

## Клинико-электроэнцефалографические характеристики и лечение эпилептических синдромов, ассоциированных с тоническими приступами

К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Москва

Контакты: Михаил Борисович Миронов [mironovmb@mail.ru](mailto:mironovmb@mail.ru)

Статья посвящена изучению группы пациентов с тоническими приступами с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных особенностей.

**Ключевые слова:** эпилепсия, тонические приступы, феномен вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме

### THE CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND TREATMENT OF EPILEPTIC SYNDROMES ASSOCIATED WITH TONIC SEIZURES

K. Yu. Mukhin, M. B. Mironov

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow

The paper deals with the study of a group of patients with tonic seizures, by taking into account their nosological, anamnestic, clinical, electroencephalographic, and neuroimaging features.

**Key words:** epilepsy, tonic seizures, secondary bilateral synchrony on electroencephalogram

Тонические эпилептические приступы проявляются устойчивым мышечным сокращением одной или нескольких мышечных групп, результатом которого является тоническая установка конечности или всего тела; их продолжительность составляет обычно > 3 с [38]. Билатеральные тонические приступы (ТП) продолжительностью < 3 с называют тоническими спазмами [21].

F. Gibbs и E. Gibbs (1952) в электроэнцефалографическом (ЭЭГ) атласе впервые сообщили, что тяжелыми и частыми приступами у детей являются короткие тонические пароксизмы, проявляющиеся низкоамплитудным быстрым ритмом на ЭЭГ [33]. В 1960 г. W.G. Lennox и M.A. Lennox в своей монографии представили описание 200 случаев детской эпилептической энцефалопатии с полиморфными приступами и слабоумием, отмечая ТП как наиболее характерные для данного заболевания [37]. Н. Doose описывал синдром Леннокса–Гасто под названием «акинетический petit mal», подчеркивая, что приступы падений (ТП) составляют «ядро» заболевания [25]. В 1966 г. марсельская группа (Н. Gastaut et al.) впервые опубликовала электро-клинические критерии синдрома Леннокса, поставив ТП впереди, как наиболее типичные [32]:

- 1) частые ТП и абсансы типа petit mal variant;
- 2) задержка психического развития;

3) ЭЭГ-аномалии в межприступном периоде с псевдоритмичными диффузными медленными пиковыми комплексами частотой 1,5–2 в секунду.

Согласно ныне существующей официальной классификации (г. Киото, 1981 г.) ТП делятся на 2 группы: генерализованные и парциальные (обычно простые – без выключения сознания) с двигательным (моторным) компонентом. По проекту классификации эпилептических приступов 2001 г. ТП также подразделяются на генерализованные и фокальные моторные асимметричные (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны) [27].

Фокальные ТП обычно возникают при активации поля 6 по Бродману лобной коры, соответствующей дополнительной сенсомоторной зоне [38]. ТП, исходящие из дополнительной сенсомоторной зоны, проявляются двусторонними судорогами, более выраженными с контралатеральной очагу стороны. При возникновении разряда в первичной сенсомоторной зоне (роландова извилина) ТП проявляются односторонним напряжением контралатеральных конечностей. При этом сознание остается сохранным, если не возникает вторичной генерализации.

Генерализованные ТП на самом деле крайне редки и, вероятно, возникают в рамках единственной формы эпилепсии – при синдроме Леннокса–Гасто [5, 20]. Подавляющее большинство ТП по механизму возник-

новения являются фокальными. При этом у детей преобладают билатеральные асимметричные ТП, исходящие из дополнительной сенсомоторной зоны, а у взрослых также встречаются унилатеральные ТП, возникающие при раздражении первичной моторной коры [20].

Однако следует иметь в виду, что билатеральные ТП далеко не всегда являются генерализованными по механизму возникновения, а значительно чаще представляют собой фокальные приступы в рамках феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) на ЭЭГ, например в рамках лобной эпилепсии [5, 7]. Фокальные ТП во всех возрастных периодах встречаются значительно чаще генерализованных.

С.Р. Panayiotopoulos (2007) подразделяет ТП следующим образом [43]:

- симметричные или асимметричные;
- генерализованные или локальные;
- различной выраженности — от едва заметных до вызывающих падение с возможной травматизацией.

С нашей точки зрения, лучше выделять билатеральные и унилатеральные ТП. Дело в том, что при двусторонних ТП мы не можем клинически точно сказать, являются ли они по происхождению генерализованными или фокальными. Билатеральные приступы можно называть симметричными или асимметричными (но не генерализованными или фокальными) в случаях, когда это клинически очевидно. Даже при очевидном вовлечении в ТП всех конечностей в большинстве случаев приступ будет по механизму возникновения фокальным, что доказывает икральная запись ЭЭГ. Унилатеральные ТП обычно вовлекают контралатеральную руку (56 % случаев) или всю половину тела (20 %); изолированные ТП нижних конечностей встречаются крайне редко [50].

Наиболее типичны в детском возрасте билатеральные ТП, исходящие из дополнительной сенсомоторной зоны, и генерализованные ТП, имеющие кортико-таламо-ретикуло-спинальное происхождение. У детей ТП обычно проявляются в виде двустороннего (но обычно с асимметрией) напряжения, преимущественно проксимальной мускулатуры. Термин «аксиальные тонические приступы» означает преимущественное вовлечение мускулатуры туловища, поясов конечностей, шеи, лица [49]. Аксиальные ТП типичны для синдрома Леннокса—Гасто [26]. Ниже представлена классификация генерализованных ТП, которые наиболее характерны для синдрома Леннокса—Гасто [15].

1. В соответствии с вовлечением различных групп мышц выделяют:

- тонические аксиальные;
- аксоризомелические;
- глобальные приступы.

2. По клиническим проявлениям различают:

- тонико-вегетативные (автономные);
- тонические с автоматизмами (автоматические);
- тонико-вibratorные;
- короткие тонические аксиальные спазмы.

Еще раз следует подчеркнуть, что правильнее называть такие приступы билатеральными, а не генерализованными, так как они не являются патогномоничными для синдрома Леннокса—Гасто и чаще встречаются при симптоматической (или криптогенной) лобной эпилепсии [19, 20].

