.В., Панина Ю.С.  
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Минздрава России, Красноярск, Россия  
660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

## Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза

*Мезиальный темпоральный склероз (МТС) является наиболее распространенной гистопатологической аномалией, встречающейся у пациентов с фармакорезистентной формой височной эпилепсии. За последние десятилетия, были предприняты различные попытки классифицировать варианты потери нейрональных клеток гиппокампа в зависимости от послеоперационного исхода. Однако консенсус в отношении единого международного определения и классификации МТС не достигнут. В статье описывается современная гистологическая классификация, основанная на модели полуколичественной потери клеток гиппокампа. Представлен обзор публикаций, посвященных гистологической классификации МТС.*

**Ключевые слова:** мозг; гиппокамп; неврология; эпилептология; мезиальный темпоральный склероз; судороги; эпилепсия; классификация; гистология.

**Контакты:** Диана Викторовна Дмитренко; [mart2802@yandex.ru](mailto:mart2802@yandex.ru)

**Для ссылки:** Дмитренко ДВ, Строганова МА, Шнайдер НА и др. Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):74–79.

### *Histological classification of mesial temporal sclerosis*

*Dmitrenko D.V., Stroganova M.A., Shnaider N.A., Martynova G.P., Gazenkampf K.A., Dyuzhakova A.V., Panina Yu.S.  
Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia  
1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022*

*Mesial temporal sclerosis (MTS) is the most common histopathology occurring in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy. Over the past decades, there have been various attempts to classify the variants of hippocampal neuronal cell loss in relation to postoperative outcome. However, no consensus on the common international definition and classification of MTS has been reached. The article describes the modern histological classification based on a semiquantitative hippocampal cell loss model. The publications dealing with the histological classification of mesial temporal sclerosis are reviewed.*

**Key words:** brain; hippocampus; neurology; epileptology; mesial temporal sclerosis; seizures; epilepsy; classification; histology.

**Contact:** Diana Viktorovna Dmitrenko; [mart2802@yandex.ru](mailto:mart2802@yandex.ru)

**For reference:** Dmitrenko DV, Stroganova MA, Shnaider NA, et al. Histological classification of mesial temporal sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(2):74–79.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-74-79>

Мезиальный темпоральный склероз (МТС) является наиболее распространенной гистопатологической аномалией, обнаруженной у взрослых больных с фармакорезистентной формой височной эпилепсии [1, 2]. У пациентов, перенесших хирургическую резекцию гиппокампа различной этиологии, МТС выявлен в 33,6% случаев, а сочетанная патология (МТС и корковые мальформации, опухоли, сосудистые поражения, рубцовые изменения) – в 5,1% [3]. Тем не менее в настоящее время нет достоверной информации о распространенности мезиальной височной эпилепсии. На основании амбулаторного исследования взрослых пациентов с височной эпилепсией показано, что в 25% случаев при магнитно-резонансной томографии (МРТ) визуализирована атрофия гиппокампа [3, 4]. Доля пациентов с признаками атрофии гиппокампа, направленных в эпилептические центры для предоперационной оценки фармакорезистентности височной эпилепсии, составляет примерно 70% [4]. Также описаны семейные случаи МТС, но без преобладания стороны поражения и полового различия. О нейродегенеративном повреждении клеток гиппокампа сообщалось при

обследовании пожилых пациентов, не страдающих эпилепсией, но имеющих гипоксически-ишемическое поражение мезиальных отделов височных долей [5, 6].

Однако этиология МТС по-прежнему остается спорным вопросом, хотя большинство исследователей считают его приобретенной патологией многофакторного генеза.

