

Шилкина О.С.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1,2</sup>, Дмитренко Д.В.<sup>1</sup>, Ким К.Т.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр неврологии и психиатрии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; <sup>2</sup>192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

## Нейрофизиологические аспекты юношеской миоклонической эпилепсии

Изложены современные сведения об электроэнцефалографических особенностях юношеской миоклонической эпилепсии (ЮМЭ), современные данные о нейрофизиологии ЮМЭ в России и за рубежом.

**Материалы и методы.** Проведен литературный поиск доступных полнотекстовых публикаций, посвященных электроэнцефалографии и нейрофизиологии ЮМЭ в мире и в Российской Федерации, в российских и зарубежных базах данных.

**Результаты и обсуждение.** Анализ литературы показал наличие особенностей паттерна электроэнцефалографии у больных ЮМЭ, к которым следует отнести атипичную морфологию комплексов спайк-медленная волна, амплитудную асимметрию, фокальные разряды, фокальное начало пароксизмов, фокальное смещение пароксизмов и наличие генерализованного пароксизмального быстрого ритма.

Анализ литературы свидетельствует о необходимости информирования врачей неврологов первичного звена здравоохранения, клинических нейрофизиологов, эпилептологов об электроэнцефалографических особенностях ЮМЭ с целью своевременной диагностики заболевания, исключения назначения неадекватной терапии.

**Ключевые слова:** юношеская миоклоническая эпилепсия; диагностика; электроэнцефалография; нейрофизиология; обзор.

**Контакты:** Наталья Алексеевна Шнайдер; [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru)

**Для ссылки:** Шилкина ОС, Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Ким КТ. Нейрофизиологические аспекты юношеской миоклонической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;(спецвыпуск 1):31-37.

### Juvenile myoclonic epilepsy: neurophysiological aspects

Shilkina O.S.<sup>1</sup>, Shnaider N.A.<sup>1,2</sup>, Dmitrenko D.V.<sup>1</sup>, Kim K.T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenytsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center, of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup>1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022; <sup>2</sup>3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019

The review presents an update on the electroencephalographic characteristics and neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy (JME) in Russia and foreign countries.

**Materials and methods.** The authors have performed a literary search for the full-text publications on JME electroencephalography and neurophysiology worldwide and in the Russian Federation, which are available in Russian and foreign databases.

**Results and discussion.** Analysis of the literature suggests that JME patients have some electroencephalographic pattern features that include the atypical morphology of spike-and-slow-wave complexes, as well as amplitude asymmetry, focal discharges, focal onset of paroxysms, focal paroxysmal shift, and generalized paroxysmal fast rhythm.

The analysis of the literature also indicates that primary care neurologists, clinical neurophysiologists, and epileptologists should be informed about the electroencephalographic characteristics of JME to timely diagnose the disease and to rule out the use of inadequate therapy.

**Keywords:** juvenile myoclonic epilepsy; diagnosis; electroencephalography; neurophysiology; review.

**Contact:** Natalia Alekseevna Shnaider; [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru)

**For reference:** Shilkina OS, Shnaider NA, Dmitrenko DV, Kim KT. Juvenile myoclonic epilepsy: neurophysiological aspects. *Neurologiya, Neuropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;(Special Issue 1):31-37.

doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-31-37

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) представляет собой форму идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии (ИГЭ), диагностика которой основана на строгих клинических и электроэнцефалографических (ЭЭГ-) критериях, предложенных Международной противозлептической лигой (ILAE). В основу ее дифференциации положены тип и возраст дебюта приступов [1].

По данным эпидемиологических исследований, в разных странах частота встречаемости ЮМЭ варьирует от 9,6 до 41% среди ИГЭ и от 1,07 до 10,2% среди всех форм эпилепсии. Точную частоту встречаемости ЮМЭ трудно оценить в связи с тем, что ее диагностика часто запаздывает, диагноз устанавливается ретроспективно, чаще при развитии первого генерализованного тонико-клонического припадка (ГТКП). Кроме того, при постановке диагноза не все-

гда соблюдаются положения Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов [2–4]. Это приводит к снижению качества жизни больных ЮМЭ, а также к прогрессированию заболевания на фоне неадекватной терапии и побочных эффектов от неэффективных методов лечения [5]. В связи с этим своевременная диагностика ЮМЭ имеет решающее значение для успешного контроля над приступами [4].

Несмотря на высокую частоту встречаемости, кажущуюся простоту и яркость клинической картины ЮМЭ, имеются определенные особенности данного заболевания. Особый интерес представляет исследование атипичных ЭЭГ-характеристик у пациентов с ЮМЭ на фоне усовершенствования ее диагностики, методов лечения и профилактики в семьях с отягощенным по ЮМЭ анамнезом, а также снижения риска возможных неблагоприятных исходов.

