

ИНГИБИТОРНЫЕ ПРИСТУПЫ: СЕМИОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов

INHIBITORY MOTOR SEIZURES: SEMIOLOGY AND THERAPY

K.Yu. Mukhin, M.B. Mironov

Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, Москва

Статья посвящена редкому и уникальному типу эпилептических приступов – «ингибиторным приступам», характеризующимся невозможностью выполнить произвольное движение при сохранности сознания. Точная распространенность приступов этого типа не известна, но многие случаи остаются нераспознанными или неправильно диагностированы, как паралич Тодда. Это подчеркивает актуальность вопроса и необходимость знать клинико-электроэнцефалографические признаки приступов данного типа и учитывать их при проведении дифференциального диагноза. Авторы представили подробный обзор литературы, включая историю изучения, этиологию, патогенез и предполагаемые механизмы формирования ингибиторных приступов, клинические и электроэнцефалографические данные, терапевтические подходы. В лечении ингибиторных приступов в качестве препаратов первого выбора применяют препараты вальпроевой кислоты. Предпочтительнее оригинальный препарат пролонгированного действия в микрогранулах (депакин хроносфера).

Авторы также представили собственные наблюдения пациентов с ингибиторными приступами.

Ключевые слова: эпилепсия, ингибиторные эпилептические приступы, этиология, патогенез, клинические проявления, ЭЭГ, дифференциальный диагноз, лечение.

The article is devoted to rare and unique type of epileptic seizures – inhibitory motor seizures, characterized by the inability to execute a voluntary movement with preserved consciousness. The exact prevalence of this type of seizures is not known, but many cases are unrecognized or non-correctly diagnosed as Todd's paralysis. Therefore practical doctors should know the clinical and electroencephalographic characteristics of this type of seizures and take them into account in the differential diagnoses. The authors presented a detailed review of the literature, including the historical data, etiology, pathogenesis and proposed mechanisms of formation of inhibitory motor seizures, clinical and EEG characteristics, therapeutic approaches. Antiepileptic drugs of choice used in the treatment of inhibitory motor seizures are valproic acid (preferably depakine chronosphere – original prolonged form of valproate).

The authors also presented their observations of patients with inhibitory motor seizures.

Key words: epilepsy, inhibitory motor seizures, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, EEG, differential diagnosis, treatment.

Ингибиторные эпилептические приступы (ИП) характеризуются невозможностью выполнить произвольное движение при сохранности сознания [18]. Другие названия приступов этого типа: акинетические приступы, негативные моторные приступы, гемипаретические приступы, паретические приступы, иктальный парез.

История изучения вопроса. Gowers в 1885 году (цит. по русскому изданию 1896 г.) описал 5 пациентов, у которых во время эпилептических приступов возникала парализация. Так, у одного из пациентов приступ проявлялся внезапным бормотанием в сочетании со слабостью правой руки; судорожные подергивания отсутствовали. Gowers впервые предположил, что «эпилеп-

тическая активация мозга» может вызывать клинически как «положительные», так и «отрицательные» двигательные феномены. Н. Jackson в 1890 году описал приступ, во время которого у пациента «рука падала за мертво» и отмечалось напряжение лицевой мускулатуры на этой же стороне. Н. Nager (1897) описал пациента с продолжительным иктальным гемипарезом, и позже ввел термин «status hemiparaliticus», подчеркивая, что это своеобразный эпилептический приступ, который не проявляется ни клоническими, ни тоническими судорогами.

Вероятно, В. Пенфилд и Т. Эрикссон (1949) были первыми исследователями, продемонстрировавшими, что эпилептические приступы, исходящие из лобной коры, могут проявляться не только судорогами,

но и ингибиторными феноменами – слабостью в конечностях, вплоть до невозможности произвести движение. Также негативными феноменами они считали проявление иктальной афазии и иктального амвроза. В последующем Penfield W. и Jasper H. (1954) описали больного, у которого наблюдались эпилептические приступы с подергиванием лицевой мускулатуры слева, с одновременной парализацией левой руки и слабостью левой ноги. Авторы установили локализацию очага в моторной коре справа.

Lennox W.G., Lennox M.A. (1960) подчеркивали большие сложности дифференциальной диагностики ИП и постприступного пареза Тодда. До применения метода видео-ЭЭГ мониторинга описание большинства случаев ИП базировалось на описаниях собственных ощущений пациентов в момент приступа.

Классификация. Ингибиторные приступы отсутствовали в классификации эпилептических приступов 1981 года, и впервые представлены в Проекте классификации 2001 года в разделе фокальные моторные приступы. Согласно Проекту классификации, фокальные моторные приступы подразделяются на клонические, асимметричные тонические (связанные с раздражением дополнительной моторной зоны), с типичными автоматизмами, с гиперкинетическими автоматизмами, с фокальным негативным миоклонусом и ингибиторные [8]. Таким образом, ингибиторные приступы – термин, официально принятый Международной Противоэпилептической Лигой (ILAE). Вместе с тем, Н.-О. Luders и S. Noachtar (1999, 2000, 2001), одни из пионеров изучения данного типа приступов, используют термин «акинетические приступы». В широко известной классификации эпилептических приступов Luders H.-O. и S. Noachtar (2001) акинетические приступы относятся к рубрике «особые типы приступов». Также в мировой литературе широко применяется термин «негативные моторные приступы» [30].

