

Фокальные черты идиопатических генерализованных эпилепсий.

Результаты собственного исследования

☞ К.В. Воронкова¹, А.А. Холин², Т.М. Ахмедов³,
О.А. Мазальская⁴, Н.Ю. Королева⁵, А.И. Федин¹

¹ Кафедра неврологии Факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

² Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

³ Городская поликлиника № 1 им. А.Г. Кязимова, Баку

⁴ Городская поликлиника № 197 Департамента здравоохранения г. Москвы

⁵ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург

В ряде клинических случаев идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) имеют фокальные черты в кинематике приступов и на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Целью исследования явилось изучение этих клинических феноменов с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга. Под наблюдением находилось 180 пациентов с различными формами ИГЭ с зафиксированными эпилептическими приступами при видео-ЭЭГ-мониторинге. Отмечался эффект “наложения” фокальных электроклинических черт на кинематическую матрицу и ЭЭГ-паттерн генерализованного клонико(миоклонико)-тонико-клонического приступа. Предлагается для обсуждения феномен вторичной фокализации — клинико-электроэнцефалографический феномен, возникающий при ИГЭ и заключающийся в появлении вторичных фокальных черт в структуре генерализованного эпилептического приступа.

Ключевые слова: идиопатическая генерализованная эпилепсия, фокальные черты, видео-ЭЭГ-мониторинг, феномен вторичной фокализации.

Введение

Хорошо известно, что фокальные формы эпилепсии могут быть расценены как генерализованные за счет феномена **вторичной билатеральной синхронизации (ВБС)** и диффузного распространения эпилептической активности с развитием приступов, которые по кинематике напоминают генерализованные. Данный феномен часто встречается при симптоматических формах эпилепсии, особенно в младенческом и раннем детском возрасте (фокальные “мас-

ки” синдромов Отахары, Веста, Леннокса—Гасто и др.). Этот факт способствовал обособлению группы эпилептических энцефалопатий от генерализованных и фокальных форм в проекте новой классификации эпилепсий и эпилептических синдромов и послужил основой для введения понятия “псевдогенерализованные приступы” [3]. Вместе с тем наблюдается и противоположное явление: **идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ)** в ряде клинических случаев имеют фокальные черты в кинематике приступов и на **электроэнцефалограмме (ЭЭГ)**, но их фокальный характер исключается при комплексном

Контактная информация: Воронкова Кира Владимировна, kiravoronkova@yandex.ru

клинико-электронейровизуализационном подходе в диагностике. Наиболее часто подобные особенности отмечаются у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией. В отдельных случаях диагностика ИГЭ с фокальными чертами представляет трудности даже для опытного врача-эпилептолога. Ошибочное назначение **антиэпилептических препаратов** (АЭП), обладающих способностью к аггравации (карбамазепин), может приводить к значительному учащению приступов, вплоть до развития эпилептического статуса.

Предлагается для обсуждения феномен вторичной фокализации — клинико-электроэнцефалографический феномен, возникающий при ИГЭ и заключающийся в появлении вторичных фокальных черт (клинических и электроэнцефалографических) в структуре генерализованного эпилептического приступа [4]. Критерием исключения феномена вторичной фокализации является доказательство факта вторичной генерализации приступа с наличием регионального коркового иктогенного источника и установление диагноза фокальной формы эпилепсии.

Особо следует подчеркнуть, что феномен вторичной фокализации по определению наблюдается исключительно при ИГЭ. Данный феномен контрастирует (и требуется дифференциальная диагностика) с феноменом ВБС при фокальных формах эпилепсии, за счет которого, в частности, возникают псевдогенерализованные приступы, т.е. по сути именно вторично-генерализованные приступы, но фокальный компонент часто отсутствует из-за быстрой генерализации иктального процесса. При феномене вторичной фокализации наблюдается обратный процесс — первично-генерализованная активность приобретает фокальные черты. При феномене ВБС (эффект Тюкеля—Джаспера) фокальная эпилептиформная активность приобретает генерализованные черты за счет вовлечения контралатеральных областей с последующим диффузным распространением [7].

Цель исследования — изучение клинических случаев ИГЭ с наличием фокальных черт в структуре эпилептических приступов, идентифицированных с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга.

Материал и методы

В исследование было включено 180 пациентов с ИГЭ (80 мужчин, 100 женщин), проходивших обследование и лечение на клинических базах РНИМУ им. Н.И. Пирогова в течение последних 5 лет. Обязательным критерием включения в исследование был факт визуализации эпилептических приступов в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга. Пациенты с ИГЭ в состоянии ремиссии или с незафиксированными приступами в исследование не включались.

