

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ

ЮВЕНИЛЬНЫЕ ФОРМЫ
ИДИОПАТИЧЕСКИХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭПИЛЕПСИЙ

Толстова Н.В., Котов А.С.



Москва
2009

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф.ВЛАДИМИРСКОГО**

ФАКУЛЬТЕТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

КАФЕДРА НЕВРОЛОГИИ

«Утверждаю»

Декан ФУВ МОНИКИ

Проф. Б.В.Агафонов

Протокол № 59 от 25.06.09

**ЮВЕНИЛЬНЫЕ ФОРМЫ
ИДИОПАТИЧЕСКИХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭПИЛЕПСИЙ**

Учебное пособие

Москва
2009

Ювенильные формы идиопатических генерализованных эпилепсий // Сост.: Толстова Н.В., Котов А.С. – М.: МОНИКИ

В учебном пособии с современных позиций рассмотрены вопросы клиники, диагностики и лечения различных форм идиопатических генерализованных эпилепсий, дебютирующих в юношеском возрасте.

Пособие предназначено для неврологов, психиатров, а также для врачей других специальностей, работающих с больными эпилепсией.

Составители:

Аспирант кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ Н.В. Толстова

Ассистент кафедры неврологии ФУВ МОНИКИ, к.м.н. А.С. Котов

Рецензенты:

Докт.мед.наук, профессор И.Г. Рудакова

Докт.мед.наук, профессор Л.Г. Турбина

На обложке: фрагмент картины Рафаэля «Преображение Христа»

Список сокращений:

АЭП – антиэпилептический препарат(ы)

ГСП – генерализованные судорожные приступы

ДАЭ детская абсанс-эпилепсия

ДСНС – доброкачественные семейные неонатальные судороги

ИГСП – изолированные генерализованные судорожные приступы

ИГЭ –идиопатическая генерализованная эпилепсия

ИФЗЭ – идиопатическая фотосенситивная затылочная эпилепсия

МРС – магнитно-резонансная спектроскопия

ЮАЭ – ювенильная абсанс-эпилепсия

ЮМЭ – ювенильная миоклоническая эпилепсия

Введение. Подавляющее большинство взрослых больных с идиопатическими генерализованными эпилепсиями (ИГЭ) составляют пациенты, у которых дебют заболевания пришелся на подростковый, юношеский и молодой взрослый возраст. В проекте классификации эпилепсий и эпилептических синдромов, предложенном в 2001 году Международной Противоэпилептической Лигой (ILAE), ювенильные формы ИГЭ объединены в единый синдром – идиопатическую генерализованную эпилепсию ювенильного возраста с полиморфным фенотипом. В нашем пособии описаны 3 основных формы данного синдрома, до недавнего времени рассматриваемые как самостоятельные нозологии: ювенильная миоклоническая эпилепсия (синдром Janz), ювенильная абсанс-эпилепсия и эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами.

Ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) представляет собой форму ИГЭ, клиническим «ядром» которой являются миоклонические приступы, дебютирующие в подростковом возрасте.

Первое упоминание о «неразвернутых» эпилептических припадках встречается в работе французского врача Т. Herpin (1867). Детальное описание миоклоний приведено в 1899 г. у L. Rabot. В середине XX в. D. Janz и W. Christian (1957), и независимо от них С. Castells и С. Mendilaharsu (1958) дали описание ЮМЭ как отдельного синдрома в рамках ИГЭ. Однако, в связи с разночтениями в определениях, в англоязычной литературе термин ЮМЭ становится общепризнанным только в 80-х годах XX века.

Согласно авторитетному мнению D. Janz и M. Durner (1998), ЮМЭ составляет 26% случаев ИГЭ и 10% всех случаев эпилепсии и чаще наблюдается у женщин в соотношении 1,2:1.

Патофизиология ЮМЭ неизвестна. Подчеркивается существование множества различных механизмов, лежащих в основе данного синдрома.

Одной из гипотез патогенеза генерализованных эпилепсий, является кортиконуклеарная теория, предложенная Р. Gloog (1979). Она подчеркивает значение кортикальной гипервозбудимости и аномальной таламокортикальной циркуляции в развитии генерализованного приступа, что подтверждено на животных генетических моделях.

В ряде работ описано наличие при ЮМЭ микродисгенезий головного мозга, предположительно связанных с нарушениями нейрональной миграции.

ЮМЭ считается генетически гетерогенным синдромом. Типично наличие случаев ИГЭ у родственников пациента. Общепризнанным является мнение о мультигенном типе наследования данного синдрома. Даже в случае моногенного наследования, разнообразие фенотипов заболевания среди членов одной семьи и между семьями обусловлено влиянием модифицирующих генов и средовых факторов. При наличии единственного

дефектного гена у членов одной семьи могут наблюдаться различные синдромы в рамках ИГЭ.

В ряде случаев возникновение ЮМЭ носит спорадический характер, иногда заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Тем не менее, у пациентов с различными типами наследования имеются одни и те же клинические проявления. В будущем данные о механизмах наследования ЮМЭ могут лежать в основе более точных диагностических критериев заболевания.