С нашей точки зрения, предпочтительнее термин «ингибиторные» или «негативные моторные» приступы. Мы считаем, что термин «акинетические приступы», предложенный Н.-О. Luders и S. Noachtar (2001),

вносит большую путаницу в терминологию. На протяжении современной истории эпилептологии термином «акинетические приступы» обозначали совершенно различные понятия. Lennox W.G. и Lennox M.A. (1960) под термином «акинетические приступы» описывали приступы внезапного падения с выключением сознания, продолжительностью более 1 мин. H. Gastaut и соавт. (1961) добавили к описанию этих приступов «общее снижение мышечного тонуса» и считали их характерными для «синдрома Леннокса». Интересно, что в терминологическом словаре по эпилепсии Г. Гасто (1975) указывает, что «припадок ингибиторный эпилептический – термин нерекommendуемый, так как он семиологически не точен. Иногда употребляется для обозначения атонических эпилептических припадков». Luders H.-O. и S. Noachtar (2001) привнесли в понятие «акинетические приступы» совершенно новое значение – приступы, характеризующиеся невозможностью выполнить произвольные движения при сохранном сознании. Таким образом, в терминологии В.Г. Леннокса и Г. Гасто нет упоминания о «внезапном падении с выключением сознания, общем снижении мышечного тонуса, продолжительности более 1 мин». В связи с этим, термин «акинетические приступы» вносит большую путаницу в классификацию, и мы предпочитаем использовать название «ингибиторные приступы».

Согласно проекту классификации эпилептических приступов 2001 года, ИП относятся к фокальным моторным приступам [8]. Вместе с тем, некоторые авторы выделяют среди ингибиторных приступов фокальные и генерализованные ИП [6, 22]. Фокальные ИП всегда имеют фокальный механизм возникновения (генерируются из очага в пределах одной гемисферы). Генез генерализованных ИП сложнее. Вероятно, они могут иметь как фокальный, так и генерализованный механизм возникновения, но в большинстве случаев по механизму являются фокальными [6].

Патогенез. Впервые Н.-О. Luders и соавт. в 1987 году на основании экспериментальных и клинических (во время прехирургической диагностики) исследований продемонстрировали, что ингибиторные

приступы возникают при раздражении, так называемой, негативной моторной зоны коры лобной коры. Негативная моторная зона включает в себя заднюю часть нижней лобной извилины, ближе к первичной моторной зоне лица: поля 44,45 по Бродману и медиальную часть поля 8. В 2008 году Н.-О. Luders конкретизировал локализацию негативной моторной зоны во фронтальной коре, выделив 2 центра: первичная негативная моторная зона и дополнительная негативная моторная зона. К первичной негативной моторной зоне отнесен заднюю часть нижней лобной извилины, расположенную непосредственно впереди от моторного центра лица и примыкающую вплотную к моторному центру речи Брока на доминантной по речи стороне (а иногда и частично его перекрывающую). Дополнительная негативная моторная зона расположена в медиальной части верхней лобной извилины, ближе к дополнительной сенсомоторной зоне, впереди от представительства лица в дополнительной сенсомоторной зоне [19].

Н.-О. Luders и S. Noachtar (2001) предполагают, что внутри негативной моторной зоны существует соматотопическое разделение, как в первичной сенсомоторной коре. Электрическая стимуляция этих отделов коры лобной доли приводит к невозможности выполнить произвольные движения или удержать конечность в поднятом положении (против градиента силы тяжести). Принципиально важно, что эти негативные моторные феномены возникают, преимущественно, в сегментах тела на контралатеральной очагу раздражения стороне, однако, нередко задействована и ипсилатеральная сторона. После начала стимуляции негативной моторной зоны во время предоперационного мониторинга электромиографическая активность мышц на противоположной стороне снижается, и немедленно восстанавливается после окончания стимуляции [16]. Экспериментальные исследования на приматах продемонстрировали возможность существования в каждом полушарии двустороннего представительства негативной моторной зоны для каждой стороны тела (своей и противоположной), то есть ответ на раздражение может быть двусторонним! [17].

Появление негативных моторных феноменов описано также при раздражении первичной моторной коры и дополнительной сенсомоторной зоны [12, 26]. Однако в этом случае клинический ответ (ингибиторный приступ) возникает исключительно на контралатеральной стороне. Публикации, посвященные механизмам генерации ингибиторных приступов, практически отсутствуют. R. Matsumoto и соавт. (2000) проанализировали результаты иктальной электрокортикограммы, снятой в условиях длительной имплантации субдуральных электродов у 30-летней женщины с симптоматической фокальной эпилепсией, проявляющейся ингибиторными приступами. Авторы установили, что ингибиторные приступы возникают при раздражении первичной моторной коры на контралатеральной стороне и предположили, что в основе ИП лежит механизм блокирования эпилептиформной активностью пула мотонейронов передних рогов спинного мозга через кортикоспинальный путь.

