

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЮНОШЕСКОЙ МИОКЛОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

ГАМИРОВА РИММА ГАБДУЛЬБАРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-8582-592X; Scopus Author ID 25422029100; Researcher ID N-6910-2013; RSCI Author ID 641154; канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, ведущий научный сотрудник НИЛ «Нейрокогнитивные исследования», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», адрес: Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18. E-mail: r-gamirov@mail.ru

СОКОЛОВА АЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0009-0005-3123-3039; студент 6 курса направления «Лечебное дело» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, адрес: Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18. E-mail: sokolovaalina2020@mail.ru

ГОРОБЕЦ ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-3859-5543; Scopus Author ID 56414621100; Researcher ID N-7983-2013; RSCI Author ID 728307; канд. филол. наук, доцент, психолог, заведующий Центром патологии речи, зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, руководитель НИЛ «Нейрокогнитивные исследования», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», адрес: Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18. E-mail: elena_gorobets@mail.ru

ГАМИРОВА РЕГИНА РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0441-9418; Scopus Author ID: 57968825300; Researcher ID JBS-4842-2023; RSCI Author ID 1210658; аспирант кафедры биоинформатики и геномики, Высшая школа передовой профилактической медицины Университета Канадзавы, адрес: Япония, 920-8640, Канадзава, Такарамачи 13-1. E-mail: reba13@mail.ru

Реферат. Введение. Юношеская миоклоническая эпилепсия – наиболее распространенная форма генетической генерализованной эпилепсии, которая входит в группу идиопатических генерализованных эпилепсий. Этиология фармакорезистентных форм юношеской миоклонической эпилепсии, которые представляют собой серьезную клиническую проблему, в настоящее время является дискуссионным вопросом. **Цель.** Выявление наиболее значимых факторов риска резистентности юношеской миоклонической эпилепсии. **Материалы и методы исследования.** В обсервационное ретроспективное исследование было включено 56 пациентов, 46 (82%) женщин, 10 (18%) мужчин. Критерии включения: пациенты с диагнозом «Юношеская миоклоническая эпилепсия», выставленным на основании критериев Международной противозепилептической лиги, лечение не менее 2 лет. Проанализированы тип, частота эпилептических приступов, начало и течение заболевания, сопутствующие заболевания, семейный анамнез, все доступные результаты 1-2 часового видео-электроэнцефалографического мониторинга с включением сна, результаты магнитно-резонансной томографии. В зависимости от эффекта на фоне лечения все пациенты были разделены на две группы: 1 – без приступов, 2 – с приступами. Отсутствие полного контроля над приступами в течение как минимум 2 лет рассматривалось как резистентная эпилепсия. Рассчитаны отношение рисков как исходы для дихотомических переменных в двух сравниваемых группах по различным признакам и их доверительные интервалы с помощью программы Review Manager (v5.3). Достоверными считались различия при $P < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Получены данные о резистентности юношеской миоклонической эпилепсии в зависимости от возраста дебюта заболевания, от типа эпилептических припадков, от изменений на электроэнцефалограмме, от типа противозепилептического лечения. **Выводы.** Выявлены наиболее значимые факторы риска резистентности юношеской миоклонической эпилепсии: частые генерализованные тонико-клонические припадки (более 5 раз в год), сопутствующие основному заболеванию, депрессия, тревожность, отсутствие ответа на лечение вальпроевой кислотой. При этом некомплаентность, нарушение режима сна, прием алкоголя и энергетических напитков на фоне терапии являются факторами, которыми можно управлять в ходе индивидуальной работы врача с пациентом по разъяснению и предупреждению рисков при назначении лечения.

Ключевые слова: юношеская миоклоническая эпилепсия, факторы резистентности, противозепилептическое лечение

Для ссылки: Гамирова Р.Г., Соколова А.А., Горобец Е.А., Гамирова Р.Р. Факторы риска резистентности юношеской миоклонической эпилепсии // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 3. – С. 7–14. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).7-14.

