

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ»

УДК 616.853-053.2-036-08: [616.831.1-007+616-056.7]

**КУЛИКОВА**

**Светлана Леонидовна**

**ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ С МАЛЬФОРМАЦИЯМИ КОРКОВОГО  
РАЗВИТИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ:  
ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, СОПУТСТВУЮЩИЕ НАРУШЕНИЯ  
НЕЙРОПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук  
по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Минск, 2023

Работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

**Консультант:** Лихачев Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий неврологическим отделом государственного учреждения «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»

**Официальные оппоненты:** Нечипуренко Наталия Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической патофизиологии нервной системы государственного учреждения «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»

Улезко Елена Альбертовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по педиатрии государственного учреждения «РНПЦ «Мать и дитя»

Филиппович Александр Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской экспертизы и реабилитации при неврологической патологии государственного учреждения «РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации»

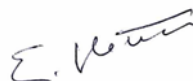
**Оппонирующая организация** Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 27 октября 2023 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.10.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» по адресу: 220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24, e-mail:info@neuro.by, тел.: (017) 374 46 95

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии».

Автореферат разослан «13» сентября 2023 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.10.01,  
доктор медицинских наук, профессор



Е.А. Короткевич

## ВВЕДЕНИЕ

В 2017 году Международная противоэпилептическая лига (МПЭЛ) представила новую классификацию эпилепсии, в которой важная роль была отведена этиологии и коморбидным расстройствам [Scheffer I.E. et al, 2017]. После имплементации новой классификации в клиническую практику имеется лишь небольшое количество когортных исследований, посвященных изучению причины фармакорезистентной эпилепсии у детей с учетом обозначенных этиологических факторов [Howell K.B. et al., 2021; Er Ke Za Zhi Z. et al., 2021; Symonds J.D. et al., 2021; Baudou E. et al., 2019; Symonds J.D. et al., 2019]. Вместе с тем, именно эта когорта пациентов является наиболее трудно-курабельной и затратной для системы здравоохранения. Широкое внедрение генетических методов исследования при эпилепсии привело к открытию большого количества каузативных генов и описанию новых клинических синдромов [Myers C.T. et al., 2015; Heyne H.O. et al., 2019; Helbig I. et al., 2020]. Ряд эпилепсий, которые ранее относились к неуточненной этиологии, перешли в категорию генетических эпилепсий. Знание этиологии эпилепсии позволяет более эффективно планировать лечение заболевания.

Наиболее частыми коморбидными расстройствами при эпилепсии являются когнитивные нарушения и расстройство аутистического спектра, которые значительно нарушают качество жизни как самих пациентов, так и их семей [Selassie A.W. et al., 2014; Ashura W. et al., 2016; Шалькевич Л.В., 2019]. Частота развития когнитивных нарушений при эпилепсии зависит от этиологии – от 17-26% в общей популяции пациентов с эпилепсией [Braun, K.P. et al., 2017; Aaberg M. et al., 2016] до 80-100% при отдельных генетических синдромах [Bar C. et al., 2020; Gold W.A. et al., 2018]. Частота встречаемости расстройства аутистического спектра у детей с эпилепсией составляет от 4 до 21% [Berg, A.T. et al., 2011; Geerts A. et al., 2011; Reilly C. et al., 2014]. Биологические основы коморбидности эпилепсии недостаточно изучены [Noebels, J.L. et al., 2015; Buckley, A.W. et al., 2016; Keller S. et al., 2017; Lee, B.H. et al., 2015]. В настоящее время идет активное накопление данных о фенотипических особенностях, естественном течении генетических эпилепсий, коморбидных расстройствах, эффективности применения противосудорожных лекарственных средств и альтернативных методов лечения. Имеется незначительное число публикаций, посвященных установлению предикторов развития сопутствующих нарушений нейropsychического развития у детей как с генетической эпилепсией, так и при мальформациях коркового развития. Вместе с тем знание

неблагоприятных прогностических факторов может способствовать ранней реабилитации (абилитации) пациентов группы риска.

Несмотря на достижения современной фармакологии, 30% пациентов с эпилепсией по-прежнему остаются фармакорезистентными [Kwan P. et al., 2010; Elliott R.E. et al., 2011; Hajtovic S. et al., 2022]. Наиболее эффективным методом лечения эпилепсии при мальформациях коркового развития является хирургический [Rowland N.C. et al., 2012; Хачатрян В.А. и др., 2014; Меликян А.Г. и др., 2020; Ghaffari-Rafi A. et al., 2020]. В Республике Беларусь хирургическое лечение эпилепсии у детей начали проводить в 2014 году. К настоящему времени отсутствуют национальные исследования, оценивающие эффективность данного метода лечения, как при фокальной кортикальной дисплазии, так и при других мальформациях коркового развития, что не позволяет сравнивать достижения отечественного здравоохранения с данными зарубежных центров хирургии эпилепсии. В случаях, когда хирургическое лечение не применимо, использование таких методов, как стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета, могут способствовать снижению частоты приступов [Sourbron J. et al, 2020; Elliott R.E. et al., 2011; Hajtovic S. et al., 2022]. Эффективность данных методов лечения при отдельных моногенных эпилепсиях, хромосомных болезнях и мальформациях коркового развития также недостаточно изучены.

Таким образом, необходимость уточнения этиологии фармакорезистентной эпилепсии у детей с учетом новой классификации МПЭЛ, потребность в уточнении клинических проявлений при мальформациях коркового развития и генетической эпилепсии, установлении наиболее частых каузативных генов в белорусской популяции, предикторов коморбидных нарушений нейropsychического развития, эффективности существующих методов лечения определяют актуальность, научную новизну, практическую значимость, цель и задачи исследования.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами, темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках НИОК(Т)Р «Разработать и внедрить метод лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией с применением кетогенной диеты» подпрограммы «Внутренние болезни» государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», сроки выполнения 2018-2020 годы; НИОК(Т) «Использовать клиничко-инструментальные подходы как составляющие для разработки метода диагностики генетической эпилепсии» в рамках мероприятия 12 «Разработать метод диагностики генетической эпилепсии у

детей с использованием клинико-инструментальных методов и геномных технологий» подпрограммы «Инновационные биотехнологии» государственной программы «Научоемкие технологии и техника», сроки выполнения 2021–2023 годы.

Тема диссертации соответствует п.2 «Приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы» (согласно Указу Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 года № 156).

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования** – повысить качество оказания медицинской помощи детям с эпилепсией, обусловленной мальформациями коркового развития и генетическими болезнями, путем определения наиболее частых каузативных генов, выявления предикторов сопутствующих нарушений нейropsychического развития и оптимизации лечения.

Для достижения цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Установить этиологию фармакорезистентной эпилепсии у детей, выявить комплекс клинических признаков, указывающих на наличие структурной патологии мозга.

2. Определить долю мальформаций коркового развития в структуре фармакорезистентной эпилепсии у детей, установить их клинические проявления и факторы, позволяющие прогнозировать когнитивные нарушения.

3. Установить частоту встречаемости расстройства аутистического спектра у пациентов с мальформациями коркового развития и его связь с клинико-диагностическими и анамнестическими данными.

4. Определить эффективность медикаментозного и хирургического лечения эпилепсии, обусловленной фокальной кортикальной дисплазией в Республике Беларусь.

5. Установить этиологию генетической эпилепсии у детей, определить наиболее частые каузативные гены, выявить различия между хромосомными и генетическими болезнями.

6. Выявить комплекс факторов, позволяющих прогнозировать когнитивные нарушения у пациентов с генетической эпилепсией.

7. Установить частоту встречаемости расстройства аутистического спектра при генетической эпилепсии, выявить неблагоприятные прогностические факторы его развития.

8. Сравнить эффективность стимуляции блуждающего нерва и кетогенной диеты в лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей.

**Объект исследования:** дети с фармакорезистентной эпилепсией, а также дети с эпилепсией, обусловленной мальформациями коркового развития, моногенными и хромосомными болезнями от рождения до 18 лет.

**Предмет исследования:** сведения анамнеза, особенности течения эпилепсии, клинические проявления, данные методов диагностики, результаты медикаментозного, хирургического и альтернативных методов лечения.

### **Научная новизна**

Установлены этиологические факторы фармакорезистентной эпилепсии у детей всех возрастных групп с учетом новой классификации эпилепсии МПЭЛ (2017 г). Показано, что основными причинами являются структурно-генетические (24,4%), генетические (22,9%) и приобретенные структурные поражения мозга (20,2%). Определен комплекс клинических признаков, включающий наличие фокальной эпилепсии, ранний возраст дебюта эпилептических приступов, отягощенный перинатальный анамнез и отсутствие эпилептического статуса, позволяющий прогнозировать наличие структурной патологии мозга с вероятностью 79%.

Получены новые данные о частоте встречаемости нарушений нейropsychического развития у пациентов с мальформациями коркового развития и определен комплекс признаков, включающий ранний возраст начала эпилептических приступов, наличие инфантильных спазмов, атипичных абсансов, фармакорезистентное течение эпилепсии и любой вид мальформации, за исключением фокальной кортикальной дисплазии, позволяющий прогнозировать развитие когнитивных нарушений с вероятностью 88,1%.

Установлена связь расстройства аутистического спектра при мальформациях коркового развития с такими признаками, как микроцефалия, присутствие различных мальформаций у одного пациента, ранний возраст дебюта эпилепсии, частые приступы, наличие гемимегалэнцефалии, синдрома инфантильных спазмов, фармакорезистентное течение эпилепсии, диффузная эпилептиформная активность по данным ЭЭГ, сопутствующие когнитивные и двигательные нарушения.

Впервые проанализирована эффективность хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с фокальной кортикальной дисплазией в Республике Беларусь. Установлено, что у 59% пациентов достигнут полный контроль над приступами после операции, что соответствует результатам хирургического лечения в других странах. Продемонстрировано, что вероятность достижения ремиссии снижается в 1,79 раз при использовании каждого последующего противосудорожного

лекарственного средства, а раннее хирургическое лечение сопряжено с лучшим послеоперационным исходом.

Впервые установлены 10 наиболее распространенных генов, мутации в которых являются причиной 50% случаев моногенной эпилепсии в Республике Беларусь. Показано, что эпилепсия при моногенных болезнях, в отличие от хромосомных, характеризуется более высокой частотой встречаемости фокальных, фебрильно-провоцируемых приступов, эпилептического статуса и более редким развитием инфантильных спазмов.

Установлена высокая частота (87,8%) когнитивных нарушений у пациентов с генетической эпилепсией. Впервые определен комплекс факторов, включающий микроцефалию, вентрикуломегалию, расстройство аутистического спектра и женский пол, позволяющий с вероятностью 92,1% прогнозировать развитие выраженных/глубоких нарушений интеллекта.

Получены новые данные, свидетельствующие о том, что расстройство аутистического спектра не имеет зависимости от особенностей течения генетической эпилепсии и присутствует в 57,9% случаев. Наличие комплекса таких признаков, как X-сцепленный тип наследования, вентрикуломегалия, замедление основной активности на ЭЭГ и сопутствующие когнитивные нарушения позволяют прогнозировать развитие расстройства аутистического спектра при генетической эпилепсии с вероятностью 87%.

Дополнены фенотипические особенности эпилепсии, обусловленной мутацией с.2137G>A в гене *CACNA1A*. Установлено, что эпилепсия при данной мутации протекает в виде эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития с дебютом приступов в первые два года жизни, имеет фармакорезистентное течение, характеризуется полиморфными приступами и частым развитием эпилептического статуса. Все пациенты имеют когнитивные нарушения преимущественно тяжелой степени и атаксию в числе облигатных двигательных нарушений, в некоторых случаях наблюдается не эпилептический миоклонус и эпизодическая атаксия.

Показана терапевтическая сопоставимость двух альтернативных методов лечения фармакорезистентной эпилепсии – кетогенной диеты и стимуляции блуждающего нерва, позволяющих снизить частоту эпилептических приступов на 50% и более в 50,0% и 46,9% случаев соответственно. Кетогенная диета уступает стимуляции блуждающего нерва из-за нежелательных явлений, чаще приводя к досрочному прекращению терапии.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основными причинами фармакорезистентной эпилепсии у детей являются структурно-генетические (24,4%), генетические (22,9%) и

приобретенные структурные поражения мозга (20,2%). Наличие комплекса клинических признаков, таких как ранний возраст дебюта эпилепсии, отягощенный перинатальный анамнез, наличие фокальной эпилепсии и отсутствие эпилептического статуса в анамнезе позволяет с вероятностью 79% прогнозировать наличие структурной патологии мозга.

2. Мальформации коркового развития обуславливают 15,3% случаев фармакорезистентной эпилепсии у детей, клинически проявляются эпилепсией (89,6%), умственной отсталостью (53,9%), двигательными нарушениями (33,9%) и расстройством аутистического спектра (20,7%). Совокупность таких признаков, как ранний возраст начала эпилепсии, наличие инфантильных спазмов, атипичных абсансов, фармакорезистентное течение эпилепсии и любой вид мальформации, за исключением фокальной кортикальной дисплазии, указывает на развитие когнитивных нарушений при мальформациях коркового развития с вероятностью 88,1%.

3. Развитие расстройства аутистического спектра при мальформациях коркового развития связано с типом мальформации ( $p_{\chi^2\text{-квадрат}} < 0,001$ ), одновременным присутствием различных мальформаций у одного пациента ( $p_{\chi^2\text{-квадрат}} = 0,015$ ), наличием микроцефалии ( $p_{\chi^2\text{-квадрат}} = 0,006$ ), ранним возрастом дебюта эпилепсии ( $p < 0,001$ ), частыми приступами ( $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$ ), наличием синдрома инфантильных спазмов ( $p_{\chi^2\text{-квадрат}} < 0,001$ ), фармакорезистентным течением эпилепсии ( $p_{\chi^2\text{-квадрат}} < 0,001$ ), диффузной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ ( $p_{\chi^2\text{-квадрат}} = 0,002$ ), сопутствующими когнитивными ( $p_{\chi^2\text{-квадрат}} < 0,001$ ) и двигательными нарушениями ( $p_{\chi^2\text{-квадрат}} < 0,001$ ).

4. Эпилепсия является основным клиническим проявлением фокальной кортикальной дисплазии, имеет фармакорезистентное течение в 64,3% случаев, дебютирует преимущественно в дошкольном возрасте, оказывает негативное влияние на когнитивные функции ребенка и имеет связь с симптомами расстройства аутистического спектра. Вероятность достижения ремиссии снижается в 1,79 раз при использовании каждого последующего противосудорожного лекарственного средства. Хирургическое лечение позволяет достичь ремиссии у 59% пациентов. Раннее хирургическое лечение сопряжено с лучшим послеоперационным исходом.

5. Эпилепсия, обусловленная моногенными болезнями, встречается в 3.4 раза чаще, чем эпилепсия при хромосомных перестройках. Мутации в 10 генах – SCN1A, MECP2, SCN2A, KCNT1, CACNA1A, CHD2, PCDH19, CDKL5, SYNGAP1 и ADGRV1 – обуславливают 50% всех моногенных эпилепсий. Эпилепсия при моногенных болезнях, в отличие от хромосомных, характеризуется более высокой частотой встречаемости фокальных,



фебрильно-провоцируемых приступов, эпилептического статуса и более редким развитием инфантильных спазмов. Пациенты с хромосомной патологией чаще имеют венрикуломегалию, расширение переднего субарахноидального пространства, лицевой дисморфизм, костно-суставную патологию, заболевания сердечно-сосудистой системы, интеллектуальные нарушения до дебюта эпилепсии и более тяжелую степень их выраженности.

6. Когнитивные нарушения отмечаются у 87,8% пациентов с генетической эпилепсией. Наличие комплекса таких признаков, как микроцефалия, венрикуломегалия, расстройство аутистического спектра и женский пол с вероятностью 92,1% указывает на развитие выраженных/глубоких когнитивных нарушений при генетической эпилепсии.

7. Симптомы расстройства аутистического спектра не зависят от особенностей течения эпилепсии и присутствуют в 57,9% случаев генетической эпилепсии. Установленный комплекс факторов: х-сцепленный тип наследования, венрикуломегалия, замедление основной активности на ЭЭГ и сопутствующие когнитивные нарушения позволяет прогнозировать развитие расстройства аутистического спектра с вероятностью 87%.

8. Снижение частоты эпилептических приступов на 50% и более достигается у 46,9% пациентов со стимуляцией блуждающего нерва и у 50,0% с кетогенной диетой, что демонстрирует их терапевтическую сопоставимость. Кетогенная диета уступает стимуляции блуждающего нерва из-за нежелательных явлений, чаще приводя к досрочному прекращению терапии.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Автором лично выполнен анализ имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, сформулированы ведущие проблемы, определены методология и методики исследования. Совместно с научным консультантом определены цель и задачи диссертационного исследования, обсуждены выводы и положения, выносимые на защиту. Автором лично разработан дизайн исследования, критерии включения и исключения, составлены регистрационные карты пациентов, выполнен отбор пациентов, сбор первичных материалов, сформирована база данных. Статистическая обработка и аналитическая трактовка полученных результатов, формулировка выводов и рекомендаций по практическому использованию проведены лично (вклад 95 %).

