

«Атлас электроклинической диагностики и терапии эпилепсии». Эпилепсия с миоклонией век (синдром Живонса)

13 января 2025 г. безвременно ушел из жизни **Константин Юрьевич Мухин** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Объединения медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки, международно признанный эксперт в диагностике и лечении эпилепсии, высококвалифицированный врач-невролог, имеющий более чем 38-летний опыт работы с больными эпилепсией, блестящий ученый, работы которого получили всемирное признание и широко известны как в нашей стране, так и за рубежом.

Профессор Мухин оставил богатое научное наследие, включающее более 400 научных работ, 20 монографий, многочисленные лекции и семинары. Последний труд блестящего ученого – «Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии» в 2 томах – является вершиной его научного творчества и обобщает результаты всей научной и практической работы авторов. Фундаментальный труд вышел в свет в 2023–2024 гг.: в декабре 2023 г. был опубликован 1-й том¹ и осенью 2024 г. – 2-й том². Авторы Атласа: Константин Юрьевич Мухин (д.м.н., профессор, врач-невролог, эпилептолог; руководитель Института детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки), Лариса Юрьевна Глухова (к.м.н., доцент, врач-невролог, эпилептолог, врач функциональной диагностики), Алексей Александрович Холин (д.м.н., профессор, врач-невролог, врач функциональной диагностики).

С 1-го номера 2025 г. мы открыли в «Русском журнале детской неврологии» рубрику «Наследие профессора К.Ю. Мухина», в которой будем знакомить читателей с научными трудами Константина Юрьевича и публиковать в каждом номере часть одной главы из Атласа электроклинической диагностики и терапии эпилепсии.

Выбор фрагментов Атласа для публикации будет определяться читателями. Напишите нам, какие темы Вас интересуют в первую очередь. Адрес редакции: rjcn@epileptologis.ru

В этом номере «Русского журнала детской неврологии» по просьбам читателей мы публикуем фрагменты из главы 33 тома 2, посвященной эпилепсии с миоклонией век (синдрому Живонса)³.

Выделяют эпилептический миоклонус век как тип приступов и эпилепсию с миоклонией век (с абсансами или без них), или синдром Живонса. В данном случае тип приступов практически совпадает с названием эпилептического синдрома.

Питер Живонс первым представил подробное описание синдрома и его дефиницию: «Миоклония век с абсансами демонстрирует выраженное подергивание век, возникающее сразу после закрывания глаз,

и это сопровождается короткой билатеральной пик-волновой активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Разряды не возникают в темноте. Эти пациенты отчетливо фотосенситивны» (Р.М. Jeavons, 1977). С.Р. Panayiotopoulos (2007) определяет эпилепсию с миоклонией век (ЭМВ) как «синдром идиопатической генерализованной эпилепсии, проявляющийся эпилептическим миоклонусом век, нередко в сочетании с частыми абсансами пикнолептического типа.

¹Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.

²Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. 884 с.

³Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонией век (синдром Живонса). Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. С. 355–390.

Начало заболевания обычно в детском возрасте (от 2 до 14 лет), но приступы могут персистировать и у взрослых. Приступы короткие (3–6 с) и возникают главным образом сразу после закрывания глаз».

Эпилепсия с миоклонией век (синдром Живонса) — вариант идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии (ИГЭ), характеризующийся необычными клиническими и электроэнцефалографическими проявлениями, возникающими сразу после закрывания глаз и составляющими патогномичную картину синдрома. Закрывание глаз в условиях достаточной освещенности вызывает «трепетание» век и генерализованную эпилептическую активность, эти симптомы нередко провоцируются ритмичной фотостимуляцией (РФС). Кроме миоклонии век (МВ) при данном синдроме могут встречаться абсансы и миоклонические приступы, вовлекающие другие части тела. Эпилептический миоклонус век, возникающий сразу после закрывания глаз, составляет клиническое ядро синдрома (А. Covanis, 2010). С.Р. Panayiotopoulos (2007) и А. Covanis (2010) справедливо возражают против термина «миоклония век с абсансами», так как эпилептический миоклонус век является облигатным типом приступов, в то время как абсансы встречаются далеко не у всех пациентов во время ЭМВ. В связи с этим авторы предлагают термин «миоклония век и абсансы». С нашей точки зрения, во избежание терминологической путаницы типы приступов лучше традиционно называть эпилептическим миоклонусом век и абсансами, а форму эпилепсии — эпилепсией с миоклонией век (синдромом Живонса). Название заболевания как «синдром Живонса» предложили С.Р. Panayiotopoulos и соавт. в 1996 г.

В классификации эпилептических приступов 2017 г. эпилептический миоклонус век (миоклония век) относится к приступам с генерализованным началом, без моторного компонента, абсансам (R.S. Fisher и соавт., 2017). Все 3 классификационные позиции вызывают очень большие сомнения. Во-первых, ЭМВ, с нашей точки зрения, правильнее называть псевдогенерализованным типом приступов, так он может иметь отчетливое фокальное начало. Во-вторых, миоклонус век — это моторный феномен! В-третьих, относить ЭМВ к абсансным приступам абсурдно, так как в большинстве случаев он не сопровождается нарушением сознания и продолжается обычно около 1 с. С нашей точки зрения, эпилептический миоклонус век следует относить к моторным миоклоническим приступам, которые могут иметь как генерализованное, так и фокальное начало. Во всех представленных ранее проектах классификации эпилептических синдромов синдром Живонса отсутствовал (G.L. Gigli и соавт., 1991; А.Т. Berg, 2009; J. Engel, 2013; I. Scheffer и соавт., 2017). В новой международной классификации эпилептических синдромов 2022 г. принято название «эпилепсия с мио-

клонией век», и данный синдром отнесен в рубрику генетических генерализованных эпилепсий с дебютом в детском возрасте (N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022). К сожалению, Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy, ILAE) упразднила фамилию первооткрывателя, и в настоящее время термин «синдром Живонса» не рекомендован к применению. ILAE определяет ЭМВ как синдром, характеризующийся триадой признаков: частые приступы МВ с абсансами или без них, индуцированные закрыванием глаз и фотостимуляцией. МВ наиболее выражена сразу после пробуждения пациентов (N. Specchio и соавт., 2022).

Этиология. ЭМВ, согласно классическому описанию автора, относится к генетическим синдромам генерализованной эпилепсии (P.M. Jeavons, 1977; С.Р. Panayiotopoulos, 2012; N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022). Этиология ЭМВ всегда генетическая, в отличие от приступов МВ, которые могут иметь и структурный характер (С.Р. Panayiotopoulos, 2007). Новейшее исследование S. Mayo и соавт. (2021) определило 4 основных гена, детерминирующих фенотип ЭМВ: *SYNGAP1*, *KIA02022/NEXMIF*, *RORB* и *CHD2*. Еще ряд генов являются кандидатами: *SLC2A1*, *NAA10* и *KCNB1*, *ATP1A3* (М. Parfyonov и соавт., 2023). Подчеркивается нередкое возникновение ЭМВ при мутациях в генах *SLC2A1* (дефицит транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1) — болезнь де Виво) (G. Altiokka-Uzun и соавт., 2018; D. Caputo и соавт., 2018; Z. Landoulsi и соавт., 2018; P. Madaan и соавт., 2019). В нашей практике ЭМВ встречалась при мутациях *SYNGAP1*, *SLC2A1* и *CHD2* (С. Mignot и соавт., 2016).