**Целью** данного исследования является поиск и системный анализ доступных публикаций, посвященных нейрофизиологии и ЭЭГ-особенностям ЮМЭ, опубликованных в мире и в Российской Федерации.

**Материалы и методы. Литературный поиск.** Литература по нейрофизиологии и ЭЭГ при ЮМЭ была изучена посредством поиска данных в научной электронной библиотеке России — eLIBRARY.RU, а также в международных базах данных, включающих PubMed/MedLine, Clinical Key. Поиск литературы был ограничен русским и/или английским языками. Рассматривались работы, опубликованные с 2000 по 2016 г. В результате были изучены все медицинские публикации, в названиях которых, или в тексте статьи, или в тезисах использовались следующие ключевые слова: *юношеская миоклоническая эпилепсия, электроэнцефалография, нейрофизиология*. При изучении литературы в зарубежных базах данных использовались ключевые слова: *juvenile myoclonic epilepsy, electroencephalography, neurophysiology*. Этот вид поиска по ключевым словам был самым практическим выбором.

**Выбор и качественная оценка публикаций.** В обзор были включены исследования, размещенные в упомянутых выше базах данных в виде полнотекстовой версии, а также описания в форме тезисов (abstract), учитывая язык оригинального текста. Все найденные публикации подробно изучались. В список включались только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

**Результаты.** В целом, за обозначенный период были идентифицированы 1429 публикаций, посвященных проблеме ЮМЭ (1050 зарубежных и 379 российских авторов). ЭЭГ при ЮМЭ посвящены 451 публикация в зарубежных базах данных и 75 публикаций российских авторов; из них только 60 (53 зарубежных + 7 отечественных) публикаций были включены в обзор, основанный на критериях поиска.

**Фоновая активность.** Результаты фоновой записи ЭЭГ у пациентов с ЮМЭ, по данным большинства авторов, соответствуют норме [6]. В некоторых исследованиях указывается аномальная фоновая активность у пациентов с ЮМЭ на фоне плохого контроля над эпилептическими припадками [7]. E. Santiago-Rodríguez и соавт. [8], исследовав фоновую запись ЭЭГ у пациентов с ЮМЭ, выявили, что, несмотря на визуально нормальный фон ЭЭГ, имеется увеличение абсолютной мощности дельта-, альфа- и бета-активности, более выраженной в лобной и теменной областях при про-

ведении спектрального и мощностного топографического картирования.

P. Genton и соавт. [9] установили, что рутинные ЭЭГ пациентов с ЮМЭ были нормальными лишь у 27% из них, неспецифические изменения выявлены в 20% и типичные изменения — в 54% случаев.

**Пароксизмальная интериктальная активность.** Большинство авторов указывают на наличие типичных интериктальных ЭЭГ-изменений при ЮМЭ, представленных генерализованными спайк- или полиспайк-медленноволновыми разрядами 4–6 Гц, длительностью 1–20 с. Как правило, один-три пика предшествуют каждой медленной волне [10, 11]. По данным исследователей, типичные изменения ЭЭГ выявляются в 75–85% случаев ЮМЭ [12, 13].

Кроме того, есть указания на атипичные изменения ЭЭГ при ЮМЭ. Они включают фокальные, односторонние и асимметричные разряды [10, 12, 14, 15], генерализованную пароксизмальную быструю активность, представленную преобладающими бифронтально генерализованными волнами 15–25 Гц, которая регистрируется преимущественно во сне [16, 17].

По данным С.Р. Panayiotopoulos и соавт. [12], фокальные изменения выявлялись у 30,3% пациентов с ЮМЭ.

M.E. Lancman и соавт. [15] при анализе записей ЭЭГ 85 больных с ЮМЭ проанализировали клиническую семиологию припадков на ЭЭГ и отметили асимметрию у 26 (30,6%) больных: у двух пациентов были как клиническая, так и ЭЭГ-асимметрия, у 12 — клиническая асимметрия, а у 12 — исключительно ЭЭГ-асимметрия. Это обусловило задержку диагностики у пациентов с клинической и ЭЭГ-асимметрией, составившую в среднем 9,5 года, в сравнении с пациентами с отсутствием асимметрии (7,5 года). Четырнадцать из 26 пациентов с клинической и ЭЭГ-асимметрией (53,8%) первоначально был поставлен диагноз фокальной эпилепсии.

Высокую распространенность фокальных ЭЭГ-изменений, таких как фокальные медленные волны, спайки, острые волны и фокальное начало генерализованного разряда, отмечают у 36,7% пациентов с ЮМЭ V. Aliberti и соавт. [14]. Более чем у половины пациентов данной группы было выявлено по крайней мере одно фокальное изменение.

P. Genton и соавт. [7] среди 85 пациентов с ЮМЭ выявили фокальные/асимметричные изменения с переходом от одного полушария к другому в пределах одной записи у 15% больных. Этой же группой исследователей среди 56 пациентов с ЮМЭ в 20% случаев обнаружены фокальные и/или асимметричные медленные волны [9].