Критериями исключения были: идиопатические микст-формы эпилепсии, сочетающие генерализованные и фокальные типы приступов (например, сочетание **детской абсансной эпилепсии** (ДАЭ) с роландической формой); двойная патология — сочетание идиопатического и симптоматического компонентов в генезе заболевания; устойчивые региональные эпилептиформные изменения в фоновой записи, наличие фокальных эпилептических приступов и псевдогенерализованных приступов; выраженные когнитивные дефекты, стойкие четкие очаговые изменения в неврологическом статусе (за исключением так называемой неспецифической микросимптоматики); очаговые структурные дефекты головного мозга при нейровизуализации.

Таким образом, в исследование были включены пациенты, у которых идиопатический характер эпилепсии не вызывал сомнения и подтверждался при комплексном клинико-электронейровизуализационном диагностическом подходе. Строгие критерии отбора позволили исключить псевдогенерализованные “маски” ИГЭ.

Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился с помощью системы портативного мониторинга на базе энцефалографа-регистратора “Энцефалан-ЭЭГР-19/26” АБП (“Меди-

Таблица 1. Формы ИГЭ у пациентов, включенных в исследование

Формы эпилепсии	Количество пациентов, n (%)	Мужчины	Женщины
Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества	3 (1,7)	1	2
Миоклонически-астатическая эпилепсия (синдром Дузе)	9 (5,0)	6	3
Эпилепсия с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари)	15 (8,3)	7	8
Миоклония век с абсансами (синдром Дживонса)	3 (1,7)	1	2
Детская абсансная эпилепсия	29 (16,1)	15	14
Ювенильная абсансная эпилепсия	21 (11,7)	8	13
Ювенильная миоклоническая эпилепсия	92 (51,0)	40	52
Эпилепсия с изолированными ГСП	3 (1,7)	—	3
ИГЭ с изолированными фантомными абсансами	5 (2,8)	2	3
Всего	180 (100,0)	80	100

Обозначение: ГСП – генерализованные судорожные припадки.

ком МТД”, Таганрог) и в медицинском центре “Невро-Мед” на системах “Энцефалан-121-03” (“Медиком МТД”, Таганрог), Grass-Telefactor Aura и Beehive (Grass-Telefactor, США).

Результаты

Обследовали пациентов с различными формами ИГЭ с зафиксированными эпилептическими приступами при видео-ЭЭГ-мониторировании (табл. 1).

Небольшое число случаев эпилепсии с изолированными **генерализованными судорожными припадками** (ГСП) в нашем исследовании обусловлено низкой вероятностью фиксации **генерализованного клонико-тонико-клонического приступа** (ГКТКП) при видео-ЭЭГ-мониторировании (по сравнению с абсансными и миоклоническими приступами при других формах ИГЭ). Все 3 случая фиксации приступов с данной формой эпилепсии отмечались исключительно у девушек: в одном случае — с провокацией на **ритмическую фотостимуляцию** (РФС), в двух других случаях с катамениальным течением эпилепсии факт фиксации приступов был обусловлен привязкой сроков исследования (видео-ЭЭГ-мониторинга) к менструальной фазе цикла. В 2 случаях в структуре приступов не отмечалось фо-

кальных черт, версивный компонент присутствовал в 1 случае (33,3%).

Случай фиксации ГКТКП при **ювенильной абсансной эпилепсии** (ЮАЭ) был единственным и не носил фокальных черт. У всех пациентов (n = 21) отмечались типичные абсансы без клинических фокальных черт, хотя почти у половины пациентов (n = 9) инициальный компонент иктальных разрядов носил латерализованный характер с преобладанием в лобных отделах. При этом у пациентов с ИГЭ с фантомными абсансами (n = 5) отмечались иктальные паттерны с явлениями латерализации и лобным преобладанием.

При ДАЭ (n = 29) у всех пациентов отмечались типичные абсансы, преимущественно сложные, при этом в 5 случаях в структуре абсансов отмечался версивный компонент, ротаторный нистагм (n = 1), фарингооральные автоматизмы (n = 6), жестовые автоматизмы (n = 2), каломазанье (n = 2) и уринация (n = 2).