Аксиальные ТП проявляются внезапным резким напряжением мышц туловища, спины, живота, задних мышц шеи, лицевой и жевательной мускулатуры. Может наблюдаться заведение глазных яблок вверх или их вращательные движения. А. Beaumanoir, W.T. Blume (2005) обращают внимание на напряжение мышц нижней челюсти, особенно нижней губы [15]. При вовлечении мускулатуры, принимающей участие в дыхании (гортань, передняя брюшная стенка), возможно появление короткого спазматического крика с последующим апноэ. Характерно появление данных приступов многократно в фазу медленного сна [43].

При аксоризомелических ТП в процесс вовлекаются также проксимальные отделы конечностей (руки всегда больше, чем ноги). При этом помимо напряжения туловища происходит приподнимание плеч с их легким отведением и наружной ротацией кистей (в отличие от позиции опистотонуса с запрокинутой головой при генерализованных тонико-клонических приступах). Типично сгибание шеи и туловища с легким сгибанием рук в локтевых суставах и их приподниманием, а ноги вытягиваются. Если больной сидит во время приступа, мы можем наблюдать наклон головы и туловища кпереди с приподниманием, вытягиванием и отведением рук. В данной позе пациент застывает на несколько секунд. В положении лежа происходит приподнимание головы и плеч с напряжением мускулатуры туловища и лица.

Глобальные приступы вовлекают всю мускулатуру, как аксиальную, так и мышцы конечностей. Захватываются дистальные отделы верхних и нижних конечностей. Туловище напряжено, плечи приподняты, предплечья отведены и полусогнуты, кулаки сжаты. Данное положение напоминает позу ребенка, защищающегося от удара в лицо [43]. Ноги либо разогнуты и напряжены (чаще), либо находятся в положении тройного насильственного сгибания. Во время этих приступов пациенты всегда падают. Однако мышечное напряжение при глобальных ТП все же меньше, чем в тонической фазе генерализованного судорожного приступа [28].

Из-за сокращения мышц туловища и шеи больные нередко падают с ускорением «по дуге», как бы «врезаясь» в опору головой (лоб, лицо). При этом происходит

тяжелая травматизация головы. Падение при ТП происходит чаще вперед, реже назад. По образному выражению E. Niedermeyer (1969), у этих пациентов диагноз «написан» на лбу [40]. Тяжелые мгновенные падения («обрушения») также могут быть вызваны короткими тоническими аксиальными спазмами. Продолжительность эпизодов падений при коротких ТП может составлять несколько секунд. При этом сознание обычно не нарушается. Упав, пациенты сразу поднимаются и продолжают прерванное действие; постприступная спутанность отсутствует.

При тонико-вегетативных приступах выражены вегетативные феномены. К ним относятся гипергидроз, изменение цвета кожных покровов лица и шеи (цианоз или покраснение), тахикардия, мидриаз, гиперсаливация, лакримация, недержание мочи. При продолжительных приступах данного типа могут возникнуть витальные нарушения дыхания и сердечной деятельности, а также постприступная спутанность сознания. По мнению С.А. Tassinari, G. Ambrosetto (1988), тонико-вегетативные приступы, возникающие во сне, наиболее типичны для синдрома Леннокса–Гастро [49].

ТП с автоматизмами были описаны L. Oller-Dauella в 1970 г. [42]. Речь идет о ТП, заканчивающихся автоматизмами. Это чаще всего автоматизмы жестов, реже фаринго-оральные, мимические и крайне редко — более продолжительные (амбулаторные) автоматизмы. Данный тип приступов характерен для пациентов старшей возрастной категории (подростки и взрослые) и обычно возникает при симптоматических (криптогенных) фокальных эпилепсиях. Трудности могут возникнуть при их дифференциальной диагностике со сложными парциальными (аутомоторными) приступами.

По данным A. Beaumanoir, C. Dravet (1992), тонико-вibratorные приступы обычно характеризуются продолжительностью > 20 с и заканчиваются короткими, быстрыми, малой амплитуды клоническими подергиваниями, более похожими на тремор или вибрацию [16]. При этом не только конечности, но и все туловище может находиться в состоянии «мелкой дрожи». Данный тип приступов возникает преимущественно под утро, ближе к пробуждению пациентов [24]. Вибраторную фазу тонико-вibratorного приступа следует отличать от клонической в рамках тонико-клонических приступов.

Тонические спазмы (малые моторные приступы) проявляются очень короткими мимолетными приступами с вовлечением аксиальной мускулатуры, главным образом лица, шеи и плеч [16, 39]. Характерно изменение ритма дыхания (короткие эпизоды апноэ или тахипноэ), широкое открывание глаз, приоткрытие рта, замедленный кивок с приподниманием плеч. Они могут также сопровождаться коротким звуковым компонентом, напоминающим стон. Если дан-

ные приступы возникают в период сна, то они нередко упускаются из поля зрения родителей и врачей и диагностируются только при проведении ночного видео-ЭЭГ-мониторинга [8]. При возникновении их во время ходьбы возможно внезапное падение пациента с последующим мгновенным подъемом.

Фонаторные ТП возникают при спазме фонаторных мышц и проявляются своеобразным криком или звуком типа стопа, шумного выдоха. Они могут сопровождать другие типы ТП (особенно часто с вовлечением языка, мимических и жевательных мышц), но изредка встречаются как изолированный феномен. Интересно, что, по наблюдениям R. Rego et al. (2006), в случае возникновения фонаторных приступов вследствие раздражения первичной моторной коры (зоны языка и губ) наблюдается прерывистый звук, а дополнительной моторной зоны — постоянный [48].