RISK FACTORS OF RESISTANCE IN JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY

GAMIROVA RIMMA G., ORCID ID: 0000-0002-8582-592X; Scopus Author ID 25422029100; Researcher ID N-6910-2013; RSCI Author ID 641154; PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neurology with courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics; Senior Researcher at the Neurocognitive Research Laboratory of Kazan Federal University, 18 Kremlyovskaya str., 420008 Kazan, Russia. E-mail: r-gamirov@mail.ru

SOKOLOVA ALINA A., ORCID ID: 0009-0005-3123-3039; 6th-year student majoring in General Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 18 Kremlyovskaya str., 420008 Kazan, Russia. E-mail: sokolovaalina2020@mail.ru

GOROBETS ELENA A., ORCID ID: 0000-0002-3859-5543; Scopus Author ID 56414621100; Researcher ID N-7983-2013; RSCI Author ID 728307; PhD, Associate Professor, Psychologist, Head of the Center for Speech Pathology, Head of the Department of Applied and Experimental Linguistics, Head of the Neurocognitive Research Laboratory, Kazan Federal University, 18 Kremlyovskaya str., 420008 Kazan, Russia. E-mail: elena_gorobets@mail.ru

GAMIROVA REGINA R., ORCID ID: 0000-0003-0441-9418; Scopus Author ID: 57968825300; Researcher ID JBS-4842-2023, RSCI Author ID 1210658; PhD student, Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Advanced Preventive Medical Sciences, Kanazawa University, Japan, 920-8640, Kanazawa, Takara-machi 13-1. E-mail: reba13@mail.ru

Abstract. Introduction. Juvenile myoclonic epilepsy is the most common form of genetic generalized epilepsy, which is included in the group of idiopathic generalized epilepsies. The etiology of drug-resistant forms of juvenile myoclonic epilepsy, which represent a serious clinical problem, is currently a controversial issue. **Aim.** To reveal the most significant risk factors of resistance in juvenile myoclonic epilepsy. **Materials and Methods.** The observational retrospective study included 56 patients, 46 (82%) women and 10 (18%) men. Inclusion criteria: patients diagnosed with juvenile myoclonic epilepsy based on the criteria of the International League Against Epilepsy, treatment for at least 2 years. The type and frequency of epileptic seizures, the onset and course of the disease, concomitant diseases, family history, all available results of 1-2 hours video electroencephalographic monitoring with sleep, and magnetic resonance imaging results were analyzed. Depending on the treatment effect, all patients were divided into two groups: 1 – without seizures, 2 – with seizures. Lack of complete seizure control for at least 2 years was considered intractable epilepsy. Risk ratios as outcomes for dichotomous variables in two compared groups for various characteristics and their confidence intervals were calculated using the Review Manager program (v5.3). Differences were considered significant at $P < 0.05$. **Results and Discussion.** As a result, there were obtained data on the resistance of juvenile myoclonic epilepsy depending on the age of disease onset, the type of epileptic seizures, changes in the electroencephalogram, and the type of antiepileptic treatment. **Conclusions.** The most significant risk factors of resistance in juvenile myoclonic epilepsy have been identified: frequent generalized tonic-clonic seizures (more than 5 times a year) accompanying the basic disease, depression, anxiety, and lack of response to the treatment with valproic acid. At the same time, non-compliance, sleep disturbances, consumption of alcohol and energy drinks during therapy are factors that can be controlled during the physician's individual work with the patient aimed at the explanation and prevention of risks in treatment.

Keywords: juvenile myoclonic epilepsy, factors of resistance, antiepileptic treatment.

For reference: Gamirova RG, Sokolova AA, Gorobets EA, Gamirova RR. Risk factors of resistance in juvenile myoclonic epilepsy. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (3): 7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(3).7-14

Введение. Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) является наиболее распространенной формой генетической генерализованной эпилепсии, входящей в группу идиопатических генерализованных эпилепсий, которая по данным разных авторов встречается у 5-10% всех людей с эпилепсией с распространенностью 0,1-0,2/100 000 [1]. Обычно для установления диагноза ЮМЭ достаточно наличия у пациента облигатных неритмичных миоклонических приступов, которые возникают в подростковом возрасте, генерализованных изменений на ЭЭГ с диффузной быстрой пик-полипик-волновой эпилептиформной активностью, в 1/3 случаев сопровождающейся фотосенситивностью. Ключевыми особенностями при ЮМЭ также являются нормальный интеллект и неврологический статус пациента, отсутствие структурных изменений в головном мозге, причинно-связанных с эпилептическими приступами [2]. И, хотя это не обязательно для установления диагноза ЮМЭ, у большей части пациентов также могут возникать генерализованные тонико-клонические приступы, а у 30% отмечаться абсансы [3]. Обычно считается, что ЮМЭ имеет благоприятный прогноз в отношении полного купирования приступов на фоне противосудорожной лекарственной терапии [4]. У 30-35% пациентов приступы продолжаются, несмотря на прием противосудорожных препаратов (ППП), что влияет на качество их жизни [5, 6]. Кроме того, учитывая высокий риск рецидивов после отмены препарата, даже при полном контроле приступов на фоне приема ППП рекомендуется продолжать пожизненную терапию [7]. В метаанализе, проведенном R. Stevelink, объединены 43 исследования, посвященные факторам,