Личный вклад соискателя в научные результаты, вошедшие в диссертацию, составляет 90%. Участие соисполнителей отражено в совместных публикациях, научных докладах, инструкциях по применению. В выполнении разделов диссертационной работы, связанных с анализом результатов МРТ, автору оказывали помощь сотрудники отделения

рентгенологии ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» Антоненко А.И., Науменко Д.В. (вклад соискателя 75%). При анализе данных ЭЭГ автор прибегал к помощи сотрудников отделения функциональной диагностики ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» Свинковской Т.В., Сиз М.А. (вклад соискателя 80%). Патогенность мутаций при генетической эпилепсии автор обсуждал совместно с сотрудниками лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси» Даниленко Н.Г., Ивановой А.С., Сивицкой Л.Н. (вклад соискателя 80%). В отборе пациентов для хирургического лечения принимали участие сотрудники отделения неврологии № 4 (для детей) и отделения нейрохирургии № 3 (для детей) ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» Талабаев М.В., Белая С.А., Козырева И.В., Иванов С.А. (вклад соискателя 80%). Все хирургические вмешательства были выполнены при непосредственном участии и под руководством заведующего нейрохирургического отделения № 3 (для детей) ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» Талабаева М.В. Отбор пациентов для применения кетогенной диеты и динамическое наблюдение за ними осуществлялось совместно со старшим научным сотрудником неврологического отдела Зайцевым И.И. (вклад соискателя 70%). Коррекцию параметров и динамическое наблюдение за пациентами с имплантированным стимулятором блуждающего нерва автор осуществлял лично (вклад соискателя 100%). Все пациенты, вошедшие в исследование, неоднократно наблюдались автором в динамике, производилась коррекция лечения (вклад соискателя 100%). По теме диссертационного исследования разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь 4 инструкции по применению (личный вклад 80%).

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь и поддержку Министерству здравоохранения Республики Беларусь, научному консультанту, ученому секретарю, научным сотрудникам и врачам ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», сотрудникам ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», соавторам публикаций.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные положения и результаты исследований докладывались и обсуждались на следующих республиканских и международных конференциях и конгрессах: Республиканской конференции с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии» (Минск, 2014), Республиканской научно-практической конференции «Новые аспекты диагностики и лечения пароксизмальных состояний в неврологии» (Минск,

2015), областной научно-практической конференции «Эпилепсия и пароксизмальные состояния» (Витебск, 2016), Республиканской научно-практической конференции «Болезнь Паркинсона и паркинсонизм плюс: дифференциальная диагностика и современные аспекты лечения» (Минск, 2016), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Брест, 2016), семинаре «Актуальные проблемы детской неврологии и нейрохирургии» (Гродно, 2016), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Пароксизмальные состояния в неврологии» (Минск, 2016), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения цереброваскулярных болезней» (Минск, 2016), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Минск, 2016), 32nd International Epilepsy Congress (Barcelona Spain, 2017), 12th European Paediatric Neurology Society Congress (Lyon France, 2017), областной научно-практической конференции «Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии, «Итоги работы неврологической и нейрохирургической службы в 2016 году и задачи на 2017 год» (Гродно, 2017), городском научно-практическом семинаре «Актуальные вопросы детской неврологии и реабилитации» (Минск, 2017), Республиканской научно-практической конференции «Болезни подкорковых ганглиев. Современное состояние проблемы» (Минск, 2017), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и лечение цереброваскулярных заболеваний. Современное состояние проблемы» (Минск, 2018), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Минск, 2018), Республиканской научно-практической конференции «Современные подходы к лечению и диагностике эпилепсии» (Минск, 2018), XVII Республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых специалистов «Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии» (Гомель, 2018), XI Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2019), научно-практической конференции «Болезнь Паркинсона и другие экстрапирамидные заболевания» (Минск, 2019), IX Балтийском Конгрессе по детской неврологии с международным участием (Санкт-Петербург, 2019), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Эпилепсия в различных возрастных аспектах» (Минск, 2019), VIII Конгрессе неврологов Урала с

международным участием «Шеферовские чтения 2021» (Екатеринбург, 2021), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Минск, 2021), XI Конгрессе «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (Москва, 2021), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Пароксизмальные состояния у взрослых и детей» (Минск, 2021), V Всероссийском съезде по детской нейрохирургии (Москва, 2021), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств» (Минск, 2022), XII Междисциплинарном Конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (2022, онлайн), первой российско-белорусской научно-практической конференции «Пациент-ориентированное здравоохранение и специалист-ориентированная медицина XXI века» (Самара, 2022), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии» (Минск, 2022), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Пароксизмальные состояния у взрослых и детей» (Минск, 2022), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Двигательные расстройства. Современные состояния проблемы» (Минск, 2023), VI Национальном Междисциплинарном Конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации» (Москва, 2023).

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликованы 141 научная работа, в числе которых 66 статей (52,64 авторских листа), соответствующие п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь, из них в журналах дальнего зарубежья – 2, в журналах СНГ – 7. Также опубликовано 65 материалов конференций, съездов, конгрессов, тезисов докладов (общим объемом 5,41 авторских листа), из них в дальнем зарубежье – 12, в странах СНГ – 19. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 4 инструкции по применению и 2 клинических протокола.

### **Структура и объем диссертации**

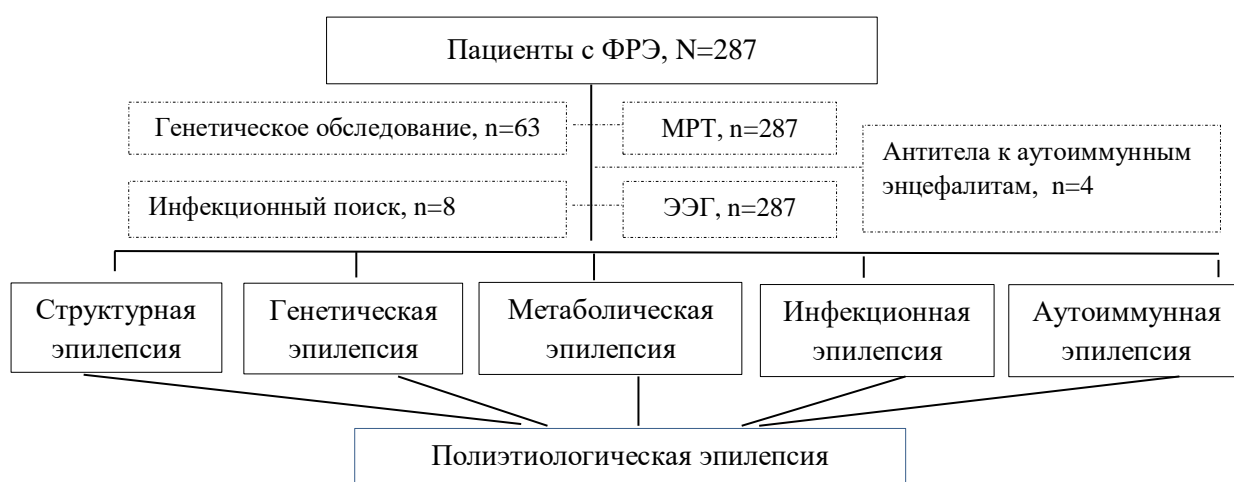
Диссертация изложена на 347 страницах, содержит 41 таблицу (40 страниц), 122 рисунка (60 страниц) и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 224 использованных

источников (18 страниц), 141 собственных публикаций (19 страниц) и 3 приложений (55 страниц).

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на базе ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» в период с 2014 года по декабрь 2022 года и включало 4 этапа:

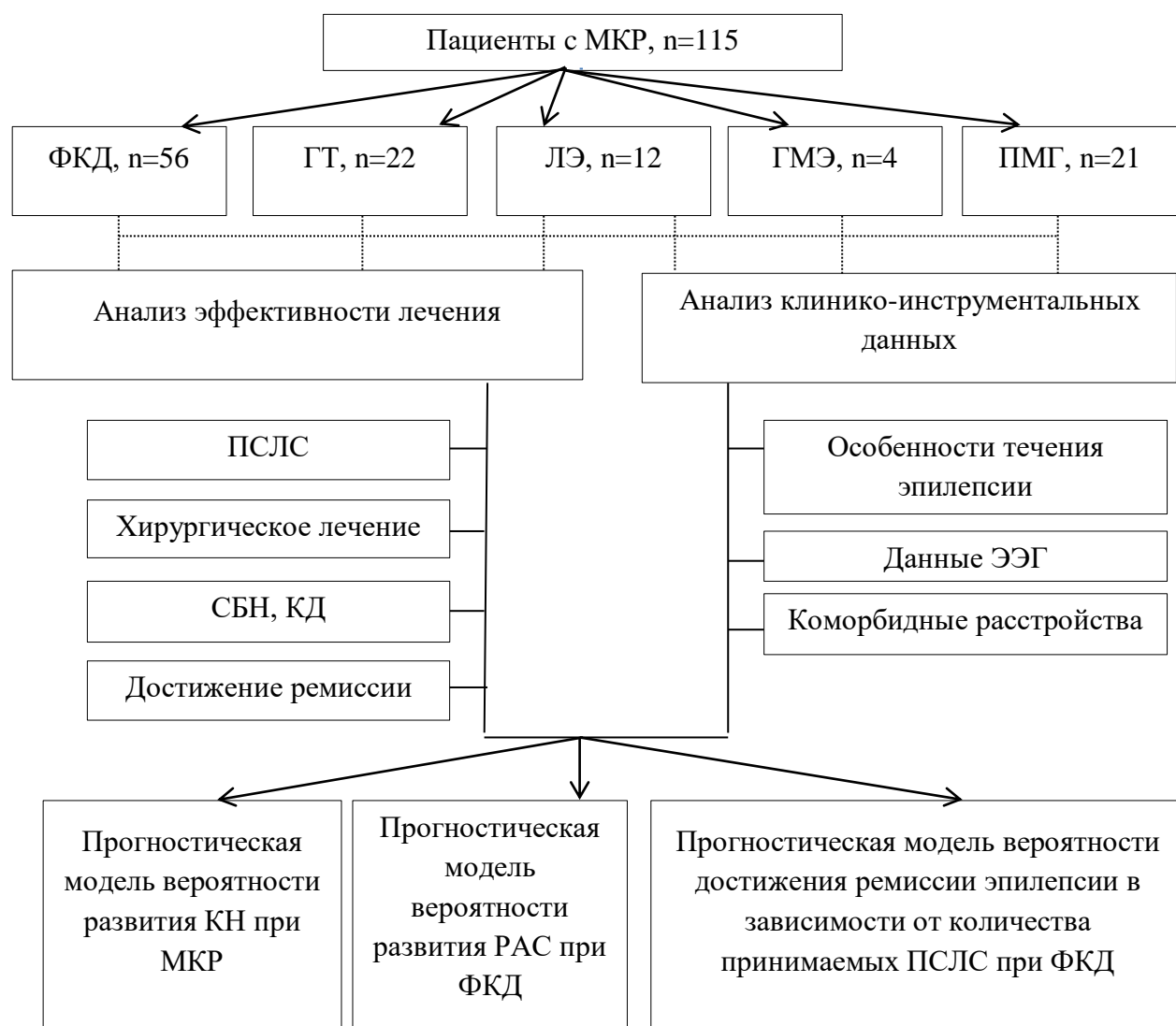
**1. Формирование группы пациентов для изучения этиологии ФРЭ.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное поперечное исследование (рисунок 1). Объектом исследования явились дети в возрасте от 3 до 18 лет, находившиеся на лечении в неврологическом отделении № 4 (для детей). Предмет исследования – этиология фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ). Критерии включения: а) возраст дебюта эпилепсии до 18 лет; б) наличие ФРЭ; в) объем обследований, включающий, как минимум, МРТ головного мозга (1.5 Тл или 3 Тл) и ЭЭГ. Этиологию эпилепсии определяли в соответствии с классификацией МПЭЛ (2017г.). После установления этиологии эпилепсии анализировали тип эпилепсии, возраст дебюта, виды эпилептических приступов, их частоту, перинатальную отягощенность, данные ЭЭГ, наличие сопутствующих соматических болезней, двигательных, когнитивных и коммуникативных расстройств в зависимости от этиологического фактора.



**Рисунок 1 — Формирование группы пациентов для изучения этиологии ФРЭ**

**2. Формирование группы пациентов с мальформациями коркового развития (МКР).** Проведено наблюдательное когортное проспективное исследование (рисунок 2). Объектом исследования явились дети в возрасте до 18 лет, предметом исследования – особенности течения эпилепсии и коморбидные расстройства в зависимости от типа МКР. Было включено 115 пациентов, 61 – мужского и 54 – женского пола. В зависимости

от варианта МКР были сформированы группы: 56 (48.7%) пациентов имели фокальную кортикальную дисплазию (ФКД), 22 (19.1%) – гетеротопию серого вещества (ГТ), 12 (10.4%) – лиссэнцефалию (ЛЭ), 4 (3.5%) – гемимегалэнцефалию (ГМЭ) и 21 (18.2%) – полимикрогирию (ПМГ). На основании анализа клинико-anamнестических данных и инструментальных методов исследования были разработаны прогностические модели вероятности развития когнитивных нарушений (КН) при МКР, вероятности развития расстройства аутистического спектра (РАС) при ФКД и прогностическая модель вероятности достижения ремиссии эпилепсии в зависимости от количества принимаемых противосудорожных лекарственных средств (ПСЛС) при ФКД. Выполнена оценка эффективности хирургического лечения, стимуляции блуждающего нерва (СБН) и кетогенной диеты (КД) при различных МКР.



**Рисунок 2 — Алгоритм изучения особенностей течения эпилепсии и коморбидных расстройств при МКР**

**3. Формирования группы пациентов с моногенными и хромосомными болезнями.** Проведено наблюдательное когортное проспективное исследование (рисунок 3). Объектом исследования явились дети в возрасте до 18 лет. Включено 123 пациента: моногенную патологию имели 95 (77.2%) человек, хромосомную – 28 (22.8%). На основании анализа клинико-anamнестических данных и инструментальных методов исследования были разработаны прогностические модели вероятности развития КН и симптомов РАС при генетической эпилепсии.

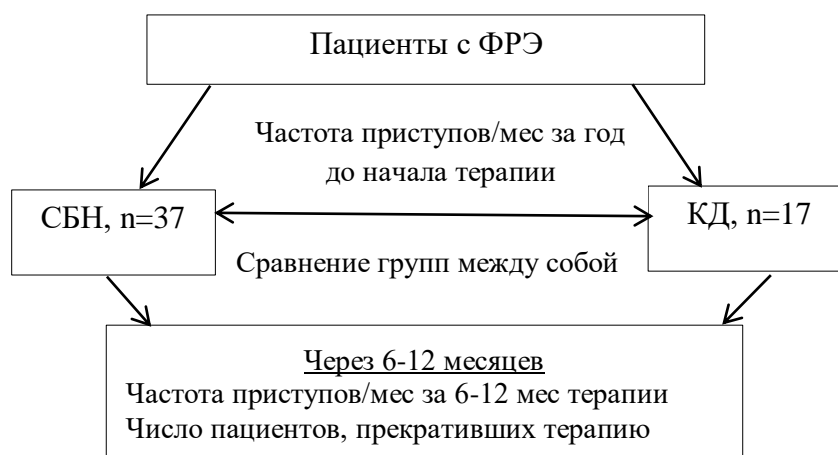


**Рисунок 3 — Алгоритм изучения особенностей течения эпилепсии и коморбидных расстройств при генетической эпилепсии**

**4. Формирование группы пациентов, получающих альтернативные методы лечения.** Проведено интервенционное сравнительное когортное проспективное исследование. Объект исследования – дети с ФРЭ в возрасте до 18 лет, получающие в качестве альтернативного лечения СБН или КД. Предмет исследования – частота эпилептических приступов в результате применения СБН и КД (рисунок 4).

В ходе выполнения исследования применяли: анамнестический, катamnестический, антропометрический методы, методы инструментальной диагностики, анкетирование и статистическую обработку материала. Определение типа эпилептических приступов осуществляли в соответствии с классификацией МПЭЛ (2017г). Оценка двигательных функций выполнялась

с использованием функциональной классификации «Система оценки больших моторных функций». Степень выраженности КН определяли согласно МКБ-10. На первом этапе диагностики симптомов РАС применяли опросник CASD для детей в возрасте от 1 года до 16 лет. В каждом случае наличие КН, степень их выраженности, симптомы РАС подтверждались врачом-психиатром. Для оценки исходов хирургического лечения ФРЭ применялась шкала J. Engel (1993). МРТ головного мозга выполняли на аппарате Discovery MR750w 3.0T фирмы General Electronic (USA). Запись ЭЭГ осуществляли на аппарате Nicolet Nic Vue с применением системы наложения электродов «10-20». Поиск каузативных мутаций осуществляли такими методами, как секвенирование нового поколения, хромосомный микроматричный анализ, мультиплексная лигазозависимая амплификация. Определение патогенности вариантов, полученных при генетическом исследовании, оценивали с помощью баз данных ClinVar, OMIM и данных литературы.



**Рисунок 4 — Оценка эффективности терапии ФРЭ с применением СБН и КД**

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с использованием пакета прикладных программ «SPSS Statistics», версия 26. Полученные в исследовании данные не имели нормального распределения, вследствие чего были применены непараметрические методы статистического анализа. Количественные результаты исследования были представлены в виде медианы, нижнего (25 процентиль) и верхнего (75 процентиль) квартилей. При сравнении количественных показателей двух групп применяли критерий Манна-Уитни (U-критерий) для независимых групп, при сравнении количественных данных между несколькими группами – критерий Краскела-Уоллиса (H-критерий). Сравнительный анализ номинальных переменных осуществляли с использованием точного критерия Фишера и метода Хи-квадрат с оценкой связи по V Крамера и определением



отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Пороговое значение уровня значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез было принято за 0,05. Зависимость бинарного показателя (вероятности исхода) от количественных и (или) категориальных показателей вычисляли с применением метода бинарной логистической регрессии. Оценка связи вероятности исхода с каждым из факторов была представлена в виде грубого отношения шансов (crude odds ratio – COR) и скорректированного отношения шансов (adjusted odds ratio – AOR). Для каждой модели был рассчитан коэффициент детерминации Найджелкерка (доля дисперсии вероятности исхода, определяемая факторами, учтенными в модели), чувствительность и специфичность. Диагностическую эффективность прогностической модели представляли в виде ROC-кривой с указанием площади под кривой (AUC) и оптимального значения порога классификации (точка «cut-off»).

