

Фокальные черты идиопатических генерализованных эпилепсий и «феномен вторичной фокализации»

А.А. Холин¹, К.В. Воронкова², А.С. Петрухин, А.И. Федин³

1 -Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

2 -Кафедра неврологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

3 -Кафедра неврологии и эпилептологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

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 клинико-электро-нейровизуализационном обследовании. Наиболее часто подобные особенности наблюдаются у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией. В отдельных случаях диагностика идиопатических генерализованных эпилепсий с фокальными чертами представляет трудности даже для опытного врача-эпилептолога. Ошибочный выбор антиэпилептических препаратов (например, назначение карбамазепина) в этих случаях может приводить к значительному учащению приступов вплоть до развития эпилептического статуса.

Для обсуждения дефиниций данного явления предложен термин «феномен вторичной фокализации» (Холин А.А. и соавт., 2009) — клинико-электроэнцефалографический феномен, возникающий при идиопатических генерализованных формах эпилепсии и заключающийся в появлении вторичных фокальных черт (клинических и электроэнцефалографических) в структуре генерализованного эпилептического приступа. Критерием исключения феномена вторичной фокализации служит доказательство факта вторичной генерализации приступа с наличием регионального коркового иктогенного источника и установление диагноза фокальной формы эпилепсии.

Следует подчеркнуть, что феномен вторичной фокализации наблюдается исключительно в случаях ИГЭ. Данный феномен требует дифференциальной диагностики с феноменом вторичной билатеральной синхронизации при фокальных формах эпилепсии и демонстрирует обратный процесс — первично-генерализованная активность приобретает фокальные черты. При феномене ВБС (эффекте Тюкеля—Джаспера), напротив, фокальная эпилептиформная активность приобретает генерализованные черты за счет вовлечения контралатеральных областей с последующим диффузным распространением (Tukel K., Jasper H., 1952).

Пациенты и методы

В течение 5 лет нами было обследовано 180 пациентов (100 — женского пола, 80 — мужского пола) с целью изучения клинических случаев ИГЭ с наличием фокальных черт в структуре эпилептических приступов, идентифицированных посредством метода видео-ЭЭГ-мониторинга.

В исследование были включены пациенты, у которых не вызывал сомнения идиопатический характер эпилепсии. Обязательным критерием включения в исследование был факт визуализации эпилептических приступов в ходе видео-ЭЭГ-мониторинга.

Критериями исключения были идиопатические эпилепсии, сочетающие генерализованные и фокальные типы приступов (такие как, например, сочетание детской абсансной эпилепсии с роландической формой эпилепсии). Также во избежание двоякой спорной

трактовки из исследования были исключены случаи двойной патологии («dual pathology») — сочетание идиопатического и симптоматического компонентов в генезе заболевания. Не включались также пациенты с устойчивыми региональными эпилептиформными изменениями в фоновой записи, фокальными и «псевдогенерализованными» приступами, когнитивными нарушениями, стойкими четкими очаговыми изменениями в неврологическом статусе (за исключением так называемой неспецифической микросимптоматики), с очаговыми структурными дефектами головного мозга при нейровизуализации.

Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился посредством системы портативного видео-ЭЭГ-мониторинга на базе энцефалографа-регистратора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» АБП (Медиком МТД, Таганрог) и в медицинском центре «Невро-Мед» на системах видео-ЭЭГ-мониторинга «Энцефалан-121-03» (Медиком МТД, Таганрог) и системах Grass-Telefactor Aura и Beehive (Грасс-Телефактор, США).

Результаты

В таб.1 представлены различные формы ИГЭ, выявленные у 180 пациентов с зафиксированными эпилептическими приступами при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга.