влияющим на невосприимчивость к лечению. Анализ показал, что число пациентов, резистентных к терапии, было сопоставимо при оценке лечения по числу пациентов без приступов через 1 год, 2 года и 5 лет; это позволяет предположить, что люди, у которых не было приступов в течение по крайней мере 1 года, скорее всего, будут иметь ремиссию и в дальнейшем [5]. Прогнозирование рефрактерности имеет большое значение для индивидуального ведения лиц из группы риска, например, подбора при необходимости более высоких доз ППП, политерапии, вариантов немедикаментозного лечения на более раннем этапе лечения и др. Отсутствие достаточных знаний и полного консенсуса среди ведущих специалистов в отношении этиологии различных эпилептических синдромов, классифицируемых как идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ), напрямую связано и с дефицитом информации и отсутствием единого мнения у специалистов в отношении этиологии фармакорезистентных форм ЮМЭ. Несмотря на значительное число исследований, посвященных изучению возможных механизмов и причин, связанных с лекарственной устойчивостью, доступность широкого спектра ПЭС, подбор ПЭС в адекватных дозах, фармакорезистентные варианты ЮМЭ ведут к серьезным клиническим проблемам с повышенным риском внезапной смерти при эпилепсии и социально-экономическим затратам [8].

Целью данного исследования было проведение анализа факторов риска лекарственной резистентности при ЮМЭ.

Материал и методы. В наше обсервационное ретроспективное исследование было включено 56 пациентов, из них женщин – 46 (82%), мужчин – 10

(18%). Критерии включения в исследование: пациенты с диагнозом ЮМЭ, выставленным на основании критериев Международной противозипилептической лиги (ILAE) [2], наблюдение и лечение пациентов на базе Детской городской больницы №8 имени профессора А.Ю.Ратнера г.Казани и/или Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского федерального университета в течение не менее 2 лет. Тип, частота эпилептических приступов, начало и течение заболевания, сопутствующие заболевания, семейный анамнез, а также фармакологический анамнез были проанализированы на основе медицинской документации. Детальному исследованию также были подвергнуты все доступные результаты 1-2 часового видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна, который каждому пациенту был проведен по стандартной методике не менее двух раз: до начала лечения и далее в динамике на фоне терапии, а также результаты магнитно-резонансной томографии. В зависимости от эффекта на фоне лечения все пациенты были разделены на две группы: в первую группу включены пациенты, у которых на фоне лечения приступы не возникали, во вторую группу – пациенты, у которых, несмотря на прием препаратов в адекватных терапевтических дозах, повторялись приступы (миоклонии, абсансы и/или генерализованные судорожные приступы (ГСП)). Эффективность лечения и все другие данные пациента оценивались на момент последнего посещения, а затем еще раз были перепроверены и дополнены во время телефонного собеседования. Отсутствие полного контроля над приступами в течение как минимум 2 лет рассматривалось как резистентная эпилепсия.

С помощью программы Review Manager (v5.3), используемой для создания систематических обзоров Кокрейновского сообщества, мы рассчитали показатели «relative risk» – относительного риска (ОР) как исходы для дихотомических переменных в двух независимых сравниваемых группах по различным признакам и их доверительные интервалы. Достоверными считались различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В первую группу вошло 40 (71%), во вторую группу – 16 (29%) пациентов (Таблица 1); таким образом, в нашем исследовании полного контроля приступов не удалось достичь в одной трети случаев, что согласуется с данными зарубежных исследований, в когортах которых 25–37% пациентов также имели

приступы, несмотря на регулярный прием ППП [5, 9, 10]. Число пациентов женского пола преобладало по сравнению с лицами мужского пола в первой группе в 5,7 раз, во второй – в 3 раза. У 11/56 пациентов (19%) наблюдался только один тип приступов, у 29/56 (52%) – два типа (миоклонии и абсансы либо миоклонии и ГСП), у 16/56 (29%) – три типа приступов.

