

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Сухоносова О. Ю.

Сухоносова Ольга Юріївна (Україна), канд. мед. наук, доцент кафедри неврології та дитячої неврології, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, вул. Амосова, 58, м.Харків, 61176; e-mail: vladol2017a@gmail.com, тел.0675764852

AN ALGORITHM OF DIAGNOSTICS OF PHARMACORESISTENT EPILEPSY IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS

Summary

WHO estimates that seizures persist in 30% of patients with epilepsy, despite treatment with antiepileptic drugs. In this regard, one of the main tasks is to find the reasons for the formation of pharmacoresistance, leading to neurological deficit and cognitive impairment. To create a diagnostic algorithm for pharmacoresistant epilepsy, we examined 256 children aged 1 day to 18 years who had uncontrollable seizures. All patients were divided into 3 groups: the first group - children of neonatal age - up to 1 month of life, the second group - children of early age from 1 month to 5 years, the third group - children over 5 years. All patients underwent anamnestic, clinical, neurophysiological (EEG, EEG-video monitoring), neurovisualization (NSG, high-field MRI in the "Epilepsy" mode), laboratory research methods.

It has been shown that in the neonatal period, metabolic parameters, acid-base blood balance, bacteriological and virological studies, including cerebrospinal fluid, are of significant importance. In young children, when there is a high risk of the formation of epileptic encephalopathy, increased attention is directed to a medical genetic examination with a molecular genetic study. In non-removable epileptic seizures in older children, a significant place is given to etiological factors, in case of structural epilepsy to localization and size of the focus and complex somatic examination with an assessment of the cytochrome P450 system and immunological status. The revealed patterns of the formation of pharmacological resistance influence the choice of treatment tactics.

Key words:

children of different age groups, epilepsy, pharmacoresistance.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВОЗРАСТНИХ ГРУП

Аннотация.

По оценкам ВОЗ у 30% пациентов с эпилепсией сохраняются приступы, несмотря на лечение противоэpileптическими препаратами. В этой связи одной из главных задач является поиск причин формирования фармакорезистентности, приводящей к неврологическому дефициту и когнитивным нарушениям. Для создания диагностического алгоритма фармакорезистентных эпилепсий нами было обследовано 256 детей в возрасте от 1 дня до 18 лет, которые имели неконтролируемые приступы. Все больные были разделены на 3 группы: первая группа - дети neonatalного возраста - до 1 месяца жизни, вторая группа - дети раннего возраста от 1 месяца до 5 лет, третья группа - дети старше 5 лет. Всем пациентам в динамике было проведено анамнестическое, клиническое, нейрофизиологическое (ЭЭГ, ЭЭГ-видеомониторинг), нейровизуализационные (НСГ, высокопольная МРТ в режиме «Эпилепсия»), лабораторные методы исследования.

Показано, что в neonatalный период весомое значение имеют метаболические показатели, кислотно-основное равновесие крови, бактериологические и вирусологические исследования, в том числе спинно-мозговой жидкости. У детей раннего возраста, когда отмечается высокий риск формирования эпилептических энцефалопатий, повышенное внимание направлено на медико-генетическое обследование с молекулярно-генетическим исследованием. При некурабельных эпилептических припадках у детей старшего возраста существенное место уделяется этиологическим факторам, при структурных эпилепсиях локализации, и размеру очага, и комплексному соматическому обследованию с оценкой системы цитохрома P450 и иммунологического статуса. Выявленные закономерности формирования фармакорезистентности влияют на выбор тактики лечения.

Ключевые слова: дети разных возрастных групп, эпилепсия, фармакорезистентность.

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Анотація.

За оцінками ВООЗ у 30% пацієнтів з епілепсією зберігаються напади, незважаючи на лікування протиепілептичними препаратами. У зв'язку з цим одним з головних завдань є пошук причин формування фармакорезистентності, що призводить до неврологічного дефіциту і когнітивних порушень. Для створення діагностичного алгоритму фармакорезистентної епілепсії нами було обстежено 256 дітей у віці від 1 дня до 18 років, які мали неконтрольовані напади. Усіх хворих було розподілено на 3 групи: 1-а група - діти неонатального віку – до 1 місяця життя, 2-а група – діти раннього віку - від 1 місяця до 5 років, 3-я група – діти з 5 років. Всім пацієнтам в динаміці було проведено анамнестичне, клінічне, нейрофізіологічне (ЕЕГ, ЕЕГ-відеомоніторинг), нейровізуалізаційне (НСГ, високопольна МРТ в режимі «Епілепсія»), лабораторні методи дослідження.