### **Результаты собственных исследований**

**Этиология ФРЭ у детей.** Ретроспективно проанализированы истории болезни 287 пациентов с ФРЭ (139 (48.4%) девочек и 148 (51.6%) мальчиков), средний возраст – 11.6 [7.8-15.7] лет. Согласно новой классификации эпилепсии МПЭЛ (2017 г.) установлены следующие причины развития ФРЭ: 1) приобретенная структурная патология мозга (только структурная эпилепсия) – 58 (20.2%) наблюдений; 2) врожденные аномалии развития мозга (генетическая + структурная) – 70 (24.4%) случаев; 3) структурная патология вследствие перенесенного инфекционного заболевания с поражением ЦНС (структурная + инфекционная) – 15 (5.2%); 4) врожденный порок развития мозга, сочетающийся с постинфекционными изменениями (структурная + генетическая + инфекционная) – 1 (0.3%) наблюдение; 5) кистозно-атрофические изменения мозга вследствие наследственного заболевания нарушения обмена (структурная + генетическая + метаболическая) – 1 (0.3%) наблюдение; 6) только генетическая (без структурного дефекта) – 66 (22.9%); 7) генетическая и метаболическая – 5 (1.7%) случаев; 8) аутоиммунная – 1 (0.3%); 8) неизвестная этиология – 70 (24.4%) наблюдений.

Структурная патология мозга выявлена у 145 (50.5%) человек и была представлена приобретенным дефектом у 73 (50.3%) пациентов и врожденными аномалиями развития – у 72 (49.7%). Приобретенный структурный дефект составил 25.4% от всех случаев ФРЭ и включал кистозно-атрофические изменения – 46 (63.0%), перивентрикулярный глиоз/лейкомаляцию – 7(9.6%), гипокампальный склероз – 5 (6.8%), опухоли – 5 (6.8%), гемиатрофию полушария вследствие энцефалита Расмуссена – 3 (4.1%), постгеморрагическую гидроцефалию с вентрикулоперитонеальным шунтом – 3 (4.1%), лейкоэнцефалопатию вследствие химиотерапии по

поводу лейкоза – 2 (2.8%), венрикуломегалию в сочетании с агенезией мозолистого тела вследствие врожденного токсоплазмоза – 1 (1.4%) и гранулематозный ангиит, как проявление криптококковой инфекции – 1 (1.4%). Врожденный или генетически-обусловленный структурный дефект составил 25.1% от всех случаев ФРЭ и был представлен МКР в 44 (61.1%) наблюдениях и другими врожденными/генетическими аномалиями – в 28 (38.9%). Генетическая ФРЭ без структурного дефекта была установлена у 71 (24.7%) человека: 45 (63.4%) – моногенные болезни (из них 5 (11.1%) обуславливали метаболические болезни), 9 (12.6%) – хромосомные перестройки, 17 (23.9%) – идиопатический эпилептический синдром. Аутоиммунная ФРЭ (энцефалопатия Хашимото) была установлена в 1 (0.3%) наблюдении. У 70 (24.4%) человек изучаемой выборки этиология ФРЭ осталась неизвестной.

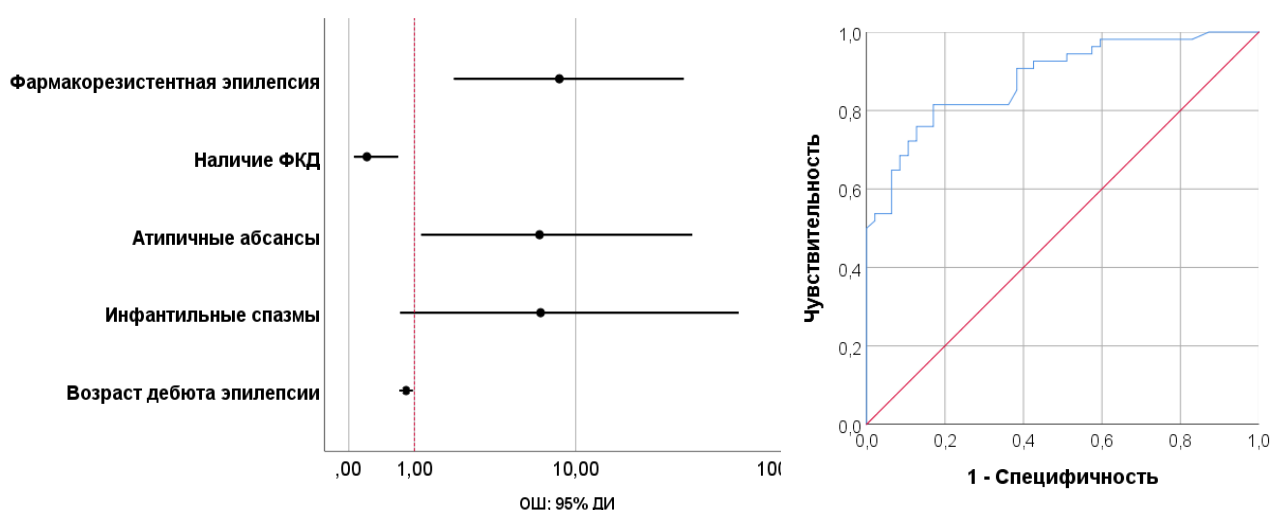
Средний возраст дебюта ФРЭ был 2.0 [IQR: 0.7;4.5] года. Сравнивая пациентов со структурной патологией мозга и без, установлено, что при структурной патологии дебют приступов был более ранним ( $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.008$ ), чем в группе без структурного поражения мозга – 1.5 [IQR: 0.6; 4.0] и 3.0 [IQR: 0.8; 5.0] года соответственно. Пациенты со структурной патологией чаще имели фокальную эпилепсию ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ , ОШ =5.2 [95% ДИ: 3.07-8.81],  $V_{\text{Крамера}}=0.379$ ), отягощенный перинатальный анамнез ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ , ОШ=4.2 [95% ДИ: 1.99-8.86],  $V_{\text{Крамера}}=0.235$ ), реже страдали генерализованной ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ , ОШ=0.29 [95% ДИ: 0.16-0.50]  $V_{\text{Крамера}}=0.269$ ) и комбинированной эпилепсией ( $p_{\text{Фишера}}=0.002$ , 0.08 [95% ДИ: 0.01-0.62],  $V_{\text{Крамера}}=0.184$ ) и реже имели в анамнезе эпилептический статус ( $p_{\text{Фишера}}=0.008$ , ОШ=2.5 [95% ДИ: 0.20-0.80],  $V_{\text{Крамера}}=0.157$ ). Не установлено различий по уровню когнитивных ( $p=0.48$ ) и двигательных ( $p=0.57$ ) нарушений между изучаемыми группами, числом принимаемых ПСЛС ( $p=0.14$ ) и частотой коморбидных соматических расстройств ( $p=0.07$ ). Установлено, что наличие таких независимых признаков, как ранний возраст дебюта эпилепсии, отягощенный перинатальный анамнез, наличие фокальной эпилепсии и отсутствие эпилептического статуса в анамнезе позволяет с вероятностью 79% прогнозировать наличие структурной патологии мозга при ФРЭ (AUC=0,79±0,027 [95% ДИ: 0,73-0,84]). Чувствительность и специфичность разработанной прогностической модели при пороговом значении cut-off 59.13% составили 70.8 % и 70.1 %, соответственно.

**Эпилепсия и нарушение нейropsychического развития при МКР.** На долю МКР приходится 15.3% всех случаев ФРЭ у детей. Проанализированы данные о 115 пациентах с МКР: 61 – мужского и 54 – женского пола, средний возраст – 11.0 [IQR: 7.0; 16.0] лет. ФКД имели 56 (48.7%) человек, ПМГ – 21

(18.2%), ГТ – 22 (19.1%), ЛЭ – 12 (10.4%) и ГМЭ – 4 (3.5%). Средний возраст дебюта эпилепсии был 2 [IQR: 0.6; 5.0] года. Наиболее поздний дебют эпилепсии отмечен при ГТ (4.0 [IQR: 1.5; 9.0] года), наименьший – при ГМЭ (2 [IQR: 1; 7] месяца). У 19 (16.5%) пациентов эпилепсия дебютировала с инфантильных спазмов, у 7 (36.8%) из которых в последующем развилась эпилептическая энцефалопатия Леннокса-Гасто. Пациенты с ФКД чаще имели фокальные приступы в сравнении с ГТ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.023$ ) и ЛЭ ( $p<0.001$ ), реже имели миоклонические приступы в сравнении с ГМЭ ( $p<0.001$ ) и ЛЭ ( $p=0.001$ ) и реже имели эпилептический статус в анамнезе в сравнении с ГМЭ ( $p=0.015$ ) и ЛЭ ( $p=0.033$ ). В наихудший период болезни 70 (60.8%) пациентов страдали от ежедневных эпилептических приступов, 14 (12.2%) – еженедельных, 10 (8.7%) – ежемесячных, 7 (6.1%) – ежегодных и у 2 (1.7%) человек приступы были единичными. Пациенты с ЛЭ реже имели региональную эпилептиформную активность (ЭПА) в сравнении с ПМГ ( $p=0.037$ ) и ФКД ( $p=0.013$ ), пациенты с ФКД реже имели диффузную ЭПА в сравнении с ПМГ ( $p<0.001$ ) и ЛЭ ( $p=0.007$ ). ФРЭ имели 72 (63.7%) человека: 36 (64.3%) с ФКД, 10 (45.5%) с ГТ, 12 (60.0%) с ПМГ, 4 (100.0%) с ГМЭ и 10 (90.9%) с ЛЭ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.061$ ).

Умственная отсталость была диагностирована у 62 (53.9%) пациентов с МКР: 24 (20.9%) – легкая, 17 (14.8%) – умеренная, 10 (8.7%) – выраженная и 11 (9.6%) – глубокая. Микроцефалию имели 21 (18.3%) человек. В 23 (20.0%) случаях КН присутствовали уже до дебюта эпилепсии. Пациенты с ФКД реже имели выраженное/глубокое нарушение интеллекта в сравнении с ГМЭ ( $p=0.002$ ) и ЛЭ ( $p<0.001$ ). Установлена связь КН с особенностями течения эпилепсии. Пациенты с КН имели более ранний возраст дебюта приступов (1.0 [IQR: 0.4; 3.0] год) по сравнению с группой без КН (3.0 [IQR: 1.5; 7.0] года) ( $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.001$ ) и более короткий максимальный межприступный период – 6.0 [IQR: 1.0; 16.0] месяцев и 10.0 [IQR: 4.0; 30.0] месяцев соответственно ( $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.042$ ). КН были более выраженными при наличии сопутствующих церебральных аномалий ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.014$ , ОШ=2.7 [95% ДИ: 1.24; 5.88],  $V_{\text{Крамера}}=0.236$ ); микроцефалии ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ , ОШ=11.9, [95% ДИ: 2.62; 54.38],  $V_{\text{Крамера}}=0.365$ ); инфантильных спазмов ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ , ОШ=21.3, [95% ДИ: 2.73; 165.8],  $V_{\text{Крамера}}=0.364$ ) и эпилептического статуса в анамнезе ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.022$ , ОШ=3.91, [95% ДИ: 1.21; 12.6],  $V_{\text{Крамера}}=0.223$ ); фармакорезистентном течении эпилепсии ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ , ОШ=5.81 [95% ДИ: 2.48; 13.6],  $V_{\text{Крамера}}=0.397$ ); наличии сопутствующих двигательных нарушений ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ , ОШ=15.9 [95% ДИ: 5.09; 49.5],  $V_{\text{Крамера}}=0.515$ ); диффузной ЭПА на интериктальной ЭЭГ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.001$ , ОШ=4.14 [95% ДИ: 1.78; 9.64],  $V_{\text{Крамера}}=0.325$ ); продолженной ЭПА в фазу медленного сна ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.047$ , ОШ=3.94 [95% ДИ: 1.11; 13.9],

$V_{\text{Крамера}}=0.285$ ) и сопутствующем РАС ( $p_{\text{Хи-квадрат}} < 0.001$ , ОШ=1.68 [95% ДИ: 1.35; 2.08],  $V_{\text{Крамера}}=0.496$ ). Достоверно реже КН наблюдались у пациентов, имеющих только фокальные приступы ( $p=0.003$ , ОШ=0.66 [95% ДИ: 0.09; 0.63],  $V_{\text{Крамера}}=0.284$ ) и только региональную ЭПА на интериктальной ЭЭГ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.035$ , ОШ=2.38 [95% ДИ: 0.19; 0.91],  $V_{\text{Крамера}}=0.212$ ). Разработана многофакторная прогностическая модель, включающая комплекс таких независимых признаков, как наличие инфантильных спазмов ( $p=0.095$ , AOR=6.59, [95% ДИ: 1.72-60.6]), атипичных абсансов ( $p=0.034$ , AOR=6.50, [95% ДИ: 1.15-36.7]), фармакорезистентное течение эпилепсии ( $p=0.003$ , AOR=8.25, [95% ДИ: 2.04-33.4]), возраст дебюта эпилепсии ( $p=0.019$ , AOR=0.83, [95% ДИ: 0.71-0.96]) и наличие любого варианта МКР, кроме ФКД ( $p=0.01$ , ОШ=0.21, [95% ДИ: 0.06-0.68]), позволяющая с вероятностью 88.0% прогнозировать развитие выраженных/глубоких КН у пациентов с МКР (AUC=0,88±0,03 [95% ДИ: 0,82-0.95]. Чувствительность и специфичность прогностической модели при значении cut-off – 47.52 % составили 81.5 % и 83.0 %, соответственно (рисунок 5).



**Рисунок 5 — Многофакторный анализ зависимости выраженных/глубоких КН от клинично-инструментальных данных при МКР у детей**

Симптомы РАС присутствовали у 23 (20.7%) из 111 пациентов с МКР: у 10 (17.9%) с ФКД, у 4 (20.0%) с ПМГ, у 3 (75.0%) с ГМЭ и у 6 (54.5%) с ЛЭ. При ГТ не зарегистрировано ни одного случая РАС. Наличие РАС имело связь с особенностями течения эпилепсии. Пациенты с РАС имели более ранний возраст дебюта приступов (0.5 [IQR: 0.3; 0.9] лет), чем без РАС (3.0 [IQR: 1.0; 5.8] года) ( $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0.001$ ) и более короткий максимальный межприступный интервал (6.0 [IQR: 1.0; 12.0] и 7.0 [IQR: 1.0; 24] месяцев соответственно,  $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0.001$ ), чаще встречались при одновременном

наличии нескольких МКР ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.015$ , ОШ=4.32 [95% ДИ: 1.37; 13.6],  $V_{\text{Крамера}}=0.252$ ); сопутствующей микроцефалии ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.006$ , ОШ=4.63, [95% ДИ: 1.59; 13.5],  $V_{\text{Крамера}}=0.289$ ); диффузной ЭПА на интериктальной ЭЭГ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.0024$ , ОШ=3.22 [95% ДИ: 1.22; 8.48],  $V_{\text{Крамера}}=0.237$ ), наличии инфантильных спазмов ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ , ОШ=9.05 [95% ДИ: 3.03; 27.0],  $V_{\text{Крамера}}=0.416$ ) и эпилептического статуса в анамнезе ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.012$ , ОШ=4.11 [95% ДИ: 1.39; 12.1],  $V_{\text{Крамера}}=0.256$ ); фармакорезистентном течении эпилепсии ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.394$ ); сопутствующих когнитивных ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.496$ ) и двигательных нарушениях ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ , ОШ=6.28 [95% ДИ: 2.33; 16.9],  $V_{\text{Крамера}}=0.369$ ).

**Эпилепсия и нарушение нейropsychического развития при ФКД.** Проанализировано 56 человек с ФКД (из них 27 (48.2%) мужского пола): в 46 (82.1%) случаях дисплазия была ограничена одной долей мозга, в 10 (17.9%) – несколькими долями. ФКД лобной доли диагностирована у 26 (46.4%) человек, височной – у 14 (25.0%), теменной – у 3 (5.4%), затылочной – у 3 (5.4%). Средний возраст дебюта эпилепсии – 2 [IQR: 0.5; 4.0] года, возраст выявления ФКД по данным МРТ – 7.0 [IQR: 5.0; 11.5] лет. КН выявлены в 22 (39.3%) случаях, двигательные расстройства – в 5 (8.9%), одновременное наличие двигательных и интеллектуальных нарушений – в 4 (7.1%). Пациенты с КН имели более ранний возраст дебюта эпилепсии ( $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.042$ ), чем пациенты без интеллектуальных расстройств: 0.8 [IQR: 0.3; 3.0] лет и 2.4 [IQR: 1.35; 5.0] лет соответственно. КН чаще встречались при наличии в анамнезе инфантильных спазмов ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.004$ , ОШ=15.4 [95% ДИ: 1.74; 136.6],  $V_{\text{Крамера}}=0.403$ ), ФРЭ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.006$ , ОШ=8.38 [95% ДИ: 1.67; 42.1],  $V_{\text{Крамера}}=0.391$ ) и сопутствующих двигательных нарушений ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.020$ , ОШ=1.22 [95% ДИ: 1.00; 1.49],  $V_{\text{Крамера}}=0.345$ ).

Симптомы РАС диагностированы у 10 (18.5%) из 54 человек. Дети с РАС имели более ранний возраст дебюта эпилепсии (0.55 [IQR: 0.3; 0.8] лет vs 2.5 [IQR: 1.1; 5.0] лет,  $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.046$ ). РАС чаще встречался при локализации ФКД в височной доле ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.023$ , ОШ=6.22 [95% ДИ: 1.38; 28.1],  $V_{\text{Крамера}}=0.348$ ), наличии диффузной ЭПА на интериктальной ЭЭГ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.050$ , ОШ=5.2 [95% ДИ: 1.08; 25.0],  $V_{\text{Крамера}}=0.298$ ), инфантильных спазмов в анамнезе ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.001$ , ОШ=21.0 [95% ДИ: 3.19; 138.2],  $V_{\text{Крамера}}=0.526$ ), ФРЭ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.021$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.345$ ), сопутствующих когнитивных ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.622$ ) и двигательных нарушениях ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.017$ , ОШ=18.4 [95% ДИ: 1.67; 203.1],  $V_{\text{Крамера}}=0.411$ ).