Одной из важнейших проблем в лечении пациентов с ЮМЭ до сих пор остается точное определение возраста начала заболевания. Его можно было бы определить как время установления диагноза, но очень часто пациенты с ЮМЭ не придают значения возникшим у них в подростковом возрасте (часто это за 1–3,3 года до ГСП [11]) миоклоническим приступам, которые чаще беспокоят их по утрам и преимущественно в дни недосыпаний. Нередко пациенты не считают чем-то необычным и второй тип приступов – редкие (частотой несколько раз в день или неделю) или короткие абсансы, длящиеся 3–5 сек. Поводом для обращения за медицинской помощью чаще являются ГСП. При недостаточной осведомленности врачей о ЮМЭ при отсутствии активного расспроса пациента о наличии других видов приступов в этом случае часто выставляется либо диагноз «эпилепсия с изолированными судорожными приступами», либо диагноз «юношеская абсансная эпилепсия» [12]. Эксперты ILAE предложили в качестве критерия класса I для диагноза ЮМЭ считать наиболее соответствующим возраст начала заболевания между 10 и 25 годами. Таким образом, начало до 10 лет считается ранним, а после 25 лет – поздним [12]. Ранний возраст начала заболевания обычно считается неблагоприятным прогностическим фактором в отношении полного контроля припадков, но в нашем исследовании мы не получили статистически значимых данных о зависимости резистентности приступов от возраста дебюта (Таблица 2).

Если допустить, что ЮМЭ является генетическим нарушением развития нервной системы на фоне имеющихся генетических мутаций, то можно объяснить развитие раннего начала заболевания [13]. Но ЮМЭ является полигенным заболеванием с низкой пенетрантностью, в семьях со страдающими ЮМЭ обнаружена высокая частота генерализованных ЭЭГ-изменений и среди бессимптомных родственников [14, 15]. Поэтому можно предположить вариабельность не только генетической предрас-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1

General characteristics of patients included in the study

Пол	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	Средний возраст	Min возраст на момент последнего посещения	Max возраст на момент последнего посещения
Жен	34/40 (85%)	12/16 (75%)	22,8±9,1	10	49
Муж	6/40 (15%)	4/16 (25%)	19,7±3,3	14	34
Всего	40	16	22,5±8,5	10	49

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в группе; N – общее число пациентов в данной группе

Резистентность ЮМЭ в зависимости от возраста начала заболевания

Table 2

Resistance of JME depending on the age of disease onset

Возраст, лет	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
7-10	5/40 (12,5%)	3/16 (18,8%)	0.62 [0.17, 2.31]	0.55
10-25	35/40 (87,5%)	13/16 (81,3%)	1.62 [0.43, 6.01]	0.55
25 и старше	0/40 (0%)	0/16 (0%)	0	0

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости.

положенности [16, 17], но и факторов окружающей среды, которые могут спровоцировать приступы, а это допускает возможность позднего начала заболевания с развитием первого припадков в возрасте старше 25 лет. Однако ЮМЭ с поздним началом все же встречается крайне редко. J. Reichsoellner et al. показали, что только у двоих из 429 пациентов (0,5%) с ЮМЭ отмечалось начало заболевания старше 25 лет [18]. В нашей когорте пациентов с началом заболевания старше 25 лет не было (Таблица 2). За последнее десятилетие широкомасштабные генетические исследования предоставили новую модель, объясняющую генетику ИГЭ. Полногеномные ассоциативные исследования выявили многочисленные полиморфизмы одиночных нуклеотидов, значительно связанные с ИГЭ, но с низким размером эффекта. Согласно этой модели, кумулятивный и, возможно, синергический эффект общих генетических мутаций объясняет значительную часть наследуемости. Недавний метаанализ показал, что 46,2% (32,6-59,6%) наследуемости объясняются полиморфизмами [19].

Во многих исследованиях, касающихся анализа ИГЭ, наличие абсансов у пациентов было статистически значимым фактором риска как политерапии, так и лекарственной устойчивости [17, 20, 21]. В метаанализе, сделанном R. Stevelink с коллегами, включившем 43 исследования, в качестве неблаго-

приятного фактора резистентности ЮМЭ выделено наличие у пациента всех трех типов припадков [5]. Наличие абсансов в структуре клинической картины не способствовало резистентности ЮМЭ у пациентов в нашей когорте. Однако отметим, что варианты с одним типом припадков практически полностью купируются на монотерапии, не требуя добавления второго препарата (Таблица 3).

Наличие катамениальных приступов у женщин в исследованиях H. Hosny et al. и В.К. Kamitaki было независимым предиктором резистентности [22, 23]. В исследованиях H. Hosny и A. Ashmawi неблагоприятным предиктором также являлись ночные ГСП [21, 24]. Нами не были обнаружены статистически значимые различия по частоте встречаемости пациентов с катамениальными приступами, ночными ГСП в группе реагирующих на лечение пациентов и в группе, где нет полного контроля приступов, а также не выявлена зависимость резистентности терапии от типа припадков (Таблица 3).

