

## К вопросу диагностики и лечения синдрома Дживонса

В. Н. Кулагин, Н. В. Михайличенко

ООО «Медицинский центр «Неврон», Владивосток

Контакты: Вячеслав Николаевич Кулагин [hepard@mail.ru](mailto:hepard@mail.ru)

Авторы представляют собственное клиническое наблюдение пациентки с редкой формой рефлекторной идиопатической эпилепсии – синдромом Дживонса. На примере данных анамнеза, клинико-неврологических и нейрофункциональных исследований показаны сложность диагностического поиска, ошибки и трудности в выборе терапевтической тактики. Типичными клиническими проявлениями синдрома Дживонса являются миоклонус век с абсансами, приступы при закрытии глаз и фотосенситивность, обладающие высокой резистентностью к антиэпилептическим препаратам. Внедрение современных методов нейровизуализации повысило степень этиологической расшифровки синдрома Дживонса.

**Ключевые слова:** эпилептический миоклонус век, абсансы, синдром Дживонса, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, нейровизуализация, антиэпилептическая терапия

### THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF JEAVONS SYNDROME

V.N. Kulagin, N.V. Mikhailichenko

Medical Center "Nevron", Vladivostok

The authors describe their clinical case of a female patient with Jeavons syndrome, a rare type of reflex idiopathic epilepsy. By using the data of her medical history, clinical, neurological and neurofunctional studies as an example, they show the complexity of a diagnostic search, errors and difficulties in the choice of therapeutic policy. The typical clinical manifestations of Jeavons syndrome are eyelid myoclonia with absences, eye-closure-induced seizures, and photosensitivity, which are highly resistant to antiepileptic drugs. The introduction of current neuroimaging methods has increased the degree of evaluation the etiology of Jeavons syndrome.

**Key words:** epileptic eyelid myoclonia, absences, Jeavons syndrome, video electroencephalographic monitoring, neuroimaging, antiepileptic therapy

Эпилептический миоклонус век (ЭМВ) с кратковременной утратой сознания (абсансы) относится к рефлекторной идиопатической эпилепсии. Впервые ЭМВ был описан М. Radović в 1932 г. у 20-летней девушки, у которой с 10 лет наблюдались «частые, по типу спазмов, моргания век с ритмичным поворотом и приподниманием головы к солнцу» [25]. В 1977 г. ЭМВ как отдельный клинико-невропатологический синдром описал П. М. Дживонс (P.M. Jeavons) у фотосенситивных пациентов в виде заметного подергивания век с отклонением глазных яблок вверх, сопровождающегося генерализованным разрядом спайк-волн, возникающего при закрывании глаз. Средний возраст дебюта составил 6 лет [22].

В последние годы ЭМВ с абсансами активно изучается. В 1996 г. J.S. Duncan и в 2005 г. С.Р. Panayiotopoulos предложили назвать указанный синдромокомплекс именем автора, подробно описавшего клинику с нейрофизиологическим обоснованием [2–8, 14, 16]. Однако комиссия Международной антиэпилептической лиги (ILAE) официально не признает синдром Дживонса в качестве отдельного синдрома, указывая, что ЭМВ не является нозологически специ-

фическим типом приступов и может входить в структуру многих эпилептических синдромов [1, 2, 5, 11, 13, 19, 26]. Описаны даже 2 клинических случая трансформации роландической эпилепсии в синдром Дживонса (миоклонус век с абсансами и без) в пубертатном периоде [2]. Распространенность синдрома Дживонса среди всех эпилептических синдромов детского возраста составляет 2,7 % и около 5 % всех форм идиопатической генерализованной эпилепсии, а среди всех абсансных форм эпилепсии достигает до 15 %; девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков [4, 23].

