

ID: 2012-09-23-R-1639

Обзор

Коротков А.Г., Файн Г.Б., Тюкалина О.П., Григорьева Е.А.

**Ювенильная миоклоническая эпилепсия: эволюция, варианты течения у взрослых***Дорожная клиническая больница на станции Саратов-2 ОАО «РЖД», г. Саратов***Ключевые слова:** ювенильная миоклоническая эпилепсия

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) впервые была описана как синдром Janz и Christian (1957) под названием Impulsive Petit Mal. ЮМЭ сейчас считается классическим примером идиопатической генерализованной эпилепсии. В то же время нередко допускаются ошибки в диагностике ЮМЭ, связанные с тем, что миоклонические приступы остаются незамеченными или неправильной трактовкой результатов ЭЭГ.

ЮМЭ ставляет коло 5-11% всех регистрируемых форм эпилепсии (Alfradique & Vasconcelos, 2007). Наиболее часто дебют заболевания приходится на ранний либо поздний пубертатный периоды (Janz, 1985).

ЮМЭ обычно начинается в пубертатном периоде у здоровых людей. Первый приступ часто провоцируется нарушением режима сна, употреблением алкоголя. Во многих случаях приступы развиваются вскоре после пробуждения. Также при этом нередко в семейном анамнезе выявляется наличие эпилепсии.

При ЮМЭ может развиваться три типа приступов.

1) Билатеральные миоклонические приступы. Они состоят из единичных или коротких аритмичных подергиваний рук, иногда и нижних конечностей, обычно при ясном сознании. Подергивания настолько внезапны, что пациент может ронять вещи, которые держит в руках. Пациент и его родственники часто относятся к этим приступам не как к патологии, а, скорее, как к тремору или нервозности. Если существует только такой тип приступов, то они часто остаются недиагностированными. Миоклонии могут возникать в разное время суток без четкой приуроченности к пробуждению; у некоторых пациентов встречаются только миоклонии век (Мухин К.Ю., 2000).

2) Генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП). Приблизительно в 1/3 случаев ГТКП являются первыми появившимися приступами, а миоклонические приступы присоединяются позже. Связь между этими приступами становится очевидна у пациентов, у которых за несколько секунд или минут до ГТКС появляются миоклонические подергивания (клонико-тонико-клонический приступ). Некоторые пациенты расценивают их как предвестники и предпринимают меры, чтобы обезопасить себя от повреждений, например не выходят из дома, ложатся или вызывают родственников. В том случае, если развитию развернутого судорожного приступа не предшествуют миоклонии, аур не бывает.

3) Абсансы. Они могут появляться как первый тип приступов при развитии заболевания (что бывает значительно редко) или на поздних стадиях заболевания.

Редко бывает, чтобы у пациента были только абсансы или миоклонии, чаще мы сталкиваемся с комбинацией всех трех типов приступов.

Из всех пациентов с генерализованными миоклоническими приступами у 90% лиц наблюдаются тонико-клонические эпилептические приступы, у 30-40% – абсансные варианты.

Ювенильная миоклоническая эпилепсия обычно хорошо поддается терапевтическому влиянию (Calleja et al., 2001). Однако данный синдром требует долговременного лечения, поскольку, согласно наблюдениям (Delgado-Escueta & Enrile-Bacsal, 1984), около 90% пациентов отмечают возобновление эпилептических приступов после отмены терапии ПЭП.

В типичных случаях никаких неврологических или психиатрических отклонений не обнаруживается. Интеллектуальные функции пациента обычно не страдают.

Если клинический диагноз, благодаря анамнезу, типичным приступам и отсутствию неврологических органических отклонений, кажется ясным, то нет необходимости в нейровизуализации. Необходимо, чтобы клинический диагноз был подтвержден ЭЭГ. У нелеченых пациентов интериктальная ЭЭГ должна показывать типичную генерализованную спайк-волновую активность при нормальной фоновой активности. Отличительным признаком ЮМЭ, однако, являются полиспайк-волновые паттерны, где за разрядами, состоящими из двух и более спайков, следуют медленные волны высокой амплитуды. Это можно увидеть в интериктальном периоде, но также должно быть представлено в том случае, если во время исследования были миоклонические подергивания. Миоклонии без таких паттернов не совместимы с диагнозом.

