

## Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катамнеза

К.Ю. Мухин, Н.В. Фрейдкова, Л.Ю. Глухова, О.А. Пылаева, М.Б. Миронов, Н.Е. Кваскова

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;  
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) – форма идиопатической генерализованной эпилепсии, характеризующаяся дебютом в подростковом возрасте с появлением массивных миоклонических приступов и, в большинстве случаев, генерализованных судорожных приступов, возникающих преимущественно в период после пробуждения пациентов. Предполагается двухлокусная модель наследования ЮМЭ (доминантно-рецессивная), причем доминантный ген локализован на коротком плече хромосомы 6. ЮМЭ является одной из самых распространенных форм эпилепсии и наиболее частой среди идиопатических генерализованных эпилепсий. Частота ее составляет от 5 до 11 % среди всех форм эпилепсии, с некоторым преобладанием у женщин. Диагностика ЮМЭ в типичных случаях не вызывает сложностей. Заболевание обычно проявляется сочетанием миоклонических (обычно в руках) и генерализованных клонико-тонико-клонических приступов, возникающих при пробуждении. Реже встречаются типичные абсансы и эпилептический миоклонус век. Приступы четко провоцируются депривацией сна. Как и при других формах идиопатической эпилепсии, неврологический статус пациентов соответствует норме, интеллектуальных нарушений не отмечается. Данная форма эпилепсии хорошо поддается лечению, и в подавляющем большинстве случаев (75–85 %) у больных ЮМЭ при правильном назначении стартовой монотерапии сразу же наступает стойкая ремиссия. Однако проблема данных пациентов заключается в том, что, в отличие от многих форм идиопатической эпилепсии, нарушения режима сна, пропуск приема антиэпилептических препаратов (АЭП) или отказ от терапии приводят к рецидиву приступов у подавляющего большинства больных, даже при многолетней ремиссии.

В связи с тем, что данные литературы по эффективности терапии больных ЮМЭ и особенно по результатам ее отмены противоречивы, авторы провели исследование, целью которого явилось определение терапевтической эффективности и частоты рецидива приступов у больных ЮМЭ при длительном катамнезе.

В исследование включены 106 пациентов с ЮМЭ, регулярно наблюдавшихся в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, с катамнезом от 3 до 28 лет (средний период – 8,6 года). Авторы подробно представляют особенности клинических характеристик заболевания и результаты исследования у наблюдаемых пациентов. Исследование показало, что ЮМЭ является второй (после роландической) по частоте формой среди всех идиопатических эпилепсий. Клиническая ремиссия продолжительностью 3 года и более была достигнута в подавляющем большинстве случаев (89,6 %), однако клинко-электроэнцефалографическая ремиссия – лишь у 22 % больных. Ни в одном из случаев лечение не было абсолютно неэффективным. Монотерапия АЭП применялась у большинства пациентов – у 79 %, дуотерапия – у 17 % и политерапия (3 АЭП) – у 4 %. Наиболее часто в лечении больных ЮМЭ применялся вальпроат в монотерапии – у 56 % пациентов, реже леветирацетам – у 13 % и топирамат – у 8 %.

К сожалению, несмотря на высокий эффект от лечения, процент рецидивов на фоне или после отмены АЭП (проводившейся постепенно, под контролем видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, не менее чем через 3–4 года ремиссии) был очень высок – 92 %. Риск рецидива был наибольшим на этапе снижения дозы более чем на 50 % и в течение первого года после отмены. У ряда больных проведены неоднократные попытки отмены АЭП с интервалом в среднем 4,3 года ремиссии. Авторы выделили ряд факторов, повышающих риск рецидива после отмены препарата.

**Ключевые слова:** эпилепсия, идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, эпилептический приступ, типичный абсанс, миоклонический приступ, генерализованный судорожный приступ, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, диагноз, лечение, ремиссия, рецидив

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-4-7-16

### JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY: A FOCUS ON THE EFFICACY OF THERAPY AND THE RATE OF RELAPSES ACCORDING TO LONG-TERM FOLLOW-UP DATA

K. Yu. Mukhin, N. V. Freidkova, L. Yu. Glukhova, O. A. Pylaeva, M. B. Mironov, N. E. Kvaskova

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is a type of adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy with the appearance of massive myoclonic seizures and, in most cases, generalized convulsions occurring chiefly in the period after awakening. It is assumed that there is a two-locus

(dominant and recessive) model of inheritance of JME; moreover, the dominant gene is located on the short arm of chromosome 6. JME is one of the most common types of epilepsy and most frequent among idiopathic generalized epilepsies. Its rate is 5 to 11 % of all types of epilepsy with some female predominance. The diagnosis of JME creates no problems in typical cases. The disease is generally manifested by a concurrence of myoclonic (usually in the hands) and generalized clonic-tonic-clonic seizures occurring during waking. Typical absences and epileptic myoclonus of the eyelid are rarer. Seizures are clearly provoked by sleep deprivation. As in other types of idiopathic epilepsy, the patients' neurological status is normal; no intellectual disabilities are observed. This type of epilepsy is well treatable and, when initial monotherapy is correctly used, sustainable remission occurs immediately in the vast majority (75–85 %) of the patients with JME. However, the problem of these patients, unlike that of patients with many forms of idiopathic epilepsy, is that sleep pattern disturbance, missing a dose of antiepileptic drugs (AED), or therapy refusal give rise to relapse of seizures in the vast majority of patients even in long-term remission.

Due to the fact that the data available in the literature on the efficacy of therapy in patients with JME and particularly on the results of its discontinuation are contradictory, the authors of the paper conducted an investigation to determine therapeutic effectiveness and the frequency of relapse of seizures in patients with JME during a long-term follow-up.

The study enrolled 106 JME patients who had been regularly followed up at the Saint Luka's Institute of Pediatric Neurology and Epilepsy for 3 to 28 years (mean 8.6 years). The authors detailed the clinical characteristics of the disease and the results of the investigation in the observed patients. The investigation showed that JME was the second common type (next to rolandic epilepsy) among all idiopathic epilepsies. Clinical remission lasting 3 years or longer was achieved in the vast majority of cases (89.6 %); however, clinical and electroencephalographic remission was in only 22 % of the patients. Treatment was not absolutely ineffective in any of the cases. Monotherapy for JME was used in most patients (79 %), duotherapy in 17 % and polytherapy (3 AEDs) in 4 %. Valproate was most commonly used as monotherapy for JME (56 %); levetiracetam and topiramate were more rarely in 13 and 8 %, respectively.