Гены, ответственные за развитие ЮМЭ, картированы на 1p-, 3p-, 6p-, 8q и 15q-хромосомах. У пациентов с ЮМЭ описаны мутации *CACNB4*-гена (на 2q-хромосоме), *CLCN2* гена (на 3q-хромосоме), *GABRA1*-гена (5q-хромосоме), и *EFHC1*-гена (на 6p-хромосоме). Все вышеописанные мутации предположительно влияют на возбудимость нейронов.

По мнению J. Mulley и соавт. (2003), “чуть ли не все описанные идиопатические эпилепсии с известными молекулярными основами являются каналопатиями. Обнаруженные дефекты ионных каналов, однако, ответственны лишь за меньшую часть семейных и спорадических случаев. Мутации генов ионных каналов являются распространенной причиной редких эпилептических синдромов, но редкой причиной распространенных”. Эта теория легла в основу создания генетических моделей эпилептогенеза ИГЭ и, в частности, ЮМЭ.

В ходе исследований, проведенных A. Escayg и соавт. (2000), были определены кодирующие и некодирующие аллели гена кальциевого канала человека *CACNB4* у пациентов с ИГЭ и эпизодической атаксией. В трудах C. Fletcher и соавт. (1996), а также R. Orphoff и соавт. (1996) высказывается мнение о том, что полиморфизм гена $\alpha 1$ -субъединицы потенциалзависимого кальциевого канала (*CACNA1A*) может предрасполагать к развитию ИГЭ. Этот канал ответственен за развитие атаксии у мышей и предположительно связан с развитием у человека эпизодической атаксии 2-го типа, спиноцеребеллярной атаксии 6-го типа и семейной гемиплегической мигрени. Результаты исследования V. Chioza и соавт. (2001) также согласуются с ранее полученными данными (2001).

Полиморфизм гена калиевых каналов *KCNJ10* предположительно ассоциирован с развитием типичных для ЮМЭ приступов.

В исследованиях K. Naug и соавт. (2003) была показана заинтересованность хлорных каналов в развитии ЮМЭ. В случае мутации на 3q-хромосоме в *CLCN2*-гене, кодирующем *ClC-2* потенциалзависимые хлорные каналы, предполагается существование дефекта ГАМК-опосредованного торможения. К настоящему времени известны три мутации в данном гене в не связанных между собой семьях, сопровождающиеся

развитием различных фенотипов заболевания. Описано еще два случая мутаций в *C1CN2*-гене: в одном из них пробанд страдал ЮМЭ, во втором - фокальной эпилепсией. Таким образом, ген *C1CN2* является ответственным за развитие различных эпилептических синдромов.

KCNMB3- ген, расположенный в 3q26 локусе, кодирует регуляторные субъединицы активируемых кальцием калиевых каналов (В-каналы). Описаны четыре мутации данного гена у лиц страдающих эпилепсией, в том числе ЮМЭ.

Изменения ГАМК- опосредованного торможения имеются также в случае аутосомно-доминантного наследования ЮМЭ (мутация в *GABRA1*-гене, кодирующем $\alpha 1$ -субъединицу ГАВАА -рецептора). Интересно, что локус 5q34, где картирован *GABRA1*-ген, содержит также *GABRG2*- ген, ответственный за развитие генерализованной эпилепсии с фебрильными судорогами плюс (ГЭФС+) и абсансной эпилепсии с фебрильными судорогами.

В работах J. Vijaj и соавт. (2003) было выдвинуто предположение, что полиморфизм гена калиевого канала *KCNQ3* (*EBN2*, локус 8q24) может предрасполагать к развитию ЮМЭ в индийских семьях. Кроме того, экспрессия гена *KCNQ3* объясняет дебют ЮМЭ в подростковом возрасте, в то время как мутации в *KCNQ2*- гене приводят к раннему дебюту доброкачественных семейных неонатальных судорог. В то же время, мутации в *KCNQ3* описаны R. Vuono (2004) в мексиканских семьях с ДСНС.

Согласно данным других исследований возникновение ЮМЭ может быть связано с мутациями в локусах 6p11, 6p21, 15q14.

Обозревая и расширяя предыдущие исследования, T. Suzuki и соавт. (2004) описали *EFHC1*- ген в локусе 6p12. Пять известных мутаций данного гена связаны с развитием ЮМЭ в шести из сорока четырех семей. *EFHC1*, в отличие от других генов эпилепсии, не кодирует ионные каналы, а моделирует и взаимодействует с потенциалзависимыми кальциевыми каналами, определяя их апоптоз, препятствуют нормальной постнатальной гибели нейронов ЦНС человека, что приводит к повышенной плотности нейронов и формированию замкнутых циклов постоянной циркуляции возбуждения. Микродисгенезии при ЮМЭ могут быть видимым проявлением данного процесса. Полиморфизм *EFHC1*-гена, кроме того, лежит в основе дестабилизации кальциевого гомеостаза и повышения чувствительности к депривации сна и другим провоцирующим факторам у пациентов с ЮМЭ. Мутации в *EFHC1*- гене также были определены у пациентов с другими формами ИГЭ.

