

Карлов В.А.¹, Жидкова И.А.¹, Мишина Е.Ю.¹, Власов П.Н.¹, Маргосюк Н.В.³,
 Тингаева Л.П.³, Перепелова Е.М.², Перепелов В.А.², Гладов Б.П.¹, Труханов С.А.¹
¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
 им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;
³ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия
¹127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³111020, Москва, Госпитальная пл., 2

Болезнь Унферрихта–Лундборга у взрослой пациентки (клиническое наблюдение)

Мы сочли целесообразным опубликовать данное наблюдение в связи с редкостью прогрессирующих миоклонус-эпилепсий; затруднениями в диагностике, особенно на ранних стадиях заболевания (пациентка длительно наблюдалась с диагнозом «ювенильная миоклоническая эпилепсия»); относительной ролью генетического исследования, поскольку в приведенном случае оно не принесло результата, и, наконец, трудностью терапии и значительным вкладом в достижение определенного успеха современных противоэпилептических препаратов, в частности левитирацетама.

Ключевые слова: прогрессирующие миоклонус-эпилепсии; болезнь Унферрихта–Лундборга; клиническая картина; диагностика; дифференциальная диагностика; лечение.

Контакты: Ирина Александровна Жидкова; irina.zhidkova@gmail.com

Для ссылки: Карлов ВА, Жидкова ИА, Мишина ЕЮ и др. Болезнь Унферрихта–Лундборга у взрослой пациентки (клиническое наблюдение). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;(спецвыпуск 1):56–61.

Unverricht-Lundborg disease in an adult female patient: a clinical case

*Karlov V.A.¹, Zhidkova I.A.¹, Mishina E.Yu.¹, Vlasov P.N.¹, Margosyuk N.V.³,
 Tingaeva L.P.³, Perepelova E.M.², Perepelov V.A.², Gladov B.P.¹, Trukhanov S.A.¹*

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³N.E. Bauman City Clinical Hospital Twenty-Nine, Moscow, Russia

¹20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³2, Gospitalnaya Sq., Moscow 111020.

We have considered it appropriate to publish this case due to the rarity of progressive myoclonus epilepsy; diagnostic difficulties, particularly in the early stages of the disease (the female patient has been long followed up for diagnosed juvenile myoclonic epilepsy); the relative role of a genetic study because it has not brought results in this case, and, finally, a problem with therapy, and a significant contribution to the achievement of certain success of currently available antiepileptic drugs, levetiracetam in particular.

Keywords: progressive myoclonus epilepsies; Unverricht-Lundborg disease; clinical presentations; diagnosis; differential diagnosis; treatment.

Contact: Irina Aleksandrovna Zhidkova; irina.zhidkova@gmail.com

For reference: Karlov VA, Zhidkova IA, Mishina EYu, et al. Unverricht-Lundborg disease in an adult female patient: a clinical case. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;(Special Issue 1):56–61.

doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-56-61

Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии – клинически и этиологически гетерогенные генетические заболевания, характеризующиеся миоклонусом, генерализованными тонико-клоническими приступами и прогрессирующими церебральными расстройствами, главные из которых – атаксия и деменция. Преобладание миоклоний с прогрессирующим течением объясняет объединение не менее 15 нозологических форм, относимых к миоклонус-эпилепсии, в одну группу. Однако, по данным Марсельской группы согласования, абсолютное большинство составляют пять заболеваний, а именно: болезнь Унферрихта–Лундборга

