

ЭПИЛЕПСИЯ С МИОКЛОНИЧЕСКИ-АСТАТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ (СИНДРОМ ДОЗЕ)

К.Ю. Мухин, М.Б. Миронов, О.А. Пылаева

MYOCLONIC ASTATIC EPILEPSY (DOOSE SYNDROME)

К.Ю. Mukhin, M.B. Mironov, O.A. Pylaeva

Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, Москва

Представлен подробный обзор литературы и собственных данных, посвященный эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе). Авторы рассматривают историю изучения заболевания, его распространенность, этиологию и роль генетических факторов, клинические проявления, включая основные типы приступов, диагностические критерии и нозологическая специфичность синдрома. Представлены особенности ЭЭГ и изменения при нейровизуализации. Описаны также подходы к дифференциальному диагнозу, лечение и прогноз заболевания.

Ключевые слова: Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами, синдром Дозе, этиология, клинические проявления, лечение.

The authors proposed a detailed review of literature devoted to myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome). The authors describe the history of study of myoclonic astatic epilepsy, its prevalence, etiology and the role of genetic factors, clinical pictures, including the main type of seizures, diagnostic criteria and nosology. The characteristics of EEG and neuroimaging are prescribed, and also differential diagnosis, approaches to treatment and prognosis.

Key words: myoclonic astatic epilepsy, Doose syndrome, etiology, clinical pictures, treatment.

Определение. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (МАЭ) или синдром Дозе – форма первично-генерализованной эпилепсии, характеризующаяся облигатным типом приступов – миоклоническими и миоклонически-атоническими – с дебютом в дошкольном возрасте. Нозологическая позиция синдрома до конца не ясна. В классификации 1989 года эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами была отнесена в группу криптогенных / симптоматических форм генерализованной эпилепсии. В проекте современной классификации МАЭ присоединена к идиопатическим генерализованным эпилепсиям (ИГЭ) (Engel J. Jr., 2001). С одной стороны, высокий уровень эпилепсии среди родственников пробандов и отсутствие структурных нарушений головного мозга по данным МРТ сближает данную форму с идиопатическими генерализованными эпилепсиями. С другой – полиморфизм приступов, нередко тяжелое течение с неблагоприятным прогнозом и когнитивными нарушениями, безусловно, возводит высокий барьер между МАЭ и всеми другими формами ИГЭ.

История. Первое сообщение о МАЭ

(случай эпилепсии у 7-летнего ребенка, «у которого с 2,5 лет наблюдались приступы падений») было сделано, по-видимому, Jackson в 1886 году. В 1970 году Doose и соавт. представили подробное описание синдрома и выделили МАЭ под названием «центрэнцефалический миоклонически-астатический petit mal» (рис. 1). Согласно оригинальному описанию автора, данная форма эпилепсии характеризуется высокой генетической предрасположенностью, дебютом приступов в дошкольном возрасте; нормальным интеллектуальным развитием до начала приступов; проявляется преимущественно миоклоническими и миоклонически-астатическими приступами и имеет вариабельный прогноз (Doose H., 1992). В русскоязычной литературе эпилепсия с миоклоническими приступами впервые была описана нами; подчеркивалось своеобразие электрорентгенологической картины заболевания, отличия от синдрома Ленnox-Гасто и вариабельный прогноз (Мухин К.Ю. и соавт., 1996).

Этиология, роль генетических факторов. Согласно критериям H. Doose (2003), МАЭ относится к форме идиопатической генерализованной эпилепсии с



Рис. 1. Hermann Doose во время лекции. Seeon, Bavaria, 2005. Фото К.Ю. Мухина.

«полигенной предрасположенностью». Автор подчеркивал, что «генетическая предрасположенность» – единственный этиологический фактор МАЭ, в отличие от синдрома Ленnoxса-Гасто, который может быть обусловлен структурным поражением головного мозга. Таким образом, «классический», описанный Doose вариант МАЭ, является исключительно идиопатической формой эпилепсии. Doose H., Baier W.K. (1987) показали, что среди родственников пробандов больных МАЭ с наибольшей частотой встречаются различные случаи ИГЭ, а также фебрильных приступов. Среди сибсов пробандов авторы описали единичные случаи идентичного заболевания (МАЭ), доброкачественную миоклоническую эпилепсию младенчества, а также разнообразные эпилептиформные паттерны на ЭЭГ без приступов. Семейные случаи эпилепсии или фебрильных приступов среди родственников пробандов с МАЭ констатировались в 42,5% случаев, по данным J. Deng и соавт. (2011) [8]; в 32% случаев, по данным H. Doose (1992) [10], а по наблюдениям A. Kaminska и соавт. (1999) (гетерогенная группа больных МАЭ) – 15% [24]. От 68 до 80% родственников пробандов, больных МАЭ, имеют па-

тологические изменения на ЭЭГ [9].

Наиболее полное медико-генетическое исследование семей пробандов, страдающих МАЭ (159 пациентов), было проведено G. Beck-Mannagetta и соавт. (1994) [6]. У 15,7% пробандов были выявлены родственники, больные различными формами эпилепсии. Преобладали различные синдромы идиопатической и криптогенной генерализованной эпилепсии, включая инфантильные спазмы. Поражены были, преимущественно, родственники первой степени родст-

ва, и чаще сибсы, чем родители. В группе больных с отсутствием семейных случаев эпилепсии с высокой частотой констатировалось гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в анамнезе.

Исследование R. Singh и соавт. (1999) [37] продемонстрировало генетическое родство МАЭ с новым синдромом ИГЭ – эпилепсией с фебрильными приступами плюс (ИГЭ-ФП+). В данном исследовании 10 из 88 больных ИГЭ-ФП+ имели фенотип эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами. Однако мутация в гене SCN1A (дефект натриевых каналов), характерная для ИГЭ-ФП+ и синдрома Драве, при эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами наблюдается лишь в единичных случаях [38]. Молекулярно-генетические исследования, проведенные в последние годы, показали, что около 5% больных МАЭ имеют мутацию в гене SLC2A1 с GLUT-1 дефицитом (нарушение транспорта глюкозы) и положительно отвечают на лечение кетогенной диетой [32]. Генетические исследования очень важны для «вычленения» МАЭ из большой группы миоклонический эпилепсий младенчества и детства, а также синдрома Ленnoxса-Гасто [40].

