



# Эпилепсия и церебральный паралич: клиническая синдромология, исходы и прогноз

В.П. Зыков<sup>1</sup>, Ф.А. Мурачуева<sup>2</sup>, Н.В. Чебаненко<sup>1,3</sup>✉, Р.М. Алиева<sup>4</sup>, Е.И. Володяева<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГКУ РД «Республиканский центр охраны нервно-психического здоровья детей и подростков»; Россия, г. Махачкала

<sup>3</sup> ООО «Геномед»; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ООО «Нейромед»; Россия, г. Махачкала

<sup>5</sup> ГБУ Центр реабилитации инвалидов «Царицыно» Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** провести анализ современных научных исследований клинической синдромологии, генетических факторов эпилепсии и церебрального паралича (ЦП), терапевтической тактики и исходов.

**Основные положения.** Возникновению ЦП способствуют множественные генетические факторы. При ЦП с риском развития эпилепсии связаны низкая масса тела при рождении, неонатальные судороги, эпилептические приступы в течение первого года жизни, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии, тяжесть ЦП и наличие изменений при нейровизуализации. У детей с ЦП могут наблюдаться синдромы Отахара, Веста, Леннокса — Гасто, фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептическими паттернами детства (ФЭДСИМ-ДЭПД). Подбор антиэпилептических препаратов у пациентов с эпилепсией и ЦП определяется эпилептическим синдромом, когнитивными, моторными проявлениями и побочными эффектами препарата. Большинство срывов ремиссии происходит в течение первого года после отмены терапии. Срыв ремиссии ассоциирован с большей вероятностью последующего развития фармакорезистентной эпилепсии.

**Заключение.** Большое значение для оптимизации ведения пациентов с ЦП и эпилепсией могут иметь видео-ЭЭГ-мониторинг и спектральный анализ биоэлектрической активности головного мозга. Кроме того, актуальным остается поиск ЭЭГ-критериев отмены антиэпилептических препаратов у пациентов с сочетанием ЦП и эпилепсии, а также предикторов срыва ремиссии.

**Ключевые слова:** церебральный паралич, эпилепсия, клиническая синдромология, генетические факторы, прогноз.

**Вклад авторов:** Зыков В.П. — разработка концепции обзора, утверждение рукописи для публикации; Мурачуева Ф.А. — написание текста статьи; Чебаненко Н.В. — редактирование, проверка критически важного содержания; Алиева Р.М. — обработка, анализ и интерпретация данных; Володяева Е.И. — обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Зыков В.П., Мурачуева Ф.А., Чебаненко Н.В., Алиева Р.М., Володяева Е.И. Эпилепсия и церебральный паралич: клиническая синдромология, исходы и прогноз. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 20–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-20-27



# Epilepsy and Cerebral Palsy: Clinical Syndromology, Outcomes and Prognosis

V.P. Zikov<sup>1</sup>, F.A. Murachueva<sup>2</sup>, N.V. Chebanenko<sup>1,3</sup>✉, R.M. Alieva<sup>4</sup>, E.I. Volodyaeva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 BARRIKADNAYA STR., BUILD. 1, MOSCOW, RUSSIAN FEDERATION 125993

<sup>2</sup> Republican Center for the Protection of Neuropsychiatric Health of Children and Adolescents; 34b ave. Imam Shamil, Makhachkala, Russian Federation 367026

<sup>3</sup> LLC Genomed; 8 Podolskoe Highway, build. 5, Moscow, Russian Federation 115093

<sup>4</sup> LLC Neuromed; 52b Salavatova Str., Makhachkala, Russian Federation 367000

<sup>5</sup> State Budgetary Institution Rehabilitation Center for the Disabled “Tsaritsyno” of the Department of Labor and Social Protection of the Population of Moscow. 6 3rd Radial Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 115569

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To analyze modern scientific research on clinical syndromology, genetic factors of epilepsy and cerebral palsy (CP), therapeutic tactics and outcomes.

**Key points.** Multiple genetic factors contribute to the emergence of CP. With CP, low birth weight, neonatal seizures, epileptic seizures during the first year of life, a burdened family history of epilepsy, the severity of CP and the presence of changes in neuroimaging are associated with the risk of developing epilepsy. Children with CP may have Otahar, West, Lennox — Gastaut, syndromes-focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges in EEG — FECSB-BEDC. The selection of antiepileptic drugs in patients with epilepsy and CP is determined by the epileptic syndrome, cognitive, motor manifestations and side effects of the drug. Most of the failures

✉ Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — E-mail: nataqwe@yandex.ru

of remission occur within the first year after discontinuation of therapy. Failure of remission is associated with a greater likelihood of subsequent development of pharmacoresistant epilepsy.

**Conclusion.** Video EEG monitoring and spectral analysis of bioelectric activity of the brain can be of great importance for optimizing the management of patients with CP and epilepsy. In addition, the search for EEG criteria for the withdrawal of antiepileptic drugs in patients with a combination of CP and epilepsy, as well as predictors of failure of remission, remains relevant.

**Keywords:** cerebral palsy, epilepsy, clinical syndromology, genetic factors, prognosis.

**Contributions:** Zykov, V.P. — review concept, approval of the manuscript for publication; Murachueva, F.A. — text of the article; Chebanenko, N.V. — editing, review of critically important material; Alieva, R.M. — data analysis and interpretation; Volodyaeva, E.I. — review of thematic publications.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Zykov V.P., Murachueva F.A., Chebanenko N.V., Alieva R.M., Volodyaeva E.I. Epilepsy and Cerebral Palsy: Clinical Syndromology, Outcomes and Prognosis. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 20–27. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-20-27

Эпилепсия является важнейшей проблемой пациентов с церебральным параличом (ЦП) [1]. По данным разных авторов, эпилепсия встречается у 15–90% больных ЦП [2–4]. Цель настоящего обзора: провести анализ современных научных исследований клинической синдромологии, генетических факторов эпилепсии и ЦП, терапевтической тактики и исходов.

Несколько линий доказательств подтверждают теорию о том, что возникновению ЦП способствуют множественные генетические факторы. К фенотипу ЦП приводят мутации в нескольких генах, кроме того, несколько мутаций одного гена были идентифицированы в родословных с идиопатическим ЦП [5]. Распространенность врожденных аномалий у лиц с ЦП (11–32%) значительно выше, чем в общей популяции (2–3%). В исследованиях, основанных на регистрах, сообщается о значительно более высоком уровне конкордантности ЦП у монозиготных близнецов, чем у пар дизиготных близнецов ( $p = 0,0026$ ), а также отмечен более высокий, примерно в 2,5 раза, риск ЦП в кровнородственных семьях [6].