Таблица 1. Частота встречаемости различных форм ИГЭ у наших пациентов (n=180)

Формы эпилепсии	n	М	Ж
Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества	3 (1,7%)	1	2
Миоклонически-астатическая эпилепсия (синдром Доозе)	9 (5%)	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 (ДАЭ)	29 (16,1%)	15	14
Юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ)	21 (11,7%)	8	13
Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)	92 (51%)	40	52
Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ГСП)	3 (1,7%)	-	3
ИГЭ с изолированными фантомными абсансами	5 (2,8%)	2	3
ВСЕГО	180 (100%)	80	100

Небольшое число случаев эпилепсии с изолированными ГСП в нашем исследовании обусловлено низкой вероятностью фиксации генерализованного клонико-тонико-клонического приступа (ГКТКП) при видео-ЭЭГ-мониторировании. Все 3 случая фиксации ГКТКП с данной формой эпилепсии были отмечены исключительно у девушек; в одном из случаев — с провокацией на ритмическую фотостимуляцию (РФС); а у двух других пациенток с катамениальным течением эпилепсии факт фиксации приступов был обусловлен привязкой сроков исследования (видео-ЭЭГ-мониторинга) к менструальной

фазе цикла. В структуре приступов в двух случаях не отмечалось фокальных черт; версивный компонент присутствовал в одном случае.

Случай фиксации генерализованного тонико-клонического приступа при ЮАЭ был единичным и не носил фокальных черт. У всех пациентов (n=21) отмечались типичные абсансы без клинических фокальных черт, хотя почти у половины (n=9) пациентов инициальный компонент иктальных разрядов носил латерализованный характер с преобладанием в лобных отделах. При этом в группе ИГЭ с фантомными абсансами (n=5) у всех пациентов 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 был выявлен версивный компонент, ротаторный нистагм (n=1), фаринго-оральные автоматизмы (n=6), жестовые автоматизмы (n=2), каломазанье (n=2) и уринация (n=2) во время приступов.

Высокий процент представленности ЮМЭ в данной популяции обусловлен двумя причинами. Во-первых, при ЮМЭ наряду с абсансными формами отмечается наиболее высокая вероятность фиксации приступов при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга, в сочетании с высокой вероятностью провокации миоклонических приступов при РФС и на фоне раннего пробуждения. Также ЮМЭ характеризуется частыми «срывами» ремиссии, которые иногда остаются нераспознанными без применения видео-ЭЭГ-мониторинга (феномен «псевдоремиссии») (Миронов М.Б. и соавт., 2005). С другой стороны, 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 27 больных).

У всех пациентов с ЮМЭ (n=92) при видео-ЭЭГ-мониторинге были зарегистрированы миоклонические приступы (при этом у 29 пациентов отмечалась четкая латерализация в структуре миоклонических приступов, а в двух случаях — миоклонические приступы носили унилатеральный характер). При этом в 31 случае был верифицирован феномен «псевдоремиссии» — пациенты и их родственники не замечали эпилептические приступы, и создавалось ложное впечатление об эффективности принимаемых АЭП. Фиксация ГСП отмечена в 8 случаях ЮМЭ, при этом данные типы приступов следует расценивать как миоклонико-тонико-клонические (первичная миоклоническая фаза). В 5 из 8 случаев (62,5%) были отмечены фокальные черты в структуре приступов в виде версивного компонента (4 случая); при этом в 1 из этих 4 случаев, наряду с версивным компонентом, отмечались явления «staring» («тарашенье»), автоматизмы и дистоническая установка кистей. Отмечался также 1 случай латерализации клонического компонента приступа — «псевдогемиконвульсивный» приступ.

Таблица 2. Фокальные черты ИГЭ

Формы эпилепсии	Число больных (%)	Фокальные черты на ЭЭГ	Фокальные черты приступов
ДАЭ	29 (16,1%)	5 (17,2%)*°	5(17,2%)°
ЮАЭ	21 (11,7%)	9 (43%)*•	—
ЮМЭ (миоклонус)	92 (51%)	29 (31,5%)*†	29 (31,5%)†

ЮМЭ (генерализованные приступы)	8	5 (62,5%) ^{°†}	5(62,5%) ^{°†}
Эпилепсия с ИГСП	3 (1,7%)	1 (33,3%)	1(33,3%)
ИГЭ с ИФА	5 (2,8%)	5 (100%)	—

* $p < 0,05$ 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)

Обсуждение

Как показало проведенное исследование, ИГЭ нередко имеют фокальные черты в кинематике приступов и на ЭЭГ, при этом их фокальный характер исключался при комплексном клинико-ЭЭГ-нейровизуализационном подходе в диагностике.