Высокая частота встречаемости **ювенильной миоклонической эпилепсии** (ЮМЭ) в данной популяции обусловлена двумя причинами: во-первых, при ЮМЭ наряду с абсансными формами отмечается наиболее высокая вероятность фиксации приступов путем видео-ЭЭГ-мониторинга и их провокации при РФС и на фоне раннего пробуж-

Таблица 2. Фокальные черты ИГЭ у пациентов, включенных в исследование, n (%)

Форма эпилепсии	Количество пациентов	Фокальные черты ИГЭ	
		на ЭЭГ	в кинематике приступов
ДАЭ	29 (16,1)	5 (17,2)*.***	5 (17,2)***
ЮАЭ	21 (11,7)	9 (43,0)*.***	—
ЮМЭ			
миоклонус	92 (51,0)	29 (31,5)*. #	29 (31,5) #
генерализованные приступы	8 (4,4)	5 (62,5)*.***, #	5 (62,5)*.***, #
Эпилепсия с изолированными ГСП	3 (1,7)	1 (33,3)	1 (33,3)
ИГЭ с изолированными фантомными абсансами	5 (2,8)	5 (100,0)	—

* — $p < 0,05$ между ДАЭ и ЮАЭ, ** — $p < 0,05$ между ЮАЭ и ЮМЭ (миоклонус), *** — $p < 0,01$ между ДАЭ и ЮМЭ (генерализованные приступы), # — $p < 0,01$ между ЮМЭ (миоклонус) и ЮМЭ (генерализованные приступы).

дения. Также ЮМЭ характеризуется частыми “срывами” ремиссии, которые иногда остаются нераспознанными без применения видео-ЭЭГ-мониторирования (феномен “псевдоремиссии”) [2]. Во-вторых, у многих пациентов, у которых до проведения ночного видео-ЭЭГ-мониторинга диагностировались ЮАЭ и эпилепсии с изолированными ГСП, в ходе исследования было доказано наличие миоклонических приступов и диагностировалась ЮМЭ.

У всех пациентов с ЮМЭ ($n = 92$) в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга были зарегистрированы миоклонические приступы: у 29 пациентов отмечалась четкая латерализация в структуре приступов, у 2 пациентов приступы носили унилатеральный характер. У 31 пациента был верифицирован феномен “псевдоремиссии”: ни пациенты, ни их родственники не замечали эпилептические приступы, в связи с чем создавалось ложное впечатление об эффективности принимаемых АЭП. У 27 пациентов было впервые установлено наличие миоклонических приступов, что в итоге привело к пересмотру диагнозов ЮАЭ и эпилепсии с изолированными ГСП. Фиксация ГСП отмечена у 8 пациентов с ЮМЭ; данные типы приступов следует расценивать как миоклонико-тонико-клонические (первичная миоклоническая фаза). У 5 из 8 пациентов (62,5%) выявлены фокальные черты в виде версивного компонента ($n = 4$). У 1 из 5 пациентов наряду с версивным

компонентом наблюдались явления “staring” (“таращенье”), автоматизмы и дистоническая установка кистей, отмечен также 1 случай латерализации клонического компонента приступа — “псевдогомиконвульсивный” приступ. Фокальные черты ИГЭ представлены в табл. 2.

Обсуждение

Таким образом, ИГЭ нередко имеют фокальные черты в кинематике приступов и на ЭЭГ; при этом их фокальный характер исключался при комплексном клинко-электронейровизуализационном подходе в диагностике.

В качестве примера феномена вторичной фокализации приводим клиническое наблюдение и подборку ЭЭГ больной С.

Больная С., 13 лет. *Диагноз:* ЮМЭ. *Из анамнеза:* От 2-й нормально протекавшей беременности. Перинатальный анамнез не отягощен. Росла и развивалась по возрасту без особенностей. Учится в обычной школе, успеваемость хорошая. В возрасте 13 лет впервые в состоянии бодрствования возник генерализованный тонико-клонический приступ (2-й день менструации). У старшей сестры дебют генерализованных тонико-клонических приступов и абсансов с 13-летнего возраста, миоклонических приступов не отмечалось, ремиссия в течение 6 лет при приеме депакина в дозе 900 мг/сут. Наличие других случаев эпилепсии в роду отрицают.

