

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ДЕТСКАЯ АБСАНСНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ, ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ

Щедеркина И. О.^{1,2}, Шадрова А. А.^{1,2}, Заваденко Н. Н.^{1,2}, Колтунов И. Е.^{1,3}

¹ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

² ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме

Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) относится к идиопатическим генерализованным эпилепсиям, которую по последним предложениям Комиссии по классификации и терминологии международной Лиги борьбы с эпилепсией (2016) предложено относить к генетическим формам. ДАЭ имеет специфические клинико-электроэнцефалографические характеристики. Данные о когнитивных нарушениях у детей с ДАЭ до настоящего времени противоречивы. Предпринимаются попытки выделить более «строгие» диагностические критерии, определяющие течение и прогноз данной формы эпилепсии. Таковыми являются предложенные в 2005 г. критерии Panayiotopoulos C. P. Цель исследования – оценить особенности течения ДАЭ с учетом соответствия/несоответствия критериям Panayiotopoulos C. P. (2005). Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 186 историй болезни детей с диагнозом ДАЭ. Сформированы группы по при принципу соответствия критериям Panayiotopoulos C. P. (2005). Результаты. Дети, вошедшие в группу, соответствующую критериям Panayiotopoulos C. P., не имели генерализованных тонико-клонических (ГТКП) и миоклонических приступов; в 94,3% случаев был достигнут контроль над абсансами; почти 90% детей находились на монотерапии и средняя продолжительность терапии в данной группе составила 2,8 года. Выводы. Использование более четких критериев диагностики ДАЭ поможет прогнозировать течение и исход данной формы эпилепсии.

Ключевые слова

Детская абсансная эпилепсия, диагностические критерии Panayiotopoulos C. P., когнитивное развитие.

Статья поступила: 07.12.2016 г.; в доработанном виде: 07.01.2017 г.; принята к печати: 06.03.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Щедеркина И. О., Шадрова А. А., Заваденко Н. Н., Колтунов И. Е. Детская абсансная эпилепсия, особенности оценки течения и исходов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (1): 69-78. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.069-078.

CHILDHOOD ABSENCE EPILEPSY: SPECIFIC FEATURES OF THE DISEASE COURSE AND OUTCOMES

Schederkina I. O.^{1,2}, Shadrava A. A.^{1,2}, Zavadenko N. N.^{1,2}, Koltunov I. E.¹

¹ Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Summary

Childhood absence epilepsy (CAE) is an idiopathic generalized epilepsy, which could be attributed to genetic forms according to the latest proposals of the Commission on Classification and Terminology of the International League

Against Epilepsy (2016). CAE has specific clinical and encephalographic characteristics. Data regarding cognitive impairment in children with CAE is still controversial. There are some attempts to introduce more strict diagnostic criteria to be able to define the disease course and prognosis of this form of epilepsy. These are the criteria proposed by Panayiotopoulos C.P. in 2005. Objective. To assess specific features of CAE taking into account the criteria of Panayiotopoulos C.P. (2005). Materials and methods. We have retrospectively analyzed 186 cases of CAE in children; study participants were divided into groups according to Panayiotopoulos's criteria (2005). Results. Children from the group allocated in accordance with Panayiotopoulos's criteria had neither generalized tonic-clonic seizures (GTCS) nor myoclonic seizures; control of absence seizures was achieved in 94.3% of the cases; almost 90% of children in this group received monotherapy with mean treatment duration of 2.8 years. Conclusions. The use of more precise diagnostic criteria for CAE will help to predict clinical course of this form of epilepsy and its outcome.

Key words

Childhood absence epilepsy, diagnostic criteria of Panayiotopoulos CP, cognitive development.

Received: 07.12.2016; **in the revised form:** 07.01.2017; **accepted:** 06.03.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Schederkina I.O., Shadrova A.A., Zavadenko N.N., Koltunov I.E. Childhood absence epilepsy: specific features of the disease course and outcomes. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2017; 9 (1): 69-78 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.069-078.

Corresponding author

Address: 4 Dobrininsky per., 1/9, Moscow, 119049.

E-mail address: schederkina@bk.ru (Shchederkina I.O.)

Введение

Идиопатические генерализованные эпилепсии – это эпилептические синдромы, характеризующиеся генерализованными приступами (приступами, вовлекающими оба полушария головного мозга), которые являются идиопатическими (вероятно, генетическими) по своей природе, не имеют структурных нарушений в веществе головного мозга [1,2,3]. Эта группа включает детскую и юношескую абсансные, юношескую миоклоническую эпилепсии и эпилепсию с изолированными генерализованными судорожными приступами [4]. Согласно опубликованной в 2016-м году концепции Комиссии по классификации и терминологии Международной Лиги борьбы с эпилепсией, данные формы предложено относить к генетическим формам эпилепсии [3]. Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) является одним из наиболее распространенных эпилептических синдромов детского возраста. Ее распространенность составляет от 1,5 до 12% пациентов с эпилепсией [5,6,7,8].

По классификации Международной Противозлептической Лиги (ILAE, 1989), ДАЭ относится к возраст-зависимым синдромам, встречающимся у детей школьного возраста (пик манифестации – 6-7 лет), с явной генетической предрасположенностью, без сопутствующей неврологической патологии [2,9,10]. ДАЭ чаще встречается у девочек и характеризуется частыми (от нескольких до многих в день) абсанса-

ми. На ЭЭГ выявляются симметричные, билатерально-синхронные спайк-волновые разряды частотой, как правило, 3 Гц, без нарушения фоновой ритмики [11]. Нередко в подростковом возрасте присоединяются генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП).