Современная гипотеза А. Мейера предполагает, что инициирующее событие, травма или повреждение, в частности сложные и продолжительные фебрильные приступы на первом году жизни, способны в дальнейшем, спровоцировать развитие МТС [7]. Изолированный судорожный приступ, особенно продолжительный, или эпилептический статус, могут повредить незрелые клетки гиппокампа [8]. Экспериментально височная эпилепсия может быть индуцирована после длительного фебрильного приступа [9, 10], а такое крупное исследование, как FEBSTAT, подтвердило развитие МТС (в соответствии с МРТ-критериями) после фебрильного эпилептического статуса [11, 12]. Однако ни эпилептический статус, ни продолжительные повторные фебрильные приступы, в большинстве случаев не могут привести к развитию МТС,

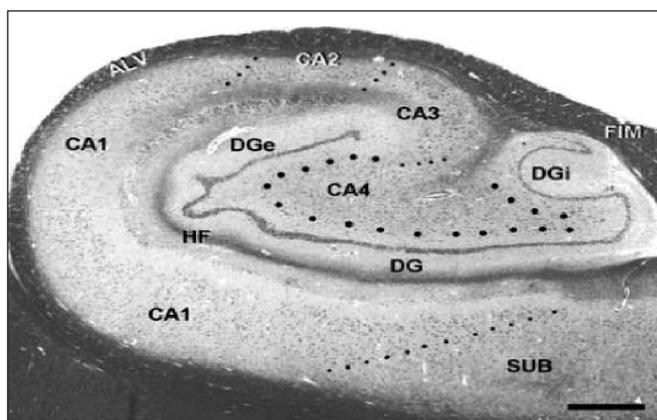
вероятно, есть другие факторы, влияющие на его развитие. Существуют доказательства развития семейных форм фебрильных приступов и височной эпилепсии [13]. Установлено, что генотип *ApoEε4* связан с повышенным риском развития двустороннего МТС [13, 14], и в последнее время ряд исследователей считают, что МТС и фебрильные приступы обусловлены одной общей мутацией гена *SCN1A* [15, 16].

Доказано, чтобы поддерживать активацию иммунной системы, например регуляцию провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ) 1β и его антагониста ИЛ1-RA, необходима экспрессия клеточной молекулы адгезии 1 (ICAM1) и калликреина в астроцитах, нейронах, глии гиппокампа [17, 18]. При МТС, нейрофагия или фокальная инфильтрация микроглии являются случайными находками. В- и Т-клеточная инфильтрация, как правило, незаметна в срезах ткани в периваскулярном положении [19]. Имеются подтверждения роли выраженного воспалительного ответа при височной эпилепсии в результате экспрессии генов [19]. Также доказано, что воспаление может спровоцировать развитие фебрильных приступов и повысить риск возникновения афебрильных приступов [20–22].

При тщательном изучении приступов был рассмотрен вопрос о возможном развитии локализованного острого или хронического воспаления в гиппокампе. При МТС всегда следует допускать возможность возникновения лимбического или аутоиммунного энцефалита, особенно если рассматривается дебют эпилепсии у взрослых [23]. При аутопсии гиппокампа пациента с височной эпилепсией был обнаружен вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6); ВГЧ-6 часто выделяется у пациентов, в анамнезе у которых имелся лимбический энцефалит [24, 25].

Настоящий обзор включает доступные публикации, посвященные гистологической классификации МТС у человека.

*Литературный поиск.* Данные, касающиеся МТС, были получены путем поиска в международных базах данных



**Рис. 1.** Микроскопическое строение гиппокампа человека. Окрашивание посмертных образцов гиппокампа с использованием терминологии классификации ILAE: SUB – подлежащая ткань; CA1–CA4 – слои гиппокампа; DG – зубчатая извилина (ЗИ) с наружным (DGe) и внутренним (DGi) концами; HF – остаток борозды гиппокампа; FIM – бахромка гиппокампа. ALV – проток гиппокампа. Пунктирные линии – анатомические границы между слоями и другими структурами гиппокампа [адаптировано авторами, отчет *Epilepsia*©ILAE, 2004].

(PubMed/MedLine, Clinical Key, Springer), а также в научной электронной библиотеке России (eLIBRARY.RU). Использовали источники на русском и/или английском языках, опубликованные с 2004 по 2015 г. включительно. В результате были изучены все медицинские публикации, в названиях, тексте или тезисах которых использовались ключевые слова: «склероз гиппокампа», «мезиальный темпоральный склероз» и «височная эпилепсия», «гистология», «фебрильные приступы», «классификация». Поиск по ключевым словам оказался наиболее практичным.