В трудах D. Pal и соавт.(2003) сообщается о возможности развития ЮМЭ при наличии мутации в гене *BRD2* локуса 6p21. Этот ген предположительно является ядерным

регулятором транскрипции и представителем семейства генов, экспрессируемых в процессе развития человека, и определяет возраст дебюта ЮМЭ.

Дебют ЮМЭ отмечается преимущественно с миоклонических приступов в возрасте 8-26 лет, с пиком манифестации в 12-18 лет, однако известны случаи более раннего или, наоборот, позднего дебюта. Главными провокаторами приступов при ЮМЭ являются депривация сна, насильственное пробуждение и ритмическая фотостимуляция. В некоторых случаях отмечается индукция приступов праксисом, то есть выполнением действий, требующих концентрации внимания, а также разговором и чтением.

При данном синдроме могут развиваться три типа приступов:

- 1) облигатные для ЮМЭ миоклонические приступы;
- 2) генерализованные судорожные приступы (ГСП);
- 3) абсансы.

Среди миоклонических приступов выделяют массивные с симметричными синхронными подергиваниями конечностей и асимметричные асинхронные единичные или множественные, меняющиеся по амплитуде. Частота приступов может быть различной - от 1 раза в месяц до десятков в сутки. Миоклонические приступы всегда вовлекают мышцы рук (преимущественно разгибатели) и плечевого пояса. Поэтому пациенты предъявляют жалобы на "неловкость": они роняют или отбрасывают предметы, разливают чай и т.д. Миоклонии в мышцах ног некоторые пациенты описывают как «удар под колени» (негативный миоклонус). Сознание при миоклонических приступах всегда сохранено. В ряде случаев возможно молниеносное вовлечение аксиальной мускулатуры, при этом наблюдается вздрагивание, плечи поднимаются, руки выбрасываются вперед и вверх.

Миоклонические приступы длятся доли секунды, иногда могут быть серии подергиваний длительностью до 3-5 секунд. Важнейшей особенностью этих приступов является четкая зависимость от суточных ритмов. Чаще всего приступы возникают в период непосредственно после пробуждения. Миоклонические приступы достаточно вариабельны по интенсивности и могут оставаться незамеченными до развития ГСП, в связи с этим необходим тщательный сбор анамнеза. Пациенты с ЮМЭ часто не испытывают дискомфорта из-за подобных приступов и отказываются от приема антиэпилептических препаратов (АЭП). Задачей врача в таких случаях является подробное объяснение опасности отсроченной терапии заболевания в связи с высоким риском присоединения ГСП.

ГСП отмечаются у большинства пациентов и чаще присоединяются спустя 1-2 года с момента дебюта, заболевание дебютирует с ГСП приблизительно в 1/3 случаев. ГСП провоцируются депривацией сна или внезапным пробуждением. Они настолько значимы

для больных, что пациенты и их родственники часто забывают о других типах приступов, наличие которых должен выяснить врач при активном сборе анамнеза. Связь между этими приступами становится очевидной у пациентов, у которых за несколько секунд или минут до ГСП регистрировались миоклонические подергивания. В ряде случаев сначала развиваются миоклонические пароксизмы, которые нарастают по частоте, амплитуде и, становясь более ритмичными, трансформируются в тонико-клонические. Для обозначения этого типа приступов предложен термин "клонико- тонико- клонические пароксизмы". Однако чаще ГСП начинаются без предшествующих миоклоний.

В 1/3 случаев ЮМЭ наблюдаются абсансы. При данном эпилептическом синдроме абсансы относительно редкие, чаще сложные, с миоклоническим компонентом. Продолжительность абсансов обычно очень короткая (около 3 секунд). В отличие от миоклонических приступов и ГСП, при абсансах не отмечается четкого циркадного ритма, однако возможно некоторое нарастание частоты абсансов в течение часа после пробуждения.

В типичных случаях ЮМЭ никаких неврологических или психических отклонений не обнаруживается.

Типичными ЭЭГ-признаками ЮМЭ являются билатерально-синхронные полипик-волновые комплексы с частотой 4-6 Гц с фронтальным акцентом при нормальной фоновой активности. Данная эпилептиформная активность может быть зафиксирована в интериктальном периоде, при наличии в ходе ЭЭГ- исследования миоклонических приступов, последние обязательно должны сопровождаться типичными ЭЭГ- признаками ЮМЭ. В противном случае диагноз неправомочен.