(БУЛ), болезнь Лафора, синдром MERRF, нейрональный цероидный липофусциноз и сиалидоз [1]. Клонус (от греч. *clonus*) – это движение. Миоклонус – это аритмичные/ритмичные, произвольные быстрые кратковременные мышечные сокращения, обусловленные вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы (позитивный миоклонус). Наряду с этим различают негативный миоклонус, реализуемый кратковременным выключением мышечного тонуса. В основе заболевания лежат генетические факторы, в частности нарушения в митохондриальном геноме, либо наследственные болезни обмена [2].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Р.В., 1993 г.р. (24 года). На момент осмотра предъявляет жалобы на постоянные вздрагивания, подергивания в конечностях, периодически — внезапные падения, выпадение предметов из рук, неустойчивость при ходьбе, страх упасть, возникающий в общественных местах, снижение памяти. Со слов матери, беременность протекала с угрозой прерывания. Роды в срок, самопроизвольные, на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Отмечалась слабость родовой деятельности (со слов матери, плод «выдавливали»), асфиксия в родах, кефалогематома в правой теменной области. Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. В 2 и в 4 года были фебрильные приступы на фоне ОРВИ, острого бронхита. Раннее развитие — согласно возрасту. Наследственность по эпилепсии по линии матери неотягощена. Отец умер в 42 года; причина смерти не известна. Сводному брату по матери 10 лет, здоров.

Дебют заболевания в 10 лет (в 2003 г.), когда впервые стали возникать короткие множественные миоклонические подергивания разных групп мышц, различающиеся по амплитуде и частоте, в течение 3 мин, при сохранном сознании, и провоцируемые зрительной стимуляцией с частотой до двух раз в неделю при пробуждении. Согласно выписке из детской больницы, куда пациентка была госпитализирована, в неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявлялось, интеллект соответствовал возрасту. Установлен диагноз: ювенильная миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ). Назначено лечение: депакин-энттерик 15 мг/кг в сутки с положительным эффектом. Далее наблюдалась в детской городской неврологической поликлинике, переведена на депакин-хроно 900 мг/сут. Во время рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ) от 2004 г. регистрировались диффузные разряды высокоамплитудных тета- и дельта-волн, преобладающих по амплитуде в теменно-затылочных отведениях. Эпилептиформной активности не выявлено.

В 12 лет (в 2005 г.) — повторная госпитализация в одну из детских больниц в связи с повторяющимися (примерно раз в неделю) множественными насильственными подергиваниями рук без потери сознания с выпадением предметов, кивком головы, преимущественно после приема пищи во второй половине дня. В неврологическом статусе отмечено оживление сухожильных рефлексов. Когнитивные функции сохранены. На ЭЭГ: «Генерализованные билатерально-синхронные разряды острых волн амплитудой до 400 мкВ с акцентом в затылочных отведениях. Обращает на себя внимание незрелость основной биоэлектрической активности мозга». Рекомендовано продолжить лечение вальпроатами: депакин-энттерик 25 мг/кг в сутки.

В 13 лет (в апреле 2006 г.) — госпитализация и обследование в НПЦ помощи детям. Диагноз ЮМЭ подтвержден. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга органической патологии не выявлено. На рутинной ЭЭГ регистрируются диффузные разряды медленных волн дельта-диапазона, комплексы пик-волна с акцентом в центрально-теменных отведениях. Индекс эпилептиформной активности средний. В неврологическом статусе: сглаженность правой носогубной складки, оживление сухожильных рефлексов. Психическое развитие соответствует возрасту. Рекомендовано: к вальпроатам (депакин-энттерик 1500 мг/сут) добавить ламотриджин 100 мг/сут. В выписке

отмечено, что на фоне рекомендуемой схемы лечения миоклонии купировались, но сохранялась эпилептиформная активность на ЭЭГ.

В дальнейшем проводилась политерапия различными комбинациями противосудорожных препаратов, где базовым препаратом оставалась вальпроевая кислота: вальпроаты + топирамат, леветирацетам, этосуксимид. Однако периодически наблюдались генерализованные судорожные приступы пробуждения. В амбулаторной карте лечащим врачом отмечалась стойкая эпилептиформная активность на ЭЭГ.

Клинической ремиссии удалось добиться на комбинации леветирацетам 3500 мг/сут + вальпроевая кислота 1250 мг/сут. Увеличение дозы вальпроатов приводило к выраженному тремору рук. Длительность ремиссии — около 2 лет. Затем возобновились миоклонические приступы и генерализованные судорожные приступы пробуждения. На МРТ невысокого разрешения (от 2011 г.) — признаки смешанной наружно-внутричерепной гидроцефалии.