*Выбор и качественная оценка публикаций.* В обзор были включены исследования из упомянутых выше баз данных, с полным текстом, а также описания в виде тезисов (abstract), учитывая язык оригинала. Все найденные публикации подробно изучались. В список включали только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

В результате поиска данных литературы было установлено, что хирургическое лечение приводит к послеоперационной ремиссии приступов в течение 2 лет у 60–80% пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией [14, 15]. В ряде других исследований описаны менее благоприятные результаты; это поддерживает идею, что височная эпилепсия является гетерогенным состоянием с точки зрения особенностей сетевых свойств, а также степени и характера МРТ-структурных аномалий в ипсилатеральной височной доле или вне височной доли [23].

На самом деле, в нейропатологических исследованиях описаны различные модели гибели нейронов гиппокампа в основных слоях и смежных структурах височных долей при хирургическом исследовании мозга у пациентов с эпилепсией [22]. Вероятно, степень поражения гиппокампа и развитие МТС связаны с рядом таких факторов, как длительность течения эпилепсии, возраст ее дебюта, наличие в анамнезе сложных и длительных фебрильных приступов [6, 7, 26]. Частота приступов, их тяжесть, а также генетическая предрасположенность также могут повлиять на развитие МТС. Единая нейропатологическая классификация МТС может быть достаточно ценной для систематизации и дифференцировки гистопатологических изменений, а также способствовать улучшению ведения послеоперационного периода.

На основании известных данных, Комиссия по методам диагностики Международной лиги по борьбе против эпилепсии (ILAE) предложила единую систематизированную классификацию на основе качественных гистологических оценок, которые могли бы использоваться неврологами в большинстве лечебных учреждений. Система классификации ILAE была подтверждена независимыми исследованиями с использованием микроскопии, четко определяющей анатомические структуры гиппокампа (рис. 1). Эта система полезна для прогнозирования сопутствующих заболеваний, а также отдельных состояний, связанных с когнитивными нарушениями, такими как ухудшение памяти, расстройства настроения и др.

*Гистологическая классификация МТС.* Гистологически в коре гиппокампа выделяют четыре сегмента (CA1–CA4), которые различаются по размеру и количеству нервных клеток. Сегменты CA1 и CA2 содержат мелкие пирамидальные клетки, сегмент CA3 представляет собой широкую полосу пирамидальных нейронов. Сегмент CA4 образован свободно структурированными пирамидальными клетками, которые окружены U-образным темным швом серого вещества (ЗИ) [3].

Классификация склероза гиппокампа (отчет ИЛАЕ [17, 18, 21], адаптировано Д.В. Дмитренко и соавт., 2015)

Классификация	Патологические модели потери нейрональных клеток и глиоза в подполях гиппокампа			Только глиоз, без склероза
	тип 1	тип 2, преобладание СА1	тип 3, преобладание СА4	
СА1	2	1–2	0–1	0
СА2	0–2	0–1	0–1	0
СА3	0–2	0–1	0–1	0
СА4	2	0–1	1–2	0
ЗИ	0–2	0–1	0–2	0–1

**Примечание.** Полуколичественное микроскопическое исследование на основе фиксированных формалином и парафином хирургических образцов (толщина 4–7 мкм), окрашенных гематоксилином и эозином.

Система подсчета гибели нейронов для СА1–СА4: 0 – нет очевидной потери нейронов или только умеренный астроглиоз; 1 – умеренная потеря нейронов и глиоз; 2 – тяжелая потеря нейронов (и фибриллярный астроглиоз). Стрелки указывают на переход к преобладающей потере нейрональных клеток в СА1 при МТС типа 2 и преобладающей потере клеток в СА4 при МТС типа 3.

Критерии изменений для ЗИ: нормальный слой гранулярных клеток – 0 баллов; дисперсия гранулярного слоя – 1 балл (может быть центральной); тяжелая потеря клеток гранулярного слоя – 2 балла (может быть центральной).