Unfortunately, despite the high effect of treatment, the recurrence rate during or after discontinuation of AED therapy (which was gradually done under guidance of video-assisted electroencephalographic monitoring at least 3–4 years after remission) was very high (92 %). The recurrence risk was highest when the dose was reduced by more than 50 % and within the first year after therapy discontinuation. Multiple attempts to discontinue the treatment were made at an interval of an average of 4.3-years of remission in a number of patients. The authors identified a number of factors increasing the recurrence risk after withdrawal of an AED.

**Key words:** epilepsy, idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, epileptic seizure, typical absence, myoclonic seizure, generalized convulsion, video-assisted electroencephalographic monitoring, diagnosis, treatment, remission, recurrence

## Введение

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) — форма идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), характеризующаяся дебютом в подростковом возрасте с появлением массивных миоклонических приступов (МП) и, в большинстве случаев, генерализованных судорожных приступов (ГСП), возникающих преимущественно в период после пробуждения пациентов. По Проекту классификации 2001 г. ЮМЭ относят к группе ИГЭ с варибельным фенотипом [10]. По проекту новой классификации ЮМЭ, как и все идиопатические эпилепсии, относят к генетическим эпилепсиям [20]. Данное положение вызывает много нареканий, так как эта же группа генетических эпилепсий включает эпилепсии при хромосомных и генных мутациях, наследственных болезнях метаболизма и прочие, не имеющие ничего общего с ИГЭ как по течению, так и по прогнозу.

Предполагается двухлокусная модель наследования ЮМЭ (доминантно-рецессивная), причем доминантный ген локализован на коротком плече хромосомы 6. Молекулярно-генетические исследования, выполненные в последние годы, установили наличие по крайней мере 2 локусов, ответственных за развитие ЮМЭ: 6p11–12 (EJM1) и 15q14 (EJM2) с дефектом одного из генов, называемого миоклонином [24, 29, 30].

ЮМЭ является одной из самых распространенных форм эпилепсии и наиболее частой среди ИГЭ. Частота ее составляет от 5 до 11 % среди всех форм эпилепсии, с некоторым преобладанием у женщин [1, 4, 5, 9, 24, 30]. Диагностика ЮМЭ в типичных случаях не вызывает сложностей. Заболевание обычно проявляется сочетанием миоклонических (чаще в руках) и генерализованных клонико-тонико-клонических приступов, возникающих при пробуждении. Реже встречаются типичные абсансы (ТА) и эпилептический миоклонус век (ЭМВ). Приступы четко провоцируются депривацией сна. Как и при других формах идиопатической эпилепсии, неврологический статус пациентов соответствует норме, интеллектуальных нарушений не отмечается.

Со времени первого описания этого эпилептического синдрома D. Janz и W. Christian в 1957 г. [17] и в последующей публикации D. Janz (1985) [16] была показана высокая эффективность антиэпилептических препаратов (АЭП) — от фенобарбитала до вальпроатов и леветирacetам — в купировании всех приступов у больных ЮМЭ [1, 2, 11, 13, 19, 26]. В подавляющем большинстве случаев (75–85 %) у больных ЮМЭ при правильном назначении стартовой монотерапии сразу же наступает стойкая ремиссия [4, 12, 31]. Так в чем же заключается проблема пациентов с ЮМЭ, если диагноз обычно установить несложно,

а медикаментозная ремиссия наступает в большинстве случаев при монотерапии? Проблема данных пациентов состоит в том, что, в отличие от многих форм идиопатической эпилепсии, нарушения режима сна, пропуск приема АЭП или отказ от терапии приводят к рецидиву приступов у подавляющего большинства больных даже при многолетней ремиссии. Однако данные литературы по эффективности терапии у больных ЮМЭ и особенно по результатам ее отмены противоречивы. Существует точка зрения, согласно которой больные ЮМЭ должны принимать АЭП пожизненно, а отмена терапии приводит к рецидиву приступов почти в 100 % случаев [31].

**Цель настоящего исследования** – определить терапевтическую эффективность и частоту рецидива приступов у больных ЮМЭ при длительном катамнезе.

### Материалы и методы

Из электронной базы данных Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ) были выбраны 106 пациентов, удовлетворявших критериям включения:

- 1) установленный диагноз ЮМЭ согласно критериям Международной противозепилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) [10];
- 2) все пациенты лично осмотрены одним из эпилептологов ИДНЭ;
- 3) все пациенты посетили эпилептолога не менее чем 1 раз за последние 12 мес (март 2014 – февраль 2015 г.);
- 4) общий период наблюдения составил не менее 3 лет.

Проводился сбор анамнеза (включая семейный анамнез), неврологический осмотр, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) с включением сна (не менее 8 ч) в динамике (электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03», модификация 11, «Медиком МТД»), определение уровня вальпроевой кислоты в крови, по показаниям – магнитно-резонансное исследование при атипичных, резистентных случаях или по желанию пациентов (магнитно-резонансная система Sigma Infinity GE с напряжением магнитного поля 1,5 Тл).

Эффективность терапии оценивалась по стандартной шкале: полная клинико-электроэнцефалографическая (клинико-ЭЭГ) ремиссия, клиническая ремиссия, урежение частоты приступов на 50–99 %, незначительное урежение частоты приступов (менее чем на 50 %), отсутствие эффекта, аггравация приступов.

Катамнез отслеживался в течение длительного времени: минимально – 3 года, максимально – 28 лет! Средний период составлял 8,6 года. Катамнестическое наблюдение свыше 5 лет проводилось у 49 пациентов (46,2 %) и свыше 10 лет – еще у 30 (28,3 %).

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Excel (достоверность результатов составила 95 %).

### Результаты

В исследование вошли 106 пациентов с установленным диагнозом ЮМЭ согласно критериям ILAE. ЮМЭ составила 13 % среди всех форм идиопатической фокальной и генерализованной эпилепсии, уступая по частоте встречаемости только роландической эпилепсии (25,5 % среди идиопатических эпилепсий). Возраст пациентов на момент обследования варьировал от 10 до 49 лет (средний – 20,8 года). Дети до 18 лет включительно составили 63 % из общей группы пациентов. Соотношение женщины/мужчины составило 59/47 (разница статистически недостоверна). Возраст первого приступа – от 1 года до 27 лет (средний – 11,7 года). При этом возраст дебюта характерных МП был выше: от 7 до 27 лет (средний – 12,6 года). Именно данный период мы можем считать возрастом начала ЮМЭ, так как установление диагноза требует обязательного наличия МП.