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

Клинический феномен вторичной фокализации в структуре генерализованного судорожного приступа в наших наблюдениях проявлялся 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 с автоматизмами на ипсилатеральной стороне);
- 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. Возможна диссоциация в виде унилатерализации клинических фокальных черт и региональной акцентуации в структуре генерализованного иктального паттерна, что, собственно, возможно и в случаях паттернов фокальных эпилептических приступов.

Возможно выявление изолированного клинического феномена вторичной фокализации без появления регионального акцента на ЭЭГ. Отмечался также изолированный электрофизиологический паттерн вторичной фокализации в виде регионального акцента иктального паттерна на фоне типичной симметричной картины генерализованного судорожного приступа.

Простые абсансы (изолированное «замирание»), по определению, не могут клинически продемонстрировать феномен вторичной фокализации. 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. Этот факт требует исключения «симптоматической маски» ЮМЭ и феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Таким пациентам необходимо проведение высокоразрешающей нейровизуализации и корреляции полученных результатов с данными продолженного видео-ЭЭГ-мониторирования. При миоклонических приступах и миоклонических абсансах отмечались случаи возникновения неприятных ощущений, пробежки тока в теле, зрительные ауры, чувство страха и эпигастральная аура (1 пациентка).

На ЭЭГ в случаях абсансных и миоклонических приступов феномен вторичной фокализации появляется в виде неустойчивого инициального регионального акцента в структуре иктального паттерна, появления регионального акцента в структуре последующих иктальных разрядов, постиктальных региональных разрядов в сочетании с региональным замедлением (чаще в лобных отделах полушарий). Особенно следует подчеркнуть, что наличие стойкого эпилептического фокуса в фоне и регионального инициального акцента абсансных и миоклонических приступов свидетельствует о феномене вторичной билатеральной синхронизации, а сами приступы следует расценивать как «псевдогенерализованные». Феномен вторичной фокализации при ИГЭ представляет собой иной и, по сути, противоположный процесс.

Заключение

Механизм феномена вторичной фокализации точно неизвестен и требует продолжения фундаментальных исследований в этой области. Вероятно, в его генезе играет роль различие в распространении и персистенции иктальной активности в различных гемисферах и корковых регионах в процессе развития генерализованного приступа за счет индивидуальных особенностей нейрональных сетей, микрорезидуального органического фона, возможного присутствия микродисгинезий, особенностей проводящих систем, кровоснабжения и биохимических нейрональных 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 демонстрирует 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 В.А. Карловым, обсуждавшим вторично-генерализованный характер абсансных приступов, считавшихся ранее типичным примером первично-генерализованных типов приступов (Карлов В.А. и соавт., 1987, 2005). Известны работы, доказывающие лобную «заинтересованность» и наличие микродисгинезий лобной коры у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией (Коерр и соавт., 2005).

Необходимо отметить, что с позиций современной эпилептологии в вопросе размывания границ между очаговыми и генерализованными формами эпилепсии такое разделение тем

не менее является актуальным, видимо, в плане прогнозирования и терапии. Препараты группы карбамазепина и окскарбазепина, которые широко применяются в лечении фокальных эпилепсий у пациентов с ИГЭ, запрещены в виду наиболее высокого потенциала аггравации заболевания.

В завершение приводим «Рекомендации по применению новых и старых АЭП в лечении ИГЭ» (табл. 3).