Основными гистопатологическими признаками МТС являются дегенерация и избирательная потеря пирамидальных нейронов, патологическая пролиферация интернейронных сетей и выраженная реакция глии. Такое патологическое изменение может наблюдаться в любом участке аммонова рога. Потеря нейронов гиппокампа всегда связана с тяжелым астроглиозом. Эта «согласованность» атрофических тканей привела к введению термина «склероз аммонова рога». Обращаясь к МТС, целесообразно называть только модель тяжелого астроглиоза, признавая, что реактивный астроглиоз может демонстрировать зависимость патологических изменений в образцах мозга от обратимой гипертрофии клеток с сохранением клеточных доменов формирования длительного рубца и перестройкой в структуре ткани [26].

Целевой группой ИЛАЕ предложена классификация, которая позволяет надежно распознавать все три типа МТС при визуальном гистопатологическом исследовании хирургических образцов (см. таблицу). Данная классификация показала полное совпадение мнений десяти независимых неврологов, которые использовали систему микроскопии виртуальных слайдов.

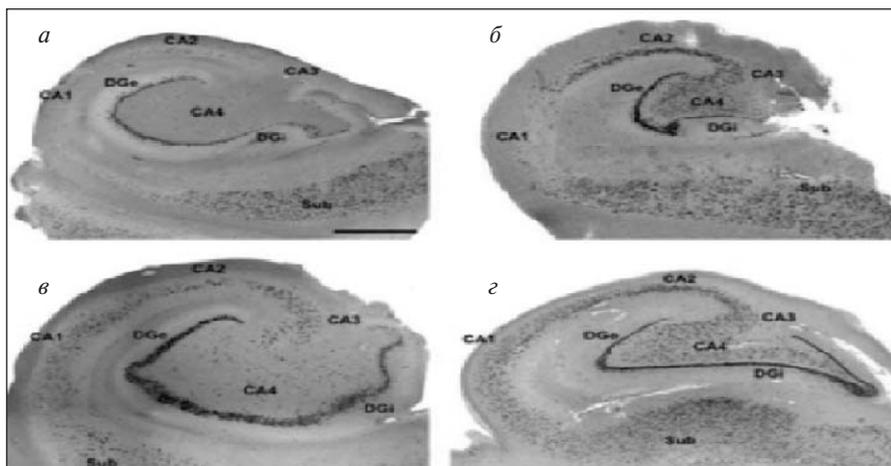
**МТС типа 1.** Это наиболее распространенный тип МТС (примерно 60–80% всех случаев височной эпилепсии в сочетании со склерозом гиппокампа), который характеризуется потерей более 80% клеток в сегменте СА1 [16]. В других сегментах также отмечается потеря нейрональных клеток, но не более 30–50% пирамидальных нейронов в СА2, 30–90% в СА3 и 40–90% в СА4. В ЗИ, как правило, отмечается поражение 50–60% гранулярных клеток (рис. 2, а). Такое распределение клеточных потерь внутри сегментов гиппокампа описано еще в конце XIX века. В связи с этим наблюдаются признаки синаптической реорганизации, которая в свою очередь тормозит передачу возбуждения по аксонам [20], иногда очаговая потеря клеток ЗИ сопровождается дисперсией гранулярных клеток (ДГК) [16, 17]. При ДГК отмечается расширение гранулярного слоя клеток более чем на 10 слоев, плохо определяется граница молекулярного слоя, и эктопические гранулярные клетки (изолированные, сгруппированные или двухслойные), отделенные от основ-

ного слоя, смешиваются с нейропилем. Важно отметить, что ДГК может с уверенностью быть определена только в области без кривизны ЗИ. В связи с большой изменчивостью в гранулярных клетках четкой связи патологии с клиническим исходом не установлено. Экспертами было принято решение, что любой патологический тип гранулярных клеток может присутствовать при МТС типа 1 (оценивается от 0 до 2 баллов).

**МТС типа 2** (с преобладающей потерей нейрональных клеток и глиозом в СА1). Характеризуется преобладающей потерей нейронов в СА1 (см. рис. 2, б), охватывающей почти 80% пирамидальных клеток. В других слоях определяется умеренная потеря основных клеток (едва заметная при качественном микроскопическом исследовании) – в СА2 <20%, в СА3 <20% и в СА4 <25% клеток. Такая картина встречается редко, примерно в 5–10% всех хирургических случаев височной эпилепсии. Изменения в ЗИ могут включать в себя дисперсию гранулированных клеток, но, как правило, без выраженной потери клеток гиппокампа [17].