J.M. Murthy и соавт. [18] при анализе 131 записи ЭЭГ пациентов с ЮМЭ выявили генерализованные спайк- или полиспайк-медленноволновые пароксизмы в 81% случаев. Фокальные изменения ЭЭГ были отмечены в 20,6% записей; наиболее распространенным из них была амплитудная асимметрия. Неправильное толкование ЭЭГ у 28 пациентов послужило причиной неправильной первоначальной диагностики. Диагноз фокальной эпилепсии был поставлен 7 пациентам в связи с односторонними миоклониями и фокальными изменениями на ЭЭГ.

D. Atakli и соавт. [19] среди 76 пациентов с ЮМЭ изменения на ЭЭГ зарегистрировали у 73 (6,1%) пациентов, в том числе генерализованные разряды спайк-/полиспайк-медленная волна — у 86,6% и генерализованные па-

роксизмальные тета- или дельта-волны у 9,2%. У 19,7% больных ЮМЭ имели место фокальные изменения корковой ритмики.

К.В. Воронкова и соавт. [20] сообщают о наличии фокальных черт на ЭЭГ у 31,5% обследованных ими пациентов с ЮМЭ. По данным К.Ю. Мухина и соавт. [11], сочетание диффузных и регионарных (мультирегионарных) ЭЭГ-паттернов и/или регионарное начало диффузных разрядов выявлялись у трети обследованных больных с ЮМЭ, при этом в пределах одной записи ЭЭГ регионарное начало диффузных разрядов не было устойчивым и варьировало как в разных отведениях в пределах одного полушария, так и в разных гемисферах.

А. Shahnaz и соавт. [21] выявили фокальные изменения на ЭЭГ у 20% пациентов, включая фокальное смещение пароксизмов у 6,66% пациентов, асимметрию разрядов у 10% пациентов, одиночные фокальные вспышки спайк/острая-медленная волна у 6,66% и фокальное замедление у 5% пациентов.

U. Seneviratne и соавт. [22] попытались определить и систематизировать полученные результаты ЭЭГ у пациентов с ИГЭ и выделили атипичные черты эпилептиформных изменений, включающие амплитудную асимметрию пароксизмов и вспышек, фокальное начало пароксизмов, регионарное смещение пароксизмов, фокальные разряды, аномальную морфологию пароксизмов, генерализованный пароксизмальный быстрый ритм (ГПБР). Авторами показано, что у 67,9% обследованных пациентов с ЮМЭ присутствовали атипичные изменения ЭЭГ: у 25% — амплитудная асимметрия, у 50% — атипичная морфология пароксизмов, у 7,1% — фокальное начало пароксизмов, у 3,6% — фокализация пароксизмов, у 17,9% — фокальные разряды.

Кроме генерализованных и/или фокальных изменений, есть данные о диффузном или периодическом замедлении корковой ритмики, не связанном с генерализованными спайками. Эти аномалии наблюдаются у 6–11% пациентов с ЮМЭ [13, 23].

Частота ЭЭГ-изменений у пациентов с ЮМЭ по данным разных авторов представлена в таблице.

**Факторы провокации эпилептиформной активности.** Припадки при ЮМЭ провоцируются различными факторами, такими как стресс, усталость, лихорадка и сон, а также более специфическими для ЮМЭ триггерами (например, мигающий солнечный свет, музыка, чтение, мышление, употребление алкоголя, менструация) [29].

Фотосенситивность достаточно часто встречается при ЮМЭ, однако, по данным разных исследователей, частота выявления фотосенситивности при проведении ЭЭГ при рассматриваемом заболевании варьирует в широком диапазоне — от 8 до 90% случаев [19, 26, 30]. Есть данные о более высокой частоте встречаемости фотосенситивности у женщин по сравнению с мужчинами [12, 21, 31–33].

Переходные периоды сна и бодрствования являются более значимыми активаторами пароксизмальной активности при ЮМЭ. При этом насильственное пробуждение является более сильным активатором, чем спонтанное, независимо от стадии сна, во время которого происходит пробуждение [34].

В исследовании М. Billiard и соавт. [35] эпилептиформная активность преимущественно регистрировалась при наступлении сна, при пробуждении и реже в фазу быст-

рого сна. J. Salas Puig и соавт. [36] при исследовании ЭЭГ сна 85 пациентов с ЮМЭ выявили патологические изменения у всех больных, при этом эпилептиформная активность регистрировалась во время медленноволнового сна в 78% случаев и при пробуждении в 25% случаев. У 1/3 пациентов разряды провоцировались фотостимуляцией. Депривация сна являлась провокатором эпилептиформной активности на ЭЭГ в 54,2% случаев ЮМЭ в исследовании, проведенном в Индии, и до 80% — в Пакистане [18].

