ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Tom 11 **N**º**2**

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №2

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

(CC) BY-NC-SA

DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.187-194

ISSN 2077-8333 (print) ISSN 2311-4088 (online)

Факторы эволюции генетических генерализованных эпилепсий

Морозова Е.А.¹, Гусяков Ф.И.²

¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Муштари, д. 11, г. Казань 420061, Россия)

² Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская больница № 8» (ул. Галеева, д. 11, г. Казань 420061, Россия)

Для контактов: Moрoзова Елена Александровна, e-mail: ratner@bk.ru.

Резюме

В статье проанализированы литературные данные, касающиеся клиники, генетических детерминант, прогноза и эволюции генетических генерализованных эпилепсий и характерных для них электроэнцефалографических коррелятов с целью определения негативных прогностических факторов. Приведены результаты исследований детской абсансной эпилепсии, юношеской миоклонической эпилепсии и эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами. Выявлены факторы, способствующие как более тяжелому течению и исходам данных форм заболевания, так и указывающие на ожидаемо более благоприятное развитие: такие как возраст дебюта, вид инициальной терапии, сроки до начала инициальной терапии и сроки до ответа на нее, когнитивный статус, комбинация приступов, патологические изменения электроэнцефалограммы, наличие неврологического дефицита. Проведенный анализ показал, что к факторам, достоверно ухудшающим прогноз, относятся наличие более одного типа приступов, отсроченный ответ на стартовую терапию, политерапия и сопутствующие когнитивные нарушения.

Ключевые слова

Генерализованная эпилепсия, исходы, эволюция, генетическая эпилепсия, детская абсансная эпилепсия, ДАЭ, юношеская миоклоническая эпилепсия, ЮМЭ, эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами.

Статья поступила: 22.03.2019 г.; в доработанном виде: 26.04.2019 г.; принята к печати: 12.06.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Морозова Е.А., Гусяков Ф.И. Факторы эволюции генетических генерализованных эпилепсий. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (2): 187-194. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.187-194.

Evolution of genetically determined generalized epilepsies

Morozova E.A.1, Gusvakov F.I.2

- ¹ Kazan State Medical Academy branch of the Federal state budgetary educational institution of additional professional education "Russian medical Academy of continuous professional education" of the Ministry of health of the Russian Federation (11 Mushtari Str., Kazan 420061, Russia)
- ² Children's City Hospital № 8 (11 Galeeva Str., Kazan 420061, Russia)

Corresponding author: Elena A. Morozova, e-mail: ratner@bk.ru.

Summary

This article analyzes the available literature regarding the clinical manifestations, genetic determinants, prognosis and evolution of inherited generalized epilepsies. We describe the typical EEG characteristics and their correlations with

negative prognostic factors. We also review studies on absence epilepsy of childhood, juvenile myoclonic epilepsy and epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. Factors indicating a more severe course and outcome of the disease, and those indicating a more favorable development have been analyzed. Among those, age of the seizure onset, type of initial therapy, time passed before starting therapy and time before a response was seen, cognitive status, combination of seizures, abnormal discharges in EEG, and neurological deficit. The analysis shows that factors correlating with poor prognosis include the presence of more than one type of seizures, insufficient response to initial therapy, necessity of polytherapy and concomitant cognitive impairment.

Key words

Generalized epilepsy, outcomes, evolution, childhood absence epilepsy, CAE, juvenile myoclonic epilepsy, JME, epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone.

Received: 22.03.2019; in the revised form: 26.04.2019; accepted: 12.06.2019.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Morozova E.A., Gusyakov F.I. Evolution of genetically determined generalized epilepsies. Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions. 2019; 11 (2): 187-194 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.2.187-194.

Введение / Introduction

Эпилепсия является одним из самых распространенных тяжелых заболеваний головного мозга в мире. Около 65 миллионов, или 5-10 из каждых 1000 человек в настоящее время страдают от активной эпилепсии. Оценки показателей заболеваемости приближаются к 50 на 100 000 человек [1].

В детской популяции заболеваемость эпилепсией варьируется от 30 до 190 на 100000, больше в неиндустриальных, менее развитых странах. Дети и подростки составляют треть пациентов с эпилепсией. При этом наибольшая заболеваемость приходится на детей первого года жизни и далее, от 1 года до 12 лет, значимо не варьируется [2].