ДАЭ рассматривается как доброкачественный по течению синдром ввиду сохранения когнитивных функций и, как правило, хорошего ответа на противосудорожную терапию [1,2,12,13]. Однако риск развития ГТКП, по данным различных ретроспективных исследований [14,12], был оценен достаточно высоко, до 30-50%. У 10-15% пациентов было отмечено отягощение по фебрильным судорогам [15]. Для ДАЭ характерно наличие классического ЭЭГ-паттерна – спайк-волна 3 Гц [11].

Типичные абсансы – короткие генерализованные приступы с внезапным началом и завершением. Они имеют два неотъемлемых компонента: клинический – нарушение уровня сознания (абсанс) и электроэнцефалографический – генерализованные пик-, полипик-волновые разряды частотой 3-4 Гц. Для абсансов зачастую характерны моторные проявления, автоматизмы и вегетативные нарушения [9]. Из моторных симптомов выделяют клонический, тонический и атонический компонент как отдельно, так и в совокупности; наиболее распространены миоклонии лицевой мускулатуры. Иctalный ЭЭГ-паттерн может быть коротким (от 2 до 5 сек.) или длительным

(15-30 сек.), продолженным или фрагментированным, содержать в своей структуре пик- или полипиковые разряды. Частотные характеристики разрядов могут быть постоянными или варьировать от 2,5 до 5 Гц. Типичные абсансы легко провоцируются гипервентиляцией примерно у 90% нелеченых пациентов. Как правило, абсансы возникают спонтанно, однако в редких случаях могут быть инициированы такими стимулами как ритмический свет, орнамент, видеоигры, а также психическими или эмоциональными факторами. Дебют типичных абсансов приходится, как правило, на детский или юношеский возраст [12,5,6]. Абсансы встречаются также у 10-15% взрослых пациентов, зачастую в ассоциации с другими генерализованными приступами [1]. Они могут иметь ремиттирующее течение или сохраняться пожизненно. Абсансы могут являться единственным типом приступов [6].

ДАЭ до настоящего времени рассматривалась как «доброкачественный» синдром, но взгляды на него со временем стали меняться [16].

В рандомизированном контролируемом двойном-слепом исследовании долгосрочных исходов ДАЭ были проанализированы 446 пациентов и предпринята попытка определить прогноз в отношении ГТКП, а также нейропсихологических нарушений в дебюте заболевания и после назначения терапии [17]. В качестве исходной терапии применялись: этосуксимид (ЭТС), вальпроевая кислота (ВК) и ламотриджин (ЛТ). Через 16 нед. после назначения инициальной терапии не был достигнут ожидаемый эффект. ЭТС показал большую эффективность (ремиссия в 53% случаев) по сравнению с ЛТ (29%) и сходную эффективность (58%), но меньшее количество побочных эффектов по сравнению с ВК. Эффективность назначенной терапии через 12 мес. составила 45% для ЭТС, 44% для ВК и 21% для ЛТ. Таким образом, этосуксимид является препаратом выбора при ДАЭ [18].

В исследовании Shinnar с соавт. (2015) была показана более низкая частота ГТКП при ДАЭ – 12% (у 53 из 446 пациентов), что значительно меньше, чем предполагалось ранее [19]. Фактором риска возникновения ГТКП у пациентов обследованной выборки оказался более поздний возраст начала терапии. Оценка проводилась через пять лет после рандомизации: у 19% пациентов с инициацией терапии в возрасте 9 лет и старше имели место ГТКП, против 6% у детей с инициацией терапии до 6-летнего возраста. В среднем, присоединение ГТКП отмечалось через 4,7 лет после старта противосудорожной терапии, средний возраст дебюта ГТКП – 13,1 лет, при этом у 15 (28%) пациентов противосудорожная терапия была отменена. Стоит отметить, что из исследования были исключены пациенты, у которых ГТКП развились до дебюта ДАЭ. Риск возникновения ГТКП не зависел от инициальной терапии (ЭТС, ЛТ, ВК), однако у пациентов с худшим ответом на первый назначенный препарат (по данным оценки на 16-й и 20-й не-

деле) чаще других развивались ГТКП впоследствии. Также не было отмечено значимой корреляции нейропсихологических нарушений и уровня интеллекта в зависимости от наличия ГТКП [19].

Из 446 пациентов в исследовании нейрокогнитивных функций приняли участие 393 пациента (прочие были исключены по различным причинам) в возрасте от 4 лет. Для оценки применялись следующие методики: опросник детского поведения для родителей (Child Behavior Checklist, CBCL); оценка проводилась дважды – в течение первых 7 дней и на 16-20-й неделе после рандомизации; тест на внимание; тест на непрерывную деятельность (Continuous Performance Test II, CPT II).

У 36% детей обследованной выборки (что примерно в 4 раза превышает общепопуляционный уровень) отмечался дефицит внимания, несмотря на отсутствие других нейрокогнитивных нарушений. Пациенты, получающие ВК, ЭТС и ЛТ имели дефицит внимания в 49%, 32% и 29% случаев соответственно. Таким образом, дети с ДАЭ имеют более высокий уровень дефицита внимания до назначения терапии, который сохраняется, несмотря на ремиссию по приступам, и преобладает при терапии вальпроатами. Стоит отметить, что родители зачастую не придают должного значения дефициту внимания у ребенка, что наносит значимый ущерб школьной успеваемости детей с ДАЭ и подтверждает необходимость не только контроля над приступами, но и тщательной оценки когнитивных и поведенческих особенностей этих детей [19].