**МТС типа 3** (с преобладающей потерей нейрональных клеток и глиозом в СА4). В этом случае отмечается преобладающая потеря клеток в СА4 (приблизительно 50% клеток) и ЗИ (35% клеток), в то время как в других сегментах гиппокампа потеря клеток менее выражена: в СА3 <30%, СА2 <25% и СА1 <20% (см. таблицу и рис. 2, в). Кроме того, данный вариант МТС обнаруживается примерно в 4–7,4% всех хирургических случаев височной эпилепсии [16]. МТС типа 3 наиболее часто наблюдается при сочетанной патологии ЦНС, такой как энцефалит Расмуссена, или другие поражения головного мозга [17, 18].

**Нет склероза гиппокампа, только глиоз (не МТС).** Несмотря на электрофизиологические доказательства генерации приступов в мезиальных отделах височной доли, при данной форме не показано значительной потери нейронов гиппокампа, а наблюдается только наличие клеток с реактивным глиозом [20] (см. рис. 2, г). Такая особенность была отмечена как при хирургическом, так и при нейропатологическом исследовании пациентов с височной эпилепсией, что противоречит классификации Уайлера, в которой разницу изменения



**Рис. 2.** Гистологические подтипы склероза гиппокампа у пациентов с височной эпилепсией на основе фиксированных формалином и парафином хирургических образцов (толщина 4–7 мкм), окрашенных гематоксилином и эозином [3, 10]. а – МТС типа 1. Потеря пирамидальных клеток в обоих сегментах CA1 и CA4; потеря гранулярных клеток по внутреннему краю ЗИ (DGi) и переход в подлежащую ткань (SUB) с сохранением клеток; б – МТС типа 2 (с преобладающей потерей нейронов и глиозом в CA1). Это наиболее редкая и нетипичная картина МТС, которая характеризуется потерей нейронов, связанных в первую очередь с CA1 по сравнению с другими сегментами, в которых повреждение часто не обнаруживается при визуальном осмотре (см. таблицу); в – МТС 3 типа (преобладают потеря нейронов и глиоз в CA4). Ограниченная гибель клеток в основном в CA4. Представлен хирургический образец, полученный от пациента с лимбическим энцефалитом и поздним дебютом височной эпилепсии; г – не МТС (нет склероза гиппокампа, только глиоз). Микроскопическое исследование не выявило значительной потери клеток во всех слоях гиппокампа

плотности нейронов на 10% уже следует расценивать как МТС 1 типа [25]. Примечательно, что не МТС часто представляет собой различные степени глиоза. Доказательством может служить возрастание передачи возбуждения по глиии, опосредованное воспалением, что является критическим для модулирования и развития судорог. При этом изолированный глиоз может играть ключевую роль в патофизиологии повреждения гиппокампа, особенно у пациентов с височной эпилепсией без МТС [20, 24, 25]. Будущие патоморфологические исследования должны быть направлены на уточнение сложного взаимодействия между глией и нейронами и их влияния на морфологию гиппокампа.

**ДГК.** Впервые ДГК была описана К. Хаузер в 1990 г. ДГК развивается приблизительно в 50% всех случаев височной эпилепсии. Тем не менее не выявлено клинико-патологической корреляции с каким-либо прогностическим значением ДГК для послеоперационных результатов. Кроме того, ДГК описана при МТС типов 1, 2 и 3, а также может возникать у пациентов без потери нейрональных клеток гиппокампа (не МТС) [21, 27]. В настоящее время считается, что ДГК развивается в результате дефицита рилина в ЗИ гиппокампа. Наличие ДГК также связано с большой потерей клеток в хилусе ЗИ у пациентов старшего возраста при хирургическом лечении, а также при длительном течении эпилепсии [28]. Установлено, что гранулярные клетки участвуют в формировании пластичности памяти. Истощение этих клеток, в частности в области внутреннего лимба, может привести к ухудшению памяти у больных с височной эпилепсией. Необходимо продолжать исследования, чтобы подтвердить

зависимость между развитием ДГК и клиническими изменениями у пациентов с височной эпилепсией [29, 30].