При отсутствии отклонений в стандартной ЭЭГ, запись необходимо повторить после депривации сна. ЭЭГ-исследование у пациентов с подозрением на эпилепсию всегда должно включать пятиминутную гипервентиляцию и ритмическую фотостимуляцию (РФС) с частотой 4-40 Гц. Гипервентиляция усиливает пик-волновую активность во всех случаях ИГЭ, а реакция на РФС положительна (пик-волновая активность с/без клинических симптомов) почти у 50% пациентов с ЮМЭ. Максимальный уровень чувствительности достигается при частоте 12-30 Гц. Появление пик- или полипик-волновой активности на ЭЭГ при проведении РФС носит название фотопароксизмального ответа. Фотосенситивность - более широкое понятие, включающее в себя как появление эпилептиформной активности на ЭЭГ, так и присоединение эпилептических приступов в лабораторных или бытовых условиях. Фотосенситивность - это генетически детерминированный, возрастзависимый признак, с пиком манифестации в 12-25 лет и более распространенный среди женщин (соотношение женщин и мужчин 55:45). Среди всех эпилептических синдромов этот феномен больше всего связан с ЮМЭ. У

фотосенситивных пациентов существует риск развития приступов при просмотре телевизора, наблюдении отражающей водной поверхности, солнечного света сквозь листву, при свете стробоскопов на дискотеке.

Возникновение эпилептиформной активности на ЭЭГ при закрывании глаз (скотосенситивность) наблюдается у 5% пациентов с ЮМЭ. Она характеризуется возникновением вспышек аритмичных пик-волн, часто с преобладанием в затылке, повторяющихся в течение 2-3 секунд после закрывания глаз.

Рутинная ЭЭГ выявляет наличие фокальной интериктальной эпилептиформной активности при ЮМЭ в 30,3% случаев.

Хотя ЮМЭ рассматривается как идиопатический эпилептический синдром, что, по определению, предполагает отсутствие структурных дефектов в веществе головного мозга, при проведении нейровизуализации в ряде случаев обнаруживаются патологические изменения, чаще локализующиеся в мезиальных лобных структурах.

Используя метод магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), I. Savic и соавт. (2000) описали снижение концентрации N-ацетиласпартата (NAA) в лобных долях мозга у больных с ЮМЭ, в последующем отметив данную особенность у пациентов без тонико-клонических судорог. Позже было показано снижение уровня холина и миоинозитола в таламусе. Изучая данные МРС у пациентов с ЮМЭ, A. Bernasconi и соавт. (2003), независимо от S. Mogy и соавт. (2003), отметили снижение соотношения (NAA)/фосфокреатинин.

У пациентов с ИГЭ, в том числе с ЮМЭ, проводились исследования с совместным применением ЭЭГ и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Согласно полученным данным, на фоне билатеральной пик-волновой активности у большинства пациентов были отмечены двусторонняя таламическая активация с увеличением зависимого от уровня насыщения крови кислородом сигнала (blood oxygenation level-dependent (BOLD) signal) и билатеральная инактивация лобных, теменных и задних цингулярных областей.

У пациентов с ЮМЭ обнаруживались нарушения метаболизма мозга. Так, S. Rainesalo и соавт. (2003) отметили снижение захвата ГАМК тромбоцитами у пациентов с ЮМЭ и увеличение активности катаболического фермента ГАМК-трансаминазы, что указывает на церебральную ГАМК-эргическую дисфункцию. Позже было выявлено увеличение иктального уровня глутамата в плазме, который незначительно снижался в постприступном периоде.

Нейрофизиологические исследования, проведенные у пациентов с рефлекторными праксис- индуцированными приступами, свидетельствуют о наличии во многих случаях ЮМЭ и других ИГЭ локальной гипервозбудимости лобных долей мозга. По результатам

исследований I. Taylor и соавт. (2004) был обнаружен ряд совпадений в клинике ЮМЭ и идиопатической фотосенситивной затылочной эпилепсии (ИФЗЭ): наличие у пациентов с ЮМЭ зрительной ауры и поворота головы в начале приступа, типичных для ИФЗЭ, сосуществование миоклоний и окципитальных спайков у лиц с обоими синдромами. Таким образом, наличие в некоторых случаях ЮМЭ клинических и ЭЭГ- признаков фокальной эпилепсии свидетельствует о нозологической неоднородности ЮМЭ как синдрома ИГЭ.

Миоклонии могут ошибочно рассматриваться как парциальные моторные приступы в рамках симптоматических парциальных эпилепсий. При недостаточно подробном сборе анамнеза пациентам с ЮМЭ может быть ошибочно поставлен диагноз идиопатической эпилепсии с изолированными генерализованными судорожными приступами (это объясняется тем, что многие пациенты не считают миоклонии и абсансы эпилептическими приступами и не сообщают о них). Кроме того, ЮМЭ необходимо дифференцировать с прогрессивными миоклонус-эпилепсиями (болезни Лафора и Унферрихта-Лундборга), которые также наблюдаются в подростковом возрасте и на ранних этапах могут напоминать ЮМЭ. При данных синдромах наблюдается неврологическая симптоматика, снижение когнитивных функций, замедление фоновой активности на ЭЭГ, фотосенситивность при низкой частоте ритмической фотостимуляции (1-4 Гц), недостаточный ответ на адекватную терапию.