S. Beniczky и соавт. [31] исследовали ЭЭГ 60 пациентов с ЮМЭ на фоне сна, ритмической фотостимуляции, гипервентиляции, выполнения когнитивных задач. При выполнении когнитивных тестов подавление пароксизмальной активности на ЭЭГ было обнаружено у 29% пациентов, а провокация — у 18% пациентов. Фотопароксизмальный ответ наблюдался у 23% пациентов, ритмическая фотостимуляция провоцировала эпилептиформную активность на ЭЭГ у 10% пациентов, гипервентиляция — у 22% и сон — у 18% пациентов.

**Иctalные изменения.** Миоклонии при ЮМЭ, как правило, проявляются на ЭЭГ генерализованными вспышками комплексов полиспайк-волна 3–4 Гц. Мышечные сокращения происходят одновременно с вспышкой спайков, имеющих частоту от 10 до 16 Гц, за которыми следуют медленные волны от 2,5 до 5 Гц. Количество спайков колеблется от 5 до 20 на разряд и соотносится с интенсивностью, а не длительностью каждого приступа. Амплитуда спайков постепенно увеличивается и является максимальной по фронтальным отведениям, где может варьировать от 200 до 300 мкВ. Полиспайк-волновой паттерн часто сохраняется и после прекращения миоклоний и может длиться до нескольких секунд. Миоклонические приступы могут возникать изолированно или многократно повторяться во время регистрации ЭЭГ [37].

Типичные абсансы встречаются в 10–20% (по некоторым данным — до 33%) случаев ЮМЭ [32]. Они обычно короткие и отличаются от абсансов при детской и юношеской абсансной эпилепсии: представлены спайк/даблспайк/полиспайками, наложенными на медленную волну [38].

В случае развития тонико-клонического припадка после миоклонического ЭЭГ выявляет нерегулярные вспышки быстрых полиспайков до наступления обычной модели генерализации [6].

**Нейрофизиология.** Механизмы формирования спайк-волновых пароксизмов и генерализованных припадков сложны. Для ЮМЭ характерны разные типы припадков (абсансы, миоклонии, ГТКП), и не известно, един ли их патофизиологический механизм. Ранние исследования в этой области проводились на животных с воспроизведением генетической модели абсансной эпилепсии для изучения механизмов, лежащих в основе формирования спайк-волнового комплекса [39]. Более современные исследования с одновременной записью ЭЭГ и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) обеспечили возможность исследования функции мозга у людей [40]. Электроклиническим прототипом ИГЭ являются абсансы, но существует несколько теорий, объясняющих их патофизиологию.

«Центрэнцефальная теория» стала первым предложенным механизмом в противопоставлении теории пейсмейкера в мозге, согласно которой ответственность за развитие генерализованной судорожной активности принадлежит промежуточному мозгу [41].

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

## Частота встречаемости ЭЭГ-изменений у пациентов с ЮМЭ

Страна, год исследования	Число пациентов/выборка	Аномалии ЭЭГ	Частота выявления, %	Источник
Англия, 1994 г.	66	Всего изменений ЭЭГ Фокальные изменения Фотосенситивные разряды	84,9 30,3 27,3	[12]
США, 1994 г.	85	Асимметрия В том числе: ЭЭГ- и клиническая асимметрия клиническая асимметрия ЭЭГ-асимметрия	30,6 2,3 14,1 14,1	[15]
Англия, 1994 г.		Фокальные медленные волны, спайки, острые волны и фокальное начало генерализованного разряда	36,7	[14]
Англия, 1994	85	Фокальные/асимметричные изменения, которые варьировали как по разным отведениям в пределах одного полушария, так и по разным гемисферам в одной и той же записи	15	[7]
Англия, 1995 г.	56	Фокальные или асимметричные медленные волны	20	[9]
США, 1997 г.	58	Фокальные изменения	15	[24]
Индия, 1998 г.	131	Генерализованная спайк/полиспайк-волновая активность Фокальные изменения (наиболее часто – амплитудная асимметрия)	81 20,6	[18]
Турция, 1998 г.	76	Генерализованная спайк-/полиспайк-волновая активность Генерализованные пароксизмы тета- и дельта-волн Фокальные изменения	86,6 9,2 19,7	[19]
Италия, 2001 г.	63	Междуполушарная асимметрия генерализованных разрядов	38,1	[23]
Индия, 2001 г.	15	Всего изменений на ЭЭГ Атипичные изменения Изменения во сне	73,33 6,66 100	[25]
Индия, 2010 г.	266	Клиническая асимметрия при эпилептических припадках Фокальные изменения на ЭЭГ Амплитудная асимметрия или фокальное начало генерализованных разрядов Независимые фокальные изменения	16,9 45,5 44,6 32,6	[26]
Россия, 2012 г.	92	Фокальные изменения на ЭЭГ	31,5	[20]
Пакистан, 2014 г.	60	Всего изменений на ЭЭГ В том числе: генерализованные полиспайк-волны 4–6 Гц генерализованные спайк-волны генерализованные спайк-волны 3 Гц в дополнение к полиспайк-волновым разрядам фокальные изменения	70 45 11,6 13,3 20	[21]
Россия, 2015 г.	106	Диффузные вспышки полиспайк-/спайк-волна Сочетание диффузных и регионарных (мультирегионарных) ЭЭГ-паттернов и/или регионарное начало диффузных разрядов	66 34	[11]
Австралия, 2015 г.	120	Всего изменений на ЭЭГ В том числе: атипичные черты ЭЭГ атипичная морфология комплексов амплитудная асимметрия фокальные разряды фокальное начало пароксизмов фокальное смещение пароксизмов ГПБР	89,2 66,4 93,4 28,0 21,5 13,1 8,2 1,9	[22]
Грузия, 2015 г.	168	Фокальные эпилептиформные разряды Фокальное замедление (чаще в лобной и височной областях)	53 47,6	[27]
Египет, 2016 г.	9	Фокальные изменения	11,1	[28]