*Связь между гистологической картиной и данными МРТ.* В течение последних десятилетий увеличение разрешающей способности МРТ (что отчасти привело к увеличению случаев успешного исхода хирургического лечения фармакорезистентных форм височной эпилепсии) позволяет в естественных условиях идентифицировать МТС. К классическим признакам МТС при нейровизуализации относятся заметная атрофия гиппокампа и повышенная интенсивность T2-сигнала на взвешенных изображениях, но при этом нельзя дифференцировать типы МТС [31, 32]. Количественная оценка объема гиппокампа более чувствительна, чем визуальная, и давно признана надежным маркером МТС. Действительно, степень атрофии коррелирует с тяжестью потери нейронов гиппокампа в сегментах, как ранее определено с помощью различных патологических градуировок и отражено в классификации Уайлера [33, 34]. Примечательно, что легкая степень атрофии гиппокампа была связана с МТС типов 1 и 2 по Уайлеру, которые представляют собой потерю плотности нейрональных кле-

ток приблизительно на 10–50%. Существуют значительные различия в степени, рисунке, региональном распределении МРТ-аномалий у пациентов с МТС: переднезадняя атрофия гиппокампа, атрофия энторинальной коры, миндалевидного тела и темпорополярной области [28]. Различные структурные изменения, влияющие на кору головного мозга в переднецентральных, височных и теменных областях, а также различные аномалии развития головного мозга могут негативно повлиять на исход операции [16]. Ограниченное разрешение текущих клинических протоколов исключает прямую визуализацию сегментов гиппокампа на МРТ-изображениях.

*Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (H1-MPC) в диагностике МТС.* В основе H1-MPC лежит эффект «химического сдвига» резонансных частот ядер водорода (протонов) в составе различных химических соединений относительно резонансной частоты протона в молекуле воды. Это позволяет прижизненно неинвазивно идентифицировать различные естественные метаболиты в любом отделе головного мозга и определять их концентрацию [26, 34]. Анализ спектрограмм включает в себя определение наличия или отсутствия пиков основных церебральных метаболитов, а также вычисления соотношения амплитуд основных метаболитов показателей, величины интегральной площади пиков. Результаты H1-MPC представляются в виде спектрограммы метаболитов в единице объема вещества [26]. У здоровых людей для каждой анатомической области головного мозга характерна достаточно стабильная абсолютная концентрации основных метаболитов. H1-MPC у здоровых взрослых позволяет четко визуализи-

ровать 7 пиков метаболитов головного мозга [35]. Наиболее значимыми и выраженными являются пики концентрации N-ацетил-аспартата (NAA), холина (Cho) и креатина (Cr), а также инозитола (Ins), лактата (Lac), глутамата и глутаминна (Glx), гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК, GABA). Важную роль в эпилептогенезе играют концентрации глутамата, ГАМК, но для эпилептического очага единственным статистически значимым изменением является уменьшение уровня NAA, а точнее, снижение соотношений NAA/Cho, NAA/Cr и NAA/Cr+Cho [35, 36]. Исследования показали, что статистически значимым для выявления эпилептического очага (совпадающего с данными электроэнцефалографии) является уменьшение показателя NAA/Cr+Cho <0,7 с чувствительностью метода в 100% при

наличии МТС и в 87% при выявлении его атрофии или криптогенном варианте [37, 38]. Таким образом, с помощью Н1-МРС можно определить анатомическую локализацию динамических метаболических процессов, а также наблюдать за прогрессированием МТС и результатами консервативного и хирургического лечения [39].

Можно сделать вывод, что для верификации и уточнения типа МТС необходимы комплексное обследование пациентов, включая оценку изменений с помощью полуколичественного гистопатологического анализа сегментов гиппокампа при полной его резекции у больных с фармакорезистентной формой височной эпилепсии, а также широкое внедрение в клиническую практику неинвазивных методов, в первую очередь Н1-МРС.