Среди множества причин эпилепсий наиболее часто встречаются структурные эпилепсии, генетические эпилепсии и эпилепсии неуточненные, когда причина остается неизвестной, несмотря на стандартный проведенный перечень исследований. Генетические эпилепсии (ГЭ) составляют приблизительно треть от всех эпилепсий. Они генетически детерминированы и развиваются у здоровых в остальном индивидов обоих полов и всех рас. В основном они представляют каналопатии — генетически обусловленные нарушения возбуждения-торможения нейронов головного мозга [3-5].

Зачастую, но не всегда можно проследить семейную историю эпилепсии. Большинство пациентов имеют нормальный интеллект, неврологический статус и картину магнитно-резонансной томографии головного мозга. ГЭ в основном манифестируют приступами типичных абсансов, миоклониями и генерализованными тонико-клоническими приступами. Каждый из этих типов приступов может быть единственным в структуре эпилепсии или встречаться в различных комбинациях и различаться по тяжести течения [6].

Большинство синдромов ГЭ дебютирует в детском возрасте, но некоторые, значительно реже, начинаются у взрослых. Обычно ГЭ имеют пожизненное течение, хотя некоторые из них возрастзависимы.

Основную сложность в постановке диагноза ГЭ составляет необходимость ее подтверждения генетическими исследованиями, когда не выявленная генетическая патология совсем не является поводом для отказа от диагноза. Существует комплекс косвенных доводов за предположительно генетический характер пароксизмальных состояний. Это нормальный неврологический статус пациента и, как правило, отсутствие у него когнитивного дефицита к моменту дебюта приступов, не отягощенный перинатальный анамнез, отсутствие значимых изменений при нейровизуализации [7,8]. Безусловно, приступы должны быть типичны именно для генетических эпилепсий. Таким образом, если описывать пациента максимально кратко — ничего, кроме наследственности.

Видео-ЭЭГ-мониторинг с полиграфической записью— необходимый тест для диагностики эпилепсии любого происхождения, а в случае генетических эпилепсий он может быть единственно необходимым и достаточным при правильно выясненном анамнезе и четкой клинической картине [8-10]. В случае предположительно генетической эпилепсии одним из характерных, однако не патогномоничных исключительно для генетических форм, ЭЭГ-признаков являются генерализованные разряды спайков, полиспайков или пик/полипик-волн как иктальные, так и интериктальные (рис. 1).

Эти разряды часто активируются гипервентиляцией, депривацией сна и ритмической фотостимуляцией. Незаметные клинические проявления становятся очевидными при синхронной ЭЭГ и видеофиксации, а также при подсчете вдохов при проведении гипервентиляции. ЭЭГ редко бывает нормальной у пациентов в отсутствие лечения. В случаях,

Клинические случаи / Case studies

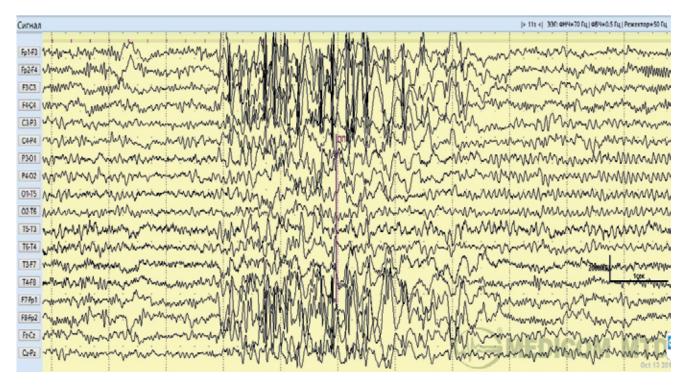


Рисунок 1. ЭЭГ пациентки К. Диагноз: «генетическая генерализованная эпилепсия» (собственные данные).

Figure 1. EEG, patient K. Diagnosis: "genetically-determined generalized epilepsy" (authors' observation).

когда рутинная ЭЭГ нормальная, должна быть проведена ЭЭГ в течение сна с фиксацией пробуждения [11].

Молекулярно-генетический анализ стал важным прорывом в сфере идентификации генов-кандидатов и локусов – причин ГЭ. Однако часто отмечается генетическая гетерогенность синдромов [12-14].

Рассматриваемые в данном обзоре ГЭ определены Международной лигой по борьбе с эпилепсией (ILAE) в 1989 г. в классификации эпилептических синдромов. И хотя данная классификация подвергалась ревизии усилиями рабочей группы ILAE и были внесены предложения по реструктуризации и замене определенных терминов на синонимичные, однако до настоящего момента она сохраняет актуальность и широко используется [15,16,17].