В исследовании N. Pietrafusa et al. высокая частота ГСП была прогностическим фактором лекарственной устойчивости ($p=0,026$) [25], что согласуется с нашими результатами (Таблица 3).

Установление точного диагноза ЮМЭ является ключевым вопросом, при решении которого уменьшаются риски, связанные с псевдорезистентностью,

Таблица 3

Тип эпилептических припадков и резистентность ЮМЭ

Table 3

Type of epileptic seizures and resistance of JME

Виды припадков у пациентов	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
Только миоклонии	11/40 (27,5%)	0/16 (0%)	12.86 [1.13, 146.04]	0.08
Миоклонии, абсансы	3/40 (7,5%)	1/16 (6,3%)	1.22 [0.17, 8.68]	0.87
Миоклонии, абсансы, ГСП	10/40 (25%)	6/16 (37,5%)	0.56 [0.20, 1.57]	0.35
Миоклонии, ГСП	16/40 (40%)	9/16 (56,3%)	0.52 [0.19, 1.39]	0.27
Наличие миоклонии век	10/40 (25%)	4/16 (25%)	1.00 [0.33, 3.08]	1.00
Число пациентов, у которых есть миоклонии + абсансы и миоклонии + абсансы + ГСП	13/40 (32,5%)	7/16 (43,8%)	0.62 [0.23, 1.68]	0.43
ГСП >5 раз в год	1/40 (2,5%)	4/16 (25%)	0.08 [0.01, 0.52]	0.03
Катамениальные ГСП	2/40 (5%)	0/16 (0%)	2.14 [0.10, 47.12]	0.63
ГСП только в ночное время	2/40 (5%)	3/16 (18,8%)	0.23 [0.05, 1.12]	0.13
Фокальный компонент приступов (миоклоний или ГСП)	0/40 (0%)	2/16 (12,5%)	0.07 [0.01, 0.96]	0.09

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в этой группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости; ГСП – генерализованные судорожные приступы

так как ошибочный диагноз приводит к выбору неадекватного противоэпилептического препарата. Несмотря на наличие патогномичных признаков заболевания, ошибки в начале заболевания также возможны. Например, прогрессирующая миоклонус-эпилепсия может в подростковом возрасте имитировать ЮМЭ, но в дальнейшем сопровождается отрицательной динамикой в неврологическом статусе, частоте и интенсивности приступов, наличием таких осложняющих факторов, как деменция или атаксия [26].

Результаты анализа, представленные в *таблице 4*, в некоторой степени согласуются с результатами A. Gomez-Ibanez и др., которые пришли к выводу о том, что семейный анамнез эпилепсии и пол не связаны со значимой лекарственной устойчивостью при ИГЭ [27]. Традиционно считается, что нормальный интеллект у пациентов с ЮМЭ является одним из диагностических критериев ИГЭ. Но в последней редакции дефиниции ИГЭ, предложенной ILAE, указывается, что у некоторых пациентов наблюдается «легкая умственная отсталость»; тем не менее, эта клиническая особенность считается скорее исключением, которое должно привести к рассмотрению альтернативных диагнозов [2]. В обзоре C. Ratcliffe et al. в ходе анализа когнитивных функций при ИГЭ выявлено, что коэффициент интеллекта (IQ) при ЮМЭ находится в пределах нормы и лишь немного ниже, чем IQ у здоровых людей [28]. Некоторые из идентифицированных вариантов генетических мутаций при ЮМЭ локализованы в генах или областях, отвечающих за предрасположенность к другим нарушениям развития нервной системы (например, гены GABRA1, EFHC1 и BRD2 отвечают в том числе за развитие мозга, их мутации могут привести к когнитивным нарушениям), что предполагает наличие их общих патологических механизмов.

Недавно также были идентифицированы варианты числа копий, приводящие как к интеллектуальным нарушениям, так и к ИГЭ (микроделеции в 15q13.3, 15q11.2 и 16p13.11), что подтверждает концепцию о возможности интеллектуальной недостаточности у пациентов с ИГЭ [12]. Наличие психиатрической коморбидности во многих исследованиях считается неблагоприятным фактором, что было доказано в метаанализе R. Stevelink с коллегами; в нашем исследовании также такие сопутствующие состояния, как депрессия, тревожность, суицидальные мысли, встречались чаще в группе пациентов, где не удалось достичь контроля припадков (Таблица 4) [5]. Необходимо признать, что при наличии коморбидности тревожных расстройств и депрессии при ЮМЭ причину и следствие их появления невозможно установить точно. Есть вероятность появления подобных состояний и как побочных эффектов ПЭС, и/или как следствия повторяющихся рефрактерных приступов. Также не исключается, что люди с сопутствующими психиатрическими проблемами менее привержены лечению [5]. Имеющиеся в литературе метаанализы и отдельные исследования в качестве провоцирующих факторов рецидива приступов на фоне адекватного лечения выделяют стресс, прием алкоголя, энергетических напитков, недосыпание [5, 12]. В нашем исследовании основными провокаторами приступов явились такие факторы нарушения режима и правильного образа жизни, как прием алкоголя, стресс, а также некомплаентность пациентов (Таблица 4).