Клиническая картина синдрома Дживонса представлена 3 основными критериями: собственно миоклонии век с абсансами или без; пароксизмы на электроэнцефалограмме (ЭЭГ); клинические приступы при закрытии глаз и фотосенситивность. ЭМВ характеризуется повторяющимися ритмичными подергиваниями разной силы, амплитуды и частоты сокращений век в виде серии быстрых вздрагиваний по типу тремора с сопутствующим тоническим напряжением век с вертикальным подергиванием и девиацией глазных яблок кверху. Иногда ЭМВ сопровождается подергиваниями в руках, а в редких случаях возникает тони-

ческий компонент, который переходит в развернутый генерализованный приступ.

Вслед за ЭМВ может следовать абсанс (но не всегда), который проявляется «мягким» нарушением сознания с кратковременной остановкой двигательной активности, повторением движений, ошибок или задержкой в подсчете без автоматизмов.

Провоцирующий фактор ЭМВ с абсансами — закрытие глаз при постоянном световом освещении. Приступы усиливаются при предъявлении ритмической фотостимуляции, которая может вызвать приступ и при открытых глазах. С возрастом фотосенситивность снижается, а провоцирующий фактор закрытых глаз сохраняется в течение всей жизни [18].

Интересной особенностью является то, что у некоторых пациентов приступы могут быть как фотосенситивными, так и возникать при условии зрительного «рассредоточения» (fixation-off sensitivity), т. е. при двух противоположных состояниях. Есть вероятность, что у пациентов с ЭМВ с абсансами имеются нарушения генераторов альфа-ритма, а также дисфункции магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем [23, 27].

Помимо клинико-неврологической картины приступов основным инструментальным методом, подтверждающим наличие ЭМВ как с абсансами, так и без них, является видео-ЭЭГ-мониторинг, который позволяет регистрировать частые кратковременные (до 2–3 с) высокоамплитудные генерализованные разряды спайк–волна, полиспайк–волна, комплексы острая–медленная волна частотой 3–6 Гц, сгруппированные острые волны, возникающие при закрытии глаз.

С учетом редкой встречаемости ЭМВ с абсансами в популяции, затруднений в диагностике таких состояний, которые ошибочно интерпретируются как лицевые тики, мы представляем клинический случай диагностического поиска при синдроме Дживонса.

**Пациентка П., 12 лет.** В октябре 2013 г. в возрасте 11 лет впервые обратилась в нашу клинику с жалобами на подергивания век частотой до сотен в сутки с кратковременной утратой сознания, склонные к серийному течению, а также редкие тонико-клонические приступы с дебютом в январе 2013 г.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания, роды в срок, обвитие пуповиной вокруг шеи, формирование спастической кривошеи. С первых дней жизни отмечалась повышенная возбудимость ребенка, беспокойный сон. Росла с легкой задержкой темпового и речевого развития. Самостоятельно пошла к 14 мес, фразовая речь появилась в 3 года. В возрасте 4 лет на глазах девочки погиб отец, и с этого времени, со слов матери, стали возникать еженедельные приступы по типу моргания

и потирания рук в течение 3 мин, протекающие без потери сознания, частотой до нескольких десятков в сутки. Провокаторами приступов выступали фотовспышки и депривация сна.

По данным неврологического осмотра (на тот период течения болезни) отмечались: дистоническая установка кистей рук при диффузной гипотонии мышц, блефароклонус, оживление глубоких рефлексов. При проведении ЭЭГ регистрировался гиперсинхронный высокоамплитудный альфа-ритм со сглаженностью зональных различий и межполушарной асимметрией за счет регистрации патологических комплексов острая–медленная волна над правой височной областью. Функциональные пробы — фотостимуляция и гипервентиляция — вызывали разряды билатерально-синхронных пароксизмов комплексов острая–медленная волна.

Учитывая наличие миоклонических подергиваний век, пароксизмальных изменений на ЭЭГ, был выставлен диагноз: «детская доброкачественная миоклоническая эпилепсия». После применения депакина хроно 500 мг/сут в течение 2 мес отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения частоты подергиваний век до 2–3 раз в неделю, но без положительной динамики на ЭЭГ, что поставило под сомнение данный диагноз.