Мы изучили различные типы приступов в дебюте ЮМЭ. Вопреки широко распространенному мнению о том, что МП обычно являются первым типом приступов при ЮМЭ, мы обнаружили их в дебюте заболевания лишь у 40,5 % больных. ГСП были первым типом приступов при ЮМЭ в 33 %, а ТА – в 17 % наблюдений. У 7,5 % пациентов первым типом приступов являлись фебрильные приступы, а у 2 % больных – ЭМВ. Важно отметить, что при «раннем» начале приступов (в возрасте от 1 года до 8 лет) обычно это были фебрильные приступы или ТА пикнолептического типа. При начале приступов после 8 лет чаще дебютным типом выступали ГСП или МП.

МП присутствовали у всех 106 больных, по определению заболевания. ГСП констатировались у большинства пациентов – 84 %. ТА регистрировались в 36 % случаев, ЭМВ – в 6,5 %, а типичные фебрильные приступы – в 7,5 %.

Нами была изучена частота сочетания различных типов приступов у больных ЮМЭ. Изолированные МП наблюдались лишь у 5 (4,5 %) больных. Комбинация МП с ГСП была наиболее типичной и констатировалась у 53 % больных. Развернутая триада приступов при ЮМЭ (МП + ГСП + ТА) наблюдалась в 29,5 % случаев. В единичных случаях отмечались комбинации МП с ТА (6,5 %) и МП с ЭМВ – 4,5 %. Наиболее редкое сочетание МП, ЭМВ и ГСП было выявлено у 2 (2 %) пациентов.

Частота приступов при ЮМЭ в целом была высокой. До подбора терапии МП, ТА и ЭМВ регистрировались у многих больных ежедневно. Напротив, частота ГСП обычно была невысокой. Один раз в месяц и чаще ГСП констатировались у 15,5 % больных;



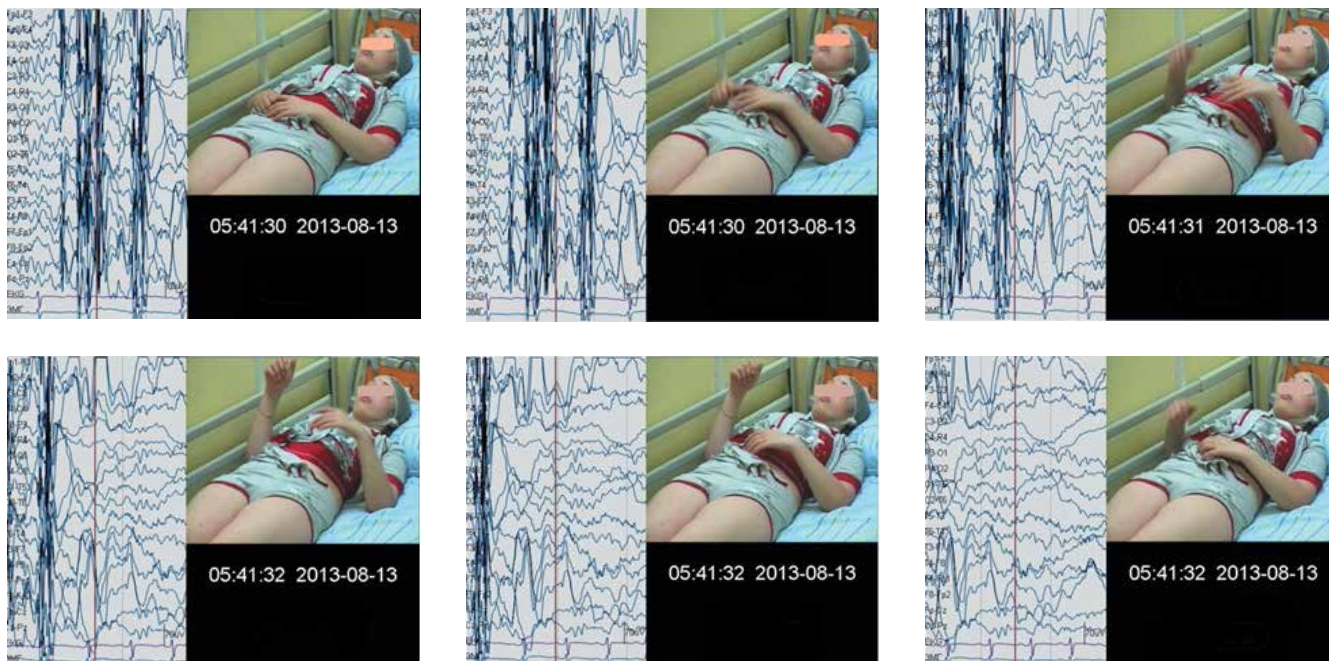
**Рис. 1.** Пациент С.А. Диагноз: ЮМЭ. На ЭЭГ регистрируется диффузный разряд в виде комплексов пик- и полипик-волна амплитудой до 230 мкВ. Диффузному разряду предшествуют региональные острые волны в правой височной области (региональное начало)

от 1 раза в месяц до 1 раза в 6 мес – у 17 %; от 1 раза в 6 мес до 1 раза в год – у 48,5 %; реже 1 раза в год – у 19 %. Средняя частота ГСП составляла около 3,9 приступа в год. Было отмечено характерное для ЮМЭ хронологическое распределение приступов. ГСП при пробуждении возникали у 59 % больных; при засыпании – у 20,5 %. Исключительно в пассивном бодрствовании ГСП наблюдались в 13,5 % случаев, а во сне и в бодрствовании – в 7 %. Отчетливые провоцирующие ГСП факторы были выявлены у 64 (72 %) из 89 пациентов с наличием ГСП. Основными провоцирующими факторами были: недосыпание – 39,5 %; нарушение режима терапии (самостоятельный пропуск приема препарата, отмена, снижение дозы,

замена на дженерик) – 19,5 %; менструация – 10,5 % (5 из 48 женщин). Избыточный прием алкоголя (обычно в сочетании с депривацией сна) вызывал появление ГСП всего у 5,5 % больных; чтение и игло-рефлексотерапия – по 1 %.

ВЭМ был высокоинформативен в диагностике ЮМЭ. Нормальные результаты при проведении ВЭМ с включением сна были констатированы лишь у 6 (5,5 %) пациентов: все эти случаи – с отсутствием абсансов и редким миоклонусом. Преимущественно диффузные пик- и полипик-волновые разряды при ВЭМ были зарегистрированы у большинства больных – 66 %. Важно отметить, что у трети всех пациентов (34 %) при ВЭМ выявлялось сочетание диффузных и региональных (мультирегиональных) ЭЭГ-паттернов и/или региональное начало диффузных разрядов (рис. 1). Однако ни в одном случае не было констатировано исключительно региональной эпилептиформной активности. Региональное начало диффузных разрядов в большинстве случаев не было устойчивым и варьировало как по разным отведениям в пределах одного полушария, так и по разным гемисферам в пределах одной записи ВЭМ. Эпилептические приступы при ВЭМ были зарегистрированы у 50 (47 %) пациентов, главным образом эпилептический миоклонус и абсансы (рис. 2).