Как и в проведенном нами анализе (*Таблица 5*), в некоторых проспективных исследованиях изменения ЭЭГ не влияли на результат [29]. Также сообщается о том, что персистирование эпилептиформной активности на ЭЭГ после отмены ПЭС является неблагоприятным фактором риска рецидива при-

Таблица 4

Резистентность ЮМЭ в зависимости от различных факторов

Table 4

JME resistance depending on various factors

Факторы	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
Отягощенный наследственный анамнез	9/40 (22,5%)	7/16 (43,8%)	0.37 [0.13, 1.05]	0.12
Трансформация ДАЭ в ЮМЭ	2/40 (5%)	1/16 (6,3%)	0.79 [0.10, 6.29]	0.85
ФС в анамнезе	0/40 (0%)	0/16 (0%)	0	0
Нерегулярный прием ППП (некомплаентность)	8/40 (20%)	8/16 (50%)	0.25 [0.09, 0.71]	0.03
Депривация сна	23/40 (57,5%)	12/16 (75%)	0.45 [0.15, 1.34]	0.23
Стресс	1/40 (2,5%)	4/16 (25%)	0.11 [0.02, 0.80]	0.03
Курение	1/40 (2,5%)	0/16 (0%)	0	0
Прием алкоголя или энергетиков	1/40 (2,5%)	4/16 (25%)	0.11 [0.02, 0.80]	0.03
Снижение интеллекта	0/40 (0%)	1/16 (6,3%)	0.13 [0.01, 1.96]	0.21
Заболевания щитовидной железы	1/40 (2,5%)	0/16 (0%)	1.25 [0.08, 19.19]	0.89
Нарушение поведения (агрессия и др.)	4/40 (10%)	2/16 (12,5%)	0.78 [0.17, 3.54]	0.79
Депрессия, тревожность, суицидальные мысли	1/40 (2,5%)	10/16 (62,5%)	0.02 [0.00, 0.10]	0.0002

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости; ДАЭ – детская абсансная эпилепсия; ФС – фебрильные судороги; ППП – противоэпилептические препараты

Резистентность ЮМЭ в зависимости от изменений на ЭЭГ

Table 5

Resistance of JME depending on changes in the EEG

Признак на ЭЭГ	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
Продолженные генерализованные разряды на ЭЭГ более 3 сек	6/40 (15%)	1/16 (6,3%)	2.65 [0.42, 16.81]	0.39
Наличие фокальных разрядов	6/40 (15%)	0/16 (0%)	6.22 [0.53, 73.04]	0.22
Фотопароксизмальная реакция на ЭЭГ	7/40 (17,5%)	2/16 (12,5%)	1.48 [0.36, 6.14]	0.65
Акцентуация генерализованных разрядов в затылочных областях	4/40 (10%)	2/16 (12,5%)	0.78 [0.17, 3.54]	0.79
Акцентуация генерализованных разрядов в лобных областях	36/40 (90%)	14/16 (87,5%)	1.29 [0.28, 5.85]	0.79

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости

падков [30, 31]. На монотерапии находилось подавляющее большинство пациентов (79%). Причем в группе 1 все пациенты достигли полного контроля приступов только на монотерапии. При монотерапии использовали вальпроевую кислоту (средние дозы – 931,5±201,3 мг), леветирацетам (средние дозы – 1340±183,2 мг), ламотриджин (средние дозы – 200±50,1 мг). На практике отсутствие ответа на монотерапию часто заставляет врача прибегнуть сначала к наращиванию дозы до появления первых признаков непереносимости, а затем при неэффективности этой или альтернативной монотерапии – к комбинированной терапии; вероятно, именно поэтому пациенты с политерапией оказались только в группе резистентных пациентов (Таблица 6).

Значительная часть публикаций посвящена исследованию фармакорезистентности в связи с генетическими особенностями метаболизма паци-

ентов, однако согласно их результатам однозначных факторов резистентности выявить так и не удалось; в нашем исследовании данный вопрос не анализировался.