Если не обнаружено никаких отклонений в стандартном ЭЭГ, его необходимо повторить после депривации сна, и электроэнцефалография должна проводиться во сне, так как эпилептиформная активность возрастает и при засыпании, и при пробуждении (видео-мониторинг-ЭЭГ). Гипервентиляция должна усиливать спайк-волновую активность во всех случаях идиопатической генерализованной эпилепсии, а фотостимуляция положительна (спайк-волновая активность с клиническими симптомами или без них) почти у 50% пациентов с ЮМЭ. Наиболее важная часть диагноза — тщательный сбор анамнеза заболевания, когда подростки или молодые люди с впервые появившимися приступами специально опрашиваются о миоклонических подергиваниях, их зависимости от недосыпания, связи с пробуждением, и описываются рефлекторные эпилептические признаки. Обычно по крайней мере один из них выявляется или клинически, или при ЭЭГ-исследовании. Если на ЭЭГ выявляются типичные межприступные, а особенно приступные признаки, диагноз становится бесспорным.

Видео-ЭЭГ обычно выявляет билатеральную эпилептиформную активность. N. Usui et al. (2006) отметили, что у 14 (54%) из 26 пациентов с ЮМЭ наблюдались клинические или электроэнцефалографические фокальные черты, или сочетание обоих феноменов.

Один из самых актуальных в настоящее время вопросов эпилептологии — дихотомическое деление эпилепсий на фокальные и генерализованные. Широко известен факт, что фокальные формы эпилепсии нередко маскируют генерализованные формы за счет феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) и диффузного распространения эпилептической активности с развитием приступов, которые визуально, по кинематике приступа, могут быть расценены как генерализованные. Это явление широко распространено у пациентов с симптоматическими формами эпилепсии, особенно в младенческом и раннем детском возрасте

(фокальные «маски» синдрома Отахара, Веста, Леннокса-Гасто и др.), что послужило обособлению особой группы эпилептических энцефалопатий от генерализованных и фокальных форм в проекте новой классификации эпилепсий и эпилептических синдромов. Симптоматические фокальные формы эпилепсии нередко «маскируются» под идиопатические формы (как фокальные, так и генерализованные), и нередко приступы, по внешним характеристикам напоминающие типичные генерализованные, имеют на самом деле фокальный генез (т.е. возникают за счет явления вторичной билатеральной синхронизации с диффузным распространением эпилептиформной активности). Данный феномен послужил основой для определения понятия «псевдогенерализованные» приступы (Мухин К.Ю. и соавт., 2006). С другой стороны, наблюдается противоположный факт — идиопатические генерализованные эпилепсии в ряде клинических случаев имеют фокальные черты в кинематике приступов и на ЭЭГ, но их фокальный характер исключается при применении комплексного клинико-электро-нейровизуализационного диагностического подхода.

В 2000 г. Н. Meенске поднял вопрос о том, что дихотомическое деление эпилепсий на генерализованные и парциальные еще требует доказательств. Из доклада по классификации и терминологии ILAE (2001): «...существующая концепция парциальных и генерализованных эпилепсий и отдельных типов приступов, как результата исключительно локальной дисфункции в одной гемисфере или вовлечения всего головного мозга, логически несостоятельна. В частности, могут иметь место: диффузное повреждение головного мозга, мультифокальные аномалии, билатерально-симметричные локальные аномалии... И, хотя дихотомическое деление эпилептогенеза на парциальную и генерализованную составляющую еще применяется на практике, однако оно не может быть применимо ко всем формам эпилепсии и всем типам приступов...».

В России пилотные исследования в области фокальных черт приступов и форм эпилепсии, традиционно считавшихся первично-генерализованными, проводились под руководством академика В.А. Карлова. В.А. Карлов и В.В. Гнездицкий в 2005 г. опубликовали результаты многолетних исследований, в которых показано очаговое начало абсанса. Локализация эпилептического очага определена в большинстве случаев в префронтальной коре, и показано, что в формировании особого типа эпилептической системы так же играет роль таламус. Генерация спайков в лицевой соматосенсорной коре и последующее их распространение на таламус была показана на генетической модели абсанс эпилепсии у крыс (Polack et al., 2009).

М. Коерр et al. (2005) показали, что при применении различных методов диагностики выявляются признаки очаговой патологии в головном мозге (ПЭТ обнаруживает признаки нейротрансмиттерной дисфункции в коре большого мозга, МР-исследования демонстрируют изменения в коре медиальных отделов лобной доли, при проведении 1H-магнитно-резонансной спектроскопии выявляется дисфункция в таламусе). Все это позволяет предположить, что при ЮМЭ в большей степени, чем при других формах ИГЭ, играет роль вовлечение лобных отделов в структуре эпилептогенных таламокортикальных «сетей», и синдром Янца имеет региональный генез с множественными очагами в лобных отделах.