В исследовании L.G. Sadleir и соавт. (2012) у 83 % пробандов, больных ЭМВ, регистрировались случаи эпилепсии у родственников. Главным образом это были различные синдромы ИГЭ, а также фебрильные приступы и генетическая эпилепсия с фебрильными приступами плюс. С наибольшей частотой среди родственников встречались случаи детской абсансной эпилепсии, что может указывать на генетическое родство 2 синдромов. Конкордантность близнецовых пар по ЭМВ составляла 78 % с предполагаемым аутосомно-доминантным типом наследования (А. Parker и соавт., 1996; А. Covanis, 2010). R.H. Caraballo и соавт. (2009) констатировали семейные случаи эпилепсии и фебрильных приступов у 49 % больных ЭМВ, а А. Reyhani и S. Özkara (2020) — у 47 %. Мы наблюдали семью, в которой 2 сибса имели синдром Живонса, а их мать — ИГЭ с генерализованными судорожными приступами (ГСП). При молекулярно-генетическом анализе у сибсов выявлена мутация в гене *SLC2A1* — болезнь де Виво.

Диагноз. Установить диагноз ЭМВ не так просто, как кажется. Приступы МВ нередко просматриваются родителями и диагностируются лишь при

присоединении других типов приступов или во время «случайного» проведения электроэнцефалографического исследования. ЭМВ — генетическая генерализованная эпилепсия, а МВ — тип приступов (А. Covanis, 2010). При этом наличие у пациента приступов в виде МВ не подразумевает автоматически диагноз ЭМВ (синдрома Дживонса). Согласно критериям D. Kasteleijn-Nolst Trenite и соавт. (2019), ЭМВ характеризуется триадой признаков:

- 1) частые приступы МВ с абсансами или без них, синхронно проявляющиеся на ЭЭГ короткими генерализованными эпилептиформными разрядами, возникающими при закрывании глаз;
- 2) генерализованный фотопароксизмальный ответ на ЭЭГ, часто в комбинации со зрительно индуцируемыми приступами в анамнезе;
- 3) дебют в детском возрасте с пиком в 6–8 лет.

Обязательное условие: приступы и электроэнцефалографические аномалии возникают сразу после закрывания глаз в условиях достаточной освещенности и длятся короткое время (феномен “eye closure sensitivity”) (А. Covanis, 2010).

Как пишет С.Р. Panayiotopoulos (2007), наличие приступов МВ предполагает синдром Дживонса, но эти понятия не тождественны. Основная сложность установления диагноза заключается в том, что приступы эпилептического миоклонуса век не патогномичны для ЭМВ (синдрома Дживонса) и могут встречаться при разных формах эпилепсии, как генетических

генерализованных, так и структурных фокальных. Проведение генетических исследований последнего поколения (next generation sequencing, NGS) является обязательным при диагностике ЭМВ. Целый ряд генетических мутаций могут приводить к развитию клинко-электроэнцефалографического симптомокомплекса ЭМВ. К ним, прежде всего, относятся болезнь де Виво (дефицит транспортера глюкозы 1-го типа), мутации *CHD2*, *KCNB1*, *SYNGAP1*, а также некоторые микроделеции (S. Mayo и соавт., 2021). При классическом идиопатическом варианте ЭМВ у пациентов не наблюдается интеллектуальной недостаточности и могут быть лишь некоторые проблемы с эмоциональной сферой и концентрацией внимания. Нарушение интеллекта, особенно в сочетании с ранним дебютом ЭМВ, всегда подозрительно в отношении генетической этиологии синдрома (N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022).

Приводим диагностические критерии ЭМВ по новой международной классификации эпилептических синдромов 2022 г. (N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022).

Лечение. По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2012), синдром Дживонса является самой резистентной к терапии формой ИГЭ (по новой классификации ILAE 2022 г., генетической генерализованной эпилепсии). Приступы МВ при ЭМВ, как правило, абсолютно резистентны к терапии (D. Kasteleijn-Nolst Trenite и соавт., 2019). Тогда возникает логичный вопрос:

Диагностические критерии ЭМВ по новой классификации эпилептических синдромов ILAE от 2022 г. (N. Specchio и соавт., 2022)

Обязательные критерии

Приступы: МВ.

ЭЭГ: закрывание глаз и РФС вызывают генерализованные разряды быстрых (3–6 Гц) полиспайков или полипиково-волновой активности.

Настораживающие признаки

Приступы: невозможность вызвать приступы МВ в клинике путем медленного закрывания глаз в условиях яркого освещения у нелеченых пациентов. Миоклонические приступы в конечностях (настораживает в отношении наличия юношеской миоклонической эпилепсии).

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы.

Нейровизуализация: потенциально возможные для развития эпилепсии структурные изменения в мозге, за исключением случайных находок.

Критерии исключения

Приступы: миоклонические абсансы; фокальные приступы.

ЭЭГ: региональное замедление. Устойчивый унилатеральный фокус эпилептиформной активности. Генерализованная медленная активность “острая–медленная волна” частотой менее 2,5 Гц (за исключением окончания разряда более высокой частоты). Диффузное замедление основной активности, не относящееся к постиктальному периоду. Отсутствие электроэнцефалографического коррелята с типичными клиническими событиями (МВ).

Возраст дебюта: менее 2 и более 14 лет.

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания.

Течение заболевания: прогрессирующее снижение когнитивных функций вне зависимости от течения эпилепсии.

а зачем лечить этих пациентов, если МВ резистентна к терапии, с одной стороны, и минимально влияет на качество жизни больных — с другой? С нашей точки зрения, абсолютными показаниями к терапии ЭМВ являются:

1. Наличие ГСП в анамнезе.
2. Верификация абсансных приступов по данным видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ), т.е. доказательство кратковременного нарушения сознания во время приступа.
3. Наличие любых других видов приступов у больных ЭМВ, кроме МВ и нечастых миоклонических.
4. Отчетливые когнитивные нарушения у пациентов, вероятно связанные с высоким индексом эпилептиформной активности на ЭЭГ.

В случае, если МВ является единственным типом приступов или сочетается с нечастыми миоклоническими приступами, применение антиэпилептических препаратов нецелесообразно. В этом случае пациентам рекомендуется избегать яркого солнца, носить широкополые шляпы, солнцезащитные очки со специальными поляризующими стеклами, лучше голубого цвета. Необходимы также стабилизация внутрисемейных и межличностных отношений (особенно в школе), индивидуальная работа психолога или психотерапевта (С.Р. Panayiotopoulos, 2007; N. Specchio и соавт., 2022).