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

	АЭП первого выбора (в порядке убывания значимости)	АЭП второго выбора (в порядке убывания значимости)
Эпилептические приступы/синдромы	АЭП первого выбора (в порядке убывания значимости)	АЭП второго выбора (в порядке убывания значимости)
Детская абсансная эпилепсия	Этосуксимид, вальпроат <i>Ламотриджин</i>	Клоназепам
Юношеская абсансная эпилепсия	Вальпроат, этосуксимид <i>Ламотриджин</i>	Клоназепам <i>Зонисамид,</i> <i>топирамат,</i> <i>леветирацетам</i>
Юношеская миоклоническая эпилепсия	Вальпроат, фенobarбитал <i>Леветирацетам,</i> <i>топирамат</i>	Клоназепам, этосуксимид <i>Зонисамид,</i> <i>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,</i> <i>леветирацетам,</i> <i>руфинамид,</i> <i>топирамат, зонисамид</i>	Клобазам, клоназепам, этосуксимид, фенитоин <i>Фелбамат</i>

*Взято из: Panayotopoulos С.Р. A Clinical guide of Epileptic Syndromes and their treatment. Principles of therapy in the epilepsies, 2007.

**При перечислении АЭП в верхней строчке указаны АЭП «старых групп», ниже курсивом выделены «новые АЭП».

Литература:

1. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Абсансная эпилепсия у детей и взрослых. — М.:Издательский дом «Пресссервис», 2005. — 63 с.
2. Карлов В.А., Овнатанов Б.С. Медиобазальные эпилептические очаги и абсансная активность на ЭЭГ // Журн. невропат. психиатр. — 1987. — Т. 87. — №6. — С. 805–812.
3. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Контроль эффективности лечения пациентов с юношескими формами идиопатической генерализованной

- эпилепсии и состояние «псевдоремиссии» // Журн неврол психиат. — 2005. — V. 105 (8). — P. 24–28.
4. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д., Алиханов А.А., Петрухин А.С. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ // Рус. жур. дет. невро. — 2006. — Т.1. — №1. — С.6–17.
 5. *Aguglia U. et al.* Idiopathic Generalized Epilepsies with versive or circling seizures // *Acta Neurol Scand.* — 1999. — V. 99. — P. 219–24.
 6. *Aliberti V. et al.* Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsia.* — 1994. — V. 35. — P. 297–301.
 7. *Caraballo R.H., Sologuestua A., Granana N., Adi J.N., Cersosimo R.O., Mazza E., Foster O., Fejerman N.* Idiopathic occipital and absence epilepsies appearing in the same children // *Pediatr Neurol.* — 2004. — V. 30(1). — P. 24–28.
 8. *Caraballo R.H., Fontana E., Darra F., Bongiorno L., Fiorini E., Cersosimo R., Fejerman N., Bernardinab B.D.* Childhood absence epilepsy and electroencephalographic focal abnormalities with or without clinical manifestations // *Seizure.* — 2008. — V. 17 (7). — P. 617–624.
 9. *Casaubon L. et al.* Video-EEG evidence of lateralized clinical features in primary generalized epilepsy with tonic-clonic seizures // *Epileptic Disord.* . — V. 5(3). — P. 149–56.
 10. *Dimova P.S., Daskalov D.S.* Coincidence of rolandic and absence features: rare, but not impossible // *J. Child Neurol.* — 2002. — V. 17(11). — P. 838–846.
 11. *Engel J.* A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of ILAE Task Force on Classification and Terminology // *Epilepsia.* — 2001. — V. 42. — P. 796–803.
 12. *Ferrie C.D.* Idiopathic Generalized Epilepsies Imitating Focal Epilepsies // *Epilepsia.* — 2005. — V. 46 (Suppl. 9). — P. 91–95.
 13. *Gambardella A., Aguglia U., Guerrini R., Morelli F., Zappia M., Quattrone A.* Sequential occurrence of benign partial epilepsy and childhood absence epilepsy in three patients // *Brain Dev.* — 1996. — V. 18(3). — P. 212–215.
 14. *Gastaut H. et al.* Benign versive epilepsy with bilateral 3-cps spike-and-wave discharges in late childhood // *Ann Neurol.* — 1986. — V. 19. — P. 301–303.
 15. *Gelisse P., Genton P., Bureau M. et al.* Are there generalized spike waves and typical absences in benign rolandic epilepsy? // *Brain Dev.* — 1999. — V. 21. — P. 390–396.
 16. *Holmes M.D. et al.* Are «generalized» seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence // *Holmes M.D.Epilepsia.* — 2005. — V. 46(8). — P. 1337–1339.
 17. *Jeavons P.M.* Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence // *Dev Med Child Neurol* — 1977. — V. 19(1). — P. 3–8.
 18. *Koepp M.J.* myoclonic epilepsy — a generalized epilepsy syndrome? // *Koepp M.J.Acta Neurol Scand Suppl.* . — V. 181. — P. 57–62.
 19. *Loiseau P., Duche B., Loiseau J.* Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two different samples of patients // *Epilepsia.* — 1991. — V. 32. — P. 303–309.
 20. *Lombroso C.T.* Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades // *Epilepsia.* — 2005. — V. 38. — P. 797–812.
 21. [Luders H.O](#) *al.* Are the dichotomies generalized versus focal epilepsies and idiopathic versus symptomatic epilepsies still valid in modern epileptology? // *Luders H.O.Epilepsia.* . — V. 50(6). — P. 1336–43.
 22. *Montalenti E. et al.* Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients // *J. Neurol Sci.* — 2001. — V. 184. — P. 65–70.