Был предложен диагноз: «минимальная мозговая дисфункция с синдромом гиперактивности и дефицитом внимания, осложненная генерализованным тиком», и вслед за этим последовало назначение в сочетании с депакином таких препаратов, как соннапакс, витамины группы В и глицин. Однако после проведенного курса в течение 6 мес состояние больной ухудшилось: увеличилась частота приступов, пациентка стала более рассеянной, невнимательной, капризной, при этом отмечались редкие самопроизвольные периоды ремиссии до 1 мес в год. В таком состоянии девочка находилась около 8 лет, наблюдаясь у разных специалистов в поисках эффективного лечения. Применяли разные схемы антиконвульсантов, нейролептиков, транквилизаторов, но ни одна из них не принесла должного клинического успеха и улучшения ЭЭГ.

При поступлении пациентки в наш центр обращали на себя внимание выраженные поведенческие нарушения в виде эмоциональной лабильности, инфантильности, резкой смены настроения, снижение критики и чувства дистанции, мягкий когнитивный дефицит, позволяющий девочке обучаться в средней образовательной школе.

Учитывая давность заболевания (> 8 лет), частоту «малых» приступов до нескольких сотен в сутки в сочетании с генерализованными тонико-клоническими приступами, отсутствие ответа на антиконвульсантную терапию, было рекомендовано полное диагностическое обследование в партнерской клинике Tungs' Taichung Metro Harbor Hospital (Taiwan), включающее суточный видео-ЭЭГ-мониторинг, высокопольную магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, магнитно-

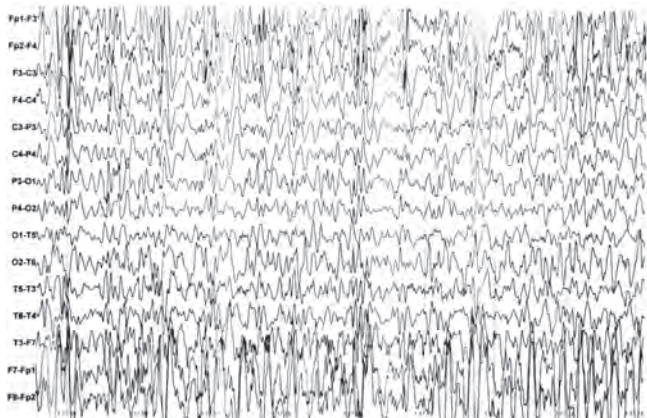


Рис. 1. Больная П., 12 лет. Разряд эпилептиформной активности при синдроме Живонса

резонансную спектроскопию (МР-спектроскопию), совмещенную позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и компьютерную томографию (КТ).

Во время видео-ЭЭГ-мониторинга зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность с бифронтальным преобладанием (рис. 1), в этот момент с диагностической и лечебной целью была проведена внутривенная инъекция лоразепама 2 мг – эпилептиформный разряд был сразу купирован.

МРТ головного мозга (3 Тл) патологических и структурных изменений не обнаружила.

МР-спектроскопия головного мозга выявила накопление липидов в базальных ганглиях с обеих сторон (рис. 2, 3).

При проведении ПЭТ-КТ обнаружены множественные очаги повышенного накопления фтордезоксиглюкозы (ФДГ) в лобно-теменных областях с обеих сторон (рис. 4).

Новая схема лечения включала комбинированный прием клоназепама 0,5 мг/сут утром и ламиктала 50 мг/сут вечером. Уже на 3-й день лечения видео-ЭЭГ-мониторинг показал четкую положительную динамику в виде отсутствия эпилептиформных разрядов как в фоновой записи при фотостимуляции, гипервентиляции, так и во время сна.