Эпилепсии, относящиеся к идиопатическим генерализованным:

- детская абсансная эпилепсия:
- юношеская миоклоническая эпилепсия;
- эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами или эпилепсия с генерализованными тонико-клоническими приступами пробуждения.

Актуальность исследования прогноза, исходов и, в части случаев, эволюции ГЭ обусловлена пожизненным течением большинства синдромов с влиянием на качество жизни пациента, непосредственно приступов, когнитивных нарушений в структуре синдрома или социальных факторов, обусловленных стигматизацией, коморбидными тревожным и депрессивным расстройствами, ограничением в учебе, вождении транспорта, трудоустройстве [18-23]. Данные аспекты остаются малоизученными в настоящий момент именно с точки зрения эволюции,

в т.ч. в развитых странах. Одним из факторов авторы считают большой выбор и доступность эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП), что делает исследование естественного развития эпилепсии трудно реализуемой задачей [24].

В большинстве исследований берутся во внимание следующие факторы, влияющие на течение эпилепсии: этиология, время начала, тип приступов и их частота, электроэнцефалографические находки, распределение приступов во времени, и, как один из наиболее значимых факторов, ответ на начальную терапию антиконвульсантами. Также принимается во внимание и семейный анамнез в отношении приступов. Изучаются такие исходы как смертность, ремиссия, рефрактерность к терапии и социальные исходы: способность к обучению и получению образования различных градаций, трудоустроенность и брачные взаимоотношения.

Исход генетических форм эпилепсии, как правило, более благоприятен. Популяционные исследования показывают вероятность двадцатилетней ремиссии ГЭ в 74% случаев, по сравнению с 46% в случаях с подлежащей неврологической патологией [25]. В исследовании ГЭ детского возраста часть пациентов с ремиссией в течение десяти лет достигает 92% [25]. В зависимости от дизайна исследования процентные соотношения различных исходов могут значительно разниться. Однако в большинстве исследований показано, что идиопатическая этиология является предиктором хорошего прогноза в отношении ремиссии приступов. Более неоднозначный прогноз касается когнитивных и поведенческих нарушений у детей с эпилепсией [25-29]. И, тем не менее, анализ множества исследований, посвященных долгосрочному прогнозу генетических эпилепсий, показывает их неоднозначную эволюцию, приводя к мысли о том, что ГЭ может оказаться «волком в овечьей шкуре». «Волк в овечьей шкуре» — это идиома библейского происхождения, используемая для описания тех, кто играет роль, противоречащую их реальному характеру или в ситуациях, которые при общем благоприятном восприятии могут оказаться не такими благостными при детальном рассмотрении или более длительном наблюдении. В данном случае долгосрочные наблюдения показывают наличие негативных предикторов трансформации либо возврата судорог и/или изменений ЭЭГ. Авторам представляется, что данная аллегория точно отражает смысл проведенного анализа.

Исследователи эпилепсии, в целом, приходят к единодушному мнению о необходимости дальнейшего изучения клинической и электроэнцефалографической эволюции генетических эпилепсий, предикторов их негативного прогноза.

Детская абсансная эпилепсия

Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) — наиболее распространенная форма ГЭ с дебютом в детском возрасте. ILAE определяет ДАЭ как синдром с пиком дебюта в возрасте 6-7 лет, характеризующийся частыми абсансами, сопровождающимися разрядами билатерально-синхронных, симметричных комплексов пик-волн с частотой 3 Гц и нормальной основной активностью на ЭЭГ. Большой объем данных говорит о доброкачественном течении в отношении приступов в подавляющем большинстве случаев. Примечательно, что наибольший процент ремиссии получен в исследованиях, проводимых в высокоспециализированных, третичных эпилептических центрах.

Eugen Trinka в своем исследовании факторов (клинических и электрофизиологических), влияющих на исход эпилепсии с абсансами, делает вывод о том, что на прогноз главным образом влияет паттерн развития приступов [30]. В исследование были включены пациенты с ранним дебютом абсансов и с более поздним дебютом, с пикнолептическим течением приступов (многократные короткие приступы в течение дня), более характерным для детской абсансной эпилепсии с дебютом до 10 лет и с непикнолептическим течением приступов (редкие абсансы), более характерным для юношеской абсансной формы эпилепсии, дебютирующей после 10 лет (в соответствии с определением ILAE). Показано, что две данные формы имеют достаточно условное разделение, и имеется значительное количество случаев, до 22%, с перекрывающимся профилем. Также были разделены и оценивались случаи с изолированными абсансами и случаи с присоединением генерализованных тонико-клонических приступов и миоклоний. Показано, что исход в большей степени зависит от паттерна течения приступов и присоединения других типов приступов, что чаще случалось в случаях с непикнолептическим паттерном, чем от возраста дебюта. В группе с непикнолептическим паттерном абсансов также достоверно чаще эпилепсия дебютировала с иных видов приступов, ГТКС или миоклоний, с последующим присоединением абсансов. Представляется интересным тот факт, что ЭЭГ-находки, в частности полиспайки, не были достоверными предикторами исхода заболевания.