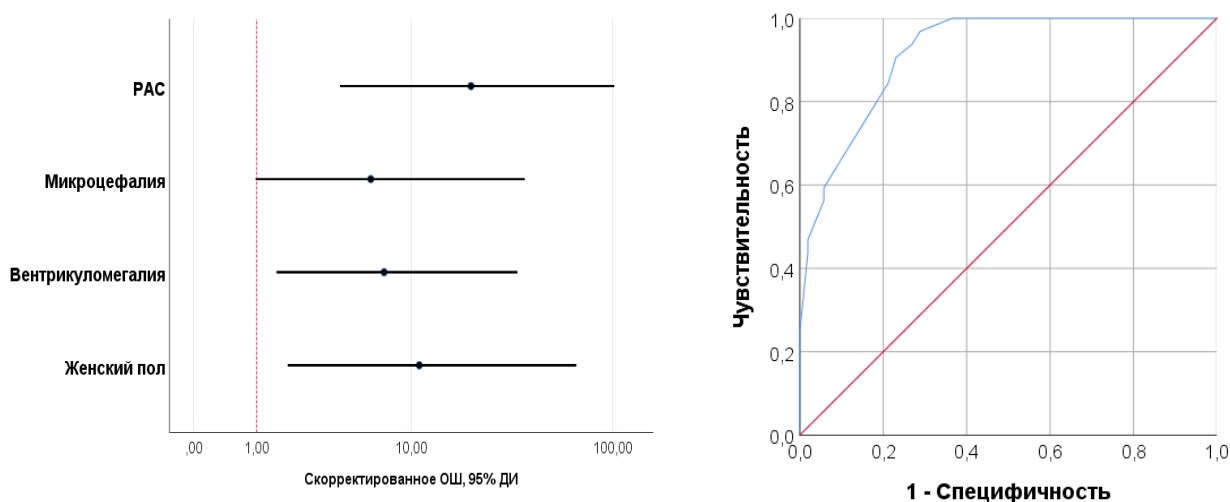
**Эффективность лечения эпилепсии при МКР.** Из 103 пациентов с эпилепсией ремиссия в виде отсутствия приступов свыше 1 года достигнута у 42 (40.8%) пациентов: у 30 (53.8%) с ФКД, 6 (33.3%) с ГТ, 3 (18.8%) с ПМГ, 3 (75.0%) с ГМЭ, ни у одного пациента с ЛЭ не было ремиссии ( $p_{\text{Хи-}}$

квадрат=0.001). Безмедикаментозную ремиссию имели 8 человек (7.7%): 7 (87.5%) из группы ФКД и 1 (12.5%) из группы ГТ. Установлено, что использование каждого последующего ПСЛС при ФКД снижало вероятность достижения ремиссии в 1.79 раз (AUC=0,86±0,05 [95% ДИ: 0,763-0,97]). Хирургическое лечение было выполнено у 36 (50%) из 72 пациентов с ФРЭ: у 22 (61.1%) из 36 с ФКД, у 1 (10.0%) из 10 с ГТ, у 4 (33.3%) из 12 с ПМГ, у 4 (100%) из 4 с ГМЭ и у 5 (50.0%) из 10 с ЛЭ. Через один год исход хирургического лечения был представлен следующим образом: Engel I имели 13 (59.1%) человек с ФКД, 3 (75.0%) с ГМЭ, 1 (33.3%) с ПМГ, Engel II – 1 (20%) с ЛЭ, Engel III – 6 (27.3%) пациентов с ФКД, 1 (33.3%) с ПМГ, 3 (60.0%) с ЛЭ, Engel IV – 3 (13.6%) с ФКД, 1 (33.3%) с ПМГ и 1 (25.0%) с ГМЭ. Пациенты с ФКД имели лучший послеоперационный исход при более короткой продолжительности эпилепсии к моменту хирургического лечения: (4.0 [IQR: 2.8; 7.7] года против 10.0 [IQR: 7.5, 12.5] лет,  $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.035$ ).

**Эпилепсия и нарушение нейropsychического развития при моногенных и хромосомных болезнях.** Из 123 пациентов (43 (35.0%) мужского пола) 95 (77.2%) имели моногенные болезни (МБ), 28 (22.8%) – хромосомные (ХБ). Аутоcомный тип наследования установлен в 103 (83.7%) наблюдениях, сцепленный с полом (с X-хромосомой) – в 20 (16.3%). 50% всех случаев МБ были обусловлены мутациями в 10 генах: SCN1A, MECР2, SCN2A, KCNT1, CACNA1A, CHD2, PCDH19, CDKL5, SYNGAP1 и ADGRV1. Среди ХБ наиболее часто встречались синдром делеции 1p36 – 6 (21.4%) наблюдений, делеция длинного плеча 15 хромосомы (синдром Ангельмана) – 3 (10.7%); трисомия 21 хромосомы (синдром Дауна) – 2 (7.1%) и делеция короткого плеча 4 хромосомы (Синдром Вольфа-Хишхорна) – 2 (7.1%). Эпилепсию имели 115 (93.5%) человек. Средний возраст дебюта приступов при МБ был 1.3 [IQR 0.53; 3.0] года, при ХБ – 0.9 [IQR 0,6; 2.65] лет ( $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.73$ ). При МБ чаще встречались фокальные приступы ( $p_{\text{Фишера}}=0.008$ ), фебрильно-провоцируемые приступы ( $p_{\text{Фишера}}=0.005$ ), эпилептические статусы ( $p_{\text{Фишера}}=0.029$ ) и реже были инфантильные спазмы ( $p_{\text{Фишера}}=0.001$ ), чем при ХБ. Пациенты с ХБ чаще имели вентрикуломегалию ( $p_{\text{Фишера}}=0.000$ ), расширение переднего субарахноидального пространства ( $p_{\text{Фишера}}=0.004$ ), страдали более тяжелыми двигательными ( $p_{\text{Фишера}}=0.021$ ) нарушениями, а в числе сопутствующей патологии чаще демонстрировали лицевой дисморфизм ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ), костно-суставную патологию ( $p_{\text{Фишера}}=0.008$ ) и заболевания сердечно-сосудистой системы ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ) в сравнении с МБ.

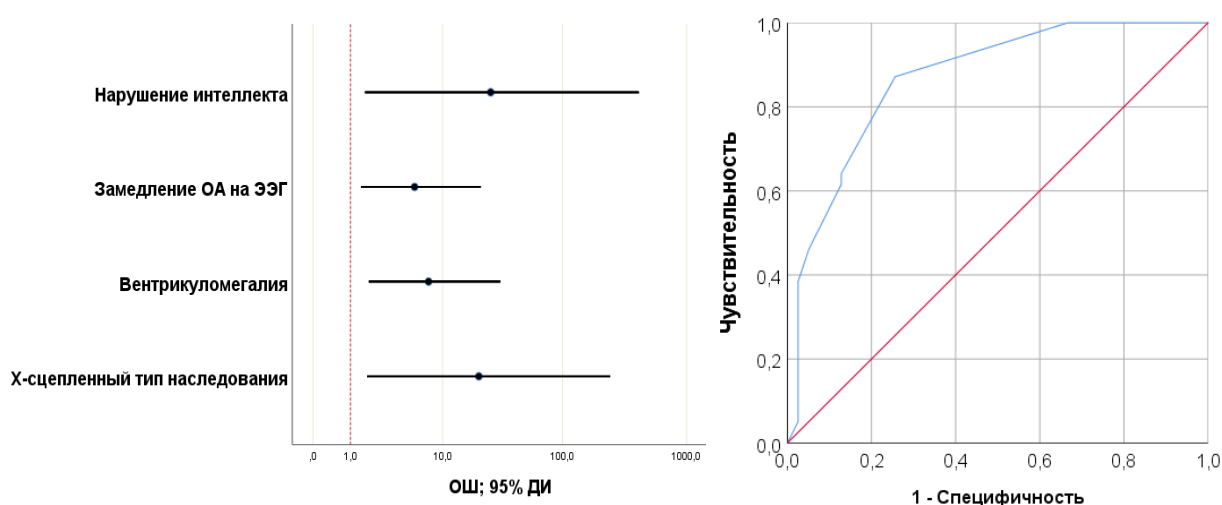
КН имели 108 (87.8%) пациентов с генетической эпилепсией: легкие – 24 (19.5%), умеренные – 20 (16.3%), выраженные – 32 (26.0%) и глубокие – 32 (26.0%). У 54 (44.3%) пациентов КН присутствовали до начала эпилепсии.

КН до дебюта эпилепсии чаще наблюдались ( $p_{\text{Фишера}}=0.001$ ) и были более выражены ( $p_{\text{Фишера}}=0.005$ ) при ХБ в сравнении с МБ. Установлена зависимость наличия выраженных/глубоких КН от таких факторов, как наличие ХБ ( $p_{\text{Фишера}}=0,002$ , ОШ= 4.63, [95% ДИ: 1.72; 12.4],  $V_{\text{Крамера}}=0.288$ ); Х-сцепленный тип наследования ( $p_{\text{Фишера}}=0,029$ , ОШ=3.31 [95%ДИ: 1.12; 9.77],  $V_{\text{Крамера}}=0.203$ ); микроцефалия ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ , ОШ=9.85 [95% ДИ: 3.55; 27.3],  $V_{\text{Крамера}}=0.469$ ), лицевой дисморфизм ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ , ОШ=7.71 [95% ДИ: 2.48; 24.0],  $V_{\text{Крамера}}= 0.352$ ); женский пол ( $p_{\text{Фишера}}=0,008$ , ОШ=2.95 [95%ДИ: 1.36; 6.38],  $V_{\text{Крамера}}=0.252$ ); наличие инфантильных спазмов ( $p_{\text{Фишера}}=0.001$ , ОШ=16.24 [95% ДИ: 2.06; 127,9],  $V_{\text{Крамера}}=0.308$ ) и тонических приступов ( $p_{\text{Фишера}}=0.009$ , ОШ=3.63 [95% ДИ: 1.41; 9.34],  $V_{\text{Крамера}}=0.250$ ); вентрикуломегалия ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ , ОШ=3.84 [95% ДИ: 2.52; 13.5],  $V_{\text{Крамера}}=0.405$ ), расширение переднего субарахноидального пространства ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ , ОШ=9.6 [95% ДИ: 3.28; 28.1],  $V_{\text{Крамера}}=0.440$ ); замедление основной активности на ЭЭГ ( $p_{\text{Фишера}}=0.001$ , ОШ=4.41 [95% ДИ: 1.92; 10.1],  $V_{\text{Крамера}}= 0.353$ ); наличие сопутствующих двигательных нарушений ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ , ОШ=61.7 [95% ДИ: 8.06; 473.3],  $V_{\text{Крамера}}= 0.557$ ) и РАС ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ , ОШ=30.1 [95% ДИ: 8.09; 111.7],  $V_{\text{Крамера}}= 0.630$ ). Установлен комплекс таких независимых факторов, как микроцефалия ( $p=0.05$ , ОШ=6.03, [95% ДИ 0.98-37.2]), вентрикуломегалия ( $p=0.014$ , ОШ=7.14, [95% ДИ 1.49-34.3]), симптомы РАС ( $p<0.001$ , ОШ=20.2, [95% ДИ 4.02-101.7]) и женский пол ( $p=0.009$ , ОШ=11.0, [95% ДИ 1.82-66.5]), позволяющий с вероятностью 92.0% прогнозировать развитие выраженных/глубоких КН ( $AUC=0,92\pm 0,03$  [95% ДИ: 0,86-0.97]). Продемонстрировано отсутствие связи КН с особенностями течения эпилепсии. Чувствительность и специфичность модели при cut-off=34.6 % составили 90.6 % и 76.9 %, соответственно (рисунок 6).



**Рисунок 6 — Многофакторный анализ зависимости выраженных/глубоких КН от клинично-инструментальных данных при генетической эпилепсии**

Симптомы РАС были выявлены у 55 (57.9%) из 95 пациентов с генетической эпилепсией. Установлена их связь со следующими признаками: наличие хромосомных перестроек ( $p_{\text{Фишера}}=0.010$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.336$ , ОШ=9.24 [95% ДИ: 2.0; 42.6]); Х-сцепленный тип наследования ( $p_{\text{Фишера}}=0.011$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.270$ , ОШ=6.49 [95% ДИ: 1.38; 30.4]); вентрикуломегалия ( $p_{\text{Фишера}}=0.002$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.338$ , ОШ=4.52 [95%ДИ: 1.74; 11.8]); расширение переднего субарахноидального пространства ( $p_{\text{Фишера}}=0.003$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.332$ , ОШ=6.62 [95% ДИ: 1.76; 24.9]); наличие эпилептических спазмов ( $p_{\text{Фишера}}=0.039$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.239$ ); замедление основной активности по данным ЭЭГ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.001$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.374$ , ОШ=5.17 [95% ДИ: 1.92; 13.9]); наличие лицевого дисморфизма ( $p_{\text{Фишера}}=0.042$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.213$ , ОШ=3.38 [95%ДИ: 1.01; 11.1]); микроцефалии ( $p_{\text{Фишера}}=0.042$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.238$ , ОШ=3.4 [95%ДИ: 1.12; 10.4]); сопутствующих двигательных ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.392$ , ОШ=6.09 [95%ДИ: 2.29; 16.1]) и интеллектуальных ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ,  $V_{\text{Крамера}}=0.427$ , ОШ=26.0 [95%ДИ: 3.23; 209.3]) нарушений. Разработана прогностическая модель, отражающая отсутствие связи симптомов РАС с особенностями течения эпилепсии и включающая комплекс таких независимых факторов, как Х-сцепленный тип наследования ( $p=0.017$ , ОШ=20.5, [95% ДИ 1.72-243.6]), вентрикуломегалия ( $p=0.006$ , ОШ=7.47, [95% ДИ 1.8-30.9]), замедление основной активности (ОА) на ЭЭГ ( $p=0.013$ , ОШ=5.54, [95% ДИ 1.44-21.2]) и сопутствующие КН ( $p=0.022$ , ОШ=25.7, 95% ДИ [1.61-413.0]), позволяющая с вероятностью 87.0% прогнозировать развитие РАС при генетической эпилепсии (AUC=0,87±0,04 [95% ДИ: 0,79-0.95]. Чувствительность и специфичность модели при пороговом значении 39.7 % составили 87.2 % и 74.4 % соответственно (рисунок 7).



**Рисунок 7 — Многофакторный анализ зависимости симптомов РАС от клинико-инструментальных данных при генетической эпилепсии**



Отсутствие зависимости КН и симптомов РАС от течения эпилепсии при моногенных и хромосомных болезнях, указывает на то, что имеющаяся энцефалопатия при данной патологии в большей степени является энцефалопатией развития, а не эпилептической энцефалопатией.

### **Характеристика отдельных моногенных эпилепсий**

**SCN1A** – эпилепсия установлена у 10 пациентов, из них 2 (20%) мужского пола. Средний возраст дебюта приступов – 5.0 [IQR: 4.0; 9.0] месяцев. Выявлена клиническая гетерогенность: синдром Драве диагностирован в 6 (60.0%) случаях, генетическая эпилепсия с фебрильными судорогами плюс (ГЕФС+) – в 3 (30.0%) и изолированные фебрильные судороги – в 1 (10.0%). Все пациенты (100%) имели приступы, провоцируемые гипертермией. КН были у 6 (60.0%) детей, синдром дефицита внимания и гиперактивности – у 2 (20.0%), двигательные нарушения – у 2 (20.0%), симптомы РАС – у 1 (10.0%). ФРЭ имели 6 (60.0%) человек. Наиболее эффективными были ПСЛС: вальпроевая кислота – 8 (88.9%) из 9, топирамат – 3 (50.0%) из 6, леветирацетам – 5 (83.3%) из 6, клобазам – 3 (100%) из 3, стирепентол и калия бромид – 1 из 1. У 2 пациентов применяли КД – без эффекта, у 1 – СБН (снижение приступов на 50%).

**SCN2A** – эпилепсия диагностирована у 5 человек, из них 2 (40%) мужского пола, средний возраст – 4 [3.0; 10.0] года. Возраст дебюта эпилепсии 7 [IQR: 0,3; 16] месяцев. Выявлена клиническая гетерогенность эпилепсии: у 2 (40.0%) детей была эпилептическая энцефалопатия, у 1 (20.0%) – доброкачественные неонатально-инфантильные судороги, у 1 (20.0%) – генерализованная эпилепсия и в 1 (20%) случае – фокальная эпилепсия на фоне ФКД. Выраженные/глубокие КН были у 3 (60.0%) человек, симптомы РАС – у 2 (40.0%), двигательные нарушения – у 2 (40.0%). ФРЭ имели 3 (60.0%) пациента. Вальпроевая кислота имела эффективность в 5 (100%) из 5 случаев, кортикостероиды – в 2 (100%) из 2, леветирацетам – в 1 (33.3%) из 3, фенобарбитал – в 1 (50%) из 2.

**CHD2** – эпилепсия подтверждена у 6 человек, из них 3 (50%) мужского пола, средний возраст – 11.5 [8.0; 12.0] лет. Средний возраст дебюта эпилепсии – 1.75 [IQR: 0.6; 3.3] лет. В большинстве случаев (83.3%) эпилепсия была генерализованной: миоклонические приступы имели 5 (83.3%) человек, миоклонии век – 3 (50.0%), абсансы – 4 (66.7%), атонические – 2 (33.3%), тонико-клонические судороги – 3 (50.0%); Фебрильно-провоцируемые приступы были у 2 (33.3%) детей, эпилептические статусы – у 2 (33.3%). КН имели все пациенты, из них 3 (50%) – умеренные/глубокие, симптомы РАС выявлены у 2 (33.3%) человек. ФРЭ была у 5 (83.3%) детей. Эффективность вальпроевой кислоты была отмечена у 4 (66.7%) из 6 пациентов; леветирацетама – у 4 (80.0%) из 5;

топиромата – у 1 (33.3%) из 3; клоназепама – у 1 (33.3%) из 3; ламотриджина – у 1 (20.0%) из 5. КД применяли у 1 пациента со снижением частоты приступов до 25-50 %, СБН – у 2 эффективностью 50% и более в обоих случаях.

