

Гетерогенность абсансных эпилепсий в детском возрасте

Гусяков Ф.И.¹, Белоусова М.В.¹, Морозова Е.А.¹, Газизова Д.Г.²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

²Автономная некоммерческая организация дополнительного и профессионального образования «Семейный образовательный центр «Казаньш» («Достижение»», Казань, Россия

Резюме. В связи с растущим объемом научных данных о генетических аспектах генерализованных эпилепсий в последние десятилетия стала очевидной неоднозначность определения терапевтической тактики и прогноза у данной когорты пациентов исключительно по фенотипическим особенностям пациента. Известно, что эпилепсии, обладающие схожими фенотипами, показывают различную генетическую природу, различный патогенез развития эпилептогенеза и ответ на терапию. Также отличаются исходы как в отношении контроля приступов, так и в отношении когнитивных функций.

В статье представлен обзор факторов, которые необходимо учитывать при манифестации детских абсансных эпилепсий: пол ребенка, типы приступов, когнитивный профиль, результаты электроэнцефалографии и нейровизуализации. Уделено внимание генам, определяющим развитие этих форм эпилепсии у детей. Приведены данные о роли вольтаж-зависимых ионных каналов (кальция, хлора), лиганд-зависимых каналов ГАМК-рецепторов и рецепторов глутамата, о связи геномного локуса 8q24 и гена транспортера дофамина с развитием генерализованных эпилепсий. В статье содержится информация о терапии абсансных эпилепсий у детей и выборе антиконвульсантов. Также авторы приводят описание клинического случая детской абсансной эпилепсии с акцентом на особенности нейрокогнитивного статуса.

Ключевые слова: абсансные эпилепсии, генерализованные генетические эпилепсии, каналопатии, когнитивные нарушения, нарушения развития речи.

Информация об авторах:

Гусяков Филипп Игоревич — e-mail: philippgus@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2970-2810>

Белоусова Марина Владимировна — e-mail: belousova.marina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8804-8118>

Морозова Елена Александровна — e-mail: ratner@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Газизова Диляра Гарифовна — e-mail: Gazizad72@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0211-789X>

Как цитировать: Гусяков Ф.И., Белоусова М.В., Морозова Е.А., Газизова Д.Г. Гетерогенность абсансных эпилепсий в детском возрасте. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2021; 56:3:32-44. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-56-3-32-44>

Heterogeneity of childhood absence epilepsies

Gusakov FI¹, Belousova MV¹, Morozova EA¹, Gazizova DG²

¹Kazan State Medical Academy — branch of the “Russian medical Academy of continuous professional education” of the Ministry of health of the Russian Federation, Kazan, Russia

²Autonomous Non-profit Organization of additional and professional Education «Family Educational Center «Kazanys» («Achievement»), Kazan, Russia

Summary. In connection with the growing volume of scientific data on the genetic problems of generalized epilepsy in recent decades, the ambiguity of the therapeutic tactics and prognosis of this cohort of patients has become obvious based solely on the phenotypic characteristics of the patient. It is known that epilepsies with similar phenotypes show a different genetic nature, different pathogenesis of the development of epileptogenesis and response to therapy. The outcomes also differ, both in terms of seizure control and in terms of cognitive functions.

The article presents an overview of the factors that must be taken into account when manifesting childhood absence epilepsy: the child's gender, types of seizures, cognitive profile, results of electroencephalography and neuroimaging. Attention is paid to the genes that determine the development of these forms of epilepsy in children.

Key words: absence epilepsies, genetic generalized epilepsies, channelopathies, cognitive disorders, speech development disorder.

Information about the authors:

Filipp I. Gussyakov — e-mail: philippgus@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2970-2810>

Marina V. Belousova — e-mail: belousova.marina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8804-8118>

Elene A. Morozova — e-mail: ratner@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>

Dilyara G. Gazizova — e-mail: Gazizad72@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0211-789X>

To cite this article: Gussyakov FI, Belousova MV, Morozova EA, Gazizova DG Heterogeneity of childhood absence epilepsies. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2021; 56:3:32-44. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-56-3-32-44>.

Абсансные формы эпилепсии у детей встречаются несравнимо чаще, чем у взрослых, и занимают второе место в структуре всех эпилепсий детского возраста. Новые возможности изучения в эпилептологии привели к пониманию разнородности абсансов внутри каждой нозологии, гетерогенности их этиопатогенеза и отдаленного прогноза.

Детская абсансная эпилепсия (ДАЭ) — одна из самых распространенных форм генетических генерализованных эпилепсий (ГГЭ), дебютирующих в детском возрасте. Впервые характерные приступы были описаны Франсуа Пупартом (Fransua Poupart) — французским физиологом и анатомом в 1705 году. В 1824 французский психиатр Луи Флорантен Кальмей (Louis Florentin Calmeil) впервые ввел термин «абсанс» для подобного вида приступов [12].

В 1838 году французский психиатр Жан-Этьен Доминик Эскироль (Jean-Etienne Dominique Esquirol), основатель научного изучения психиатрии, употребил в своей работе для описания данных пароксизмов термин *petit mal*, надолго закрепившийся в неврологии и психиатрии [12].

В 1901 году английский невролог Уильям Говерс (William Richard Gowers) дал наиболее точное на тот момент описание приступов, называемых абсансами, и отметил необходимость скрупулезного сбора анамнеза и детальной клинической истории для их выявления [12].

В 1924 году немецким неврологом Отфридом Форстером (Otfrid Foerster) — основателем нейрохирургии — была выявлена значимость гипервентиляции для провокации такого типа приступов [12]. И в том же году британский невролог Уильям Джон Эди (William John Adie) опубликовал работу о пикнолепсии — форме эпилепсии с дебютом в детском возрасте и благоприятным прогнозом [12].

В 1935 Фредерик Гиббс (Frederic Andrews Gibbs), Уильям Гордон Леннокс (William Gordon Lennox) и Хэллоуэлл Дэвис (Hallowell Davis) первыми описали на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) паттерн генерализованной 3 Гц пик-волновой активности как феномен, характерный для абсансов [11].

Сегодня International League Against Epilepsy (ILAE) определяет ДАЭ как синдром с дебютом после 3 лет, пиком дебюта в возрасте 6-7 лет, характеризующийся частыми абсансами в течение дня, иногда с подергиваниями век или моторными автоматизмами, длительностью несколько секунд, сопровождающимися разрядами билатерально-синхронных, симметричных комплексов пик-волн с частотой 3 Гц и нормальной основной активностью на ЭЭГ.

Значительный объем накопленных клинических наблюдений и научных данных свидетельствует о доброкачественном, в подавляющем большинстве случаев, течении ДАЭ в отношении приступов.

В то же время необходимо отметить, что в имеющемся впечатляющем массиве данных, полученных при исследовании различных аспектов ДАЭ, авторы данных исследований зачастую используют различные критерии определения ДАЭ при включении пациентов в исследование, что обеспечивает значительную гетерогенность этих групп и затрудняет сравнительный анализ полученных результатов.

Клинические признаки

Возраст дебюта

Классически, минимальный возраст дебюта ДАЭ определяется как 4 года.

Дебют ранее возраста 3 лет определяется многими авторами как ранняя абсансная форма эпилепсии.

Высшее ограничение по возрасту для установления диагноза ДАЭ определяется как 10 лет. Дебют в более позднем возрасте характерен для юношеской абсансной эпилепсии (ЮАЭ). Однако, в данном контексте также существуют расхождения среди исследователей.

Так, изменение, рекомендованное Р. Loiseau и С.Р. Panayiotopoulos классифицирующее определение ДАЭ в 2005 г. (Табл. 2), задало более строгие рамки для данного синдрома, чем более раннее определение комиссии ILAE от 1989 г. (Табл. 1).