Показано, що в неонатальний період вагоме значення мають метаболічні показники, кислотно-основний стан крові, бактеріологічні та вірусологічні дослідження, в тому числі спинно-мозкової рідини. У дітей раннього віку, коли відзначається високий ризик формування епілептичних енцефалопатій, підвищену увагу направлено на медико-генетичне обстеження з молекулярно-генетичним дослідженням. При некурабельних епілептичних випадках у дітей старшого віку значне місце приділяється етіологічним факторам, при структурних епілепсіях локалізації, та розміру вогнища, і комплексному соматичному обстеженню з оцінкою системи Р450 і імунологічного статусу. Виявлені закономірності формування фармакорезистентності впливають на вибір тактики лікування.

Ключові слова:

діти різних вікових груп, епілепсія, фармакорезистентність.

Вступ

Епілепсія є одним з найпоширеніших захворювань нервової системи. У країнах Європи поширеність дитячої епілепсії складає 4,5-5,0 на 1000 дитячого населення. В Україні щорічно понад 2 тисячам дітей вперше встановлюється діагноз епілепсії [1,2]. За оцінками ВООЗ у 30% пацієнтів з епілепсією зберігаються напади, незважаючи на лікування протиепілептичними препаратами [3-5]. Відповідно до загальноновизнаних критеріїв при резистентності тривалість активного перебігу захворювання повинна бути не менше двох років, протягом яких застосування двох і більше доречних, призначених в адекватній дозі і добре переносимими лікарськими засобами в режимах монотерапія - монотерапія, монотерапія - комбінація, не мало ефекту. Враховується також частота (більше 12 в рік) і тяжкість нападів, хоча цей критерій не є жорстким і вимагає індивідуального підходу. У разі епілептичних енцефалопатій дитячого віку (персистуючі неонатальні судоми, синдром Отахара, синдром Веста, тощо) визнання резистентності має проводитись в найкоротші терміни після встановлення діагнозу, так як 2-річне очікування призведе до формування постійного когнітивного дефіциту, який збережеться навіть після застосування будь-якого методу лікування [6-8].

Тому останнім часом в епілептіології все більше уваги приділяється проблемі неконтрольованих нападів, при наявності яких не завжди можна стверджувати про справжню фармакорезистентну епілепсію. Умовна резистентність – це оборотний процес, при якому частина пацієнтів може досягти повного контролю нападів. У зв'язку з цим одним з головних завдань є пошук адекватних методів діагностики, обсяг яких дозволив би призначити лікування й запобігти формуванню несприятливого типу перебігу епілепсії [4,5].

Мета дослідження

Визначення необхідного обсягу обстеження дітей з неконтрольованими нападами, які допомагають виявити клінічні і параклінічні

дані, важливі для більш глибокого розуміння патофізіологічних механізмів, внаслідок яких формується фармакорезистентність та створення алгоритму діагностики фармакорезистентної епілепсії у дітей.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети нами було обстежено 256 дітей у віці від 1 дня до 18 років, які мали неконтрольовані напади. Усіх хворих було розподілено на 3 групи: 1-а група - діти неонатального віку – доношені новонароджені до 28 дня життя від народження і до 44-го тижня гестації у дітей, народжених раніше терміну, 2-а група – діти раннього віку від 1 місяця до 5 років, 3-я група – діти з 5 до 18 років. Всім пацієнтам в динаміці було проведено ретельне анамнестичне, клінічне, нейрофізіологічне (електроенцефалографія (ЕЕГ), ЕЕГ з відео моніторингом, електрокардіографія ЕКГ), нейровізуалізаційне (нейросонографія (НСГ), високопольна ядерно-магнітна резонансна томографія (Я-МРТ) в режимі «Епілепсія»), лабораторні методи дослідження. Для встановлення статистичної достовірності результатів одержані дані були математично оброблені за допомогою параметричних та непараметричних методів.

Результати дослідження та їх обговорення

У першу групу - діти неонатального віку – доношені новонароджені до 28 дня життя від народження і до 44-го тижня гестації у дітей, народжених раніше терміну - увійшли 52 дитини (20,3%). Дослідження перинатального анамнезу пацієнтів, дозволили визначити фактори, які могли мати значення в формуванні неонатальних судом (НС): відхилення в перебігу вагітності у матерів в 46,8% випадків. Більшість дітей народилися від II та III вагітностей (61%). У 23,6% випадків були зафіксовані різного виду патологічні зміни перебігу пологів. Передчасні пологи відбулися у 18%. З них - діти, які народилися з низькою та екстремально низькою масою тіла – 24%.