У 37 пациентов была выполнена магнитно-резонансная томография по стандартной методике и еще в 2 случаях – высокоразрешающая магнитно-резонансная томография по программе эпилептологического сканирования. Изменения были выявлены в 4 (10 %) из 39 случаев: арachноидальная киста, легкая



**Рис. 2.** Пациентка П.Д., 15 лет. Диагноз: ЮМЭ. В ходе ВЭМ зарегистрированы МП, преимущественно в правой руке

атрофия одного из гиппокампов (2 случая), легкая атрофия коры лобных долей. Данные изменения после совместной консультации с нейрорадиологом были признаны неэпилептогенными и не имеющими отношения к ЮМЭ — по-видимому, случайные находки.

Основной задачей нашего исследования было изучение терапевтической эффективности АЭП у больных ЮМЭ, а также частоты рецидивов и факторов, влияющих на них. Как было указано выше, катамнез пациентов отслеживался минимально 3 года и максимально — в течение 28 лет. Средний период катамнестического наблюдения составил 8,6 года.

В результате исследования клиническая ремиссия продолжительностью 3 года и более была достигнута в подавляющем большинстве случаев: у 95 (89,6 %) пациентов! Однако клинико-ЭЭГ-ремиссия (купирование приступов и полное блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ) была констатирована лишь у 23 больных (22 % от общей группы). Отсутствие ремиссии имело место у 11 (10,4 %) пациентов. Во всех этих случаях было достигнуто урежение частоты приступов на 50–95 %. Полное отсутствие эффективности не было отмечено ни в одном случае.

Отдельно мы проанализировали 11 пациентов, у которых не было достигнуто медикаментозной ремиссии. Клинические фенотипы в этих случаях распределялись следующим образом: изолированный миоклонус — 4 больных; МП + ЭМВ — 2; МП + ГСП — 3; МП + ГСП + ТА — 2 случая. При анализе причин «резистентности» было установлено, что во всех 11 случаях (100 %) неэффективность терапии была обусловлена факторами, относящимися непосредственно к пациентам: отсутствие регулярности в приеме АЭП, грубые нарушения режима (главным образом — депривация сна) или оба фактора вместе. Отсутствие ремиссии наблюдалось у 4 из 5 больных с изолированными МП и у 2 из 5 с фенотипом МП + ЭМВ, всего лишь у 3 из 56 с наличием МП в сочетании с ГСП, у 2 из 31 с фенотипом МП + ГСП + ТА и ни у одного из 7 пациентов с комбинацией МП + ТА. Таким образом, наиболее часто резистентность к терапии встречалась в группе больных с изолированными МП и ЭМВ. Именно в этих группах, при отсутствии ГСП, пациенты лечились нерегулярно и часто нарушали режим.

Монотерапия АЭП проводилась у большинства пациентов — 79 %; дуотерапия — у 17 % и политерапия (3 АЭП) — у 4 %. Наиболее часто в лечении ЮМЭ применялся вальпроат в монотерапии — 56 % больных; реже леветирацетам — 13 % и топирамат — 8 %. Наиболее распространенными схемами в дуотерапии были: вальпроат + леветирацетам (8 %), вальпроат + топирамат (5 %), вальпроат + этосуксимид (3 %), вальпроат + фенобарбитал (3 %). Другие препараты (ламотриджин, бензодиазепины) и комбинации применялись в единичных случаях.

В целом большинство пациентов переносили лечение удовлетворительно. Отмена АЭП из-за выраженных побочных эффектов терапии потребовалась всего в 11 случаях (10 %). Основанием для отмены препаратов были: гепатит и панкреатит (2 пациента, принимающих вальпроат); подострый психоз (1 — леветирацетам и 1 — топирамат); выраженные нейроэндокринные нарушения (3 — вальпроат); тромбоцитопеническая пурпура (1 — вальпроат); тератогенный эффект (3 — вальпроат). Интересно, что ни в одном случае дуо- и политерапии не было отмечено выраженных побочных эффектов АЭП, приводящих к их отмене. Также важным наблюдением был установленный факт, что из 11 больных с выраженными побочными эффектами в 10 случаях это были женщины, и только в 1 — мужчина (психоз при приеме топирамата).

Особый интерес представляет изучение длительного катамнеза больных ЮМЭ после снижения дозы и отмены АЭП. В нашем исследовании терапия не отменялась у 56 пациентов. Отмена терапии осуществлялась у 50 больных. Во всех случаях АЭП отменялись постепенно, в течение не менее 1 года, под обязательным контролем ВЭМ с включением сна. Интервал, когда врач совместно с пациентом принимал решение о начале отмены АЭП, варьировал от 3 до 11 лет после достижения клинической ремиссии (полного отсутствия приступов). При этом результаты ВЭМ обязательно учитывались, но не были определяющими во время принятия решения о начале отмены АЭП. Из 50 больных ЮМЭ, у которых были предприняты попытки снижения или отмены АЭП, они осуществлялись в пределах: 3–4 года клинической ремиссии — 28 % пациентов; от 4 лет 1 мес до 5 лет — 32 %; свыше 5 лет отсутствия приступов (максимум — 11 лет ремиссии) — 40 % пациентов. Таким образом, видно, что в большинстве случаев отмена терапии осуществлялась после достижения 4 лет клинической ремиссии. При этом учитывались только случаи снижения дозы и отмены терапии по рекомендации лечащего врача, а не в результате решений и действий самого пациента.

В ходе исследования было установлено, что во время снижения дозы и отмены терапии АЭП рецидивы приступов возникли в 46 случаях из 50, т. е. у 92 % больных. При этом у 41 (89 %) из 46 пациентов рецидив приступов наступил при снижении дозы АЭП более чем на 50 % или в течение 1 года после отмены терапии (чаще — в первые 6 мес). Только у 2 (4,5 %) больных приступы возобновились при снижении дозы АЭП менее чем на 50 % и у 3 (6,5 %) — спустя более 1 года после полной отмены терапии. Таким образом, в настоящее время всего 4 (8 %) из 50 больных ЮМЭ не принимают АЭП и не имеют приступов. Сроки наблюдения за ними после полной

отмены терапии составляют от 1,5 до 13 лет (в среднем 6,4 года).