В целом, схожие данные были получены в исследовании F. Bartolomei et al. Однако в этом исследовании наличие полиспайков и полипик-волн во сне обнаружило корреляцию с неблагоприятным прогнозом у детей с абсансами, хотя эта связь и была значимой только при унивариативном анализе [20].

Такой же вывод в отношении полиспайковой активности сделали A. Gomez-Ibañez c coaвт. в более позднем ретроспективном исследовании пациентов с рефрактерными к терапии случаями ИГЭ [31]. E. Wirrell с соавт. в своем ретроспективном исследовании прогностических факторов у детей с ДАЭ в 2001 г. подтвердили значимость ответа на инициальную терапию и показали, что в 60% случаев удается достичь полного отсутствия приступов на инициальной терапии. Вальпроат показал наибольшую эффективность как в качестве препарата первой линии, так и при использовании его как препарата второй линии, при отсутствии эффекта от альтернативного инициального препарата (этосуксимид, клоназепам). Наличие других видов приступов, кроме абсансов, являлось так же, как и в описанных выше исследованиях, неблагоприятным фактором, указывающим на более вероятное отсутствие эффекта от начальной терапии [32].

Эволюция детской абсансной эпилепсии

Трансформация ДАЭ в юношескую миоклоническую эпилепсию отмечалась чаще в группе детей с отсутствием эффекта от инициальной терапии, чем с таковым — 32% по сравнению с 10% соответственно [32]. Эволюция ДАЭ в ЮМЭ является высоко актуальной для многих исследователей эпилепсии.

По данным большинства публикаций, препараты вальпроевой кислоты являются препаратами выбора для первой монотерапии в средних терапевтических дозах и в подавляющем большинстве случаев оказывают хороший эффект с полной ремиссией приступов. В то же время известно, что атипичные случаи аггравации приступов возможны при введении в схему лечения любого АЭП. Так, описано несколько случаев аггравации типичных абсансов в связи с приемом вальпроата. Lerman Sagie T. с соавт. описали восемь случаев учащения абсансов с первого дня введения вальпроата у пациентов с ДАЭ [33].

Клинический пример (собственное наблюдение).

Пациентка Л., 7 лет. В возрасте пяти лет впервые родителями были отмечены приступы с остановкой деятельности и взора и отсутствием реакции. Приступы повторялись многократно в течение дня. При рутинном исследовании ЭЭГ выявлены генерализованные разряды пик-волн с частотой 3 Гц (рис. 2).

При гипервентиляции зарегистрирован приступ, являющийся предметом внимания и жалоб родителей. Расценен как типичный абсанс. Неврологический статус оценен как нормальный. Когнитивно сохранна. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

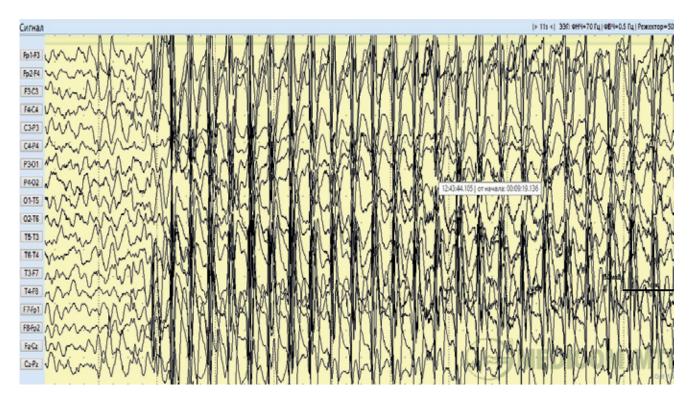


Рисунок 2. ЭЭГ пациентки Л., 7 лет. Генерализованные разряды пик-волн с частотой 3 Гц, сопровождающие приступ типичного абсанса

Figure 2. EEG, patient L., 7 years old. Generalized peak-wave discharges with a frequency of 3 Hz developing in parallel to typical absence seizures.

Эпилептологом диагностирована детская абсансная эпилепсия. Назначена вальпроевая кислота в гранулах с медленной титрацией дозы до 500 мг/сут. Приступы купировались и больше не повторялись. К настоящему моменту ремиссия 1,5 года на дозе вальпроевой кислоты 500 мг/сут.