При сочетании МВ с другими типами приступов антиэпилептическая терапия необходима. Особенно это касается случаев МВ с ГСП, а также с абсансами, которые в большинстве своем являются фантомными, т.е. не осознаются самими пациентами и не распознаются окружающими. Между тем это весьма травмоопасный тип приступов, особенно в случае вождения автотранспорта; причем сами пациенты факт кратковременного нарушения сознания не ощущают (С.Р. Panayiotopoulos, 2007). Наиболее эффективны в лечении ЭМВ препараты вальпроевой кислоты в средней дозе 15–30 мг/кг/сут (R. Güreğ и соавт., 2019). А. Covanis (2010) констатировал «высокую эффективность» вальпроатов примерно у 50–75 % больных ЭМВ. При отсутствии ГСП у детей возможно применение этосуксимида в монотерапии (около 30 мг/кг/сут); у взрослых пациентов он применяется только в комбинации (К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, 2020). В отдельных случаях, с вариабельной эффективностью, применяются клобазам, леветирацетам и ламотриджин, как в монотерапии, так и в комбинации (А.С. Котов, 2012; С.Р. Panayiotopoulos, 2012; А. Reyhani, S. Özkar, 2020). Однако ламотриджин у некоторых пациентов может агgravировать миоклонические приступы или даже привести к их возникновению *de novo* (А. Crespel и соавт., 2005). W. Paibool и соавт. (2023) отметили положительный эффект модифицированной диеты Аткинса при ЭМВ. В последнем международном исследовании, посвященном лечению

ЭМВ, было отмечено, что вальпроат — препарат первого выбора (кроме женщин детородного возраста), ламотриджин и леветирацетам — альтернативные антиэпилептические препараты, клобазам и этосуксимид — препараты резерва (К.М. Smith и соавт., 2023).

Изменения ЭЭГ при ЭМВ. Патологические изменения ЭЭГ встречаются у 100 % больных ЭМВ по определению. Основным электроэнцефалографическим паттерном являются короткие диффузные разряды полипик-волновой активности синхронно с приступами МВ, которые возникают сразу после закрывания глаз (M. Koutroumanidis 2018; P. Gelisse и соавт., 2019; N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022).

Основная активность. Основная активность фона всегда сохранна. Сразу при закрывании глаз альфа-ритм может прерываться коротким диффузным эпилептиформным разрядом, возникающим синхронно с МВ, а затем он восстанавливается и продолжает регистрироваться все время, пока глаза остаются закрытыми. Описано появление высокосинхронизированного высокоамплитудного «спайкоподобного» альфа-ритма при закрывании глаз у больных ЭМВ (S. Viravan и соавт., 2011; G. Cantalupo и соавт., 2017) (рис. 1). С.Р. Panayiotopoulos

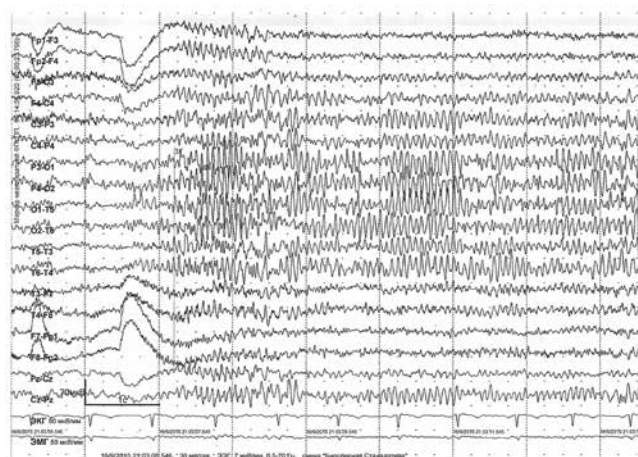


Рис. 1. Пациентка С., 25 лет. Диагноз: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия с фотосенсиitivностью. Характер приступов: редкие генерализованные тонико-клонические приступы без ауры при просмотре телепередач (с феноменом «насищенного притяжения» к телеэкрану), с дебютом в 9 лет; миоклония век с дебютом в 11 лет. В настоящее время эпилептические приступы отсутствуют. Лечение: без терапии. Ранее получала ламотриджин 150 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование: основная активность фона сохранна. Сразу после закрывания глаз (окулографический артефакт) появляется интериктальная диффузная эпилептиформная активность в виде ритмичных пробегающих острых волн, чередующихся с полиспайками с отчетливым преобладанием в затылочных отведениях, продолжительность около 2 с. После окончания разряда отмечается появление альфа-ритма частотой около 11 Гц, который имеет заостренный характер

и соват. (1996) сообщают о возможном нарушении генерации альфа-ритма у больных ЭМВ, что, вероятно, связано с гиперчувствительностью окципитальной коры к световым стимулам.

Эпилептиформная активность. В межприступном периоде у больных ЭМВ на ЭЭГ регистрируются следующие изменения:

1. Диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов пик— и полипик—волна, возникающая сразу после закрывания глаз и продолжающаяся короткое время: “eye closure sensitivity” (наиболее типично) (рис. 2).
2. Диффузные пик- и полипик-волновые разряды, возникающие в фоне и во сне, не связанные с движением глаз (рис. 3).
3. Региональная эпилептиформная активность, чаще в затылочных и реже — в лобных отведениях (рис. 4).
4. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД).

Диффузная эпилептиформная активность, особенно возникающая при закрытии глаз, нередко имеет отчетливое региональное начало и амплитудное преобладание в затылочных отведениях, реже — в лобных (P. Gelisse и соавт., 2019) (см. рис. 4). Продолжительность интериктальной диффузной пик-, полипиково-волновой активности обычно составляет 0,5–2,5 с и крайне редко превышает 3 с. Частота комплексов в разряде варьирует от 3 до 6 в секунду (N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022). Интериктальная диффузная активность большей продолжительности не характерна для синдрома Дживонса и обычно свидетельствует в пользу других синдромов ИГЭ (M.T. Medina и соавт., 2019).

Интересно, что частота встречаемости эпилептиформной активности ДЭПД достаточно высока среди больных ЭМВ – 26,5 % всех случаев (М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, 2014). Наиболее часто ДЭПД констатируются в рамках идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами, а также при детской абсансной эпилепсии, что отражает задержку созревания мозга у этих пациентов (К.Ю. Мухин, 2009). По нашим наблюдениям, наличие ДЭПД на ЭЭГ у больных ЭМВ характеризуется более оптимистичным прогнозом в отношении купирования приступов МВ в подростковом возрасте.