Дальнейшее наблюдение в течение 6 мес показало стойкий терапевтический эффект комбинированной терапии клоназепамом и ламикталом. Клинически при-

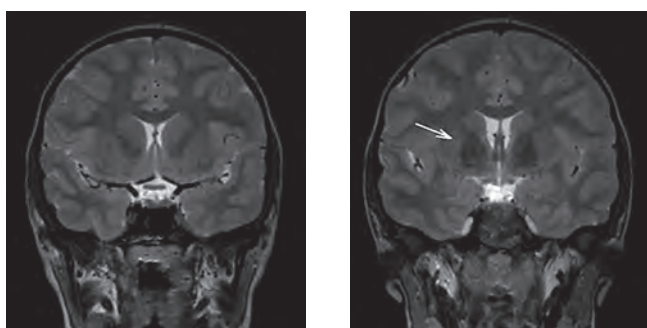


Рис. 2. Больная П., 12 лет. МР-спектроскопия, корональная плоскость. Накопление липидов в базальных ганглиях

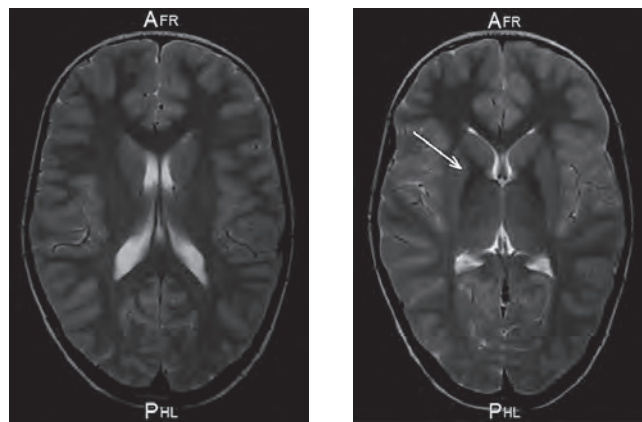


Рис. 3. Больная П., 12 лет. МР-спектроскопия, аксиальная плоскость. Накопление липидов в базальных ганглиях

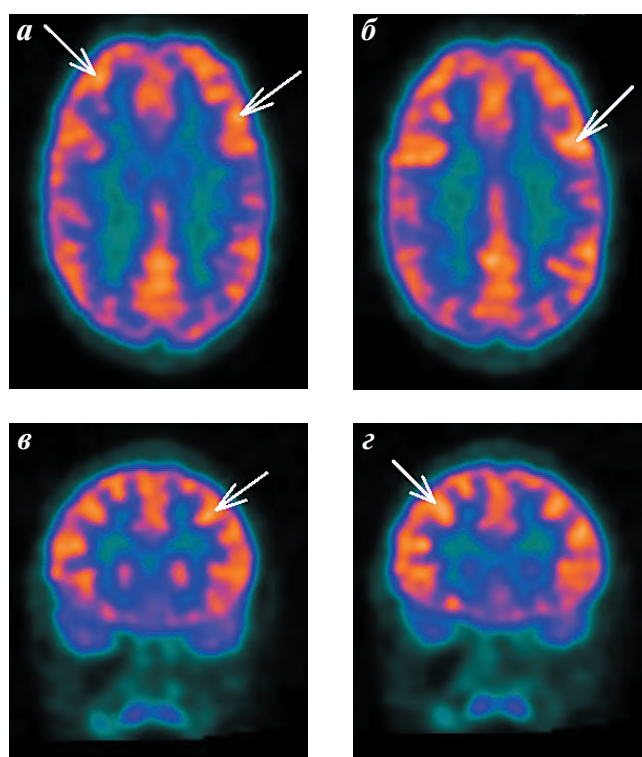


Рис. 4. Больная П., 12 лет. ПЭТ-КТ. а, б – аксиальная плоскость; в, г – сагиттальная плоскость. Очаги накопления ФДГ

ступы стали значительно реже, протекали в виде утренних коротких серий миоклоний век без утраты сознания, появились «светлые» периоды без приступов длительностью до 2 нед, полностью купировались тонико-клонические судороги.