Ювенильная абсанс-эпилепсия. Согласно Международной классификации Эпилепсий и Эпилептических синдромов, предложенной ИЛАЕ в 1989 г., ювенильная абсанс-эпилепсия (ЮАЭ) представляет собой одну из форм ИГЭ, составляющую 10% возраст - зависимых эпилепсий с малыми приступами.

Возраст дебюта ЮАЭ приходится на возрастной интервал 7-17 лет с пиком манифестации в 10-12 лет. Абсансы у пациентов, страдающих ЮАЭ, проявляются коротким выключением сознания с застыванием и гипомимией. Характерно преобладание простых абсансов, то есть приступов без какого-либо двигательного компонента. Продолжительность приступов составляет 2 -30 сек., в среднем 5—7 сек. Вместе с тем, у половины пациентов отмечаются очень короткие абсансы, не превышающие 3 сек. Характерной особенностью ЮАЭ является и относительно невысокая частота приступов по сравнению с ДАЭ. У большинства больных преобладают единичные абсансы в течение дня или 1 приступ в 2—3 дня.

По данным С. Panayiotopoulos и соавт. (1989, 1992) языковые функции в момент приступа при ЮАЭ исчезают медленнее, не столь глубокой, по сравнению с ДАЭ, бывает утрата сознания. В ряде случаев больные могут помнить о своих ощущениях во время приступа, отвечать на вопросы врача и выполнять команды.

Генерализованные судорожные приступы констатируются у большинства больных. В группе больных с ГСП заболевание чаще дебютирует не с абсансов, а с тонико-клонических судорожных пароксизмов. ГСП характеризуются короткими нечастыми тонико-клоническими судорогами, возникающими преимущественно при пробуждении.

Говоря о факторах провокации, стоит отметить, что гипервентиляция провоцирует возникновения абсансов не более чем у 10% больных ЮАЭ. ГСП в 20% случаев провоцируются депривацией сна.

Наличие очаговых неврологических симптомов и снижение интеллекта для пациентов с ЮАЭ нехарактерно.

ЮАЭ является генетически детерминированным синдромом. По мнению Т. Obeid (1998), в популяции Саудовской Аравии, где часты браки между кровными родственниками, семейный анамнез отягощен в 47% случаев ЮАЭ. В клинико-генетическом исследовании семей с ИГЭ, фенотипическая конкордантность в семьях с ЮАЭ наблюдалась в 10% случаев, что существенно ниже по сравнению с другими синдромами ИГЭ. Так как 31% родственников лиц с ЮАЭ страдают ДАЭ и только 2,5% - ЮМЭ, исследователи предполагают, что ДАЭ и ЮАЭ представляют собой генетически родственные синдромы, в то время как ЮМЭ является генетически отличной формой ИГЭ. В трудах Р. Imbrici (2004) имеются указания на случаи возникновения мутаций в генах *CACNA1* α -1 субъединицы кальциевого канала $CaV2,1$, или β -4 субъединицы канала *CACNB4*,

ответственных за развитие фенотипа абсансы + атаксия, не встречающегося ни при одной известной форме абсансной эпилепсии.

Фоновая активность на ЭЭГ при ЮАЭ сохранена. Отличительной чертой интериктальной и иктальной ЭЭГ являются генерализованные симметричные пик-волновые разряды с акцентом в передних отведениях. Частота разрядов в начале приступа обычно выше, чем 3Гц (3,5-4Гц). По данным С. Panayiotopoulos и соавт. (1992) иктальные разряды могут быть длиннее при ЮАЭ (16.3 ± 7.1 секунд), чем при ДАЭ (12.4 ± 2.1 секунд) и ЮМЭ (6.6 ± 4.2 секунд).

Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ИГСП) представляет собой синдром ИГЭ, проявляющийся единственным видом приступов — первично генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками.

Взаимосвязь между ГСП и суточными ритмами выявлена еще в XIX веке. Так, W. Gowers (1885) отметил преимущественное развитие ГСП в ранние утренние часы. Данный тип пароксизмов встречался у 5% наблюдавшихся больных. Впервые подразделение приступов по их приуроченности к суточному ритму представлено в трудах M. Langdon-Down и W. Brain (1929). Они выделили «дневной тип», при котором приступы развиваются в дневное время с преобладанием в утренние часы и после полудня, «ночной тип» с превалированием приступов в период засыпания и предутренние часы и «диффузный тип», при котором не удается четко выявить зависимость развития приступов от цикла «сон-бодрствование». Приуроченность приступов к периоду пробуждения характерна для ИГЭ. По данным D. Janz (1962), в 50% случаев ИГЭ ГСП приходится именно на период пробуждения, в то время как при симптоматических формах такая зависимость прослеживается лишь в 8% случаев. В 45% случаев ИГЭ с ИГСП приступы развиваются во сне, в 34%- в период после пробуждения, в 21% отмечается «диффузный тип» развития приступов. Кроме того, ГСП обладают более ощутимой приверженностью к циркадному ритму по сравнению с малыми приступами.