Имеются сообщения о возможности сочетания двух форм эпилепсии — ИГЭ и фокальной эпилепсии — у одного больного. А. Nicolson (2004) сообщает, что подобный феномен наблюдается менее чем у 1% больных ИГЭ. Zajac et al. (2007) при обследовании с помощью МРТ 45 детей с диагнозом первично-генерализованной эпилепсии в 38% случаев обнаружили фокальные аномалии (кисты, асимметрии желудочков, признаки очаговой демиелинизации, опухоли, глиоз и атрофические процессы). Авторы рекомендуют более тщательный поиск фокального компонента приступов у пациентов данной категории. В литературе немного исследований, касающихся прогноза течения, вариантов исхода ЮМЭ.

Нами проанализированы катанестические данные 40 больных ЮМЭ, наблюдающихся в клинике неврологии СГМУ и Дорожной клинической больницы г. Саратова в период с 1992 до 2012. Длительность наблюдения от 5 до 20 лет.

Дебют заболевания в пубертатном периоде отмечался у 28 больных (70%). У небольшой группы больных (7 человек, 17,5%) заболевание развилось во взрослом возрасте (18-21 год). Под наблюдением находится 3 больных (12,5%), у которых первый приступ в виде тонико-клонического развился в возрасте 25-30 лет.

Классическое сочетание 3 генерализованных эпилептических приступов в клинической картине заболевания регистрировался нечасто — 11 человек (27,5%). Следует отметить, что абсансы всегда регистрировались при дебюте ЮМЭ в подростковом возрасте и никогда не возникали при дебюте позже. Еще одним важным клиническим аспектом является полная редукция абсансов при переходе пациента во взрослый период. Обычно это происходит на фоне антиэпилептической терапии или спонтанно, в случае более позднего начала терапии.

Сочетание ГТКП и миоклонических составляет наиболее частый вариант приступов при ЮМЭ (25 человек — 62,5%). И только у 4 пациентов (10%) ЮМЭ проявлялась только миоклоническими приступами и характерными изменениями ЭЭГ. Изолированный миоклонус век в сочетании с ГТКП и ЭЭГ-данными выявлен у 2 больных, а также регистрировался у 4 пациентов в электроклинической (?) ремиссии ЮМЭ. Адверсивный компонент в начале или при окончании ГТКП отмечен у 15 больных (37,5%), что служило причиной диагностики фокальной эпилепсии у части больных до консультации эпилептолога. В литературе описан феномен инициации приступа как генерализованного с фокальным завершением. Williamson R. et al. (2009), сообщают о 6 пациентах, у которых отмечались приступы с генерализованным началом, далее трансформировавшиеся в фокальные. Приступ начинался с абсанса или миоклоний, после чего могли отмечаться поведенческие нарушения и автоматизмами, и затем возникали постприступные симптомы выпадения (нарушения сознания). На ЭЭГ отмечалась генерализованная активность с дальнейшим появлением региональных нарушений. Интериктальная эпилептиформная активность носила генерализованный характер. При проведении МР-исследований никаких патологических изменений выявлено не было. У 4 пациентов изначально диагностировалась фокальная эпилепсия. При назначении антиэпилептической терапии (АЭП, эффективные в отношении абсансов и миоклоний) у 3 больных приступы купировались полностью, у 3 — частота приступов значительно уменьшилась.

Короткая зрительная аура перед ГТКП в виде «мимолетных» вспышек и «летающих с огромной скоростью солнечных лучей» выявлена нами у 2 больных. В литературе описаны три случая появления зрительных аур непосредственно перед развитием генерализованных тонико-клонических приступов. Результаты исследования показали, что при идиопатической генерализованной эпилепсии возможно возникновение зрительных аур, проявляющихся в виде вспышек света, «молний» или возникающего у больного ощущения, как будто он «видит солнце». В отличие от зрительных аур, описанных при затылочной эпилепсии, зрительные ауры при ИГЭ отличаются очень короткой продолжительностью (Gelisse P. et al., 2008). У 2 пациентов после тяжелого клонико-тонического приступа в раннем постиктальном периоде развивалось психомоторное возбуждение с сумеречным