За етіологічним чинником неонатальні судоми були розподілені наступним чином: структурні порушення ЦНС внаслідок важ-

ких гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС, внутрішньочерепних пологових травм, внутрішньочерепних крововиливів, вроджених вад розвитку - 67%, вроджені та набуті інфекції - 10%, метаболічні порушення 5%, генетичні захворювання 4%, не уточнено - 8%, змішана група - 6%.

За характером неонатальних судом найбільш несприятливий перебіг мали моторні автоматизми (5%) та тонічні напади (22%), також поєднання 2-х та більше типів судом (14%) та трансформація судом (19%) пацієнтів.

Значущими критеріями несприятливого прогнозу є наявність таких змін на EEG, як епілептиформна активність та уповільнення фонової активності. Спостереження в динаміці показало, що такі патологічні зміни зберігалися в подальшому. За допомогою EEG-відеомоніторингу вдалося ідентифікувати 31% судом.

У 18% дітей, які перенесли неонатальні судом, епілепсія розвинулась ще у неонатальному періоді.

Усім хворим у неонатальному періоді було проведено ретельне сомато-неврологічне обстеження, EEG, EEG з відеомоніторингом, НСГ, ЯМРТ головного мозку, лабораторні методи дослідження із контролем метаболічних показників, генетичне тестування, бактеріологічне та вірусологічне дослідження, консультації інших спеціалістів, але вагоме значення мають метаболічні показники, кислотно-основний стан крові, бактеріологічні та вірусологічні дослідження, в тому числі спинномозкової рідини.

У другу групу – діти раннього віку від 1 місяця до 5 років - увійшло 107 дітей (41,7%).

Етіологія епілептичних нападів у дітей цієї групи встановлена наступна: структурні порушення ЦНС внаслідок перинатальних уражень ЦНС – 21%, вроджені вади розвитку - 24%, черепно-мозкова травма (ЧМТ) – 6%, інфекції - 16%, вроджені метаболічні порушення 8%, генетичні захворювання 7%, не уточнено - 9%, змішана група - 7%. У 21% пацієнтів було діагностовано епілептичну енцефалопатію.

За характером нападів найбільш несприятливий перебіг мали інфантільні спазми (19%) та фокальні напади із вторинною генералізацією (31%), також поєднання 2-х та більше типів судом (18%) та трансформація судом (24%) пацієнтів.

Значущими критеріями несприятливого прогнозу є наявність таких змін на EEG, як гіпсаритмія та патерн «спалах – пригнічення». Спостереження в динаміці показали, що такі патологічні зміни в подальшому можуть трансформуватися в уповільнення фонової активності.

Звертає на себе увагу той факт, що у дітей раннього віку відзначається високий ризик формування епілептичних енцефалопатій, тому підвищену увагу направлено на медико-генетичне обстеження з молекулярно-генетичним дослідженням.

Третю групу склали 97 дітей (38%). у віці від 5 до 18 років, з неконтрольованими епілептичними нападами, в яких є верифікований діагноз епілепсії та які дійсно приймають

ПЕП у максимальній для сприйняття дозі.

У пацієнтів цієї групи діагностовано наступні етіологічні чинники епілепсії: структурні порушення ЦНС внаслідок перинатальних уражень ЦНС – 14%, вроджені вади розвитку (частіше дизгенезії) - 18%, черепно-мозкова травма (ЧМТ) – 11%, інфекції - 18%, вроджені метаболічні порушення - 4%, генетичні захворювання - 11%, не уточнено - 9%, змішана група - 7%. Треба відзначити, що у дітей цієї групи в формуванні фармакорезистентності при структурних епілепсіях значне місце посідає визначення локалізації та розміру вогнища. Так найбільш «епілептогенними» є скронева (53%), задньолобова (21%) та тім'яна (14%) локалізація та мультифокальні вогнища (12%).

За характером нападів найбільш несприятливий перебіг мали фокальні напади із вторинною генералізацією (41%), тонічні і міоклонічні напади (16%), також поєднання 2-х та більш типів судом (18%) та трансформація судом (16%) пацієнтів.

Значущими критеріями несприятливого прогнозу є наявність таких змін на EEG, як осередкова епіактивність в поєднанні з дифузійної повільної активністю, продовжена мультифокальна або білатерально-синхронна спайкова активність, аномальна фонова активність.