В NREM-сне у больных ЭМВ нарастает индекс региональной эпилептиформной активности, включая ДЭПД. В отношении индекса диффузной активности данные противоречивы. М. Koutroumanidis (2018) указывает на нарастание диффузной эпилептиформной активности в медленном сне. Наши данные, наоборот,

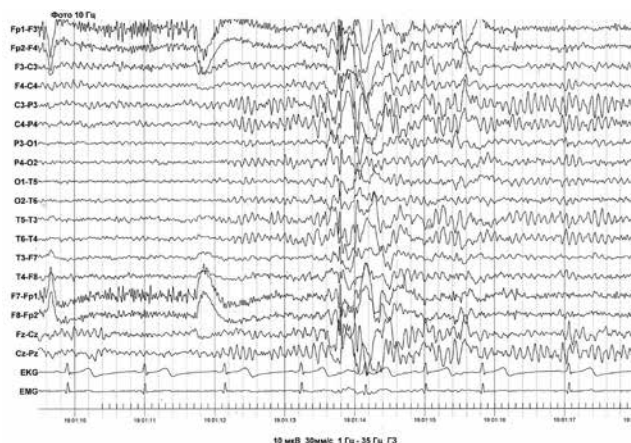


Рис. 2. Пациентка М., 15 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклония век; миоклонические (подергивания головой во время миоклонии век); короткие абсансы; с дебютом в 6 лет. Лечение: левитирацетам 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, ритмическая фотостимуляция (РФС): во время проведения РФС с частотой 10 Гц и через 2 с после закрывания глаз появляется короткий диффузный разряд полипик-волновой активности продолжительностью около 1 с (интериктально). Отмечается некоторое преобладание эпилептиформной активности в разряде в передне-лобных отведениях

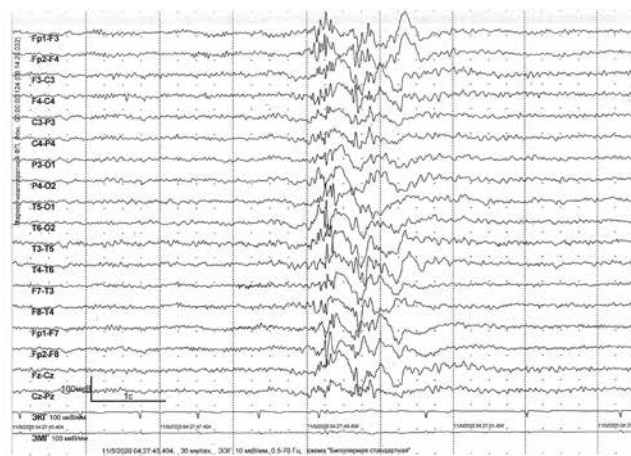


Рис. 3. Пациентка С., 24 года. Диагноз: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия. Характер приступов: генерализованные тонико-клонические при пробуждении; редкие миоклонические; миоклония век; с дебютом в 12 лет. Лечение: вальпроат 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, сон: диффузный разряд полипик-волновой активности с некоторым амплитудным акцентом по правой гемисфере, продолжительностью чуть более 1 с (интериктально). Разряд эпилептиформной активности заканчивается высокоамплитудными медленными волнами с акцентом в лобно-височных отведениях билатерально

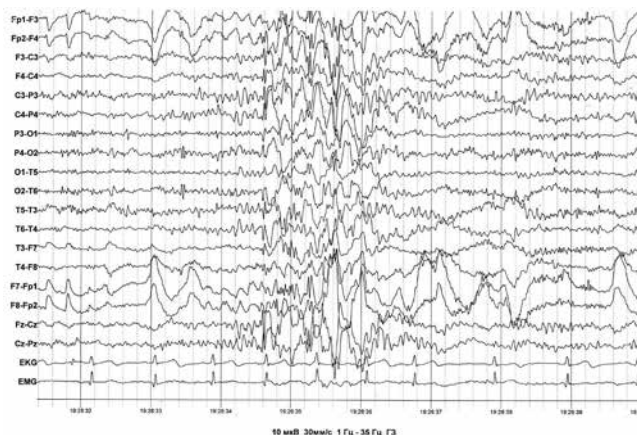


Рис. 4. Пациентка М., 18 лет (та же пациентка, что на рис. 2). Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклонии век; миоклонические (подергивания головой во время миоклонии век); короткие абсансы; с дебютом в 6 лет. Лечение: левитирацетам 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век: сразу после закрывания глаз (окулографический артефакт в лобных отведениях) регистрируется региональная даблпик-волновая активность в правых затылочных отведениях. Через 1,5 с после региональной активности возникает диффузный эпилептический разряд, состоящий из комплексов пик—, полипик—волна продолжительностью 1,5 с. При видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге в момент диффузного разряда регистрируется заведение глазных яблок вверх в сочетании с легким запрокидыванием головы, и возникает миоклония век. Уровень сознания проверить невозможно ввиду кратковременности разряда

свидетельствуют о нередком уменьшении индекса диффузной эпилептиформной активности в NREM-сне с появлением ее «фрагментации», ослаблением синхронизации, уменьшением продолжительности и усилением регионального компонента (К.Ю. Мухин, 2009).

Активирующие пробы нередко провоцируют эпилептиформную активность на ЭЭГ при ЭМВ. В меньшей степени это относится к гипервентиляции. Гипервентиляционная проба может вызывать появление коротких и более продолжительных диффузных пик-волновых разрядов на ЭЭГ, в том числе абсансных приступов, что, однако, не является типичным для ЭМВ. РФС вызывает отчетливый фотопароксизмальный ответ или провоцирует приступы (чаще миоклонические и МВ) у большинства пациентов с ЭМВ (рис. 5). Возможен «двойной эффект» у больных ЭМВ: РФС провоцирует феномен “eye closure sensitivity” с высокой вероятностью возникновения приступов МВ (М. Koutroumanidis, 2018). При проведении фотостимуляции возможно возникновение следующих реакций (D.D. Daly, T.A. Pedley, 1997):

1. Реакция усвоения ритма (норма).
2. Фотомиоклоническая реакция (норма).
3. Фотопароксизмальная реакция: изолированные острые волны биокципитально, генерализованная

пик- и полипик-волновая активность (на низких частотах (1–3 Гц) — характерно для нейронального цериоидного липофусциноза, а на высоких частотах 15–20 Гц — для ИГЭ):

- тип 1 (условно патологический). Появление эпилептиформной активности при РФС только биокципитально и исчезновение ее сразу после окончания фотостимуляции;
- тип 2 (патологический): генерализованная эпилептиформная активность при РФС, продолжающаяся после окончания стимуляции. Также выделяют генерализованное ритмичное замедление в диапазоне дельта, реже — тета (условно патологическое).

Согласно наиболее известной классификации фотопароксизмального ответа (реакции) на ЭЭГ выделяют 4 типа изменений (S. Waltz и соавт., 1992):