Терапия вальпроевой кислотой (ВК) остается наиболее эффективной при ЮМЭ. J. Gesche с коллегами продемонстрировали, что резистентность к ВК была одним из наиболее значимых прогностических показателей рефрактерных приступов [8].

Заключение. Таким образом, согласно нашему анализу, наиболее значимыми факторами резистентности ЮМЭ оказались частые генерализованные тонико-клонические припадки (более 5 раз в год), сопутствующие основному заболеванию, депрессия, тревожность, отсутствие ответа на лечение вальпроевой кислотой. Такие факторы, как некомплаентность, нарушение режима сна, прием алкоголя и энергетических напитков на фоне тера-

Таблица 6

Резистентность ЮМЭ в зависимости от противозепилептического лечения

Table 6

Resistance of JME depending on changes in the antiepileptic treatment

Вариант лечения	Группа 1, n/N (%)	Группа 2, n/N (%)	ОР [ДИ]	P
ПТ	0/40 (0%)	6/16 (37,5%)	0.02 [0.00, 0.24]	0.009
МТ	40/40 (100%)	10/16 (62,5%)	50.14 [4.20, 598.94]	0.009
Число пациентов, у которых первая ремиссия была на МТ вальпроевой кислотой	17/40 (42,5%)	0/16 (0%)	24.57 [2.19, 275.70]	0.03
МТ вальпроевой кислотой	18/40 (45%)	5/16 (31,3%)	1.80 [0.64, 5.04]	0.35
МТ вальпроевой кислотой (доза <1000 мг в сут)	4/18 (22,2%)	2/5 (40%)	0.43 [0.07, 2.51]	0.43
МТ вальпроевой кислотой (доза 1000-2000 мг в сут)	13/18 (72,2%)	2/5 (40%)	3.90 [0.69, 22.07]	0.20
МТ вальпроевой кислотой (доза >2000 мг в сут)	1/18 (5,6%)	1/5 (20%)	0.24 [0.02, 2.86]	0.34
МТ леветирацетамом	6/18 (33,3%)	4/5 (80%)	0.13 [0.02, 0.94]	0.09
МТ ламотриджином	1/18 (5,6%)	1/5 (20%)	0.24 [0.02, 2.86]	0.34

Примечание: n – число пациентов с данным признаком в этой группе; N – общее число пациентов в данной группе; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; P – уровень значимости; ПТ – политерапия, МТ – монотерапия

пии, можно отнести к управляемым, в связи с чем требуется индивидуальная работа врача с пациентом по разъяснению и предупреждению этих рисков при назначении лечения при ЮМЭ.