Распространенность. МАЭ относится

к редким формам эпилепсии, и частота ее, по данным Doose и соавт. (1992), составляет 1-2% среди всех форм эпилепсии в детском возрасте. Согласно результатам собственных исследований, частота МАЭ достигает 5,3% среди пациентов с ИГЭ; преобладают по полу мальчики в соотношении 7:4 (Мухин К.Ю., 2000). В исследовании M. Trivisano и соавт. (2011) среди 327 детей в возрасте от 1 до 9 лет с генерализованными формами эпилепсии диагноз МАЭ был установлен у 18 (5,5%) пациентов; значительно преобладали по полу мальчики – 88,9% [42]. Среди госпитализированных детей с дебютом эпилепсии в возрасте от 1 года до 10 лет частота встречаемости МАЭ составила 2,2% [24].

Клинические проявления. Согласно Комиссии по классификации и терминологии ILAE, дебют МАЭ наблюдается в возрастных рамках от 7 мес. до 6 лет. В исследовании H. Doose и соавт. (1992) практически у всех больных (94%) начало заболевания констатировалось в первые 5 лет жизни, а в 24% случаев – к концу первого года жизни [10]. Пик заболеваемости приходится на возраст 2-4 года; после 7 лет начало заболевания нехарактерно. В наблюдении A. Kaminska и соавт. (1999) первые приступы у больных МАЭ возникали в возрастном интервале от 18 до 60 мес. жизни [24]. Дебют приступов в нашем исследовании варьировал от 8 мес. до 5 лет, составляя в среднем 2,3+/-1,9 лет. В 82% случаев начало заболевания приходилось на возрастной интервал 1-3 года.

Характерно, что при данной форме эпилепсии, дебют наблюдается обычно с генерализованных судорожных приступов (до 80% случаев) [10]. Реже заболевание начинается с типичных фебрильных приступов (11-28% пациентов), в том числе, дебютирующих на первом году жизни, и в единичных случаях – с абсансов или миоклонуса [18]. В исследовании J. Deng и соавт. (2011) у 53% пациентов заболевание начиналось с фебрильных приступов [8]. Согласно критериям H. Doose и соавт. (1992), психомоторное развитие детей не страдает до момента

дебюта приступов [10]. В нашем наблюдении дебют МАЭ с фебрильных приступов отмечался у 28,6% больных; причем, во всех случаях афебрильные приступы присоединялись в интервале не более 1 года с момента возникновения фебрильных.

У 1/3 пациентов возможно катастрофическое нарастание частоты приступов, особенно ГСП, в течение нескольких месяцев после дебюта заболевания с последующей стабилизацией [18].

Диагностика МАЭ представляет сложности ввиду значительного полиморфизма клинических проявлений и достаточно «размытых» диагностических критериев. Возможны следующие виды приступов:

- миоклонические,
- атонические
- миоклонически-атонические (миатонические),
- генерализованные судорожные (фебрильные и афебрильные),
- абсансы,
- бессудорожный эпилептический статус,
- тонические приступы (?).

Облигатный тип приступов при МАЭ – *миоклонические* и *миоклонически-атонические* приступы, с которых, однако, редко начинается заболевание. Миоклонические приступы характеризуются короткими, молниеносными, обычно симметричными подергиваниями малой амплитуды в мышцах шеи и плеч, в ногах и в руках, больше выражены в проксимальных отделах. В некоторых случаях миоклонические подергивания визуально не заметны и обнаруживаются лишь пальпаторно. Продолжительность миоклонических приступов, выявленная H. Oguni и соавт. (1992) при тщательном нейрофизиологическом исследовании, составляла 0,3-1,0 с [33]. Характерно появление миоклонических «кивков»: пациенты совершают короткое кивательное движение, сочетающееся с легкой пропульсией туловища. Миоклонические «кивки» при МАЭ относятся к «активным», в отличие от «чисто» атонических «пас-

сивных» кивков, вызванных внезапным падением тонуса в мышцах шеи и более характерных для синдрома псевдо-Лен-нокса. Очевидно, что в положении лежа характер миоклонических пароксизмов не изменяется, а атонические «кивки» – клинически не обнаруживаются. Частота миоклонических приступов может быть очень высокой; нередко приступы возникают многократно в течение одной минуты или даже постоянно (эпилептический статус миоклонических приступов). Приступы могут провоцироваться фотостимуляцией.

Миоклонические приступы при МАЭ обычно симметрично захватывают обе стороны туловища и сочетаются с билатерально-синхронными ЭЭГ паттернами, что свидетельствует о первично-генерализованном характере миоклонуса при данном синдроме, в отличие от вторичной билатеральной синхронизации в большинстве случаев СЛГ [5].

Атонические приступы – также облигатный вид приступов для МАЭ. Н. Oguni и соавт. (2001) выявили «чисто атонические» приступы у 37% больных МАЭ [34]. Атонические приступы характеризуются внезапным коротким падением мышечного тонуса в конечностях и аксиальной мускулатуре, что вызывает у пациентов «пассивные» (по градиенту силы тяжести) кивки, опускание плеч, наклоны туловища вперед, «подгибание» ног с возможным падением. «Чисто» атонические приступы выявляются, когда пациент находится в вертикальном положении (стоит или сидит), при вытягивании вперед рук.

Однако у большинства пациентов атонические приступы сочетаются с миоклоническими. Характерно появление феномена атонии сразу после миоклонического приступа [20, 41]. Падение мышечного тонуса (атония) наблюдается тотчас после мышечного сокращения (миоклонус). Миатонические приступы могут возникать каскадно, обусловливая «ступенчатое» опускание головы, плеч у пациента или сгибание ног, приводящее к «пружинящим» приседаниям.

Приступы падений – наиболее яркий,

типовидный и диагностически значимый вид приступов у больных МАЭ. Средний возраст дебюта приступов падений у обследованных нами больных составлял 4,0+/-0,4 лет (Мухин К.Ю., 2000). По-видимому, при МАЭ имеет место 3 возможных варианта приступов падений: каскадные миоклонические, «чистые» атонические и миатонические (смешанные). «Чистых» тонических падений, характерных для СЛГ, при МАЭ не бывает. Миатонические (смешанные) приступы – наиболее характерный механизм падения у данных пациентов [36]. Эти приступы состоят из двух компонентов: начальный миоклонус и постмиоклоническая атония, в результате которой больные падают. Иногда феномену атонии предшествует несколько миоклонических подергиваний. При миатонических приступах, возникающих в ногах, больные ощущают как-бы «удары под колени». При этом пациенты слегка приседают (иногда несколько раз) или внезапно падают на колени или ягодицы. В зависимости от расположения центра тяжести туловища в момент приступа, падения могут быть вертикальными на ягодицы (из положения стоя), вперед или назад (чаще, если больной сидит) (рис. 2). Сидя за столом при возникновении приступа или ударяясь во время падения об пол, пациенты чаще всего травмируют нос и нижнюю челюсть [20]. Сознание при миоклонически-атонических приступах остается сохранным (при отсутствии абсансов), и больные мгновенно поднимаются после падений. Частота этих приступов при МАЭ обычно высокая, составляя до 10-30 приступов в сутки; продолжительность – 1-3 сек. У 82% больных в нашем исследовании отмечалась четкая зависимость миоклонически-атонических приступов от ритма сон-бодрствование с нарастанием их частоты в утренние часы после пробуждения. Эти пациенты могут в течение десятков минут после пробуждения ходить на полусогнутых ногах, чтобы избежать тяжелых падений и ушибов.