Таблица 1. Определение детской абсансной эпилепсии
Table 1. Definition of childhood absence epilepsy

Детская абсансная эпилепсия, пикнолепсия встречается у детей школьного возраста (пик проявления возраста 6–7 лет), с сильной генетической предрасположенностью у нормальных в остальном детей. Проявляется чаще у девочек, чем у мальчиков. Характеризуется очень частыми (от нескольких до многих в день) абсансами. ЭЭГ показывает двусторонние, синхронные, симметричные пик-волны, обычно 3 Гц, при нормальной фоновой активности. В подростковом возрасте часто развиваются генерализованные тонико-клонические судороги (ГТКС). В других случаях абсансы могут remitировать или, реже, сохраняются в качестве единственного типа приступов.

Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. (1989). *Epilepsia*, 30 (4), 389–399. doi:10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x

Таблица 2. Детская абсансная эпилепсия: критерии включения и исключения
Table 2. Childhood absence epilepsy: inclusion and exclusion criteria

Детская абсансная эпилепсия

Критерии включения

1. Возраст дебюта от 4 до 10 лет и пик в 5–7 лет.
2. Нормальные неврологический статус и развитие.
3. Короткие (4–20 секунд, в исключительных случаях дольше) и частые (десятки в день) приступы абсансов с внезапным и тяжелым нарушением (потерей) сознания. Автоматизмы часты, но не являются определяющими.
4. Иктальные ЭЭГ-разряды генерализованные, высокой амплитуды комплексы пик- и двойной (максимум, в исключительных случаях допускаются тройные) пик-медленная волна. Пик-волны ритмичные около 3 Гц с постепенным и регулярным замедлением от начальной к терминальной фазе разряда. Продолжительность разрядов варьируется от 4 до 20 секунд.

Критерии исключения

1. Другие типы приступов, помимо типичных абсансов, таких как ГТКС, или миоклонические предшествующие или возникающие в период активного течения абсансов.
2. Миоклония век, периоральный миоклонус, ритмичные массивные миоклонии конечностей, и одиночные или аритмические миоклонии головы, тела или конечностей. Тем не менее слабовыраженные элементы миоклоний век, бровей, глаз могут проявляться, в частности в первые 3 секунды абсанса.
3. Слабо выраженное или полное отсутствие нарушения сознания в течение 3–4 Гц разряда
4. Короткие разряды 3–4 Гц на ЭЭГ, менее 4 секунд, множественные спайки (более трех) или фрагментированные иктальные разряды
5. Визуальные (фото) или иные сенсорные стимулы, провоцирующие приступы

Loiseau P, Panayiotopoulos CP, Hirsch E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3rd edn). 3rd ed. London: John Libbey & Co Ltd, 2002: 285–304.

Указанные рамки ограничивают формы, для которых в итоге характерен более благоприятный прогноз, что было показано в исследовании A. Valentin с соавторами [67].

При этом критерии исключения в поздней редакции не являются строгими и в разъяснениях авторов возраст возможного дебюта синдрома определяется как 2 года, однако утверждается, что в этом случае необходимо исключение симптоматических копий, например, дефицит-GLUT1-ассоциированной эпилепсии. Кроме того, гетерогенность группы обнаруживается при длительном наблюдении пациентов с критериями ДАЭ в типичном возрасте до 10 лет. А. Agathonikou и соавторы показали, что среди пациентов с более ранним началом приступов в итоге отмечалась эволюция в синдром Живонса, ЮАЭ, юношескую миоклоническую эпилепсию, эпилепсию с абсансами с периоральным миоклонусом, абсансами с единичными миоклоническими вздрагиваниями и неклассифицированную абсансную эпилепсию для которой в большинстве случаев была характерна фотосенситивность. Лишь один пациент из 39 был определен как типичный с ДАЭ. Толь-

ко шестеро, включая типичного с ДАЭ, достигли полной ремиссии приступов [4].

Еще один фактор гетерогенности выявляется на стыке возраста 10 лет, который, исходя из классифицирующих критериев, считается верхней границей для дебюта ДАЭ. Дебют абсансов после 10 лет позволяет формально диагностировать ЮАЭ. Однако E. Trinka и соавторами было показано, что более значимым является не столько возраст дебюта, сколько тип течения приступов: пикнолептический — с частыми абсансами в течение дня, считающийся более типичным для ДАЭ или не пикнолептический — с редкими абсансами, более характерными для ЮАЭ. В исследованной когорте пациентов перекрывающиеся случаи с возрастом дебюта до 10 лет и не пикнолептическим течением и дебютом после 10 лет и пикнолептическим течением составили настолько значимую по численности группу, что авторами ставится вопрос об объединении синдромов в клинический континуум. Худший прогноз при этом отмечается в случаях с не пикнолептическим течением [65].

Ранние абсансные эпилепсии также представляют собой достаточно гетерогенную группу. Ре-

зультаты исследований их исходов разнятся от определяющих их прогноз как благоприятный в отношении контроля приступов и когнитивных исходов, с выделением этой формы в отдельную от ДАЭ [68], или опровергающих данное выделение с признанием однородности с ДАЭ [7,32,33]. Также известно мнение авторов, которые настаивают на неоднородности данной группы в целом, с включением в неё как случаев типичной ДАЭ с ранним началом, так и нетипичных случаев, для которых может быть характерен худший прогноз [5, 28, 70].

Пол

Как в ранних исследованиях, так и в более поздних имеются данные, свидетельствующие о равной предрасположенности обоих полов к развитию детской абсансной эпилепсии [41, 51, 56], или о преобладании девочек над мальчиками, причем в достаточно значимом отношении 2 к 1 [39, 42].

Типы приступов

Для ДАЭ иные типы приступов, кроме манифестных типичных абсансов, не являются характерными. ГТКС в период активного течения абсансов считаются критерием исключения для данной формы. Миоклонии также не характерны.

По мнению С.Р. Panayiotopoulos [53], верифицированный клинический или электрографический статус абсансов также является поводом для пересмотра диагноза ДАЭ, поскольку практически не встречается при данной форме. М. Bosak и соавторы также нашли, что статус абсансов характерен и встречается у пациентов с ювенильной, но не детской формой абсансной эпилепсии [11]. В исследовании В. Ваукап среди пациентов с повторными статусами абсансов не было ни одного с типичной ДАЭ [9]. А. S. Agostinelli и соавторы не обнаружили наличия статусов абсансов ни у одного из 188 пациентов с ДАЭ с ранним началом [5].

Когнитивный профиль

В ранних исследованиях детской абсансной эпилепсии практически облигатным считалось отсутствие когнитивного дефицита. Это свойство определялось как патогномоничная черта, присущая данному синдрому [3, 22].

Позже некоторыми авторами была выделена в отдельную группу детская абсансная эпилепсия с ранним началом, электроэнцефалографические и клинические характеристики которой были подобными ДАЭ, но возраст дебюта был до 3 лет [6, 9, 14, 23, 24, 60]. И в целом прогноз у данной группы пациентов выглядел менее благоприятным [15].

Тем не менее, результаты наблюдения были не всегда однозначными, и А. Verrotti с соавторами в своем исследовании показали, что 34/40 имели нормальный когнитивный исход при долгосрочном наблюдении. В дальнейшем, у двоих наступила спонтанная ремиссия приступов без тера-

пии, спустя несколько месяцев после дебюта, хотя 4/6 оставшихся с когнитивным снижением, не достигли ремиссии приступов. 28 % из обследованных имели семейную историю приступов и у 33% пациентов в анамнезе были зафиксированы фебрильные приступы. В данном исследовании когнитивный профиль был составлен на основании анализа интеллектуального коэффициента (IQ) при помощи шкал Векслера [69].