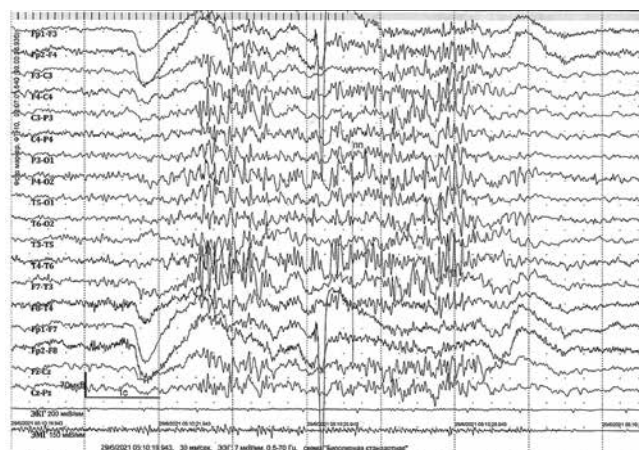


Рис. 5. Пациентка Г., 17 лет. Диагноз: синдром Драве (мутация в гене SCN1A). Характер приступов: билатеральные тонико-клонические (фебрильно-провоцируемые) с дебютом в 5 мес; миоклонические; абсансы; миоклония век с дебютом в 7 лет. Лечение: вальпроат 1500 мг/сут + топирамат 300 мг/сут + перампанел 6 мг/сут. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ), бодрствование, ритмическая фотостимуляция (РФС), приступ миоклонии век: при РФС на частоте 10 Гц, сразу после закрывания глаз, появляется диффузная низкосинхронизированная эпилептиформная активность в виде комплексов пик—, полипик—волна. Сразу после окончания разряда замечен менее выраженный окулографический артефакт и вслед за ним — повторный диффузный разряд. Продолжительность каждого разряда около 2 с. Второй разряд также возникает при РФС, но продолжается после окончания фотостимуляции. По данным видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, сразу после закрывания глаз (феномен “eye closure sensitivity”) в момент диффузного разряда на ЭЭГ возникают заведение глазных яблок вверх и быстрое ритмичное «трепетание» век: миоклония век. Далее пациентка вновь слегка прикрывает глаза, и возникает повторный приступ миоклонии век. Сознание в момент приступов тестировать не удается ввиду их кратковременности и затруднения контакта с пациенткой из-за интеллектуальных нарушений

1. Затылочные спайки в структуре основного ритма.
2. Теменно-затылочные спайки с последующей бифазной медленной волной.
3. Теменно-затылочные спайки с последующей бифазной медленной волной и с распространением на лобные отделы (рис. 6).
4. Генерализованные пик- или полипик-волны (рис. 7).

Генерализованная эпилептиформная активность (часто с биокципитальным преобладанием), возникающая при РФС, ассоциируется с высокой степенью фотосенситивности — 90 % случаев и с эпилепсией — 60 % случаев (C.D. Binnie, P. Jeavons, 1992; C.P. Panayiotopoulos, 2012). Тем не менее даже теменно-затылочные пик-волновые комплексы, особенно (но не обязательно) продолжающиеся после окончания РФС, ассоциируются с эпилептическими приступами (спонтанными или РФС-индуцированными) почти у половины обследуемых (D. Kasteleijn-Nolst Trenite и соавт., 2019). У больных ЭМВ проба с РФС нередко провоцирует МВ и миоклонические приступы, реже — абсансы и ГСП (N. Specchio и соавт., 2022). Продолжение фотостимуляционной пробы после получения ритмичных генерализованных разрядов на ЭЭГ следует считать неэтичным ввиду достаточно высокого риска провокации ГСП (C.P. Panayiotopoulos, 2007; K. Dhamija и соавт., 2018).

Эпилептиформная активность по типу “eye closure sensitivity” и приступы МВ не возникают в темноте, что необходимо учитывать при проведении ВЭМ. Степень освещенности, которая провоцирует изменения на ЭЭГ и приступы, различна у каждого пациента и зависит от «генетической предрасположенности», т.е. «степени светочувствительности». В течение нескольких минут после пробуждения вероятность возникновения эпилептиформных разрядов при закрытии глаз и приступов МВ максимальна (B. Dalla Bernardina и соавт., 1989). Также повышают вероятность патологических изменений недосыпание, тревога и стресс.

В некоторых случаях у больных ЭМВ может также фиксироваться эпилептиформная активность по механизму “fixation-off sensitivity”, которая запускается потерей зрительной фиксации (в полной темноте; при наложении повязки на глаза или прикрывании глаз рукой; при произвольном закрывании глаз и т.д.) и реализуется через центральное зрение (C.P. Panayiotopoulos, 2007) (табл. 1). Доказательством наличия данного феномена у больных ЭМВ во время проведения ВЭМ является проба с появлением эпилептиформной активности в условиях хорошо освещенной комнаты при надевании полупрозрачных сферических очков (блокирование зрительной фиксации) (M. Koutroumanidis, 2018).

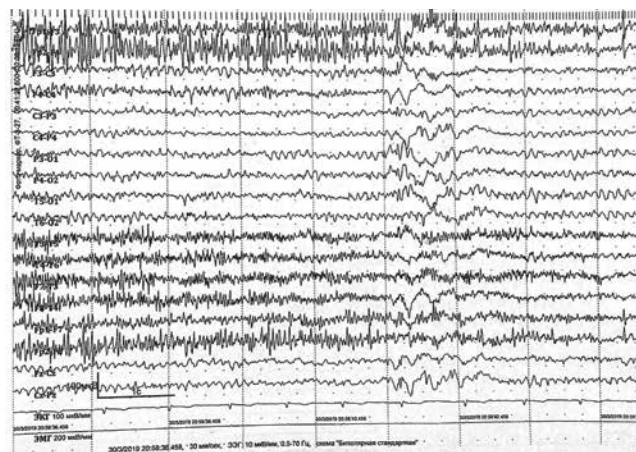


Рис. 6. Пациентка X., 19 лет. Диагноз: головные боли напряжения. Характер приступов: эпилептические приступы отсутствуют. Лечение: антиэпилептические препараты не получает. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ), бодрствование, ритмическая фотостимуляция (РФС): при РФС с частотой 18 Гц возникает короткий региональный разряд пик-волновой активности невысокой амплитуды с последующей бифазной медленной волной, максимально выраженный в затылочных отведениях билатерально, с распространением на теменные, лобные (больше слева) и вертексные отведения.

Примечание. Патологическая ЭЭГ. Фотопароксизмальная реакция III типа по Waltz

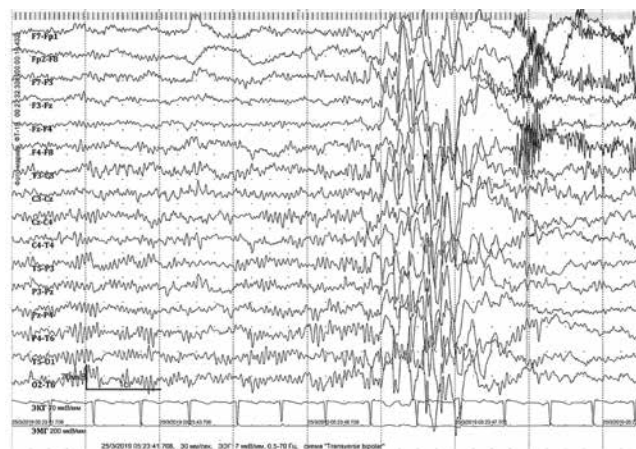


Рис. 7. Пациентка Г., 11 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: абсансы непикинолептического типа (редкие, короткие) с дебютом в 6 лет; миоклония век с дебютом в 7 лет. Лечение: вальпроат 600 мг/сут. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ), бодрствование, ритмическая фотостимуляция (РФС): при РФС с частотой 16 Гц возникает диффузный разряд пик-, даблпик-волновой активности продолжительностью чуть более 1 с (интериктально).