С 18 лет (с 2011 г.) наблюдается окружным неврологом по месту жительства и в Межкрупном отделении пароксизмальных состояний (МОПС). В октябре 2013 г. — срыв медикаментозной ремиссии в связи с переходом на генерическую форму леветирацетама (комвирон). В дальнейшем назначалась кептра в сиропе 3000 мг/сут, конвулекс пролонгированный 1500 мг/сут, отмечено учащение миоклонических приступов. В марте 2016 г. госпитализирована в ГКБ №68 с серией миоклонических приступов. В апреле 2016 г. в заключении МОПС диагноз: «ЮМЭ. Труднокурабельная форма». К лечению добавлен клоназепам 1,5 мг/сут. С апреля 2016 г. судорожных приступов не было. Отмечает усиление постоянных миоклонических подергиваний в руках, ногах, падения, провоцируемые эмоциональным напряжением.

В июне 2016 г. дважды упала на пешеходном переходе, в связи с чем госпитализирована в ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана. Неврологический статус: горизонтальный мелкокорзинчатый нистагм, миоклонии век при закрытии глаз. Миоклонии мышц языка. Мышечный тонус незначительно повышен в левых конечностях. Сухожильные рефлексы без четкой разницы сторон, невысокие. Парезов нет. При осмотре обращают на себя внимание генерализованные миоклонии, больше слева. Атаксия при выполнении координаторных проб, больше слева. При ходьбе неустойчива, отклоняется влево.

Гинекологический анамнез: дисфункция яичников. С января 2016 г. — аменорея. УЗИ органов малого таза: эхопризнаки поликистозных яичников.

Консультация офтальмолога: патологии глазного дна не выявлено.

МРТ головного мозга по эпилептологической программе (3 тесла): боковые желудочки расширены, контуры их ровные. Арахноидальные пространства конвексальной поверхности мозга умеренно диффузно расширены. Мозолистое тело в дорсальных отделах корпуса и в области перешейка истончено. Тракты мозолистого тела симметрично обеднены, структурированы на отдельные пучки (рис. 1).

Результаты ночного видео-ЭЭГ-мониторинга: основной ритм, частотой 9 Гц, амплитудой до 100 мкВ, умеренно модулированный, правильного зонального градиента, с распространением на центральные и височные отделы полушарий, умеренно дезорганизованный медленными волнами, полифазными потенциалами и группами бета-волн. Во время

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

бодрствования зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов пик – медленная волна, острая – медленная волна с амплитудным акцентом в лобно-центральных отделах полушарий, иногда $S>D$, до 150 мкВ. Во сне зарегистрировано присоединение регионарной эпилептиформной активности в вертексных отделах полушарий, с распространением на соседние отделы полушарий, иногда с диффузным распространением, в виде комплексов пик – медленная волна, полипик – медленная волна, сгруппированных острых волн, амплитудой до 100 мкВ (в некоторых эпохах записи достигает 90–100%). В ходе исследования, во время бодрствования и во сне, преимущественно при бодрствовании после пробуждения, зарегистрированы миоклонические эпилептические приступы (всего 15 приступов). В одном случае, в положении сидя с вытянутыми руками, был зарегистрирован миоклонический приступ с по-

зитивным и следующим за ним негативным компонентом (подтвержден кратковременной атонией на миограмме). Клинически – глобальные миоклонусы или миоклонусы нижних конечностей, часть из которых более выражены слева. На ЭЭГ приступы сопровождались диффузными разрядами комплексов пик – медленная волна, полипик – медленная волна, сгруппированных острых волн, с амплитудным акцентом в передних отделах полушарий до 180 мкВ (рис. 2). Также в ходе исследования отмечались эпизоды миоклонуса в виде низкоамплитудных подергиваний рук, ног, $S>D$, без эпилептиформных разрядов на ЭЭГ.