В другом ретроспективном исследовании S. Grosso, D. Galimberty с соавт. [6] было проанализировано 119 историй болезни детей с абсансами, обратившихся в педиатрическое отделение университета Сиены, Италия, в период между январем 1982 г. и декабрем 2000 г.

Изначально диагноз детской абсансной эпилепсии у данных пациентов был установлен на основании диагностических критериев, определенных международной противозепилептической лигой (ILAE, 1989). Затем ретроспективно пациенты были поделены на две группы с учетом возраста, пола, перинатального анамнеза, неврологического статуса, возраста дебюта абсансов, наличия других типов приступов, возраста их возникновения, семейной отягощенности, наличия фебрильных приступов в анамнезе, противозепилептической терапии и ответа на нее [6].

Были выбраны следующие критерии включения и исключения ДАЭ:

Критерии включения: дебют приступов в возрасте от 4 до 10 лет (максимально в возрасте 5-7 лет); нормальный неврологический статус; короткие (4-10 сек., реже более длительные) и частые (десяtkи в день) приступы абсансов с внезапным нарушением (утратой) сознания; зачастую имеют место автоматизмы, значительно не влияющие на постановку диагноза; иктальный ЭЭГ-паттерн: генерализованные

высокоамплитудные разряды спайков и комплексов спайк-медленная волна, частотой 3 Гц с постепенным снижением по окончании разряда, длительностью от 4 до 20 сек.

Критерии исключения: другие (не типичные абсансы) приступы, такие как ГТКП, миоклонии до и во время активной стадии абсансов; абсансы с миоклонусом век и периоральной мускулатуры, единичные или массивные миоклонии конечностей, головы, туловища. Однако легкие миоклонии глазных яблок, бровей, век не являлись исключением диагноза – в особенности возникающие в течение первых 3 сек. абсанса; абсансы с клинически неустановленным снижением сознания в течение 3–4 Гц разрядов; стимулсенситивные абсансы (фотосенситивные, паттерн-сенситивные, fixation-off и др.); фрагментация разрядов (менее 1 сек.) и полиспайки; нерегулярные, аритмичные множественные спайки и медленные волны с изменчивой внутриразрядной частотой; преобладание коротких разрядов 3–4 Гц спайк-волн <4 сек.; продолженные изменения в лобном регионе на ЭЭГ.

Из 119 пациентов 62 удовлетворяли критериям Panayiotopoulos (2005) [13] и составили группу №2, которая показала значительно более высокие результаты (95%) достижения клинической ремиссии по сравнению с группой №1 (77%), в которую вошли 57 пациентов, не удовлетворяющих критериям диагностики ДАЭ, установленных Panayiotopoulos. Также у пациентов второй группы по сравнению с пациентами первой группы отмечались следующие отклонения:

- более высокий уровень достижения полной клинико-электроэнцефалографической ремиссии (82% против 51%);
- редкие ГТКП (8% против 30%);
- реже пациенты группы № 2 получали политерапию (11% против 47%);
- частота рецидивов после отмены терапии составила 0% в группе №2 относительно 22% в первой группе.

Сохраняется высокий интерес исследователей к изучению когнитивных функций при «идиопатических» эпилепсиях. Serminara C. с соавт. (2013) подтвердили, что у детей с ДАЭ по сравнению со здоровыми отмечается повышение импульсивности, увеличение времени реакции на стимул, ухудшение избирательного внимания, ухудшение мелкой моторики (активация) [20].

Carlan R. с соавт. в 2009 г. оценили группу из 69 детей с ДАЭ по сравнению с контрольной группой [21] детей той же возрастной группы на основе полуструктурированного психиатрического интервью и тестирования когнитивных и языковых навыков, а также информации от родителей, по данным полуструктурированного психиатрического интервью и опросника CBCL: у 25% детей отмечалось легкое когнитивное расстройство, 43% испытывали языко-

вые трудности, у 61% был выставлен психиатрический диагноз, а именно – синдром дефицита внимания и гиперактивности и тревожное расстройство, у 30% были выявлены поведенческие проблемы. Также была выявлена корреляция длительности заболевания, частоты приступов и лечения АЭП относительно тяжести когнитивных, языковых и психиатрических отклонений [18].

Большинство имеющих на сегодняшний день в мировой литературе данных о течении и прогнозе ДАЭ, а также широкий спектр частоты ремиссии (от 33 до 79%), представляются неубедительными [5,7,8,10,13,14,22,23] ввиду различных критериев постановки диагноза, а также различной длительности наблюдения [6,9]. Кроме того, большинство исследований относятся к периоду до 1989 г., когда точная диагностика ДАЭ и других эпилептических синдромов, протекающих с приступами типичных абсансов и имеющих менее благоприятный прогноз, составляла значительные трудности [8]. В популяционном исследовании Wirrel E. С. с соавт. (1996) у 65% пациентов с ДАЭ отмечена полная ремиссия приступов, сохранявшаяся после отмены терапии, у 17% – рецидив приступов после отмены антиконвульсантов, у 11% приступы сохранялись, несмотря на прием АЭП. В 15% случаев произошла эволюция в ЮМЭ [23]. По данным Loiseau P. с соавт. (1995), приступы абсансов сохранялись только у 10% пациентов в возрасте старше 20 лет [12]. Единичные или редкие ГТКП наблюдались в 26% случаев и коррелировали с возрастом дебюта типичных абсансов: в 44% случаев встречались у пациентов с дебютом абсансов в 9–10 летнем возрасте, по сравнению с детьми, у которых абсансные приступы манифестировали до 9 лет (16%). В клиническом исследовании Trinka E. с соавт. (2004) доля пациентов с полной клинической ремиссией по ДАЭ составила 56% [24]. Критерий преобладающего паттерна приступа в дебюте заболевания в сочетании с последующим присоединением миоклонических или генерализованных тонико-клонических приступов является важным параметром в отношении прогноза полной ремиссии у пациентов с ДАЭ и ЮАЭ.