Примечание. Патологическая ЭЭГ. Фотопароксизмальная реакция IV типа по Waltz

Таблица 1. Принципиальные различия механизмов *fixation-off sensitivity* и фотосенситивности при эпилепсии (С.Р. Panayiotopoulos, 2007; М. Koutroumanidis, D. Tsiftis, 2010)

Методика/механизм	Fixation-off sensitivity	Фотосенситивные эпилепсии
Запись ЭЭГ в пассивном бодрствовании в освещенной комнате	Нарушения по типу «закрытые глаза» (“eyes closed”). Характерно для идиопатических фокальных эпилепсий, особенно затылочных	Нарушения по типу «закрывание глаз» (“eye closure”). Характерно для синдрома Дживонса и некоторых форм идиопатических генерализованных эпилепсий
Эффект темноты	Активация нарушений ЭЭГ	Блокирование нарушений ЭЭГ
Эффект фиксации на предмете при сохранении центрального зрения	Блокирование нарушений ЭЭГ	Активация нарушений ЭЭГ
Эффект фотосенситивного паттерна	Блокирование нарушений ЭЭГ	Активация нарушений ЭЭГ
Эффект ритмической фотостимуляции	Отсутствует или ингибирующий эффект на ЭЭГ	Активирующий эффект в отношении нарушений ЭЭГ и приступов. Фотопароксизмальный ответ на ЭЭГ

Примечание. ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

Иктальная ЭЭГ. Выделяют 2 основных иктальных паттерна у больных ЭМВ (G. Cantalupo и соавт., 2017):

1. Короткие диффузные (с фронто-центральным или парието-окципитальным преобладанием) разряды полиспайков частотой 9–14 Гц и продолжительностью около 1 с, нередко чередующиеся с редуцированными медленными волнами, возникающие после закрывания глаз. Этот иктальный паттерн обычно ассоциирован с изолированными приступами МВ.
2. Диффузные, разной степени синхронизации, разряды пик-, полипик-волновой активности частотой 3–5 Гц и продолжительностью 2–6 с, возникающие после закрывания глаз. Данный паттерн обычно регистрируется при МВ с заведением глазных яблок вверх и кратковременным нарушением сознания (абсанс).

Наиболее типичные электроэнцефалографические изменения при ЭМВ связаны с частыми приступами МВ. МВ обычно возникают в первую секунду разряда на ЭЭГ и состоят из повторяющихся, часто ритмичных, быстрых (4–6 Гц), слабо или умеренно выраженных мио-клонических подергиваний век, меняющихся по силе, амплитуде и количеству (С.Р. Panayiotopoulos, 2007).

Эпилептический миоклонус век характеризуется появлением на ЭЭГ разрядов высокоамплитудных диффузных полиспайков, комплексов полипик–волна различной степени билатеральной синхронизации или диффузных острых волн альфа-диапазона (М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, 2014; М. Koutroumanidis, 2018) (рис. 8). Обычно отмечаются амплитудное преобладание и начальная асинхрония разряда в затылочных отведениях, реже – в передних кортикальных отделах (J. Galli и соавт., 2018;

Р. Gelisse и соавт., 2019). Эпилептиформная активность в структуре диффузных разрядов отчетливо преобладала в затылочных отведениях (иногда асимметрично) у 76 % больных ЭМВ в нашем исследовании (М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, 2014) (рис. 9). Диагностически важным электроэнцефалографическим признаком МВ служит появление диффузной эпилептиформной активности спустя 0,5–3 с после возникновения в лобных отведениях окулографического артефакта от закрывания глаз – феномен “eye closure sensitivity” (см. рис. 8, 9). Данный тип приступов может быть заподозрен уже на первых эпохах записи ЭЭГ бодрствования, когда диффузная эпилептиформная активность многократно возникает в течение нескольких секунд после появления окулографического артефакта на ЭЭГ (рис. 10). Продолжительность разрядов обычно невысокая. Наиболее часто констатируются разряды продолжительностью от 0,5 до 2,5 с. Значительно реже отмечаются более длительные разряды. По мнению многих авторов, диффузные разряды более 3 с не характерны для «классического» варианта ЭМВ (R. Guerrini и соавт., 2019; М.Т. Medina и соавт., 2019). В интериктальных эпилептиформных разрядах eye closure sensitivity, как правило, полиспайковый компонент на ЭЭГ менее выражен, чем во время приступов МВ (М. Koutroumanidis, 2018). Соответственно, чем больше количество полиспайков, предшествующих медленной волне, тем более вероятно, что это именно иктальная активность (см. рис. 8).

Согласно наблюдению А. Covanis (2010), у больных синдромом Дживонса процесс закрывания глаз длится 100–200 мс. В самом конце фазы закрывания глаз возникает тоническое напряжение век, продолжаю-

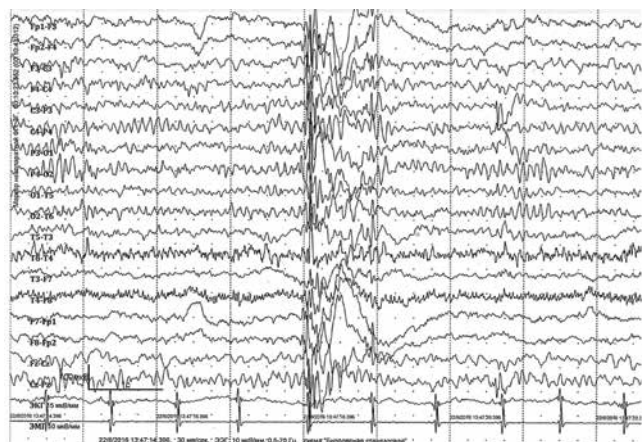


Рис. 8. Пациентка У., 10 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: абсансы с дебютом в 4 года; миоклонические (преимущественно в мышцах шеи и плечевого пояса); миоклония век с дебютом в 6 лет. Лечение: вальпроат 500 мг/сут + этосуксимид 500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век: через 1,5 с после закрывания глаз регистрируется разряд диффузной пик-, полипик-волновой активности продолжительностью около 1 с (полиспайки отчетливо преобладают в начале разряда). Единичная региональная пик-волновая активность по левым центрально-теменно-вертексным отведениям. Во время диффузного разряда пациентка слегка заводит вверх глазные яблоки, неплотно прикрывает глаза и отмечается «трепетание» век: миоклония век

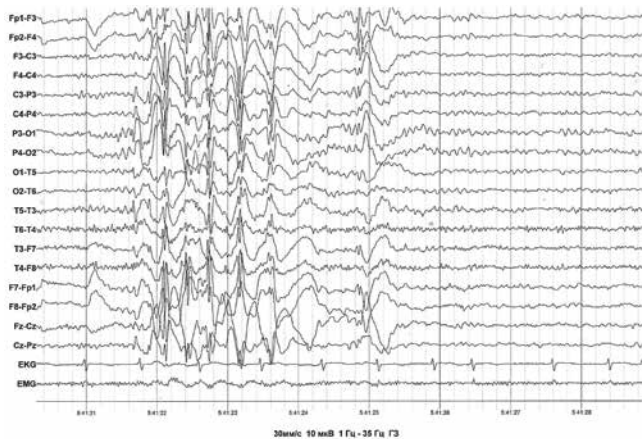


Рис. 9. Пациентка Х., 13 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклония век в сочетании с абсансами и миоклонусом мышц шеи и плечевого пояса; с дебютом в 8 лет. Лечение: левитирацетам 2000 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век: через 0,5 с после закрывания глаз регистрируется диффузный разряд пик-, даблпик-волновой активности продолжительностью около 2 с. Непосредственно перед началом диффузного разряда заметна региональная пик-волновая активность в левых затылочно-теменно-затылочно-височных отведениях. Разряд заканчивается диффузными медленными волнами, затем пациентка снова прикрывает глаза и повторно возникает короткий диффузный низкосинхронизированный пик-волновой разряд. Во время первого диффузного разряда пациентка заводит вверх глазные яблоки, прикрывает глаза и регистрируется миоклония век