Психоневрологическое консультирование по шкале MMSE. Пациентка ориентирована в пространстве, времени и собственной личности верно (10 баллов из 10). Объем кратковременной памяти не снижен. Внимательно слушает задание, правильно повторяет предъявленные слова и пытается их запомнить (3 балла из 3). Ма-

тематический счет в пределах одного десятка не нарушен (100 минус 7 и 79 минус 7), при переходе из одного десятка в другой (93 минус 7, 86 минус 7, 72 минус 7), отмечаются затруднения в вычислении, к сожалению, без получения верного ответа (2 балла из 5). Выполнение задания на внимание затруднено, что отмечает и сама пациентка. Однако концентрация на поставленной задаче приводит к желаемым результатам, а именно – удается произнести слово «ЗЕМЛЯ» по буквам наоборот, с небольшой паузой на третьей букве (5 баллов из 5). При оценке долговременной памяти выявлено снижение ее объема. Отсроченно смогла воспроизвести лишь два слова из трех. Неудачными оказались и попытки назвать слово после категориальной подсказки и подсказки множественного выбора (2 балла из 3). Предметный гнозис не нарушен. Отмечается нарушение способности к повторению фразы, сказанной врачом, в виде «проглатывания» слов или их замены (2 балла из 3). Выполнение операции из трех последовательных действий нарушено (2 балла из 3). Чтение не нарушено. Понимает и верно выполняет написанные инструкции (1 балл из 1). Письмо достоверно проверить не представляется возможным из-за выраженных миоклоний. Результаты: 22–25 баллов из 30 возможных по шкале MMSE, что соответствует легкому снижению когнитивных функций.

Тест рисования часов для оценки зрительно-пространственного гнозиса. Контур циферблата круглый, отмечается лишь незначительное искривление в виде легкого несовершенства при замыкании круга.

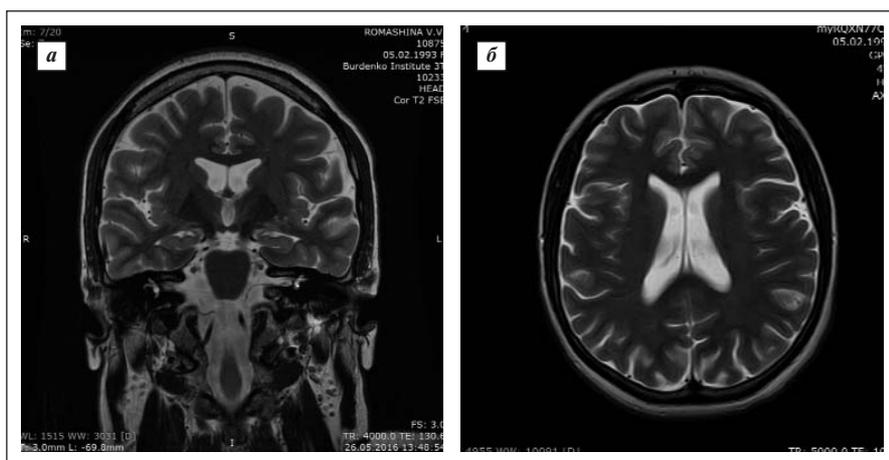


Рис. 1. МРТ головного мозга. а – МРТ T2 (Fat Supressed, режим с подавлением сигнала от жировой ткани): строение, объем и дифференцировка вещества гиппокампов без структурных нарушений; б – МРТ AX T2: признаки наружно-внутренней гидроцефалии