Клинические проявления. Точная частота ИП в популяции больных эпилепсией не установлена. С одной стороны, клиницисты знают, что это весьма редкий тип приступов, с другой – очевидно, что многие случаи остаются нераспознанными или неправильно диагностированы как паралич Тодда.

N.K. So (1995) все приступы с «прекращением движения» (акинетические) разделил на 3 группы:

1-я группа: во время приступа возникает невозможность выполнить произвольное движение в определенной части туловища или конечности («иктальный парез») при сохранном сознании;

2-я группа: короткие атонические приступы («негативный миоклонус») – приступы, во время которых в определенной части туловища или конечности возникает кратковременная атония.

3-я группа: сборная; к этой группе автор отнес все «приступы падений».

S. Noachtar и Н.-О. Luders (2000) к истинным ингибиторным приступам предлагают относить только пациентов первой группы. При коротких приступах атонии авторы используют термин «атонические

приступы» или «негативный миоклонус». Для всех приступов, сопровождающиеся падением, независимо от механизма возникновения и характера мышечного тонуса, авторы предлагают выбрать термин «астатические приступы».

Ингибиторные приступы проявляются невозможностью начать или продолжить движение, а также удержать конечность или туловище против градиента силы тяжести в вертикальном положении. Появляется внезапная невозможность выполнения движений в конечности или ее части при сохранном сознании. Основная жалоба родителей на то, что у ребенка внезапно на короткое время ослабла ножка или «повисла» ручка. ИП могут вовлекать все туловище, контралатеральную половину туловища, отдельные сегменты туловища, конечности или части конечности. Мышечный тонус в конечности, вовлеченной в приступ, как правило, снижен, но может быть и в норме [22]. Степень выраженности паралича может флуктуировать по мере развития и окончания приступа. Продолжительность ИП невелика и обычно составляет от нескольких десятков секунд до нескольких минут. В единичных случаях приступы продолжительные, с формированием статуса ингибиторных приступов [30].

В.А. Карлов (2010) отмечает, что негативные моторные приступы нередко бывают дебютным типом приступов при симптоматической лобной эпилепсии. Вместе с тем, ИП редко бывают единственным типом приступов. Им может предшествовать фокальный сенсорный приступ в вовлеченной части тела или конечности. Пациент испытывает ощущение онемения, покалывания, жжения, давления, например, в руке, с последующим появлением в ней парализации, то есть невозможности выполнить произвольное движение. В исследовании В. Abou-Khalil и соавт. (1995), из 8 пациентов (6 взрослых и 2 ребенка) у всех возникали фокальные сенсорные приступы перед развитием «иктального пареза». Описано появление неспецифической ауры, а также версивных приступов, предшествующих развитию ИП.

Ингибиторные приступы больше вовлекают дистальные отделы конечностей. Как указывалось выше, первичная негативная

моторная зона расположена непосредственно кпереди от моторной зоны лица. В связи с этим, ИП в конечностях нередко сочетается с клоническими подергиваниями языка и мышц лица на той же стороне [21]. Данный признак (сочетание ИП с ипсилатеральными гемифациальными приступами) авторы считают очень важным как с точки зрения диагностики ИП, так и латерализации.

При вовлечении мышц, участвующих в речевой продукции (язык, губы, гортань и т.д.) во время приступа может возникать нарушение речи. Остановка речи («speech arrest») в этом случае не относится к проявлениям моторной афазии, так как не задействована зона Брока. Механизм в этом случае обратный нарушению речи при типичных приступах роландической эпилепсии. В случае роландической эпилепсии возникают судороги речедвигательной мускулатуры, а при раздражении негативной моторной зоны – наоборот, ингибирование (парализация) данной мускулатуры. Н.-О. Luders и S. Noachtar (2000) предполагают, что ИП с вовлечением речедвигательной мускулатуры могут указывать на наличие очага в дополнительной негативной моторной зоне.

Описаны ингибиторные приступы с невозможностью выполнить вертикальное движение глазных яблок [16]. Редким проявлением ИП является парез мышц шеи с невозможностью удержания головы при сохранном сознании [22]. Нередкое возникновение двусторонней клинической симптоматики может значительно затруднить латерализацию очага.

Генерализованные ИП проявляются невозможностью выполнить какое-либо движение при сохранности сознания и позы. Больные описывают свое состояние как общая «скованность», «чувствую как замороженный». R. Toledano и соавт. (2010) описали 10 пациентов (из них 9 мужчин) в возрасте от 5 до 73 лет с генерализованными акINETическими (ингибиторными) приступами. В 4 случаях ИП были единственным типом приступов. Приступы проявлялись внезапным прекращением способности говорить и невозможностью выполнить какое-либо движение. Продолжительность приступов у большинства пациентов не

превышала 30 секунд, однако, у некоторых пациентов приступы возникали в виде серий. В двух случаях приступы провоцировались началом ходьбы и в четырех – внезапным звуковым раздражителем.