расстройством сознания (фокальный компонент). В литературе часто встречается упоминание о двух разновидностях приступов, которые клинически имеют фокальное проявление — это адверсивные и ротаторные (кручение) приступы. Наиболее часто встречающийся феномен — адверсия головы и глаз (в этих случаях часто ставится диагноз лобной эпилепсии), а в случаях с ротацией — может ставиться диагноз лобной или височной эпилепсии. О подобных феноменах сообщал и H. Gastaut (1986), назвав эту форму заболевания, диагностированную у детей с пик-волновыми разрядами частотой 3 Гц на ЭЭГ, «версивной эпилепсией». Многие пациенты с подобными феноменами имеют, кроме того, типичные абсансы и миоклонические приступы. Получены сообщения о том, что версивные приступы перед развитием ГТКП могут отмечаться в дебюте ИГЭ, причем в дальнейшем направление адверсии или кручения у многих пациентов остается стабильным. Результаты некоторых исследований продемонстрировали отсутствие влияния приступов с адверсией или кручением на прогноз заболевания (Aguglia U. et al., 1999).

### ЭЭГ-особенности ЮМЭ

Медленно-волновые изменения, региональные спайки или острые волны, независимые от генерализованных разрядов, региональные спайки, комплексы спайк-волна, медленные волны непосредственно перед генерализованным разрядом выявлены в значительной группе пациентов (17 человек-42,5%). Как правило, они носили характер единичных, коротких, исчезающих и/или вновь появляющихся при динамическом наблюдении. Наиболее часто фокальные компоненты ЭЭГ регистрировались при длительной записи ЭЭГ, особенно в период дневного или ночного сна. Отмечено, что наиболее часто эти изменения ЭЭГ регистрировались у больных на фоне лечения, при достижении ремиссии приступов или при развитии фармакорезистентности. В исследованиях С.Т. Lombroso (1997) у 32 (56%) из 58 пациентов с ИГЭ наблюдались региональные изменения на ЭЭГ, причем, в дебюте заболевания изменения отмечались лишь у 13% больных. Автор выдвинул гипотезу о том, что у таких больных может иметь место либо независимая кортикальная локальная патология, либо с течением болезни формируется независимый очаг эпилептогенеза. Leutmezer F. et al. (2002), напротив, указывали, что наличие кортикальной аномалии в таких случаях, с большей вероятностью свидетельствует в пользу фокальной эпилепсии. Многие исследователи сообщают об обнаружении региональных изменений на ЭЭГ у 1/5–1/2 пациентов с ИГЭ (Panayiotopoulos C.P. et al., 1991; Montalenti E. et al., 2001; Aliberti V. et al., 1994; Lombroso С.Т., 1997).

MPT картина у большинства больных не выявляла органических изменений в головном мозге (28 человек-70%). В остальных случаях (30%) на МРТ выявлялись диффузное расширение субарахноидальных пространств, сообщающуюся гидроцефалию, внутреннюю симметричную гидроцефалию, ретроцеребеллярные кисты.

Монотерапия проводилась у 26 пациентов (65%), дуотерапия у 12 человек (35%) препаратами выбора являлись Вальпроаты, с эффектом применялись Топирамат, Кеппра, Барбитураты. В единичных наблюдениях, особенно при фотосенситивности, применяли Ламотрижин (учитывалась вероятность аггравации приступов при ЮМЭ). Стойкая электроклиническая ремиссия отмечена у 31 больного (77,5%). Многолетняя ремиссия приступов, с регистрацией эпилептиформных изменений, что не позволяло в ряде случаев отменить антиконвульсанты, отмечена в 5 случаях. К сожалению, у 4 (10%) больных отмечалось фармакорезистентное течение заболевания, что не позволило достичь многолетней ремиссии приступов. В лучшем случае, межприступные интервалы достигали 8-10 месяцев.

Тщательного и взвешенного подхода требует факт появления эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных в ремиссии ЮМЭ. Наши наблюдения показывают, что в случае регистрации фокальных спайков, особенно во сне, можно воздержаться от немедленного возврата к назначению антиконвульсантов без высокого риска. Конечно, при этом необходим более частый контроль ЭЭГ-мониторинга (через 3,6 месяцев).