Несмотря на то что роль генетических факторов в идиопатических эпилепсиях предполагалась в течение длительного времени, их участие было четко продемонстрировано и при структурных, и при вероятно структурных эпилепсиях [7]. В настоящее время известно, что почти 40% этиологии эпилепсии связаны с генетическими факторами [8]. Однако только около 1% эпилепсий имеют менделевский тип наследования. Интересно, что оценочный риск эпилепсии для потомков и братьев и сестер больных эпилепсией составляет всего 2–5% [7].

Предикторы развития эпилепсии у детей с ЦП изучались в ряде исследований. По данным Y.H. Abdel Maksoud и соавт. (2021), при ЦП с риском возникновения эпилепсии связаны низкая масса тела при рождении, неонатальные судороги, эпилептические приступы в течении первого года жизни, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии, тяжесть ЦП и наличие изменений на КТ [9].

По данным другого исследования, значимыми предикторами развития эпилепсии у детей с ЦП являются неонатальные судороги, наличие хотя бы одного структурного изменения при нейровизуализации, рождение в срок на фоне низкого балла по шкале Апгар на 5-й минуте жизни [4].

В работе E. Karatoprak и соавт. (2019) показано, что важные и независимые предикторы возникновения эпилепсии у детей с ЦП — неонатальные судороги, семейный анамнез эпилепсии и задержка умственного развития. При этом наличие неонатальных судорог увеличивает риск эпилепсии в 8 раз, отягощенный семейный анамнез — в 5,5 раза, задержка умственного развития — в 4 раза [10].

Высокая частота эпилепсии у пациентов с неонатальными судорогами выявлена также при анализе результа-

тов 22 исследований: у больных с неонатальными судорогами ЦП развивается в 12–84,6%, эпилепсия — в 11,3–38,9% случаев [11].

В исследовании F. Hanci и соавт. (2020) показано, что риск эпилепсии при ЦП увеличивается при тяжелой двигательной недостаточности, нарушениях развития речи и слуха, а также при наступлении первого приступа в неонатальный период [12].

Риск эпилептических приступов выше у детей с ЦП при наличии коморбидных психических заболеваний, в частности расстройств аутистического спектра. Риск развития эпилепсии также выше у больных с микроцефалией, квадриплегической формой ЦП, при наличии фокальной и генерализованной эпилептической активности на ЭЭГ [12].

По данным обследования 181 ребенка с ЦП, установлено, что факторами риска эпилепсии при ЦП являются неонатальные судороги, АГ у матери и родоразрешение путем кесарева сечения [13]. E. Karatoprak и соавт. (2019) определяют следующие факторы риска развития эпилепсии при ЦП: семейный анамнез эпилепсии, неонатальные судороги (особенно в первые 72 часа после рождения), квадриплегический тип ЦП, тяжелые нарушения моторной функции, задержка умственного развития средней и тяжелой степени [10].

При анализе клинической синдромологии ЦП и эпилепсии установлены формы ЦП, при которых наиболее часто развивается эпилепсия: при спастической тетраплегии (71%), смешанной форме (54%), дискинетической форме (33%), спастической гемиплегии (32%), спастической диплегии (21%) [10]. Сходные данные получены M. Sadowska и соавт. (2020): наиболее часто эпилепсия выявлялась при спастической тетраплегии (65,6%), реже — при других формах ЦП. В исследовании M. Sadowska и соавт. показано, что чаще всего эпилепсия диагностируется при атонико-диплегической, дистонической, тетраплегической и гемиплегической формах ЦП. Эпилептические приступы наиболее часто встречаются при спастической гемиплегии, несколько реже — при квадриплегии и диплегии [10, 13]. При этом генерализованные приступы чаще наблюдаются при спастической квадриплегии и диплегии, а парциальные приступы — при гемиплегии.

По данным M. Sadowska и соавт., эпилепсия наиболее часто встречается при тетраплегии (75%), атаксической (83%) и смешанной (80%) формах ЦП, реже — при гемиплегии (38%) и диплегии (32%) [13]. В исследовании, проведенном Y. Tsubouchi и соавт., выявлено, что чаще всего у детей с ЦП и эпилепсией выявляется спастическая квадриплегия, реже — смешанная, гемиплегическая и диплегическая формы [14].

Наличие эпилепсии у больных ЦП в значительной степени зависит от этиологии заболевания [14]. Так, у детей с диффузными кортикальными мальформациями эпилепсия встречается в 50–94% случаев [15], у детей с ЦП вследствие

перенесенного ишемического инсульта — в 50% случаев, у детей с поражением белого вещества — в 26–43% случаев [10]. Анализ этиологии ЦП у детей при наличии эпилепсии показал, что чаще эпилепсия развивается при недоношенности в анамнезе (22%) и внутрисерпных кровоизлияниях (21%), немаловажными факторами являлись церебральная ишемия инфарктов мозга (15%), гипоксическая ишемическая энцефалопатия (15%), реже выявлялись церебральные мальформации (10%), инфекционные поражения (9%) и черепно-мозговые травмы (8%) [5, 13].

На первом году жизни эпилепсия манифестирует у 47–78,6% детей с ЦП и только у 4–10% детей без ЦП [4]. По данным P. Ravone и соавт., эпилепсия дебютирует на первом году жизни у 69,7% пациентов с ЦП [2]. По результатам другой работы, манифестация эпилепсии на первом году жизни отмечается в 47% случаев [3, 4].

В крупном исследовании K.L. Chiang и соавт. (2019) обнаружено, что средний возраст дебюта эпилепсии при ЦП составляет 18 месяцев, при этом в 60,95% случаев первый приступ развивается на первом году жизни [3]. При спастической тетраплегии дебют эпилепсии на первом году жизни наблюдается у 68% больных, при этом средний возраст начала эпилепсии при спастической тетраплегии статистически значимо меньше, чем при спастической диплегии и гемиплегии.

Медиана возраста дебюта эпилепсии у детей с ЦП составляет 2 года, при этом установлена корреляция возраста развития первого приступа со степенью выраженности двигательных нарушений. Необходимо отметить, что, по данным работы [14], возраст манифестации эпилепсии не был связан с предполагаемой этиологией, формой заболевания, нейровизуализационными изменениями и рядом других проанализированных признаков.