S. Noachtar и Н.-О. Luders (2000) представили описание «генерализованных акинетических приступов» у нескольких больных идиопатической генерализованной эпилепсией. Данные приступы проявлялись внезапной невозможностью выполнить какие-либо движения при сохранном сознании. Так, например, пациентка, чувствуя начало приступа, не смогла нажать на сигнальную кнопку во время проведения видео-ЭЭГ мониторинга. Продолжительность таких приступов, по наблюдениям авторов, составляла от 20 до 60 секунд. Во всех случаях при подозрении на генерализованные ИП необходимо тщательно тестировать сознание пациента, и только в случае его сохранности, можно диагностировать ИП. В большинстве случаев невозможность выполнить движение при нарушении уровня сознания свидетельствует о наличии у больного диалептических (сложных парциальных) приступов.

Многие авторы отмечают, что ИП нередко трансформируются в фокальный клонический, тонический или тонико-клонический приступ (нередко – гемиклонический), реже – вторично-генерализованный тонико-клонический приступ. Описано появление ипсилатеральных парезу кистевых автоматизмов без контралатеральной дистонической установки кисти в конце ИП [22]. В. Abou-Khalil и соавт. (2006) констатировали фокальные клонические приступы после иктального пареза у 50% обследованных больных с ингибиторными приступами.

Электроэнцефалографическая характеристика. Исследование ЭЭГ и видео-ЭЭГ мониторинг играют важную роль в диагностике ИП и при проведении дифференциального диагноза с парезом Тодда. Наиболее полное исследование вариантов иктальной активности при ИП проведено и обобщено S. Noachtar и Н.-О. Luders (2000). В большинстве случаев начало ИП характеризовалось появлением на ЭЭГ регионального уплощения и замедления, которое по мере развития приступа трансформировалось в регулярную пик-волновую актив-

ность или быстроволновую активность около 10 Гц. Возможно появление во время приступа регулярных ритмичных медленных волн. Интересно, что лишь у 3 из 11 больных региональное замедление или пик-волновая активность локализовалась в лобных отведениях. В остальных случаях иктальная активность появлялась экстрафронтально (в височных, теменных или центральных отведениях) или диффузно [22].

В других исследованиях у большинства пациентов ЭЭГ во время ИП демонстрировало появление эпилептиформной активности в различных отведениях в пределах лобных долей [29], чаще – мезиофронтальных [O'Donovan и соавт., 2007].

В. Abou-Khalil и соавт. (1995) при проведении стерео-ЭЭГ исследования больным ИП выявили иктальную активность, возникающую в центрально-теменных отведениях, что коррелировало с результатами ПЭТ, показывающей гипометаболизм именно в этой зоне. F. Villani и соавт. (2006) констатировали иктальную активность в перироландовой области у пациента с ИП, возникшими после хирургического дренижа субдуральной гематомы лобно-теменной области. R.F. Smith и соавт. (1997) локализовали иктальную активность в медиобазальных отделах височной коры у ряда больных с ИП. Авторы отметили, что ингибиторные приступы с иктальной активностью в лобно-теменных отведениях были более длительными, чем ИП, исходящие из височной коры.

Этиология и нозологическая принадлежность. В большинстве случаев ингибиторные приступы – проявление симптоматических или криптогенных форм фокальной эпилепсии. R.F. Smith и соавт. (1997) обобщили этиологические факторы и локализацию структурных изменений в мозге у взрослых и детей, страдающих ИП. По данным нейровизуализации, из 22 взрослых больных у 14 (64%) структурные изменения в мозге локализовались в лобно-теменных отделах (в 7 случаях – опухоли и в 7 – причиной эпилепсии был церебральный инсульт). У 5 больных выявлялся мезиальный височный склероз, и в 3 случаях этиология осталась не известной. Интересно отметить, что у всех 4 пациентов детского возраста, результаты МРТ были нормаль-

ными, и эпилепсия была расценена как криптогенная. Высокая частота опухолей головного мозга (в частности – глиом) и сосудистых нарушений (инсульты, гематомы, каверномы) в генезе ИП подчеркивается во многих публикациях [20, 22].

Большинство пациентов с ингибиторными приступами отвечают клинико-электро-нейровизуализационным характеристикам лобной эпилепсии [22]. Вместе с тем, данный тип приступов описан у больных височной и теменной фокальной эпилепсией [27, 29]. Однако, по мнению Н.-О. Luders (2008), во всех случаях ингибиторных приступов вовлекается лобная кора.

Появление ингибиторных приступов у больных идиопатической (генерализованной и фокальной) эпилепсией описано в литературе лишь в единичных случаях, и по нашему мнению, достаточно спорно [22]. Р.А. Hanson и R. Chodos (1978) описали 12-летнего пациента с предположительным диагнозом идиопатической фокальной эпилепсии. У данного больного наблюдались приступы со рвотой, головной болью и длительным гемипарезом, провоцируемые гипертермией.

Дифференциальный диагноз. Интересно, что в половине всех случаев возникновения ингибиторных приступов в наблюдении R. Toledano и соавт. (2010) первоначально был установлен неправильный диагноз, что свидетельствует о значительной сложности распознавания данного типа приступов. Ингибиторные приступы следует отличать от транзиторных ишемических атак, гемиплегической мигрени, психогенных приступов. В рамках эпилепсии ИП дифференцируют с диалептическими, атоническими приступами, и главное – с постприступным парезом Тодда.