Таким образом, исход ДАЭ зачастую определяется диагностическими критериями, использованными при отборе пациентов. Более строгие критерии отбора позволяют собрать гомогенную группу пациентов с лучшим прогнозом и хорошим ответом на противосудорожную терапию (зачастую монотерапию), а также требует меньшей длительности лечения с низким риском рецидива типичных абсансов после отмены АЭП.

В медицинской литературе встречаются работы, свидетельствующие о минимальном снижении параметров когнитивного развития, а также поведенческих особенностях пациентов с ДАЭ [10,22]. У молодых людей с ДАЭ в анамнезе зачастую встречаются трудности в работе и социальной жизни, проблемы

в семейных и дружеских отношениях, а также психические и эмоциональные нарушения [7,10,23]. Эти молодые люди чаще нуждаются в специальной помощи во время обучения и их уровень учебной подготовки, как правило, ниже средней академической нормы, вследствие чего они часто вынуждены повторно проходить необходимую к усвоению программу [23]. Поведенческие проблемы имеют гораздо худший прогноз у пациентов, не достигших контроля над приступами, хотя имеют место и у пациентов с полной клинико-терапевтической ремиссией [25].

Многими авторами предпринимались попытки выявить связь особенностей электроэнцефалографической картины при ДАЭ с прогнозом. В одной из таких работ Mariani E. с соавт. (2011) наблюдали 29 детей с ДАЭ, имевших «фокальные межприступные пароксизмальные нарушения» (focal interictal paroxysmal abnormalities, FIPA) в лобных, центральных, затылочных отделах, а также мультифокальные нарушения [26]. Все дети, кроме двух, хорошо ответили на инициальную терапию антиконвульсантами. На основании этого авторы делают вывод, что особенности ЭЭГ не влияют на ответ на противосудорожную терапию и на прогноз, а также что FIPA не является редкостью при ДАЭ. Но встречались и другие мнения. Josic-Jakubi с соавт. (2009) исследовали 30 детей с ДАЭ, разделив их на две группы: 1-я – с «классическими» абсансами; 2-я – с «фронтальными» абсансами [27]. Во 2-й группе чаще встречались сложные абсансы и регистрировалась FIPA, труднее достигался контроль над приступами, у некоторых детей имелись поведенческие и учебные проблемы.

Детская абсансная эпилепсия относится к идиопатическим формам эпилепсии, то есть с предположительно генетической этиологией, и не подразумевает наличия структурной патологии головного мозга. Однако в исследовании Carlan R. с соавт. в 2009 г. было проведено сравнение объема лобно-височных отделов головного мозга у детей с ДАЭ и контрольной группы пациентов [28]. В исследовании приняли участие 26 пациентов с ДАЭ (с учетом диагностических критериев ILAE, 1989) и сходной по полу и возрасту (от 7,5 до 11,8 лет) контрольной группы из 37 детей, обследованных методом высокопольной МРТ (1,5 Тл). Основное внимание исследователей было обращено на лобные и височные отделы головного мозга по следующим причинам: 1 – по данным электроэнцефалографических исследований приступы абсансов начинаются с региональных, зачастую унилатеральных спайков, в дорсолатерально-лобных или орбитофронтальных областях и вовлекают орбитофронтальные и мезиофронтальные области, а также височные доли во время разряда [1,29]; 2 – результаты нейровизуализации указывают на изменения в данных областях до развития ДАЭ; 3 – непрерывное развитие и созревание лобных и височных долей в детском и подростковом возрасте подчеркивает необходимость изучения объемов данных областей головного мозга при

ДАЭ; 4 – участие орбито-фронтальных, нижне-фронтальных и дорсолатеральных префронтальных извилин в формировании поведения/эмоций [6]), когнитивных функций [30]), языковых навыков [21]). Все это говорит о связи структурных нарушений в данных областях головного мозга с соответствующими функциональными нарушениями.

Была выявлена корреляция объема серого вещества лобных и височных долей с наличием приступов, демографическими, перинатальными, интеллектуальными (уровень IQ) и психопатологическими нарушениями. У группы детей с ДАЭ объем серого вещества левой орбито-фронтальной извилины, а также обеих височных долей оказался значительно меньшего объема, по сравнению с контрольной группой, и зависел от пола, возраста, расы, а также перинатальной патологии, но не от клинической ремиссии, уровня IQ или психических нарушений. В контрольной группе детей, однако, объем головного мозга в значительной мере коррелировал с уровнем IQ.

Вовлечение лобных отделов коры головного мозга играет существенную роль в коморбидности при ДАЭ [21,20,30] и приводит к когнитивным, лингвистическим и поведенчески/эмоциональным нарушениям [24,29]. Таким образом, указанные изменения объема головного мозга позволяют предположить влияние течения ДАЭ на развитие головного мозга, в особенности его отделов, отвечающих за поведенческие, когнитивные и языковые навыки.

Целью исследования была оценка особенностей течения детской абсансой эпилепсии у детей, разделенных на две группы по соответствию/несоответствию критериям С.Р. Panayiotopoulos, 2005; анализ клинических проявлений в зависимости от возраста начала заболевания, характера и сочетания типов приступов, длительности подбора противосудорожной терапии; тестирование пациентов в данных группах с целью оценки нейрокогнитивных функций.