Билатеральные асимметричные ТП, исходящие из дополнительной сенсомоторной зоны лобной коры, дебютируют в большинстве случаев у детей в возрасте до 7 лет [35]. Для описания данных приступов чаще всего применяется термин «поза фехтовальщика», введенный W. Penfield и K. Welch в 1949 г. [45]. При этом одна рука приподнята над головой и разогнута, а другая находится около туловища и согнута в локтевом суставе. Нередко наблюдается поворот глаз и головы в сторону вытянутой руки (контралатерально очагу) — больной как бы смотрит на свою руку. Еще один термин для обозначения приступов, исходящих из дополнительной сенсомоторной зоны, — «M2e-поза», предложенный С. Ajmone-Marsan и B.L. Ralston (1957) [11]. При M2e-позе на стороне очага наблюдается сгибание руки в локтевом суставе и ноги в тазобедренном и коленном суставах, пальцы сжаты в кулак; контралатерально очагу — плечо отведено на 90°, эта рука согнута в локте и повернута наружу с разведением пальцев кисти, нога разогнута, голова повернута в сторону отведенной руки [43]. По мнению С. Ajmone-Marsan и B.L. Ralston (1957), приступы с M2e-позой имеют короткую продолжительность; отсутствует выключение сознания, постприступное оглушение и редко наблюдается вторичная генерализация [11]. На самом деле достоверно протестировать уровень сознания в момент этих приступов очень сложно.

Данный тип билатеральных асимметричных ТП имеет важнейшее клиническое латерализационное значение для определения локализации очага поражения. Следует иметь в виду, что похожие приступы С. Ajmone-Marsan и B.L. Ralston (1957) описали также при височной эпилепсии, назвав их «скрытым M2e-типом приступов». При лобной эпилепсии дополнительной сенсомоторной зоны в структуре M2e-приступов автоматизмы обычно не возникают или могут быть по типу гиперкинетических, в то время

как при височной эпилепсии характерны ипсилатеральные жестовые автоматизмы. Также необходимо отметить, что разряды, исходящие из задних отделов коры (особенно теменной), нередко иррадируют в дополнительную моторную зону лобной коры [36]. В этом случае асимметричные ТП будут отражать вовлечение симптоматогенной зоны, но не указывать на локализацию очага поражения [18].

ТП возникают при многих эпилептических синдромах, особенно в педиатрической практике. Характерно возникновение данных приступов при эпилептических энцефалопатиях младенчества и детства: синдромах Отахара, Марканда–Блюме–Отахара, Веста, Леннокса–Гасто.

Короткие аксиальные ТП продолжительностью до 3 с (спазмы) возникают при тяжелых младенческих эпилептических энцефалопатиях – синдромах Отахара, Марканда–Блюме–Отахара и Веста. Характерно серийное течение приступов, преимущественное вовлечение мускулатуры туловища, шеи, плеч.

Классические генерализованные ТП по типу аксиальных, аксоризомелических и глобальных возникают при синдроме Леннокса–Гасто. Генерализованные ТП при данном синдроме следует отличать от псевдогенерализованных при симптоматической лобной эпилепсии с ВБС [7, 19]. Для синдрома Леннокса–Гасто характерно появление всего разнообразия генерализованных ТП, включая тяжелые тонико-вегетативные и тонико-вibratorные приступы с возможным нарушением витальных функций. Приступы частые, нередко многократно в сутки; усиливаются во время сна и сразу после пробуждения. Истинный (криптогенный) синдром Леннокса–Гасто – очень редкий диагноз [5].

Билатеральные асимметричные ТП характерны для лобной эпилепсии дополнительной моторной зоны. Для данной формы эпилепсии типичны ТП, возникающие во сне у детей до 7 лет [29]. По наблюдениям S. Noachtar и S. Arnold (2008), ТП с наибольшей частотой встречаются при лобной эпилепсии (62,2 % случаев), причем в 32 % случаев они билатеральны. При височной эпилепсии ТП констатируются лишь у 1,7 % больных, и в основном они унилатеральны [41].

В настоящее время продолжается изучение патофизиологии, клинического течения и синдромологической специфики ТП, а также сложной дифференциальной диагностики с различными пароксизмами неэпилептического генеза. Кроме того, ТП – один из наиболее тяжелых типов приступов в отношении терапии.

**Цель исследования** – изучение группы пациентов с ТП с учетом нозологических, анамнестических, клинических, нейровизуализационных и ЭЭГ-особенностей.

## Материалы и методы

В исследование вошел 1261 пациент с различными формами эпилепсии с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет включительно. Пациенты наблюдались с 1999 по 2013 г.

Исследование проводилось на клинических базах кафедры неврологии и эпилептологии ФУВ ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки.

Диагностика эпилептических синдромов проводилась согласно критериям Международной классификации эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989), а также на основании доклада комиссии ILAE по классификации и терминологии (2001).

Все пациенты были обследованы клинически неврологом; проведено рутинное ЭЭГ-исследование; также во всех случаях проводился продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна (электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03», модификация 11, «Медиком МТД»; аппарат для видео-ЭЭГ-мониторинга «Нейроскоп 6.1.508», «Биола»). Всем больным была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) (магнитно-резонансная система SigmaInfinity GE с напряжением магнитного поля 1,5 Тл).

## Результаты

ТП были выявлены у 152 пациентов, что составило 12,1 % всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет ( $n = 1261$ ).

Среди обследованных нами больных отмечалось преобладание в группе пациентов мужского пола: 82 (53,9 %) против 70 (46,1 %) больных женского пола.