Диалептические приступы отличаются от ИП нарушением сознания во время приступа, и вследствие этого – невозможностью выполнения действий. От атонических приступов ИП отличает:

- Отсутствие выраженной атонии в момент приступа.
- Значительно большая длительность приступа. При негативном миоклонусе продолжительность приступа не превышает нескольких секунд, при ИП – десятки секунд и минуты.

По мнению Н.-О. Luders (2008), в случае выраженной атонии во время эпилептического приступа следует говорить об «атоническом приступе», а в случае падения – об «астатическом приступе».

Наибольшие сложности возникают при дифференциальной диагностике ИП с постприступным парезом Тодда. Ниже мы суммировали клинические отличия ингибиторных приступов от пареза Тодда.

- При иктальном парезе (ингибиторных приступах) парез наступает всегда до появления клонических мышечных подергиваний. Постиктальному парезу Тодда всегда предшествует клонический приступ в тех же частях тела, в которых возникает парез. Проблема заключается в том, что едва заметные клонические подергивания могут быть просмотрены врачом, или пациент может не обратить на них внимание.
- При возникновении парализации у пациентов, имевших в анамнезе фокальные клонические или тонико-клонические приступы, следует, в первую очередь, думать о парезе Тодда. Наличие у больных в анамнезе соматосенсорной ауры или асимметричных тонических приступов (характерных для лобной эпилепсии дополнительной моторной зоны) больше свидетельствует в пользу ИП.
- Ингибиторным приступам может предшествовать соматосенсорная аура, а парезу Тодда – фокальный клонический приступ.
- Об ИП следует думать, если парез возникает на одной стороне, а фокальный клонический приступ – на противоположной [22].
- Как правило, ИП имеют более короткую продолжительность, чем парез Тодда. Восстановление движений при ИП происходит обычно мгновенно, а при парезе Тодда – более постепенно.

Терапия. Лечение фокальных ингибиторных приступов осуществляется по общим принципам лечения симптоматических (криптогенных) фокальных форм эпилепсии [4]. Препаратами выбора являются производные вальпроевой кислоты, карбамазепина или окскарбазепина [22]. Старто-

вую терапию мы рекомендуем осуществлять с препаратов вальпроевой кислоты. Рекомендуется применение оригинального пролонгированного препарата в микрогранулах – депакина хроносфера. Дозировки депакина хроносфера варьируют в широком диапазоне и составляют в лечении ингибиторных приступов от 30 до 70 мг/кг/сут (600-2000 мг/сут) в 2 приема. Дискутируется возможность однократного приема препарата.

При недостаточной эффективности депакина хроносфера применяется монотерапия окскарбазепином или комбинация депакина с окскарбазепином. Трилептал назначается в средней дозе 20-40 мг/кг/сут у детей, 900-1800 мг/сут у взрослых в 2 приема. Данных литературы по аггравации ИП при назначении карбамазепина мы не обнаружили. Вместе с тем, у одного из наших пациентов 6 лет с диагнозом симптоматической фокальной эпилепсии, карбамазепин вызвал урежение гемиклонических приступов и аггравацию с возникновением *de novo* ингибиторных приступов.

Резервными препаратами могут быть топирамат (топамакс), леветирацетам (кепра), лакосамид (вимпат). Вимпат применяется у взрослых (с 16 лет), оптимально в комбинации с вальпроатами (депакин хроносфера), в дозе 200-400 мг/сут в два приема.

При наличии резистентных ИП и структурного дефекта мозга, который может быть удален без причинения больному неприемлемых симптомов выпадения, с успехом применяется хирургическое лечение [26].

Целью нашего исследования было изучение частоты встречаемости, клинико-электроэнцефалографических, нейровизуализационных особенностей и эффективности АЭП у пациентов с ингибиторными приступами (ИП).

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ

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

Исследование проводилось на клиниче-

ской базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки.

Диагностика эпилептических приступов и эпилептических синдромов осуществлялась согласно критериям международной классификации эпилептических приступов (1981 г); эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989 г), а также на основании доклада комиссии ИАЕ по классификации и терминологии (2001 г) [8].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ингибиторные приступы были выявлены у 6 пациентов, что составило 0,5% от всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет. Среди обследованных нами 6 больных отмечалось равное распределение пациентов по половому признаку.

Ингибиторные приступы наблюдались в структуре четырех групп эпилептических синдромов (табл. 1). Наиболее часто у пациентов с ИП констатировались симптоматическая фокальная эпилепсия – 3 случая (50%). В остальных случаях выявлены вероятно симптоматическая (криптогенная) фокальная эпилепсия (1 пациент), синдром псевдо-Леннокса (1 пациент), фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ФЭДСИМ-ДЭПД) (1 пациент).

Возраст дебюта эпилепсии с ИП варьировал в широком возрастном интервале – от 10 месяцев жизни до 14 лет и в среднем составил 5,7 лет $\pm$ 5,28 лет. Характерным было раннее начало заболевания в 3 случаях (50%) – эпилепсия, ассоциированная с ИП, дебютировала до 3-х лет: в 10 месяцев жизни – 1 пациент, в 1 год – 1 пациент, в 3 года – 1 пациент.