Представленный нами клинический случай указывает на сложность дифференциального диагностического поиска. ЭМВ как эпилептический приступ может возникать при различных заболеваниях. Ряд авторов рассматривают ЭМВ с абсансами как генетически детерминированное гомогенное состояние, которое отличается от других идиопатических генерали-



зованных эпилепсий. В обширном генетическом исследовании идиопатических генерализованных эпилепсий была отмечена определенная закономерность возникновения синдрома в семьях пробандов, страдавших ЭМВ с абсансами [8, 24]. ЭМВ может встречаться при симптоматических или идиопатических генерализованных эпилепсиях с абсансами [12, 21]. Были описаны похожие пароксизмальные проявления, однако неэпилептического характера, у пациентов с генерализованной фотосенситивной эпилепсией. Неэпилептический миоклонус век может проявляться у здоровых лиц в повседневной жизни, так как глаза и веки являются наиболее чувствительной и выразительной частью нашего тела [9, 10, 20].

Следует отметить, что в литературе имеются примеры атипичных проявлений синдрома Дживонса у мужчины и женщины (оба в возрасте 21 года). Помимо характерной для ЭМВ с абсансами симптоматики, в указанных случаях был ряд особенностей: более поздний дебют заболевания, отсутствие изменений сознания во время приступа, полиморфность очаговой неврологической симптоматики, развитие синкопальных состояний во время записи ЭЭГ с гипервентиляционной пробой, отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ, хорошая реакция на адекватную антиэпилептическую терапию. Данные случаи интерпретируются авторами в аспекте возможного вовлечения в болезненный процесс разных мозговых структур [6].

В нашем клиническом случае выявление накопления липидов в базальных ганглиях при проведении МР-спектроскопии головного мозга и множественных очагов повышенного усвоения ФДГ

в лобно-теменных областях при исследовании ПЭТ-КТ также указывает на многоуровневый процесс поражения головного мозга метаболического характера без структурных дефектов ткани, что, вероятно, влияет на более злокачественный и резистентный тип течения заболевания.

Основываясь на клиническом опыте отдельных специалистов, можно предположить, что наиболее эффективным лечением считается комбинация вальпроатов (натриевая соль) и этосуксимида. Существенный позитивный эффект могут оказать небольшие дозы ламотриджина в дополнение к вальпроату, вероятно, вследствие фармакодинамического взаимодействия [15, 17]. Монотерапия ламотриджином может усиливать миоклонии. Наиболее эффективным препаратом может оказаться леветирацетам, поскольку обладает антимиоклоническим и антифотосенситивным действием [23]. В нашем случае получен хороший эффект клоназепама — препарат высокоэффективен при миоклониях — в сочетании с небольшими дозами ламотриджина.

Противопоказаны карбамазепин, окскарбазепин, вигабатрин, тиагабин, возможно, фенитоин и прегабалин [23].