По данным M. Billiard (1982), в структуре ИГЭ с ИГСП приступы пробуждения наблюдаются в 16,8%, дневные - в 36,3%, ночные - в 28,5%, приступы во сне и при бодрствовании - в 18,1% случаев. В исследовании T. Tsuboi и W. Christian (1976) приступы при пробуждении отмечены у 147 (38%) из 318 больных с эпилепсией с ИГСП, во сне - у 89 (28%), у 82 (26%) ГСП развивались без четкой циркадной приверженности.

По данным D. Janz (1969), семейный анамнез отягощен в 12,5% случаев эпилепсии с ИГСП пробуждения, что превышает соответствующие показатели в группе лиц с ИГСП во сне (7,7%) или эпилепсии с диффузными ИГСП (3,8%). В исследовании T. Tsuboi и W. Christian (1976) наследственная отягощенность среди больных с ИГСП пробуждения наблюдалась в 10,9%, с ИГСП во сне – в 6,7%, при эпилепсии с диффузными ГСП – в 7,3% случаев.

В 66% случаев эпилепсия с ИГСП манифестирует в возрасте 9- 24 лет, в 78% случаев - в 6 - 22 лет. По данным J. David (1955), наиболее часто эпилепсия с ИГСП дебютирует в возрасте 10-25 лет (88%). Таким образом, во всех исследованиях показано, что эпилепсия с ИГСП имеет четкий пик дебюта в пубертатный период.

Клинически ГСП проявляются внезапным выключением сознания с падением пациентов и судорогами. В первой, тонической фазе наблюдается внезапная потеря сознания,

тоническое напряжение произвольной мускулатуры, падение, сопровождаемое громким криком. Отмечается остановка дыхания, нарастающая бледность кожных покровов и слизистых оболочек, сменяющаяся цианозом. Зрачки расширены, на свет не реагируют. Возможны прикусы языка, губ, щек. Фаза тонических судорог продолжается 30—60 секунд. Во второй фазе тонические судороги сменяются клоническими. Дыхание восстанавливается, становится шумным, прерывистым. Из рта выделяется пена, нередко окрашенная кровью. Иногда отмечается непроизвольное мочеиспускание, дефекация, эякуляция. Сознание отсутствует. Продолжительность клонической фазы составляет обычно не более 2 минут. В третьей фазе (постприступная кома) выявляется мышечная гипотония, патологические рефлексы, мидриаз, отсутствие реакции зрачков на свет. Кома постепенно сменяется сопором, затем следует сон. После ГСП как правило выявляются постиктальные расстройства: оглушение, дисфория, разбитость, головная боль, вялость, сонливость. Иногда бывают эпизоды сумеречного помрачения сознания. Воспоминаний о припадках не сохраняется. Продолжительность ГСП составляет от 30 сек до 10 мин (в среднем 3 мин.). Частота приступов невысока — от единичных в год до нескольких в месяц, без тенденции к серийному и статусному течению.

Нарушения физического и нервно-психического развития для ИГЭ с ИГСП нетипичны. Обследуя 104 больных, G. Griffiths и J. Fox (1938) подчеркнули, что пациенты, страдающие ИГЭ с ИГСП, представляли группу с нормальным интеллектом. По данным D. Janz (1962), у пациентов с ИГСП пробуждения отсутствуют типичные «психологические epileptoидные черты», такие, как педантичность и медлительность. Лица с ИГСП пробуждения неуверены в себе, эмоционально лабильны, недисциплинированы, некомплаентны. Нестабильный сон вследствие тревожности может служить провокатором приступов.

Мощнейшим провокатором приступов при ИГЭ с ИГСП пробуждения является депривация сна и внезапное пробуждение. Как правило, режим дня пациентов с этим заболеванием характеризуется хроническим недосыпанием с пиком активности, приходящимся на вечерние часы. По данным L. Beyar и U. Jovanovic (1966), провоцирующие факторы выявлены у 99 (88,5%) из 120 больных с ИГСП пробуждения.

ЭЭГ исследование выявляет характерную генерализованную билатерально-синхронную пик-волновую активность с частотой от 3-4 Гц, нередко с амплитудной асимметрией или бифронтальным преобладанием.

Лечение ИГЭ. В основу лечения ИГЭ положен принцип монотерапии, гласящий о необходимости выбора одного АЭП, эффективного в отношении всех имеющихся у пациента приступов с удобным режимом приема. Целью антиэпилептической терапии является обеспечение наилучшего контроля над приступами при минимуме побочных эффектов. Критерием достижения эффективной дозы АЭП является полное прекращение приступов.

На протяжении нескольких десятилетий препаратами первой очереди выбора для лечения ИГЭ являются производные вальпроевой кислоты (вальпроаты). Мы рекомендуем начинать лечение с вальпроатов пролонгированного действия, высокоэффективных в отношении всех характерных для ИГЭ типов приступов (ГСП, абсансов, миоклоний) и способных подавлять эпилептиформную активность на ЭЭГ. Кроме того, с учетом существующего взгляда на ювенильные формы ИГЭ как на единый синдром – ИГЭ ювенильного возраста с полиморфным фенотипом - следует помнить о возможности патоморфоза каждого из описанных синдромов (например, присоединение миоклоний у лиц с ЮАЭ, возникновение абсансов у пациентов с ИГСП). Таким образом, АЭП первой очереди выбора для лечения ИГЭ не должен обладать потенциалом аггравации какого-либо типа приступов.

