

Обзор литературы

УДК 616.8-00

DOI 10.52246/1606-8157_2022_27_1_39

ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ В ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ АБСАНСНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ?

А. Е. Новиков¹, доктор медицинских наук,
Е. Ю. Новикова^{2*}

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153000, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

РЕЗЮМЕ Рассматриваются электрофизиологические основы концепции системных эпилепсий, к которым относятся детская и ювенильная абсансная эпилепсия (АЭ). Анализируются взаимосвязь комплексов пик-волна 3 Гц на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) с состояниями сон/бодрствование, возрастом и эпилептогенной активностью таламокортикальной системы.

Ключевые слова: абсансная эпилепсия, комплексы пик-волна 3 Гц на ЭЭГ, таламокортикальная система.

*Ответственный за переписку (corresponding autor): aenov37@gmail.com

Формирование концепции системных эпилепсий

В статье рассмотрены электрофизиологические механизмы развития припадков при детской и юношеской абсансных формах эпилепсии, которые, как считали ранее, являются не только «генерализованными» [1]. Основу новой концепции идиопатических/генетических генерализованных эпилептических расстройств составляют представления о «системных эпилепсиях» [2] и «эпилептических сетях» [3]. С течением времени спектр признанных форм эпилепсии и эпилептических синдромов заметно увеличился, формируя новые взгляды на это множество. Определенным толчком в новом направлении стало заключение Р. Wolf: «Как локализованные, так и «генерализованные» идиопатические эпилепсии должны пониматься как связанные варианты системных нарушений мозга, с иктогенезом, патологически использующим существующие функциональные анатомические сети» [4].

Эпилепсия является патологическим облегчением нормальных физиологических функций, что можно определить по структуре припадков. Раз-

личные физиологические рабочие системы мозга обеспечивают шаблоны для эпилептических расстройств, наделяя их особенностями. Оказалось, что система, обеспечивающая иктогенез, состоит из областей мозга, интегрированная активность которых подчиняет нормальные физиологические функции [5, 6]. Нервная сеть, ответственная за системную эпилепсию, обладает постоянной восприимчивостью, выявляется клинической/электроэнцефалографической (ЭЭГ) семиотикой припадков и существует в интерикулярном периоде [11].

Исходя из вышесказанного, нейронные системы можно рассматривать как состоящие из набора синаптически взаимосвязанных структур, интегрированная деятельность которых приводит к функциональным результатам, которые не могут быть получены за счет активности отдельных элементов системы. Для определения такой системы необходимы анатомические связи, которые активно участвуют в выполнении ее функций. Примерами деятельности, зависящей от нервной системы, являются ритмы ЭЭГ, генерируемые таламокортикальной системой, которая

участвует в контроле внимания, бодрствования и сна. Серия экспериментальных данных сходится в поддержке первичной роли таламического ретикулярного ядра, таламических ядер, проецирующихся на кору головного мозга, а также областей коры и их взаимосвязей в генерации комплексов спайк-волна частотой 3 Гц, связанных с абсансом. Основная роль того или иного компонента схемы давно обсуждается. Имеющиеся доказательства подтверждают вывод о том, что все звенья системы необходимы для генерации спайк-волн и ни один компонент не может сделать это изолированно [12].

Абсансная эпилепсия

Спайк-волновой разряд 3 Гц, связанный с абсансом, представляет собой наиболее стереотипную картину припадка в клинической ЭЭГ. Важнейшим вкладом в исследование механизма абсансов стало изучение Н. Jasper их экспериментальной модели. Совместно с J. Droogleever-Fortuyn он описал такое явление, как реакция вовлечения при раздражении неспецифических ядер таламуса с возникновением пик-волновой активности в кортикоталамокортикальной цепи [7]. W. Penfield и Н. Jasper включили центрэнцефальные припадки в категорию тех, при которых «тщательно ищут фокального поражения мозга» и происхождение которых нельзя отнести к какой-либо другой причине, кроме наследственной предрасположенности [10]. Феномен ритмической реакции коры мозга затем был подтвержден и более детально исследован D. A. Pollen, P. Perot, K. Reid при раздражении интраламинарных ядер таламуса ритмическими электрическими импульсами с частотой 3 Гц [8]. Согласно Н. Jasper, такой вариант реакции (активность типа «пик-волна») наблюдался только при этой частоте стимуляции. Далее было указано на вероятную ее связь с эпилептической активностью и рассмотрено с позиции центрэнцефалической концепции [9].