При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга спустя 3 нед после возникновения первого приступа в ходе вечерних проб при РФС отмечена провокация миоклонических приступов, в

которые вовлекались мимическая, шейная мускулатура и мышцы верхнего плечевого пояса. На фоне светового раздражителя с частотой 20 Гц наблюдалась провокация **генерализованного миоклонико-тонико-клонического приступа** (ГМТКП) с появлением фокальных черт по ходу приступа. После начала РФС с частотой 20 Гц возникла генерализованная спайк-волновая и полиспайк-волновая активность (рис. 1а) с клиническими проявлениями в виде миоклоний век и верхнего плечевого пояса. Миоклонические приступы явились начальной (миоклонической) фазой в развитии ГМТКП; при этом инициальный первично-генерализованный характер приступа не вызывал сомнений. После миоклонической фазы и до развития классической тонической фазы в структуру приступа включались еще две фазы. Вслед за миоклониями наступила диалептическая фаза (фиксация позы и взора), которая сопровождалась на ЭЭГ диффузными иррегулярными пик-волновыми и полипик-волновыми разрядами с лобным преобладанием (рис. 1б). Затем отмечалась “неклассическая” тоническая фаза приступа с наличием фокального правостороннего адверсивного компонента и элементов “staring”. В течение ограниченного интервала времени наблюдались автоматизмы (перебирание зажатого в правой руке платочка и вращательный компонент в движениях левой кисти), которые затем сменились дистоническими установками кистей. На ЭЭГ на фоне генерализованного иктального паттерна появилась ре-

гионально-акцентуированная α -подобная иктальная активность аркоподобного характера с включением очень быстрого спайк-волнового компонента с заинтересованностью левой центрально-теменно-височной области (контралатерально версивному компоненту приступа, что характерно для фокальных адверсивных приступов) — феномен вторичной фокализации (рис. 1в). Отмечалось практически наложение фокального иктального паттерна на определенном участке паттерна ГМТКП, а именно в начальном периоде тонической фазы. Последующая “классическая” тоническая фаза приступа (рис. 1г) характеризовалась наличием на ЭЭГ генерализованной полиспайковой и островолновой активности с трансформацией в быструю пик-волновую и полипик-волновую активность (7–5 Гц). На фоне клонической фазы приступа (рис. 1д) на ЭЭГ отмечалось дальнейшее нарастание амплитуды пик-волновых и полипик-волновых комплексов с постепенным замедлением их частотных характеристик (с 5 до 3 Гц). В последующем наблюдались кластерные полипик-волновые разряды с замедлением частотных характеристик ближе к завершению приступа (рис. 1е), которые клинически проявлялись кластерными клониями. По завершении приступа вслед за последней кластерной клонией отмечалось постприступное уплощение ЭЭГ-кривой с выходом в диффузное постприступное δ -замедление (рис. 2), на фоне которого пациентка погрузилась в сон. Интересен тот факт, что в

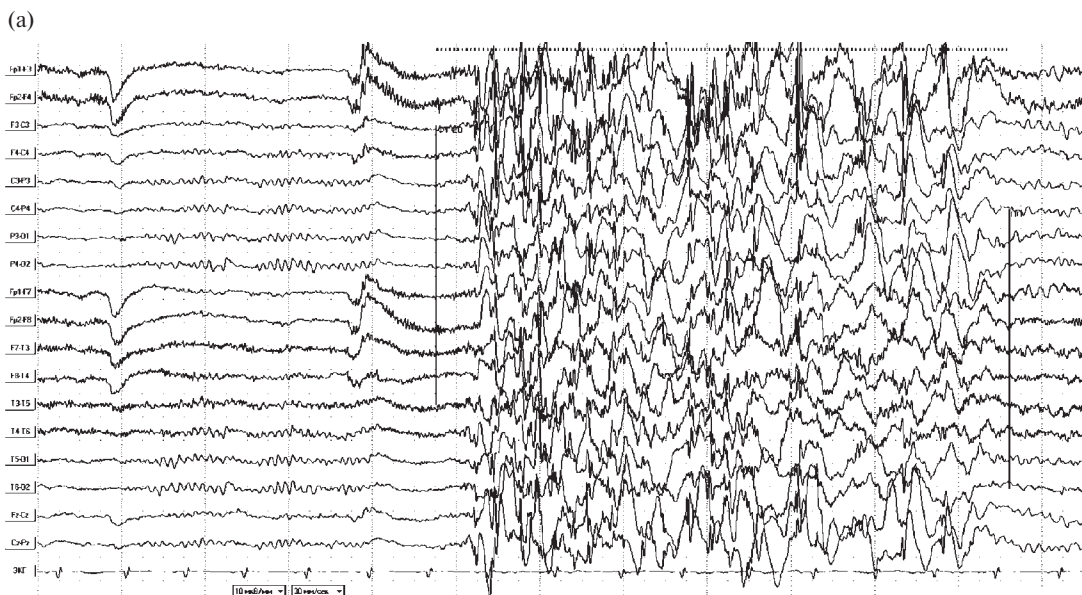
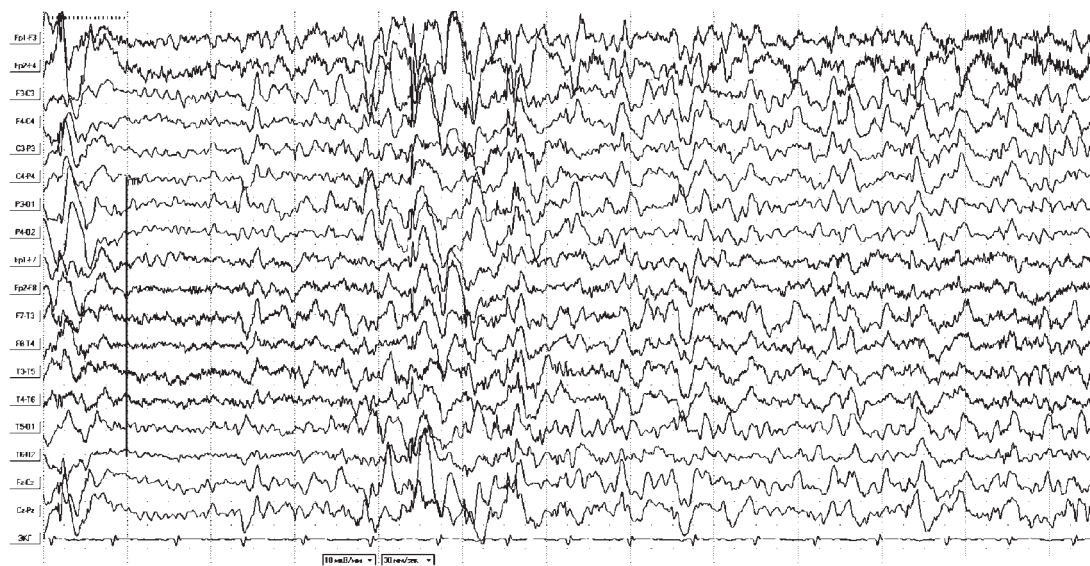