23. *Nicolson A. et al.* The coexistence of idiopathic generalized epilepsy and partial epilepsy // *Epilepsia*. — 2004. — V. 45. — P. 682–685.
24. *Nordli D.R.* Idiopathic Generalized Epilepsies Recognized by the ILAE // *Epilepsia*. — 2005. — V. 46 (Suppl. 9). — P. 48–56.
25. *Panayiotopoulos C.P. et al.* Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment // *Epilepsia*. — 1991. — V. 32. — P. 672–676.
26. *Panayiotopoulos C.P. et al.* Typical absence seizures in adults: clinical features, EEG findings and diagnostic/ syndromic considerations // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 1991. — V. 55. — P. 1002–1008.
27. *Panayiotopoulos C.P.* Idiopathic Generalized Epilepsies Not Recognized by the ILAE // *Epilepsia*. — 2005. — V. 46 (Suppl. 9). — P. 57–66.
28. *Panayiotopoulos C.P.* The epilepsies: seizures, syndromes and management. — London: Bladon Medical Publishing, 2005. — 540 p.
29. *Panayiotopoulos C.P.* A Clinical guide o Epileptic Syndromes and their treatment. Principles of therapy in the epilepsies. — Bladon Medical Publishing, 2nd ed., 2007. — 578 p.
30. *Ramelli G.P., Donati F., Moser H., Vassella F.* Concomitance of childhood absence and Rolandic epilepsy // *Clin. Electroencephalogr.* — 1998. — V. 29(4). — P. 177–180.
31. *Stefan H* clinical-neurophysiological findings in absence epilepsies // *Stefan H Nervenarzt*. . — V. 80(4). — P. 378–85.
32. *Tukel K., Jasper H.* The electroencephalogram in parasagittal lesions // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1952. — V. 4. — P. 481–494.
33. *Usui N. et al.* Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy // *Epilepsia*. — 2006. — V. 47(3). — P. 664; author reply 664.
34. *Wolf P.* Historical Aspects of Idiopathic generalized epilepsies // *Epilepsia*. — 2005. — V. 46 (Suppl. 9). — P. 91–95.
35. *Zajac A al.* Brain MRI data in children with so called primary generalized seizures // *Zajac APrzegł Lek.* . — V. 64(11). — P. 942–5.