Генерализованные тонико-клонические приступы (ГСП) отмечаются, по-видимому, у всех больных, и обычно заболевают



Рис. 2. Пациентка К.Н., 6 лет. Миоклонически-атонический приступ с падением назад и «вскидыванием» рук (фрагмент видео-ЭЭГ мониторинга).

ние начинается именно с этого вида приступов (фебрильных или афебрильных) [12]. Средний возраст дебюта ГСП составлял в нашем исследовании $2,4 \pm 0,4$ лет. Приступы протекают в виде недлительных генерализованных тонико-клонических и клонико-тонико-клонических пароксизмов. Частота ГСП достаточно высока. У 36,5% больных в нашем исследовании частота приступов достигала от 1 раза в сутки до 1 раза в неделю. В дебюте заболевания частота ГСП максимальна, и они чаще наблюдается в дневное время. По мере развития заболевания частота их может существенно снижаться, и они преимущественно возникают в связи со сном, особенно, в период пробуждения. В двух наблюдавших нами случаях у детей раннего возраста отмечались приступы с альтернирующими гемиконвульсиями (меняющие сторонность от одного приступа к другому), возникающие на фоне повышенной температуры (мутации в генах SCN1A и PCDH19 выявлены не были).

Абсансы среди обследованных нами больных, отмечались у 73%; по данным J. Deng и соавт. (2011) – 77% [8]. Возраст дебюта абсансов – $4,0 \pm 0,6$ лет. При МАЭ преобладают короткие типичные про-

стые абсансы; реже констатируются абсансы с миоклоническим компонентом (миоклонус в мышцах плеч, лицевой мускулатуре) или атоническим компонентом [2, 24, 36]. Частота абсансов высокая, с максимумом в утренние часы.

Дискуссионной является систематизация абсансов при МАЭ. По нашим данным, у пациентов возникают типичные абсансы с генерализованной билатерально-синхронной пик-волновой активностью частоты 3 Гц (Mukhin K.Yu. и соавт., 1998). Также A. Kaminska и соавт. (1999),

отмечает наличие типичных абсансов в группе пациентов, наиболее удовлетворяющих критериям МАЭ, и атипичных абсансов – у больных СЛГ [24]. Однако, по мнению H. Doose (1992), «наиболее часто» у больных МАЭ возникают атипичные абсансы со снижением мышечного тонуса (атонический компонент) [12].

Бессудорожный эпилептический статус при МАЭ возникает примерно у 1/3 пациентов [36]. Характеризуется снижением двигательной и психической активности, апатией, флюктуацией уровня сознания. При этом возможны миоклонические (подергивания плеч, рук, лицевой мускулатуры) и атонические (кивки, опускание плеч, наклоны туловища, «подкашивание» ног) феномены; нередко возникает слюнотечение. Статус обычно возникает вскоре после пробуждения пациентов и может продолжаться часами, а в редких случаях – длится несколько дней или недель [24]. На ЭЭГ во время данных эпизодов обнаруживаются длительные пробеги диффузной медленноволновой активности или медленных комплексов острая-медленная волна; в ряде случаев картина может напоминать гипсаритмию [20]. Частые эпизоды бессудорожного эпилептического статуса

ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и когнитивными нарушениями у больных МАЭ [10]. Эпилептический статус может возникнуть *de novo* или быть спровоцирован неадекватной терапией, особенно, применением карбамазепина или оксикарбазепина.

Появление при МАЭ тонических и фокальных клонических приступов – предмет дискуссии. При «классическом» идиопатическом варианте МАЭ данные приступы отсутствуют. По мнению H. Doose (1992), тонические приступы у больных МАЭ присутствуют только в случаях с неблагоприятным прогнозом и не наблюдаются во время бодрствования [10]. В исследовании A. Kaminska и соавт. (1999) в гетерогенной группе больных МАЭ тонические приступы наблюдались в 38% случаев [24]. В отдельных публикациях описывается появление тонико-вибраторных приступов, которые считаются прерогативой синдрома Ленnox-Гасто [24, 35]. Большинство авторов считает, что появление тонических приступов коррелирует с неблагоприятным прогнозом, что, однако, не подтвердилось в исследовании A. Kaminska и соавт. (1999) [24]. Наличие тонических приступов требует дифференциального диагноза с СЛГ, а фокальных клонических – с фокальными формами эпилепсии.

Провоцирующие факторы. У некоторых пациентов провоцирует возникновение или учащение приступов депривация сна и внезапное насильтвенное пробуждение. У 18% больных возможна провокация миоклонических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ при ритмической фотостимуляции [28]. У одного нашего пациента (мальчик 6 лет) наблюдалась провокация миоклонических приступов тактильными стимулами (дотрагиванием до конечностей).

Неврологическое обследование. При «классических синдромах» ИГЭ у пациентов отсутствуют изменения в неврологическом статусе и нет нарушений интеллекта. При обследовании больных МАЭ, нередко выявляются неврологические и интеллектуальные нарушения (88% в на-

шем исследовании). Неврологические расстройства, как правило, возникают после дебюта приступов; редко – до начала заболевания. Отмечается пирамидная недостаточность (анизорефлексия, анизотония в сочетании с появлением патологических рефлексов); координаторные нарушения (неустойчивость в позе Ромберга, легкая атаксия, интенционный и статический трепор, мимопадание, дизадохокинез); речевые расстройства. В половине случаев (54,5% среди обследованных нами больных) наблюдается снижение интеллекта. В исследовании H. Oguni и соавт. (2002), нормальный интеллект имели 58% больных МАЭ; легкий интеллектуальный дефицит констатировался в 20% случаев и тяжелый – в 22% [35]. В ранней публикации H. Doose и соавт. (1970), лишь 26% больных имели нормальный интеллект [9]. Однако по данным M. Trivisano и соавт. (2011), в 67% случаев МАЭ пациенты имели нормальный интеллект при наблюдении в катамнезе [42]. Вероятно, различия результатов обусловлены неоднородностью групп и различными критериями включения пациентов в группу МАЭ. Интеллектуальный дефицит не носит прогрессирующего характера, обычно не столь выражен, как, например, при синдроме Ленnox-Гасто, и часто сочетается с гиперактивным поведением. Вместе с тем, большинство детей, страдающих МАЭ, вынуждены обучаться во вспомогательной школе. В период учащения приступов, особенно при неадекватном лечении (например, препаратами карбамазепина), неврологические и когнитивные проблемы у детей могут значительно нарастать [20].