Результаты R. Naquet et al., которые продемонстрировали корковое происхождение электрографической активности, побудили P. Glour [14] предложить термин «генерализованная кортикоталамическая эпилепсия» для согласования центрэнцефальных и корковых механизмов. Эта концепция отводила существенную роль как таламусу, так и коре головного мозга в разработке генерализованных спайк-волновых разрядов

3 Гц [15]. Позднее в эксперименте на животных было показано, что веретена сна трансформируются в спайк-волновые комплексы [16, 17]. Проведенные исследования продемонстрировали сходство между синхронизированной активностью, происходящей в таламокортикальных цепях во время сна, и спайк-волновыми разрядами АЭ в бодрствующем состоянии. Кроме того было показано, что межполушарная синхронизация, которая необходима для генерализованного характера разряда на широких участках двух полушарий, обеспечивается внутрикорковыми и мозолистыми связями.

P. Halász [18], суммируя имеющиеся результаты исследований, пишет, что наиболее вероятным фактором, играющим роль в стимулировании абсансов с рисунком спайк-волны, вероятно, является исходящий из коры головного мозга возбуждающий вход, который может трансформировать колебания веретена в колебания 3 Гц. На кортикоталамический контур также могут влиять несколько восходящих и нисходящих путей от ствола и коры головного мозга. Таким образом, АЭ соответствует основному определению системной эпилепсии как состояния из-за сохраняющейся восприимчивости таламокортикальной системы в целом.

По клиническим наблюдениям, абсансы считались, по существу, событиями бодрствования, однако несколько исследований показали, что они тесно связаны со снижением уровня бодрствования даже в пределах этого периода и в дальнейшем – до стадий REM/NREM сна [19–21]. С этим связывается возникновение абсансов преимущественно в утренние часы, когда есть признаки пробуждения/сонливости, и переходом от быстрого сна к спокойному.

В Международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов среди генерализованных эпилепсий рассматриваются детская и ювенильная АЭ. Научный интерес представляет возрастной механизм развития детской АЭ (пикнолепсия, синдром Фридмана). Возраст дебюта приступов при этой форме – 4–10 лет [22]. Согласно метаболической этиологии, начало абсансных припадков ранее четырех лет рассматривается с позиции нарушения переноса глюкозы 1 (Glut1) [23]. Тем не менее АЭ с началом на первом году жизни считается почти исключительной. Например, описано наблюдение ре-

бенка с нормальным развитием и началом в возрасте 6,5 месяцев частых ежедневных абсансов. ЭЭГ-видеозапись выявила типичные абсансные припадки, которые сопровождались двусторонними симметричными 3 Гц спайк-волновыми разрядами [24]. L. Giordano et al. в мультицентровом исследовании анализируют данные 16 детей на первом году жизни. У них имелись частые ежедневные абсансы (т. е. пикнолепсия) с ЭЭГ-коррелятом более 2,5 Гц, генерализованные спайк-волны [25]. Аналогичные данные были представлены ранее R. H. Caraballo et al. [26]. Авторы выражают единое мнение, что АЭ с ранним началом не является отдельным синдромом, и ранний возраст в данном случае не нужно считать предиктором дефицита GLUT-1.