Прозрачность исследования. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Конфликта интересов при написании статьи нет.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета» (Приоритет-2030).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 28 Suppl 1: S15–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2012.06.024
2. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022; 63 (6): 1475–1499. DOI: 10.1111/epi.17236
3. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989; 30 (4): 389–99. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x
4. Schneider-von Podewils F, Gasse C, Geithner J, et al. Clinical predictors of the long-term social outcome and quality of life in juvenile myoclonic epilepsy: 20–65 years of follow-up. *Epilepsia.* 2014; 55 (2): 322–30. DOI: 10.1111/epi.12491
5. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, et al. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol.* 2019; 26 (6): 856–864. DOI: 10.1111/ene.13811
6. Gamirova R, Shaimardanova R, Ziganshina L. Pharmacoefficacy of antiepileptic drugs in children: comparative analysis of efficacy and safety. *International Journal of Risk and Safety in Medicine.* 2012; 24 (3): 179–185. DOI: 10.3233/JRS-2012-0565
7. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain.* 2006; 129 (Pt 5): 1269–80. DOI: 10.1093/brain/awl048
8. Gesche J, Khanevski M, Solberg C, et al. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2017; 58 (4): e64–e69. DOI: 10.1111/epi.13702
9. Asadi-Pooya AA, Hashemzahi Z, Emami M. Predictors of seizure control in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME). *Seizure.* 2014; 23 (10): 889–91. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.08.004
10. Silvennoinen K, de Lange N, Zagaglia S, et al. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia Open.* 2019; 4 (3): 420–430. DOI: 10.1002/epi4.12349
11. Shakeshaft A, Panjwani N, McDowall R, et al. Trait impulsivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021; 8(1): 138–152. DOI: 10.1002/acn3.51255
12. Rubboli G, Beier CP, Selmer KK, et al. Variation in prognosis and treatment outcome in juvenile myoclonic epilepsy: a Biology of Juvenile Myoclonic Epilepsy Consortium proposal for a practical definition and stratified medicine classifications. *Brain Commun.* 2023; 5 (3): fcad182. DOI: 10.1093/braincomms/fcad182
13. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology.* 1984; 34 (3): 285–94. DOI: 10.1212/wnl.34.3.285
14. Leu C, Stevelink R, Smith AW, et al. Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain.* 2019 Nov 1; 142 (11):3473–3481. DOI: 10.1093/brain/awz292
15. Gilsoul M, Grisar T, Delgado-Escueta AV, et al. Subtle Brain Developmental Abnormalities in the Pathogenesis of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 433. DOI: 10.3389/fncel.2019.00433
16. Гамирова Р.Г., Гамирова Р.Р., Есин Р.Г. Генетика эпилепсии: успехи, проблемы и перспективы развития // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, вып. 9. – С.144–150. [Gamirova RG, Gamirova RR, Esin RG. Genetics of epilepsy: successes, problems and prospects of development [Genetics of epilepsy: successes, problems and prospects of development]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova [SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry].* 2020; 120 (9): 144–150. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2020120091144
17. Cerulli Irelli E, Cocchi E, Ramantani G, et al. The spectrum of epilepsy with eyelid myoclonia: delineation of disease subtypes from a large multicenter study. *Epilepsia.* 2022. DOI: 10.1111/epi.17450
18. Reichsoellner J, Larch J, Unterberger I, et al. Idiopathic generalised epilepsy of late onset: a separate nosological entity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81 (11): 1218–22. DOI: 10.1136/jnnp.2009.176651
19. The International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 5269. DOI: 10.1038/s41467-018-07524-z
20. Miró J, Aiguabella M, Veciana M, Juvany R, et al. Low-dose sodium valproate in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Acta Neurol Scand.* 2014; 129 (5): e20–3
21. Hosny H, Elfayoumy N, Adly M, et al. Genetic generalized epilepsy: factors associated with drug resistance polytherapy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* 2023; 59 (4): 1–9. DOI: 10.1186/s41983-022-00604-4
22. Karakis I, Pathmanathan JS, Chang R, et al. Prognostic value of EEG asymmetries for development of drug-resistance in drug-naïve patients with genetic generalized epilepsies. *Clin Neurophysiol.* 2014; 125 (2): 263–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.07.028
23. Kamitaki BK, Janmohamed M, Kandula P, et al. Clinical and EEG factors associated with antiseizure medication resistance in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2022; 63 (1): 150–161. DOI: 10.1111/epi.17104
24. Ashmawi A, Hosny H, Gadallah M, et al. Sleep convulsive seizures predict lack of remission in genetic generalized epilepsies: a retrospective study from a single epilepsy center in Egypt. *Acta Neurol Scand.* 2017; 136 (5): 528–535. DOI: 10.1111/ane.12769
25. Pietrafusa N, La Neve A, de Palma L, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: Long-term prognosis and risk factors. *Brain Dev.* 2021; 43 (6): 688–697. DOI: 10.1016/j.braindev.2021.02.005
26. Гамирова Р.Г., Шаймарданова Р.М. Болезнь Лафоры – трудный пациент в работе невролога // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, вып. 5. – С. 177–183. [Gamirova RG, Shaimardanova RM. Bolezn' Lafory – trudnyj pacient v rabote nevrologa [Lafora

- disease – A Difficult Patient in the Neurologist's Practice]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of perinatology and pediatrics]. 2018; 63 (5): 177–183. (In Russ)]. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–177–183
27. Gomez-Ibañez A, McLachlan RS, Mirsattari SM, et al. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017; 130: 69–73. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.01.011
28. Ratcliffe C, Wandschneider B, Baxendale S, et al. Cognitive function in genetic generalized epilepsies: Insights from neuropsychology and neuroimaging. *Front Neurol.* 2020; 11: 144. DOI: 10.3389/fneur.2020.00144
29. Callenbach PM, Bouma PA, Geerts AT, et al. Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Res.* 2009; 83 (2–3): 249–56. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2008.11.011
30. Yıldırım M, Bektaş Ö, Kartal AT, et al. Risk of seizure relapse and long-term outcomes after discontinuation of antiseizure medication in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2022; 134: 108779. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108779
31. Liang X, Yu N, Zhang YF, Gu L, Di Q. Prognostic implications of persistent interictal epileptiform discharges on antiseizure medication withdrawal in patients with epilepsy in five-year remission. *Seizure.* 2022; 94: 100–106. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.11.009