При изучении анамнестических данных отмечено, что ингибиторные приступы как первый тип приступов в дебюте заболевания не наблюдались ни у одного пациента. Во всех случаях ИП присоединялись к другим типам приступов позднее в процессе развития заболевания. Эпилепсия, ассоциированная с ИП, дебютировала с одинаковой частотой с появления в клинической картине гемиклонических, вторично-генерализованных судорожных и фебрильных приступов – по 2 случая.

Изолированно ингибиторные приступы, как единственный тип приступов, в клинической картине не отмечались. Во всех случаях ИП сочетались с другими видами приступов. Два типа приступов наблюдались у 2 пациентов. Три и более типов приступов за весь период заболевания выявлены у 4 пациентов (66,7% случаев).

У пациентов нашей группы в активном периоде эпилепсии кроме ингибиторных приступов могли встречаться 4 различных типа приступов. Наиболее часто у пациентов с ИП констатировались гемиклоничес-

кие приступы – в 4 случаях (66,7%). С одинаковой частотой – по 3 пациента (50,0%) – наблюдались вторично-генерализованные судорожные пароксизмы и эпилептический негативный миоклонус. В одном случае в ходе видео-ЭЭГ мониторинга были выявлены атипичные абсансы.

Электроэнцефалографическое исследование. Во всех случаях в ходе продолженного видео-ЭЭГ мониторинга у пациентов с ингибиторными приступами выявлялась региональная эпилептиформная активность. Наиболее часто определялась локализация пик-волновой активности в лобно-центрально-теменных отделах (50% случаев). У двух пациентов региональные спайки выявлялись в лобно-центрально-височных отделах. В одном случае эпилептиформная активность отмечалась в теменной области. Наряду с региональными изменениями у 3 пациентов наблюдалось распространение разрядов на все электроды одного полушария с формированием латерализованных разрядов. У двух пациентов электроэнцефалографическое ис-