Рис. 1. ЭЭГ больной С., 13 лет. Иктальная запись ГМТКП. Пояснения в тексте.

(б)



(в)

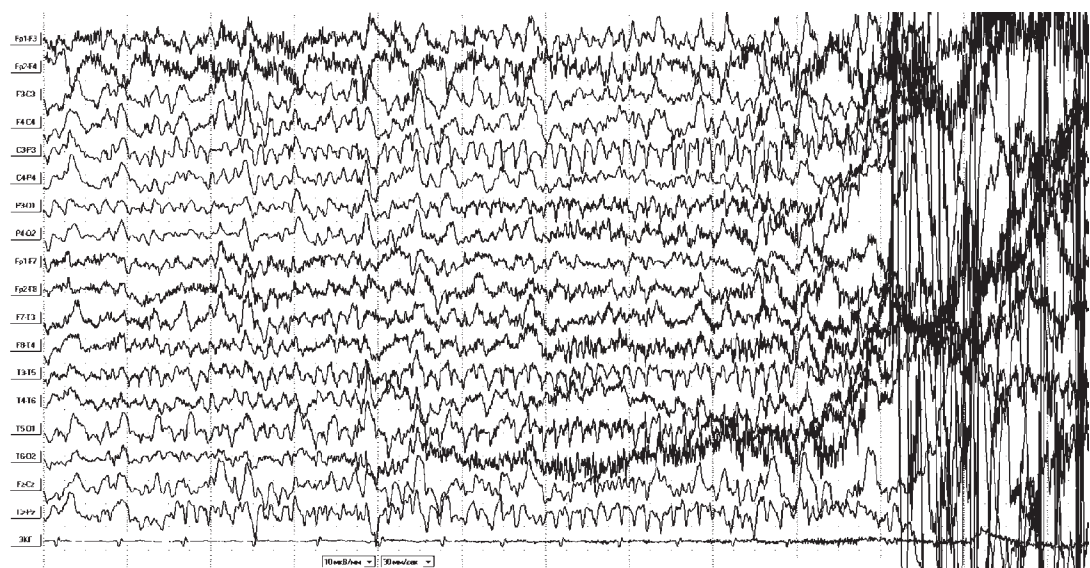
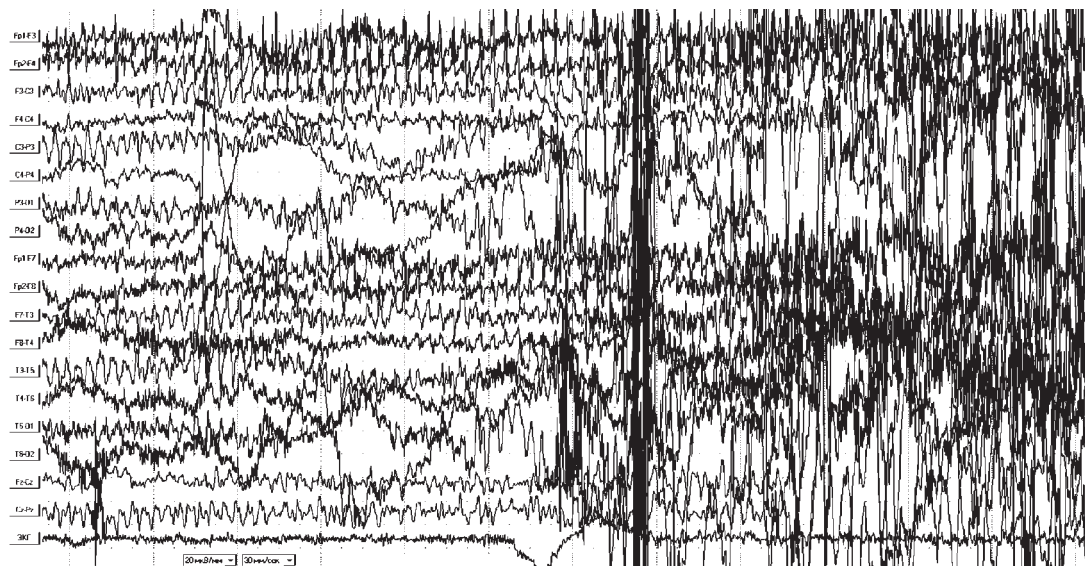