Наиболее распространенным и предпочтительным по соотношению цена/качество препаратом вальпроевой кислоты в настоящее время является **Конвулекс пролонгированного действия** (таблетки 300 и 500 мг). Применение пролонгированной формы позволяет принимать препарат дважды в день, что имеет большое значение для повышения комплаентности пациентов. Стандартная схема назначения препарата:

Для таблеток по 300 мг			Для таблеток по 500 мг		
Утро	Вечер	Дни	Утро	Вечер	Дни
-	300 мг	7 дней	-	250 мг	7 дней
300 мг	300 мг	7 дней	250 мг	250 мг	7 дней
300 мг	600 мг	7 дней	250 мг	500 мг	7 дней
600 мг	600 мг	постоянно	500 мг	500 мг	постоянно

Доза препарата составляет в среднем 20-30 мг на кг массы тела (т.е. для человека массой 70 кг – от 1400 до 2100 мг в сутки). Эффект препарата в большинстве случаев очевиден уже на дозе 900-1000 мг/сут.

Среди побочных эффектов Конвулекса чаще всего отмечаются тремор, диспепсия, прибавка в весе, алопеция. Эти нежелательные эффекты обратимы, и их регресс отмечается в первые месяцы после отмены препарата. Однако лицам, страдающим ИГЭ,

достигшим ремиссии на фоне приема Конвулекса и испытывающим дискомфорт в связи с побочными эффектами от терапии АЭП, следует разъяснить опасность рецидива приступов при попытке замены базового антиконвульсанта на альтернативный. Подобная замена может быть произведена лишь при выраженной непереносимости препарата, случаи которой редки.

Таким образом, Конвулекс пролонгированного действия является высокоэффективным препаратом в лечении ИГЭ с удобным режимом приема и хорошей переносимостью.

Литература:

1. Agakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG, et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2004;127:1127–1144.
2. Andermann E. Multifactorial inheritance of generalized and focal epilepsy. In: Anderson VE, Hauser WA, Penre JK, Sing CS, et al., eds. *Genetic Basis of the Epilepsies*. New York: Raven Press; 1982:355–374.
3. Andermann F, Berkovic S. Idiopathic generalized epilepsy with generalized and other seizures in adolescence. *Epilepsia*. 2001;42:317–320.
4. Asconape J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25:108–114.
5. Bai D, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: linkage to chromosome 6p12 in Mexico families. *Am J Med Genet*. 2002;113:268–274.
6. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. First evidence of GABAA receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the γ 2-subunit gene. *Nat Genet*. 2001;28:46–48.
7. Berkovic SF, Howell RA, Day DA, et al. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol*. 1998;43:435–445.
8. Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, et al. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2003;126:2447–2454.
9. Bianchi A, Viaggi S, Chiossi E, LICE Episcreen Group. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreen Study. *Seizure*. 2003;12:203–210.
10. Buono RJ, Lohoff FW, Sander T, et al. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res*. 2004;58:175–183.
11. Casaubon L, Pohlmann-Eden B, Khosravani H, et al. Video-EEG evidence of lateralized clinical features in primary generalized epilepsy with tonic-clonic seizures. *Epileptic Disord*. 2003;5:149–156.
12. Castells C, Mendilaharsu C. La epilepsia mioclónica bilateral y consciente. *Acta Neurol Latinoamer*. 1958;4:23–48.
13. Chioza B, Wilkie H, Nashef L, et al. Association between the α 1A calcium channel gene CACNA1A and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2001;56:1245–1246.
14. Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002;31(2):184–189.
15. D'Agostino D, Bertelli M, Gallo S, et al. Mutations and polymorphisms of the CICN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology*. 2004;63:1500–1502.
16. Cutting S, Lauchheimer A, Barr W, et al. Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features. *Epilepsia*. 2001;42(11):1395–1398.
17. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*. 1984;34:285–294.
18. Durner M. HLA und Epilepsie mit Impulsiv – petit mal. Thesis, Freie Universität, Berlin; 1988.
19. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet*. 1997;6(8):1329–1334.
20. Escayg A, De Waard M, Lee DD, et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *Am J Hum Genet*. 2000;66(5):1531–1539.
21. Fletcher CF, Lutz CM, O'Sullivan TN, et al. Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell*. 1996;87:607–617.
22. Gallagher MJ, Song L, Arain F, et al. The juvenile myoclonic epilepsy GABAA receptor α 1 subunit mutation A322D produces asymmetrical, subunit position-dependent reduction of heterozygous receptor currents and α 1 subunit protein expression. *J Neurosci*. 2004;24:5570–5578.
23. Gilliam F, Steinhoff BJ, Bittermann H-J, et al. Adult myoclonic epilepsy: a distinct syndrome of idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2000;55:1030–1033.
24. Gloor P. Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. The 1977 William G. Lennox Lecture, American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 1979;20:571–588.
25. Gourfinkel-An I, Baulac S, Nabbout R, et al. Recent insights into the implication of ion channels in familial forms of epilepsies associated or nonassociated to febrile convulsions [in French]. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160:S90–S97.
26. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Wideltz H, et al. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet*. 1988;31(1):185–192.
27. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet*. 2003;33(4):527–532.
28. Herpin TH. Des accès incomplets d'épilepsie. Paris: Baillière; 1867.
29. Hu S, Labuda MZ, Pandolfo M, et al. Variants of the KCNMB3 regulatory subunit of maxi BK channels affect channel inactivation. *Physiol Genom*. 2003;15:191–198.
30. Inoue Y, Zifkin B. Praxis induction and thinking induction: one or two mechanisms? A controversy. In: Wolf P, Inoue Y, Zifkin B, eds. *Reflex Epilepsies. Current Problems in Epilepsy Series*. Vol. 19. Paris: John Libbey Eurotext; 2004:41–55.