Юношеская миоклоническая эпилепсия

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — наиболее частая форма генетической генерализованной эпилепсии. Ее частота в популяции — 1 на 1000-2000, и она составляет до 18% всех генетических форм эпилепсии. Для данной формы характерны облигатные миоклонические и генерализованные тонико-клонические приступы и абсансы в 10-37% случаев, по данным различных авторов, генерализованные разряды полипик-волн на ЭЭГ с частотой 3-6 Гц и фотосенсетивность в подавляющем большинстве случаев [34].

Ранее считалось, что необходим пожизненный прием АЭП при ЮМЭ. В то же время хороший ответ на терапию и полный медикаментозный контроль приступов характерен для подавляющего большинства пациентов и достигает 90% [34-36].

Однако несколько исследований показали, что пожизненная терапия не всегда оправдана и определили факторы благоприятного исхода. Популяционное исследование С. Camfield, Р. Camfield, объектом которого являлась эволюция ЮМЭ в течение 20-30 лет, обнару-

жило, что возможность отмены препарата появилась у трети наблюдаемых. После 4-10 лет приема АЭП, главным образом вальпроата, у 17% отсутствовали приступы полностью и еще у 13% сохранялись только миоклонические приступы в течение 16-22 лет после отмены препаратов [37].

В более позднем исследовании J. Geithner с соавт. так же, как и в предыдущем, у трети пациентов удалось достичь полного контроля приступов, отменить терапию и отметить стойкую ремиссию приступов в течение дальнейшего наблюдения от 8 до 30 лет. У трети из них впоследствии отмечался возврат приступов спустя период времени от 1 до 38 лет. Ремиссия в этом случае была достигнута сразу при повторном назначении АЭП. Факторами, значимо влияющими на вероятность возврата приступов после отмены терапии, выявленными в данном исследовании, были следующие: сохранение фотопароксизмального ответа на фоне терапии и отсутствия приступов, отсутствие быстрого контроля ГТКС на терапии и более длительный стаж течения приступов до достижения их полного контроля. Авторы данного исследования также делают вывод об отсутствии строгой необходимости пожизненного приема АЭП у пациентов с ЮМЭ [38].

В исследовании Р. Senf с соавт. 28,2% из пациентов с ремиссией, достигнутой при специфической терапии, сохранили ремиссию в течение пяти лет после их отмены. В этом исследовании статистически достоверным фактором неблагоприятного исхода было наличие абсансов.

Однако каких-либо значимых связей исхода с иными клиническими особенностями не было выявлено [39].

На тот факт, что течение и прогноз ЮМЭ достоверно хуже при наличии в структуре приступов абсансов, обращали внимание и другие авторы. В уже упомянутом выше исследовании идиопатических форм эпилепсии с рефрактерным течением А. Gomez-Ibañez с соавт. (2017) 54% из группы рефрактерных пациентов против 20% из группы ответивших на терапию (p<0,001) имели абсансы в структуре приступов, помимо моклоний и ГТКП [31].

В. Ваукап с соавт. (1994) выявили, что 16,7% резистентных и столько же псевдорезистентных форм развивались вследствие неадекватной терапии или образа жизни. Изучая резистентность, исследователи также отметили наличие психических расстройств как фактор, статистически достоверно связанный с худшим прогнозом: 75% в группе резистентных пациентов против 21,9% в группе с относительно доброкачественным течением (p=0,009) [40].

В отношении псевдорезистентности высокая комплаентность показала наиболее значимую связь (p=0,005) с контролем приступов минимум в течение 12 мес. у пациентов с ЮМЭ в исследовании А. Asadi-Pooya. Помимо этого, достаточно сильную связь с ремиссией показало наличие вальпроата в режиме терапии [41].

Психические расстройства, также упомянутые выше как значимые предикторы неблагоприятного исхода ЮМЭ, освещались во многих исследованиях, в т.ч. в первых описаниях синдрома [34]. Подчеркивалось, что характерны умеренно выраженные личностные расстройства, нарушающие социальное взаимодействие. Более серьезные психические расстройства, такие как психозы, не характерны. Различные психические расстройства наблюдались у 58% резистентных к терапии пациентов с ЮМЭ и только у 19% нерезистентных (p<0,0001) в исследовании P. Gelisse с соавт. Генерализованное тревожное расстройство диагностировано у 12,5% резистентных пациентов и только у 2,6% — не резистентных. Кроме того, отмечены депрессивное расстройство и тики [42]. Е. Trinka с соавт. в исследовании коморбидных психических расстройств у пациентов с ЮМЭ обнаружили таковые у 35% обследованных. Часть пациентов с личностными расстройствами составила 26%, что вдвое больше, чем в общепопуляционных исследованиях [43]. Исследование нейропсихологического профиля в одной из работ показало нарушение функции фронтальной коры у пациентов с ЮМЭ, что также может быть причиной специфического нарушения планирования задач, в частности планирования приема АЭП [44].