Электроэнцефалографическое исследование. Основная активность фона обычно нормальна до начала приступов, с последующим возможным замедлением. В период появления первых фебрильных или афебрильных генерализованных тонико-клонических приступов в интериктальной ЭЭГ часто не выявляется изменений [36]. В этот период возможны субклинические короткие генерализованные пик-волновые разряды, нередко возникающие только во сне [19].

При появлении в клинической картине миоклонических или миоклонически-атонических приступов во всех случаях МАЭ на ЭЭГ начинают регистрироваться эпилептиформные изменения. Интериктальные изменения на ЭЭГ, характерные для МАЭ, представлены генерализованными разрядами комплексов пик-, полипик-волна частотой 2-4 Гц [13, 20]. При этом разряды регистрируются как в бодрствовании, так и во сне (рис. 3). Частота разрядов, как правило, зависит от клинической картины. При редких миоклонических или миоклонически-атонических приступах полипик-волновые комплексы могут регистрироваться в виде коротких, низкого индекса представленности, разрядов продолжительностью от 0,5 до 6 с. При возникновении бессудорожного эпилептического статуса регистрируются частые, продолженные иррегулярные генерализованные разряды на ЭЭГ, занимающие большую часть записи. Нейрофи-

зиологический анализ эпилептиформной активности, миоклонических и миоклонически-атонических приступов у больных МАЭ показал, что пик-волновые разряды билатеральны и синхронны (с межполушарной латентностью не более 2-4 мс) [5, 19]. Данные исследования доказывают, что МАЭ относится к первично-генерализованным эпилепсиям с таламо-кортикальным распространением разрядов.

У пациентов с МАЭ наряду с генерализованной эпилептиформной активностью могут регистрироваться региональные или мультирегиональные комплексы острая-медленная волна. При этом не характерно формирование устойчивых региональных фокусов эпилептической активности, что принципиально отличает МАЭ от симптоматических фокальных эпилепсий с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ [13].

Миоклонические приступы сопровож-

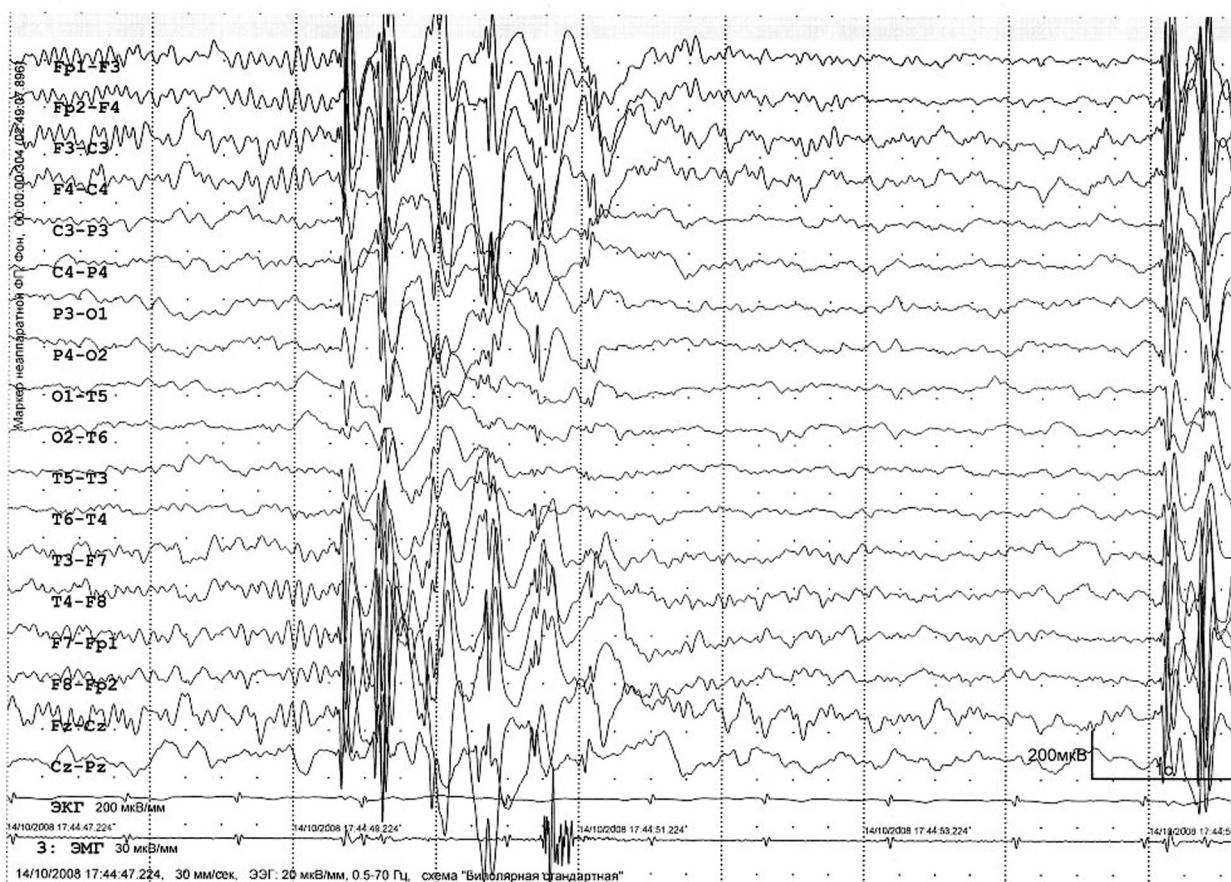


Рис. 3. Пациент Л.А., 7 лет. Диагноз: Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами. ЭЭГ сна. На фоне физиологических паттернов сна («сонные веретена») регистрируются высокоамплитудные диффузные разряды комплексов пик-, полипик-волна.

даются на ЭЭГ генерализованными разрядами комплексов полипик-волна, как короткими изолированными, так и повторяющимися с частотой 2-4 Гц, с продолжительностью разряда 2-6 с [20]. Миоклонические вздрагивания совпадают с полиспайковым компонентом в структуре пик-волнового комплекса. При этом вероятность клинического проявления миоклонуса тем выше, чем больше полиспайков регистрируется в разряде [13]. При проведении продолженного видео-ЭЭГ мониторинга эпилептический миоклонус можно зарегистрировать не только в бодрствовании, но и во сне.