**PCDH19** – эпилепсия диагностирована у 5 пациентов, все (100%) – женского пола, средний возраст – 3.0 [3.0; 6.0] года. Все пациентки имели эпилепсию, протекающую в виде эпилептической энцефалопатии, характеризующуюся облигатным нарушением интеллектуального развития (100%) и симптомами РАС в 80% случаев. Возраст дебюта эпилептических приступов – 8 [IQR 5; 9] месяцев. Тонические приступы присутствовали у 4 (80.0%) детей, тонико-клонические судороги – у 4 (80.0%), гемиконвульсивные – у 1 (20.0%), фокальные версивные – у 1 (20.0%), фебрильно-провоцируемые – у 3 (60.0%). Во всех случаях (100%) пациенты имели эпилептический статус. Отличительной особенностью (80% наблюдений) являлось кластерное течение эпилепсии, когда приступы повторяются многократно в течение 2-3 дней, с последующим перерывом в один или несколько месяцев. ФРЭ имели 4 (80.0%) пациента. Некоторую эффективность в виде снижения частоты приступов демонстрировали леветирацетам (2 (100%) из 2), топиромат (2 (100%) из 2), вальпроевая кислота (2 ((40%) из 5), клобазам (1 (50%) из 2). СБН была применена в 1 случае со снижением частоты приступов на 50%.

**CDKL5** – эпилепсию имели 3 пациента, все (100%) женского пола, средний возраст – 5.0 [3.5; 5.5] лет. Во всех случаях эпилепсия протекала в виде эпилептической энцефалопатии, характеризующейся глубокой умственной отсталостью и РАС. Возраст дебюта приступов – от 2 недель до 10 месяцев. Во всех случаях (100%) наблюдались однотипные эпилептические приступы в виде ежедневных одиночных и серийных тонических приступов и эпилептических спазмов. Все (100%) имели ФРЭ. Некоторую эффективность в виде снижения частоты приступов демонстрировали леветирацетам (3 (100%) из 3), кортикостероиды (2 (66.7%) из 3), клобазам (1 (100%) из 1). КД применялась в одном случае, без эффекта, СБН – в одном со снижением частоты приступов на 25-50%. Каллозотомия была выполнена в 2 случаях без эффекта.

**WDR45** – эпилепсия диагностирована в 3 случаях, все (100%) женского пола, средний возраст – 9.0 [IQR: 6.0; 10.5] лет. Заболевание протекало в виде энцефалопатии развития (КН присутствовали до дебюта эпилепсии), и имело Ретта-подобный симптомокомплекс: нормальное развитие детей в первый год жизни с последующей остановкой и регрессом психоречевых функций, присоединением стереотипных движений в руках в виде перебирания предметов, занесения рук в рот. Эпилепсия во всех случаях дебютировала на

втором году жизни и была фокальной в двух наблюдениях, генерализованной в одном. Все девочки (100%) имели глубокую умственную отсталость и симптомы РАС. У 2 пациенток по данным МРТ имелось накопление железа в области базальных ядер и черной субстанции (диагностировано в возрасте 9 лет в одном случае, и в 13 лет – в другом). ФРЭ имели 2 девочки, у одной – медикаментозная ремиссия была достигнута на фоне приема вальпроевой кислоты и леветирацетама.

**SYNGAP1** – эпилепсия выявлена у 3 человек, из них 1 – мужского пола, средний возраст – 5.0 [4.0; 7.5] лет. Все пациенты (100%) имели эпилепсию, протекающую в виде эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития, характеризующуюся выраженными КН и симптомами РАС, которые наблюдались еще до дебюта эпилепсии и усугубились при присоединении приступов. Возраст дебюта эпилепсии – от 2 до 3 лет. Во всех случаях эпилепсия была генерализованной и проявлялась ежедневными миоклоническими, атоническими приступами или абсансами. ФРЭ диагностирована у 1 (33.3%) ребенка. Наиболее эффективными ПСЛС были: ламотриджин (1 (50.0%) из 2), этосуксимид (2 (66.7%) из 3), леветирацетам (1 (50%) из 2) и вальпроевая кислота (1 (50.0% из 2). Каллозотомия была выполнена в 1 случае с эффективностью 75%.

**CACNA1A** – эпилепсия с идентичной мутацией с.2137G>A была верифицирована у 2 детей. Дополнительно были проанализированы 10 ранее опубликованных в литературе случаев. Из 12 пациентов 7 (58.3%) были мужского пола, средний возраст – 8.0 [6.0; 13.0] лет. Все (100%) имели энцефалопатию развития и эпилептическую энцефалопатию. Эпилепсия характеризовалась ранним возрастом дебюта: от первых часов жизни до 24 месяцев (в первые двое суток дебют отмечен у 7 (58.3%) человек). Эпилептические приступы были полиморфные: тонико-клонические судороги – у 11 (91.7%) человек, фокальные – у 7 (58.3%), миоклонические – у 7 (58.3%), тонические – у 4 (33.3%), абсансы – у 2 (16.7%) и атонические – у 2 (16.7%). В 4 (33.3%) случаях заболевание дебютировало с эпилептического статуса. Эпилептический статус в последующем имели большинство пациентов – 9 (75.0%) человек. КН умеренной/выраженной степени имели все (100.0%) дети. Отличительной особенностью явилось наличие перманентных координаторных нарушений в 100% случаях, не эпилептического миоклонуса – в 5 (41.7%). Умеренные/выраженные двигательные нарушения были у 6 (50.0%) человек, симптомы РАС – у 3 (25.0%). Все пациенты (100%) имели ФРЭ. Некоторый эффект в виде снижения частоты приступов был отмечен от приема следующих ПСЛС: топирамата (5 (71.4%) из 7), лакосамида (3 (100%) из 3), окскарбазепина (3 (75%) из 4), клобазама (2 (66.7%) из 3), ламотриджина (1 (50.0%) из 2),

ацетазоламида (1 (50.0%) из 2) КД применяли у 2 пациентов без эффекта, СБН – у 1 и также без эффекта.

**Эффективность СБН и КД при ФРЭ у детей.** Оценка эффективности применения СБН была выполнена у 32 пациентов (14 (43.8%) мужского пола), средний возраст на момент имплантации составил 10 [IQR 8; 14] лет. Средний период наблюдения после имплантации – 24 [IQR 12; 29] месяца. Установлена следующая эффективность СБН: полное отсутствие эффекта наблюдалось в 3 (9.4%) наблюдениях, снижение частоты приступов на 0-25% – в 9 (28.1%) случаях, на 26-50% – в 5 (15.6%), на 51-75% – в 9 (28.1%) и на 76-100% – в 6 (18.8%). Таким образом, терапию можно считать эффективной у 15 (46.9%) человек. Наилучшая эффективность (75-100%) отмечена у пациентов со следующей патологией: 2 случая унилатеральной лобно-париетальной ПМГ, 3 случая генетической эпилепсии (мутации в генах ADGRV1, CHD2, CACNA1B) и 1 случай эпилепсии с неуточненной этиологией. Нежелательные явления были отмечены у 2 (6.25 %) человек в виде першения в горле в одном случае и чувства «прострела» в шее в другом.

Оценка эффективности КД выполнена у 16 человек (7 (43.8%) мужского пола). Средний возраст на момент начала терапии составил 8 [IQR 6; 11] лет. Спустя 6 месяцев от начала диетотерапии отмечена следующая динамика частоты приступов: снижение на 0-25% наблюдалось в 5 (31.3%) случаях, на 26-50% – в 3 (18.8%), на 51-75% – в 4 (25.0%) и на 76-100% – в 4 (25.0%). У 2 (12.5%) пациентов отмечено полное купирование приступов – при синдроме Ретта и синдроме дефицита транспортёра глюкозы первого типа. В целом по группе, КД можно считать эффективной у 50% пациентов. Дети, имеющие более позднее начало эпилепсии чаще достигали хорошего результата терапии ( $p_{\text{Фишера}}=0.008$ ). В 4 (25.0%) наблюдениях пациенты прекратили исследование через 6-9 месяцев от начала терапии из-за наличия нежелательных явлений: повышенной сонливости, общей слабости, тошноты, отказа ребенка от приема пищи. Установлено, что эффективность СБН и КД не зависела от этиологии эпилепсии, характера эпилептических приступов, данных ЭЭГ, наличия сопутствующих двигательных, когнитивных и коммуникативных нарушений. При равной эффективности обеих методик, пациенты с КД достоверно чаще досрочно прекращали проводимую терапию из-за нежелательных явлений ( $p_{\text{Фишера}}=0.037$ ) в сравнении с пациентами со СБН.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Основными этиологическими факторами ФРЭ у детей являются структурно-генетические (24.4%), генетические (22.9%) и приобретенные

структурные поражения мозга (20.2%). МКР являются ведущей причиной структурно-генетической эпилепсии и составляют 30.3% всех случаев структурной эпилепсии и 15.3% в структуре ФРЭ. На долю кистозно-атрофических изменений вследствие перенесенных ранее патологических процессов приходится основная часть (31.3%) приобретенной структурной патологии мозга, составляя 15.7% всех случаев ФРЭ. Среди генетической эпилепсии главная роль (63.4%) принадлежит моногенным заболеваниям, которые обуславливают 15.7% этиологии ФРЭ у детей. Имеющиеся современные методы обследования пациентов с эпилепсией не позволяют установить этиологию ФРЭ в 24.4% случаев, что требует дальнейшего совершенствования методов диагностики. Показано, что пациенты с ФРЭ и структурной патологией мозга в сравнении с пациентами без церебрального поражения достоверно чаще имеют более ранний возраст дебюта эпилептических приступов ( $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.008$ ), фокальную эпилепсию ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ), отягощенный перинатальный анамнез ( $p_{\text{Фишера}}=0.008$ ) и реже генерализованную ( $p<0.001$ ), комбинированную ( $p=0.002$ ) эпилепсию, эпилептический статус в анамнезе ( $p_{\text{Фишера}}=<0.001$ ). Установлено, что наличие таких признаков, как ранний возраст дебюта эпилепсии, отягощенный перинатальный анамнез, наличие фокальной эпилепсии и отсутствие эпилептического статуса в анамнезе позволяет с вероятностью 79% прогнозировать наличие структурной патологии мозга при ФРЭ. Чувствительность и специфичность разработанной прогностической модели при пороговом значении cut-off 59.13% составили 70.8% и 70.1% соответственно [16, 28, 37, 42, 59, 61, 92].

2. Мальформации коркового развития клинически проявляются эпилепсией (89.6%), умственной отсталостью (53.9%), двигательными нарушениями (33.9%) и РАС (20.7%). КН при МКР чаще наблюдаются при более раннем возрасте дебюта эпилепсии ( $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.001$ ), более коротком межприступном интервале ( $p_{\text{Манна-Уитни}}=0.042$ ), при наличии сопутствующих церебральных аномалий ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0,014$ ), микроцефалии ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ ), инфантильных спазмов ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ ), эпилептического статуса в анамнезе ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.022$ ), при фармакорезистентном течении эпилепсии ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ ), сопутствующих ДН ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ ), наличии интериктальной ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.006$ ), диффузной ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.001$ ) и продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.047$ ), при сопутствующем РАС ( $p_{\text{Хи-квадрат}}<0.001$ ). Определен комплекс таких факторов, как ранний возраст дебюта эпилепсии, наличие инфантильных спазмов, атипичных абсансов, фармакорезистентное течение эпилепсии и любой вид мальформации, за исключением ФКД, позволяющий прогнозировать развитие КН у детей при МКР с вероятностью 88.1%. Чувствительность и

специфичность разработанной прогностической модели при пороговом значении cut-off 47.52% составили 81.5% и 83.0%, соответственно [10, 12, 32, 34, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 65, 103].

3. Каждый пятый ребенок (20.7%) с МКР имеет симптомы РАС. Наиболее часто страдают пациенты с ГМЭ (75.0%) и ЛЭ (54.5%). Развитие РАС при МКР связано с такими факторами, как тип мальформации ( $p_{\text{Хи-квадрат}} < 0.001$ ), присутствие различных мальформаций у одного пациента ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.015$ ), наличие микроцефалии ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.006$ ), ранний возраст дебюта эпилепсии ( $p < 0.001$ ), частые приступы ( $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0.001$ ), наличие синдрома инфантильных спазмов ( $p_{\text{Хи-квадрат}} < 0.001$ ), эпилептический статус в анамнезе ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.012$ ), фармакорезистентное течение эпилепсии ( $p_{\text{Хи-квадрат}} < 0.001$ ), диффузная эпилептиформная активность по данным ЭЭГ ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.002$ ), сопутствующие когнитивные ( $p_{\text{Хи-квадрат}} < 0.001$ ) и двигательные ( $p_{\text{Хи-квадрат}} < 0.001$ ) нарушения [32, 46, 47, 48, 50, 65, 93, 103, 104].

4. Клинически ФКД проявляется эпилепсией в 94.6% случаев, интеллектуальными нарушениями – в 39.3%, РАС – в 18.5%, двигательными нарушениями – в 8.9%. Средний возраст дебюта эпилепсии составляет 2 [IQR: 0.5; 4.0] года и отстает в среднем на 5 лет от времени установления диагноза – средний возраст выявления ФКД 7.0 [IQR: 5.0; 11.5] лет. КН чаще встречаются у пациентов с более ранним возрастом дебюта эпилепсии ( $p_{\text{Манна-Уитни}} = 0.042$ ), наличием в анамнезе инфантильных спазмов ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.004$ ), фармакорезистентным течением эпилепсии ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.006$ ) и двигательными нарушениями ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.020$ ). Установлена связь РАС с ранним возрастом дебюта эпилепсии ( $p_{\text{Манна-Уитни}} = 0.046$ ), локализацией ФКД в височной доле ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.023$ ), наличием в анамнезе синдрома инфантильных спазмов ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.001$ ) и сопутствующего когнитивного расстройства ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.000$ ). У 64.3% пациентов с ФКД эпилепсия имеет фармакорезистентное течение. Вероятность достижения ремиссии снижается в 1.79 раз после применения каждого последующего ПСЛС. Хирургическое лечение является эффективным методом, позволяющим достичь ремиссии у 59% пациентов. Более короткая продолжительность эпилепсии демонстрирует лучшие послеоперационные результаты ( $p_{\text{Манна-Уитни}} = 0.035$ ) [39, 54, 62, 67, 99].

5. Эпилепсия, обусловленная моногенными мутациями, встречается чаще, чем эпилепсия вследствие хромосомных перестроек и имеет соотношение 3.4:1. Мутации в 10 генах – SCN1A, MECP2, SCN2A, KCNT1, CACNA1A, CHD2, PCDH19, CDKL5, SYNGAP1 и ADGRV1 – обуславливают 50% всех случаев моногенных эпилепсий. Среди хромосомных болезней доминируют синдром делеции 1p36 (21.4%), делеция длинного плеча 15 хромосомы (синдром Ангельмана) (10.7%); трисомия 21 хромосомы

(синдром Дауна) (7.1%) и делеция короткого плеча 4 хромосомы (синдром Вольфа-Хишхорна) (7.1%). При моногенной эпилепсии в отличие от хромосомных болезней чаще встречаются фокальные приступы ( $p_{\text{Фишера}}=0.008$ ), фебрильно-провоцируемые ( $p_{\text{Фишера}}=0.005$ ) приступы, эпилептические статусы ( $p_{\text{Фишера}}=0.029$ ) и реже наблюдаются инфантильные спазмы ( $p_{\text{Фишера}}=0.001$ ). Пациенты с хромосомной патологией достоверно чаще по данным нейровизуализации имеют вентрикуломегалию ( $p_{\text{Фишера}}=0.000$ ) и расширение переднего субарахноидального пространства ( $p_{\text{Фишера}}=0.004$ ), страдают более тяжелыми двигательными ( $p_{\text{Фишера}}=0.021$ ) и КН ( $p_{\text{Фишера}}=0,002$ ), а в числе сопутствующей патологии чаще демонстрируют лицевой дисморфизм ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ), костно-суставную патологию ( $p_{\text{Фишера}}=0.008$ ) и заболевания сердечно-сосудистой системы ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ) [16, 17, 18, 19, 20, 28, 51, 59, 64, 73].