На протяжении длительного катamnестического наблюдения было установлено, что некоторые пациенты по согласованию с врачом несколько раз пытались отменить терапию. Отмена терапии осуществлялась: 1 раз — у 50 больных, 2 раза — у 19, 3 раза — у 6 и 4 раза (!) — у 1 пациентки. Средний интервал отмены терапии составил 4,3 года с момента наступления клинической ремиссии.

Нами были выявлены различные факторы, которые вызывали возникновение приступов у больных, находившихся в длительной ремиссии: недосыпание — 25 (23,5 %) пациентов; самостоятельная (без согласования с врачом) отмена, снижение дозы или пропуск приема АЭП — 22 (21 %); чрезмерный прием алкоголя — 3 (3 %). Вместе с тем следует понимать, что сведения о провоцирующих приступах факторах, которые во всех случаях были вызваны нарушением режима, были получены исключительно путем опроса пациентов и их родственников. В связи с этим нам представляется, что истинная частота нарушений режима пациентами как провоцирующего приступы фактора может быть существенно выше. Кроме того, часть больных, у которых рецидив приступов был вызван депривацией сна или алкоголизацией, могут сознательно или несознательно скрывать факт пропуска или временного сдвига в приеме АЭП.

Также наше исследование выявило еще одну небольшую группу больных ЮМЭ, которые не принимают лечение, но имеют эпилептические приступы. В эту группу входили 4 (3,5 %) из 106 пациентов, все — с отсутствием ГСП в анамнезе. У 2 больных наблюдался эпизодический изолированный миоклонус, главным образом после депривации сна, у 1 — практически постоянный изолированный (без абсансов) ЭМВ и у 1 — ЭМВ + МП.

### Обсуждение

Проведенное исследование показало, что ЮМЭ является второй (после роландической) по частоте формой среди всех идиопатических эпилепсий. Принципиально важно различать возраст дебюта первого приступа у больных ЮМЭ и возраст начала МП, так как только МП возмещают о начале ЮМЭ. Это важно и в связи с тем, что МП, по нашим данным, являются дебютным типом приступов менее чем у половины больных ЮМЭ (40,5 %). В остальных случаях дебютными приступами являлись ГСП (33 % пациентов), ТА (17 %), фебрильные приступы (7,5 %), ЭМВ (2 %). При этом средний возраст первого приступа составлял 11,7 года (1–27 лет), а дебюта МП — на 1 год больше — 12,6 года (7–27 лет).

В литературе мало внимания уделяется дебютным приступам у больных ЮМЭ. Возрастом начала забо-

левания считается появление характерных МП, дебют которых варьирует от 7 до 21 года [4, 16, 24]. Наше исследование показало, что у больных детского возраста с типичными фебрильными приступами, ТА (пикнолептического или непикнолептического типа), ЭМВ (с абсансами или без них), ГСП в подростковом возрасте могут присоединиться МП с развитием ЮМЭ. Причем данный сценарий наблюдается даже чаще (59,5 %), чем начало заболевания с МП (40,5 %). Предикторы развития ЮМЭ у больных с «детским» типом эпилептических приступов неизвестны. В отдельных публикациях указывается, что резистентные к лечению абсансы, абсансы с миоклоническим компонентом, ЭМВ, появление выраженной фотосенситивности, а также наличие на ЭЭГ коротких диффузных полипик-волновых разрядов могут быть предикторами развития ЮМЭ [2, 6, 8, 11]. Однако статистически достоверные данные по этому вопросу отсутствуют.

Эпилептический миоклонус — облигатный тип приступов, однако он редко встречается изолированно у больных ЮМЭ. Сочетание миоклонуса с ГСП — наиболее частый фенотип болезни, который наблюдается у 85 % больных ЮМЭ [30]. По нашим данным, изолированные МП констатировались всего у 4,5 % пациентов. Наиболее частым фенотипом болезни было сочетание МП с ГСП — 53 % всех случаев, а развернутая картина заболевания (МП + ГСП + ТА) наблюдалась у 29,5 % больных. Наиболее редкое сочетание в нашем исследовании — МП + ЭМВ + ГСП. В связи с этим прослеживается отчетливая тенденция: у больных с наличием МП и ЭМВ ГСП присоединяются крайне редко.

Несмотря на то, что ЮМЭ — «классическая» форма ИГЭ, фокальный компонент в структуре приступов и региональные паттерны на ЭЭГ встречаются не менее чем в половине всех случаев [4, 17, 18, 30, 31]. Амплитудная асимметрия пик-волновых комплексов с преобладанием в одной из гемисфер или бифронтально отмечается не менее чем у 20 % больных [27], а начальная асинхрония комплексов в разряде — у большинства пациентов [4, 24, 30]. Наличие региональных ЭЭГ-паттернов у больных ЮМЭ подтверждается многими исследованиями. Обследование 131 пациента с ЮМЭ в Южной Индии выявило региональные изменения на ЭЭГ в 20,6 % случаев [23]. По данным P.C. Panayiotopoulos и соавт. (1994), в обследованной группе из 66 больных ЮМЭ почти треть пациентов (30,3 %) имели региональные эпилептиформные изменения на ЭЭГ [25]. В исследовании M.E. Lanctan и соавт. (1994) из 86 больных ЮМЭ асимметрия в клинической картине приступов или на ЭЭГ выявлялась в 26 случаях (30,6 %). Именно в этой группе в 53,8 % случаев первоначально диагноz ошибочно расценивался как фокальная эпилепсия. Анализ в 2 группах пациентов, с фокальными измене-

ниями и без них, не показал статистически достоверной разницы в возрасте дебюта, типе приступов или ответе на АЭП. По мнению авторов, фокальные клинические и ЭЭГ-проявления у больных ЮМЭ высоко распространены и нередко являются причиной ошибочного диагноза [18]. E. Montalenti и соавт. (2001), обследовав 63 больных ЮМЭ, установили, что при анализе ЭЭГ региональные изменения и асимметрия диффузных пик-волновых разрядов констатировались в 38,1 % случаев [22].

По мнению M.D. Holmes и соавт. (2010), тщательный анализ интериктальных ЭЭГ-разрядов у больных ЮМЭ, выявляющий высокую частоту региональных нарушений, свидетельствует о вовлечении в эпилептогенез таламокортикальной проводящей системы, медиальной орбитофронтальной коры и передних медиобазальных височных отделов [14].