G. Buzsaki [42] предложена «теория таламических чар», которая предполагает наличие пейсмейкера в ретикулярных ядрах таламуса. P. Gloor [43] предложил «кортикорегикулярную теорию», описывающую генез спайк-волновых разрядов в таламокортикальной сети.

«Кортикальная теория» и «кортикальная теория фокуса» предлагают инициацию генерации спайк-волновых разрядов корой, в то время как таламус играет второстепенную роль [40]. Теория «кортикального фокуса» рассматривается как ведущая в многочисленных работах профессора В.А. Карлова [3].

P. Gloor [44] предположил, что те же таламокортикальные структуры, формирующие сонные веретена, могут производить генерализованные спайк-волновые разряды в случае кортикальной гипервозбудимости.

Однако в последние годы оспаривается теория формирования спайк-волновых разрядов из преобразованных веретен сна. В доказательство авторы указывают: несмотря на то что кортико-таламокортикальная сеть лежит в основе формирования и спайк-волновых разрядов, и сонных веретен, иницирующий участок различается у спайк-волновых разрядов, исходящих из коры головного мозга и из сонных веретен таламуса [45].

Таламус участвует во всех предлагаемых механизмах абсансов. При таламической стимуляции у животных при достижении генерализованного одновременного кортикального ритма наблюдались поведенческие изменения, напоминающие абсансы и ГТКП у людей [39]. Так, в 1970 г. E. Laws и соавт. [46] записали типичные спайк-волновые разряды (3 Гц) синхронно с электродами, расположенных на коже головы, и с погружных электродов в таламусе у 14-летней девочки-подростка во время абсансов и ГТКП. Позднее, в 2011 г., F. Moeller и соавт. [47] также продемонстрировали участие таламуса в формировании генерализованной спайк-волновой активности при одновременной регистрации ЭЭГ и фМРТ.

С другой стороны, большинство исследований, проведенных на животных и на людях, подтверждают гипотезу о том, что спайк-волновые разряды происходят из коры головного мозга [48].

C. Vollmar и соавт. [49] описали увеличение активации моторной коры у пациентов с ЮМЭ при нарастании когнитивных усилий и увеличение функциональной связи с префронтальными когнитивными нейросетями. Нарушение деактивации дополнительной моторной зоны, связанное с выполнением когнитивных задач, предполагает ее роль в качестве реле, способствующего повышению функциональной связи между префронтальными когнитивными областями и моторной зоной. Эти данные объединяют гипотезу гипервозбудимости моторной коры с результатами исследований нейропсихологической активации, демонстрирующими увеличение спайковой частоты в центральной области при сложной познавательной деятельности [50]. Тонкие микроструктурные аномалии серого вещества медиальной лобной доли неоднократно описывались у пациентов с ЮМЭ и интерпретировались как микродисгенез или регионарная нейронная потеря [51].

J. O'Muirheartaigh и соавт. [51] сообщали о снижении фракционной анизотропии, указывающей на регионарную потерю нейронов, которая коррелирует с определенным нервно-психическим дефицитом.

Чуть позже этой же группой исследователей выявленные изменения микроструктурной связи мезиальной лобной области расценены как анатомическая основа для развития судорог при ЮМЭ при когнитивных нагрузках. Изменения связи мезиальной лобной области объясняют ряд других клинических проявлений ЮМЭ и могут быть связующим звеном между семиологией приступов, нейрофизиологией, нейропсихологией и данными нейровизуализации [52].

В настоящее время существует консенсус, что кора и таламус участвуют в формировании спайк-волнового комплекса, но их относительная значимость и фактор инициации остаются спорными.

Согласно теории кортикального фокуса, спайк-волновая активность быстро синхронизируется путем распространения через кортико-кортикальные сети из фокуса кортикального происхождения, а таламокортикальная функциональная петля, как колебательная сеть с двумя структурами, управляющими друг другом, приводит к усилению и поддержанию разрядов [40]. Фокальное начало генерализованных спайк-волновых разрядов (ГСВР) на ЭЭГ может подтверждать данную теорию.