Материалы и методы

Для ретроспективного исследования в электронной базе ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (2010-2016) было отобрано 186 историй болезней детей с установленным диагнозом «детская абсансная эпилепсия». Все дети были разделены на две группы:

1-я группа – удовлетворяющие критериям С.Р. Panayiotopoulos, 2005;

2-я группа – не вошедшие в 1-ю группу.

Диагностические критерии, исключающие пациентов из первой группы (по критериям С.Р. Panayiotopoulos, 2005) [26], представлены в таблице 1. Вторая группа пациентов была сформирована на основании данных критериев.

Характеристика групп представлена в таблице 2.

В связи с нарастающим интересом к оценке нейрокогнитивных функций у детей с ДАЭ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» совместно с кафедрой неврологии,

Диагностические параметры	Количество пациентов
Возраст до 4 лет	6
Возраст старше 10 лет	19
ЭЭГ-особенности, атипичные для ДАЭ	21
Миоклонические подергивания во время типичных абсансов (век, периоральные)	19
ГТКП во время активного течения абсансов	2
абсансы фотосенситивные	9

Таблица 1. Характеристика второй группы, сформированной на основании диагностических критериев, исключающих пациентов из первой группы.

Примечание. ДАЭ – детская абсансная эпилепсия; ГТКП – генерализованные тонико-клонические приступы.

Table 1. Characteristic of the second group.

Note. CAE – childhood absence epilepsy; GTCS – generalized tonic-clonic seizures.

Критерии	Группа 1	Группа 2
Количество	124	62
Девочки	71 (57,2%)	38 (61,2%)
Семейный анамнез по эпилепсии / фебрильным судорогам	6 (4,8%)	8 (12,9%)
Фебрильные судороги в анамнезе	5 (4%)	5 (7,6%)

Таблица 2. Характеристика групп детей с ДАЭ.

Примечание. ДАЭ – детская абсансная эпилепсия.

Table 2. Characteristics of children with CAE.

Note. CAE – childhood absence epilepsy.

нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова начата работа по оценке данных функций у детей с абсансной эпилепсией с использованием шкал оценки интеллектуального развития Гриффита (Griffiths Mental Development Scales – extended revised II, GMDS-ER II). Данная методика позволяет оценить такие сферы, как: двигательная активность, социальная адаптация, речь, зрительно-моторная координация, действия с предметами на основе зрительно-пространственного восприятия (performance), практическое мышление.

Окончательная ремиссия оценивалась как полное отсутствие абсансов после отмены антиконвульсантов в течение более 1 года.

Результаты

Особенности пациентов обеих групп были проанализированы с оценкой возраста начала приступов, сочетания различных типов приступов в структуре ДАЭ (наличие миоклоний, ГТКП), возраста появления ГТКП, ответа на противосудорожную терапию, средней продолжительности терапии, использования поллитерапии и представлены в таблице 3. Необходимо отметить, что не все дети регулярно наблюдались в консультативном центре ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и терапия могла назначаться в других лечебных учреждениях ДЗМ или коммерческих центрах. Стоит подчеркнуть, что о наличии/отсутствии миоклоний и других типов приступов можно было судить

только по истории болезни и здесь большое значение имело качество сбора анамнеза лечащим врачом и отражение особенностей течения заболевания в медицинской документации.

Только в единичных случаях у детей с ДАЭ в нашем наблюдении было проведено генетическое обследование.

У одного мальчика диагностирован синдром Кабуки (мутация гена MLL2, кодирующего белки группы Trithorax, регулирующие структуру хроматина и участвующие в поддержании экспрессии генов). Ребенок был направлен на консультацию генетика из-за резистентного течения абсансной эпилепсии (прием вальпроатов, левитирацетама, этосуксимида, ламотриджина, топирамата и их комбинаций – без эффекта), на электроэнцефалограмме фиксировалось региональное замедление в лобно-центральных отделах коры головного мозга в межприступный период (см. рис. 1), а также были жалобы на трудности в обучении.

Поскольку шкала GMDS-ER II предусмотрена для оценки детей в возрасте от 2 до 8-летнего возраста включительно, с ее помощью было обследовано 14 детей с ДАЭ в возрасте от 5,7 до 8,8 лет (в среднем, 7,4 лет). Все обследованные дети удовлетворяли критериям диагностики ДАЭ ILAE (1989) и только 10 из 14 удовлетворяли критериям Panayiotopoulos (2005) и относились к первой группе.

По данным оценки уровня когнитивного функционирования детей с ДАЭ из первой группы, 6 из 10

Клинические данные	Группа 1	Группа 2
Средний возраст	8,7 лет	11,2 года
Абсансы как единственный тип приступов	124/124 (100%)	40/62 (64,5%)
Контроль абсансов (%)	117/124 (94,3%)	49/62 (79%)
Миоклонии	–	19/62 (30,6%)
ГТКП	–	2/62 (3,2%)
Средний возраст ГТКП	–	11 лет
Возраст начала абсансов <4 лет	–	6/62 (9,6%)
4-10 лет	124	37/62 (59,6%)
>10 лет	–	19/62 (30,6%)
Пациенты без терапии	87/124 (70,2%)	32/62 (51,6%)
Средняя продолжительность терапии АЭП	2,8 года (2,5-3,3)	4,2 (3,6-5,1)
Пациенты на политерапии	12/124 (10,4%)	30/64 (48,3%)

Таблица 3. Сводные данные сравнения двух групп.

Примечание. ГТКП – генерализованные тонико-клонические приступы; АЭП – антиэpileптические препараты.

Table 3. Comparison of two groups.