Наше исследование подтвердило высокую частоту региональных изменений на ЭЭГ у больных ЮМЭ. У трети всех обследованных пациентов (34 %) при ВЭМ выявлялось сочетание диффузных и региональных (мультирегиональных) ЭЭГ-паттернов и/или региональное начало диффузных пик-волновых разрядов. Региональное начало диффузных разрядов в большинстве случаев не было устойчивым и варьировало как по разным отведениям в пределах одного полушария, так и по разным гемисферам в пределах одной записи ЭЭГ. Важно, что ни в одном из случаев не было констатировано исключительно региональной (без диффузной) эпилептиформной активности.

С нашей точки зрения, результаты ЭЭГ-исследования у больных ЮМЭ с высокой частотой «фокальности» не должны смущать лечащих врачей. Региональная эпилептиформная активность и асинхрония полипик-волновых комплексов в начале разряда нередко ошибочно направляют диагноз в сторону фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации [22]. При этом мы подчеркиваем, что только клиническая картина заболевания является определяющей в синдромологической диагностике, а ЭЭГ — всего лишь вспомогательный диагностический инструмент.

По мнению P. Thomas и соавт. (2012), при диагностике ЮМЭ следует учитывать 3 атипичных варианта течения заболевания, чаще всего приводящих к диагностическим ошибкам: наличие у больных только МП с возможностью развития эпилептического статуса МП; возможность возникновения рефлекторных приступов при ЮМЭ; возможность выраженной асимметрии в клинической картине МП и ГСП [30]. В отношении дифференциальной диагностики ЮМЭ не следует также забывать о прогрессирующих формах эпилепсии с миоклонусом. В начале заболевания клинико-ЭЭГ-картина ЮМЭ и болезни Унферрихта–Лундборга практически идентична [4, 12, 15].

Вопросы эффективности и переносимости терапии, продолжительности приема АЭП и частоты рецидивов особенно актуальны при ЮМЭ. В настоящее время широко дискутируется вопрос о препарате первого выбора в лечении ЮМЭ. Традиционно базовыми препаратами для лечения данного синдрома были производные вальпроевой кислоты [4, 11]. Вальпроаты, безусловно, высокоэффективны при ЮМЭ, но их применение ограничивают нередкие побочные эффекты (косметические, нейроэндокринные), а также потенциально тератогенное воздействие. Данные побочные эффекты особенно опасны и неприятны для женщин детородного возраста. В связи с этим широко дискутируется возможность применения при ЮМЭ, прежде всего у женщин, альтернативных АЭП. Такими препаратами являются леветирацетам и топирамат [2, 13, 24].

Клиническая (отсутствие приступов) медикаментозная ремиссия продолжительностью 3 года и более в нашем исследовании составила 89,6 %. Согласно данным литературы, клиническая ремиссия у больных ЮМЭ при регулярном приеме АЭП наступает в 80–90 % случаев [4, 7, 16, 30]. Интересно, что в первом современном описании данного синдрома D. Janz и W. Christian (1957) монотерапия барбитуратами вызывала ремиссию у 86 % пациентов! Вместе с тем последние обобщенные данные S. Nantus (2015) с включением ряда публикаций с применением новых АЭП свидетельствуют о более низком проценте ремиссии при ЮМЭ — 60–80 %. Автор отмечает, что у ряда пациентов, «злостно» нарушающих режим и не соблюдающих комплаенс, правильнее говорить о псевдорезистентности. Терапевтическая ремиссия при ЮМЭ достигается главным образом на монотерапии [13].

В нашем исследовании монотерапия АЭП применялась у большинства пациентов — 79 %, дуотерапия — у 17 % и политерапия (3 АЭП) — у 4 %. Наиболее часто в лечении больных ЮМЭ применялся вальпроат в монотерапии — 56 % пациентов, реже леветирацетам — 13 % и топирамат — 8 %. В связи с высокой частотой побочных эффектов вальпроатов (более 50 % случаев), особенно у женщин, в последние годы все чаще применяются новые АЭП, в том числе и в монотерапии [13]. По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2012), достойной альтернативой вальпроатам в лечении ИГЭ с варибельным фенотипом в XXI веке являются леветирацетам и топирамат [24]. D.V. Sharpe и соавт. (2008) сообщили о 80 % ремиссии приступов у больных ЮМЭ при назначении леветирацетама в монотерапии [26]. При этом препарат имеет наиболее благоприятный профиль переносимости. В исследовании P.M. Levisohn и K.D. Holland (2007) топирамат в средней дозе 250 мг/сут был несколько более эффективен, чем вальпроат в средней дозе 750 мг/сут, и лучше переносился [19]. В будущем исследовании мы планируем

ем провести сравнительную оценку эффективности и переносимости основных АЭП в лечении ЮМЭ, как в монотерапии (стартовой и повторной), так и в комбинации.

В отечественном исследовании последних лет на основании анализа 78 случаев взрослых больных ЮМЭ клиническая ремиссия была достигнута в 83 % случаев, а клинико-ЭЭГ-ремиссия — только в 41 % [1]. При этом авторы отмечают наибольшую эффективность вальпроатов (92 % ремиссии) и леветирацетама (87 % ремиссии). Средняя доза вальпроата у больных с достижением ремиссии была около 1000 мг/сут, а леветирацетама — около 1500 мг/сут.

Основная проблема больных ЮМЭ заключается в высокой частоте рецидивов после отмены АЭП. Отмена препаратов даже спустя 4–5 лет ремиссии вызывает рецидив приступов не менее чем у 80 % больных [2, 3, 30]. По данным I. E. Martinez-Juarez и соавт. (2006) [21], лишь 5 % больных ЮМЭ отменили АЭП без рецидива приступов; согласно наблюдениям В. Ваукап и соавт. (2008) [8], эта цифра составляет около 10 %.

В нашем исследовании отмена терапии у 50 пациентов в интервале от 3 до 11 лет ремиссии вызывала рецидив приступов в 46 случаях, что составило 92 %! При этом у 41 (89 %) из 46 больных рецидив приступов наступил при снижении дозы АЭП более чем на 50 % или в течение 1 года после отмены терапии. Принципиально важно, что только у 2 (4,5 %) больных приступы возобновились при снижении дозы АЭП менее чем на 50 % и у 3 (6,5 %) — спустя более 1 года после полной отмены терапии. Таким образом, в настоящее время всего 4 (8 %) из 50 больных ЮМЭ не принимают лечение и не имеют приступов. Сроки наблюдения за ними после полной отмены терапии составляют от 1,5 до 13 лет (в среднем 6,4 года). Отмена терапии по рекомендации лечащего врача осуществлялась 1 раз у всех 50 пациентов, 2 раза — у 9, 3 раза — у 6 и 4 раза (!) — у 1 пациентки. Средний интервал отмены терапии составил 4,3 года с момента наступления клинической ремиссии. Интересно, что пациентка, у которой в 4-й раз был отменен вальпроат и у которой, соответственно, было 3 рецидива (максимально — спустя 5 мес после отмены АЭП), сейчас не имеет приступов уже более 1,5 года.