Рис. 1. Продолжение.

$$(\Gamma)$$


(Д)



Рис. 1. Продолжение.

(е)

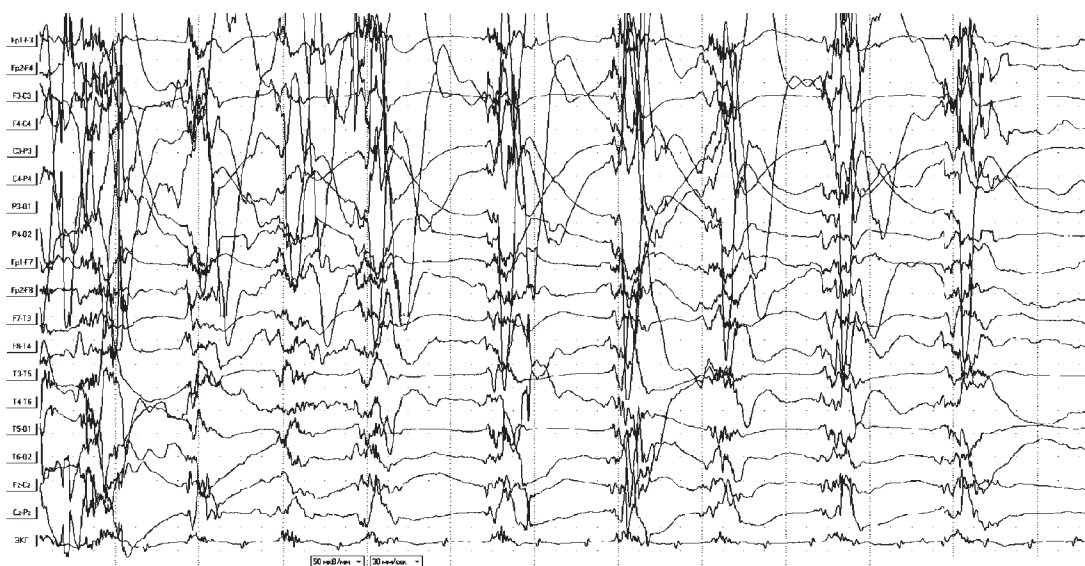


Рис. 1. Окончание.