Эпилептические приступы у детей с ЦП достаточно разнообразны. Нередко у них могут возникать эпилептические синдромы, такие как синдром Отахара, синдром Веста (СВ), синдром Леннокса — Гасто (СЛГ) или фокальной эпилепсии детского возраста со структурными изменениями — синдром ФЭДСИМ-ДЭПД.

Синдром Отахара является самой ранней из возраст-зависимых эпилептических энцефалопатий. Основными причинами развития данного синдрома становятся структурные поражения головного мозга. В большинстве случаев наблюдаются морфологические признаки гипоксически-ишемической перинатальной энцефалопатии. В отдельных случаях причиной развития может стать фокальная кортикальная дисплазия.

Синдром клинически характеризуется ранним началом судорог, проявляющихся в 30% случаев в течение первых 10 дней жизни, серийными тоническими спазмами, нередко сочетающимися с фокальными приступами.

Наиболее характерным ЭЭГ-признаком синдрома Отахара является паттерн «вспышка — подавление», возникающий постоянно или периодически в состоянии сна и бодрствования. Этот паттерн характеризуется высоковольтажными разрядами, сменяющимися практически плоскими фазами угнетения активности. Разряды состоят из нерегулярных высокоамплитудных медленных волн до 150–350 мкВ, перемежающихся со спайками и колеблющихся от 1 до 3 секунд по продолжительности. Длительность фазы угнетения — около 3–4 секунд. Интервалы, подсчитанные от начала одного разряда до начала другого, составляют 5–10 секунд. Прогноз неблагоприятный, с выраженной задержкой умственного развития, резистентностью к медикаментозному лечению и кетогенной диете. Часто наблюдается переход в СВ [16].

СВ характеризуется триадой симптомов: эпилептические спазмы, изменения на ЭЭГ в виде гипсаритмии и задержка психомоторного развития [17]. СВ дебютирует на первом году жизни, как правило, отмечается у пациентов со спастической тетраплегией [18]. Причины возникновения эпилептических спазмов могут иметь перинатальное, перинатальное и постнатальное происхождение. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия считается одной из наиболее частых причин СВ [18].

Семиотика приступов зависит от того, какая группа мышц преимущественно вовлечена в процесс — флексорная или экстензорная, а также бывают смешанные флексорно-экстензорные варианты [19]. Спазмы имеют тенденцию возникать чаще сразу после пробуждения или при засыпании. Для них характерна серийность, интервал между последовательными спазмами составляет менее 1 минуты. Частота спазмов варьирует от единичных до нескольких сотен в день. Особое значение имеет симметричность спазмов, поскольку асимметричность может свидетельствовать о фокально-кортикальном поражении [19, 20].

СЛГ — эпилептическая энцефалопатия с дебютом в детском возрасте, проявляющаяся частыми полиморфными приступами, включая тонические аксиальные, выраженными когнитивными нарушениями, диффузной медленной (2,5 Гц и менее) активностью «острая — медленная волна» в межприступном периоде на ЭЭГ, пробегами быстрой активности с частотой 10–20 Гц, нередко ассоциированными с тоническими приступами, и резистентностью к терапии.

СЛГ подразделяется на криптогенный и симптоматический варианты. Причинами СЛГ могут быть нарушения кортикального развития (нередко — фокальные кортикальные дисплазии), перинатальные энцефалопатии, опухоли головного мозга, энцефалиты, нейрокожные синдромы, пороки развития, наследственные болезни метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы.

Структурный вариант встречается приблизительно в 70–80% случаев [21]. При структурной форме отмечается более ранний дебют, чем при криптогенной. В 20–40% случаев СЛГ трансформируется из СВ. Развитию СЛГ с частотой до 60% предшествуют инфантильные спазмы, чаще при структурном варианте СЛГ [21].

При СЛГ встречаются различные виды приступов: атипичные абсансы, аксиальные тонические и атонические. Наличие тонических приступов во сне — постоянный признак. Могут наблюдаться и другие типы приступов: миоклонические, генерализованные тонико-клонические, фокальные. На ЭЭГ — диффузные медленные пик-волновые комплексы и разряды быстрых ритмов с частотой 10–12 Гц во сне.

Дополнительные факторы неблагоприятного прогноза при СЛГ включают предшествующий СВ, ранний возраст дебюта, структурную форму СЛГ, нарушения при нейровизуализации, высокую частоту приступов или эпилептический статус и фокальные/мультифокальные нарушения, по данным ЭЭГ [21, 22].

Благоприятное течение эпилепсии имеют дети с ЦП и фокальной эпилепсией детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) [23]. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) — особый электроэнцефалографический паттерн, характеризующийся мигрирующими спайками в центрально-височных областях [24]. Основные критерии ФЭДСИМ-ДЭПД: дебют эпилептических приступов в детском

возрасте, наличие фокальных и/или вторично-генерализованных приступов, ДЭПД на ЭЭГ; структурные изменения в головном мозге перинатального генеза при нейровизуализации, полное купирование эпилептических приступов при достижении взрослого возраста [23].

Некоторые авторы показали, что, по результатам рутинной ЭЭГ, ЦП при отсутствии эпилепсии ассоциирован с ДЭПД более чем в 20% случаев. При анализе ЭЭГ-мониторингов с включением сна определили, что у детей с ЦП без эпилептических приступов морфологические критерии ДЭПД выявлены в 48% случаев. Из всех детей с ДЭПД без эпилептических приступов 3% страдают ЦП. Но у детей с ЦП без эпилептических приступов частота встречаемости ДЭПД в 10 раз превышает популяционные данные. Однако выявление ДЭПД на ЭЭГ при отсутствии эпилептических приступов не является маркером эпилепсии [24].

В нескольких исследованиях проводился анализ клинической семиологии эпилептических приступов у детей с ЦП. При анализе категорий эпилептических приступов у детей с эпилепсией и ЦП ( $n = 32$ ) показано, что чаще всего выявляются парциальные эпилептические приступы (37,5%); генерализованные приступы обнаружены у 9 (28,1%), инфантильные спазмы — у 3 (9,4%) детей, СЛГ — в одном случае. Необходимо отметить высокую частоту при ЦП полиморфных приступов ( $n = 7$ , 21,9%), которая статистически значимо больше частоты полиморфных приступов у детей с эпилепсией без ЦП. Генерализованные приступы у детей с ЦП встречаются реже, чем у больных эпилепсией [13].