Миоклонически-атонические приступы соответствуют появлению генерализованных разрядов спайк/полиспайк-медленная волна с частотой от 2 до 4 Гц на ЭЭГ. В реализации клинических проявлений указанных приступов задействованы следующие механизмы. Миоклонический компонент возникает в период появления полиспайков на ЭЭГ. ЭМГ-коррелят миоклонического вздрагивания – диффузная вспышка длительностью около 100 мс. Далее следует более длительный пост-миоклонический латентный «*silent*» период (200-500 мс), как правило, соответствующий медленной волне в структуре комплекса пик-волна и сопровождающийся феноменом атонии [20]. Сочетание выраженного миоклонического вздрагивания и пост-миоклонического латентного периода вызывает приступ падения («*drop attacks*»). Данная клиническая особенность отражает сам термин «миоклонически-атонические приступы», типичные для МАЭ. Атония, вызванная латентным периодом на ЭМГ, может также возникать и без клинических проявлений предшествующего миоклонического вздрагивания с формированием картины атонических приступов.

Согласно исследованию H. Oguni и соавт. (1992), у части больных МАЭ возможно появление «чистых» атонических приступов [33]. Изучение данных приступов при полиграфической записи показало, что приступообразное снижение тонуса в мышцах-антагонистах возникало на ЭМГ

во время латентного периода без предшествующего миоклонического компонента. Атонические приступы возникают синхронно с генерализованными разрядами комплексов острая-медленная волна в период формирования высокоамплитудной медленной волны [33, 35].

При возникновении миоклонического статуса регистрируются частые нерегулярные генерализованные пик-, полипик-волновые разряды в сочетании с мультирегиональными независимыми спайк-волновыми комплексами и медленноволновой активностью, иногда напоминая картину гипсаритмии [10, 20].

Абсансы проявляются снижением уровня сознания, приостановлением двигательной активности пациентов, общей «заторможенностью». При этом возможны минимальные атонические и миоклонические феномены. Абсансы сопровождаются на ЭЭГ генерализованными ритмичными продолженными (более 5 с) пик-, полипик-волновыми разрядами частотой 2,5-4 Гц. При этом миоклонический компонент в структуре абсанса совпадает со спайками, полиспайками, атония наблюдается в период медленной волны в структуре пик-волнового комплекса. Частота абсансов может значительно нарасти с возникновением клинической картины бессудорожного эпилептического статуса («пик-волновой ступор»). Нередко миоклонический статус ассоциируется со статусом атипичных абсансов [20]. В случае возникновения у больных МАЭ продолженных ритмичных генерализованных разрядов комплексов спайк-, полиспайк-медленная волна на ЭЭГ, даже без убедительных доказательств снижения уровня сознания, врачи должны быть насторожены в отношении развития бессудорожного статуса.

Тонические или тонико-вибраторные приступы, выявляемые рядом авторов при МАЭ, сопровождаются на ЭЭГ появлением диффузной низкоамплитудной ритмичной быстроВолновой активности частотой 10-15 Гц, длившейся весь период регистрации тонического напряжения на ЭМГ [19].

Характерным неэпилептиформным паттерном на ЭЭГ, выявляемым у многих пациентов с миоклонически-астатической эпилепсией, является тета-ритм [10]. Мономорфная ритмическая тета-активность частотой от 4 до 7 Гц локализуется преимущественно в теменных отведениях бисинхронно (теменной тета-ритм Дозе), нередко со свойством к диффузному распространению. Указанный ЭЭГ-паттерн может регистрироваться в течение всего периода заболевания. Н. Doose (2003) отметил следующую закономерность: в «разгар» приступов тета-ритм, как правило, иррегулярен и максимально замедленен, в период ремиссии наблюдается его большая регулярность с нарастанием частотных характеристик [13].

По мнению Н. Doose (2003), сохраняющийся тета-ритм в подростковом и в молодом взрослом возрасте неизменно связан с более высоким риском развития в последствии генерализованных тонико-клонических приступов [13]. И наоборот, появление альфа-ритма на фоне редукции тета-активности в период пубертата является хорошим прогностическим знаком, даже если в этот период будут регистрироваться изолированные спайк-волновые комплексы.

Нейровизуализация. Изменения, полученные при нейровизуализации, неспецифичны. Согласно критериям диагноза, больные МАЭ не должны иметь изменений при нейровизуализации. Однако нередко, особенно при длительном анамнезе эпилепсии, при МРТ исследовании выявляется умеренная диффузная кортикалная атрофия. В отдельных публикациях указывается на возможность обнаружения локальных структурных изменений в мозге, вызванных перинатальной энцефалопатией, врожденными или приобретенными сосудистыми нарушениями, однако, отнесение данных случаев к МАЭ весьма дискуссионное (Мухин К.Ю. и соавт., 1996; P. Jiruska и соавт., 2011).

Нозологическая самостоятельность. Критерии диагноза и дифференциальный диагноз. В классификации эпилептических синдромов МАЭ занимает осо-

бое и неоднозначное положение. Отнесение эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами к группе идиопатических генерализованных эпилепсий подразумевает отсутствие в этиологии заболевания других причин, кроме «генетической предрасположенности» [16, 34, 39]. Вместе с тем, большое количество публикаций сообщает о возможности развития симптомокомплекса эпилепсии с миоклонически-астатическими приступами при других заболеваниях, сопровождающихся поражением головного мозга: болезнь Штурге-Вебера [22], нейрональный цероидный липофусциноз [18], симптоматическая («структурная») лобная эпилепсия [21], гипоксически-ишемическая перинатальная энцефалопатия (Мухин К.Ю. и соавт., 1996).

С идиопатическими формами эпилепсии МАЭ сближают следующие особенности: высокая частота семейных случаев эпилепсии и фебрильных приступов, генерализованный характер приступов (ГСП, миоклонические, атонические, абсансы), обнаружение на ЭЭГ генерализованной пик- и полипик-волновой активности с частотой 3 Гц, отсутствие структурных нарушений при нейровизуализации, позитивный терапевтический эффект при применении вальпроатов. Однако эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами, безусловно, выделяется из всего ряда ИГЭ, имея общие черты с симптоматическими эпилепсиями. Это касается возможности присоединения тонических приступов и атипичных абсансов, возникновения эпилептического статуса, обнаружения неврологической симптоматики и снижения интеллекта у пациентов, нередкой терапевтической резистентности с персистированием приступов.

С нашей точки зрения, все-таки правильнее относить МАЭ в группу эпилептических энцефалопатий, что и было предложено в последние годы [18, 25]. Нормальное развитие детей до момента начала приступов и отчетливое снижение когнитивных функций после их дебюта позволяет отнести МАЭ в группу

эпилептических энцефалопатий. Возможно, последующие исследования докажут генетическую гетерогенность данного синдрома, что и определяет прогноз заболевания.