Использование более широкого спектра когнитивных тестов также не всегда приводило к однозначному результату. По данным Л. А. Eric с соавторами, при проведении нейропсихологического обследования у пациентов с абсансами была выявлена низкая устойчивость внимания по сравнению с нормативными значениями; однако при повторном тестировании, проведенном через 1,5—2 года ($1,7 \pm 0,95$ года) на фоне коррекции отмечалось улучшение показателей устойчивости внимания, вне достижения контроля над приступами. Пассивный словарь был относительно меньшим на протяжении всего периода исследования, но не выходил за пределы нижней границы возрастной нормы. Стабильно низкими были скорость простой ответной реакции, нейродинамические показатели и зрительно-моторная интеграция. Примечательно, что в данном исследовании когнитивные исходы не зависели от достижения ремиссии [26].

P. Gencpinar в 2016 году исследовал исполнительные функции с помощью батареи тестов, сравнивая детей с ДАЭ и здоровых детей, и обнаружил долгосрочные риски нарушения обучения, исполнительных функций, кратковременной памяти и внимания у детей с ДАЭ [31]. Подобное исследование D. Cheng в 2017 выявило нарушения «лобных» когнитивных функций у детей с ДАЭ по сравнению со здоровыми испытуемыми, причем большее нарушение отмечалось у детей до назначения противосудорожной терапии [17]. D. Masur с группой исследователей также тестировали детей до и после назначения терапии. Дефицит внимания обнаруживался до терапии и продолжал быть значимым после лечения, причем дети, получавшие вальпроат, имели худшие результаты по сравнению с детьми, получавшими этосуксимид и ламотриджин [49].

Электроэнцефалографические данные

Типичным иктакальным паттерном для ДАЭ является генерализованный разряд 3-герцовой генерализованной активности пик-волна (Рис. 1).

Более жесткие критерии синдрома ДАЭ, опубликованные в 2005 году, задают, в том числе, и четкие критерии для присущих ему ЭЭГ-паттернов.

L.G. Sadleir с соавторами, анализируя данные ЭЭГ у 47 пациентов, отметили, что только 5 из них будут соответствовать новым критериям ДАЭ, и сделали аргументированный вывод о том, что данные критерии, будут значительно ограничивать диагностику синдрома. По мнению L.G. Sadleir, пациенты с ДАЭ, диагностированной по

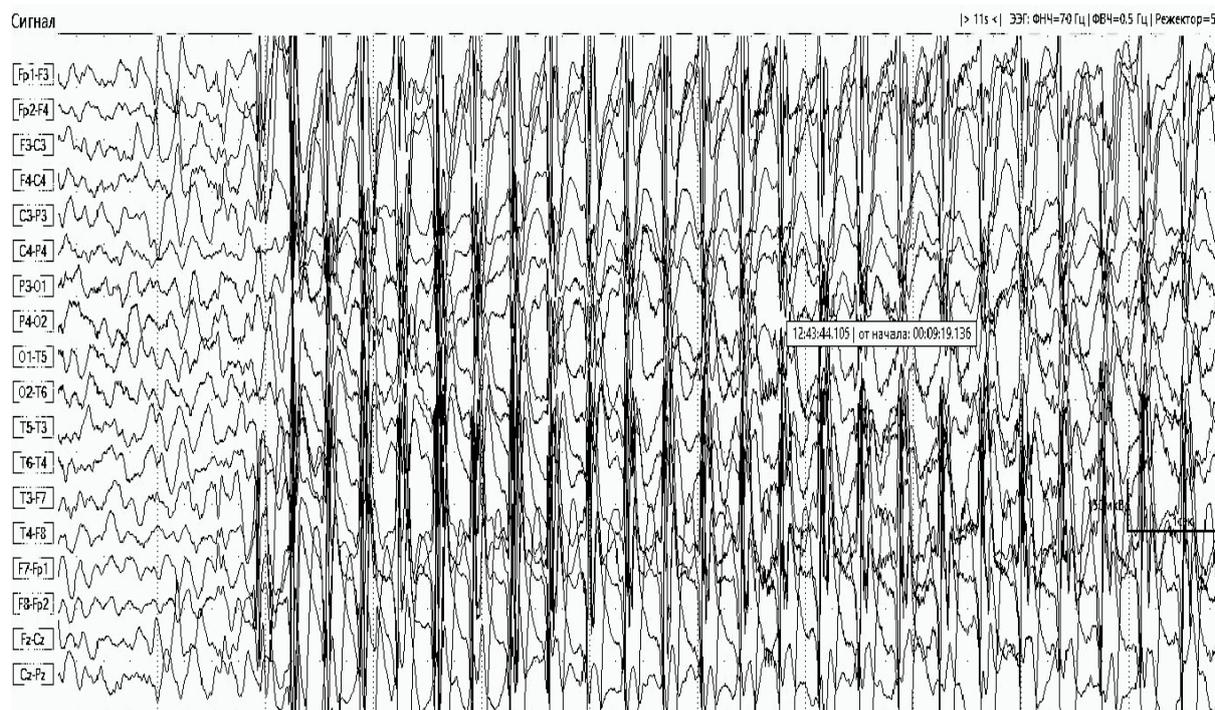


Рис. 1. Электроэнцефалографический паттерн генерализованной ритмичной пик-волновой активности 3 Гц
 Fig. 1. Electroencephalographic pattern of 3Hz rhythmic generalized spike-wave discharge»

более ранним критериям, в большинстве случаев также имели хороший прогноз, у них не развивались ГТКС и абсансы приходили к ремиссии [57]. Полученный факт не подтверждает целесообразности введения новых критериев диагноза.

Результаты ряда исследований показывают, что значение иктальной электроэнцефалограммы иное: наличие более длительных паттернов, характерных для пациента на дотерапевтическом этапе, показывает связь с лучшим прогнозом в отношении ремиссии приступов, но в то же время означает большую вероятность для возникновения дефицита внимания и снижения академической успеваемости [25, 52].

Фокальные изменения ЭЭГ отмечены при различных формах ГГЭ. В случае с ДАЭ фокальные спайки, полиспайки, пик-волновые и полипик-волновые комплексы достаточно часто могут обнаруживаться интериктально, преимущественно в лобных областях, но не является исключением их появление в центрально-темпоральных и задних регионах. Причем данные находки не влияют на достижение ремиссии [48].

Паттерн периодического регулярно дельта-замедления в затылочных областях (OIRDA—occipital intermittent rhythmic delta activity) описан многими авторами как характерный именно для ДАЭ, как среди ГГЭ, так и среди эпилептических синдромов в целом, включая фокальные формы [39,41]. Дискутируется его прогностическая значимость как показателя более благоприятного исхода [38].

Нейровизуализация

Исходя из критериев генетических генерализованных эпилепсий и ДАЭ, нейровизуализация не должна обнаруживать значимых изменений структуры мозга. И в случаях с типичной картиной ДАЭ это действительно так. Однако при с ДАЭ с ранним началом выявлен достаточно большой процент фокальных аномалий: субкортикальный фокальный гиперинтенсивный сигнал в лобных долях (около половины случаев), фокальные кортикальные дисплазии, гетеротопии серого вещества [5].

Генетические данные

Генетическая гетерогенность генерализованных эпилепсий является предметом активного изучения, параллельно с развитием методов секвенирования.