У дітей старше 5 років достовірно частіше зустрічаються імунологічні епілепсії, які супроводжуються аутоімунними станами (лімбічні енцефаліти, NMDA-енцефаліти, синдром Расмуссена та ін.). Тому при уточненні причин фармакорезистентності обов'язковим є дослідження імунологічного статусу.

При розгляді причин формування резистентності епілепсії до лікування слід пам'ятати про генетичні фактори, що впливають на ефективність ПЕП. В генетичних порушеннях, які можна коригувати шляхом врахування взаємодії з різними ПЕП, мають значення гени, що кодують ферменти системи цитохрому P450. Генами цієї системи, які відповідають за метаболізм ПЕП, є: CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 [13,16].

Згідно з результатами досліджень у 25% пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією визначається зниження активності генів, що кодують систему цитохрому P450.

Враховуючи усе вищевикладене, алгоритм діагностики причин виникнення фармакорезистентності може бути представлено наступним чином:

1. Особливості збору анамнезу: деталізація обставин виникнення та клінічної картини нападів, динаміки симптомів окремого нападу та захворювання в цілому. Особливу увагу приділяють віку виникнення перших нападів та наявності провокуючих факторів.

2. Анамнез життя.

3. Сімейний анамнез (наявність пароксизмальних порушень у рідних).

4. Фізикальне обстеження пацієнта для пошуку екстрацеребральної патології, що могла призвести до виникнення нападів.

5. Оцінка неврологічного статусу для виявлення інтрацеребральних причин нападів.

6. Лабораторні методи обстеження:

- Загальний аналіз крові (гемоглобін, ге-

матокрит, лейкоцитарна формула, кількість тромбоцитів, згортання крові).

- Загальний аналіз сечі.
- Біохімічний аналіз крові (з визначенням рівня електролітів, глюкози, АСТ, АЛТ, білірубину, креатиніну, лужної фосфатази, сечовини, білку).
- Газовий склад крові.
- Імунограма крові. Концентрація основних прозапальних (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6) і проти-запальних (ІЛ-8, ІЛ-10) цитокінів у сироватці крові.
- ПЦР крові та ліквору до найбільш поширених вірусів.
- Бакпосів крові та ліквору.
- Метаболічний скринінг, включаючи люмбальну пункцію.
- Визначення концентрацій ПЕП у крові.

7.Електроенцефалографія.

ЕЕГ повинна виконуватися щонайменше у відповідності до мінімальних вимог ILAE та IFCN, 2003:

- а) не менше ніж 12 каналів запису одночасно,
- б) розміщення електродів за системою 10-20,
- в) наявність додаткових каналів для моніторингу ЕКГ, дихання, міограми, руху очей,
- г) аналіз не менше ніж 20 хвилин якісного запису фонові ЕЕГ,
- д) можливість проведення функціональних навантажень - гіпервентиляції, фотостимуляції, звукової стимуляції з паралельною реєстрацією ЕЕГ.

Моніторингові методики електроенцефа-

лографії - стаціонарний або амбулаторний ЕЕГ-моніторинг, поєднаний ЕКГ-ЕЕГ-моніторинг.

8.Нейровізуалізація (нейросонографія, магнітно-резонансна томографія на апараті з напругою магнітного поля не менше 1,5 Т в режимі «Епілепсія» з використанням аксіальних і коронарних зрізів перпендикулярно осей скроневої області і гіпокампу), МРТ-спект-рографія, ПЕТ [9]

9.ЕКГ - з метою діагностики значущих порушень ритму серця у 12 відведеннях.

10.Огляд очного дна. Огляд очного дна проводиться для виявлення офтальмологічних ознак інтрацеребральної патології.

11.Отоневрологічне обстеження.

За показаннями:

- Ультразвукова транскраніальна доплерографія судин голови та шиї.

- Консультації інших фахівців (психіатр (показана при наявності у пацієнта психічних розладів), нейрохірург, кардіолог, ендокринолог, отоларинголог, психолог та інші).

- Генетичне обстеження і консультація генетика.

В одних випадках дефект одного гена є причиною певного епілептичного синдрому, в інших - дефекти різних генів можуть призвести до розвитку одного й того ж епілептичного синдрому. Часом одна генетична аномалія може викликати різні типи нападів у різних пацієнтів, у той час як в інших випадках багато генів залучаються до клінічних проявів епілепсії у окремого індивіда



Мал. 1. Сучасний алгоритм молекулярно-генетичної діагностики

Якщо є підозра на генетично детермінований резистентний епілептичний синдром, то проводять:

1. Визначення найбільш частих мутацій, характерних для конкретного синдрому.