Note. GTCS – generalized tonic-clonic seizures; AED – antiepileptic drugs.

детей (60%) имели легкие и умеренные нарушения, при этом средний показатель возраста (GQ) когнитивного развития у пяти пациентов был в пределах возрастной нормы и только у одного отмечена задержка на 12 мес. По данным оценки по каждой из подшкал, наибольшие отклонения отмечались в области двигательной активности, социальной адаптации и зрительно-моторной координации. Четверо из 10 обследованных детей (40%) данной группы имели легкие, умеренные или выраженные когнитивные нарушения (отставание до 33,5 мес. от возрастных показателей). Отставание общего уровня когнитивного развития (GQ) оценивалось от 16 до 23,5 мес., и в среднем составило 20,1 мес. Наиболее выраженные отклонения отмечались в следующих подшкалах: социальная адаптация, действия с предметами на основе зрительно-пространственного восприятия (performance) и практическое мышление.

По данным оценки уровня когнитивного функционирования четырех детей с ДАЭ, не удовлетворяющих критериям Panayiotopoulos (2-я группа), у троих выявлен легкий когнитивный дефицит (отклонение коэффициента среднего показателя возраста не превышало 7,5 мес.), у одного (с ГТКП во время острой фазы заболевания и наличием легкого миоклонического компонента в структуре абсанса) – умеренные когнитивные нарушения (среднее отставание на 13,5 мес., умеренно гармоничное отставание по отдельным подшкалам).

По предварительным результатам начатого исследования отмечено, что 9 из 14 обследованных детей имели легкие, реже умеренные отклонения в нейрокогнитивном развитии. Из девяти пациентов с легкими когнитивными нарушениями трое

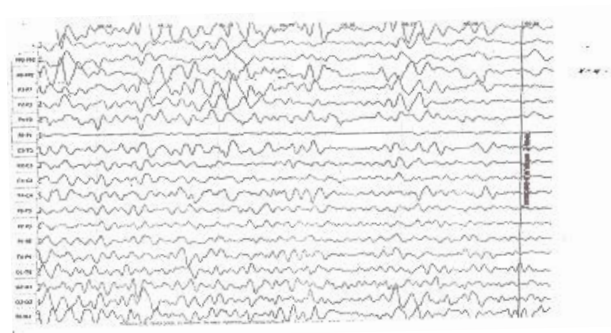


Рисунок 1. Электроэнцефалограмма ребенка с синдромом Кабуки в межприступный период на фоне терапии вальпроевой кислотой 1000 мг/сут. и этосуксимидом 1000 мг/сут.

Figure 1. Interictal EEG features in Kabuki syndrome patient; the patient receives valproic acid (1000 mg per day) and ethosuximide (1000 mg per day).

(33%) относились ко второй группе (не соответствовали критериям Panayiotopoulos, 2005), восемь из них находились на монотерапии вальпроевой кислотой.

У одного пациента из второй группы имелось сочетание ДАЭ с сахарным диабетом I типа и отмечалось учащение абсансов на фоне гипогликемии. Пациент получал дуотерапию (вальпроат и леветирацетам), ранее на ламотриджин возникла аллергическая реакция. Пациент был тестирован по GMDS-ER II на дуотерапии, при этом на момент обследования не была достигнута ремиссия по приступам. Несмотря на продолжающиеся абсансы, проводимую противосудорожную терапию, у данного пациента, по результатам обследования с использованием методики GMDS-ER II, выявлены

только легкие отклонения в сфере зрительно-моторной координации, показатели тестирования по остальным сферам превышали возрастную норму на более чем 16 мес.

Обсуждение

Детская абсансная эпилепсия считается «доброкачественной» формой генерализованной эпилепсии. Тем не менее, прогноз может быть неблагоприятным, поскольку не всегда удается достичь полной клинко-электроэнцефалографической ремиссии. На момент установки диагноза у большинства пациентов трудно предсказать наступление ремиссии. Наше исследование с использованием критериев С. Р. Panayiotopoulos, 2005, показало, что первично диагностированная ДАЭ имеет различное течение и прогноз.

Развитие ГТКП или миоклонических приступов во время терапии ДАЭ среди обследованных нами пациентов являлось неблагоприятным прогностическим признаком, определявшим трудность достижения клинко-электро-энцефалографической ремиссии, необходимость использования комбинации антиконвульсантов.

Полученные в нашем исследовании результаты оценки уровня когнитивного функционирования у детей с ДАЭ с применением методики Griffiths Mental Development Scales (GMDS-ER II) говорят об отсутствии выраженных когнитивных нарушений у детей с ДАЭ, входящих в группу, отобранную по более «строгим» диагностическим критериям (Panayiotopoulos С. Р., 2005), по сравнению с группой детей, не удовлетворяющих данным критериям.

Заключение

Для определения оптимального алгоритма обследования (с включением нейропсихолога, генетика) и лечения детей с ДАЭ необходимо учитывать множество факторов, которые могут влиять на течение эпилепсии и исходы. Вероятно, генетическая неоднородность ДАЭ может определять особенности течения и исходы, но большинство детей с относительно благоприятным течением ДАЭ, как правило, не направляются на генетическое обследование. В некоторых случаях именно диагностика конкретного генетического синдрома позволит определить прогноз течения эпилепсии и развития когнитивных функций.