### Эффективность терапии

ЮМЭ характеризуется в ряде случаев высокой чувствительностью к антиконвульсантам. Степень достижения стойкой электроклинической ремиссии составляет 80% (32 человека). У 20% больных не удалось достичь ремиссии приступов более чем на 1-2 года, в первую очередь это касается рецидивов миоклонических приступов. Как правило, миоклонии являлись спровоцированными (депривация сна, стрессовые факторы, прием алкоголя, перерыв в приеме антиконвульсантов на 1-2 суток и др). Несомненным является факт более длительного срока приема антиконвульсантов при ЮМЭ. Чем длительнее срок приема препаратов, тем меньше вероятность рецидива приступов. Как правило, сроки терапии при достижении электроклинической ремиссии при ЮМЭ достигали не менее 5-6 лет. При сроке ремиссии 3-3,5 года вероятность рецидивов после отмены препаратов возрастает. Из 12 больных со сроками ремиссии 3-3,5 года у 8 (66,6%) в течение первого года после отмены антиконвульсантов либо рецидивировали миоклонические или ГТКП, либо появлялась генерализованная спайк-волновая активность при фотостимуляции или во сне. Появление такой активности расценивали предиктором высокого риска развития приступов и вновь назначали антиконвульсанты в прежних дозировках. В общей сложности, 12 больных (30%) в группе ЮМЭ длительно получали антиконвульсанты (от 5 до 10 лет). Как указывалось выше, 4 больных явились фармакорезистентными. Т.е. группа больных ЮМЭ длительно получающих терапию, составила 16 человек (40%), в силу развития рецидивов приступов, появления спайк-волновых феноменов на ЭЭГ или фармакорезистентности.

На наш взгляд, паттернами высокого риска срыва ремиссии ЮМЭ являются:

1. Появление фотосенситивных разрядов на ЭЭГ, особенно в стадии клинической ремиссии,
2. «Плохой» ответ ГТКП на антиконвульсанты,
3. Политерапия ЮМЭ,
4. Наличие у пациента клонико-тонико-клонических судорожных приступов (тонико-клонических судорог с предшествующими массивными билатеральными миоклоническими судорогами).

### Атипичный вариант течения ЮМЭ у взрослых

Ранее нами (Коротков А.Г., Кабанова Л.А., 2006) описаны 2 случая доброкачественного течения идиопатической генерализованной эпилепсии у взрослых, соответствующих критериям ЮМЭ. Особенность обоих случаев — длительный анамнез заболевания с редкими миоклоническими приступами и единичным ГТКП без назначения антиконвульсантов. Лишь появление

повторного ГТКП ( в 1 случае-через 15 лет от начала заболевания, во 2 наблюдении- через 18 лет повтор в виде клонико-тонико-клонического приступа) заставило пациентов обратиться в неврологу и провести соответствующее обследование. Катамнестически удалось выяснить, что периодически, но не чаще 1-2 раз в год у больных возникали утренние миоклонии, чаще спровоцированные депривацией сна. На ЭЭГ-мониторинге дневного сна в обоих случаях выявлена генерализованная спайк волновая активность, на МРТ головного мозга-без органических изменений. Под наблюдением находится еще 1 пациентка 36 лет, у которой с 18 лет наблюдаются периоды серий миоклоний в руках, иногда с вовлечением ног, с периодичностью 1 в 1-2 года. Работает медицинской сестрой, по роду профессиональной деятельности, работа связана с депривацией сна. Серии миоклонии до 3-4 минут возникали обычно после ночных дежурств в утренние часы. Неоднократно обследована по этому поводу (рутинная ЭЭГ, МРТ), которые не выявляли патологию и подергивания в руках расценивались неврологом как конверсионное расстройство.. В 2012 году наблюдались 2 серии миоклоний после депривации сна, впервые произведен мониторинг ночного сна, выявлена генерализованная полиспайк-волновая активность. На наш взгляд, у пациентки ЮМЭ в доброкачественном течение, не требующим назначения антиконвульсантов в настоящее время.

**Таким образом** длительное катамнестическое наблюдение (от 5 до 20 лет) за 40 больными ЮМЭ позволило прийти к следующим заключениям:

1. ЮМЭ является неоднородным по клиническим проявлениям синдромом генерализованной эпилепсии. В структуре приступов ЮМЭ в ряде случаев имеются фокальные симптомы.
2. В подавляющем большинстве (60%) случаев при ЮМЭ у взрослых удается достичь многолетней клинической ремиссии и отменить антиконвульсанты.
3. В группе ЮМЭ 40% больных нуждаются в многолетней терапии из-за фармакорезистентности, рецидивов приступов или появления спайк-волновой активности на ЭЭГ после отмены препаратов.
4. Появление единичных, коротких билатеральных (бифронтальных) спайк-волновых разрядов в ремиссии заболевания после отмены антиконвульсантов не всегда требует однозначного возврата к назначению препаратов.
5. По-видимому, существует вариант доброкачественного (атипичного?) течения ЮМЭ у взрослых с единичным ГТКП и крайне редкими рецидивирующими спровоцированными миоклоническим приступами, не требующий назначения антиконвульсантов.