При обследовании 120 детей с ЦП и эпилепсией у 45 из них выявили один тип приступов (28 случаев — парциальные приступы, 17 случаев — генерализованные), у 62 — несколько типов приступов; 16 пациентов соответствовали диагностическим критериям СВ, 7 больных — СЛГ, у 5 детей была эпилепсия с миоклоническими-астатическими приступами [25].

У детей с ЦП отмечена достаточно высокая частота генерализованных приступов по сравнению с таковой у детей с эпилепсией без ЦП. Показано, что в структуре эпилептических приступов у детей с ЦП преобладают генерализованные приступы, реже встречаются парциальные приступы, инфантильные спазмы, миоклонические приступы [14]. Преобладание при ЦП генерализованных приступов (53%) показано также в исследовании I. Tokatly Latzer и соавт. (2020), парциальные приступы определены в 29% случаев, комбинированные (генерализованные и парциальные) — в 18% случаев [26]. Выявлено, что у детей с ЦП преобладают лобные и височные формы эпилепсии, реже встречаются затылочная эпилепсия, комбинированная и неуточненная формы заболевания [27].

Для детей с ЦП и эпилепсией характерна более высокая частота развития эпилептического статуса, чем у детей с эпилепсией без ЦП [14, 26].

ЭЭГ является ключевым методом инструментального подтверждения эпилептического генеза приступов [15]. В дополнение к традиционному визуальному анализу могут применяться различные методы математических обработок ЭЭГ-сигнала. Спектральный анализ, основанный на быстром преобразовании Фурье, зарекомендовал себя как надежный метод количественной оценки функционального состояния головного мозга. Спектральные показатели успешно применяются для улучшения диагностики эпилепсии, составления прогноза течения этого заболевания и определения эффективности терапии [28].

Расчет спектральной мощности позволяет количественно объективизировать выраженность патологической цере-

бральной активности и исследовать особенности ее пространственного распределения [29].

Несмотря на то что наличие эпилептиформной активности, по данным ЭЭГ, не является обязательным критерием постановки диагноза эпилепсии, согласно определению International League Against Epilepsy (ILAE), именно ЭЭГ позволяет определить тип приступов и эпилептического синдрома, количественно оценить частоту приступов, иктальной и интериктальной активности, а при использовании видео-ЭЭГ-мониторинга — проводить дифференциальную диагностику эпилепсии и неэпилептических пароксизмальных состояний [15].

Последнее крайне важно для пациентов с ЦП, поскольку у них могут встречаться неэпилептические пароксизмальные моторные симптомы. Кроме того, видео-ЭЭГ используется для локализации эпилептогенной зоны при предхирургическом обследовании пациентов с фокальными структурными приступами, которые часто наблюдаются у лиц с ЦП [14, 25, 30].

Согласно современным рекомендациям, для диагностики эпилепсии используется длительный видео-ЭЭГ-мониторинг, поскольку вероятность регистрации пароксизмальных событий возрастает с увеличением длительности мониторинга. Так, по данным исследований, в первые сутки мониторинга зафиксированы только 15% из всех зарегистрированных приступов [31], по другим данным, их доля может быть больше (около 50%), в то время как к пятым суткам клинические события регистрируются уже у 98% пациентов [32]. Чувствительность и специфичность долговременного мониторинга (длительностью более суток) для диагностики эпилепсии составляют 95 и 99,6% соответственно [33, 34], в то время как для 4-часового мониторинга чувствительность в отношении детекции эпилептических приступов — всего 69,3%, а для 1-часового — 49,3% [34]. В связи с этим оптимальная длительность мониторинга для детекции приступов составляет 3–5 суток [35, 36].

При проведении ЭЭГ у детей с эпилепсией и ЦП изменения выявляются в 92,7% случаев, чаще всего в виде генерализованной медленноволновой эпилептиформной активности (острые волны, спайки, комплексы «спайк — медленная волна»), в более редких случаях — в виде гипсаритмии [9].

По данным другой работы, изменения на ЭЭГ есть у 70,5% детей с ЦП и эпилепсией [26]. При обследовании 118 детей с ЦП и эпилепсией изменения на ЭЭГ обнаружили в 78% случаев, чаще всего в виде фокальной (36%) или генерализованной (29%) эпилептиформной активности; реже — в виде мультифокальной активности (9%). У 4% детей выявлена гипсаритмия [37, 38]. Необходимо отметить, что в 34% случаев была определена медленноволновая активность на интериктальной ЭЭГ [26].

Эпилепсия развивается у 9,7% детей старше 2 лет с ДЦП и эпилептиформной активностью на ЭЭГ [24].

## ТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Терапия эпилепсии у детей с ЦП остается значительной медицинской проблемой. Выбор противоэпилептического препарата у детей с эпилепсией и ЦП является сложной задачей, при решении которой необходимо учитывать не только эффективность препарата в отношении эпилепсии, но и влияние на коморбидные заболевания, а также социальную адаптацию.

Подбор антиэпилептических препаратов (АЭП) у пациентов с эпилепсией и ЦП определяется как типом эпилептических приступов, так и особенностями когнитивных и моторных

проявлений ЦП и побочными эффектами препарата. Согласно методическим рекомендациям, в качестве терапии первой линии рассматриваются препараты вальпроевой кислоты у мальчиков и ламотриджин у девочек, а в качестве второй линии — леветирацетам, зонисамид, перампанел, топирамат и клоназепам [4, 27]. При этом леветирацетам относится к одним из наиболее хорошо переносимых АЭП и характеризуется достаточно низкой частотой отмены [39]. Кроме того, по данным описаний отдельных клинических случаев, его прием может быть безопасен даже в дозах, превышающих максимальную рекомендованную [40]. В России леветирацетам разрешен в качестве монотерапии с 16 лет.

Поскольку эпилепсия у пациентов с ЦП часто дебютирует в раннем возрасте и им требуется назначение АЭП, важным аспектом является минимизация риска влияния терапии на развитие нервной системы. Относительно безопасным в этом отношении препарат — леветирацетам, в то время как прием фенобарбитала статистически значимо ухудшал моторные и когнитивные показатели [41].