Следует принципиально различать эпилепсию с миоклонически-астатическими приступами (или синдром Дозе) и «фенотипический симптомокомплекс» с миоклонически-астатическими приступами при других заболеваниях, в том числе, при симптоматической лобной эпилепсии и наследственно-дегенеративных заболеваниях. «Классический» фенотип МАЭ включает наличие ГСП, миоклонических, миоклонически-атонических пароксизмов и абсансов при минимальной выраженности очаговых неврологических симптомов и интеллектуальных нарушений. Критериями исключения служат: наличие частых тонических приступов в бодрствовании; появление фокальных приступов и мультирегиональных изменений на ЭЭГ; локальные нарушения, выявленные при нейровизуализации; прогрессирующее течение заболевания с нарастанием неврологических нарушений.

Несмотря на значительную клиническую гетерогенность МАЭ представляет собой отдельный эпилептический синдром, отличный от СЛГ и других форм эпилепсии. Критериями диагноза МАЭ являются [2, 10, 36]:

- высокая частота семейных случаев эпилепсии, фебрильных приступов и аномальных ЭЭГ-паттернов среди родственников probанды;
- нормальное психомоторное развитие детей до начала заболевания;
- дебют приступов в возрасте 7 мес – 6 лет (максимум 2-6 лет);
- первично-генерализованный тип приступов: генерализованные тонико-клонические приступы, с которых обычно дебютирует заболевание; миоклонус, атонические, миоклонически-атонические приступы, абсансы; возможность появления тонических приступов во время сна в отдельных случаях;

- генерализованная пик- и полипик-волновая активность в сочетании с пробегами бипариетального тетаритма (4-7 Гц);
- отсутствие структурных нарушений в мозге при нейровизуализации;
- возможность появления неврологических нарушений и снижения интеллекта по мере развития заболевания;
- фармакорезистентность с возможностью персистирования приступов в 50% случаев.

Дифференцировать МАЭ необходимо с целым рядом эпилептических синдромов, и прежде всего, с синдромами Леннокса-Гасто, псевдо-Леннокса, Драве, прогрессирующими эпилепсиями с миоклонусом, а также симптоматической фокальной эпилепсией с псевдогенерализованными приступами. Точная диагностика МАЭ является принципиально важной в отношении тактики лечения и прогноза.

Наибольшие сложности могут возникать при дифференциальной диагностике МАЭ с синдромом Леннокса-Гасто. Частые резистентные к терапии тонические аксиальные приступы, возникающие, как в дневное время, так и особенно – ночью, сопровождающиеся *recruiting rhythm* на ЭЭГ, входят в классическую триаду приступов СЛГ, и наблюдаются при МАЭ лишь в единичных тяжелых случаях (так называемые, переходные формы от МАЭ к СЛГ) [3, 13, 39]. Для МАЭ нехарактерны фокальные приступы и структурные изменения при нейровизуализации, что возможно у больных СЛГ. С другой стороны, миоклонический вариант СЛГ («промежуточный» или «болонский» вариант) с преобладанием миоклонических приступов и относительно «мягким» течением, похож на клиническое течение МАЭ [29]. Однако в исследовании R. Bonanni и соавт. (2002) показано электрофизиологическое различие эпилептического миоклонуса при МАЭ и СЛГ [5]. При МАЭ возникает первично-генерализованный таламо-кортикальный миоклонус, а при СЛГ – чаще по механизму вторичной би-

латеральной синхронизации из лобной коры. H. Doose (1992) отметил при СЛГ отсутствие прямой связи между возникновением эпилептиформных ЭЭГ паттернов и появлением клинических пароксизмов, за исключением тонических приступов [10]. При МАЭ в большинстве случаев имеется четкая зависимость между появлением пик- и полипик-волновых комплексов с возникновением абсансов и миоклонических пароксизмов.

Лечение. Ввиду частых падений, пациентам рекомендовано ношение специальных шлемов с защитой подбородка и соответствующее оборудование их жилой комнаты с целью уменьшения травматизации. Лечение начинается с монотерапии препаратами – производными вальпроевой кислоты. Средние дозы вальпроатов в лечении МАЭ составляют 30-60 мг/кг/сут. В большинстве случаев выраженный терапевтический эффект достигается только при политерапии. Оптимальные комбинации: сочетание вальпроатов с ламотриджином (2-5 мг/кг/сут), сукцинимидаами (около 30 мг/кг/сут) или бензодиазепинами (клобазам – около 1 мг/кг/сут) [17, 18]. По нашему мнению, при недостаточной эффективности монотерапии вальпроатами, следует переходить к их комбинации с ламотриджином (Mukhin K.Yu. и соавт., 1998). В отличие от нередкой агрегации миоклонических приступов при синдроме Драве, а иногда и при юношеской миоклонической эпилепсии, ламотриджин, очевидно «работает» при МАЭ [14]. В случае преобладания абсансов, а также при бессудорожном эпилептическом статусе эффективна комбинация вальпроатов с сукцинимидаами. H. Oguri и соавт. (2002) отмечали эффективность сукцинимидов в 64% случаев МАЭ [35]. У детей раннего возраста при частых ГСП возможно применение фенобарбитала в средней дозе 2-5 мг/кг/сут [18]. Единичные сообщения показывают эффективность топирамата и руфинамида при атонических приступах падений, а также эффективность леветирацетама, зонисамида, сультиама и бромидов у больных МАЭ [23, 26, 36, 43].

Вместе с тем, J. Kroll-Seger и соавт. (2006) сообщили о резкой агрегации миоклонуса у 3-летнего мальчика, больного МАЭ, при замене вальпроатов на леветирацетам [26]. В отдельных публикациях при резистентном течении отмечается эффективность стероидных гормонов (дексаметазон, преднизолон, АКТГ) [9, 35].

Kelley S.A., Kossoff E.H. (2010) считают, что модифицированная диета Аткинса является весьма перспективной в лечении МАЭ и должна применяться не только в резистентных случаях, но и сразу после неэффективности базовой терапии [25]. Особая эффективность кетогенной диеты констатируется у больных МАЭ с мутацией в гене SLC2A1 с нарушением транспорта глюкозы [32].

Противопоказаны к применению препараты, которые могут агрегировать эпилептические приступы и вызывать эпилептический статус при МАЭ: карbamазепин/окскарбазепин, фенитоин, вигабатрин, габапентин, тиагабин. Вместе с тем, по нашим данным, добавление небольших доз карbamазепина/окскарбазепина к препаратам вальпроевой кислоты может быть эффективно при резистентных к терапии частых ГСП (Мухин К.Ю., 2000).