Исследования ДАЭ показывают значительную генетическую предрасположенность. Степень совпадения среди гомозиготных близнецов с приступами типичных абсансов достигает 75%; а с учетом электроэнцефалографических «находок» в виде 3 Гц пик-волновой активности в отсутствие приступов — 84% [55].

В настоящий момент выделено несколько установленных генетических вариантов ДАЭ, указанных в Табл.3.

Все эти патологические гены обуславливают появление в семье и наследование в ней различных

фенотипов генерализованных эпилепсий, включая фебрильные приступы и даже эпилептические энцефалопатии.

Таблица 3. Генетические варианты детской абсансной эпилепсии
Table 3. Genetic variants of childhood absence epilepsy

Синдром	Ген или локус	Наследование
ДАЭ 1	8q24	гетерогенное
ДАЭ 2	GABRG2	АД
ДАЭ 4	GABRA1	АД, АД с неполной пенетрантностью
ДАЭ 5	GABRB3	АД с неполной пенетрантностью
ДАЭ 6	CACNA1H	-

Вольтаж-зависимые кальциевые каналы

Оценивая роль вольтаж-зависимых ионных каналов, стоит отметить, что ДАЭ в большей степени связана с каналами кальция. Они регулируют высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата из пресинаптических нейронов, модулирующих электрические свойства дендритов, приводя к гипервозбудимости.

Мутации, обнаруженные в генах кальциевых каналов Т-типа CACNA1H, CACNG3, в том числе, полиморфизмы и интронные варианты, по-видимому, оказывающие модулирующее влияние в случае гетерогенного, комплексного наследования показали связь с фенотипом ДАЭ. Многие исследования указывают на главенствующую роль изменения функции этих каналов в патогенезе происхождения абсансов, посредством изменения таламических влияний и таламо-кортикальных взаимодействий, с генерацией специфической пик-волновой активности [16,46,66].

Вольтаж-зависимые каналы хлора

В литературе активно обсуждается возможная роль мутаций гена CLCN2 в происхождении генерализованных эпилепсий с абсансами.

Различные группы исследователей, в том числе К. Науг с соавторами в 2003 г., отметили положительное преобладание мутаций в гене хлорных каналов в когорте пациентов с эпилепсией по сравнению с группой контроля или здоровыми носителями полиморфизмов [27,40].

Е. Stogmann и соавторы не нашли ни одной мутации в указанном гене при скрининге 96 пациентов с генетическими генерализованными эпилепсиями и сделали вывод о ней, как о редкой причине для развития данных форм заболевания [62].

А. Kleefuß-Lie с группой исследователей в 2009 году провели работу по переоценке данных К. Науг и соавторов 2003 года [48] и установили несоответствие материала исследования полученным результатам. Вместе с тем А. Kleefuß-Lie при обследовании 4700 здоровых добровольцев, не обнаружил у них мутаций данного гена при скри-

нинге, что может служить основанием для допущения ее роли в развитии эпилепсии [44].

Лиганд-зависимые каналы ГАМК-рецепторов

ГАМК- рецепторы связаны с каналами для ионов хлора в клеточной мембране, которые работают как ингибиторы нейротрансмиссии в синапсах. Ионы хлора способствуют гиперполяризации постсинаптической мембраны и ингибируют возникновение потенциала действия нейрона. Фенотип ДАЭ ассоциирован с мутациями в генах рецепторов GABRA1, GABRG2, GABRB3 [47,64,71].

Рецепторы глутамата

Также относятся к лиганд-зависимым и регулируют высвобождение глутамата и ГАМК в таламо — кортикальных сетях. Мутации, обнаруженные в гене GRM4, в том числе интронные, ассоциированы с фенотипом ДАЭ [51].

Геномный локус 8q24

Несколько исследований показывают связь локуса 8q24 с развитием различных фенотипов генерализованных эпилепсий, включая: ДАЭ с возраст зависимыми и самокупирующимися абсансами, ДАЭ с развитием ГТКС в подростковом периоде и персистирующими у взрослых и ДАЭ с развитием ГТКС и миоклоний в последующем [30,63].

Ген транспортера дофамина

Ген SLC6A3 кодирует транспортер дофамина DAT1, осуществляющий активный обратный захват дофамина из синапсов. В исследовании Т. Sander была показана статистически достоверная связь между количеством вариаций тандемных повторов участка этого гена (равным девяти) и фенотипом генерализованных абсансных эпилепсий, включая ДАЭ и ЮАЭ [58]. Примечательно, что полиморфизмы в этой области также были связаны со снижением порога возникновения судорог на фоне алкогольной абстиненции.

Терапия

Классически три препарата являются первой линией терапии при абсансных эпилепсиях — вальпроат, этосуксимид и ламотриджин. В последнее время ламотриджин используется в меньшей степени. Этосуксимид же, напротив, занимает лидирующую позицию в лечении эпилепсий с типичными абсансами [34, 50, 72], поскольку вальпроат служил более частой причиной для прекращения терапии вследствие нежелательных побочных явлений, в том числе — нарушения внимания [35].

С начала своего клинического применения в 1958 году этосуксимид показал достаточно узкое влияние на абсансы, но не на генерализованные тонико-клонические приступы или на фокальные приступы. С точки зрения фармакогенетики, это влияние осуществляется через подавление низкорогового тока через кальциевые каналы Т-типа и снижения их возбудимости в та-

ламусе [13,20,36]. Вальпроат рекомендован к применению при присоединении генерализованных тонико-клонических приступов, или при неэффективности этосуксимида в отношении абсансов [19]. Вальпроат обуславливает 65% ремиссии приступов к 20 неделе терапии и 49% — после года терапии — меньше, чем в случае использования этосуксимида, но превышает эффективность ламотриджина в тех же контрольных точках. Специфичный механизм противоабсансного эффекта вальпроата остается неясным. Кроме того, вальпроат чаще вызывает когнитивные нарушения и способен аггравировать течение абсансов [45]. Присоединение генерализованных тонико-клонических приступов при наличии абсансов, может стать причиной для пересмотра терапии и введения вальпрата, что является достоверным неблагоприятным прогностическим фактором [65]. Положительную прогностическую значимость имеет хороший ответ на инициальную монотерапию [74].

К «сложным» относятся пациенты с ранним началом абсансов, нередко демонстрируя парадоксальное ухудшение течения приступов на терапии вальпроатом [10]. Ранние абсансные эпилепсии хуже отвечают на инициальную терапию, чаще требуют назначения двух или трех препаратов, хуже удерживаются в ремиссии и всегда требуют исключения симптоматических форм, связанных, например, с аномалиями развития мозга или с нарушением транспорта глюкозы, обусловленным дефектом GLUT1 [5].

Препаратами резерва при неэффективности указанных трех препаратов могут быть топирамат, зонисамид и леветирацетам, хотя их эффективность может быть значительно ниже или отсутствовать, а у части пациентов вызывать аггравацию приступов [8, 21, 29, 54, 73]. В то же время, V. Velcastro [10], привел описание клинического случая с высокой эффективностью леветирацетама в отношении ремиссии приступов по сравнению с вальпроатом.

Кетогенная диета может быть использована при отсутствии ответа на терапию препаратами, и ее эффективность проявляется, независимо от возраста начала и количества опробованных медикаментов [37].

Габапентин, окскарбазепин, карбамазепин, фенобарбитал и вигабатрин должны быть исключены из схемы терапии абсансов, вследствие высокой вероятности ухудшения течения приступов и возникновения статусов абсансов [61].