Необходимо отметить, что у детей с ЦП эффективность фармакотерапии ниже, чем при изолированной эпилепсии [4, 26]. В целом ряде исследований показано, что эпилепсия при ЦП в целом характеризуется высокой частотой фармакорезистентности, в том числе при применении препаратов первого выбора (карбамазепина и вальпроевой кислоты) [42].

Частота контроля над эпилептическими приступами, по данным проведенных исследований, варьирует в широких пределах, что может быть связано с методологическими особенностями, характеристиками обследованной когорты пациентов, временем проведения исследования. Расхождения также могут касаться определения фармакорезистентности. Согласно определению ILAE, фармакорезистентность констатируется «при сохранении эпилептических приступов, несмотря на полноценные попытки применения двух и более переносимых и корректно подобранных схем приема противосудорожных препаратов» [35]. В некоторых случаях эффективность лечения оценивается на основании отсутствия рецидивов приступов в течение 1 года, 2 лет, 3 лет или без уточнения срока наблюдения [26].

При анализе данных 72 больных достижение ремиссии показано у 47% пациентов с эпилепсией и ЦП, средний возраст достижения ремиссии — 11 лет, а средняя продолжительность времени от первого приступа до достижения ремиссии — 7 лет 6 месяцев (от 2 до 23 лет). Несколько бóльшая частота достижения ремиссии выявлена при анализе данных только пациентов старше 10 лет (64%). При этом не обнаружены различия в возрасте наступления ремиссии в зависимости этиологии ЦП, формы заболевания, выраженности двигательных нарушений, изменений при нейровизуализации и ЭЭГ [14].

В целом полученные данные свидетельствуют о повышении частоты ремиссии по мере увеличения возраста пациентов, что соответствует общим тенденциям эпидемиологии эпилепсии у детей. Снижение частоты приступов с возрастом, наиболее вероятно, связано с уменьшением рецепторов глутамата и увеличением рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты [43].

Большое значение может иметь обнаружение у детей с ЦП факторов, связанных с наступлением ремиссии эпилептических приступов. Установлено, что для прогноза течения эпилепсии при ЦП и определения вероятности достижения ремиссии необходимо принимать во внимание различные факторы, среди которых следует отметить форму заболе-

вания, выраженность двигательных нарушений, наличие умственной отсталости, особенности изменений при нейровизуализации и другие. Частота наступления ремиссии зависит от формы ЦП: она выше при атетоидной, смешанной форме, а также при спастической диплегии, в то время как относительно низкая частота достижения ремиссии отмечается при спастической диплегии и квадриплегии.

Другим важным фактором, влияющим на частоту достижения ремиссии эпилептических приступов, является выраженность двигательных нарушений. Кроме того, частота достижения ремиссии ассоциируется с выраженностью интеллектуальных нарушений, при этом наиболее часто ремиссия достигается у пациентов с умственной отсталостью легкой и средней степени выраженности, в то время как при тяжелой и глубокой умственной отсталости — реже.

Необходимо отметить, что частота достижения ремиссии не связана с возрастом первого приступа, типом приступов, наличием в анамнезе эпилептического статуса [14].

Определенное прогностическое значение в отношении вероятности достижения ремиссии могут иметь также результаты нейровизуализации. МРТ является основным инструментальным методом визуализации головного мозга при эпилепсии у детей, поскольку она обладает высоким разрешением, универсальностью применения и не сопряжена с лучевой нагрузкой.

Проведение МРТ головного мозга не только позволяет уточнить этиологию и локализацию патологического процесса, но и дает определенную прогностическую информацию, в том числе в отношении риска развития медикаментозной рефрактерности и когнитивных нарушений [36]. Достижение ремиссии описано во всех случаях при типичных изменениях на МРТ (5 случаев из 5); при диффузной/мультифокальной патологии ремиссия была достигнута в 21 случае из 41; при очаговой патологии — в 5 случаях из 18, при пороках развития — ни в одном случае (5 наблюдений) [14, 30].

При анализе временной эволюции контроля над приступами с использованием метода Каплана — Майера показано, что доля пациентов с активной эпилепсией (не достигших ремиссии) была высокой среди больных с квадриплегией и спастической гемиплегией ( $p < 0,001$ ), среди лиц с нормальным интеллектом и глубокой умственной отсталостью ( $p = 0,016$ ), а также среди больных с пороками развития и очаговыми изменениями, по данным нейровизуализации ( $p = 0,012$ ).

При проведении парных тестов показано, что статистически значимые различия в частоте активной эпилепсии наблюдаются при сравнении спастической квадриплегии и смешанной формы ЦП ( $p < 0,001$ ), спастической квадриплегии и атетоидного типа ЦП ( $p = 0,019$ ), пациентов с легкой и выраженной ( $p = 0,034$ ) и умеренной и глубокой ( $p = 0,003$ ) умственной отсталостью, а также при сравнении больных с типичными находками и очаговыми изменениями ( $p = 0,07$ ) и типичными находками и пороками развития, по данным нейровизуализации ( $p = 0,033$ ).

При построении многомерной модели определены 4 фактора, связанные с недостижением ремиссии эпилепсии у пациентов с ЦП. К ним относятся спастическая квадриплегия, выраженные двигательные нарушения (пациент прикован к кровати), наличие умственной отсталости, очаговые изменения на ЭЭГ [14, 30].

До настоящего времени малоизученным является вопрос интегральных критериев оценки эффективности терапии у детей с эпилепсией и ЦП. Наблюдение за данной категорией пациентов может иметь большое значение с учетом

возможного развития побочных эффектов противоэпилептических препаратов. В связи с этим рекомендовано периодическое наблюдение за такими детьми для оценки эффективности контроля приступов, возможных побочных эффектов, влияния терапии на когнитивные функции и поведение, а также качества жизни [44].

Актуальная проблема лечения пациентов с эпилепсией — оценка предикторов срыва ремиссии, который является одним из факторов неблагоприятного прогноза [36, 45]. Особенно важным этот вопрос становится при наличии у пациентов коморбидных состояний, включая когнитивные нарушения при ЦП, которые могут отягощаться при повторном появлении эпилептических приступов.