С учетом данных анамнеза, клинико-ЭЭГ и анатомических симптомов было выявлено 5 эпилептических синдромов, ассоциированных с ТП (рис. 1). Наиболее часто констатировалась симптоматическая фокальная эпилепсия, выявленная у 62,5 % пациентов. Криптогенная фокальная эпилепсия отмечена в 25,0 % случаев. Синдром Леннокса–Гасто наблюдался в 7,9 % случаев. В единичных случаях ТП входили в структуру фокальной эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными

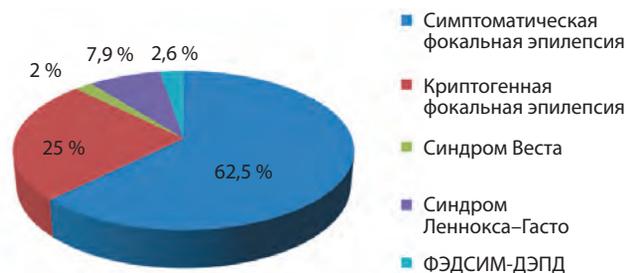


Рис. 1. Формы эпилепсии, ассоциированные с ТП

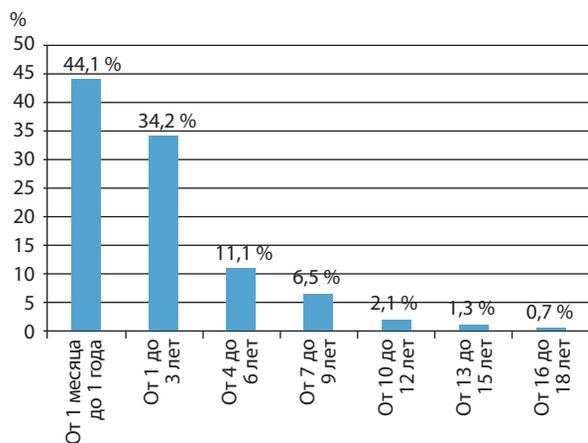


Рис. 2. Возраст дебюта эпилепсии у пациентов с ТП

эпилептиформными паттернами детства (ФЭДСИМ-ДЭПД) – 2,6 % и синдрома Веста – 2,0 %.

Дебют эпилептических синдромов, ассоциированных с ТП, варьировал в широком возрастном интервале: от первых суток жизни до 18 лет, в среднем  $2,4 \pm 2,96$  года. При анализе хронологических особенностей начала эпилепсии, ассоциированной с ТП, обращает на себя внимание, что в большинстве случаев (78,3 %) дебют отмечался в раннем детском возрасте (в период от первых суток жизни до 3 лет) (рис. 2). При этом на первом году жизни приступы дебютировали у 44,1 % пациентов, с 1 до 3 лет – у 34,2 %. Далее по мере взросления пациентов вероятность возникновения эпилептических синдромов, ассоциированных с ТП, постепенно снижалась: в дошкольном периоде – 11,1 % случаев, от 7 до 9 лет – 6,5 %, от 10 до 12 лет – 2,1 %, в подростковом периоде – 1,3 %, в юношеском возрасте – 0,7 %.

Важно отметить, что при разных эпилептических синдромах, ассоциированных с ТП, возрастные интервалы появления первых приступов отличались. При синдроме Веста средний возраст дебюта составил  $0,6 \pm 0,06$  года (от 5 до 6 месяцев), при ФЭДСИМ-ДЭПД –  $0,7 \pm 0,63$  года (от 1 месяца до 2 лет), при симптоматической фокальной эпилепсии –  $2,6 \pm 2,26$  года (от первых суток жизни до 18 лет), при криптогенной фокальной эпилепсии –  $2,8 \pm 2,68$  года (от 2 месяцев до 13 лет), при синдроме Леннокса–Гасто –  $3,0 \pm 1,31$  года (от 8 месяцев до 5 лет).

При изучении данных анамнеза ТП как первый тип приступов отмечены в 18,4 % случаев. Другие типы приступов в начале заболевания у пациентов с ТП отмечены с разной частотой. Наиболее часто в дебюте выявлялись эпилептические спазмы – 32,2 % случаев. Вторично-генерализованные судорожные и фебрильные приступы отмечены с одинаковой частотой – по 9,9 % случаев. Фокальные аутомоторные приступы наблюдались у 7,9 % пациентов, фокальные моторные тонические версивные – в 5,3 % случаев, генерализованные судорожные приступы – в 4,6 %, гемиклонические присту-

пы – в 3,9 %, миоклонические приступы – в 2,6 %, атонические приступы – в 2,0 %, геластические – в 1,3 %, атипичные абсансы – в 1,3 %, миоклонически-атонические приступы – в 0,7 % случаев.

### Типы приступов, ассоциированных с тоническими приступами, в разгар заболевания

ТП как единственный тип пароксизмов в клинической картине наблюдались лишь в 7,2 % случаев ( $n = 11$ ). В остальных случаях ТП сочетались с другими типами приступов. Не менее 2 типов приступов в структуре эпилепсии отмечались в 92,1 % случаев; не менее 3 – в 56,6 %; не менее 4 – в 21,1 % случаев.

Наше исследование показало, что наряду с ТП в клинической картине могут регистрироваться 16 различных типов приступов. При этом наиболее часто отмечались вторично-генерализованные тонико-клонические приступы (37,5 % случаев). Эпилептические спазмы сочетались с ТП у 32,9 % пациентов. Атипичные абсансы выявлялись в 19,1 % случаев; фокальные аутомоторные и фокальные моторные версивные возникали в 17,1 и 15,8 % случаев соответственно. Миоклонические и фебрильные приступы установлены в одинаковом количестве – по 10,5 %. Атонические приступы, приводившие к падениям пациентов, наблюдались в 8,6 % случаев, эпилептическая аура – в 7,9 %, генерализованные судорожные приступы – в 5,3 %, геластические приступы – в 4,6 %, фокальный миоклонус – в 3,3 % случаев (рис. 3).

При анализе кинематики ТП, зарегистрированных в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга, выявлены следующие варианты:

- унилатеральные ТП – 7,2 %;
- сочетание асимметричных и симметричных ТП у одного и того же пациента – 29,6 %;
- асимметричные ТП – 33,7 %;
- асимметричные тонические спазмы – 26,9 %;
- асимметричные тонико-вibratorные приступы – 2,6 %.

ЭЭГ-паттерн ТП был представлен 3 основными ЭЭГ-графоэлементами в различных сочетаниях: диффузная очень медленная волна, супрессия биоэлектрической активности головного мозга и быстрая волновая активность (fast activity). Были выявлены следующие варианты ЭЭГ-паттерна ТП:

- диффузная быстрая волновая активность – 5,3 %;
- диффузная очень медленная волна – 9,9 %;
- диффузная очень медленная волна + быстрая волновая активность – 5,3 %;
- диффузная очень медленная волна + быстрая волновая активность + супрессия биоэлектрической активности – 40,1 %;
- диффузный разряд полипик–волна + быстрая волновая активность + супрессия биоэлектрической активности – 14,5 %;

- супрессия + быстроволновая активность – 24,9 %.