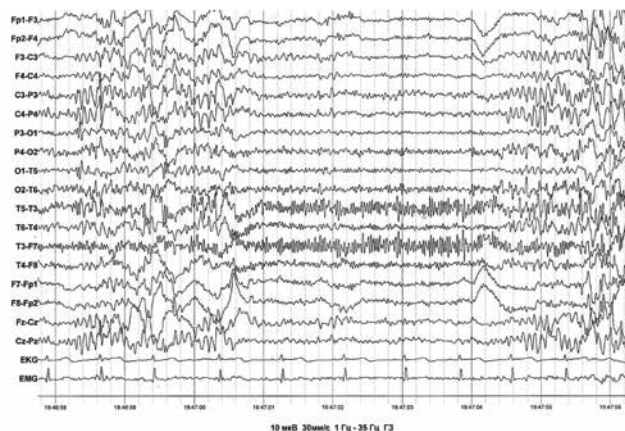


Рис. 10. Пациентка М., 16 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: единственный генерализованный тонико-клонический приступ в 9 лет; миоклония век в сочетании с короткими миоклоническими приступами с дебютом в 9 лет. Лечение: ламотриджин 300 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступы миоклонии век: многократно во время фоновой записи, примерно через 0,5 с после закрывания глаз (компульсивные действия), возникают диффузные разряды пик-, полипик-волновой активности, невысокой степени синхронизации, продолжительностью около 2 с. Во время большинства разрядов у пациентки появляются гипомимия, «отвисание» нижней челюсти; она заводит глазные яблоки вверх; регистрируется «трепетание» век — эпилептический миоклонус век (стрелки на записи указывают на начало приступов). Ввиду кратковременности разрядов адекватное тестирование пациентки на предмет наличия абсансов проведено не было

щеся 100–350 мс, до начала попытки открывания глаз. Далее следует заведение глазных яблок вверх продолжительностью 150–500 мс, во время которого наблюдается подергивание (миоклонии) век и появляется генерализованная активность, состоящая из ритмичных альфа-бета-волн или пик-, полипик-волновых комплексов. Приступы МВ блокируются в полной темноте.

М. Koutroumanidis (2018) выделяет 3 клинико-электроэнцефалографических варианта, возникающих при закрывании глаз:

1. МВ + эпилептиформная активность на ЭЭГ, возникающая сразу после закрывания глаз. Тип приступов — МВ (см. рис. 8–10).
2. Диффузная эпилептиформная активность, возникающая сразу после закрывания глаз, без манифестных приступов. Патологический тип ЭЭГ, свидетельствующий о наличии феномена “eye closure sensitivity” (см. рис. 2).
3. МВ, возникающие при закрывании глаз, но без эпилептиформной активности на ЭЭГ. Данный феномен не является эпилептическим (гиперкинез) и не требует лечения антиэпилептическими препаратами!

Абсансы — второй по частоте, но не облигатный тип приступов при ЭМВ. В случаях, когда приступы МВ сочетаются с абсансами, возникает характерная иктальная динамика электроэнцефалографических паттернов: вслед за окулографическим артефактом появляется короткий диффузный разряд полиспайков или полипик-волновой активности (приступ МВ), который переходит в диффузную регулярную продолженную пик-волновую активность частотой 3–4 Гц (приступ абсанса) (рис. 11). Как правило, синхронизация диффузных пик-волновых комплексов в разряде у больных ЭМВ не такая высокая, как при детской абсансной эпилепсии. Данный тип приступов следует называть «эпилептический миоклонус (миоклонии) век с абсансом». Разумеется, факт наличия абсанса должен быть доказан при ВЭМ: нарушение сознания в момент диффузной пик-, полипик-волновой активности. При продолжительности разрядов до 2,5–3,0 с установить факт нарушения сознания крайне сложно даже в случае применения специальных методик (счет или чтение вслух и пр.). Продолжительность регулярных диффузных разрядов 3 и более секунд с высокой вероятностью может свидетельствовать о кратковременном нарушении сознания, что должно быть доказано применением специальных тестов во время проведения ВЭМ. Во многих случаях у больных ЭМВ во время приступов МВ возникают кратковременные фантомные абсансы, которые не замечаются самим пациентом и его окружением (G. Cantalupo и соавт., 2017; М.Т. Medina и соавт., 2019). Иктальные диффузные разряды могут повторяться с коротким интервалом времени (2–4 с): прекращение разряда, когда пациенты могут контролировать движения глаз и оставляют глаза открытыми, и возобновление разрядов, как только они закрывают глаза (М. Koutroumanidis, 2018; I. Zawar и соавт., 2020). При этом картина ЭЭГ может быть очень характерной (рис. 12).

Отдельно при проведении ВЭМ мы выделили особый вариант приступов: МВ с изменением уровня сознания. Его отличием от приступов ЭМВ с абсансами является иной электроэнцефалографический паттерн: диффузные полипик-волновые разряды низкой степени билатеральной синхронизации, продолжительностью обычно немногим более 3–5 с, имеющие визуальное сходство с электроэнцефалографическим паттерном миоклонических, а не абсансных приступов (М.Б. Миронов, 2010; М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, 2014) (рис. 13). При этом клинически кроме «трепетания» век наблюдается кратковременная флуктуация уровня сознания, а не полное его отсутствие, как при классических абсансах.

Суммируя вышеизложенное, мы можем выделить основные диагностически значимые изменения ЭЭГ у больных ЭМВ:

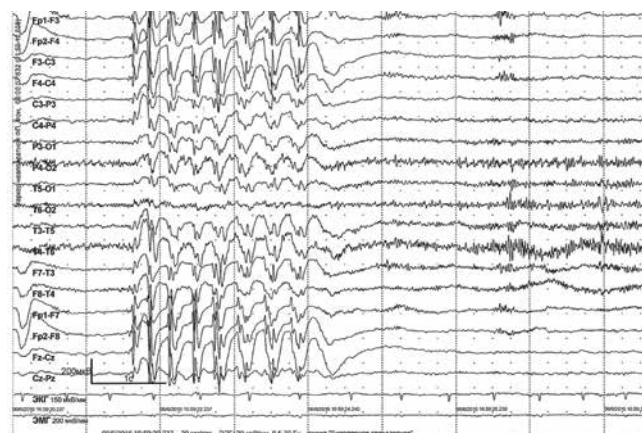


Рис. 11. Пациентка К., 11 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклония век в сочетании с короткими абсансами с дебютом в 9 лет. Лечение: левитирацетам 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век с абсансом: через 1,5 с после закрывания глаз (окулографический артефакт) регистрируется диффузный разряд полипик-волновой активности с последующим возникновением регулярной пик-волновой активности частотой 3 Гц с бифронтальным преобладанием. Общая продолжительность разряда около 2,5 с. Данные разряды были достаточно частыми во время записи бодрствования, в связи с чем пациентке была дана команда читать вслух. Во время диффузного разряда пациентка прикрывает глаз, затем отмечается короткое «трепетание» век, затем она прекращает читать и возобновляет чтение через несколько секунд после окончания разряда: миоклония век с абсансом