Согласно данным проведенного недавно исследования, большинство срывов ремиссии у пациентов с эпилепсией и ЦП происходит в течение первого года после отмены терапии [25]. Однако на сегодняшний день проблема поиска предикторов срыва ремиссии отдельно в группе пациентов с эпилепсией и ЦП изучена мало. Что касается общих предикторов срыва ремиссии у больных с эпилепсией, можно выделить ятрогенные факторы, связанные с приемом АЭП (отмена на несколько дней, быстрая смена одного АЭП на другой и быстрая отмена АЭП у пациентов, получавших препарат в течение нескольких лет, а также смена производителя препарата), нарушения приверженности к терапии (пропуск приема препарата, депривация сна, употребление алкоголя, сильный стресс), а также интеркуррентные, в особенности инфекционные, заболевания.

Следует отметить, что срыв ремиссии ассоциирован с большей вероятностью последующего развития фармакорезистентной эпилепсии, в связи с чем проблема поиска его предикторов становится особенно актуальной [45].

### ИСХОДЫ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ

Одним из важнейших при ведении пациентов с ЦП и эпилепсией является вопрос о прекращении терапии АЭП. В одном из исследований показано, что терапия АЭП была успешно прекращена у 10 пациентов с ЦП из 34 больных, достигших ремиссии. Средний возраст прекращения противоэпилептической терапии в этой когорте пациентов составил 16 лет и 6 месяцев, средний промежуток времени от инициации до прекращения лечения — 11 лет и 6 месяцев [14]. При длительном наблюдении за детьми с ЦП (средняя продолжительность — 9,2 года) обнаружено, что в 75,3% случаев возможна отмена терапии АЭП в связи с отсутствием эпилептических приступов в течение последних 3 лет.

В то же время у 18 из 134 пациентов выявлены рецидивы эпилептических приступов после 3-летнего периода без приступа и отмены противоэпилептического лечения. Таким образом, частота рецидивов эпилепсии составила 13,4% [39].

При обсуждении критериев отмены АЭП необходимо принимать во внимание целый ряд факторов, включая возраст пациентов, особенности изменений на ЭЭГ и нейровизуализации. Так, при анализе результатов обследования 24 больных с ЦП и эпилепсией, у которых продолжалась терапия противоэпилептическими препаратами, у 16 пациентов выявлены эпилептиформные изменения на ЭЭГ. В некоторых случаях требуется 10 лет и более для достижения ремиссии, что может свидетельствовать о более медленном созревании тормозных механизмов при ЦП, чем при других патологиях. В связи с этим у детей с ЦП и эпилепсией может быть оправданным более длительный период наблюдения с повторным

проведением ЭЭГ, чем у больных идиопатическими детскими эпилепсиями [14, 39, 45].

С учетом высокой частоты фармакорезистентных форм эпилепсии у пациентов с ЦП важное место в их ведении занимают нефармакологические методы, включая кетогенную диету и хирургические вмешательства. Эффективность кетогенной диеты в отношении частоты эпилептических приступов в группе больных с ЦП изучена мало. С другой стороны, ее применение может быть оправдано у пациентов с ЦП и эпилепсией, поскольку в проведенном недавно исследовании показано ее положительное влияние на показатели когнитивного и поведенческого развития у пациентов с ЦП и эпилепсией, коррелирующее с редукцией эпилептиформной активности на ЭЭГ [46].

Хорошо изучен эффект кетогенной диеты при синдроме де Виво. Синдром дефицита транспортера GLUT-1 (синдром Де Виво) — редкое генетическое заболевание, связанное с недостатком транспортера глюкозы GLUT-1, проявляется эпилептическими приступами с дебютом до 3 лет, двигательными, когнитивными и речевыми нарушениями. При этом синдроме отмечают резистентность приступов к базовой антиэпилептической терапии.

С учетом патогенеза в качестве основного метода лечения предлагается кетогенная диета [47], на фоне которой наблюдается как купирование эпилептических приступов, так и улучшение двигательного, когнитивного и речевого развития [47].

Хирургические вмешательства при эпилепсии условно можно разделить на каузальные, когда удаляется эпилептогенная зона, и поддерживающие, включающие гемисферэктомию, каллозотомию, субпиальные глиальные насечки, резекцию полюса височной доли или удаление амигдалы и гиппокампа [4, 44]. Хирургические вмешательства являются методом выбора у пациентов с фокальной фармакорезистентной эпилепсией, если возможно удаление эпилептогенного субстрата, однако детальное обсуждение аспектов предхирургической подготовки и оперативных вмешательств выходит за рамки данной работы.

В отдельных группах пациентов могут рассматриваться инвазивные методы нейростимуляции, включая электростимуляцию блуждающего нерва, также известную как VNS-терапия (vagus nerve stimulation), и глубокую стимуляцию мозга (deep brain stimulation), однако пока не проводились рандомизированные исследования их эффективности [48].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенных к настоящему времени исследованиях описаны множественные генетические факторы развития эпилепсии при церебральном параличе (ЦП). При ЦП с риском появления эпилепсии связаны неонатальные судороги, отягощенный семейный анамнез по эпилепсии и наличие структурных изменений при нейровизуализации. Изучена синдромология эпилептических приступов при ЦП. Подбор антиэпилептических препаратов у пациентов с эпилепсией и ЦП определяется эпилептическим синдромом, когнитивными, моторными проявлениями и побочными эффектами препарата.

Большое значение для оптимизации диагностики эпилепсии у пациентов с ЦП могут иметь проведение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга и спектральный анализ биоэлектрической активности головного мозга.

Значительной проблемой остается ведение больных с фармакорезистентными формами ЦП и эпилепсии, что связано с необходимостью применения немедикаментозных

методов лечения. До настоящего времени окончательно не изученным является вопрос о контроле эффективности терапии эпилепсии и периодичности проведения контрольных ЭЭГ у детей с ЦП. Кроме того, актуальным остается поиск ЭЭГ-критериев отмены антиэпилептических препара-