В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга были выявлены следующие интериктальные эпилептиформные изменения на ЭЭГ:

- мультирегиональная эпилептиформная активность + диффузная эпилептиформная активность – 55,3 % случаев;
- региональная эпилептиформная активность + диффузная эпилептиформная активность – 24,9 % случаев;
- региональная эпилептиформная активность – 11,2 % случаев;
- мультирегиональная эпилептиформная активность – 8,6 % случаев;
- ДЭПД – 2,6 % случаев.

Наиболее часто у пациентов с ТП на ЭЭГ выявлялись диффузные пик- и полипик-волновые разряды (80,2 % случаев). У всех пациентов диффузные эпилептиформные изменения сочетались с мультирегиональными или региональными разрядами. При эпилептических синдромах, ассоциированных с ТП, отмечено преобладание мультирегиональной эпилептиформной активности над региональной (63,9 % против 36,1 %). У всех пациентов с синдромом ФЭДСИМ-ДЭПД и ТП регистрировались ДЭПД.

### Результаты нейровизуализации

При проведении нейровизуализации отсутствие изменений в головном мозге констатировалось в 22,4 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ТП.

В остальных случаях (77,6 %) выявлялись различные диффузные или очаговые изменения.

### Терапия

При назначении антиэпилептических препаратов (АЭП) как в моно-, так и в политерапии в различных комбинациях полная ремиссия была достигнута лишь в 30,3 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ТП. Снижение частоты приступов на фоне АЭП наблюдалось у 48,6 % пациентов, отсутствие эффекта отмечено в 21,1 % случаев.

Исследование показало различную эффективность АЭП при лечении отдельных эпилептических синдромов, ассоциированных с ТП. Наибольшая эффективность АЭП в отношении приступов отмечена при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД: ремиссия достигнута в 75 % случаев, снижение частоты приступов на 50 % и более – в 25 %. Ни в одном случае не наблюдалось отсутствия эффекта. Следует оговориться, что группа пациентов с данным синдромом была самой малочисленной ( $n = 4$ ). Терапия больных криптогенной фокальной эпилепсией позволила блокировать приступы в 50,0 %

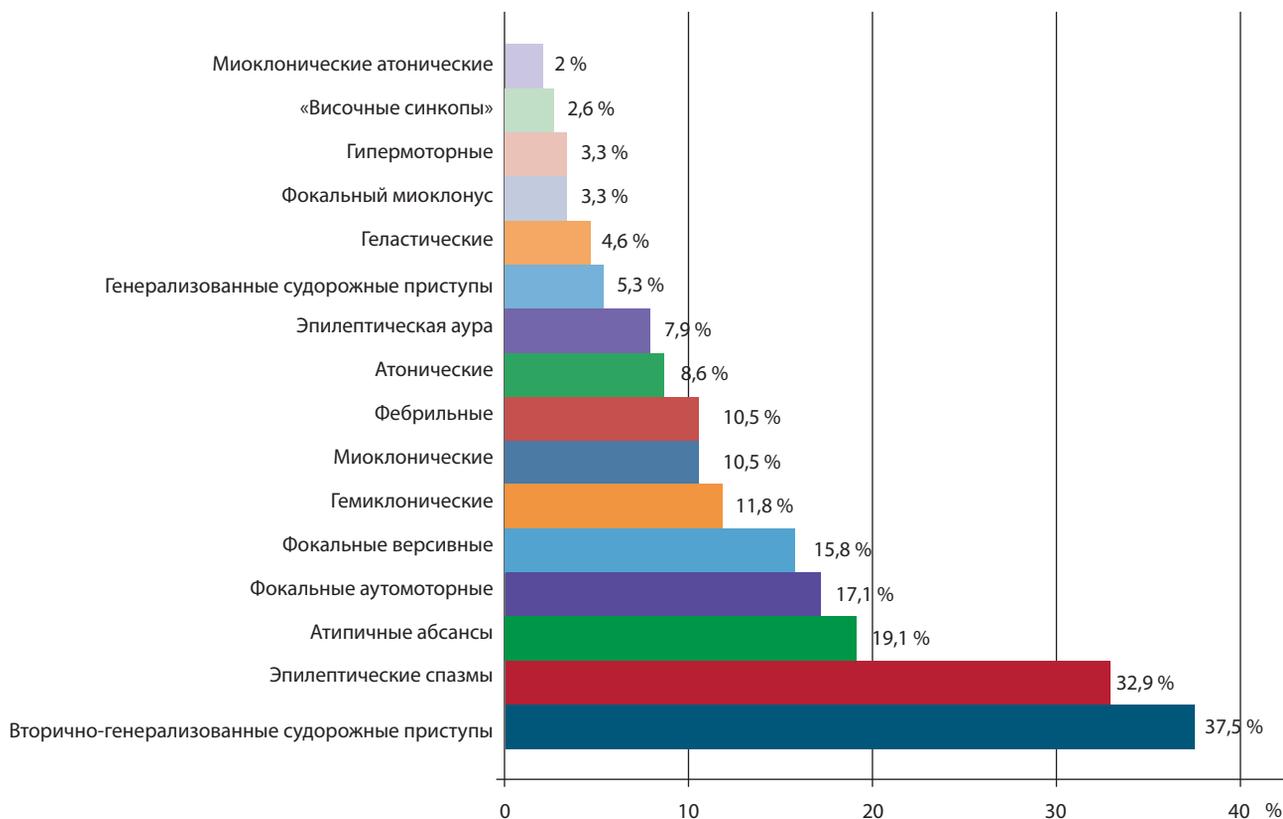


Рис. 3. Типы приступов, ассоциированных с ТП

случаев, улучшение на 50 % наблюдалось в 42,1 %, не отмечено положительной динамики лишь в 7,9 %. Купирование пароксизмов в группе симптоматической фокальной эпилепсии констатировано только в 23,2 % случаев, снижение частоты приступов на 50 % и более – в 49,4 %, отсутствие эффекта – в 27,4 %. При синдроме Леннокса–Гасто ремиссия достигнута лишь в 16,7 % случаев, значимое улучшение – в 66,6 %, без эффекта – в 16,7 %. У всех пациентов с синдромом Веста удалось добиться только снижения частоты приступов на 50 %.