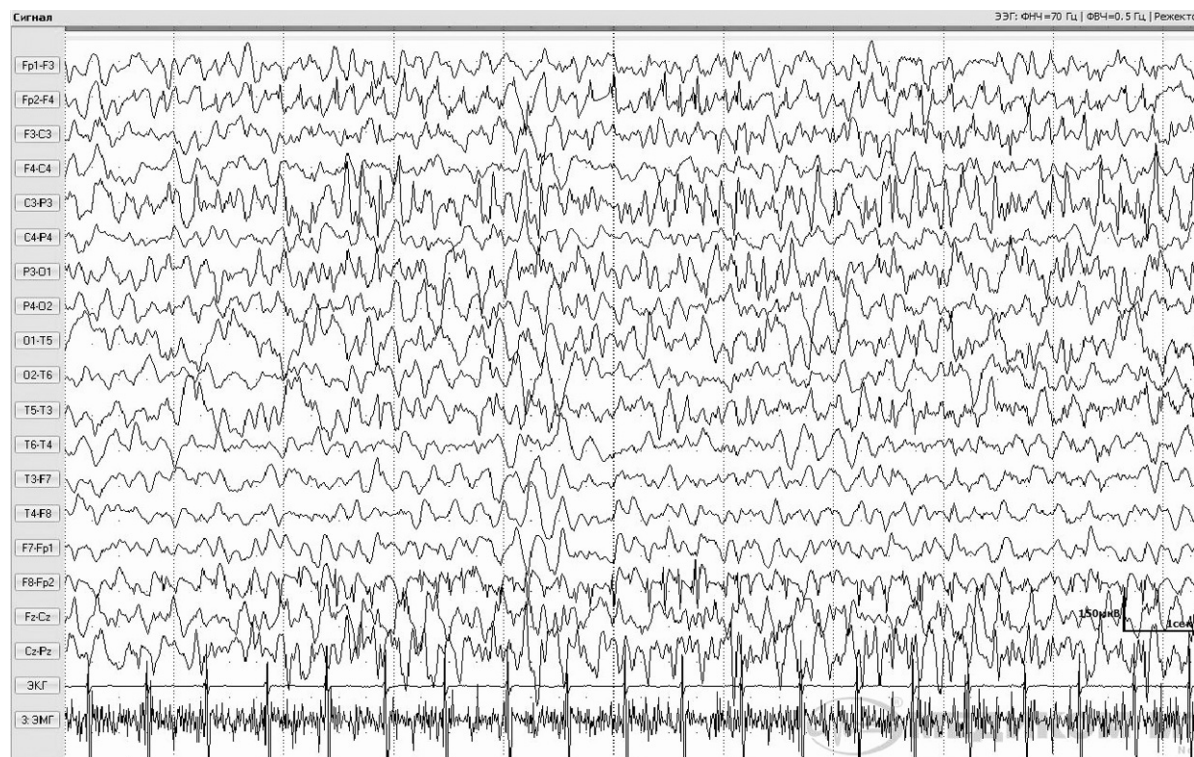


Рис. 1. Пациент К.К., 6 лет. Диагноз: Симптоматическая фокальная эпилепсия. Дебют эпилепсии с 3 лет с появления гемиклонических приступов. После назначения карбамазепина отмечено снижение частоты данного типа пароксизмов, однако, появились другие приступы, возникающие в бодрствовании в первую половину дня: «обмякание» левой половины тела (опускание левого угла рта; рука и нога висят «как плети»), гиперсаливация, дизартрия. Сознание при этом сохранно. Длительность – до 10 минут, частота 2-3 раза в неделю. На фоне введения вторым препаратом депакина хроносферы в дозе: 750 мг/сут – ремиссия более двух лет. На ЭЭГ зарегистрирован паттерн ингибиторного приступа в левой теменно-центрально-височной области.

следование определяло диффузные пик-волновые разряды в рамках феномена вторичной билатеральной синхронизации. В 100% случаев установлено нарастание индекса эпилептиформных изменений во сне. По своим морфологическим особенностям комплексы острая-медленная волна у двух пациентов соответствовали доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (пациенты с синдромом псевдо-Леннокса и ФЭДСИМ-ДЭПД).

В ходе видео-ЭЭГ мониторинга в одном случае был зарегистрирован ингибиторный приступ. На ЭЭГ в начале пароксизма наблюдалось появление ритмичного регионального замедления в левой центрально-теменно-височной области с включением ритмичных спайков, комплексов пик-, даблпик-волна с распространением на все отделы левого полушария, а также бифронтально и на вертексные отделы и далее диффузно (рис. 1). Затем отмечалось замещение ритмичных пик-волновых комплексов ритмичными острыми волнами, спайками с преобладанием в левой центрально-теменно-височной области. Далее вновь отмечается появление ритмичного регионального замедления тета-, дельта-диапазона в левой центрально-теменно-височной области с включением ритмичных спайков, комплексов пик-, даблпик-волна с распространением на все отделы левого полушария, а также бифронтально и на вертексные отделы, с постепенным урежением частоты пик-волновых разрядов к концу приступа.

Методы нейровизуализации. При проведении МРТ исследования отсутствие патологических изменений в головном мозге констатировались у 2 пациентов (синдром псевдо-Леннокса и криптогенная фокальная эпилепсия). В остальных случаях были обнаружены локальные структурные нарушения. Выявлены: порэнцефалическая киста лобной области, локальная атрофия лобно-височной области, асимметричная вен-трикуломегалия, фокальная корковая дисплазия лобно-теменной доли – по 1 пациенту.

Терапия. Назначение антиэпилептической терапии как в монотерапии (в 1 случае), так и в политерапии (в 5 случаях) в

различных комбинациях привело к достижению полной ремиссии лишь в 50,0% случаев эпилепсии, ассоциированной с ИП. Снижение частоты приступов на 50% и более на фоне АЭП наблюдалось также у 50,0% пациентов. Отсутствие эффекта не было отмечено ни в одном случае.

При симптоматической фокальной эпилепсии ремиссия была достигнута в 66,7% случаев, снижение частоты приступов в 33,3%. На фоне АЭП в случае синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД достигнута ремиссия. У пациентов с вероятно симптоматической фокальной эпилепсией и синдромом псевдо-Леннокса удалось добиться снижения частоты приступов на 50%.

Наибольший терапевтический эффект в нашем исследовании отмечен при применении вальпроатов. Производные вальпроевой кислоты назначались в 4 случаях. Депакин применялся в форме пролонгированного препарата в микрогранулах (депакин хроносфера) в дозе 600-2000 мг в сутки (30-75 мг/кг/сут). На фоне приема депакина хроносфера в монотерапии и в комбинации с другими препаратами удалось добиться ремиссии в 75% случаев (из числа принимавших данный препарат). Снижение частоты приступов на 50% и более констатировалось в 25%.

Также в 3 случаях в лечении эпилепсии в нашем исследовании применялись препараты группы карбамазепина. Дозы карбамазепина варьировались от 200 до 900 мг в сутки (10-25 мг/кг/сут). Только в одном случае наблюдалась клиническая ремиссия (33,3%). В 2 остальных случаях (66,7%) отмечено снижение частоты приступов на 50% и более. Важно отметить, что у 1 пациента назначение карбамазепина привело к урежению гемиклонических приступов, но вызвало аггравацию с появлением *de novo* ингибиторных приступов.

У 2 пациентов добавление к базовым препаратам топирамата в дозе 100-150 мг в сутки (3-7 мг/кг/сут) в 2 приема привело к ремиссии в 1 случае и снижению частоты приступов у второго пациента. Этосуксимид, назначенный пациенту с синдромом псевдо-Леннокса в качестве дополнительного препарата к депакину хроносфера, в дозе 750 мг в сутки, привел к значительному снижению частоты приступов.