тов у больных с сочетанием ЦП и эпилепсии, а также предикторов срыва ремиссии. Большинство срывов ремиссии происходит в течение первого года после отмены терапии. Срыв ремиссии ассоциирован с большей вероятностью последующего развития фармакорезистентной эпилепсии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Эпилепсия у детей с детским церебральным параличом. *Детская и подростковая реабилитация*. 2019; 4(40): 15. [Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Child and Adolescent Rehabilitation*. 2019; 4(40): 15. (in Russian)]
2. Pavone P., Gulizia C., Le Pira A., Greco F. et al. Cerebral palsy and epilepsy in children: clinical perspectives on a common comorbidity. *Children (Basel)*. 2020; 8(1): 16. DOI: 10.3390/children8010016
3. Chiang K.-L., Kuo F.-C., Cheng C.-Y., Chang K.-P. Prevalence and demographic characteristics of comorbid epilepsy in children and adolescents with cerebral palsy: a nationwide population-based study. *Childs Nerv. Syst.* 2019; 35(1): 149–56. DOI: 10.1007/s00381-018-3920-9
4. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020; 16: 1505–18. DOI: 10.2147/NDT.S235165
5. Moreno-De-Luca A., Millan F., Pesacreta D.R., Elloumi H.Z. et al. Molecular diagnostic yield of exome sequencing in patients with cerebral palsy. *JAMA*. 2021; 325(5): 467–75. DOI: 10.1001/jama.2020.26148
6. Van Naarden Braun K., Doernberg N., Schieve L., Christensen D. et al. Birth prevalence of cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2016; 137(1): 1–9. DOI: 10.1542/peds.2015-2872
7. Peljto A.L., Barker-Cummings C., Vasoli V.M., Leibson C.L. et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain*. 2014; 137(pt3): 795–805. DOI: 10.1093/brain/awt368
8. Koko M., Motelow J.E., Stanley K.E., Bobbili D.R. et al. Association of ultra-rare coding variants with genetic generalized epilepsy: a case-control whole exome sequencing study. *Epilepsia*. 2022; 63(3): 723–35. DOI: 10.1111/epi.17166
9. Abdel Maksoud Y.H., Suliman H.A., Elsayed Abdulsamea S., Mohamed Kamal N. et al. Risk factors of intractable epilepsy in children with cerebral palsy. *Iran. J. Child Neurol.* 2021; 15(4): 75–87. DOI: 10.22037/ijcn.v15i3.31556
10. Karatoprak E., Sözen G., Saltık S. Risk factors associated with epilepsy development in children with cerebral palsy. *Childs Nerv. Syst.* 2019; 35(7): 1181–7. DOI: 10.1007/s00381-019-04152-w
11. Pisani F., Prezioso G., Spagnoli C. Neonatal seizures in preterm infants: a systematic review of mortality risk and neurological outcomes from studies in the 2000's. *Seizure*. 2020; 75: 7–17. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.12.005
12. Hanci F., Türay S., Dilek M., Kabakus N. et al. Epilepsy and drug-resistant epilepsy in children with cerebral palsy: a retrospective observational study. *Epilepsy Behav.* 2020; 112: 107357. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107357
13. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Evaluation of risk factors for epilepsy in pediatric patients with cerebral palsy. *Brain Sci.* 2020; 10(8): 481. DOI: 10.3390/brainsci10080481
14. Tsubouchi Y., Tanabe A., Saito Y., Noma H. et al. Long-term prognosis of epilepsy in patients with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2019; 61(9): 1067–73. DOI: 10.1111/dmcn.14188
15. Baumgartner C., Pirker S. Video-EEG. *Hand. Clin. Neurol.* 2019; 160: 171–83. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00011-4
16. Pavone P., Corsello G., Ruggieri M. Benign and severe early-life seizures: a round in the first year of life. *Italian J. Pediatr.* 2018; 44(1): 1–11. DOI: 10.1186/s13052-018-0491-z
17. Pavone P.A., Polizzi S.D. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol. Sci.* 2020; 41(12): 3547–62. DOI: 10.1007/s10072-020-04600-5
18. Gehlawat V.K., Arya H., Bhardwaj M., Vaswani N.D. et al. Clinical profile of children with West syndrome: a retrospective chart review. *J. Family Med. Prim. Care.* 2021; 10(1): 350–3. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1405\_20
19. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Эпилептические спазмы. *Русский журнал детской неврологии*. 2014; 9(4): 20–9. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Epileptic spasms. *Russian Journal of Child Neurology*. 2014; 9(4): 20–9. (in Russian)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-20-29
20. Fusco L., Serino D., Santarone M.E. Three different scenarios for epileptic spasms. *Epilepsy Behav.* 2020; 113: 107531. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107531
21. Ostendorf A.P., Ng Y.-T. Treatment-resistant Lennox — Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 1131–40. DOI: 10.2147/NDT.S115996
22. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Expanding the treatment landscape for Lennox — Gastaut syndrome: current and future strategies. *CNS drugs*. 2021; 35(1): 61–83. DOI: 10.1007/s40263-020-00784-8
23. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С., Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). *Российский журнал детской неврологии*. 2010; 5(1): 3–18. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S., Petrukhin A.S. Focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges in EEG, FECSBC-BEDC (preliminary results). *Russian Journal of Child Neurology*. 2010; 5(1): 3–18. (in Russian)]
24. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Быченко В.Г., Рублёва Ю.В. и др. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(3): 52–62. [Mironov M.B., Chebanenko N.V., Bychenko V.G., Rubleva Yu.V. et al. Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform EEG discharges of childhood in dizygotic twins. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018; 10(3): 52–62. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2077 8333.2018.10.3.052-062
25. Tantawi N.T., Abd Elmegid D.S., Atef E. Seizure outcome and epilepsy patterns in patients with cerebral palsy. *Seizure*. 2019; 65: 166–71. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.01.003
26. Tokatly Latzer I., Bluovich A., Sagi L. et al. Prediction of drug-resistant epilepsy in children with cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*. 2020; 35(3): 187–94. DOI: 10.1177/0883073819883157
27. Бадалян О.Л., Трепилец В.М., Трепилец С.В. Клинический опыт применения зонисаида при структурной фокальной эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018; 118(10–2): 90–7. [Badalyan O.L., Trepilets V.M., Trepilets S.V. Clinical experience of using zonisamide in structural focal epilepsy in children with cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues*. 2018; 118(10–2): 90–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201811810290
28. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. М.: Медпресс-информ; 2017. 360 с. [Zenkov L.R. *Clinical electroencephalography with elements of epileptology*. М.: Medpress-inform; 2017. 360 p. (in Russian)]
29. Сивакова Н.А., Корсакова Е.А., Липатова Л.В. Патоморфоз фокальной эпилепсии и его нейрофизиологические корреляты. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10(1): 6–13. [Sivakova N.A., Korsakova E.A., Lipatova L.V. Pathomorphosis of focal epilepsy and its neurophysiological correlates. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2018; 10(1): 6–13. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.1.006-013
30. Baumgartner C., Koren J.P., Britto-Arias M., Zoce L. et al. Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery. *F1000Research*. 2019; 8: F1000. DOI: 10.12688/f1000research.17714.1
31. Vázquez-Sánchez F., García-López B., Gómez-Menéndez A., Martín-Santidrián A. et al. Long-term V-EEG in epilepsy: chronological