### Обсуждение

Наше исследование показало, что ТП могут встречаться в рамках многих эпилептических синдромов. Наиболее часто констатировались симптоматическая и криптогенная фокальная эпилепсия. При этом синдром Леннокса–Гасто был выявлен в 7,9 % случаев. В единичных случаях ТП входили в структуру синдрома Веста – 2,0 %. Сочетание региональных/мультирегиональных эпилептиформных изменений с диффузными разрядами, выявленное в 80,2 % случаев, указывает на ведущую роль феномена ВБС на ЭЭГ в формировании билатеральных разрядов у большинства пациентов с ТП. Об этом же свидетельствует преобладание в клинической картине вторично-генерализованных тонико-клонических приступов (37,5 % случаев) и псевдогенерализованных приступов: эпилептических спазмов (32,9 %) и атипичных абсансов (19,1 %). Возможность формирования копий (масок) эпилептических энцефалопатий при симптоматической/криптогенной фокальной эпилепсии описывается многими авторами [3, 7, 13, 14, 19, 22]. При этом симптоматическая/криптогенная фокальная эпилепсия может протекать схоже с клинической картиной синдромов Отахара, Веста, Леннокса–Гасто [1, 5, 9]. Могут выявляться те или иные локальные структурные изменения в головном мозге: кортикальные дисплазии [34], билатеральная перисильвиарная дисплазия, синдром Штурге–Вебера, врожденная опухоль лобных долей [12, 23, 34]. Описаны случаи симптомокомплекса Леннокса–Гасто у пациентов с полимикрогирией [15, 44]. В нашем исследовании также было показано, что эпилепсия, ассоциированная с ТП и диффузными разрядами в рамках ВБС, может возникать у больных с такими структурными изменениями в мозге, как диффузная атрофия (24,3 %), ишемические очаги перинатального генеза (9,9 %), фокальная корковая дисплазия (8,6 %), атрофия височных отделов (5,8 %), туберозный склероз (4,6 %), локальные постгеморрагические изменения (3,9 %), порэнцефалические кисты (2,6 %), гамартома мамиллярных тел (2,0 %), гемимегалэнцефалия (2,0 %), лиссэнцефалия (2,0 %), пахигирия (2,0 %), объемные образования (2,0 %), гетеротопия нодулярная (1,3 %), полимикрогирия (1,3 %). Значи-

тельное преобладание, по нашим результатам, пациентов с выявленными структурными нарушениями (77,6 %) над случаями отсутствия изменений в головном мозге (22,4 %) диктует необходимость обязательного проведения нейровизуализации всем больным с ТП. При этом предпочтительнее проведение МРТ головного мозга, включая режимы высокоразрешающего эпилептологического сканирования. Классические исследования W.T. Blume и N. Pillay (1985) показали, что феномен ВБС на ЭЭГ чаще всего возникает из очага в лобной коре (51 %), в то время как при височной эпилепсии он формируется всего в 28 % случаев [22]. Большинство авторов подчеркивают возможность возникновения псевдогенерализованных приступов (в том числе ТП) и ВБС на ЭЭГ и при криптогенной лобной эпилепсии, т. е. при отсутствии верифицированного структурного дефекта в мозге по данным нейровизуализации [6, 7, 17, 47].

Дебют эпилептических синдромов, ассоциированных с ТП, по нашим данным, варьирует в широком возрастном интервале: от первых суток жизни до 18 лет, в среднем  $2,4 \pm 2,96$  года. Однако при анализе хронологических особенностей начала эпилепсии, ассоциированной с ТП, обращает на себя внимание, что в большинстве случаев (78,3 %) дебют отмечался в раннем детском возрасте (в период от первых суток жизни до 3 лет). Далее по мере взросления пациентов вероятность возникновения эпилептических синдромов, ассоциированных с ТП, постепенно снижалась.

Наше исследование показало, что ЭЭГ-паттерн ТП был представлен 3 основными ЭЭГ-графоэлементами в различных сочетаниях: диффузная очень медленная волна, супрессия биоэлектрической активности головного мозга и быстроволновая активность. Более специфичным, по мнению большинства авторов, хотя и более редким ЭЭГ-паттерном при синдроме Леннокса–Гасто является быстрая активность, возникающая обычно во время сна. Эта активность была впервые описана F. Gibbs и E. Gibbs в 1952 г. под названием grand mal pattern [33]. H. Gastaut et al. (1966) указали на неточность данного определения, так как F. Gibbs и E. Gibbs ошибочно полагали, что данная активность идентична тонической фазе генерализованного судорожного приступа. H. Gastaut et al. (1966) впервые связали быструю активность с возникновением ТП и предложили называть ее recruiting rhythm, который авторы определили как «ритм 20 колебаний в 1 секунду, генерализованный на обе гемисферы, при котором амплитуда прогрессивно нарастает, а частота постепенно замедляется до 10 Гц». После окончания ТП и разряда recruiting rhythm нередко возникают «диффузные разряды медленных волн, соответствующих появлению автоматизмов». ТП с автоматизмами, как было

указано выше, являются типичными для синдрома Леннокса–Гастро [32].