Клинический случай

Клинико-anamnestические данные

Девочка В. 5 лет 11 месяцев. Родилась доношенной, перинатальный анамнез не отягощен. Психомоторное развитие на первом году жизни соответствовало критериям возрастной нормы. Речевой онтогенез: единичные слова в активном словаре, произносимые к концу первого года. Семейный анамнез отягощен наличием приступов

генерализованных тонико-клонических судорог у кузины 13 лет, на фоне задержки когнитивного развития.

В 14 месяцев мамой впервые отмечены приступы, которые возникали в течение дня десятки раз, учащаясь с течением времени. Приступы стереотипно сопровождалась остановкой деятельности, заведением глаз вверх. В этот момент у ребенка не было падений или очевидного изменения пострурального тонуса, не выпадали из рук предметы и игрушки.

На ЭЭГ зарегистрированы как региональные спайки в задних отделах обоих полушарий, бисинхронные или независимые справа, так и генерализованные разряды пик-волн с биокципитальным преобладанием. Продолженные генерализованные разряды регулярных пик-волн клинически сопровождалась типичными абсансами. Полиспайковая активность не была зарегистрирована. Назначенный в рекомендованной терапевтической дозе вальпроат показал недостаточную эффективность с сохранением единичных приступов абсансов в течение дня и региональных окципитальных спайков на ЭЭГ. Кроме того, появились побочные эффекты в виде генерализованного тремора, более выраженного в руках и усилившегося при эмоциях и поведенческих нарушениях (стала более плаксивой, беспокойной). Попытка замены одной формы вальпроата на другую с более пролонгированным высвобождением и поддержанием более ровной плазменной концентрации не имела эффекта. Плазменная концентрация вальпроевой кислоты находилась в пределах референсных значений. Через 9 месяцев к терапии был добавлен леветирацетам и приступы прекратились. Впоследствии на фоне отсутствия приступов ЭЭГ всегда была нормальной. Девочка находилась на двойной терапии вальпроат+леветирацетам.

В моторном развитии: отмечалось соответствующее возрасту формирование крупной моторики и недостаточная сформированность тонкомоторной деятельности. Фразовая речь появилась в 2 года, и с возрастом не усложнялась, представляя собой грамматическую основу предложения, была нераспространенной и сопровождалась дефектами произношения. По мере взросления стали очевидными затруднения в обучении, в усвоении новых знаний.

В 5-летнем возрасте, после трех лет клинико-электрографической ремиссии девочке был постепенно отменен вальпроат, без последующего ухудшения состояния. Спустя еще 9 месяцев начата постепенная отмена леветирацетама. Абсансы вернулись на дозе 125 мг/сутки, и дозировка вновь была увеличена. Непродолжительной медикаментозной ремиссии удалось достигнуть на дозе 500 мг/сутки = 30 мг/кг/сутки. На ЭЭГ не регистрировалась эпилептиформная активность, но имелось дельта-замедление активности в задних отделах. Через 2 недели абсансы появились вновь, возникая в момент усталости, к вечеру, особенно

в условиях отсутствия дневного сна. Доза леветирацетама увеличена до 1000 мг/сут.

На МРТ головного мозга с напряженностью поля 1,5 Тл выявлена ретроцеребеллярная киста 38/16/17 мм.

В неврологическом статусе очаговой симптоматики не наблюдается, сохраняется дефицит мелкой моторики, проявляющийся неловкостью тонкомоторных движений.

Исследование когнитивной функции

С учетом вторых по значимости жалоб (после абсансов) на состояние когнитивной сферы девочки был тщательно изучен ее психический статус.

Одной из используемых шкал стала методика WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children), тест (Шкала) Векслера. Данная методика нашла широкое применение для оценки когнитивных способностей детей от 6 до 16 лет и помогает не только выявить интеллектуальные проблемы ребенка, но и уточнить дефицитарные аспекты его интеллектуальной деятельности.

Тест представлен 12 субтестами, 6 из которых отражают состояние вербального интеллекта, другие 6 — невербального. Каждый субтест содержит 10—30 вопросов, распределенных по нарастающей степени сложности. Ответы на эти вопросы оцениваются в баллах, которые затем переводят в унифицированные шкальные оценки. На основании шкальных оценок определяется общий IQ, и показатели вербального и невербального интеллекта.

По результатам исследования структуры интеллекта у девочки были получены шкальные оценки, интерпретация которых (через соотношение с возрастными показателями нормы) приведена в скобках: общий интеллект — 67 (умственный дефект); вербальный (словесный) интеллект — 71 (пограничный уровень); невербальный интеллект — 68 (умственный дефект).

Общая структура интеллекта и интеллектуальный профиль у пациентки оказались крайне неоднородными. С целью представления подробного анализа интеллектуальных возможностей ребенка, считаем целесообразным привести шкальные оценки по основным изучаемым субтестам.

Вербальный (словесный) интеллект — 71 (пограничный уровень)

- Осведомленность — 5 (умственный дефект)
- Понятливость — 4 (умственный дефект)
- Арифметический — 5 (умственный дефект)
- Сходство — 10 (средний уровень интеллекта)
- Словарный — 3 (умственный дефект)

Невербальный интеллект — 68 (умственный дефект)

- Недостающие детали — 4 (умственный дефект)
- Последовательные картинки — 6 (умственный дефект)
- Кубики Кооса — 7 (пограничный уровень)
- Складывание фигур — 6 (пограничный уровень)
- Шифровка — 3 (умственный дефект)

Обращает на себя внимание нормативный уровень интеллекта, наблюдаемый по субтесту «Сходство», и пограничный уровень в субтестах «Кубики Кооса» и «Складывание фигур». Это может свидетельствовать не только о «натренированности» данных заданий на фоне предшествующих коррекционных занятий и активного педагогического сопровождения ребенка, но и об интеллектуальном потенциале девочки. Она охотно принимает помощь взрослого и совместное выполнение заданий несколько улучшает продуктивность ее умственной деятельности.

В то же время, определяются очень низкие показатели, соотносимые с уровнем интеллектуального развития «умственный дефект», по субтестам «Словарный», «Понятливость». Это косвенно указывает на низкий уровень развития речи и социального интеллекта, что находит отражение в социальной и коммуникативной активности ребенка.

Низкие показатели по субтесту «Арифметический» свидетельствуют о возможных проблемах формирования пространственного мышления, что негативно отражается на развитии математических способностей ребенка. Низкие показатели по субтесту «Шифровка» обнаруживают не только нарушения развития зрительно-моторной координации, но и подтверждают нейродинамический дефицит психической деятельности.

Наблюдаемая в процессе обследования общая моторная неловкость, а также — трудности зрительно-моторной координации, проблемы со схемой тела и особенности развития межполушарных связей стали показанием к проведению нейропсихологической диагностики пациентки с целью определения уровня сформированности высших психических функций (ВПФ).

При нейропсихологическом обследовании у пациентки В. обнаруживается значительное снижение всех показателей высших психических функций. Особенно — пространственного мышления, зрительного и пространственного гнозиса, пространственных представлений и зрительно-моторной координации. А также, недостаточность активационных процессов тонуса коры головного мозга, функций программирования и самоконтроля, межполушарного взаимодействия, речевых функций и общего кругозора. Выявляется синдром недоразвития и дефицитарности психического функционирования всех трех структурно-функциональных блоков мозга по А.Р. Лурия.

В качестве потенциальных возможностей (поскольку есть некоторая сохранность в данных сферах) и опорных ресурсов для последующей коррекционной работы были отмечены слуховое восприятие, слухоречевая память, вербальный интеллект, эмоциональный интеллект.

Таблица 4 демонстрирует балльную оценку исследованных высших психических функций. Данные наглядно представлены в диаграмме 1, созданной с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016.