Таким образом, современная диагностика синдрома Дживонса требует наличия в арсенале инструментальной диагностики не только методики видео-ЭЭГ-мониторинга, современных МРТ-установок с индукцией магнитного поля не менее 3 Тл, но и МР-спектроскопии, ПЭТ-КТ, указывающих топическую локализацию патологического очага, для выбора адекватной антиконвульсантной терапии в целях снижения частоты и выраженности приступов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мионов М.Б. Эпилептический миоклонус век (лекция). Рус журн дет неврол 2010;5(4):29–38.
2. Мионов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Трансформация роландической эпилепсии в синдром Дживонса (два клинических случая). Рус журн дет неврол 2009;4(4):14–21.
3. Мухин К.Ю., Мионов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения, 2014. 376 с.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 318 с.
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблшинг, 2004. С. 195–7.
6. Федин А.И., Камзолова Н.В. Синдром Дживонса: описание двух атипичных случаев. Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Эпилепсия 2006;1:71–4.
7. Appleton R.E., Panayiotopoulos C.P., Acomb B.A., Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56(12):1312–6.
8. Bianchi A., Italian League Against Epilepsy. Studies of concordance of syndromes in families with absence epilepsies. In: Typical absence seizures and related epileptic syndromes. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 328–37.
9. Church L.J., Aramideh M., de Visser B.W. Neurophysiological aspects of eye and eyelid movements during blinking in humans. J Neurophysiol 2000;83(1):166–76.
10. Camfield C.S., Camfield P.R., Sadler M. et al. Paroxysmal eyelid movements: a confusing feature of generalized photosensitive epilepsy. Neurology 2004;63(1):40–2.
11. Dalla Bernardina B., Sgro V., Fontana E. et al. Eyelid myoclonia with absences. In: Reflex seizures and reflex epilepsies. A. Beaumanoir, H. Gastaut, R. Naquet (eds.). Geneva: Medecine & Hygiene, 1989. Pp. 193–200.
12. Duncan J.S., Panayiotopoulos C.P. Eyelid myoclonia with absences. London: John Libbey and Company Ltd, 1996.
13. Engel J. Jr.; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42(6):796–803.

14. Ferrie C.D. Eyelid myoclonia with absences. In: *Epilepsy in children*. 2<sup>nd</sup> ed. S.J. Wallace, K. Farrell (eds.). London: Edward Arnold Publishers Limited, 2004. Pp. 195–8.
15. Ferrie C.D., Agathonikou A., Parker A. et al. The spectrum of childhood epilepsies with eyelid myoclonia. In: *Eyelid myoclonia with absences*. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 39–48.
16. Ferrie C.D., Giannakodimos S., Robinson R.O., Panayiotopoulos C.P. Symptomatic typical absences. In: *Typical absence seizures and related epileptic syndromes*. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1994. Pp. 251–62.
17. Ferrie C.D., Robinson R.O., Knott C., Panayiotopoulos C.P. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995;91(3): 200–2.
18. Giannakodimos S., Panayiotopoulos C.P. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia* 1996;37(1):36–44.
19. Gobbi G., Bruno L., Mainetti S. et al. Eye closure seizures. In: Beaumanoir A., Gastaut H., Naquet R., eds. *Reflex seizures and reflex epilepsies*. Geneva: Medecine & Hygiene, 1989. Pp. 181–91.
20. Hall A. The origin and the purpose of blinking. *Br J Ophthalmol* 1945;29(9):445–67.
21. Incorpora G., Sofia V., Pavone P. et al. Clinical heterogeneity in eyelid myoclonia, with absences, and epilepsy. *Eur J Pediatr* 2002;161(3):175–7.
22. Jeavons P.M. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol* 1977;19(1):3–8.
23. Panayiotopoulos C.P. Jeavons syndrome (eyelid myoclonia with absences). In: *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. C.P. Panayiotopoulos (ed.). Oxford: Bladon Medical Publishing, 2005. Pp. 475–80.
24. Parker A., Gardiner R.M., Panayiotopoulos C.P. et al. Observations on families of patients with eyelid myoclonia with absences. In: *Eyelid myoclonia with absences*. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: John Libbey and Company Ltd, 1996. Pp. 107–14.
25. Radovici M.M., Misirlidou V.L., Gluckman M. Epilepsie reflexe provoquee par excitations optiques des rayons solaires. *Revue Neurologique* 1932;1:1305–8.
26. Striano S., Striano P., Nocerino C. et al. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin* 2002;32(5):287–96.
27. Wilkins A. Towards an understanding of reflex epilepsy and the absence. In: *Typical absence seizures and related epileptic syndromes*. J. Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds.). London: Churchill Livingstone, 1995. Pp. 196–205.