Имеются доказательства избирательного участия определенных таламокортикальных сетей во время ГСВР. Электрокартирование нейронных сетей во время ГСВР демонстрировало максимальную интенсивность над лобными областями [53]. В данном случае на ЭЭГ можно регистрировать амплитудную и регионарную асимметрию ГСВР.

При абсансах иктальное начало характеризуется активацией дорсолатеральной и орбитальной лобной областей на основе компьютерного анализа ЭЭГ [54]. Недавнее ЭЭГ-фМРТ-исследование продемонстрировало активацию связанных с ГСВР нейронов таламуса, фронтомезиальной коры и мозжечка [47].

Механизм феномена вторичной фокализации точно не известен и требует продолжения фундаментальных исследований в этой области. Вероятно, в его генезе играет роль различие в распространении и персистенции иктальной активности в различных гемисферах и корковых регионах в процессе развития ГТКП за счет индивидуальных особенностей нейрональных сетей, микрорезидуально-органического фона, возможного присутствия микродисгенезий, особенностей проводящих систем, кровоснабжения и биохимических нейрональных процессов в различных гемисферах у каждого конкретного пациента [20].

Проведенные В.А. Карловым и В.В. Гнездицким исследования подтвердили участие в механизме фотосенситивности, помимо проекционной зрительной, еще теменной и парастриарной коры, при выявлении повышения амплитуды зрительного ответа у больных с эпилепсией и локализации фотогенно-вызванных спайков в затылочной и теменной доле [55]. E. Bartolini и соавт. [56], исследовав ЭЭГ и фМРТ при фотостимуляции у пациентов с ЮМЭ с фотосенситивностью и здоровых людей без фотосенситивности, пришли к выводу, что больные ЮМЭ могут иметь изменения в нейронных связях между моторной и другими нейронными сетями с обязательным вовлечением системы базальных ядер. При этом фотопароксизмальный ответ может быть финальным проявлением патогенных процессов в стриато-таламокортикальных связях и, возможно, одним из основных проявлений ЮМЭ.

Ключевую роль в генерации спайк-волнового комплекса на клеточном уровне играют ионные каналы и рецепторы при взаимодействии возбуждающих и ингибирующих нейронов [57].

Согласно исследованиям E. Altindag и соавт. [58], у некоторых пациентов с ЮМЭ имеется дезорганизация серого вещества спинного мозга, которая заключается в уменьшении числа двигательных единиц, реиннервации моторных единиц или преобладании крупных моторных единиц. Эти данные предполагают, что и кортикальные, и спинномозговые «крупные» двигательные нейроны являются следствием единого патогенетического механизма, вероятно, общего генетического происхождения, поскольку одна из хромосом (хромосома 6), ассоциированная с развитием ЮМЭ, также регулирует дифференциацию и развитие спинного мозга у людей.

Вероятно, мутации генов, кодирующих ионные каналы и рецепторы, а также носительство определенных поли-

морфизмов в генах, ассоциированных с ЮМЭ, могут служить основой для понимания клеточных механизмов ГСВР и объяснять возможные атипичные черты как ЭЭГ-, так и клинической картины данного заболевания [59].