Таблица 4. Количественная оценка сформированности психических функций, полученная в процессе нейропсихологического тестирования у обследуемого пациента
Table 4. Quantitative assessment of the formation of mental functions obtained in the course of neuropsychological testing in the examined patient

Психические функции		Балл
Модально-неспецифическое внимание (МНВ)		3
Модально-неспецифическая память (МНП)	Зрительный тест	3
	Вербальный тест	2
Эмоциональная сфера (ЭС)		1
Реципрокная координация (РК)		2
Динамический праксис (ДП)		2
Модально-специфические двигательные внимание и память (МСДВиП)		2
Оральный праксис (ОП)		1
Конструктивный праксис (КП)		3
Праксис позы пальцев (ППП)		1
Оптико-пространственный гнозис (ОПГ)		3
Зрительный гнозис (ЗГ)		2
Неречевой слуховой гнозис (НСГ)		2
Активная речь (АР)		1
Автоматизированная рядовая речь (АРР)		1
Дезавтоматизированная рядовая речь (ДРР)		1
Зрительно-слуховой речевой гнозис (ЗСРГ)		2
Квазипространственный речевой фактор (КРФ)	понимание логико-грамматических конструкций	2
	простые аналогии	1
Функция программирования деятельности (ФПД)	составление рассказа по картинкам	2
	пересказ текста	1
Операционная сторона мышления с опорой на наглядно-действенные признаки и категории (ОСМ)	исключение понятий	2
	четвёртый лишний	2
Оценка выполнения нейропсихологической пробы: 0 баллов — норма; 1 балл — незначительные. ошибки; 2 балла — множественные. ошибки; 3 балла — значительные ошибки, неспособность выполнить задание. Протокол тестирования в соответствии с [1]		

По результатам нейропсихологической диагностики можно констатировать, что нормативов по развитию высших психических функций, свойственных возрасту, девочка не демонстрирует. В качестве наиболее дефицитарных определяются высшие психические функции, ассоциированные с I структурно-функциональным блоком мозга (по А.Р. Лурия), в состав которого входят такие анатомические структуры, как ретикулярная формация ствола, лимбическая система (таламус, гипофиз, гипоталамус), дизэнцефальные ядра, медиобазальная кора лобных и височных отделов больших полушарий; а также — с теменно-затылочной корой и с зоной взаимодействия верхне-теменной коры с моторной лобной областью.

Умеренно выраженные нарушения ассоциированы с недостаточной зрелостью (или повреждением): моторной и премоторной зоны лобной

области, структур мозолистого тела, зон зрительной коры в затылочной области, височной области правого полушария (с учетом ее доминантного левого полушария), затылочно-височных областей левого полушария и стыка теменно-височно-затылочной области левого полушария.

Обсуждение результата

Таким образом, у пациентки В. в возрасте 14 месяцев дебютировала ранняя форма абсансной эпилепсии. Результаты наблюдения за динамикой ее состояния, за ее когнитивными функциями показывают, что ее катамнез не является благоприятным. В соответствии с наблюдениями S. Agostinelli [5], диагноз изначально мог звучать как ранняя абсансная эпилепсия, соответствующая типичным критериям ДАЭ, поскольку к моменту дебюта она не имела отклонений в когнитив-

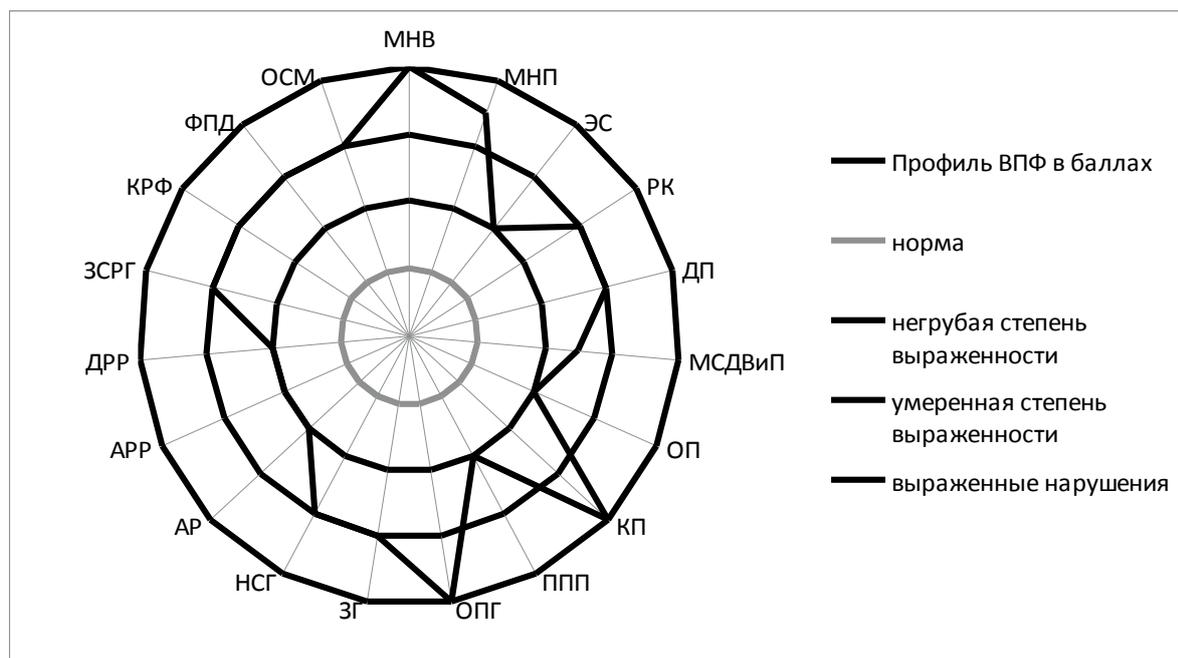


Диаграмма 1. Графический профиль сформированности психических функций у обследуемого пациента
Diagram 1. Graphic profile of the formation of mental functions in the examined patient

ном или моторном развитии. Ретроцеребеллярная киста, выявленная на МРТ, может быть отнесена к случайным находкам и не рассматривается как причина для развития синдрома. Отягощенный семейный анамнез свидетельствует в пользу генетической этиологии. В целом можно было ожидать благоприятного течения и исхода, соотносимого с типичной картиной ДАЭ, как отмечали L. Giordano и A. Asadi-Pooya [7,32]. Интересным фактом было выявленное в структуре разрядов на ЭЭГ преобладание спайков в задних, а не в передних отделах, как характерно для типичной картины ДАЭ. В исследовании U. Seneviratne 2016 года только у 1% детей с ДАЭ была такая особенность [59]. Но данный признак не рассматривался в рамках критериев P. Loiseau, C.P. Panayiotopoulos от 2005 года и в целом является особенностью без очевидных клиничко-прогностических коррелятов. Однако, впоследствии девочка продемонстрировала отсутствие ответа на инициальную терапию вальпроатом.

Приведенное наблюдение, согласно работе E. Wirrell и соавторов [74], является показательным в отношении неблагоприятного прогноза, который был подтвержден рецидивом приступов после многолетней ремиссии и значительными когнитивными нарушениями. Наличие указанных факторов относится к прогностически неблагоприятным, характерным не только для абсансной, но и для других форм генетических генерализованных эпилепсий [2]. Важно отметить, что когнитивные нарушения оставались значимыми, несмотря на многолетний контроль приступов, что согласуется с данными L.A. Eric [26]. В настоя-

щий момент леветирацетам контролирует приступы после неудачного начала терапии с вальпроата, несмотря на то что он является препаратом третьей линии. В настоящее время прогноз остается неясным, в том числе, учитывая возраст ребенка, хотя позитивным фактором можно считать отсутствие к настоящему моменту генерализованных тонико-клонических судорог, миоклонуса, ЭС, полиспайков на ЭЭГ. Однако, прогноз в отношении когнитивного функционирования, возможности и успешности академического обучения остается серьезным, поскольку наиболее дефицитными у пациентки являются психические функции, обуславливающие произвольную регуляцию собственного поведения и деятельности, мотивационные аспекты активности и зрительно-моторные навыки, необходимые для образовательной деятельности любой степени сложности. Данные заключения в целом согласуются с более ранними оценками исследователей аналогичной группы пациентов [49,69].