6. Когнитивные нарушения имеют 87.8% пациентов с генетической эпилепсией. В 44.3% случаях нарушение интеллекта присутствовало уже до начала эпилепсии, в 34.1% наблюдениях – появилось после дебюта эпилептических приступов. Установлена связь КН с такими признаками, как X-сцепленный тип наследования ( $p_{\text{Фишера}} = 0,029$ ), наличие хромосомных перестроек ( $p_{\text{Фишера}} = 0,002$ ); отсутствие наследственной отягощенности по эпилепсии ( $p_{\text{Фишера}} = 0,002$ ); женский пол ( $p_{\text{Фишера}}=0,008$ ); вентрикуломегалия ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ); расширение переднего субарахноидального пространства ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ); инфантильные спазмы в анамнезе ( $p_{\text{Фишера}}=0.001$ ); наличие тонических приступов ( $p_{\text{Фишера}}=0.009$ ); отсутствие фебрильных приступов в дебюте болезни ( $p_{\text{Фишера}} = 0,004$ ); замедление основной активности на ЭЭГ ( $p_{\text{Фишера}} = 0.001$ ), наличие микроцефалии ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ); лицевой дисморфизм ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ); сопутствующие двигательные нарушения ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ) и симптомы РАС ( $p_{\text{Фишера}}<0.001$ ). Разработана многофакторная прогностическая модель, которая включает комплекс таких признаков, как микроцефалия, вентрикуломегалия, симптомы РАС, женский пол и позволяет с вероятностью 92.1% прогнозировать развитие выраженных/глубоких КН при генетической эпилепсии [16, 17, 18, 19, 20, 28, 51, 59, 64, 73]

7. Симптомы РАС отмечаются у 57.9% пациентов с генетической эпилепсией и имеют связь с такими анамнестическими и клинико-инструментальными признаками, как: наличие хромосомных перестроек ( $p_{\text{Фишера}}=0.010$ ), X-сцепленный тип наследования ( $p_{\text{Фишера}}=0.011$ ), вентрикуломегалия ( $p_{\text{Фишера}}=0.002$ ), расширение переднего субарахноидального пространства ( $p_{\text{Фишера}}=0.003$ ), наличие приступов в виде эпилептических спазмов ( $p_{\text{Фишера}}=0.039$ ), замедление основной активности по данным ЭЭГ ( $p_{\text{Хи-квадрат}}=0.001$ ), наличие лицевого дисморфизма ( $p_{\text{Фишера}}=0.042$ ), микроцефалии ( $p_{\text{Фишера}}=0.042$ ), сопутствующих двигательных

( $p_{\text{Хи-квадрат}} < 0.001$ ) и интеллектуальных ( $p_{\text{Фишера}} < 0.001$ ) нарушений. Пациенты с фебрильно-провоцируемыми приступами реже имели симптомы РАС ( $p_{\text{Хи-квадрат}} = 0.018$ ). Установлен комплекс факторов, включающий х-сцепленный тип наследования, вентрикуломегалию, замедление основной активности на ЭЭГ и сопутствующие КН, который позволяет прогнозировать развитие РАС при генетической эпилепсии с вероятностью 87%. Площадь под ROC-кривой составила  $AUC = 0,87 \pm 0,04$  (95% ДИ: 0,79-0,95). При значениях cut-off выше или равных 39.7% определяется высокий риск развития РАС, а при значениях ниже 39.7% – низкий риск. Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 87.2% и 74.4%, соответственно [17, 18, 20, 51, 52, 59, 64, 73, 95, 110, 115, 120].

8. Получены новые данные о клиническом фенотипе генетической эпилепсии, обусловленной мутацией с.2137G>A, p.Ala713Thr в гене *SACNA1A* на основании анализа двух собственных наблюдений и 10 других случаев, ранее описанных в литературе. Заболевание встречается у обоих полов, проявляется эпилепсией в виде эпилептической энцефалопатии и энцефалопатии развития с дебютом приступов в первые два года жизни, в половине случаев (58.3%) – в первые дни жизни, характеризуется полиморфными приступами и частым развитием эпилептического статуса (75.0%). Все пациенты (100%) имеют КН преимущественно тяжелой степени (83.3%) и атаксию в числе облигатных двигательных нарушений (100%), в некоторых случаях наблюдается не эпилептический миоклонус (41.7%) и эпизодическая атаксия (25.0%). Данные нейровизуализации в ряде случаев (37.5%) демонстрируют прогрессирующую мозжечковую и корковую атрофию (25%), гипомиелинизацию (12.5%). Заболевание имеет фармакорезистентное течение, не отвечающее на ПСЛС, СБН и КД. Эффективность ацетазоламида при данной эпилепсии требует дальнейшего изучения [52, 59].

9. Кетогенная диета и стимуляция блуждающего нерва имеют сопоставимую эффективность при лечении ФРЭ у детей. СБН была эффективна у 46.9% человек. Наилучший эффект (75-100% редукции приступов) был получен при мутациях в генах *ADGRV1*, *CHD2* и *SACNA1B*, а также при унилатеральной лобно-париетальной полимикрогирии с продолженной эпилептиформной активностью в фазу медленного сна. Помимо снижения частоты приступов, 31.3% семей отметили у детей улучшение коммуникативных и познавательных навыков на фоне СБН. КД позволила снизить частоту приступов  $\geq 50\%$  в 50% случаев. У пациента с синдромом Ретта и при синдроме дефицита транспортёра глюкозы первого типа было отмечено полное купирование приступов. Ни один из признаков, характеризующих течение эпилепсии (возраст начала, продолжительность и



характер приступов, наличие/отсутствие структурной патологии, данные ЭЭГ, наличие сопутствующих двигательных, когнитивных и коммуникативных нарушений, число принимаемых ПСЛС) не имел взаимосвязи с эффективностью СБН и КД. При равной эффективности обеих методик, пациенты с КД достоверно чаще досрочно прекращали проводимую терапию из-за нежелательных явлений ( $p_{\text{Фишера}}=0.037$ ) в сравнении с пациентами со СБН [5, 8, 9, 13, 23, 26, 33, 58, 60, 63, 71, 72, 74, 78, 79, 82, 87, 89, 102, 130, 131, 137].

### **Рекомендации по практическому использованию**

1. При планировании лечения ФРЭ необходимо учитывать, что в 50.5% случаев причиной заболевания является структурная патология мозга, которая может рассматриваться в качестве субстрата для хирургического лечения. При проведении предхирургического обследования рекомендовано руководствоваться разработанным клиническим протоколом «Хирургическое лечение эпилепсии», при выборе метода лечения – разработанным «Методом дифференцированного лечения эпилепсии из-за аномалий развития головного мозга» [28, 42, 61, 132, 134, 136].

2. Для ранней диагностики КН у детей с МКР рекомендовано использовать разработанный прогностический комплекс признаков (ранний возраст дебюта эпилепсии, наличие инфантильных спазмов, атипичных абсансов, фармакорезистентное течение эпилепсии и любой вид мальформации, за исключением ФКД), при котором вероятность развития КН составляет 88.1%. Учитывая влияние особенностей течения эпилепсии при МКР на когнитивный потенциал ребенка, необходимо как можно раньше привлекать все существующие методы лечения для купирования эпилептических приступов [10, 34, 53, 54, 135].

3. При выявлении ФКД необходимо принимать во внимание то, что в 64.3% случаях эпилепсия имеет фармакорезистентное течение. Вероятность наступления ремиссии снижается в 1.79 раз при использовании каждого последующего ПСЛС. Рекомендовано в максимально ранние сроки направлять пациентов на хирургическое лечение для достижения лучшего послеоперационного исхода [54, 62, 67, 99, 134, 136].

4. Для раннего прогнозирования развития выраженных/глубоких КН при генетической эпилепсии с целью своевременного планирования педагогической коррекции рекомендовано принимать во внимание комплекс таких факторов, как микроцефалия, вентрикуломегалия, симптомы РАС и женский пол, который позволяет с вероятностью 92.1% прогнозировать интеллектуальные нарушения [16, 17, 18, 19, 20, 28, 51, 59, 64, 73].

5. С целью раннего прогнозирования развития РАС у пациентов с генетической эпилепсией рекомендовано использовать совокупность признаков, включающую X-сцепленный тип наследования, вентрикуломегалию, замедление основной активности на ЭЭГ и сопутствующие КН, которая позволяет прогнозировать РАС с вероятностью 87% [18, 20, 51, 52, 59, 64, 73, 95, 110, 115, 120].

6. При наличии ФРЭ и невозможности применить хирургическое лечение рекомендовано использовать СБН или КД, которые обладают сопоставимой эффективностью независимо от этиологии заболевания и позволяют снизить частоту приступов на 50% и более у 46.9 – 50% пациентов соответственно [5, 8, 9, 13, 23, 26, 33, 58, 60, 63, 71, 72, 74, 78, 79, 82, 87, 89, 102, 130, 131, 137].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах

1. Аленикова, О. А. Энцефалопатия Хашимото / О. А. Аленикова, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Неврологич. журнал. – 2013. – Т. 18, № 6. – С. 22–26.
2. Энцефалит Расмуссена: собственное наблюдение и опыт лечения / С. Л. Куликова, Л. В. Шалькевич, С. А. Лихачев, И. В. Козырева, С. А. Белая, Т. В. Свинковская, М. М. Бусько, Н. А. Хлебус // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 97–105.
3. Куликова, С. Л. Аутоиммунные энцефалиты / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2015. – Т. 27, № 3. – С. 58–65.
4. Иммунообусловленные эпилепсии у детей / Е. Д. Белоусова, М. И. Яблонская, М. Г. Тагирова, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Российский вестник перинатологии и педиатрии (вопросы охраны материнства и детства). – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 26–32.
5. Лихачев, С. А. Кетогенная диета как немедикаментозный способ лечения фармакорезистентной эпилепсии / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2015. – Т. 26, № 2. – С. 96–104.
6. Куликова, С. Л. Энцефалопатия Хашимото у ребенка: клиническое наблюдение / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Вестник эпилептологии. – 2015–2016. – С. 41–45.
7. Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой, у детей школьного возраста (FIRES): обзор литературы и собственные наблюдения / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, С. А. Белая, Т. В. Свинковская, А. Р. Кашина // Русский журн. детской неврологии. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 45–53.
8. Теоретическое обоснование применения кетогенной диеты в лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей / С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, С. А. Белая // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 171–183.
9. Применение кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей в Республике Беларусь: первый опыт / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, О. П. Назарова, М. В. Попова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 399–409.
10. Симптоматическая эпилепсия и нейропсихиатрические расстройства, ассоциированные с туберозным склерозным комплексом /

С. А. Лихачев, С. А. Белая, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 729–738.

11. Лихачев, С. А. Механизмы формирования фармакорезистентности при эпилепсии / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 316–325.

12. Феномен продолженной спайк-волновой активности в фазу медленного сна в структуре эпилептических энцефалопатий у детей / С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. В. Козырева, И. И. Зайцев, С. А. Белая, Т. В. Свинковская // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 332–343.

13. Кетогенная диета при лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, М. В. Попова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 49–59.

14. Иммунологическая концепция этиопатогенеза эпилептического синдрома, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES), как ключ к патогенетическому применению кетогенной диеты / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 491–500.

15. Особенности медикаментозной и немедикаментозной терапии эпилепсии при туберозном склерозе / С. А. Лихачев, С. А. Белая, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, И. В. Козырева // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 107–116.

16. Эпилептические энцефалопатии при моногенных эпилепсиях у детей: современное состояние проблемы / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, М. В. Талабаев, И. В. Козырева // Мед. новости. – 2018. – № 1. – С. 37–41.

17. Случай синдрома Барайтсера-Винтера, обусловленный мутацией p.Le136Val в гене АСТВ / А. А. Гусина, С. Л. Куликова, В. Д. Кулак, Н. Б. Гусина // Мед. генетика. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 44–50.

18. Аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, А. В. Кузнецова, Ю. Н. Голец // Мед. новости. – 2019. – № 2. – С. 4–8.

19. Куликова, С. Л. Доброкачественные неонатально-инфантильные судороги: обзор литературы и описание случая / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, А. В. Кузнецова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 206–216.

20. Куликова, С. Л. Особенности течения эпилепсии у пациентов с синдромом делеции 1p36 / С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, С. А. Лихачев // Мед. новости. – 2019. – № 1. – С. 49–54.

21. Эпилепсия и детский церебральный паралич / И. В. Козырева, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, М. В. Талабаев, И. И. Зайцев, С. А. Белая // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 423–432.

22. Оценка противосудорожного действия кетогенной диеты у детей с фармакорезистентной эпилепсией / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 384–395.

23. Кетогенная диета как эффективный немедикаментозный метод лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с эпилептическим синдромом, индуцированным фебрильной инфекцией (FIRES): собственный опыт / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, Т. В. Свинковская, И. В. Козырева, Е. В. Емельянчик // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 8–27.

24. Современные представления об этиопатогенезе и таргетной терапии при туберозном склерозном комплексе / С. А. Лихачев, С. А. Белая, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, И. В. Козырева, Р. Л. Попко // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 46–59.

25. Эпилептический синдром, индуцированный фебрильной инфекцией (FIRES): определение, современная концепция этиопатогенеза, клиническая картина, дифференциальная диагностика, подходы к терапии / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 86–96.

26. Лихачев, С. А. Оценка безопасности применения кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов детского возраста / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 530–546.

27. Качество жизни пациентов детского возраста, получающих кетогенную диету для лечения фармакорезистентной эпилепсии / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 553–563.

28. Этиология фармакорезистентной эпилепсии у детей: одноцентровое ретроспективное когортное исследование / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, И. В. Козырева, С. А. Белая, С. А. Иванов, И. И. Зайцев, М. А. Савченко, Р. П. Попко, М. В. Талабаев, А. И. Антоненко, Д. В. Науменко, Т. В. Свинковская, Г. И. Овсянкина // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 19–29.

29. Куликова, С. Л. Альтернирующая гемиплегия / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, А. Р. Кашина // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 3. – С. 72–76.

30. Нарушение дыхания как коморбидное расстройство при синдроме Ретта / С. Л. Куликова, А. В. Кузнецова, М. А. Савченко, С. А. Лихачев, И. В. Плешко, С. О. Мясников // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 41–51.

31. Место каллозотомии в лечении эпилепсии у детей: обзор литературы / М. А. Савченко, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, Д. В. Науменко, М. В. Талабаев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 270–280.

32. Гемименалэнцефалия как причина фармакорезистентной эпилепсии у детей: обзор литературы и описание двух клинических случаев / С. Л. Куликова, М. В. Талабаев, Т. В. Свинковская, С. А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 296–311.

33. Лихачев, С. А. Кетогенная диета при лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей: взаимосвязь изменения обмена веществ и противосудорожного действия метода / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 504–512.

34. Оценка когнитивных функций у детей с эпилепсией и продолженной спайк-волновой активностью в фазу медленного сна / И. В. Козырева, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, С. А. Белая, Т. В. Свинковская, М. А. Савченко, И. И. Зайцев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 513–522.

35. Хирургическое лечение эпилепсии, связанной с опухолями головного мозга у детей. Современное состояние проблемы / М. В. Талабаев, К. И. Венегас, С. Л. Куликова, А. Ю. Соловьева // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2020. – Т. 65–66, № 3–4. – С. 35–42.

36. Лихачев, С. А. Рефрактерный и суперрефрактерный эпилептический статус: подходы к терапии / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 36–43.

37. Гамартома гипоталамуса как причины фармакорезистентной эпилепсии у детей // С. Л. Куликова, М. В. Талабаев, В. В. Алексеев, С. А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 8–26.

38. Клинические проявления опухолей функционально значимых отделов коры головного мозга у детей / М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, Н. Е. Конопля, А. Ю. Соловьева, К. Ф. Венегас, О. И. Быданов // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2021. – Т. 62, № 1. – С. 11–19.

39. Куликова, С. Л. Фокальная кортикальная дисплазия: эволюция классификационных систем / С. Л. Куликова, С. Н. Рябцева, С. А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 410–422.

40. Феномен продолженной спайк-волновой активности в фазу медленного сна при синдроме Ретта / С. Л. Куликова, И. В. Козырева, С. А. Лихачев, М. Ю. Бобылова // Русский журн. дет. неврологии. – 2021. – Т. 16, № 1-2. – С. 63–68.

41. Особенности клинической манифестации новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга у детей / М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, А. Ю. Соловьева, К. Ф. Венегас // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 306–313.

42. Эпидемиология туберозного склерозного комплекса в Республике Беларусь у пациентов в детском возрасте / С. А. Белая, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, И. В. Козырева, С. А. Иванов // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 3, – С. 314–326.

43. Нейровоспаление и эпилептогенез (обзор литературы) / И. И. Зайцев, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. Д. Севостей, Т. Б. Мелик-Касумов // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 391–400.

44. Синдром зеркальных движений: описание клинического случая / А. Р. Мирзоян, Г. В. Заброец, С. Л. Куликова, А. И. Антоненко, Ю. Н. Голец // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 556–564.

45. Савченко, М. А. Генетические аспекты фокальных кортикальных дисплазий и их электроэнцефалографические особенности: литературный обзор / М. А. Савченко, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 497–504.

46. Полимикрогирия и эпилепсия: клинические проявления, возможности терапии / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, И. В. Козырева, Т. В. Свинковская, М. В. Талабаев // Мед. новости. – 2022. – Т. 329, № 2. – С. 35–39.

47. Эпилепсия, ассоциированная с перивентрикулярной гетеротопией / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, М. В. Талабаев, О. Л. Змачинская // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 126–136.

48. Куликова, С. Л. Субкортикальная гетеротопия серого вещества: описание 7 случаев / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, Н. Ю. Лазарева //

Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 137–147.

49. Острая некротизирующая энцефалопатия у сиблингов, обусловленная мутацией c.1754c>t в гене Ranbp2. Описание клинических случаев / С. А. Лихачев, Е. В. Желудевич, С. Л. Куликова, С. У. Реут, Е. С. Стрельченя, Н. А. Дюбченко, И. А. Мазуро // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 317–325.

50. Субкортикальная лентовидная гетеротопия: анализ 5 случаев / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, О. Л. Змачинская, М. А. Сиз // Неврологич. журн. им. Л. О. Бадаляна. – 2022. – Т. 3, № 3. – С. 127–134.

51. A patient with Beta-Propeller Protein-Associated Neurodegeneration: a new missense mutation of the WDR45 gene / A. Ivanova, S. Kulikova, L. Sivitskaya, N. Danilenko, O. Davydenko // J. of Epileptology. DOI: <https://doi.org/10.2478/joepi-2022-0001>

52. Куликова, С. Л. Предикторы развития расстройства аутистического спектра при генетической эпилепсии / С. Л. Куликова // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № . 4– С. 357–368.

53. Куликова, С. Л. Предикторы когнитивных нарушений при мальформациях коркового развития / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № . 1 – С. – 21–33.

54. Куликова, С. Л. Фокальная кортикальная дисплазия: особенности течения эпилепсии, эффективность лечения и коморбидные расстройства / С. Л. Куликова, М. В. Талабаев, С. А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № .1 – С. – 33–45.

55. Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies / A. Nissenkorn, G. Kluger, S. Schubert-Bast, A. Bayat, M. Bobylova, P. Bonanni, B. Ceulemans, A. Coppola, C. Di Bonaventura, M. Feucht, A. Fuchs, G. Groppe, G. Heimer, B. Herdt, S. Kulikova, K. Mukhin, S. Nicassio, A. Orsini, M. Panagiotou, M. Pringsheim, B. Puest, O. Pylaeva, G. Ramantani, M. Tsekoura, P. Ricciardelli, T. L. Sagie, B. Stark, P. Striano, A. van Baalen, M. De Wachter, E. C. Irelli, C. Cuccurullo, C. von Stulpnagel, A. Russo // Epilepsia. – 2023. – First published: 02 February 2023 <https://doi.org/10.1111/epi.17530>

### **Статьи в сборниках научных трудов**

56. Идиопатическая генерализованная миоклонически-астатическая эпилепсия / С. Л. Куликова, Л. В. Шалькевич, С. А. Лихачев, И. В. Козырева, С. А. Белая, Т. В. Свинковская // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ.



науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2014. – Вып. 17. – С. 126–137.

57. Куликова, С. Л. Кетогенная диета в лечении первичных злокачественных опухолей головного мозга / С. Л. Куликова // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2016. – Вып. 19. – С. 67–73.

58. Лихачев, С. А. Основные немедикаментозные способы преодоления фармакорезистентной эпилепсии (обзор литературы) / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2017. – Вып. 20. – С. 56–61.

59. Куликова, С. Л. Моногенные эпилепсии и эпилептические энцефалопатии / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. С. А. Лихачева. – Минск, 2017. – Вып. 20. – С. 64–71.

60. Лихачев, С. А. Целевые показатели кетонемии, кетонурии и гликемии при лечении фармакорезистентной эпилепсии у пациентов детского возраста с применением кетогенной диеты: собственный опыт / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. Р. Р. Сидоровича, С. А. Лихачева. – Минск, 2019. – Вып. 22. – С. 51–69.

61. Фармакорезистентная эпилепсия, ассоциированная с туберозным склерозным комплексом, в детском возрасте. Собственные результаты комплексного лечения / С. А. Лихачев, С. А. Белая, М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, А. И. Антоненко, Д. В. Науменко, И. И. Зайцев, И. В. Козырева, Т. В. Свинковская, М. А. Савченко, Р. П. Попко // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. Р. Р. Сидоровича, С. А. Лихачева. – Минск, 2019. – Вып. 22. – С. 151–175.

62. Ставбуник, С. В. Отмена антиэпилептических лекарственных средств у детей после хирургического лечения эпилепсии: обзор литературы / С. В. Ставбуник, С. Л. Куликова, М. В. Талабаев // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ.

Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. Р. Р. Сидоровича, С. А. Лихачева. – Минск, 2020. – Вып. 23. – С. 135–143.

63. Влияние длительного приема кетогенной диеты на соматический статус и темпы физического развития пациентов детского возраста, больных фармакорезистентной эпилепсией / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. Р. Р. Сидоровича, С. А. Лихачева. – Минск, 2020. – Вып. 23. – С. 6–19.

64. Куликова, С. Л. Мутации в гене KCNT1 и аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия: описание двух случаев / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. Р. Р. Сидоровича, С. А. Лихачева. – Минск, 2021. – Вып. 24. – С. 126–141.

65. Куликова, С. Л. Неврологические проявления у пациентов с агирией / пахигией, возможности хирургического лечения эпилепсии / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. Р. Р. Сидоровича, С. А. Лихачева. – Минск, 2022. – Вып. 25. – С. 84–96.

66. Змачинская, О. Л. Электроэнцефалографическая характеристика пациентов с МР-негативной фармакорезистентной эпилепсией / О. Л. Змачинская, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр неврологии и нейрохирургии ; под ред. Р. Р. Сидоровича, С. А. Лихачева. – Минск, 2022. – Вып. 25. – С. 46–54.

### **Материалы конференций**

67. Результаты хирургического лечения симптоматической эпилепсии у детей / М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, А. А. Жебин, О. Л. Змачинская // Эпилептология в системе нейронаук : сб. матер. конф., Санкт-Петербург, 17–18 дек. 2015 г. / Человек и его здоровье ; редкол. : Н. Г. Незнанова, В. А. Михайлова. – Спб., 2015. – С. 17–18.

68. Особенности течения эпилепсии у детей с туберозным склерозом / С. А. Белая, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, М. В. Талабаев, И. В. Козырева, С. А. Иванов, Т. В. Свинковская // Современные аспекты диагностики и лечения неврологических заболеваний : материалы XV респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Несвиж, 13 мая 2016 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – Прил. – С. 11–12.

69. Результаты хирургического лечения симптоматической эпилепсии у детей / М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, А. А. Жебин, О. Л. Змачинская, И. В. Козырева // Актуальные вопросы неврологии. Роль дисфункциональных расстройств : материалы межрегиональной научно-практической конференции, Пермь, 18–19 февраля 2016 г. – С. 165–166.

70. Козырева, И. В. Приобретенный эпилептический оперкулярный синдром как атипичная эволюция доброкачественной эпилепсии детского возраста с центрально-височными пиками / И. В. Козырева, С. Л. Куликова, Т. В. Свинковская // Современные аспекты диагностики и лечения неврологических заболеваний : материалы XV респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Несвиж, 13 мая 2016 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – Прил. – С. 48–51.

71. Применение кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей в Республике Беларусь: подготовительный этап / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, М. В. Попова, С. А. Белая // Клиническая неврология и нейрохирургия : материалы XVI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Ивацевичи, 12 мая 2017 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – Прил. – С. 25–27.

72. Клинический случай синдрома ГЛЮТ-1 дефицита: клинико-генетическая характеристика, лечение / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, Т. В. Свинковская, С. А. Белая, И. В. Козырева, М. В. Попова // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гомель, 25 мая 2018 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Прил. – С. 73–76.

73. Особенности течения эпилепсии у пациентов с синдромом делеции 1p36 / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, Т. В. Свинковская, И. И. Зайцев // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гомель, 25 мая 2018 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Прил. – С. 66–68.

74. Применение кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у двух пациенток с синдромом Ретта / И. И. Зайцев, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, Т. В. Свинковская, С. А. Белая, И. В. Козырева, М. В. Попова // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гомель, 25 мая 2018 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Прил. – С. 58–61.

75. Оперативное лечение эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозом у пациента детского возраста. Первый опыт: локализация фокуса инициации приступа / С. А. Белая, С. А. Лихачев, М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, Т. В. Свинковская, Г. В. Заброец, Д. В. Науменко, И. И. Зайцев, И. В. Козырева // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гомель, 25 мая 2018 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Прил. – С. 12–15.

76. Эпилепсия с подготовит продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна: собственные наблюдения / И. В. Козырева, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, Т. В. Свинковская, С. А. Белая, И. И. Зайцев // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гомель, 25 мая 2018 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Прил. – С. 63–66.

77. Болезнь Помпе: первый случай в Республике Беларусь / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, И. П. Богданович, А. Р. Кашина // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гомель, 25 мая 2018 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Прил. – С. 68–70.

78. Кетогенная диета в лечении фармакорезистентной эпилепсии у пациентов с синдромом делеции 1Р36 / И. И. Зайцев, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // материалы XI Всеросс. съезда неврологов и IV конгресса Национ. ассоциации по борьбе с инсультом, Санкт-Петербург, 15–19 июня 2019 г. – [Опубл. в журн.] Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – С. 601.

79. Эффективность стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей / С. Л. Куликова, И. В. Козырева, М. В. Талабаев, С. А. Лихачев, Е. В. Веевник, С. А. Белая, И. И. Зайцев // материалы XI Всеросс. съезда неврологов и IV конгресса Национ. ассоциации по борьбе с инсультом, Санкт-Петербург, 15–19 июня 2019 г. – [Опубл. в журн.] Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – С. 611.

80. Случай МР-негативной фокальной эпилепсии, ассоциированной с туберозным склерозным комплексом [Электронный ресурс] / С. А. Белая, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, Д. В. Науменко, Т. В. Свинковская, И. В. Козырева // Успехи современной клинической

неврологии и нейрохирургии : материалы XVIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гродно, 17 мая 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий, С. А. Лихачев. – Гродно, 2019. – С. 12–14. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

81. Синдром Ландау-Клеффнера: клинический случай [Электронный ресурс] / И. И. Зайцев, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. В. Козырева, Т. В. Свинковская, С. А. Белая // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XVIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гродно, 17 мая 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий, С. А. Лихачев. – Гродно, 2019. – С. 44–48. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

82. Кетогенная диета в лечении фармакорезистентной эпилепсии у пациентов детского возраста с синдромами Леннокса-Гасто, Драве и Дуже: собственный опыт [Электронный ресурс] / И. И. Зайцев, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, Т. В. Свинковская, И. В. Козырева // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XVIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гродно, 17 мая 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий, С. А. Лихачев. – Гродно, 2019. – С. 41–43. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

83. Surgical treatment of pediatric brain tumors related epilepsy / M. Talabaev, K. Venegas, S. Kulikova, G. Zabrodets, V. Zmachynskaya // материалы II съезда Евразийского сообщества детских нейрохирургов, Астана, 11–13 июля 2019 г. – [Опубл. в журн.] Журн. неврология и нейрохирургия Казахстана. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 111.

84. Disconnection surgery for treatment of refractory epilepsy in children / M. Talabaev, K. Venegas, S. Kulikova, G. Zabrodets, V. Zmachynskaya, T. Svinkovskaya // материалы II съезда Евразийского сообщества детских нейрохирургов, Астана, 11–13 июля 2019 г. – [Опубл. в журн.] Журн. неврология и нейрохирургия Казахстана. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 110.

85. Динамика показателя качества жизни у пациентов детского возраста, получающих кетогенную диету для лечения фармакорезистентной эпилепсии / И. И. Зайцев, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, С. А. Белая // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XVIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гродно, 17 мая 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий, С. А. Лихачев. – Гродно, 2019. – С. 49–51. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

86. Савченко, М. А. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика синдрома Панайотопулоса / М. А. Савченко, С. Л. Куликова, Т. В. Свинковская // Успехи современной клинической неврологии и

нейрохирургии : материалы XVIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Гродно, 17 мая 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий, С. А. Лихачев. – Гродно, 2019. – С. 78–79. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

87. Противосудорожное действие кетогенной диеты: необходимый срок наблюдения для оценки противосудорожного действия метода / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 30 окт. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 3, прил. – С. 72–75.

88. Оценка функции печени и почек у детей, длительно получавших кетогенную диету / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 30 окт. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 3, прил. – С. 75–79.

89. Влияние длительного приема кетогенной диеты на липидный профиль крови детей / С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 30 окт. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 3, прил. – С. 79–82.

90. Савченко, М. А. Иктальная электроэнцефалогамма при синдроме Панайотопулоса / М. А. Савченко, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 30 окт. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 3, прил. – С. 57–59.

91. Структурная эпилепсия с продолженной спайк-волновой активностью в фазу медленного сна: анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга / И. В. Козырева, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, С. А. Белая, А. И. Антоненко, Д. В. Науменко, И. И. Зайцев // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XIX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 30 окт. 2020 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 3, прил. – С. 57–59.

92. Заболеваемость туберозным склерозным комплексом в детском возрасте в Республике Беларусь / С. А. Белая, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова,

И. И. Зайцев, М. А. Савченко, И. В. Козырева // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 17 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 2, прил. – С. 10–11.

93. Lentovidnaya geterotopia (синдром «двойной коры») / С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, О. С. Прорвич, А. В. Кузнецова, Н. Ю. Лазарева // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 17 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 2, прил. – С. 294–295.

94. Дерматологические проявления туберозного склерозного комплекса у детей / С. А. Белая, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, М. А. Савченко, И. В. Козырева // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 17 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 2, прил. – С. 8–10.

95. Собственный опыт наблюдения за особенностями электроэнцефалограммы у пациентов с генетически подтвержденным синдромом Ретта / М. А. Савченко, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, И. В. Козырева, И. И. Зайцев // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : материалы XX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Минск, 17 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11, № 2, прил. – С. 79–80.

96. Случай МР-негативного туберозного склерозного комплекса, обусловленного мутацией в гене TSC2, у пациента детского возраста / С. А. Белая, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, М. А. Савченко, О. Н. Левшук, И. В. Козырева // Давиденковские чтения : материалы XXIII конгресса с между-нар. участием, Санкт-Петербург, 23–24 сент. 2021 г. / Человек и его здоровье ; редкол. : С. В. Лобзин (гл. ред.) [и др.]. – Спб., 2021. – С. 32–33.

97. Применение кетогенной диеты для купирования супер-рефрактерного эпилептического статуса у ребенка четырех лет / И. И. Зайцев, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, М. А. Савченко, О. Н. Левшук, И. В. Козырева // Давиденковские чтения: материалы XXIII конгресса с междунар. участием, Санкт-Петербург, 23–24 сент. 2021 г. / Человек и его здоровье ; редкол. : С. В. Лобзин (гл. ред.) [и др.]. – Спб., 2021. – С. 93–94.

98. Атипичная эволюция эпилепсии с центрально-височными спайками: анализ 30 случаев / И. В. Козырева, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, И. И. Зайцев, С. А. Белая, Т. В. Свинковская, М. А. Савченко // Давиденковские чтения: материалы XXIII конгресса с междунар. участием, Санкт-Петербург, 23–24 сент. 2021 г. / Человек и его здоровье ; редкол. : С. В. Лобзин (гл. ред.) [и др.]. – Спб., 2021. – С. 140–141.

99. Влияние оперативного лечения на течение заболевания у пациентов со структурной фармакорезистентной эпилепсией и продолженной эпилептиформной активностью в фазу медленного сна / С. А. Лихачев, М. А. Савченко, И. В. Козырева, С. Л. Куликова, М. В. Талабаев, К. Ф. Венегас, С. А. Белая, И. И. Зайцев, О. Н. Левшук, А. В. Кузнецова // Давиденковские чтения : материалы XXIII конгресса с междунар. участием, Санкт-Петербург, 23–24 сент. 2021 г. / Человек и его здоровье ; редкол. : С. В. Лобзин (гл. ред.) [и др.]. – Спб., 2021. – С. 181–182.

100. Индекс спайк-волновой активности во сне и когнитивные функции у детей / И. В. Козырева, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, С. А. Белая, Т. В. Свинковская, М. А. Сиз // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XXI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Витебск, 20 мая 2022 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 1, прил. – С. 74–75.

101. Иванова, А. С. Использование компьютерных алгоритмов сокращает путь к генетической диагностике синдрома Флоатинга – Харбора / А. С. Иванова, С. Л. Куликова, О. Г. Давыденко // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XXI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Витебск, 20 мая 2022 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 1, прил. – С. 65–66.

102. Результаты применения стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии у взрослых / Е. П. Костюкевич, В. С. Терехов, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XXI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Витебск, 20 мая 2022 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 1, прил. – С. 84–86.

103. Куликова, С. Л. Гетеротопия серого вещества: клинические проявления / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, О. Л. Змачинская // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XXI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов,



Витебск, 20 мая 2022 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 1, прил. – С. 90–91.

104. Куликова, С. Л. Субкортикальная гетеротопия: анализ 7 случаев / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев // Давиденковские чтения : материалы XXIV конгресса с междунар. участием, Санкт-Петербург, 22–23 сент. 2022 г. / Человек и его здоровье ; редкол. : Е. Г. Ключева, В. В. Голдобин. – Спб., 2022. – С. 155–156.

105. Острая некротизирующая энцефалопатия у сиблингов: случай из практики / Е. В. Желудевич, С. Л. Куликова, С. А. Белая, С. А. Лихачёв, Н. А. Дюбченко, Е. С. Стрельчя, С. У. Реут // Давиденковские чтения : материалы XXIV конгресса с междунар. участием, Санкт-Петербург, 22–23 сент. 2022 г. / Человек и его здоровье ; редкол. : Е. Г. Ключева, В. В. Голдобин. – Спб., 2022. – С. 88–90.

106. Церебральные признаки туберозного склерозного комплекса в детском возрасте в Республике Беларусь / С. А. Белая, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, И. В. Козырева // Современные достижения неврологии и нейрохирургии : материалы XXI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов, Витебск, 20 мая 2022 г. – [Опубл. в журн.] Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2022. – Т. 12, № 1, прил. – С. 17–19.

107. Желудевич, Е. В. Глобально-клеточная лейкодистрофия: случай из практики / Е. В. Желудевич, С. Л. Куликова, С. А. Лихачёв // Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению : материалы конф. с междунар. участием, Москва, 18–20 окт. 2022 г. / Мин. здравоохран. Р. Ф. : ООО “Сам полиграфист” ; редкол. : Е. И. Гусев, А. Б. Гехт. – Москва, 2022. – С. 413–415.

#### **Тезисы докладов**

108. Cortical brain mapping during removal of the tumors located in the central gyrus / M. V. Talabaev, O. L. Zmachinskaya, G. V. Zabrodets, A. A. Zhebin, K. F. Venegas Hidalgo, S. Kulikova // 14-th International Child Neurology Congress, Netherlands, Amsterdam, 1–5 May 2016 : abstract book. – Amsterdam, 2016. – P. 176.

109. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in four patients / S. Kulikova, S. Likhachev, A. Kashyna, S. Belaya // Lifelong course of diseases of the child's nervous system : 12-th European Paediatric Neurology Society Congress, France, Lyon, 20–24 June 2017 : abstract book. – Europ. J. of Paediatric Neurology. – 2017. – Vol. 21, Supplement 1. – e192.