**Заключение.** Таким образом, результаты анализа литературы свидетельствуют о наличии определенных особенностей паттерна ЭЭГ у больных с ЮМЭ, к которым следует отнести атипичную морфологию комплексов спайк-медленная волна, амплитудную асимметрию, фокальные разряды, фокальное начало пароксизмов, фокусное смещение пароксизмов и наличие генерализованного пароксизмального быстрого ритма. Знание данных особенностей необходимо для своевременной диагностики рассматриваемой формы ИГЭ и для того, чтобы исключить назначение не рекомендованных при ЮМЭ лекарственных препаратов с целью успешного контроля над припадками и предотвращения утяжеления течения заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Engel JJ. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47(9):1558-68. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x
- Шилкина ОС, Шнайдер НА. Эпидемиология юношеской миоклонической эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(1S):26-31 [Shilkina OS, Schnaider NA. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;(Special Issue 1):26-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-26-31
- Карлов ВА, Фрейдкова НВ. Юношеская миоклоническая эпилепсия. В кн.: Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. С. 244-8 [Karlov VA, Freydikova NV. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. P. 244-8. (In Russ.)].
- Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of errors involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia*. 1991;32(5):672-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb04708.x
- Artyukhov IP, Shilkina OS, Shnyder NA, et al. Case report of management problem of juvenile myoclonic epilepsy. *Case Rep Clin Med*. 2016;(5):217-24.
- Serafini A, Rubboli G, Gigli GL, et al. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1):30-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.11.042
- Genton P, Puig XS, Tunon A, et al. Juvenile myoclonic epilepsy and related syndromes: clinical and neurophysiological aspects. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, et al. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*. London, UK: John Libbey and Company Ltd; 1994. P. 253-65.
- Santiago-Rodriguez E, Harmony T, Cardenas-Morales L, et al. Analysis of background EEG activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2008;17:437-45. doi: 10.1016/j.seizure.2007.12.009
- Genton P, Gonzalez Sanchez MS, Saltarelli A, et al. Misleading aspects of standard electro-encephalography in JME. *Neurophysiol Clin*. 1995;25:283-90. doi: 10.1016/0987-7053(96)80171-7
- Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, et al. EEG features in idiopathic generalized epilepsy: clues to diagnosis. *Epilepsia*. 2006;47:523-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00462.x
- Мухин КЮ, Фрейдкова НВ, Глухова ЛЮ и др. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного каатмнеза. *Русский журнал детской неврологии*. 2015;10(4):7-16 [Mukhin KYu, Freydikova NV, Glukhova LYu, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: focus on the effectiveness of therapy and the frequency of recurrence according to the long-term catamnesis data. *Russkiy Zhurnal Detskoy Neurologii*. 2015;10(4):7-16 (In Russ.)].
- Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia*. 1994;35:285-96. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02432.x
- Baise-Zung C, Guilloto LM, Grossmann RM. Juvenile myoclonic epilepsy: nonclassic electroencephalographical presentation in adult patients. *Eur J Neurol*. 2006;13:171-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01164.x
- Aliberti V, Grünewald RA, Panayiotopoulos CP, Chroni E. Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:297-301. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02433.x
- Lancman ME, Asconape JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:302-6. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02434.x
- Halasz P, Janszky J, Barcs G, Szucs A. Generalised paroxysmal fast activity (GPFA) is not always a sign of malignant epileptic encephalopathy. *Seizure*. 2004;13:270-6. doi: 10.1016/S1059-1311(03)00145-6
- Sagi V, Kim I, Bhatt AB, et al. Generalized paroxysmal fast activity in EEG: An unrecognized finding in genetic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.019
- Murthy JM, Rao CM, Meena AK. Clinical observations of juvenile myoclonic epilepsy in 131 patients: a study in South India. *Seizure*. 1998;7:43-7. doi: 10.1016/S1059-1311(98)90007-3
- Atakli D, Sozuer D, Atay T, et al. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 1998;7:63-6. doi: 10.1016/S1059-1311(98)90010-3
- Воронкова КВ, Холин АА, Ахмедов ТМ и др. Фокальные черты идиопатических генерализованных эпилепсий. Результаты собственного исследования. *Лечебное дело*. 2012;(2):65-74 [Voronkova KV, Kholin AA, Akhmedov TM, et al. Focal features of idiopathic generalized epilepsies. Results of your own research. *Lechebnoe Delo*. 2012;(2):65-74 (In Russ.)].
- Shahnaz A, Sher K, Sattar RA. Clinical and EEG characteristics of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Pak J Med Sci*. 2014;30(1):12-5. doi: 10.12669/pjms.301.4465
- Seneviratne U, Hepworth G, Cook M, D'Souza W. Atypical EEG abnormalities in genetic generalized epilepsies. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):214-20. doi: 10.1016/j.clinph.2015.05.031. Epub 2015 Jun 19.
- Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, et al. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci*. 2001;184:65-70. doi: 10.1016/S0022-510X(00)00496-2
- Lombroso CT. Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia*. 1997;38:797-812. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01467.x