Позже Н. Gastaut и R. Broughton (1972) выделили 2 подтипа быстрой активности у больных синдромом Леннокса–Гастро: 1) очень быстрая активность частотой 20–30 Гц изначально низкой амплитуды с постепенным ее нарастанием до 50–100 мкВ и некоторым замедлением к окончанию разряда; 2) активность изначально более высокой амплитуды (около 100 мкВ) и меньшей частоты (в среднем – 10 Гц), стабильная по мере продолжения разряда [31]. В типичных случаях быстрая активность представлена генерализованными билатерально-синхронными полиспайками частотой 10–25 в секунду, возникающими в виде коротких субклинических разрядов или более продолжительных пробегов, часто ассоциированных с ТП. Средняя продолжительность этих пробегов в наблюдении Н. Doose (2003) составила 7–8 с [25]. Характерно начало разряда с некоторого замедления и уплощения ритма с последующим появлением быстрой активности около 20 Гц с постепенным урежением до 10 Гц и увеличением амплитуды в конце разряда – *epileptic recruiting rhythm*. Данная активность преобладает в большинстве случаев в передних отделах головного мозга. Главная ее особенность – преимущественное возникновение во время медленного сна. При субклинических разрядах или коротких тонических спазмах может встречаться ее разновидность – *lafa* (*low amplitude fast activity*) – низкоамплитудная быстрая активность.

ТП на ЭЭГ начинаются обычно с короткой десинхронизации фоновой активности с уплощением – *electrodecremental event* [8, 16]. Далее возникает генерализованная быстрая (10–25 Гц) полиспайковая активность нарастающей амплитуды с преобладанием в передних или вертексных отведениях. Разряд оканчивается внезапно или переходит в нерегулярную медленную пик-волновую активность. При ТП с автоматизмами на ЭЭГ появляется быстрая полиспайковая активность в тонической фазе и генерализованная медленная пик-волновая активность (с низкоамплитудным спайковым компонентом) во время автоматизмов [15].

При анализе кинематики ТП, зарегистрированных в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга, выявлено, что наиболее часто регистрируются асимметричные ТП (33,7 %), сочетание асимметричных и симметричных ТП у одного и того же пациента (29,6 %), асимметричные тонические спазмы (26,9 %). Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов, которые показали многообразие вариантов ТП. Отдельно хотелось бы выделить диалептические приступы с минимальным тоническим компонентом, сопровождавшиеся на ЭЭГ короткими диффузными разрядами низкоамплитудной быстроволновой ик-тальной эпилептиформной активности. Указанные

приступы могут протекать с минимальным моторным компонентом и/или коротким замиранием. Моторный компонент проявляется в виде короткого замирания с кратковременным расширением зрачков, едва заметного заведения глазных яблок вверх и/или в сторону, незначительным по выраженности тоническим приподниманием плеч (возможно, с минимальным приподниманием рук в локтевых суставах) и/или характерным едва заметным тоническим насильственным наклоном головы вперед и вниз с изменением мимики – приподниманием век (вид удивленного человека) с легким заведением глазных яблок вверх. Следует отметить, что минимальный тонический компонент (в тех или иных проявлениях) в случае малых моторных приступов отмечается в большинстве наблюдений. Великие эпилептологи прошлого столетия Н. Gastaut (1970), J. Bancaud et al. (1981) [30, 46] отметили, что ТП могут выглядеть клинически как диалептические. В проектах классификаций эпилептических приступов 1970 и 1981 гг. к группе атипичных абсансов были отнесены не только классические атипичные абсансы, сопровождающиеся, по их описанию, более или менее ритмичными разрядами комплексов острая–медленная волна, но и приступы, имеющие на ЭЭГ паттерн в виде появления низкоамплитудной быстроволновой активности частотой 10 Гц и более. При описании ТП авторы указали тот же ЭЭГ-паттерн, т. е. под термином «абсанс» описаны приступы, имеющие клинические характеристики диалептических приступов и ЭЭГ-паттерн ТП.

Также важно отметить те нередкие случаи, когда родители пациента и медицинский персонал не замечают малых ТП, что приводит к псевдоремиссии (состояние, при котором у пациента с установленным диагнозом эпилепсии, получающего антиэпилептическую терапию, возникают эпилептические приступы, не диагностируемые пациентом и окружающими) [4].

Результаты нашего исследования показали, что ТП могут сочетаться с 16 различными типами эпилептических приступов при разных формах эпилепсии. При этом правильная трактовка семиологии всех типов приступов в клинической картине позволяет еще на ранних этапах диагностики значительно сузить диагностический поиск. В связи с этим, по нашему мнению, абсолютно недопустим термин «эпилепсия с полиморфными приступами», не позволяющий уточнить диагноз, а следовательно, и адекватно назначить АЭП. В связи с этим, а также с угрозой развития когнитивных нарушений, вызванных продолженной эпилептиформной активностью, всем пациентам с подозрением на ТП необходимо проведение продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна.

Прогноз при ТП всегда серьезный. Большинство эпилептических синдромов, протекающих с ТП, являются резистентными к терапии. У пациентов, страдающих ТП, нередко наблюдаются выраженные когнитивные нарушения [2, 10]. В нашем исследовании

при назначении антиэпилептической терапии полная ремиссия была достигнута лишь в 30,3 % случаев эпилепсии, ассоциированной с ТП. Снижение частоты приступов на фоне АЭП наблюдалось у 48,6 % пациентов. Отсутствие эффекта отмечено в 21,1 % случаев.