1. МВ (с абсансами или без них) характеризуется появлением на ЭЭГ разрядов диффузных полиспайков, комплексов полипик-волна различной степени билатеральной синхронизации или диффузных острых волн альфа-диапазона. Наиболее часто встречаются разряды продолжительностью от 0,5 до 2,5 с.
2. Важнейший диагностический признак — появление диффузной эпилептиформной активности спустя 0,5–3,0 с после возникновения в лобных отведениях окулографического артефакта от закрывания глаз.
3. Обычно наблюдается амплитудное преобладание и начальная асинхрония разрядов в затылочных отведениях, реже — в передних отделах.
4. Эпилептиформная активность в большинстве случаев возникает также при РФС и усиливается на ярком свете.

Для диагностики ЭМВ обязательно проведение ВЭМ в бодрствовании, во сне и особенно значимо — при пробуждении. Желательно использование 2 видеокамер: общего плана и крупного плана с фокусом на лицо пациента. Сценарий проведения ВЭМ включает обязательное исследование в хорошо освещенной

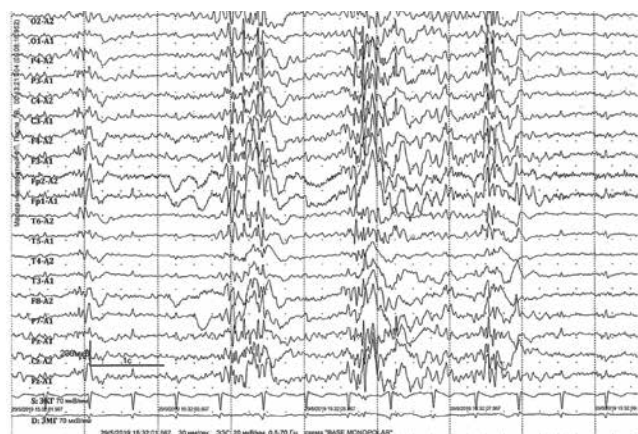


Рис. 12. Пациент 3., 13 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Когнитивные нарушения (предполагается генетическая этиология). Характер приступов: миоклония век в сочетании с короткими абсансами и миоклоническими приступами; с дебютом в 3,5 года. Лечение: вальпроат 1500 мг/сут + клобазам 15 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступы миоклонии век (референциальный монтаж): в течение всей записи бодрствования после закрытия глаз многократно отмечаются короткие диффузные полипик-волновые разряды с интервалами 1–2 с между ними. По данным видеоэлектроэнцефалографического мониторинга регистрируются многократные приступы миоклонии век с легким отклонением головы назад и едва заметными несколькими подергиваниями головы. У пациента отмечается проявление компульсивной аутоиндукции: насильственное закрытие глаз — миоклония век — попытка приоткрыть глаза на короткое время — интериктальный период — вновь компульсивное закрытие глаз — миоклония век

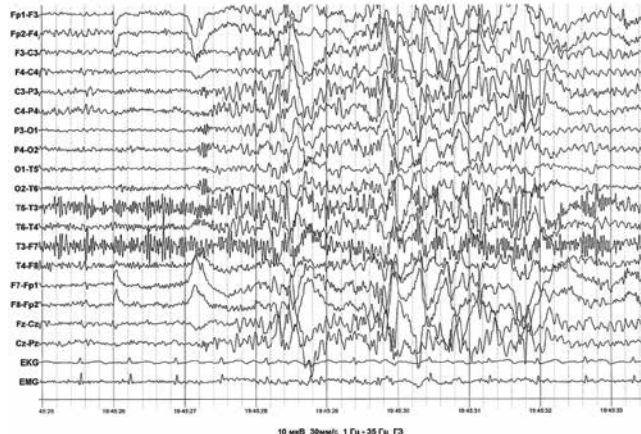


Рис. 13. Пациентка М., 18 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклония век; миоклонические (подергивания головой во время миоклонии век); короткие абсансы; с дебютом в 6 лет. Лечение: левитирацетам 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век с нарушением сознания: сразу после закрытия глаз отмечается диффузный низкочастотный разряд сложной структуры, общей продолжительностью около 4 с. Разряд состоит из комплексов пик—, полипик—медленная волна, чередующихся со сгруппированными острыми волнами. Во время начала диффузного разряда отмечается заведение глазных яблок вверх в сочетании с легким запрокидыванием головы назад, ее подергиванием и «трепетанием» век. При этом пациентка прекращает считать вслух и возобновляет счет после окончания разряда.
Примечание. Электроэнцефалографический паттерн приступа схож с паттерном миоклонии век, но при этом он имеет большую продолжительность и сопровождается отчетливым нарушением сознания

палате. Необходима запись ЭЭГ при команде «открыть — закрыть глаза» и команде «медленно закрыть глаза». Эти пробы выполняются также при гипервентиляции и РФС (М.Б. Миронов, 2010). Также пациентов желательно оставлять одних, не тревожа их, чтобы в случае наличия компульсивной аутоиндукции они могли «без стеснения» проводить свои маневры (М. Koutroumanidis, 2018).

При наличии диффузных эпилептиформных разрядов, превышающих 2,5–3,0 с, необходимо тестировать уровень сознания у пациентов (счет или чтение вслух; произнесение ассистентом отдельных слов, цифр или коротких команд). В случае, если пациент сбивается со счета, «тормозит» при чтении или не воспроизводит слова ассистента в момент диффузного разряда, факт наличия абсанса следует считать доказанным. М. Koutroumanidis (2018) рекомендует устанавливать билатеральные электромиографические электроды на дельтовидные мышцы для регистрации миоклонических приступов.

Динамика электроэнцефалографических паттернов. Сведения о динамике электроэнцефалографических

паттернов у больных ЭМВ крайне ограничены. У части пациентов клинические проявления (приступы) и характерные электроэнцефалографические паттерны остаются без изменений многие годы и десятилетия (С.Р. Panayiotopoulos, 2007). У других — отмечаются блокирование ДЭПД к пубертатному периоду и постепенное уменьшение и исчезновение диффузной эпилептиформной активности в пубертате или молодом возрасте (К.Ю. Мухин, 2009; R.H. Caraballo и соавт., 2009). С возрастом у части пациентов возникает компульсивная аутоиндукция: частые эпизоды более длительного закрытия глаз в сочетании с заведением глазных яблок вверх и расслаблением лицевой мускулатуры. Данные манипуляции возникают при РФС или спонтанно, особенно когда пациенты находятся в одиночестве в состоянии расслабленного бодрствования (L. Kent и соавт., 1998; М. Koutroumanidis, 2018). При этом на ЭЭГ регистрируются частые окулографические артефакты без последующей эпилептиформной активности.

Список литературы к главе находится в редакции и может быть предоставлен по запросу.