Прогноз. Течение МАЭ «вариабельно и непредсказуемо» [20], что, безусловно, свидетельствует о гетерогенности синдрома и «размытости» диагностических критериев [15]. Данные о достижении ремиссии при синдроме МАЭ также очень различны. Снижение частоты приступов осуществимо в большинстве случаев, однако, полная ремиссия достигается, в среднем, у 50-75% больных. В нашем исследовании терапевтическая ремиссия была достигнута у 70% больных, преимущественно, на комбинации вальпроатов и ламотриджина (Мухин К.Ю., 2000). В исследовании M. Trivisano и соавт. (2011) ремиссия была достигнута в 89% случаев МАЭ, в основном, в течение первых 3,5 лет с момента дебюта приступов [42]. Лишь у 2 больных продолжались резистентные к терапии тонические приступы. В группе больных МАЭ, обследованных Н.

Oguni и соавт. (2002), полная ремиссия приступов была достигнута лишь в 68% случаев. У остальных больных продолжались ГСП и тонические приступы [35].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о возможности самолимитирующегося течения эпилепсии при МАЭ. Суммируя данные литературы, R. Guerrini и соавт. (2012) сообщают о возможности спонтанного прекращения приступов у 50-89% больных МАЭ в течение первых 3 лет заболевания [20]. Данная гипотеза нуждается в дальнейшей проверке. В нашем исследовании лишь у 1 пациента обнаружилась спонтанная ремиссия приступов. В авторитетном исследовании N. Oguni и соавт. (2002), действительно, у 89% больных МАЭ наблюдалось купирование миоклонических и атонических приступов в течение 1-3 лет с начала заболевания, но другие типы приступов, включая ГСП, персистировали [35]. По крайней мере, создается впечатление, что приступы у больных МАЭ наиболее резистентны к лечению в течение первых месяцев с момента дебюта заболевания, а с возрастом у большинства пациентов они становятся более «чувствительны» к терапии АЭП [20]. Не исключено, что часть случаев МАЭ обусловлена комбинацией двух факторов: генетической предрасположенности и врожденного нарушения созревания мозга [15].

Вопрос о возможности трансформации МАЭ в синдром Леннокса-Гасто или другие формы эпилепсии остается открытым. В ряде публикаций сообщается, что с течением времени у некоторых больных появляются резистентные к терапии тонические приступы в бодрствовании, фокальные приступы, доброизвестные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) на ЭЭГ и другие признаки, не укладывающиеся в «классическую» картину заболевания [24, 35, 42]. Весьма вероятно, что в этих случаях речь идет о других формах эпилепсии изначально, фенотипически, напоминающих МАЭ.

Имеется сообщение о единичном случае трансформации доброизвестной миоклонической эпилепсии младенчества в МАЭ [4]. Авторы сообщают о пациенте, у которого была диагностирована доброизвестная миоклоническая эпилепсия младенчества с последующей полной ремиссией. Через 2 года ремиссии без терапии АЭП, в возрасте 4 лет, у пациента развились типичная электроклиническая картина МАЭ. В нескольких исследованиях подчеркивается, что клиника МАЭ может возникать у детей с фенотипом идиопатической эпилепсии с фебрильными приступами плюс [37].

Суммируя, к неблагоприятным фактограммам течения заболевания могут быть отнесены следующие:

- частые эпизоды бессудорожного эпилептического статуса;
- частые генерализованные судорожные приступы;
- частые тонические и тонико-вibrаторные приступы, особенно, возникающие в бодрствовании;
- частые приступы падений и атипичные абсансы;
- выраженный интеллектуальный дефицит у пациентов.

Однако не все авторы поддерживают данные критерии неблагоприятного прогноза при МАЭ. По мнению A. Kaminska и соавт. (1999), не существует достоверных критериев, на основании которых мы могли бы четко прогнозировать течение данного заболевания [24].

Большинство детей, страдающих МАЭ, имеют, хотя бы минимальные когнитивные нарушения, нередко в сочетании с гиперактивным поведением, что значительно затрудняет их обучение в общеобразовательной школе, даже в случае полного купирования приступов. Данный факт еще больше сближает МАЭ с группой эпилептических энцефалопатий. Продолжающиеся приступы и когнитивные нарушения – два основных фактора снижения качества жизни больных МАЭ [15].