Литература:

- Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и детей. М. 2010; 718 с.
- Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Под ред А. С. Петрухина. М. 2000; 624 с.
- Classification of epilepsies: New concepts for discussion and debate – special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology I. *Epilepsia*. 2016; 1-8.
- Duron R. M., Medina M. T., Martinez O. J. et al. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46 (9): 34-47.
- Loiseau P., Panayiotopoulos C. P. Childhood absence epilepsy. In Gilman S, ed. *Medlink Neurillogy*, San Diego SA: Arbor Publishing Corp, 2004.
- Loiseau P., Panayiotopoulos C. P., Hirsh E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In Roger J., Bureau M., Dravet C., Genton P., Tassinari C. A., Wolf P. eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (3rd edn)*. 2002; 285-304.
- Olsson I., Hagberg G. Epidemiology of absence epilepsy. III Clinical aspects. *Acta Paediatr Scand*. 1991; 80: 1066-72.
- Wirrell E. C. Natural history absence epilepsy in children. *Can J Neurol Sci*. 2003; 30: 184-8.
- Asadi-Pooya A. A., Emami M., Nikseresht A. Early-onset versus typical childhood absence epilepsy: clinical and electrographic characteristics. *Seizure*. 2012 May; 21 (4): 273-5.
- Covanis A., Skiadas K., Loli N., Lada C., Theodorou V. Absence epilepsy: early prognostic signs. *Seizure*. 1992 Dec; 1 (4): 281-9.
- Gibbs F., Davis A., Lennox W. Petit mal. *Arch Neurol Psychiatr*. 1935; 34: 1133-48.
- Loiseau P., Duche B., Pedespan J. M. Absence epilepsies. *Epilepsia*. 1995; 36: 1182-6.
- Panayiotopoulos C. P. Idiopathic generalised epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia*. 2005; 1: 241-152.
- Dieterich E., Doose H., Baier W. K., Fichsel H. Longterm follow-up of childhood epilepsy with absence. II. Absence-epilepsy with initial grand mal. *Neuropediatrics*. 1985; 16: 155-8.
- Marini C., Harkin L. A., Wallace R. H., Mulley J. C., Scheffer I. E., Bercovich S. F. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain*. 2003; 126: 230-40.
- Gupta A. Absence epilepsy in childhood. *Epilepsy Curr*. 2016 May; 16 (3): 145-146.
- Masur D., Shinnar S., Cnaan A. et al. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2013 Oct 29; 81 (18): 1572-80.
- Glauser T. A., Cnaan A., Shinnar S. et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4; 362 (9): 790-9.
- Shinnar S., Cnaan A., Hu F., Clark P. et al. Long-term outcomes of generalized tonic-clonic seizures in a childhood absence epilepsy trial. *Neurology*. 2015; 85: 1108-1114.
- Cerminara C. et al. Attention impairment in childhood absence epilepsy: an impulsivity problem? *Epilepsy and behavior*. 2013; 27 (2): 124-27.
- Caplan R., Levitt J., Siddarth P., Wu K. N., Gurbani S., Sankar R., Shields W. D. Frontal and temporal volumes in Childhood Absence Epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Nov; 50 (11): 2466-72.
- Dieterich E., Baier W. K., Doose H., Tuxhorn I., Fichsel H. Longterm follow-up of childhood epilepsy with absence. I. Epilepsy with absence at onset. *Neuropediatrics*. 1985; 16: 149-54.
- Wirrell E. C., Camfield C. S., Camfield P. R., Gordon K. E., Dooley J. M. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 1996; 47: 912-8.
- Trinka E., Baumgartner S., Unterberger I., Unterrainer J., Luef G., Haberlandt E. et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol*. 2004; 251: 1235-41.
- Kent G. P., Scheff B. K., Howe S. R., Szaflarski J. P. et al. The effects of duration of intractable epilepsy on memory function. *Epilepsy Behav*. 2006 Nov; 9 (3): 469-77.
- Mariani E. et al. Interictal paroxysmal EEG abnormalities in childhood absence epilepsy. *Seizures*. May 2011; 20 (4): 299-304.
- Jocić-Jakubi B., Jovanović M., Janković D. S., Lagae L. Frontal-onset absences in children: associated with worse outcome? A replication study. *Seizure*. 2009 May; 18 (4): 275-8.
- Caplan R., Levitt J., Siddarth P., Wu K. N., Gurbani S., Sankar R., Shields W. D. Frontal and temporal volumes in Childhood Absence Epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Nov; 50 (11): 2466-72.
- Holmes M. D., Brown M., Tucker D. M. Are "generalized" seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*. 2004 Dec; 45 (12): 1568-79.
- Alvarez J. A., Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. 2006 Mar; 16 (1): 17-42.

References:

- Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, women and children [*Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i detei (in Russian)*]. Moscow. 2010; 718 p.
- Pediatric epileptology: a Guide for physicians. Ed. by A.S. Petrukhin [*Epileptologiya detskogo vozrasta: Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red A.S. Petrukhina (in Russian)*]. Moscow. 2000; 624 p.
- Classification of epilepsies: New concepts for discussion and debate – special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology I. *Epilepsia*. 2016; 1-8.
- Duron R. M., Medina M. T., Martinez O. J. et al. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005; 46 (9): 34-47.
- Loiseau P., Panayiotopoulos C.P. Childhood absence epilepsy. In Gilman S, ed. Medlink Neurology, San Diego SA: Arbor Publishing Corp, 2004.
- Loiseau P., Panayiotopoulos C. P., Hirsh E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In Roger J., Bureau M., Dravet C., Genton P., Tassinari C. A., Wolf P. eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (3rd edn). 2002; 285-304.
- Olsson I., Hagberg G. Epidemiology of absence epilepsy. III Clinical aspects. *Acta Paediatr Scand*. 1991; 80: 1066-72.
- Wirrell E. C. Natural history absence epilepsy in children. *Can J Neurol Sci*. 2003; 30: 184-8.
- Asadi-Pooya A.A., Emami M., Nikseresht A. Early-onset versus typical childhood absence epilepsy: clinical and electrographic characteristics. *Seizure*. 2012 May; 21 (4): 273-5.
- Covanis A., Skiadas K., Loli N., Lada C., Theodorou V. Absence epilepsy: early prognostic signs. *Seizure*. 1992 Dec; 1 (4): 281-9.
- Gibbs F., Davis A., Lennox W. Petit mal. *Arch Neurol Psychiatr*. 1935; 34: 1133-48.
- Loiseau P., Duche B., Pedespan J. M. Absence epilepsies. *Epilepsia*. 1995; 36: 1182-6.
- Panayiotopoulos C. P. Idiopathic generalised epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia*. 2005; 1: 241-152.
- Dieterich E., Doose H., Baier W. K., Fichsel H. Longterm follow-up of childhood epilepsy with absence.II. Absence-epilepsy with initial grand mal. *Neuropediatrics*. 1985; 16: 155-8.
- Marini C., Harkin L. A., Wallace R. H., Mulley J. C., Scheffer I. E., Bercovich S. F. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain*. 2003; 126: 230-40.
- Gupta A. Absence epilepsy in childhood. *Epilepsy Curr*. 2016 May; 16 (3): 145-146.
- Masur D., Shinnar S., Cnaan A. et al. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2013 Oct 29; 81 (18): 1572-80.
- Glauser T. A., Cnaan A., Shinnar S. et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4; 362 (9): 790-9.
- Shinnar S., Cnaan A., Hu F., Clark P. et al. Long-term outcomes of generalized tonic-clonic seizures in a childhood absence epilepsy trial. *Neurology*. 2015; 85: 1108-1114.
- Cerminara C. et al. Attention impairment in childhood absence epilepsy: an impulsivity problem? *Epilepsy and behavior*. 2013; 27 (2): 124-27.
- Caplan R. et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsy Curr*. 2009 Jul-Aug; 9 (4): 104-7.
- Dieterich E., Baier W. K., Doose H., Tuxhorn I., Fichsel H. Longterm follow-up of childhood epilepsy with absence. I. Epilepsy with absence at onset. *Neuropediatrics*. 1985; 16: 149-54.
- Wirrell E. C., Camfield C. S., Camfield P. R., Gordon K. E., Dooley J. M. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 1996; 47: 912-8.
- Trinka E., Baumgartner S., Unterberger I., Unterrainer J., Luef G., Haberlandt E. et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol*. 2004; 251: 1235-41.
- Kent G. P., Scheff B. K., Howe S. R., Szaflarski J. P. et al. The effects of duration of intractable epilepsy on memory function. *Epilepsy Behav*. 2006 Nov; 9 (3): 469-77.
- Mariani E. et al. Interictal paroxysmal EEG abnormalities in childhood absence epilepsy. *Seizures*. May 2011; 20 (4): 299-304.
- Jocić-Jakubi B., Jovanović M., Janković D. S., Lagae L. Frontal-onset absences in children: associated with worse outcome? A replication study. *Seizure*. 2009 May; 18 (4): 275-8.
- Caplan R. et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsy Curr*. 2009 Jul-Aug; 9 (4): 104-7.
- Holmes M. D., Brown M., Tucker D. M. Are "generalized" seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia*. 2004 Dec; 45 (12): 1568-79.
- Alvarez J. A., Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. 2006 Mar; 16 (1): 17-42.

Сведения об авторах:

Щедеркина Инна Олеговна – к.м.н., руководитель Центра по лечению цереброваскулярной патологии детей и подростков Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы. Адрес: 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9, Москва, Россия, 119049. Доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел. +7(495)9598800. E-mail: schederkina@bk.ru.

Шадрова Анна Алексеевна – невролог Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы. Адрес: Москва, 119049, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9, Москва, Россия, 119049. Ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел. +7(495)9598800. E-mail: mosgorzdrav.ru/mdgkb.

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел. +7(495)9369452. E-mail: mosgorzdrav.ru/mdgkb.

Колтунов Игорь Ефимович – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач Морозовской ДГКБ ДЗМ. Адрес: Москва, 119049, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9, Москва, Россия, 119049. Главный педиатр Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой доказательной медицины Российского Университета дружбы народов. Адрес: ул. Миклухо-Маклая, 10/3, Москва, Россия, 117198. Тел.: +7(495)9598800. E-mail: mosgorzdrav.ru/mdgkb.

Authors' information:

Schederkina Inna Olegovna – MD, head of the Center for treatment of cerebrovascular pathology in children and adolescents at Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare. Address: 4 Dobrininsky per., 1/9, Moscow, Russia, 119037. Associate professor at Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, pediatric faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997. E-mail: schederkina@mail.ru.

Shadrova Anna Alekseevna – neurologist at Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare. Address: 4 Dobrininsky per., 1/9, Moscow, Russia, 119037. Assistant professor at Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, pediatric faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)9598800.

Zavadenko Nikolay Nikolaevich – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, pediatric faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(495)9369452.

Koltunov Igor' Efimovich – MD, PhD, Professor, honored doctor of the Russian Federation, chief doctor of Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare. Address: 4 Dobrininsky per., 1/9, Moscow, Russia, 119037. Chief pediatrician of Moscow Department of Healthcare, head of the Department of Evidence-based Medicine at Peoples' Friendship University of Russia. Address: 10/3 Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia, 117198. Tel.: +7(495)9598800.