Ясно, что помимо приступов, на долгосрочный исход заболевания, включая качество жизни, общую оценку успешности, независимости, социальной адаптации, влияют также сопутствующие психические расстройства, расстройства речи и обучения, начинающиеся в детском и подростковом возрасте, нарушения скорости когнитивных процессов [45].

Имеются данные о снижении частоты приступов без изменения схемы медикаментозной терапии практически у половины молодых пациентов в ходе шестимесячной

программы, включающей антистрессовую терапию и индивидуальную когнитивно-поведенческую терапию [46].

Немаловажно, что анализ данных мировой литературы показал отсутствие эволюции ЮМЭ, в отличие от других рассмотренных форм, поскольку и клиническая характеристика приступов, и эпилептиформная активность остаются неизменными в ходе наблюдения.

Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами

Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами относится к генетическим (ранее идиопатическим) генерализованным эпилепсиям. В то же время некоторые авторы считали неоднозначным выделение данного синдрома [8,47]. Синдром характеризуется единственным типом приступов, происходящих у здоровых в остальном пациентов — генерализованными тонико-клоническими судорогами, которые, как правило, происходят в утренние часы после пробуждения со вторым пиком в период вечернего расслабленного отдыха непосредственно перед сном [48].

В целом, для этого синдрома характерно относительно доброкачественное течение с малым количеством приступов, хорошим ответом на терапию и благоприятным прогнозом в отношении ремиссии [49].

В популяционном исследовании Sillanpää М., Schmidt D. (2006) из 21 пациента с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами 20 (95%) — достигли окончательной ремиссии, и лишь у одного отмечался рецидив приступов после первоначального достижения ремиссии [50].

Зволюция эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами

Camfield P. и Camfield C. (2010) по результатам популяционного исследования исходов данного синдрома в течение более чем 20 лет также делают вывод об относительной доброкачественности данного синдрома, с окончательной ремиссией в 75% случаев. Также одним из основных выводов исследователей было четкое разграничение данного синдрома: лишь у одного пациента в ходе наблюдения отмечалась эволюция синдрома в ЮМЭ, впоследствии успешно контролируемую препаратом вальпроевой кислоты в гранулах в среднетерапевтической дозе. Что касается изученных ими социальных исходов, то авторы заявляют о 75% наблюдаемых, испытывавших серьезные социальные проблемы, среди которых: отсутствие высшего образования, криминальные наклонности, отсутствие стабильных отношений и наличие психиатрического диагноза. Однако маркеры неудовлетворительного социального исхода не коррелировали ни с фактом достижения ремиссии, ни с возрастом дебюта эпилепсии, ни с количеством приступов или количеством принимаемых препаратов [51].

Факторы, влияющие на исход, определили А. Gomezlbañez с соавт. в исследовании 2017 г. Среди 105 пациентов с данным синдромом рефрактерные приступы имели 54 (51%). Возраст дебюта — до 13 лет, наличие хотя бы одного

Клинические случаи / Case studies

эпилептического статуса и высокая частота генерализованных эпилептиформных разрядов на ЭЭГ показали свою значимость для определения прогноза как неблагоприятного [31].

Заключение / Conclusion

Таким образом, обзор имеющихся исследований позволяет очертить спектр четких негативных факторов, приводящих к неблагоприятным исходам генетических генерализованных эпилепсий и. в части случаев, эволю-

ции одной формы генетической эпилепсии в другую. К этим факторам достоверно относятся наличие более одного типа приступов, отсроченный ответ на стартовую терапию, политерапия и сопутствующие когнитивные нарушения. При этом очевидна актуальность дальнейших исследований, посвященных изучению не только клинических форм эволюции, но и трансформации ЭЭГ-паттернов генетических эпилепсий, выявление прогностически значимых ЭЭГ-аномалий, способствующих неблагоприятному течению заболевания.