110. Kulikova, S. Early-onset epileptic encephalopathy with mutations in the KCNA2 gene / S. Kulikova, A. Kashyna // 32-nd International Epilepsy Congress, Spain, Barcelona, 2–6 Sept. 2017 : abstract book. – Barcelona, 2017. – p0655.

111. Aggravation of epilepsy in a patient with atypical benign partial epilepsy of childhood after administration of sulthiame / I. Zaitsau, S. Likhachev, S. Kulikova, I. Kozireva // 32-nd International Epilepsy Congress, Spain, Barcelona, 2–6 Sept. 2017 : abstract book. – Barcelona, 2017. – p0721.

112. Epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome) with good results of treatment / I. Kozyrava, S. Kulikova, S. Likhachev, I. Zaitsau // 4-th Congress of the European Academy of Neurology, Lisbon, 16–19 June 2018 : abstract book. – Europ. J. of Neurology. – 2018. – Vol. 25, Supplement 2. – P. 587.

113. Кетогенная диета как немедикаментозный способ лечения эпилептической энцефалопатии школьного возраста, обусловленной лихорадкой: собственные наблюдения / И. И. Зайцев, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева, Т. В. Свинковская, М. В. Попова // 10 съезд педиатров и 1 Перинатальный конгресс Республики Беларусь : тез. конф. с междунар. участием, Минск, 3–4 окт. 2018 г. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2018. – 1 электрон опт. диск (CD-ROM).

114. Куликова, С. Л. Альтернирующая гемиплегия: собственное наблюдение / С. Л. Куликова, А. Р. Кашина, Т. В. Свинковская // 10 съезд педиатров и 1 Перинатальный конгресс Республики Беларусь : тез. конф. с междунар. участием, Минск, 3–4 окт. 2018 г. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2018. – 1 электрон опт. диск (CD-ROM).

115. Генетические эпилептические энцефалопатии с дебютом на первом году жизни / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, С. А. Белая, И. В. Козырева, И. И. Зайцев // 10 съезд педиатров и 1 Перинатальный конгресс Республики Беларусь : тез. конф. с междунар. участием, Минск, 3–4 окт. 2018 г. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2018. – 1 электрон опт. диск (CD-ROM).

116. Экстраневральные проявления туберозного склероза у пациентов детского возраста / С. А. Белая, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, И. В. Козырева, М. А. Шаплыко // 10 съезд педиатров и 1 Перинатальный конгресс Республики Беларусь: тез. конф. с междунар. участием, Минск, 3–4 окт. 2018 г. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя». – Минск, 2018. – 1 электрон опт. диск (CD-ROM).

117. Новая мутация в гене АСТВ ассоциированная с развитием синдрома Барайтсера-Винтера / А. А. Гусина, С. Л. Куликова, В. Д. Кулак, Н. Б. Гусина // Молекулярная диагностика 2018 : Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 27–28 сент. 2018 г. : сборник трудов под ред. акад. РАН В.И. Покровского. – Минск, 2018. – С. 209–210.

118. Куликова, С. Л. Супер-рефрактерный эпилептический статус у пациента с гетерозиготной мутацией в гене DNMT1L / С. Л. Куликова, П. В. Козич, Т. В. Свинковская // IX Балтийский конгресс по детской неврологии, Санкт-Петербург, 29–30 апреля 2019 г. : тез. докл. под ред. В. И. Гузевой. – СПб., 2019. – С. 97.

119. Кетогенная диета в лечении фармакорезистентной эпилепсии у пациента с симптоматическим синдромом Леннокса-Гасто: собственное наблюдение / И. И. Зайцев, С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, И. В. Козырева // IX Балтийский конгресс по детской неврологии, Санкт-Петербург, 29–30 апреля 2019 г. : тез. докл. под ред. В. И. Гузевой. – СПб., 2019. – С. 53.

120. Features of Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy in patients with mutations in the KCNT1 gene / S. Kulikova, S. Likhachev, I. Kozyreva, A. Kuznecova // Paediatric Neurology and Rare Diseases : 13-th European Paediatric Neurology Society Congress, Greece, Athens, 17–21 Sept. 2019 : abstract book. – Athens, 2019. – P. 239.

121. The course of Epilepsy with continuous spike-waves during sleep in children with Cerebral Palsy / I. Kozyreva, S. Kulikova, S. Likhachev, T. Svinkovskaja, I. Zaitsev, S. Belaja, M. Savchenko // Paediatric Neurology and Rare Diseases : 13-th European Paediatric Neurology Society Congress, Greece, Athens, 17–21 Sept. 2019 : abstract book. – Athens, 2019. – P. 234.

122. High doses of Intrathecal Baclofen in the treatment of Severe Generalized Dystonia in a patient with Pantothenate Kinase-associated Neurodegeneration / S. Kulikova, S. Likhachev, J. Rushkevich, V. Alexeevets, A. Korene // Paediatric Neurology and Rare Diseases : 13-th European Paediatric Neurology Society Congress, Greece, Athens, 17–21 Sept. 2019 : abstract book. – Athens, 2019. – P. 17–21.

123. Глюкокортикостероиды как метод выбора в терапии синдрома псевдо-Леннокса / И. В. Козырева, С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, Т. В. Свинковская, И. И. Зайцев // IX Балтийский конгресс по детской неврологии, Санкт-Петербург, 29–30 апреля 2019 г. : тез. докл. под ред. В. И. Гузевой. – СПб., 2019. – С. 75.

124. Rett syndrome: analysis of 23 cases / A. Kuzniatsova, S. Kulikova, I. Zajcev, S. Likhachev, A. Yakovlev, S. Myasnikov // 6-th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual Congress, 23–26 May 2020 : abstract book. – Europ. J. of Neurology. – 2020. – Vol. 27, Supplement 1. – P. 581.

125. Epilepsy and pediatric multiple sclerosis / R. Papko, S. Kulikova, S. A. Likhachev, T. Svinkovskaya, S. Belaya, I. Kozyrava, S. Ivanov // 6-th Congress of the European Academy of Neurology, Virtual Congress, 23–26 May

2020 : abstract book. – Europ. J. of Neurology. – 2020. – Vol. 27, Supplement 1. – P. 461.

126. Диагностика синдрома Ретта с помощью NGS: клинический случай / А. С. Иванова, Л. Н. Сивицкая, С. Л. Куликова, О. Д. Левданский, О. Г. Давыденко // Молодежь в науке – 2021 : XVIII Междунар. науч. конф. молодых ученых, Минск, 27–30 сент. 2021 г. : тез. докл. в 2 частях / Издательский дом “Белорусская наука” ; редкол. : В. Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2021. – Часть 1. – С. 190–191.

127. Гамартома гипоталамуса, как причина фармакорезистентной эпилепсии: опыт лечения 8 пациентов / С. Л. Куликова, М. В. Талабаев, В. В. Алексеев, С. А. Лихачев // V Всеросс. съезд по детской нейрохир., Москва, 03–05 марта 2021 г. : тез. докл. под ред. С. К. Горелышева. – Москва, 2021. – С. 86–87.

128. Каллозотомия в лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей / М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, К. Ф. Венегас, А. Ю., М. А. Савченко // V Всеросс. съезд по детской нейрохир., Москва, 03–05 марта 2021 г. : тез. докл. под ред. С. К. Горелышева. – Москва, 2021. – С. 153.

129. Особенности клинических проявлений новообразований, расположенных в проекции двигательных отделов коры головного мозга у детей / М. В. Талабаев, С. Л. Куликова, К. Ф. Венегас, А. Ю. Соловьева, М. А. Савченко // V Всеросс. съезд по детской нейрохир., Москва, 03–05 марта 2021 г. : тез. докл. под ред. С. К. Горелышева. – Москва, 2021. – С. 154.

130. The efficacy of vagus nerve stimulation in epilepsy with polymicrogyria / S. Kulikova, S. Likhachev, I. Kozyrova, A. Kuzniatsova, M. Talabaev // Precision in Child Neurology : 14-th European Paediatric Neurology Society Congress, UK, Glasgow, 28 April–2 May 2022 : abstract book. – Glasgow, 2022. – P. 246.

131. The efficacy of vagus nerve stimulation in genetic epilepsy / S. Kulikova, A. Mirzoyan, S. Likhachev, I. Kozyrova, M. Talabaev // Precision in Child Neurology : 14-th European Paediatric Neurology Society Congress, UK, Glasgow, 28 April–2 May 2022 : abstract book. – Glasgow, 2022. – P. 253.

### **Инструкции по применению**

132. Алгоритм выбора метода лечения пациентов детского возраста с эпилепсией с фармакорезистентным течением: инструкция по применению № 136–1119 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.12.2019 / РНПЦ неврологии и нейрохирургии ; С. А. Лихачёв, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев. – Минск, 2019. – 14 с.

133. Метод лечения пациентов детского возраста, больных фармакорезистентной эпилепсией, с применением кетогенной диеты:

инструкция по применению № 080–0820 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.08.2020 / РНПЦ неврологии и нейрохирургии ; С. А. Лихачёв, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев. – Минск, 2020. – 6 с.

134. Метод дифференцированного лечения эпилепсии из-за аномалий развития головного мозга: инструкция по применению № 147–1222 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 15.05.2023 / РНПЦ неврологии и нейрохирургии ; С. Л. Куликова, С. А. Лихачёв, Л. П. Пархач., И. В. Козырева, С. А. Белая. – Минск, 2023. – 6 с.

135. Алгоритм определения вероятности нарушений интеллектуального развития у детей при эпилепсии из-за аномалий развития головного мозга: инструкция по применению № 023–0323 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 15.05.2023/ РНПЦ неврологии и нейрохирургии ; С. Л. Куликова, С. А. Лихачёв, Л. П. Пархач., И. В. Козырева, С. А. Белая. – Минск, 2023. – 5 с.

### **Клинические протоколы**

136. Хирургическое лечение эпилепсии : клинический протокол : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 31.12.2021 № 135 14.07.2017 № 75. / ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии»; ГУ «РНПЦ психического здоровья» Р. Р. Сидорович, А. И. Старцев, М. В. Талабаев, С. А. Лихачев, Ю. Г. Шанько, И. А. Гончар, С. Л. Куликова, В. С. Терехов, Г. И. Овсянкина, А. И. Антоненко, Ф. П. Хлебоказов. – Минск, 2017. – 4 с.

137. Организация кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у пациентов детского возраста: клинический протокол: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 31.12.2021 № 135 / ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» ; С. А. Лихачёв, С. Л. Куликова, И. И. Зайцев, С. А. Белая, Т. В. Свинковская – Минск, 2021. – 10 с.

### **Прочее**

138. Семейный случай туберозного склероза / С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, С. А. Белая, Д. В. Науменко, И. В. Козырева, И. И. Зайцев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 594–595.

139. Гамартома гипоталамуса / С. А. Лихачев, С. Л. Куликова, М. В. Талабаев, А. И. Антоненко, М. А. Савченко, Р. П. Попко // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 452–454.

140. Application of Massive Parallel DNA Sequencing to Diagnose Drug-Resistant Epilepsy in Children / A. S. Ivanova, L. N. Sivitskaya, S. L. Kulikova, A. D. Liaudanski, O. G. Davydenko // Molecular Genetics, Microbiology and Virology. – 2021. – Vol. 36, № 4. – P. 189–191.

141. Симметричное поражение базальных ядер у детей: клинические примеры / С. Л. Куликова, С. А. Лихачев, А. С. Иванов, Н. Г. Даниленко // V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений, Москва, 23–24 июня 2022 г. / Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 2. – С. 119–121.

## РЭЗІЮМЭ

Кулікова Святлана Леанідаўна

### Эпілепсія у дзяцей з мальфармацыямі коркавага развіцця і генетычнымі хваробамі: дыягностыка, лячэнне, спадарожныя парушэнні нейрапсіхічнага развіцця

**Ключавыя словы:** эпілепсія, фармакарэзістэнтная эпілепсія (ФРЭ), дзеці, мальфармацыі коркавага развіцця (МКР), генетычная эпілепсія, парушэнні нейрапсіхічнага развіцця.

**Мэта даследавання:** павысіць якасць аказання медыцынскай дапамогі дзецям з эпілепсіяй, абумоўленай МКР і генетычнымі хваробамі шляхам вызначэння найбольш частых каўзатыўных генаў, выяўлення прэдыктараў спадарожных парушэнняў нейрапсіхічнага развіцця і аптымізацыі лячэння.

**Метады даследавання:** клінічныя, інструментальныя (нейравізуалізацыйныя і электраэнцэфалаграфічныя), генетычныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** Устаноўлены этыялагічныя фактары ФРЭ ў дзяцей з улікам новай класіфікацыі эпілепсіі Міжнароднай супрацьэпілептычнай лігі (2017г). Паказана, што асноўнымі прычынамі з'яўляюцца структурна-генетычныя (24/04%), генетычныя (22.9%) і набытыя структурныя паразы мозгу (20.2%). Упершыню вызначаны найбольш распаўсюджаныя гены, мутацыі ў якіх з'яўляюцца прычынай 50 працэнтаў выпадкаў манагеннай эпілепсіі ў Рэспубліцы Беларусь. Усталяваны комплекс фактараў, які дазваляе прагназаваць наяўнасць структурнай паталогіі мозгу. Выяўлена частата сустракаемасці парушэнняў нейрапсіхічнага развіцця і распрацаваны статыстычныя мадэлі з незалежных фактараў, якія дазваляюць прагназаваць кагнітыўныя парушэнні і сімптомы аўтызму пры МКР і генетычнай эпілепсіі. Паказана, што парушэнне нейрапсіхічнага развіцця залежыць ад асаблівасцяў плыні эпілепсіі пры МКР і не мае такой залежнасці пры генетычнай эпілепсіі. Упершыню прааналізавана эфектыўнасць хірургічнага лячэння ФРЭ ў дзяцей з факальнай коркавай дзісплазіяй і іншымі МКР у Рэспубліцы Беларусь. Паказана тэрапеўтычная сумяшчальнасць кетагеннай дыеты і стымуляцыі блукаючага нерва ў пацыентаў з ФРЭ.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі могуць быць скарыстаны ў дыягностыцы і лячэнні дзяцей з эпілепсіяй.

**Вобласць ужывання:** неўралогія, псіхіятрыя.

## РЕЗЮМЕ

**Куликова Светлана Леонидовна**

### **Эпилепсия у детей с мальформациями коркового развития и генетическими болезнями: диагностика, лечение, сопутствующие нарушения нейропсихического развития**

**Ключевые слова:** эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ), дети, мальформации коркового развития (МКР), генетическая эпилепсия, когнитивные нарушения (КН), расстройство аутистического спектра (РАС).

**Цель исследования:** повысить качество оказания медицинской помощи детям с эпилепсией, обусловленной МКР и генетическими болезнями, путем определения наиболее частых каузативных генов, выявления предикторов сопутствующих нарушений нейропсихического развития и оптимизации лечения.

**Методы исследования:** клинические, инструментальные (нейровизуализационные и электроэнцефалографические), генетические, статистические.

#### **Полученные результаты и их новизна.**

Установлены этиологические факторы ФРЭ у детей с учетом новой классификации эпилепсии Международной противоэпилептической лиги (2017). Показано, что основными причинами являются структурно-генетические (24.4%), генетические (22.9%) и приобретенные структурные поражения мозга (20.2%). Впервые определены наиболее распространенные гены, мутации в которых являются причиной 50% случаев моногенной эпилепсии в Республике Беларусь. Установлен комплекс признаков, позволяющий прогнозировать наличие структурной патологии мозга при ФРЭ. Выявлена частота встречаемости нарушений нейропсихического развития и разработаны статистические модели из совокупности факторов, позволяющие прогнозировать КН и симптомы РАС при МКР и генетической эпилепсии. Показано, что нарушение нейропсихического развития зависит от особенностей течения эпилепсии при МКР и не имеет такой зависимости при генетической эпилепсии. Впервые проанализирована эффективность хирургического лечения ФРЭ у детей с фокальной кортикальной дисплазией и другими МКР в Республике Беларусь. Показана терапевтическая сопоставимость кетогенной диеты и стимуляции блуждающего нерва у детей с ФРЭ.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты могут быть использованы в диагностике и лечении детей с эпилепсией.

**Область применения:** неврология, психиатрия.



## SUMMARY

**Kulikova Sviatlana Leanidauna**

### **Epilepsy in children with malformations of cortical development and genetic diseases: diagnosis, treatment, concomitant neurodevelopmental disorders**

**Key words:** epilepsy, drug-resistant epilepsy (DRE), children, malformations of cortical developmental (MCD), genetic epilepsy, neurodevelopmental disorders, autism spectrum disorder (ASD).

**Purpose of the study:** to improve the quality of medical care for children with epilepsy due to MCD and genetic diseases by identifying the most common causative genes, identifying predictors of concomitant neurodevelopmental disorders and optimizing treatment.

**Research methods:** clinical, instrumental (neuroimaging and electroencephalographic), genetic, statistical.

**The obtained results and their novelty:** The etiological factors of DRE in children have been established, taking into account the new ILAE classification of epilepsy (2017). It has been shown that the main causes are structural-genetic (24.4%), genetic (22.9%), and acquired structural brain lesions (20.2%). For the first time, the most common genes have been identified, mutations in which cause 50% of cases of monogenic epilepsy in the Republic of Belarus. A set of factors has been established to predict the presence of structural pathology of the brain in the patients with DRE. The frequency of occurrence of neurodevelopmental disorders has been identified in the patients with MCD and genetic epilepsy and statistical models from independent factors that allow predicting cognitive impairment and symptoms of ASD have been developed. It has been shown that the neurodevelopmental disorders depend on the characteristics of the course of epilepsy in MCD and do not have such dependence in genetic epilepsy. The effectiveness of surgical treatment of DRE in children with focal cortical dysplasia and other MCD in the Republic of Belarus was analyzed. The therapeutic comparability of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation in patients with DRE has been shown.

**Recommendations for use:** the obtained results can be used in the diagnosis and treatment of children with epilepsy.

**Implementation area:** neurology, psychiatry.