31. Janz D, Christian W. Impulsiv-Petit mal. *Dtsch Z Nervenheilk.* 1957;176:348–386.
32. Janz D, Durner M. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998:2389–2400.
33. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Gee MN, et al. Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-p11: locus heterogeneity and recombinations. *Am J Med Genet.* 1996;63:438–446.
34. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, et al. Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11: linkage to convulsions and electroencephalography trait. *Am J Hum Genet.* 1995;57:368–381.
35. Ma S, Blair MA, Abou-Khalil B, et al. Mutations in the GABRA1 and EFHC1 genes are rare in familial juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2006;71(2–3):129–134.
36. Marini C, King MA, Archer JS, et al. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:192–196.
37. Matsuoka H., Takahashi T., Sasaki M. et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain* 2000; 123: 318-330.
38. Mory S, Li LM, Guerreiro CAM, et al. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia.* 2003;44:1402–1405.
39. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, et al. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:171–176.
40. Opeskin K, Kalnins RM, Halliday G, et al. Idiopathic generalized epilepsy. Lack of significant microdysgenesis. *Neurology.* 2000;55:1101–1106.
41. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell.* 1996;87:543–552.
42. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, et al. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2003;73:261–270.
43. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia.* 1994;35:285–296.
44. Pinto D, de Haan GJ, Janssen GA, et al. Evidence for linkage between juvenile myoclonic epilepsy-related idiopathic generalized epilepsy and 6p11–12 in Dutch families. *Epilepsia.* 2004;45:211–217.
45. Rabot L. *De la myoclonie épileptique*. Paris: Thèse; 1899.
46. Rainesalo S, Keranen T, Palmio J, et al. Plasma and cerebrospinal fluid amino acids in epileptic patients. *Neurochem Res.* 2004;29:319–324.
47. Rainesalo S, Saransaari P, Peltola J, et al. Uptake of GABA and activity of GABA-transaminase in platelets from epileptic patients. *Epilepsy Res.* 2003;53:233–239.
48. Sander T, Schulz H, Saar K, et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1465–1472.
49. Savic I, Lekkval A, Greitz D, et al. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41:290–296.
50. Savic I, Österman Y, Helms G. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *NeuroImage.* 2004;21:163–172.
51. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2004;36:843–849.
52. Taylor I, Marini C, Johnson MR, et al. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain.* 2004;127:1878–1886.
53. Thomas P, Genton P, Gelisse P, et al. *Epilepsie myoclonique juvenile*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. John Libby & Co.; 2002:335–356.
54. Vijai J, Kapoor A, Ravishankar HM, et al. Genetic association analysis of KCNQ3 and juvenile myoclonic epilepsy in a South Indian population. *Hum Genet.* 2003;113:461–463.
55. Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABAA receptor [gamma]2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet.* 2001;28:49–52.
56. Whitehouse WP, Rees M, Curtis D, et al. Linkage analysis of idiopathic generalized epilepsy (IGE) and marker loci on chromosome 6p in families of patients with juvenile myoclonic epilepsy: no evidence for an epilepsy locus in the HLA region. *Am J Hum Genet.* 1993;53(3):652–662.
57. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain.* 1999;122:2101–2107.
58. Wolf P., Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1986; 49: 1368-1391.
59. Wolf P., Mayer Th. Juvenile Myoclonic Epilepsy: A Syndrome Challenging Syndromic Concepts? In: B. Schmitz, Th. Sander (eds.): *Juvenile Myoclonic Epilepsy. The Janz Syndrome*. Petersfield 2000; 33-39.
60. Wolf P. Regional manifestation of idiopathic epilepsy. Introduction. In: Wolf P, ed. *Epileptic Seizures and Syndromes*. London: John Libbey; 1994:265–267.
61. Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:147–153.