Литература/References:

- 1. Thurman D.J., Beghi E., Begley C.E. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011; 52: 2-26. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
- Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disorders. 2015; 17: 117-23. DOI: 10.1684/epd.2015.0736.
- Cossette P. Channelopathies and juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia. 2010; 51: 30-2. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02439.x.
- Heron S.E., Scheffer I.E., Berkovic S.F. et al. Channelopathies in Idiopathic Epilepsy. Neurotherapeutics 2007; 4: 295. DOI: 1016/j.nurt.2007.01.009.
- Kang J.Q. Defects at the crossroads of GABAergic signaling in generalized genetic epilepsies. Epilepsy Res. 2017 Nov; 137: 9-18. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.08.013.
- Panayiotopoulos C.P. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005. Chapter 10, Idiopathic Generalised Epilepsies.
- Nabbout R., Scheffer I.E. Genetics of idiopathic epilepsies. Handb Clin Neurol. 2013; 111: 567-78. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00059-2.
- Caraballo R.H., Dalla Bernardina B. Idiopathic generalized epilepsies. Handb Clin Neurol. 2013: 111: 579-89. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00060-9.
- 9. King M.A., Newton M.R., Jackson G.D. et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. Lancet. 1998 Sep 26; 352 (9133): 1007-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03543-0.
- 10. Hamiwka L.D., Singh N., Niosi J. et al. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. Epilepsia. 2007 Jun; 48 (6): 1062-6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01018.x.
- 11. Leach J.P., Stephen L.J., Salveta C. et al. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77 (9): 1040-2. DOI: 10.1136/jnnp.2005.084871.
- 12. Crino P.B. Gene Expression, Genetics, and Genomics in Epilepsy: Some Answers, More Questions. Epilepsia. 2007; 48: 42-50. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01066.x.
- 13. Helbig I. Genetic Causes of Generalized Epilepsies. Semin Neurol. 2015. Jun; 35 (3): 288-92. DOI: 10.1055/s-0035-1552922.
- 14. Gallentine W.B., Mikati M.A. Genetic generalized epilepsies. J Clin Neurophysiol. 2012 Oct; 29 (5): 408-19. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31826bd92a.
- 15. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia. 1989 Jul-Aug; 30 (4): 389-99. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- 16. Engel J. Jr. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia. 2001; 42: 796-803. DOI:10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x.
- 17. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. Epilepsy Res. 2006 Aug; 70 Suppl 1: S5-10. Epub 2006 Jul 5. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2005.11.014.

- 18. Baca C.B., Barry F., Vickrey B.G. et al. Social outcomes of young adults with childhood-onset epilepsy: A case-sibling-control study. Epilepsia. 2017 May; 58 (5): 781-791. DOI: 10.1111/epi.13726.
- 19. Bansal D., Azad C., Gudala K. et al. Predictors of health-related quality of life in childhood epilepsy and comparison with healthy children: findings from an Indian study. Turk J Med Sci. 2017 Apr 18; 47 (2): 490-8. DOI: 10.3906/sag-1511-148.
- 20. Bartolomei F., Roger J., Bureau M. et al. Prognostic factors of childhood and juvenile absence epilepsies. Eur Neurol. 1997; 37 (3). DOI: 10.1159/000117429.
- 21. Rauchenzauner M., Hagn C., Walch R. et al. Quality of Life and Fitness in Children and Adolescents with Epilepsy (EpiFit). Neuropediatrics. 2017 Jun; 48 (3): 161-5. DOI: 10.1055/s-0037-1599236.
- 22. Salas-Puig X., Iniesta M., Abraira L. et al. Accidental injuries in patients with generalized tonic-clonic seizures. A multicenter, observational, cross-sectional study (QUIN-GTC study). Epilepsy Behav. 2019 Jan 15; 92: 135-9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.10.043.
- 23. Yeni K., Tulek Z., Simsek O.F. et al. Relationships between knowledge, attitudes, stigma, anxiety and depression, and quality of life in epilepsy: A structural equation modeling. Epilepsy Behav. 2018 Aug; 85: 212-7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.019.
- 24. Gasparini S., Ferlazzo E., Leonardi C.G. et al. The Natural History of Epilepsy in 163 Untreated Patients: Looking for "Oligoepilepsy". PLoS ONE. 2016; 11 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0161722.
- 25. Seneviratne U., Cook M., D'Souza W. The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia. 2012; 53: 2079-90. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03723.x.
- 26. Cockerell O.C., Johnson A.L., Sander J.W. et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. Epilepsia. 1997 Jan; 38 (1): 31-46. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01075.x.
- 27. Del Felice A., Beghi E., Boero G. et al. Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsia. 2010 Jan; 51 (1): 37-42. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02141.x.
- 28. Kharazmi E., Peltola M., Fallah M. et al. Idiopathic generalized epilepsies: a follow-up study in a single-center. Acta Neurol Scand. 2010 Sep; 122 (3): 196-201. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01292.x.
- Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W. et al. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Jan; 75 (1): 75-9. PMID: 14707312.
- 30. Trinka E., Baumgartner S., Unterberger I. et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. Neurol. 2004 Oct; 251 (10). DOI: 10.1007/s00415-004-0521-1.
- 31. Gomez-Ibañez A., McLachlan R.S., Mirsattari S. M. et al. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. Epilepsy res. 2017 Feb; 130: 69-73. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.01.011.
- 32. Wirrell E., Camfield C., Camfield P. et al. Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy. Epilepsia. 2001 Jun; 42 (6): 760-3. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.02401.x.