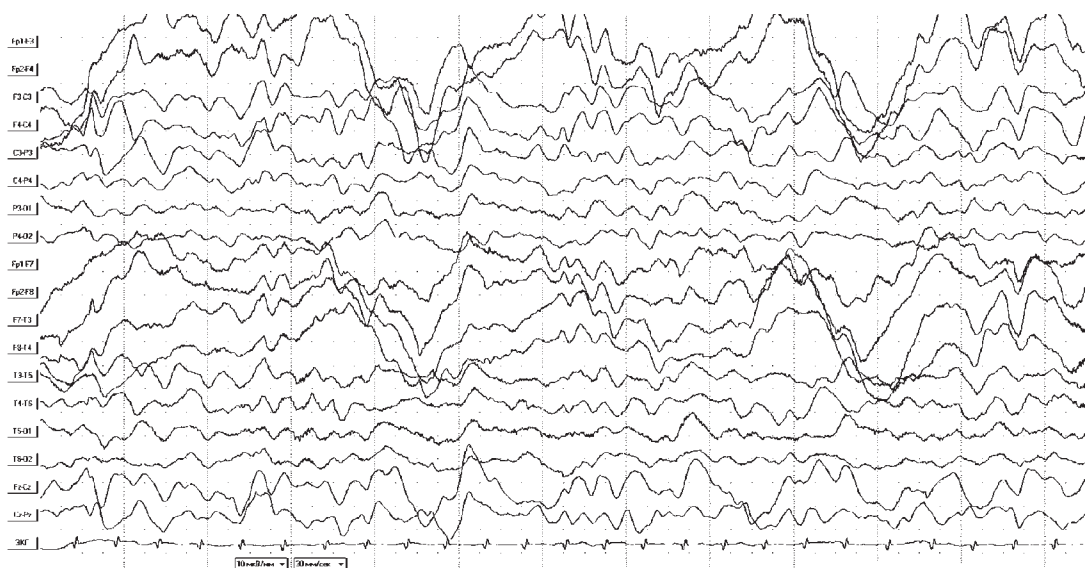


Рис. 2. ЭЭГ той же больной. Диффузное постприступное δ -замедление биоэлектрической активности.

записи всего постприступного ночного сна не отмечено ни одного эпилептиформного разряда, как, впрочем, и на фоне утреннего пробуждения (утренние функциональные пробы не проводились из-за высокого риска повторения вышеука-

занных клинических событий). Также у пациентки наблюдалась сохранная фоновая биоэлектрическая активность с отсутствием признаков эпилептиформной активности в вечерней фоновой записи ЭЭГ до начала проб с РФС.

Таким образом, феномен вторичной фокализации в случаях ИГЭ с наличием ГКТКП и ГМТКП клинически выражается в появлении фокальных черт (чаще всего в виде версивного компонента) в структуре первично-генерализованного эпилептического приступа. Происходит “наложение” фокального приступа на кинематическую матрицу генерализованного клонико(мио-клонико)-тонико-клонического приступа. На ЭЭГ феномен вторичной фокализации заключается в появлении в структуре паттерна ГСП фокальных черт, коррелирующих с клинической картиной приступа, а именно контралатеральных фокальных черт.

Клинически феномен вторичной фокализации в структуре ГСП может проявляться в виде:

- версивного компонента (девиация глаз, головы, руки, корпуса в сторону);
- латерализованного тонико-аутомоторного компонента (вплоть до идентификации характерной для фокальных приступов височного и лобного генеза дистонической установки кистей контралатерально акцентуации иктального паттерна и автоматизмов ипсилатерально);
- латерализации клоний в структуре клонической фазы генерализованного приступа (“псевдогемиконвульсивный” характер эпилептического приступа);
- диалептического компонента с феноменом “staring”.

Безусловно, возможна разная степень подобной клинико-электроэнцефалографической корреляции. Может наблюдаться диссоциация в виде унилатерализации клинических фокальных черт и региональной акцентуации в структуре генерализованного иктального паттерна, что встречается и в случаях паттернов фокальных эпилептических приступов.

Возможно наличие изолированного клинического феномена вторичной фокализации без появления регионального акцента на ЭЭГ. Либо может наблюдаться изолированный электрофизиологический паттерн вторичной фокализации в виде региональ-

ного акцента иктального паттерна на фоне типичной симметричной картины ГСП.

Простые абсансы (изолированное “замирание”) не могут служить клиническим проявлением феномена вторичной фокализации по определению. Фокальные черты в структуре сложных абсансных приступов проявляются в виде версивного компонента (девиация глаз и/или головы в сторону), латерализации автоматизмов во время абсансного приступа с аутомоторным компонентом, появления латерализованных миоклоний при миоклонических абсансах.

При миоклонических приступах, в частности при ЮМЭ, нередко отмечается латеральный акцент либо четкий унилатеральный характер эпилептических миоклоний. Данный факт обуславливает необходимость исключения “симптоматической маски” ЮМЭ и феномена ВБС на ЭЭГ. Таким пациентам следует проводить высокоразрешающую нейровизуализацию и сопоставлять полученные результаты с данными продолженного видео-ЭЭГ-мониторирования. У одной пациентки при миоклонических приступах и миоклонических абсансах отмечались случаи возникновения неприятных ощущений, пробежки тока в теле, зрительные ауры, чувство страха и эпигастральная аура.