Итак, АЭ, независимо от возрастной формы относится к системной эпилепсии и связана с активностью таламокортикальной системы в целом. Исходя из представленных выше гипотез и концепции, дебют абсансов на первом году жизни обусловлен зрелостью таламокортикальной системы в критическом периоде два–пять месяцев в виде впервые регистрируемых на ЭЭГ α - μ - σ -ритмов [27]. Следуя этой чувствительной критической концепции нейрогенеза, можно предполагать, что начало детской и ювенильной форм АЭ связано с созреванием (рост частоты ритма с возрастом) и активацией кортикальных нейронов – эпилептогенной структуры таламокортикальной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. 2010;51(4):676–685.
2. Avanzini G, Manganotti P, Meletti S et al. The system epilepsies: A pathophysiological hypothesis. 2012;53(5):771–778. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03462>.
3. Diessen E, Diederer SJH, Braun KPJ et al. Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned? *Epilepsia*. 2013;54(11):1855–1865.
4. Wolf P. Basic principles of the ILAE syndrome classification. *Epilepsy Research*. 2006;70(1):20–26.
5. Salek-Haddadi A, Mayer T, Hamandi K, Symms M, Josephs O, Fluegel D, Woermann F, Richardson MP, Noppeney U, Wolf P, Koepp MJ. Imaging seizure activity: a combined EEG/EMG-fMRI study in reading epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:256–264.
6. Moeller F, Maneshi M, Pittau F et al. Functional connectivity in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:515–522, <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02938.x>.
7. Jasper H, Droogleever-Fortuyn J. Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*. 1946;26:272–298.
8. Гусельников В.И., Супин А.Я. Ритмическая активность головного мозга. Москва: Изд-во Московского ун-та.; 1968:84.
9. Pollen DA. Experimental Spike and Wave Responses and Petit Mai Epilepsy *Epilepsia*. 1968;9(3):221–232. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1157.1968.tb04622.x/abstract>
10. Пенфилд У, Джаспер Г. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека: пер. с англ. / под ред. Н. И. Гращенкова и Г. Д. Смирнова. Москва: Изд-во иностранной литературы, 1958:254.
11. Fisher RS, W van Emde Boas, Blume W, Elger C, Genton P, L Phillip, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy. Definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.
12. Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G Generalized epileptic disorders: an update. *Epilepsia*. 2001;42:445–457. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.39800.x>.
13. Naquet R, Menini C, Catier J Photically-Induced Epilepsy in Papio Papio: The Initiation of Discharges and the Role of the Frontal Cortex and of the Corpus Callosum. Petsche H, Brazier MAB (eds). Synchronization of EEG Activity in Epilepsies. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8306-9_22.
14. Glour P Neurophysiological bases of generalized seizures termed centrencephalic. H. Gastaut, H. Jasper, J. Bancaud et al. (eds). Springfield, IL: Charles C Thomas, 1969:209–236.
15. Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G. Generalized Epileptic Disorders: An Update. *Epilepsia*. 2001;42(4):445–457. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.39800.x>.
16. Kostopoulos GK. Involvement of the thalamocortical system in epileptic loss of consciousness. *Epilepsia*. 2001;42(3):13–20.
17. Beenhakker MP, Huguenard JR. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron*. 2009;62(5):612–632.
18. Halász P. Are Absence Epilepsy and Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy System Epilepsies of the Sleep/Wake

- System? Behavioural Neurology. 2015;2015 <https://doi.org/10.1155/2015/231676>
19. Pavlova MK, Shea SA, Scheer FAJL, Bromfield EB. Is there a circadian variation of epileptiform abnormalities in idiopathic generalized epilepsy? *Epilepsy and Behavior*. 2009;16(3):461-467.
 20. Halász P, Terzano MG, Parrino L. Spike-wave discharge and the microstructure of sleep-wake continuum in idiopathic generalised epilepsy. *Neurophysiologie Clinique*. 2002;32(1):38-53. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(01\)00290-8](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(01)00290-8).
 21. Coenen AML, Drinkenburg WHIM, Peeters BWMM et al. Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1991;15(2):259-263.
 22. Verrotti A, D'Alonzo R, Rinaldi VE, Casciato S, D'Aniello A, Di Gennaro G. Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2017;13(2):106-111. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0006-9>.
 23. Arsov T, Mullen SA, Damiano JA et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012;53:204-207. <https://doi.org/10.1111/epi.12007>.
 24. Cavazzuti GB, Ferrari F, Galli V, Benatti A. Epilepsy with typical absence seizures with onset during the first year of life. *Epilepsia*. 1989;30(6):802-806. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05342.x>.
 25. Giordano L, Vignoli A, Cusmai R et al. Early onset absence epilepsy with onset in the first year of life: A multicenter cohort study. *Epilepsia*. 2013;54(7):66-69. <https://doi.org/10.1111/epi.12311>.
 26. Caraballo RH, Darra F, Fontana E et al. Absence seizures in the first 3 years of life: An electroclinical study of 46 cases. *Epilepsia*. 2011;52(2):393-400. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02926.x>.
 27. Новиков А.Е. Эпилептология: факты, личности, приоритеты: монография. Иваново: ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, 2018:104-105.

CHANGES IN ELECTROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS IN ABSENTEE EPILEPSY

A. E. Novikov, E. Yu. Novikova

ABSTRACT The authors considered electrophysiological grounds of systemic epilepsy concept which includes childhood and juvenile absentee epilepsy (AE). Interaction of peak-wave complexes 3 hz on electroencephalogram (EEG), state of sleep/wakefulness, age and epileptogenic activity of the thalamocortical system was analyzed.

Key words: absentee epilepsy, peak/wave complexes 3 hz on EEG, thalamocortical system.