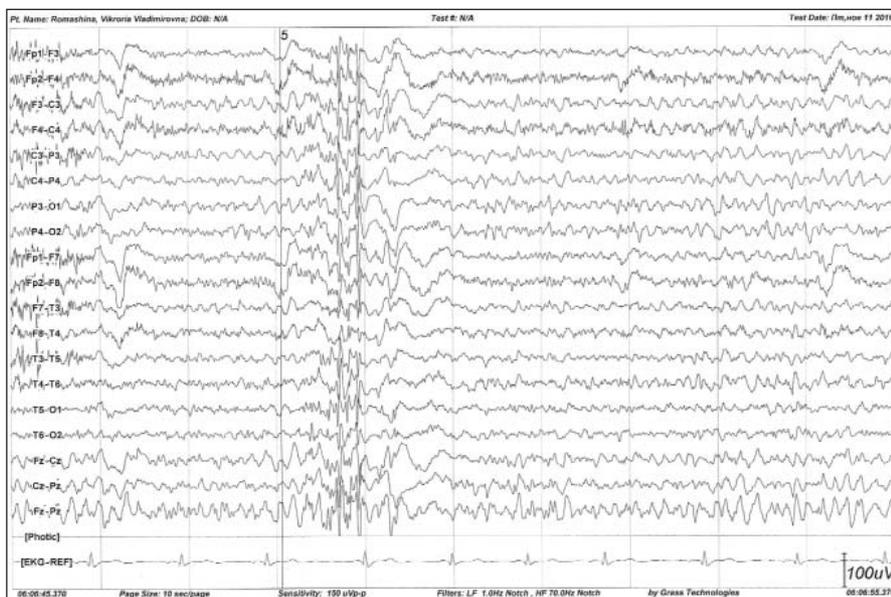


Рис. 2. Диффузный разряд комплексов пик–волна, полипик–волна, зарегистрированный после пробуждения и клинически проявляющийся миоклоническим приступом

Представлены все числа на часах, дополнительных чисел нет, цифры расположены в правильном порядке, однако размещение их в соответствующих квадрантах на циферблате нарушено. Имеются две стрелки, расположенные не в центре циферблата, показывающие неправильное время, однако сохранена разность в длине стрелок (часовая короче, чем минутная).

Таким образом, при данном психоневрологическом тестировании выявлено нарушение математического счета, снижение концентрации внимания и объема долгосрочной памяти, оптико-пространственная агнозия.

Проведен консилиум в составе члена-корреспондента РАН профессора В.А. Карлова, профессоров И.А. Жидковой, П.Н. Власова, зав. неврологическим отделением Н.В. Маргосяка, врачей неврологического отделения ГКБ №29, по результатам которого вынесено заключение: ранний дебют заболевания, его прогрессирующий характер; генерализованный асимметричный полисегментарный, в целом диффузный миоклонус, его зависимость от внешних воздействий, которые могут как активировать, так и ослаблять миоклонус; наличие конечностной и туловищной атаксии (которая носит непостоянный характер). Все это с клинической точки зрения позволяет отнести заболевание к группе прогрессирующих миоклонических эпилепсий. Рекомендовано генетическое обследование: панель «Дегенеративные заболевания» либо «Эпилепсии».

Обсуждение. В данном клиническом наблюдении ведущими проявлениями служат миоклоно-атактический синдром и редкие генерализованные судорожные приступы. Обращает на себя внимание неуклонно прогрессивное течение заболевания на фоне адекватной противосудорожной терапии. В целом, диагноз может быть сформулирован как **миоклонус-эпилепсия**, конкретная форма которой может быть установлена только генетически. Во всяком случае, по клинической картине сиалидоз и синдром MERRF исключаются. Наиболее вероятен средиземноморский вариант БУЛ, который относится к большой группе наследственно-дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, основным клиническим симптомокомплексом которой является феномен миоклонуса [2, 3].

В 2017 г. был проведен поиск генетических мутаций, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями (панель «Наследственные эпилепсии»). Значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено. Таким образом, нозологический диагноз в данном наблюдении поставлен не был. Да это и не удивительно. Так, в наблюдении М.М. Одинака и соавт. [4] из 9 больных с прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями у троих диагноз установить не удалось.

Учитывая вышеописанные клинико-инструментальные данные, несмотря на отсутствие генетического подтверждения, следует рассматривать данное клиническое наблюдение как клинический фенотип БУЛ.

Дифференциальная диагностика различных форм прогрессирующих миоклонус-эпилепсий подробно описана в руководстве для врачей К.Ю. Мухина и соавт. [3] и представлена в таблице.

БУЛ впервые была описана немецким врачом Германом Унферрихтом в 1891 г., а затем в докторской диссертации шведского невролога, психиатра и биолога Германа Бернарда Лундборга в 1903 г.