Наше наблюдение еще раз обращает внимание на проблему чрезвычайной гетерогенности когорты пациентов с дебютом абсансов в детском возрасте, поднимает вопросы затруднения их классификации, определения прогноза и необходимых для этого признаков и критериев, неоднозначности терапевтического подхода. Необходимы дальнейшие наблюдения, анализ и исследование закономерностей в данном вопросе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflicts of interest

Литература / References

1. Белоусова М.В., Меркулова В.А., Гаврикова И.Ю. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. Учебно-методическое пособие. Казань: «Отечество». 2012. Belousova M.V., Merkulova V.A., Gavrikova I.Yu. *Neuropsikhologicheskaya diagnostika i korrektsiya v detskom vozraste. Uchebno-metodicheskoye posobiye.* Kazan': «Otechestvo». 2012. (In Russ.).
2. Морозова Е.А., Гусяков Ф.И. Факторы эволюции генетических генерализованных эпилепсий. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11(2):187-194. Morozova YeA, Gusyakov FI. Evolution of genetically determined generalized epilepsies. *Epilepsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya.* 2019; 11(2):187-194. (In Russ.). DOI: 10.17749 / 2077-8333.2019.11.2.187-194.
3. Adie W.J. Pyknolepsy; A form of Epilepsy in Children, with a good Prognosis. *Proc R Soc Med.* 1924; 17(Neurol Sect):19-25.
4. Agathonikou A., Giannakodimos S., Koutroumanidis M. et al. Idiopathic Generalised Epilepsies in Adults with Onset of Typical Absences before the Age of 10 Years. *Epilepsia.* 1997; 38(Suppl 3):213
5. Agostinelli S., Accorsi P., Beccaria F. et al. SINP (Società Italiana Neurologia Pediatrica) Collaborative Working Group. Clinical dissection of early onset absence epilepsy in children and prognostic implications. *Epilepsia.* 2013; 54(10):1761-1770. doi: 10.1111/epi.12341
6. Aicardi J. Typical absences during the first two years of life. In: Duncan J, Panayiotopoulos CP, editors. *Absences and related epileptic syndromes.* London: Churchill Livingstone. 1995.
7. Asadi-Pooya A.A., Emami M., Nikseresht A. Early-onset versus typical childhood absence epilepsy; clinical and electrographic characteristics. *Seizure.* 2012; 21(4):273-275. doi: 10.1016/j.seizure.2012.01.012
8. Auvin S., Chhun S., Berquin P. et al. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011; 15(6):508-511. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.05.007
9. Baykan B., Gokyigit A., Gurses C. et al. Recurrent absence status epilepticus: clinical and EEG characteristics. *Seizure* 2002; 11:310-319.
10. Belcastro V., Caraballo R.H., Romeo A. et al. Early-onset absence epilepsy aggravated by valproic acid: a video-EEG report. *Epileptic Disord.* 2013;15(4):440-443. doi: 10.1684/epd.2013.0616
11. Bosak M., Pawełczak D., Słowik A. Status epilepticus in patients with genetic (idiopathic) generalized epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019; 15:1585-1592. doi: 10.2147/NDT.S209084
12. Brigo F, Trinka E, Lattanzi S, Bragazzi NL, Nardone R, Martini M. A brief history of typical absence seizures — Petit mal revisited. *Epilepsy Behav.* 2018; 80:346-353. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.007. PMID: 29402631.
13. Broicher T., Seidenbecher T., Meuth P. et al. T-current related effects of antiepileptic drugs and a Ca²⁺ channel antagonist on thalamic relay and local circuit interneurons in a rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology.* 2007; 53(3):431-46. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.05.030
14. Cavazzuti G.B., Ferrari F., Galli V. et al. Epilepsy with typical absence seizures with onset during the first year of life. *Epilepsia* 1989; 30:802-806.
15. Chaix Y., Daquin G., Monteiro F. et al. Absence epilepsy with onset before age three years: a heterogeneous and often severe condition. *Epilepsia* 2003; 44:944-949.
16. Chen Y., Parker W.D., Wang K. The role of T-type calcium channel genes in absence seizures. *Front Neurol.* 2014; 5:45. doi:10.3389/fneur.2014.00045
17. Cheng D., Yan X., Gao Z. et al. Neurocognitive Profiles in Childhood Absence Epilepsy. *J Child Neurol.* 2017; 32(1):46-52. doi: 10.1177/0883073816668465
18. Christensen J., Kjeldsen M.J., Andersen H. et al. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia.* 2005; 46(6):956-960. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.51204.x
19. Cnaan A., Shinnar S., Arya R. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Second monotherapy in childhood absence epilepsy. *Neurology.* 2017; 88(2):182-190. doi: 10.1212/WNL.0000000000003480
20. Coulter D.A., Huguenard J.R., Prince D.A. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol.* 1989; 25(6):582-593. doi: 10.1002/ana.410250610
21. Cross J.H. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure.* 2002;11(6):406-410. doi: 10.1053/seiz.2001.0655
22. Currier R.D., Kooi K.A., Saidman J. Prognosis of pure petit mal: a follow-up study. *Neurology.* 1963; 13:959-967
23. Darra F, Fontana E, Scaramuzzi E. et al. Typical absence seizures in the first three years of life: electroclinical study of 31 cases. *Epilepsia* 1996; 37:95.
24. De Marco P. Petit mal epilepsy during early infancy. *Clin Electroencephalogr* 1980; 11:38-40
25. Dlugos D., Shinnar S., Cnaan A. et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: associations with attention and treatment outcome. *Neurology.* 2013; 81(2):150-156. doi:10.1212/WNL.0b013e31829a3373
26. Eric L.A. Fonseca Wald, Sylvia Klinkenberg et al. (2019). Cognitive development in absence epilepsy