Библиография

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Генерализованная эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами: диагностика и терапия // Неврологический журнал. – 1996. – Т.1. – N.1. – С. 18-21.
2. Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дозе) // В книге под ред. К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин / Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. – М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 150-157.
3. Arzimanoglou A., Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do // Epileptic Disord. – 2011. – V. 13. – P. 3-13.
4. Auvin S., Lamblin M.D., Cuvellier J.C., Vallee L. A patient with myoclonic epilepsy in infancy followed by myoclonic astatic epilepsy // Seizure. – 2012. – V. 21 (4). – P. 300-303.
5. Bonanni P., Parmeggiani L., Guerrini R. Different neurophysiologic patterns of myoclonus characterize Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy // Epilepsia. – 2002. – V. 43. – P. 609-615.
6. Beck-Mannagetta G., Dehe-Steffens C., Schmits B., Janz D. Genetic aspects of epilepsies of early childhood with myoclonic-astatic seizures // In: Eds: P. Wolf / Epileptic seizures and syndromes. – London, 1994. – P. 165-168.
7. Caraballo R., Cersosimo R., Sakr D., Cresta A., Escobal N., Fejerman N. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy // Epileptic Disord. – 2006. – V. 8. – P. 151-155.
8. Deng J., Zhang Y.H., Liu X.Y., Yang Z.X. и соавт. Electroclinical features of myoclonic-ataxic epilepsy // Zhonghua Er Ke Za Zhi (China). – 2011. – V. 49 (8). – P. 577-582.
9. Doose H., Gerken H., Leonhardt R., Volzke E., Volz C. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigations // Neuropediatrie. – 1970. – V. 2. – P. 59-78.
10. Doose H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood // In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence / Eds. J.Roger, M.Bureau, Ch.Dravet et al., London, 1992. – P. 103-114.
11. Doose H., Baier W.K. Epilepsy with primarily generalized myoclonic-astatic seizures: a genetically determined disease // Eur. J. Pediatr. – 1987. – V. 146. – P. 550-554.
12. Doose H., Lunau H., Castiglione E., Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures // Neuropediatrics. – 1998. – V. 29/5. – P. 229-238.
13. Doose H. EEG in Childhood Epilepsy. Initial Presentation and Long-term Follow-up. – Hamburg, John Libbey Eurotext, 2003. – P. 138-149.
14. Dulac O., Kaminska A. Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes // J. Child Neurol. – 1997. – V. 12. – P. 23-28.
15. Dulac O., Kaminska A. Prognosis of myoclonic-astatic epilepsy // In: Eds: P. Jallon / Prognosis of Epilepsies. – Paris, John Libbey Eurotext, 2003. – P. 231-238.
16. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology // Epilepsia. – 2001. – V. 42(6). – P. 796-803.
17. Guerrini R., Dravet Ch., Gobbi G. et al. Idiopathic generalized epilepsies with myoclonus in infancy and childhood // In: Eds: A. Malafosse, P. Genton, E. Hirsch et al. / Idiopathic generalized epilepsies. – London, 1994. – P. 267-280.
18. Guerrini R., Parmeggiani L., Bonanni P., Kaminska A., Dulac O. Myoclonic – astatic epilepsy // In: Eds. J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, C.A. Tassinari, P. Wolf / Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence. – 4th edition with video – John Libbey Eurotext Ltd., Montrouge, 2005. – P. 115-124.
19. Guerrini R., Bonanni P., Rothwell J., Hallett M. Myoclonus and epilepsy // In: Eds: R. Guerrini, J. Aicardi, F. Andermann, M. Hallett / Epilepsy and movement disorders. – Cambridge: Cambridge University Press, 2002 – P. 165-210.
20. Guerrini R., Mari F., Dravet Ch. Idiopathic myoclonic epilepsies in infancy and early childhood // In: Eds. M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A.V. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari, P. Tomas, P. Wolf / Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence. – 5th edition with video. – John Libbey Eurotext Ltd., Paris, 2012. – P. 157-173.
21. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood // In: Eds. M. Bureau, P. Genton, C. Dravet, A.V. Delgado-Escueta, C.A. Tassinari, P. Tomas, P. Wolf / Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence. – 5th edition with video. – John Libbey Eurotext Ltd., Paris, 2012. – P. 455-505.
22. Jiruska P., Marusic P., Jefferys J.G., Krsek P., Cmejla R., Sebronova V., Komarek V. Sturge-Weber syndrome: a favorable surgical outcome in a case with contralateral seizure onset and myoclonic-astatic seizures // Epileptic Disord. – 2011. – V. 13(1). – P. 76-81.
23. Jayawant S., Libretto S.E. Topiramate in the treatment of myoclonic astatic epilepsy in children: a retrospective hospital audit // J. Postgrad. Med. – 2003. – V. 49. – P. 202-206.
24. Kaminska A., Ickowicz A., Plouin P., Bru M.F., Dellatolas G., Dulac O. Delineation of cryptogenic Lennox-

- Gastaut syndrome and myoclonic-astatic epilepsy using multiple correspondence analysis // Epilepsy Res. – 1999. – V. 36. – P. 15-29.
25. Kelley S.A., Kossoff E.H. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress // Dev. Med. Child Neurol. – 2010. – V. 52(11). – P. 988-993.
26. Kilaru S., Bergqvist A.G. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia // Epilepsia. – 2007. – V.48. – P.1703-1707.
27. Kroll-Seger J., Mothersill I., Novak S., Sälke-Kellermann R.A., Krämer G. Levetiracetam-induced myoclonic status epilepticus in myoclonic-astatic epilepsy: a case report // Epileptic Disord. – 2006. – V. 8 (3). – P. 213-218.
28. Lu Y., Waltz S., Stenzel K., Muhle H., Stephani U. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence // Epileptic Disorders. – 2008. – V. 10(2). – P. 136-143.
29. Lugaresi E., Pazzaglia P., Frank L. Evolution and prognosis of primary generalized epilepsies of the petit mal absence type // In: Eds. E. Lugaresi. Evolution and prognosis of epilepsies / Bologna, Aulo Gaggi, 1973. – P. 3-22.
30. Lundgren J., Amark P., Blennow G., Stromblad L.G., Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy // Epilepsia. – 1998. – V. 39/8. – P. 809-813.
31. Mukhin K.Yu., Medvedev M.I., Petrukhin A.S. Epilepsy with myoclonic-astatic seizures: diagnostic criterion and treatment // Brain & Development. – 1998. – V. 20/6. – P. 481.
32. Mullen S.A., Marini C., Suls A. et al. Glucose transporter 1 deficiency as a treatable cause of myoclonic astatic epilepsy // Arch. Neurol. – 2011. – V. 68. – P. 1152-1155.
33. Oguni H., Fukuyama Y., Imaizumi Y., Uehara T. Video-EEG analysis of drop seizures in myoclonic – astatic epilepsy of early childhood (Doose syndrome) // Epilepsia. – 1992. – V. 33. – P. 805-813.
34. Oguni H., Fukuyama Y., Tanaka T., Hayashi K. и соавт. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood - clinical and EEG analysis of myoclonic-astatic seizures and discussions on the nosology of the syndrome // Brain Dev. – 2001. – V. 23. – P. 757-764.
35. Oguni H., Tanaka T., Hayashi K., Funatsuka M., и соавт. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood // Neuropediatrics. – 2002. – V. 33. – P. 122-132.
36. Panayiotopoulos C.T. Idiopathic Generalized Epilepsies – N.Y., Springer, 2012. – P. 5-11.
37. Singh R., Scheffer I.E., Grossland K., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome // Ann. Neurol. – 1999. – V. 45. – P. 75-81.
38. Scheffer I.E., Wallace R., Mulley J.C., Berkovic S.F. Clinical and molecular genetics of myoclonic-astatic epilepsy and severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) // Brain Dev. – 2001. – V. 23. – P.732-735.
39. Stephani U. The Natural History of Myoclonic Astatic Epilepsy (Doose Syndrome) and Lennox-Gastaut Syndrome // Epilepsia. – 2006. – V. 47 (Suppl. 2). – P. 53-55.
40. Tang S., Pal D.K. Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy // Epilepsia. – 2012. – V. 53(8). – P. 1303-1313.
41. Tassinari C.A., Rubboli G., Shibasaki H. Neurophysiology of positive and negative myoclonus // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. – 1998. – V. 107. – P. 181-195.
42. Trivisano M., Specchio N., Cappelletti S., Di Ciommo V., Claps D., Specchio L.M., Vigevano F., Fusco L. Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution // Epilepsy Res. – 2011. – V. 97(1-2). – P.133-141.
43. von Stulpnagel C., Coppola G., Striano P., Muller A., Staudt M., Kluger G. First long-term experience with the orphan drug rufinamide in children with myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome) // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2012. – V. 16(5). – P.459-463.