Многие авторы рекомендуют пожизненную терапию у больных ЮМЭ [21, 28, 31]. Однако в большинстве исследований все-таки указывается на определенную группу пациентов, у которых приступы не возникают после отмены терапии, даже при многолетнем анамнезе: от 5 до 17 % больных [8, 9, 13]. По мнению В. Ваукап и соавт. (2008), у больных ЮМЭ после 30-летнего возраста приступы имеют тенденцию к урежению и ослаблению даже без терапии [8]. Однако это может быть связано и с более зрелым и серьезным отношением к жизни, в частности в том, что ка-

сается соблюдения режима и приема алкоголя. В катанестическом исследовании С. S. Camfield и P. R. Camfield (2009) после отмены терапии 17 % больных ЮМЭ продолжали находиться в ремиссии и 13 % имели изолированные МП, предпочитая не возобновлять прием АЭП. Интересно, что среди обследованных нами пациентов также была небольшая группа больных (3,5 %), которые предпочитали не принимать АЭП, несмотря на наличие приступов (в основном с изолированным миоклонусом и ЭМВ при отсутствии ГСП) [9]. У данных пациентов приступы возникали главным образом только при нарушении режима.

В связи с тем, что в среднем около 10 % больных ЮМЭ не имеют приступов после отмены АЭП, мы все-таки рекомендуем «давать пациентам шанс». Мы обсуждаем с пациентами возможность очень медленной (примерно в течение 1 года) постепенной отмены АЭП. Исходя из результатов исследования, мы предлагаем это не ранее чем через 4 года отсутствия приступов. В литературе совершенно отсутствуют публикации по четким рекомендациям снижения дозы и отмены АЭП у больных ЮМЭ. В любом случае, по нашему мнению, это следует делать только по согласованию с больным (а в ряде случаев — и с его семьей) и не ранее 4 лет ремиссии приступов.

Напротив, факторы риска рецидивов приступов у больных ЮМЭ в литературе дискутируются очень широко. Женский пол, наличие фотосенситивности, ранний дебют приступов (до 8 лет) с абсансов пикнолептического типа, наличие на ЭЭГ генерализованной пик-/полипик-волновой активности перед началом или в процессе отмены терапии считаются факторами риска рецидива приступов [3, 4, 21, 22, 24]. Однако статистически достоверные данные по этому вопросу отсутствуют. Эффективность лечения, особенно перед решением вопроса о постепенной отмене АЭП, обязательно контролируется методом ВЭМ в целях исключения феномена «псевдоремиссии» [4]. Перед началом отмены терапии пациентов необходимо предупредить о факторах, которые могут реально приводить к рецидиву приступов, даже после многолетней ремиссии.

По данным С. P. Panayiotopoulos и соавт. (1994), при ЮМЭ факторы провокации приступов выявляются у 93 % больных [25]. К ним относятся:

- депривация сна — 89,5 % случаев;
- усталость и сонливость — 73,7 %;
- фотосенситивность — 36,8 %;
- просмотр телевизора и компьютерные игры — 8,8 %;
- менструация — 24 % женщин;
- чрезмерная концентрация внимания — 22,8 %;
- стресс — 12,3 %.

Безусловно, основным фактором, которого следует избегать, является депривация сна.



В нашем исследовании были выявлены схожие факторы, которые вызывали возникновение приступов у больных, находившихся в длительной ремиссии: недосыпание – 23,5 % случаев; самостоятельная (без согласования с врачом) отмена, снижение дозы или пропуск приема АЭП – 21 %; чрезмерный прием алкоголя – 3 %. Нам представляется, что истинная частота нарушений режима пациентами как провоцирующего приступы фактора может быть существенно выше; особенно это касается факта некомплаентности – пропуска или временного сдвига в приеме АЭП, а также замены на дженерики.

Несмотря на высокую эффективность медикаментозной терапии и нормальный интеллект, больные ЮМЭ имеют большое количество социальных проблем. Необходимость строгого соблюдения режима, постоянного приема АЭП, вероятность возникновения МП и ГСП, психоэмоциональные проблемы приводят к тому, что адаптация больных ЮМЭ в обществе весьма затруднена. По данным исследования С.С. Camfield и Р.Р. Camfield (2009), среди пациентов с ЮМЭ в возрасте 25–43 лет 31 % были безработными, 61 % принимали психотропные препараты и у 74 % был «негативный социальный опыт» [9].

### Заключение

На основании проведенного исследования могут быть сделаны следующие *выводы и практические рекомендации*.

МП являются дебютным типом приступов менее чем у половины больных ЮМЭ (40,5 %). Заболевание может начинаться в детском возрасте с фебрильных приступов, абсансов пикнолептического типа, ГСП или ЭМВ с последующей трансформацией в ЮМЭ.

Важнейший метод диагностики ЮМЭ – ВЭМ с включением сна. Нормальные результаты ВЭМ были констатированы нами всего у 5,5 % пациентов. Высокая частота региональных изменений на ЭЭГ у больных ЮМЭ (треть всех случаев) не должна вызывать сомнение у врачей в диагнозе ИГЭ, если клиническая картина заболевания типична.

В результате исследования клиническая ремиссия продолжительностью 3 года и более была достигнута в подавляющем большинстве случаев – у 89,6 % больных. Однако клиничко-ЭЭГ-ремиссия (купирование приступов и полное блокирование эпилептиформной

активности на ЭЭГ) была констатирована лишь у 22 % пациентов. Полное отсутствие эффективности не было отмечено ни в одном случае. Это подводит нас к важному клиническому выводу: если у больного ЮМЭ при адекватной терапии не удастся добиться ремиссии или хотя бы существенного урежения приступов в течение года с начала лечения, то причина этого – либо неправильно установленный диагноз (чаще – фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации или прогрессирующая эпилепсия с миоклонусом, обычно – болезнь Унферрихта–Лундборга), либо факторы, связанные с самим пациентом (нерегулярный прием АЭП или нарушения режима).