- distribution of recorded events focused on the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic non-epileptic seizures. *J. Clin. Med.* 2021; 10(10): 2080. DOI: 10.3390/jcm10102080
32. Sagi V., Shoup J., Chilukuri R., Steven Evans M. Latency to first event is shorter in psychogenic non-epileptic seizures than in epileptic seizures in an epilepsy monitoring unit. *Innov. Clin. Neurosci.* 2020; 17(7–9): 26–9.
  33. Cho Y.W., Motamedi G.K., Kim K.T. The clinical utility of non-invasive video-electroencephalographic monitoring has been diversifying. *Neurol. Sci.* 2019; 40(12): 2625–31. DOI: 10.1007/s10072-019-04022-y
  35. Nguyen-Michel V.H., Dinkelacker V., Solano O., Levy P.-P. et al. 4h versus 1h-nap-video-EEG monitoring in an Epileptology Unit. *Clin. Neurophysiol.* 2016; 127(9): 3135–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.06.008
  35. Abouelleil M., Deshpande N., Ali R. Emerging trends in neuromodulation for treatment of drug-resistant epilepsy. *Front. Pain Res. (Lausanne)*. 2022; 3: 839463. DOI: 10.3389/fpain.2022.839463
  36. Pillai S. Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood. *Clinical and etiologic risk factors. Epilepsia.* 2016; 57(1): 7–11. DOI: 10.1111/epi.13253
  37. Белоусова Е.Д., Заваденко Н.Н., Холин А.А., Шарков А.А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117(7): 99–106. [Belousova E.D., Zavadenko N.N., Kholin A.A., Sharkov A.A. New classifications of epilepsies and seizure types created by the International League against Epilepsy (2017). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017; 117(7): 99–106. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20171177199-106
  38. Мухин К.Ю. Основные дефиниции в эпилептологии и классификация эпилептических приступов 2017 года. *Вестник эпилептологии.* 2019; 1: 3–10. [Mukhin K.Yu. Basic definitions in epileptology and classification of epileptic seizures in 2017. *Bulletin of Epileptology.* 2019; 1: 3–10. (in Russian)]
  39. Moavero R., Pisani L.R., Pisani F., Curatolo P. Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Expert Opin. Drug Saf.* 2018; 17(10): 1015–28. DOI: 10.1080/14740338.2018.1518427
  40. Kartal A. Can high-dose levetiracetam be safe? A case report of prolonged accidental high-dose levetiracetam administration and review of the literature. *Clin. Neuropharmacol.* 2017; 40(5): 217–18. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000229
  41. Qiao M.Y., Cui H.T., Zhao L.Z. Efficacy and safety of levetiracetam vs. phenobarbital for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurology.* 2021; 12: 747745. DOI: 10.3389/fneur.2021.747745
  42. Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Миронов М.Б. Эпилепсия при церебральных параличах у детей: электроклинические особенности и прогноз. *Вестник РГМУ.* 2011; 5: 37–41. [Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V., Mironov M.B. Epilepsy with cerebral palsy in children: electro-clinical features and prognosis. *Bulletin of the Russian State Medical University.* 2011; 5: 37–41. (in Russian)]
  43. Kipnis P.A., Kadam S.D. Concepts for the role of chloride cotransporters in refractory seizures. *Aging Dis.* 2021; 12(4): 1056–69. DOI: 10.14336/AD.2021.0129
  44. Depositario-Cabacar D.F., Zelleke T.G. Treatment of epilepsy in children with developmental disabilities. *Develop. Disabil. Res. Rev.* 2010; 16(3): 239–47. DOI: 10.1002/ddrr.116
  45. Котов А.С. Ремиссии и рецидивы у пациентов с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120(3): 23–8. [Kotov A.S. Remissions and relapses in epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020; 120(3): 23–8. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20201200312310
  46. Feng L., Wang J., Li X., Hu Y. et al. Prospective control study of efficacy and influencing factors of a ketogenic diet on refractory epilepsy in children. *Transl. Pediatr.* 2022; 11(1): 138–48. DOI: 10.21037/tp-21-595
  47. Миронов М.Б., Андреева Н.И., Фомченкова Д.С., Чебаненко Н.В. и др. Эпилепсия при синдроме де Виво: литературный обзор и описание клинического случая. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2019; 11(3): 270–7. [Mironov M.B., Andreeva N.I., Fomchenkova D.S., Chebanenko N.V. et al. Epilepsy in de Vivo syndrome: a literature review and a clinical case. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2019; 11(3): 270–7. (in Russian)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.3.270-277
  48. Hernán F.J., Yengo-Kahn A., Englot D. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *neurosurgery clinics of North America.* 2019; 30(2): 219–30. DOI: 10.1016/j.nec.2018.12.005

Поступила / Received: 05.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 04.07.2022

#### Об авторах / About the authors

Зыков Валерий Петрович / Zykov, V.P. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2588-4349. <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>. E-mail: [zykov\\_vp@mail.ru](mailto:zykov_vp@mail.ru)

Мурачуева Фарида Абуязидовна / Murachueva, F.A. — заведующая психоневрологическим отделением № 1 ГКУ РД «РЦОНПЗДиП». 367025, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Имама Шамиля, д. 346. <https://orcid.org/0000-0003-3150-8846>. E-mail: [doctor.farida88@mail.ru](mailto:doctor.farida88@mail.ru)

Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог ООО «Геномед». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: [nataqwe@yandex.ru](mailto:nataqwe@yandex.ru)

Алиева Рашидат Магомедзагидовна / Alieva, R.M. — врач-невролог, нейрофизиолог ООО «Нейромед». 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Салаватова, д. 526. <https://orcid.org/0000-0002-1254-414X>. E-mail: [rashidata@mail.ru](mailto:rashidata@mail.ru)

Володяева Елизавета Игоревна / Volodyaeva, E.I. — заведующая отделением медико-социальной реабилитации, врач-невролог, эпилептолог ГБУ ЦРИ «Царицыно» Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы. 115569, Россия, г. Москва, ул. 3-я Радиальная, д. 6, стр. 1. E-mail: [Lizavolodyaeva@mail.ru](mailto:Lizavolodyaeva@mail.ru)