25. Dhanuka AK, Jain BK, Singh D, Maheshwari D. Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure*. 2001;10:374-8. doi: 10.1053/seiz.2001.0522
26. Jayalakshmi SS, Srinivasa Rao B, Sailaja S. Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2010;122:115-23.
27. Japaridze G, Kasradze S, Lomidze G, et al. Focal EEG features and therapeutic response in patients with juvenile absence and myoclonic epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1182-7. doi: 10.1016/j.clinph.2015.11.048
28. Esmail EH, Nawito AM, Labib DM, Basheer MA. Focal interictal epileptiform discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Neurol Sci*. 2016;37(7):1071-7. doi: 10.1007/s10072-016-2538-5
29. Kasteleijn-Nolst Trenite DG, de Weerd A, Beniczky S. Chronodependency and provocative factors in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1):25-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.11.045
30. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000;9:108-11. doi: 10.1053/seiz.1999.0376
31. Beniczky S, Guaranha MS, Conradsen I, et al. Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: an investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia*. 2012 May;53(5):832-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03454.x
32. Genton P, Gelisse P, Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits. In: Schmitz B, Sander T, editors. Juvenile myoclonic epilepsy: the Janz syndrome. Petersfield and Philadelphia: Wrightson Medical Publishing; 2000. P. 11-32.
33. Карлов ВА. Фотосенситивность, эпилепсия, затылочная и лобная кора. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(4):31-6 [Karlov VA. Photosensitivity, epilepsy, occipital and frontal cortex. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;6(4):31-6 (In Russ.)].
34. Touchon J. Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsy. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. Sleep and epilepsy. New York: Academic Press; 1982. P. 239-47.
35. Billiard M. Epilepsies and the sleep-wake cycle. In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. Sleep and epilepsy. New York: Academic Press; 1982. P. 269-89.
36. SalasPuig J, Tunon JA, Mateos V, et al. Janz's juvenile myoclonic epilepsy: a little known frequent syndrome. *Med Clin*. 1994;103:684-9.
37. Janz D, Christian W. Impulsiv – petit mal. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1957;176:346-86 (English translation by Genton P. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, et al, editors. Idiopathic generalized epilepsies. London: John Libbey; 1994. P. 229-51).
38. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment, revised 2<sup>nd</sup> ed. London: Springer Healthcare Ltd.; 2010.
39. Morison RS, Dempsey EW. A study of thalamo-cortical relations. *Am J Physiol*. 1941;135:281-92. doi: 10.1152/ajplegacy.1941.135.2.281
40. Meeren H, van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol*. 2005;62:371-6. doi: 10.1001/archneur.62.3.371
41. Penfield WG, Jasper HH. Epilepsy and functional anatomy of the human brain. Boston, MA: Little Brown & Co; 1954.
42. Buzsaki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience*. 1991;41:351-64. doi: 10.1016/0306-4522(91)90332-1
43. Gloor P. Generalized cortico-reticular epilepsies: some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. *Epilepsia*. 1968;9:249-63. doi: 10.1111/j.1528-1157.1968.tb04624.x
44. Gloor P. Generalized epilepsy with bilateral synchronous spike and wave discharge. New findings concerning its physiological mechanisms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Suppl 1978;34:245-9.
45. Leresche N, Lambert RC, Errington AC, Crunelli V. From sleep spindles of natural sleep to spike and wave discharges of typical absence seizures: is the hypothesis still valid? *Pflugers Arch*. 2012;463(1):201-12. doi: 10.1007/s00424-011-1009-3
46. Laws E, Niedermeyer E, Walker AE. Depth EEG findings in epileptics with generalized spike-wave complexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970;28:94-5.
47. Moeller F, Maneshi M, Pittau F, et al. Functional connectivity in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:515-22. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02938.x
48. Clemens B, Puskas S, Besenyei M, et al. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy: EEG-based network and graph analysis of the interictal and immediate preictal states. *Epilepsy Res*. 2013;106(3):357-69. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.06.017. Epub 2013 Jul 22.
49. Vollmar C, O'Muirheartaigh J, Barker GJ, et al. Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain*. 2011;134:1710-9. doi: 10.1093/brain/awr098
50. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain*. 2000;123:318-30. doi: 10.1093/brain/123.2.318
51. O'Muirheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ, et al. Focal structural changes and cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2011;76:34-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e318203e93d
52. Vollmar C, O'Muirheartaigh J, Symms MR, et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology*. 2012;78(20):1555-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182563b44
53. Rodin E, Ancheta O. Cerebral electrical fields during petit mal absences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;66:457-66. doi: 10.1016/0013-4694(87)90092-7
54. Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are «generalized» seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*. 2004;45:1568-79. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.23204.x
55. Карлов ВА, Гнездицкий ВВ, Баярмаа Дондов. Транскраниальная магнитная стимуляция при эпилепсии: показания и противопоказания. В кн.: Международная конференция «Эпилепсия – диагностика, лечение». Москва; 2005. С. 162-7 [Karlov VA, Gnezditskiy VV, Bayarmaa Dondov. Transcranial magnetic stimulation in epilepsy: indications and contraindications. In: Mezhdunarodnaya konferentsiya «Epilepsiya – diagnostika, lechenie» [International Conference «Epilepsy – Diagnosis, Treatment»]. Moscow; 2005. P. 162-7 (In Russ.)].
56. Bartolini E, Pesaresi I, Fabbri S, et al. Abnormal response to photic stimulation in juvenile myoclonic epilepsy: an EEG-fMRI study. *Epilepsia*. 2014;55(7):1038-47. doi: 10.1111/epi.12634
57. Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia*. 2005;46(9):21-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00311.x
58. Altindag E, Baslo B, Baykan B, et al. Reduced axon number in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated by motor unit number estimation analysis. *Clin EEG Neurosci*. 2007;38(3):127-31. doi: 10.1177/155005940703800307
59. Шнайдер НА, Шилкина ОС, Петров КВ и др. Клинико-генетическая гетерогенность юношеской миоклонической эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;(2):20-36 [Shnyder NA, Shilkina OS, Petrov KV, et al. Clinical and genetic heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2016;(2):20-36 (In Russ.)].

Поступила 11.03.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.