В настоящее время считают, что БУЛ — это хроническое прогрессирующее наследственное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся стимул-чувствительным миоклонусом, генерализованными тонико-клоническими приступами с возможным развитием атаксии, интенционного тремора, дизартрии [2].

БУЛ является редким наследственным заболеванием нервной системы с распространенностью около одного случая на 100 тыс. населения, однако в некоторых популяциях (Финляндия, Восточная Швеция, Северная Африка) заболевание встречается значительно чаще (один случай на 20 тыс. населения).

У здорового человека на длинном плече 21-й хромосомы в локусе q 22.3, имеется ген, кодирующий синтез белка цистатина В (CSTB). Белок цистатин В является обратимым конкурентным ингибитором катепсинов, составляющих группу цистеиновых протеаз, находящихся в лизосомах. Основная функция катепсинов — это неселективная деградация внутриклеточных белков, а также участие в переработке антигенов и процессах окислительного стресса и апоптоза. Таким образом, баланс между белками цистатинами и белками катепсинами отвечает за нормальную функцию клеток.

У больных БУЛ происходит мутация гена белка CSTB, локализованного в локусе 21q22.3, в связи с чем нормально функционирующего белка CSTB становится меньше, а уровень катепсинов, соответственно, значительно повышается, что обусловлено выходом ферментов из лизосом. Конечным результатом является выраженный дисбаланс между белками и срыв внутриклеточной регуляции [5].

Клиническая картина. Дебют заболевания — в 9–13 лет [6]. Манifestным проявлением обычно служат миоклонии при пробуждении. Затем они прогрессируют и становятся массивными, преобладают в мышцах плечевого пояса и разгибателях рук. Миоклонии нарастают при движении и могут переходить в генерализованные тонико-клонические приступы, а также провоцироваться ритмической световой стимуляцией и перемещением пациента из затемненного помещения в светлое. Параллельно нарастают явления мозжечковой атаксии. Возможен пирамидный дефицит. Отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия и легкое снижение интеллектуальных показателей по мере прогрессирования заболевания [2].

В течении заболевания имеет место чередование «благоприятных» и «неблагоприятных» дней, заметно различающихся между собой по степени выраженности и частоте миоклонических подергиваний и эпилептических пароксизмов. Продолжительность жизни не снижается. Ранний дебют заболевания — это плохой прогностический признак. Прогрессирующие, массивные миоклонии приводят через несколько лет к инвалидизации больных, однако с течением времени припадки могут становиться редкими. В то же время недавно установлено наличие «мягкой» формы миоклонус-эпилепсии, а именно — болезни Лафора [7].

Лечение. Вальпроевая кислота является препаратом выбора, снижает выраженность миоклонуса и частоту гене-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Дифференциальная диагностика миоклонус-эпилепсий [3]

БУЛ	Сналидоз, тип I	Синдром MERRF	Болезнь Лафора
<i>Тип наследования</i>			
Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Материнский	Аутосомно-рецессивный
<i>Миоклонус</i>			
При произвольных движениях. Преимущественная локализация – мышцы плечевого пояса и разгибатели рук	Преимущественная локализация – лицевая мускулатура	Облигатный признак, наблюдается у 84–85% больных в покое и при произвольных движениях	Максимально выражен в состоянии покоя
<i>Приступы</i>			
Генерализованные тонические или тонико-клонические приступы. Реже – абсансы	Генерализованные тонико-клонические приступы	Генерализованные тонико-клонические приступы встречаются у 69%, не являются облигатным признаком, могут возникать за несколько лет до основных симптомов. Иногда – парциальные приступы	Генерализованные тонические или тонико-клонические приступы. Реже – абсансы. Простые парциальные приступы с нарушением зрительных функций
<i>Атаксия</i>			
Мозжечковая атаксия	Мозжечковая атаксия	Мозжечковая атаксия	Мозжечковая атаксия
<i>Деменция</i>			
Когнитивные расстройства	Выражена умеренно	Облигатный признак	Снижение интеллекта с исходом в деменцию
<i>Другие клинические проявления</i>			
Пирамидный дефицит	Прогрессирующее расстройство зрения, вплоть до слепоты. Характерные изменения на глазном дне в виде «вишневой косточки»	Нейросенсорная тугоухость, атрофия зрительных нервов, расстройства вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства. Признаки миопатии выражены умеренно или слабо	Умеренные пирамидные нарушения. Кортикальные нарушения: апраксия, агнозия, слепота
<i>Изменения на ЭЭГ</i>			
Замедление основной активности, генерализованные комплексы «пик–волна», в 90% случаев фотосенситивность	Замедление основной активности, генерализованные пики, острые волны	Генерализованные комплексы «полипик – волна»	Замедление основной активности фона. Генерализованная полипик-волновая активность. Регионарная эпилептиформная активность в затылочных отведениях. Фотопароксизмальная реакция
<i>Течение заболевания</i>			
Медленнопрогрессирующее	Прогрессирующее	Вариабельное	Быстро прогрессирующее