Библиография

1. Гасто А. Терминологический словарь по эпилепсии. Часть I: определения. – М.: Медицина, 1975. – 90 с.
2. Говерс В.Р. Руководство к болезням нервной системы, Т2. – Практическая Медицина, СПб., 1896. – С. 730-768.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. – М.: Медицина, 2010. – С. 356.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Справочное руководство для врачей. – М.: Системные решения, 2008. – 224 с.
5. Пенфилд В., Эрикссон Т. Эпилепсия и мозговая локализация. – Медгиз, 1949. – С. 31-128.
6. Abou-Khalil B. Semiology of mesial frontal and parietal lobe epilepsy // In: Eds.: M.Z. Koubeissi & R.J. Maciunas / Extratemporal lobe epilepsy surgery. – UK: John Libbey Eurotext, 2011. – P. 43-63.
7. Beaumanoir A., Andermann F., Avanzini G., Mira L. Falls in epileptic and non-epileptic seizures during childhood. – Milan, 1997. – 223 p.
8. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // *Epilepsia*. – 2001. – V. 42(6). – P. 796-803.
9. Gastaut H., Regis H. On the subject of Lennox's «akinetic» petit mal // *Epilepsia*. – 1961. – V2. – P. 298-305.
10. Hanson P.A., Chodos R. Hemiparetic seizures // *Neurology*. – 1978. – V. 28. – P. 920.
11. Higier H. Paroxysmal ablaufende Lahmungen epileptischer // *Neurol. Zentralbl.* – 1897. – V.4. – P.152.
12. Ikeda A., Ohara S., Matsumoto R. и соавт. Role of primary sensorimotor cortices in generating inhibitory motor response in humans // *Brain*. – 2000. – V.123. – P. 1710-1721.
13. Jackson H. The Lumleian lectures on convulsive seizures // *BMJ*. – 1890. – V.1. – P. 821.
14. Lennox W.G., Lennox M.A. Epilepsy and related disorders // Boston: Little, Brown and Company, 1960. – V. 1.
15. Luders H.-O., Lesser R.P., Morris H.H. et al. Negative motor responses elicited by stimulation of the human cortex // In: Eds: P. Wolf, M. Dam, D. Janz // *Adv. in Epileptology*. – N.Y., Raven Press. – 1987. – P. 229-231.
16. Luders H.-O., Lesser R.P., Dinner O.S. et al. Localization of cortical function: New information from extraoperative monitoring in patients with epilepsy // *Epilepsia*. – 1988. – V. 29. – Suppl. 8. – P. 56-65.
17. Luders H.-O., Dinner O.S., Morris H.H. et al. Cortical electrical stimulation in humans: the negative motor areas // *Adv. Neurol.* – 1995. – V. 67. – P. 115-129.
18. Luders H.-O., Noachtar S. Atlas of epileptic seizures and syndromes. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. – PP.13-15; 23-32.
19. Luders H.-O. Textbook of Epilepsy Surgery. – UK: Informa, 2008. – P. 488-491.
20. Matsumoto R., Ikeda A., Ohara S., Kunieda T., Kimura K., Takahashi J.B., Miyamoto S., Taki W., Hashimoto N., Shibasaki H. Nonconvulsive focal inhibitory seizure: subdural recording from motor cortex // *Neurology*. – 2000. – V. 55(3). – P. 429-431.
21. Noachtar S., Luders H.-O. Focal akinetic seizures as documented by electroencephalography and video recordings // *Neurology*. – 1999. – V. 53. – P. 427-429.
22. Noachtar S., Luders H.-O. Akinetic seizures // In: Eds.: H.-O. Luders, S. Noachtar / *Epileptic seizures. Pathophysiology and clinical semiology*. – N.Y.: Churchill Livingstone, 2000. – P.489-499.
23. O'Donovan C.A., Chan A., Maxwell S. Focal akinetic seizures as the only clinical manifestation of partial epilepsy // *Seizure*. – 2007. – V. 16(6). – P. 542-544.
24. Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. – Boston., Little Brown & Co, 1954.
25. Primavera A., Giberti L., Cocito L. Focal inhibitory seizures as the presenting sign of ischemic cerebrovascular disease // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1993. – V. 14. – P. 381.
26. Shi Y., Zuo H. Surgical treatment of focal inhibitory motor seizures // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2012. – V. 9(3). – P. 301-304.
27. Smith R.F., Devinsky O., Luciano D. Inhibitory motor status: two new cases and a review of inhibitory motor seizures // *Journal of Epilepsy*. – 1997. – V. 10(1). – P. 15-21.
28. So N.K. Atonic phenomena and partial seizures: a reappraisal // In: Eds.: S. Fahn, M. Hallet, H.-O. Luders et al. / *Negative motor phenomena*. – Philadelphia, Lippincott-Raven. – 1995. – P. 29.
29. Toledano R., Garcia-Morales I., Kurtis M.M., Perez-Sempere A., Ciordia R., Gil-Nagel A. Bilateral akinetic seizures: a clinical and electroencephalographic description // *Epilepsia*. – 2010. – V. 51(10). – P. 2108-2115.
30. Villani F., D'Amico D., Pincherle A., Tullo V., Chiapparini L., Bussone G. Prolonged focal negative motor seizures: a video-EEG study // *Epilepsia*. – 2006. – V. 47(11). – P. 1949-1952.

Индексный номер RU.VPA.13.09.06