- Lerman Sagie T., Watemberg N., Kramer U. et al. Absence Seizures Aggravated by Valproic Acid. *Epilepsia*. 2001; 42: 941-3. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.042007941.x.
- Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). Acta Neurol Scand. 1985 Nov; 72 (5): 449-59. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1985.tb00900.x.
- Delgado-Escueta A.V., Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. Neurology. 1984 Mar; 34 (3): 285-94. DOI: 10.1212/wnl.34.3.285.
- Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R. Juvenile Myoclonic Epilepsy: A 5 Year Prospective Study. *Epilepsia*. 1994; 35: 285-96. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02432.x.
- Camfield C., Camfield P. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009 Sep 29; 73 (13): 1041-5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b9c86f.
- Geithner J., Schneider F., Wang Z. et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012 Aug; 53 (8): 1379-86. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03526.x.
- Senf P., Schmitz B., Holtkamp M. et al. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology*. 2013. Dec 10; 81 (24): 2128-33. DOI: 10.1212/01.wnl.0000437303.36064.f8.
- Baykan B., Altindag E.A., Bebek N. et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008 May 27; 70 (22 Pt 2): 2123-9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000313148.34629.1d.
- Asadi-Pooya A.A., Hashemzehi Z., Emami M. Predictors of seizure control in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME). Seizure. 2014 Nov; 23 (10): 889-91. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.08.004.
- Gelisse P., Genton P., Thomas P. et al. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Feb; 70 (2): 240-3. DOI: 10.1136/jnnp.70.2.240.

- Trinka E., Kienpointner G., Unterberger I. et al. Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2006. Dec; 47 (12): 2086-91. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00828.x.
- Devinsky O., Gershengorn J., Brown E. et al. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 1997 Oct; 10 (4): 243-6. PMID: 9359121.
- Berg A.T., Baca C.B., Rychlik K. et al. Determinants of social outcomes in adults with childhood-onset epilepsy. *Pediatrics*. 2016 Apr; 137 (4). DOI: 10.1542/peds.2015-3944.
- Martinović Z. Adjunctive behavioural treatment in adolescents and young adults with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2001 Jan; 10 (1): 42-7. DOI: 10.1053/seiz.2000.0479.
- Engel J.Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006, Sep; 47 (9): 1558-68. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x.
- Janz D. Epilepsy with grand mal on awakening and sleep-waking 3cycle. *Clin. Neurophysiol.* 2000 Sep; 111 Suppl 2: 103-10. DOI: 10.1016/S1388-2457(00)00409-0.
- Genton P., Gonzalez Sanchez M. et al. Epilepsy with Grand Mal on Awakening in epileptic syndromes in infancy. In: Roger J., Bureau M., Dravet P., Genton P., Tassinari C.A., editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th edition. London: John Libbey Eurotext LTD. 2005; 389-94.
- Sillanpää M., Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. *Brain:* a journal of neurology. 2006; 129: 617-24. DOI: 10.1093/brain/awh726.
- Camfield P., Camfield C. Idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (IGE-GTC): a population-based cohort with >20 year follow up for medical and social outcome. *Epilepsy Behav*. 2010 May; 18 (1-2): 61-3. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.02.014.

Сведения об авторах:

Морозова Елена Александровна – д.м.н., профессор кафедры детской неврологии, КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: ratner@bk.ru. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3794-215X.

Гусяков Филипп Игоревич – врач-невролог ГАУЗ «Детская городская больница №8» г. Казани.

About the authors:

Elena A. Morozova – MD, Professor at the Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy. E-mail: ratner@bk.ru. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3794-215X.

Filipp I. Gusyakov - MD, Neurologist, Children's City Hospital № 8, Kazan.