рализованых судорожных приступов. Клоназепам и высокие дозы парацетама также используются в лечении миоклоний. Леветирацетам эффективен в отношении обоих типов приступов. Топирамат и зонисамид могут применяться в качестве дополнительной терапии. Симптоматическое медикаментозное и восстановительное лечение, в том числе и психологическая поддержка, является основой ухода за данными пациентами.

Существует ряд препаратов, которые усугубляют течение БУЛ: например, фенитоин отягощает выраженность неврологической симптоматики и даже ускоряет де-

генерацию мозжечка. Блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин) и препараты гамма-аминомасляной кислоты (тиагабин, вигабатрин), а также габапентин и прегабалин могут аггравировать миоклонические приступы.

Пациенты, страдающие БУЛ, нуждаются в пожизненном клиническом наблюдении, в том числе в пожизненной медикаментозной терапии и комплексной реабилитации [8].

Мы сочли целесообразным опубликовать данное наблюдение в связи с редкостью прогрессирующих миокло-

нус-эпилепсий; затруднениями в диагностике, особенно на ранних стадиях заболевания (пациентка длительно наблюдалась с диагнозом ЮМЭ); относительной ролью генетического исследования, поскольку в приведенном случае оно

не принесло результата; и, наконец, трудностью терапии и значительным вкладом в достижение определенного успеха современных противоэпилептических препаратов, в частности леветирацетама.

ЛИТЕРАТУРА

1. Genton P, Malafosse A, Mouland B, et al. (eds). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4th ed. France: John Libbey Evrotex Ltd; 2005. P. 441-65.
2. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhen-shchin i muzhchin: Rukovodstvo dlya vrachey* [Epilepsy in children and adult women and men: A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 2010. 720 p. (In Russ.)].
3. Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Москва: Системные решения; 2014. С. 258-68 [Mukhin KYu, Mironov MB, Petrukhin AS. *Epilepticheskie sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachey*. [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. A guide for doctors]. Moscow: Sistemnye resheniya; 2014. P. 258-68 (In Russ.)].
4. Одинак ММ, Прокудин МЮ, Скиба ЯБ и др. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;5(2):54-6 [Odinak MM, Prokudin MYu, Skiba YaB, et al. Progressive myoclonus-epilepsies. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2013;5(2):54-6 (In Russ.)].
5. Duarte AJ, Ribeiro D, Chaves J, Amaral O. Characterization of a rare Unverricht-Lundborg disease mutation. *Mol Genet Metab Rep*. 2015 Sep;4:68-71. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.07.005
6. Вельтищев ЮЕ, Темин ПА. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1998. С. 375-86 [Vel'tishchev YuE, Temin PA. *Nasledstvennye bolezni nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey* [Hereditary diseases of the nervous system. A guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 1998. P. 375-86 (In Russ.)].
7. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, et al. Mild Lafora disease: Clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia*. 2014;55(12):e129-e133. doi: 10.1111/epi.12806
8. Kälväininen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, et al. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia*. 2008;49:549-56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01546.x

Поступила 11.03.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.