На ЭЭГ в случаях абсансных и миоклонических приступов феномен вторичной фокализации проявляется в виде неустойчивого инициального регионального акцента в структуре иктального паттерна, регионального акцента в структуре последующих иктальных разрядов, постиктальных региональных разрядов в сочетании с региональным замедлением (чаще в лобных отделах полушарий). Особо следует подчеркнуть, что наличие стойкого эпилептического фокуса в фоне и регионального инициального акцента абсансных и миоклонических приступов свидетельствует о феномене ВБС, а сами приступы следует расценивать как “псевдогенерализованные”, согласно определению, предложенному К.Ю. Мухиным [3]. Феномен вторичной фокализации при ИГЭ представляет собой иной и, по сути, противоположный процесс.

Таблица 3. Рекомендации по применению новых и старых АЭП в лечении ИГЭ

Эpileптические приступы / синдромы	АЭП (в порядке убывания значимости)	
	первого выбора	второго выбора
Детская абсансная эпилепсия	Этосуксимид, вальпроат <i>Ламотриджин</i>	Клоназепам
Ювенильная абсансная эпилепсия	Вальпроат, этосуксимид <i>Ламотриджин</i>	Клоназепам <i>Зонисамид, топирамат, леветирацетам</i>
Ювенильная миоклоническая эпилепсия	Вальпроат, фенobarбитал <i>Леветирацетам, топирамат</i>	Клоназепам, этосуксимид <i>Зонисамид, ламотриджин</i>
Фотосенситивная эпилепсия и другие рефлекторные эпилептические приступы	Вальпроат <i>Леветирацетам</i>	Клоназепам <i>Ламотриджин</i>
Синдром Леннокса–Гасто и другие эпилептические энцефалопатии (выбор АЭП в большей степени зависит от преобладающего типа эпилептических приступов)	Вальпроат <i>Ламотриджин, леветирацетам, руфинамид, топирамат, зонисамид</i>	Клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин <i>Фелбамат</i>
Примечание. Новые АЭП выделены курсивом.		

Заключение

Механизм феномена вторичной фокализации точно не известен — для его изучения необходимы новые фундаментальные исследования. Вероятно, в его генезе играет роль разница в распространении и персистенции иктальной активности в различных гемисферах и корковых регионах во время генерализованного приступа за счет индивидуальных особенностей нейронных сетей, микрорезидуального органического фона, возможного наличия микродисгенезий и особенностей проводящих систем, кровоснабжения и биохимических нейронных процессов в различных гемисферах у каждого конкретного пациента.

Все эти факты способствуют “размыванию” четких таксономических границ генерализованных и фокальных форм эпилепсии и подразделения приступов на генерализованные и фокальные, а также

указывают на процессы конвергенции в эпилептологии. В настоящее время происходит пересмотр общепринятой классификации в пользу фокальных и системных форм эпилепсии (из доклада П. Вольфа, 2010). Ранее этот вопрос был поднят отечественным крупнейшим исследователем В.А. Карловым, доказавшим вторично-генерализованный характер абсансных приступов, считавшихся до этого абсолютно типичным примером первично-генерализованных типов приступов [1]. Существуют работы, в которых доказывается лобная заинтересованность и наличие микродисгенезий лобной коры у пациентов с ЮМЭ [5].

В завершение приводим “Рекомендации по применению новых и старых АЭП в лечении ИГЭ” (табл. 3) [6].

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru

Focal Features in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsies and Secondary Focalization

K.V. Voronkova, A.A. Kholin, T.M. Akhmedov, O.A. Mazalskaya, N.U. Koroleva, and A.I. Fedin

Some patients with idiopathic generalized epilepsies (IGEs) have epileptic seizures and electroencephalograms (EEGs) with focal features. The study was aimed to investigate clinical phenomena with video-EEG monitoring. The study involved 180 patients with different forms of IGEs. Epileptic seizures were registered with video-EEG monitoring. We observed focal electroclinical features overlapping kinetics and EEG-pattern of generalized clonic(myoclonic)-tonic-clonic seizure. We would like to discuss secondary focalization — clinical and EEG phenomenon that appears in patients with IGEs in the form of secondary focal features in the structure of generalized epileptic seizure.

Key words: idiopathic generalized epilepsy, focal features, video-EEG monitoring, secondary focalization.