## ЛИТЕРАТУРА

- Гапонова О.В., Белоусова Е.Д. Прогностические критерии инфантильных спазмов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011;3(3):38–43.
- Зенков Л.Р. Нейропатология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010;2:26–32.
- Миронов М.Б., Мухин К.Ю. Атипичные абсансы – распространенность, электроклинические и нейровизуализационные характеристики. Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2012;112(6):18–26.
- Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Контроль эффективности лечения пациентов с юношескими формами идиопатической генерализованной эпилепсии и состояния «псевдоремиссии». Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова 2005;105(8):24–8.
- Мухин К.Ю. Синдром Леннокса–Гасто. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, А.А. Холина. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 176–224.
- Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения, 2014. 376 с.
- Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д. и др. Электро-клиническая характеристика больших симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Рус журн дет неврол 2006;1(1):6–17.
- Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Калашникова Н.Б. Современные представления о детской эпилептической энцефалопатии с диффузными медленными пик-волнами на ЭЭГ (синдром Леннокса–Гасто). Учебно-методическое пособие. М., 2002. 72 с.
- Фомина М.Ю., Павлова О.И. Эпилептические энцефалопатии. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2012;34(4):48–60.
- Aicardi J. Epilepsy in children. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. Pp. 44–66.
- Ajmon-Marsan C., Ralston B.L. The epileptic seizure: its functional morphology and diagnostic significance. A clinical-electrographic analysis of metrazol-induced attacks. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1957.
- Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. Pp. 38–50.
- Bancaud J., Talairach J., Bonis A. et al. La stereo-electroencephalographie dans l'épilepsy. Paris: Masson, 1965.
- Bancaud J., Talairach J., Morel P. et al. "Generalized" epileptic seizures by electrical stimulation of the frontal lobe in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1974;37(3):275–82.
- Beaumanoir A., Blume W.T. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. J. Roger, M. Bureau, C. Dravet et al. (eds.). 4th ed. London: John Libbey, 2005. Pp. 125–48.
- Beaumanoir A., Dravet C. The Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. J. Roger, M. Bureau, C. Dravet et al. (eds.). 2nd ed. London: John Libbey, 1992. Pp. 307–12.
- Beaumanoir A., Mira L. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures. In: Frontal seizures and epilepsies in children. A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel et al. (eds.). London: John Libbey Eurotext, 2003. Pp. 195–205.
- Bleasel A., Dinner D. Mesial frontal epilepsy. In: Textbook of epilepsy surgery. H.O. Luders (ed.). London: Informa, 2008. Pp. 274–84.
- Blume W.T. Lennox–Gastaut syndrome and secondary bilateral synchrony: a comparison. In: Epileptic seizures and syndromes. P. Wolf (ed.). London, 1994. Pp. 285–97.
- Blume W.T. Pathogenesis of Lennox–Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. Epileptic Disord 2001;3(4):183–96.
- Blume W.T., Luders H.O., Mizrahi E. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology. Epilepsia 2001;42(9):1212–8.
- Blume W.T., Pillay N. Electroencephalographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. Epilepsia 1985;26(6):636–41.
- Chevri J.J., Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-waves: as statistical study of 80 cases. Epilepsia 1972;13(2):259–71.
- Crespel A., Gelisse P., Nikanorova M. et al. Lennox–Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. M. Bureau, A.V. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari, et al. (eds.). 5th edition with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2011. Pp. 189–216.
- Doose H. EEG in childhood epilepsy: initial presentation and long-term follow-up. Paris: John Libbey Eurotext, 2003.
- Dravet C., Bureau M. Frontal lobe and Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 2000;41(Suppl Florence):48.
- 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.
- Farrell K. Generalized tonic and atonic seizures. In: The treatment of epilepsy: principles and practice. E. Wyllie (ed.). Philadelphia: Lea & Fibiger, 1993. Pp. 443–50.
- Fogarasi A., Janszky J., Faveret E. et al. A detailed analysis of frontal lobe seizure semiology in children under 7 years. Epilepsia 2001;42(1):80–5.
- Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia 1970;11(1):102–13.
- Gastaut H., Broughton R. Diagnosis and differential diagnosis. In: Epileptic seizures. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1972.
- Gastaut H., Roger J., Soulayrol R. et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "petit mal variant") or Lennox syndrome. Epilepsia 1966;7(2):139–79.
- Gibbs F.A., Gibbs E.L. Atlas of electroencephalography. Cambridge, Mass: Addison–Wesley, 1952. Vol. 2. Pp. 31–54.
- Guerrini R., Anderman F., Canapicchi R. et al., eds. Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. Philadelphia: Lippincott–Raven, 1996. Pp. 35–42.
- Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. M. Bureau, A.V. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari et al. (eds.). 5th edition with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2011. Pp. 455–505.
- Ikeda A., Matsumoto R., Ohara S. et al. Asymmetric tonic seizures with bilateral parietal lesions resembling frontal lobe epilepsy. Epileptic Disord 2001;3(1):17–22.

37. Lennox W.G., Lennox M.A. Epilepsy and related disorders. Boston: Little, Brown and Company, 1960. Vol. 1. Pp. 532–74.
38. Luders H.O., Noachtar S. Epileptic seizures. Pathophysiology and clinical semiology. N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. P. 273.
39. Luders H.O., Noachtar S. Atlas of epileptic seizures and syndromes. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. Pp. 26–7.
40. Niedermeyer E. The Lennox–Gastaut syndrome: a severe type of childhood epilepsy. Dtsch Z Nervenheilk 1969;195(4):263–82.
41. Noachtar S., Arnold S. Simple motor seizures: localizing and lateralizing value. In: Textbook of epilepsy surgery. H.O. Luders (ed.). UK: Informa, 2008. Pp. 450–61.
42. Oller–Daurella L. A special type of delayed crisis observed in Lennox–Gastaut syndrome. Rev Neurol (Paris) 1970;122(6):459–62.
43. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer-Verlag, 2007. Pp. 39–40.
44. Parrini E., Ferrari A.R., Dorn T. et al. Bilateral frontoparietal polymicrogyria, Lennox–Gastaut syndrome, and GPR56 gene mutations. Epilepsia 2009;50(6):1344–53.
45. Penfield W., Welch K. Instability of response to stimulation of the sensorimotor cortex of man. J Physiol 1949;109(3–4): 358–65.
46. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981;22(4): 489–501.
47. Ralston B.L. Cingulate epilepsy and secondary bilateral synchrony. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1961;13:591–8.
48. Rego R., Arnold S., Noachtar S. Frontal lobe epilepsy manifesting with seizures consisting of isolated vocalization. Epileptic Disord 2006;8(4):274–6.
49. Tassinari C.A., Ambrosetto G. Tonic seizures in the Lennox–Gastaut syndrome: semiology and differential diagnosis. In: The Lennox–Gastaut syndrome. E. Niedermeyer, R. Degen (eds.). N.Y., 1988. Pp. 109–24.
50. Werhahn K.J., Noachtar S., Arnold S. et al. Tonic seizures: their significance for lateralization and frequency in different focal epileptic syndromes. Epilepsia 2000;41(9):1153–61.