Рецидивы приступов при снижении дозы или отмене АЭП возникли у 92 % больных! При этом в 89 % случаев рецидив приступов наступил при снижении дозы АЭП более чем на 50 % или в течение 1 года после отмены терапии (чаще – в первые 6 мес). В связи с этим постепенное снижение дозы на 50 % (например, перед планируемой беременностью) в большинстве случаев является для пациентов безопасным. Попытка медленного снижения терапии должна осуществляться только по согласованию с пациентом, не ранее 4 лет отсутствия приступов. Необходимо проведение ВЭМ со сном для исключения феномена «псевдоремиссии» (наличия скрытых приступов).

Нами были выявлены 2 основных фактора, которые достоверно вызывали возникновение приступов у больных, находившихся в длительной ремиссии: недосыпание – 23,5 % и самостоятельная (без согласования с врачом) отмена, снижение дозы или пропуск приема АЭП, а также замена на дженерики – 21 %. Представляется, что истинная частота нарушений режима пациентами как провоцирующего приступы фактора может быть существенно выше; особенно это касается факта некомплаентности – пропуска или временного сдвига в приеме АЭП.

Существует небольшая группа больных ЮМЭ (3,5 % в нашем исследовании), которые имеют эпилептические приступы, но предпочитают не принимать АЭП. Это пациенты с изолированным миоклонусом и ЭМВ (без абсансов) и отсутствием ГСП. По нашему мнению, у взрослых больных ЮМЭ с отсутствием в анамнезе ГСП возможно обсуждать вопрос о ведении их без терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляев О.В., Волкова Е.А. Частота встречаемости и анализ терапии юношеской миоклонической эпилепсии по данным ООО «ЭпиЦентр» (Волгоград). Русский

журнал детской неврологии 2015;10(2): 13–8. [Belyaev O.V., Volkova E.A. The incidence of juvenile myoclonic epilepsy and analysis of its therapy according to the data

of the “EpiCenter” (Volgograd). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(2):13–8. (In Russ.).]

2. Карлов В.А., Фрейдкова Н.В. Юношеская миоклоническая эпилепсия. В кн.: Карлов В.А. (ред.) Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 244–8. [Karlov V.A., Freidkova N.V. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Karlov V.A. (ed.) *Epilepsy in children and adult women and men*. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 244–8. (In Russ.)].
3. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Контроль эффективности лечения пациентов с юношескими формами идиопатической генерализованной эпилепсии и состоянии «псевдоремиссии». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(8):24–8. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Control of the efficacy of the treatment of juvenile idiopathic generalized epilepsy and “pseudoremission”. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2005;105(8): 24–8. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю. Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца). В кн.: Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 120–35. [Mukhin K.Yu. Juvenile myoclonic epilepsy (Janz syndrome). In: Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. *Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnosis, therapy*. Moscow: Art-Business-Center, 2000. Pp. 120–35. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю. Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца). В кн.: Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, Л.Ю. Глухой. М.: Альварес Паблшинг, 2004. С. 239–49. [Mukhin K.Yu. Juvenile myoclonic epilepsy (Janz syndrome). In: *Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics*. Ed. by: K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, L.Yu. Glukhova. Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 239–49. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Никанорова М.Ю., Левин П.Г. Ювенильная миоклоническая эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии 1995;95(3):17–21. [Mukhin K.Yu., Nikanorova M.Yu., Levin P.G. Juvenile myoclonic epilepsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 1995;95(3):17–21. (In Russ.)].
7. Asconape J., Penry J.K. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984;25(1):108–14.
8. Baykan B., Altindag E.A., Bebek N. et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2123–9.
9. Camfield C.S., Camfield P.R. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009;73(13):1041–5.
10. Engel J. 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(6):796–803.
11. Genton P., Gelisse P., Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits. In: Schmitz B., Sander T. (eds.) *Juvenile myoclonic epilepsy: The Janz syndrome*. Philadelphia: Wrightson, Petersfield, 2000. Pp. 11–32.
12. Grunewald R.A. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Panayiotopoulos C. (ed.) *Atlas of epilepsies*. London: Springer, 2010. Pp. 1033–40.
13. Hantus S. Idiopathic generalized epilepsy syndromes of childhood and adolescence. In: Wyllie E. (ed.) *Wyllie’s treatment of epilepsy. Principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. Pp. 248–58.
14. Holmes M.D., Quiring J., Tucker D.M. Evidence that juvenile myoclonic epilepsy is a disorder of frontotemporal corticothalamic networks. *Neuroimage* 2010;49(1):80–93.
15. Jain S., Padma M.V., Maheshwari M.C. Occurrence of only myoclonic jerks in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1997;95(5):263–7.
16. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985;72(5):449–59.
17. Janz D., Christian W. Impulsive – petit mal. *J Neurology* 1957;176:346–86.
18. Lancman M.E., Asconapé J.J., Penry J.K. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(2): 302–6.
19. Levisohn P.M., Holland K.D. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav* 2007;10(4):547–52.
20. Loddenkemper T., Berg A. Terminology for seizures and epilepsies. In: Wyllie E. (ed.) *Wyllie’s treatment of epilepsy. Principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. Pp. 144–57.
21. Martinez-Juarez I.E., Alonso M.E., Medina M.T. et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006;129(Pt 5):1269–80.
22. Montalenti E., Imperiale D., Rovera A. et al. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci* 2001;184(1):65–70.
23. Murthy J.M., Rao C.M., Meena A.K. Clinical observations of juvenile myoclonic epilepsy in 131 patients: a study in South India. *Seizure* 1998;7(1):43–7.
24. Panayiotopoulos C.T. *Idiopathic generalized epilepsies*. N.Y.: Springer, 2012. Pp. 41–4.
25. Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35(2):285–96.
26. Sharpe D.V., Patel A.D., Abou-Khalil B., Fenichel G.M. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2008;17(1):64–8.
27. So G.M., Thiele E.A., Sanger T. et al. Electroencephalogram and clinical focalities in juvenile myoclonic epilepsy. *J Child Neurol* 1998;13(11):541–5.
28. Sundqvist A. Juvenile myoclonic epilepsy: events before diagnosis. *J Epilepsy* 1990;3(4):189–92.
29. Taske N.L., Williamson M.P., Makoff A. et al. Evaluation of the positional candidate gene *CHRNA7* at the juvenile myoclonic epilepsy locus (EJM2) on chromosome 15q13–14. *Epilepsy Res* 2002;49(2):157–72.
30. Thomas P., Genton P., Gelisse P. et al. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Bureau M., Genton P., Dravet C. et al. (eds.) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th ed. with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 305–28.
31. Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J., Bureau M., Dravet Ch. et al. (eds.) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Paris: J.L., 1992. Pp. 316–27.