- during long-term follow-up. *Child Neuropsychology*. 2019; 25:1003-1021.
DOI: 10.1080/09297049.2019.1614156
27. Everett K., Chioza B., Aicardi J. et al. Linkage and mutational analysis of CLCN2 in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 75(2-3):145-153.
doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.05.004
 28. Faroouque P., Goraya J., Valencia I. et al. Early-onset childhood absence epilepsy: is it a distinct entity? *Epileptic Disord.* 2011;13(4):411-416.
doi: 10.1684/epd.2011.0465
 29. Fattore C., Boniver C., Capovilla G. et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia.* 2011; 52(4):802-809.
doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02976.x
 30. Fong G.C., Shah P.U., Gee M.N. et al. Childhood absence epilepsy with tonic-clonic seizures and electroencephalogram 3-4-Hz spike and multispikeslow wave complexes: linkage to chromosome 8q24. *Am J Hum Genet.* 1998; 63(4):1117-1129.
doi: 10.1086/302066
 31. Gencpinar P., Kalay Z., Turgut S. et al. Evaluation of Executive Functions in Patients With Childhood Absence Epilepsy. *Journal of Child Neurology.* 2016; 31(7):824-830.
doi:10.1177/0883073815623632
 32. Giordano L., Vignoli A., Accorsi P. et al. A clinical and genetic study of 33 new cases with early-onset absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 95(3):221-226.
doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.03.017
 33. 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; 54:66-69.
doi: 10.1111/epi.12311
 34. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010; 362(9):790-799.
doi: 10.1056
 35. Glauser T.A., Cnaan A., Shinnar S. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Team. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia.* 2013; 54(1):141-155.
doi: 10.1111/epi.12028
 36. Glauser T.A., Holland K., O'Brien V.P. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Pharmacogenetics of antiepileptic drug efficacy in childhood absence epilepsy. *Ann Neurol.* 2017; 81(3):444-453.
doi: 10.1002/ana.24886
 37. Groomes L.B., Pyzik P.L., Turner Z. et al. Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets? *J Child Neurol.* 2011; 26(2):160-165.
doi: 10.1177/0883073810376443
 38. Guilhoto L.M., Manreza M.L., Yacubian E.M. Occipital intermittent rhythmic delta activity in absence epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006; 64:193-197.
 39. Gullapalli D., Fountain N.B. Clinical correlation of occipital intermittent rhythmic delta activity. *J Clin Neurophysiol.* 2003; 20:45-41.
 40. Haug K., Warnstedt M., Alekov A. et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet.* 2003; 33:527-532.
<https://doi.org/10.1038/ng1121>
 41. Hedstrom A., Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy: EEG findings and their predictive value. *Pediatr Neurol.* 1991; 7:100-104.
 42. Hertoft P. The clinical, electroencephalographic and social prognosis in petit mal epilepsy. *Epilepsia.* 1963; 4:298-314.
 43. Hollowack J., Thurston D.L., O'Leary J.L. Petit mal epilepsy. *Pediatrics.* 1962; 60:893-901.
 44. Kleefuß-Lie A., Friedl W., Cichon S. et al. CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet.* 2009; 41:954-955.
<https://doi.org/10.1038/ng0909-954>
 45. Lerman-Sagie T., Watemberg N., Kramer U. et al. Absence seizures aggravated by valproic acid. *Epilepsia.* 2001; 42(7):941-943.
doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042007941.x
 46. Lü J.J., Zhang Y.H., Chen Y.C. et al. T-type calcium channel gene-CACNA1H is a susceptibility gene to childhood absence epilepsy. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2005; 43(2):133-136.
 47. Maljevic S., Krampfl K., Cobilanschi J. et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol.* 2006; 59(6):983-798.
 48. Mariani E., Rossi L.N., Vajani S. Interictal paroxysmal EEG abnormalities in childhood absence epilepsy. *Seizure.* 2011;20(4):299-304.
doi: 10.1016/j.seizure.2010.12.014
 49. Masur D., Shinnar S., Cnaan A. et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology.* 2013; 81(18):1572-1580.
doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a9f3ca
 50. Moosa A.N.V. Antiepileptic Drug Treatment of Epilepsy in Children. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019; 25(2):381-407.
doi: 10.1212/CON.0000000000000712
 51. Muhle H.; Von Spiczak S.; Gaus V. et al. Role of GRM4 in idiopathic generalized epilepsies analysed by genetic association and sequence analysis. *Epilepsy Res.* 2010; 89:319-326.
 52. Pack A.M. EEG and clinical features of childhood absence predict clinical outcomes. *Epilepsy Curr.* 2013; 13(6):285-286.
doi:10.5698/1535-7597-13.6.285
 53. Panayiotopoulos C.P., Ferrie C.D., Koutroumanidis M. et al. Idiopathic generalised epilepsy with phantom absences and absence status in a child. *Epileptic Disord.* 2001; 3(2):63-66.
 54. Piña-Garza J.E., Schwarzman L., Wiegand F. et al. A pilot study of topiramate in childhood

- absence epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2011; 123(1):54-59.
doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01347.x
55. Robert L. Macdonald, Martin J. Gallagher, Chapter 84 — *The Genetic Epilepsies*, Editor(s): Roger N. Rosenberg, Juan M. Pascual, *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)*. Academic Press. 2015; 973-998.
56. Rocca W.A., Sharbrough F.W., Hauser W.A. et al. Risk factors for absence seizures: a population-based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology.* 1987; 37:1309-1314.
57. Sadleir L.G., Farrell K., Smith S. et al. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology.* 2006; 67(3):413-418.
doi: 10.1212/01.wnl.0000228257.60184.82
58. Sander T., Berlin W., Ostapowicz A. et al. Variation of the genes encoding the human glutamate EAAT2, serotonin and dopamine transporters and Susceptibility to idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Research.* 2000; 41(1):75-81.
DOI: 10.1016/s0920-1211(00)00120-0
59. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. Consistent topography and amplitude symmetry are more typical than morphology of epileptiform discharges in genetic generalized epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127(2):1138-1146.
doi: 10.1016/j.clinph.2015.08.019
60. Shahar E., Genizi J., Nevo Y. et al. Typical absence epilepsy presenting prior to age of 3 years: an uncommon form of idiopathic generalized epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2007; 11:346-352.
61. Somerville E.R. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia.* 2009; 50:31-36.
doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02233.x
62. Stogmann E., Lichtner P., Baumgartner C. et al. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Neurogenetics.* 2006; 7:265-268.
<https://doi.org/10.1007/s10048-006-0057-x>
63. Sugimoto Y., Morita R., Amano K. et al. Childhood absence epilepsy in 8q24: refinement of candidate region and construction of physical map. *Genomics.* 2000; 68(3):264-272.
doi: 10.1006/geno.2000.6296
64. Tanaka M., Olsen R. W., Medina M. T. et al. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82:1249-1261.
65. Trinká E., Baumgartner S., Unterberger I. et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol.* 2004;251(10):1235-41.
doi: 10.1007/s00415-004-0521-1
66. Tschertner A., David F., Ivanova T. et al. Minimal alterations in T-type calcium channel gating markedly modify physiological firing dynamics. *J Physiol.* 2011; 589(Pt7):1707-1724.
doi: 10.1113/jphysiol.2010.203836
67. Valentin A., Hindocha N., Osei-Lah A. et al. Idiopathic generalized epilepsy with absences: syndrome classification. *Epilepsia.* 2007; 48(11):2187-2190.
doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01226.x
68. Verrotti A., Agostinelli S., Olivieri C. et al. Early-onset pure absence epilepsy: a distinct epileptic syndrome. *Acta Paediatr.* 2011; 100(5):647-650.
doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02213.x
69. Verrotti A., Olivieri C., Agostinelli S. et al. Long term outcome in children affected by absence epilepsy with onset before the age of three years. *Epilepsy Behav.* 2011; 20(2):366-369.
doi: 10.1016/j.yebeh.2010.12.015
70. Waaler P.E., Blom B.H., Skeidsvoll H. et al. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia.* 2000; 41(7):802-810.
71. Wallace R.H.; Marini C.; Petrou S. et al. Mutant GABA A receptor $\gamma 2$ -subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat. Genet.* 2001; 28:49-52.
72. Wheless J.W., Clarke D.F., Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol.* 2005; 20:1-56. quiz S59-60.
doi: 10.1177/088307380502000101
73. Wilfong A., Schultz R. Zonisamide for absence seizures. *Epilepsy Res.* 2005; 64(1-2):31-34.
doi: 10.1016/j.eplepsyres.2005.02.006
74. Wirrell E., Camfield C., Camfield P. et al. Prognostic significance of failure of the initial antiepileptic drug in children with absence epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42(6):760-763.

Поступила 24.06.2021
Received 24.06.2021
Принята в печать 16.08.2021
Accepted 16.08.2021
Дата публикации 30.09.2021
Date of publication 30.09.2021