## ЛИТЕРАТУРА

- Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathol.* 2009 Oct;19(4):565-72. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00201.x. Epub 2008 Aug 29.
- Blumcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):34-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.033. Epub 2009 Feb 25.
- Blumcke I, Coras R, Miyata H, Ozkara C. Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol.* 2012 May;22(3):402-11. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00583.x.
- de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet.* 2011 Oct 15;378(9800):1388-95. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60890-8.
- Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, et al. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2009 May 19;72(20):1747-54. doi: 10.1212/01.wnl.0000345969.57574.f5. Epub 2009 Feb 25.
- Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology.* 2010 Jun 1;74(22):1776-84. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f80a.
- Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004 Jul;3(7):421-30.
- Kumar G, Mittal S, Moudgil SS, et al. Histopathological evidence that hippocampal atrophy following status epilepticus is a result of neuronal necrosis. *J Neurol Sci.* 2013 Nov 15;334(1-2):186-91. doi: 10.1016/j.jns.2013.08.016. Epub 2013 Aug 16.
- Dube C, Richichi C, Bender RA, et al. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain.* 2006 Apr;129(Pt 4):911-22. Epub 2006 Jan 30.
- Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol.* 2014 Feb;75(2):178-85. doi: 10.1002/ana.24081. Epub 2014 Mar 1.
- Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2004 Apr;17(2):161-4.
- Cavalleri GL, Lynch JM, Depondt C, et al. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain.* 2005 Aug;128(Pt 8):1832-40. Epub 2005 May 11.
- Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain.* 2013 Oct;136(Pt 10):3140-50. doi: 10.1093/brain/awt233. Epub 2013 Sep 6.
- Zarow C, Sitzer TE, Chui HC. Understanding hippocampal sclerosis in the elderly: epidemiology, characterization, and diagnostic issues. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008 Sep;8(5):363-70.
- Serdaroglu G, Altman A, Tosun A, et al. Febrile seizures: interleukin 1beta and interleukin-1 receptor antagonist polymorphisms. *Pediatr Neurol.* 2009 Feb;40(2):113-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.004.
- Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, et al. New clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2007 Mar;113(3):235-44. Epub 2007 Jan 13.
- Coras R, de Boer OJ, Armstrong D, et al. Good interobserver and intraobserver agreement in the evaluation of the new ILAE classification of focal cortical dysplasias. *Epilepsia.* 2012 Aug;53(8):1341-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03508.x. Epub 2012 May 29.
- Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2013 Jul;54(7):1315-29. doi: 10.1111/epi.12220. Epub 2013 May 20.
- Aronica E, Gorter JA. Gene expression profile in temporal lobe epilepsy. *Neuroscientist.* 2007 Apr;13(2):100-8.
- Schramm J, Lehmann TN, Zentner J, et al. Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection-part 2: volumetric resection extent and subgroup analyses. *Acta Neurochir (Wien).* 2011 Feb;153(2):221-8. doi: 10.1007/s00701-010-0901-5. Epub 2010 Dec 18.
- Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2004 Jun;45(6):695-714.
- Шнайдер НА, Мартынова ГП, Строганова МА и др. Фебрильные приступы как триггер мезиального височного склероза: клинический случай. Проблемы женского здоровья. 2015;10(1):69-78. [Shnaider NA, Martynova GP, Stroganova MA, et al. Febrile seizures as a trigger of mesial temporal sclerosis: a clinical case. *Problemy zhenskogo zdorov'ya.* 2015;10(1):69-78. (In Russ.)].
- Строганова МА, Шнайдер НА, Мартынова ГП, Дюжакова АВ. Роль полиморфизма гена IL1b в развитии фебрильных приступов у детей (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2015;22(3):183-8. [Stroganova MA, Shnaider NA, Martynova GP, Dyuzhakova AV. The role of the IL1b gene polymorphism in the development of febrile seizures in children (review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2015;22(3):183-8. (In Russ.)].
- Попова ТЕ, Шнайдер НА, Петрова ММ и др. Герпес-вирус-ассоциированные поражения центральной и периферической нервной системы: два клинических случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(2):28-34. [Popova TE, Shnaider NA, Petrova MM, et al. Herpesvirus-associated central and peripheral nervous system involvement: two clinical cases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(2):28-34. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-28-34>
- Шнайдер НА, Панина ЮС, Попова ТЕ. Клинический случай псевдотуморозного хронического паринфекционного лимбического энцефалита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):49-54. [Shnaider NA, Panina YuS, Popova TE. A clinical case of pseudotumorous chronic parainfectious limbic encephalitis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology,*

- Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(3):49-54. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-49-54>
26. Федин АИ, Алиханов АА, Генералов ВО. Мезиальный височный склероз. Современное состояние проблемы. Альманах клинической медицины. 2006;(13):159-69. [Fedin AI, Alikhanov AA, Generalov VO. Mesial temporal sclerosis. Current state of the problem. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2006;(13):159-69. (In Russ.)].
27. Niehusmann P, Mittelstaedt T, Bien CG, et al. Presence of human herpes virus 6 DNA exclusively in temporal lobe epilepsy brain tissue of patients with history of encephalitis. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2478-83. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02741.x. Epub 2010 Oct 13.
28. Lurton D, El Bahh B, Sundstrom L, Rougier A. Granule cell dispersion is correlated with early epileptic events in human temporal lobe epilepsy. *J Neurol Sci*. 1998 Feb 5;154(2):133-6.
29. Katona I, Freund TF. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med*. 2008 Sep;14(9):923-30. doi: 10.1038/nm.f.1869. Epub 2008 Sep 5.
30. Goffin K, Van Paesschen W, Van Laere K. In vivo activation of endocannabinoid system in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain*. 2011 Apr;134(Pt 4):1033-40. doi: 10.1093/brain/awq385. Epub 2011 Feb 8.
31. Ludanyi A, Eross L, Czirjak S, et al. Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. *J Neurosci*. 2008 Mar 19;28(12):2976-90. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4465-07.2008.
32. Magloczky Z, Toth K, Karlocai R, et al. Dynamic changes of CB1-receptor expression in hippocampi of epileptic mice and humans. *Epilepsia*. 2010;51(3): 115-20.
33. Wyler AR, Dohan FC, Schweitzer JB, Berry AD. A grading system for mesial temporal pathology (hippocampal sclerosis) from anterior temporal lobectomy. *Epilepsy*. 1992;5(4):220-5.
34. Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K, et al. MRI volumetry of the hippocampus, amygdala, entorhinal cortex, and perirhinal cortex after status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2000 Jul;40(2-3):155-70.
35. Ринк ПА. Магнитный резонанс в медицине. Москва: ГЭОТАР-МЕДИА; 2003. 256 с. [Rink PA. *Magnitnyi rezonans v meditsine* [Magnetic resonance in medicine]. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2003. 256 p.]
36. Труфанов ГЕ, Тютина ЛА, редакторы. Магнитно-резонансная спектроскопия: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2008. 239 с. [Trufanov GE, Tyutina LA, editors. *Magnitno-rezonansnaya spektroskopiya: Rukovodstvo dlya vrachei* [Magnetic resonance spectroscopy: a Guide for physicians]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2008. 239 p.]
37. Базилевич СН, Одинак ММ, Дыскин ДЕ и др. Результаты структурной и функциональной нейровизуализации у пациентов с эпилептическими приступами при цереброваскулярных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Эпилепсия (приложение к журналу). 2008;108(2):33-9. [Bazilevich SN, Odinak MM, Dyskin DE, et al. The results of structural and functional neuroimaging in patients with epileptic seizures in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Epilepsiya (Suppl)*. 2008;108(2):33-9. (In Russ.)].
38. Одинак ММ, Базилевич СН, Дыскин ДЕ, Прокудин МЮ. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010;2(3):45-50. [Odnak MM, Bazilevich SN, Dyskin DE, Prokudin MYu. Capabilities and experience of the application of functional neuroimaging techniques in epileptology. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2010;2(3):45-50. (In Russ.)].
39. Bjartmar C, Battistuta J, Terada N, et al. N-acetylaspartate is an axon-specific marker of mature white matter in vivo: a biochemical and immunohistochemical study on the rat optic nerve. *Ann Neurol*. 2002 Jan;51(1):51-8.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.