2. Повногеномне секвенування.

Для більшої доступності і практичності частіше застосовується «панельне» секвенування - секвенування певної кількості генів, які дозволяють діагностувати конкретну патологію в диференціальному ряду захворювань (Мал.1).

Наприклад: панель ранньої дитячої епілептичної енцефалопатії. У неї входить секвенування 43 генів.

3. Якщо немає конкретного синдрому - дослідження панелей на мутації іонних каналів і рецептори нейротрансмітерів.

Генетичні чинники, що впливають на ефективність ПЕП:

- Гени, що кодуєть транспорт ПЕП

- Гени, що кодуєть ферменти метаболізму препаратів (кодуєть ферменти системи цитохрому P450, що відповідають за метаболізм ПЕП: CYP2c9 * 2; CYP2c9 * 3; CYP2c19 * 1; CYP2c19 * 2; CYP3A4)

- Гени, що кодуєть мішені дії ПЕП [10,11]

З усіх перерахованих методів обстеження в кожний віковий період їх діагностичне значення є різним. Це зумовлено станом пацієнта, етіологічним чинником епілепсії, діагностичними можливостями і часом, необхідним для отримання результатів обстеження.

Висновки

Таким чином, поряд із комплексним обстеженням у неонатальний період вагоме значення мають метаболічні показники, кислотно-основний стан крові, бактеріологічні та вірусологічні дослідження, в тому числі спинномозкової рідини. У дітей раннього віку, коли відзначається високий ризик формування епілептичних енцефалопатій, підвищену увагу направлено на медико-генетичне обстеження з молекулярно-генетичним дослідженням. При неконтрольованих епілептичних нападах у дітей старшого віку значне місце приділяється етіологічним факторам, при структурних епілепсіях - локалізації та розміру осередка і комплексному соматичному обстеженню з оцінкою системи P450 і імунологічного статусу. Виявлені патологічні особливості формування фармакорезистентності впливають на вибір тактики лікування.

Література

1. Мар'єнко Л.Б., Літовченко Т.А. Дубенко А.Є. Нові класифікації епілепсії та епілептичних нападів (ILAE,2017): шляхи впровадження в Україні. //Міжнародний неврологічний журнал.-2017.-№7(93).-С.89-96

2.Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. Nov 3 2009

3.Shah S, Nagarajan L, Palumbo L, Walsh P, Silberstein J, Cannell P, Ghosh S.Paediatric new-onset seizure clinic in Australia: Experience and lessons learnt. *J Paediatr Child Health*. 2018 Nov 8. doi: 10.1111/jpc.14290.

4. Литовченко Т.А. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения // *Нейронews*. — 2010. — № 5. — С. 21-26.

5.Fisher et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014; 55:475-82.

6. Berquin P. et al. Treatment of childhood refractory epilepsy // *Arch. Pediatr*. — 2012. — V. 19(1). — P. 3-8.

7. Dahlin M., Wide K., Ohman I. Age and

comedications pharmacokinetics in children // *Pediatric Neurol*. — 2010. — V. 43(4). — P. 231-235.

8.Petelin Gadze Z. Epilepsy in Children – clinical and social aspects. In: TechInTech Publisher; 2011

9.Shah MN, Nguyen RD, Pao LP, Zhu L, CreveCoeur TS, Mitra A, Smyth MD.Role of resting state MRI temporal latency in refractory pediatric extratemporal epilepsy lateralization. *J Magn Reson Imaging*. 2018 Oct 22. doi: 10.1002/jmri.26320.

10. Танцура Л.Н., Коляда А.К., Пилипец Е.Ю., Третьяков Д.В., Танцура Е.А.. Роль фармакогенетического тестирования в преодолении фармакорезистентности эпилепсий // *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. — 2017. — Том 17, Випуск 2 (58). — С. 190-194.

11. Jain P, Andrade D, Donner E, Dyment D, Prasad AN, Goobie S, Boycott K, Lines M, Snead OC. Development of Criteria for Epilepsy Genetic Testing in Ontario, Canada. *Can J Neurol Sci*. 2018 Nov 13:1-7. doi: 10.1017/cjn.2018.341.

References

1. Mar'enko L.B., Litovchenko T.A. Dubenko A.E. Novi klasifikacii epilepsii ta epileptichnix napadiv (ILAE,2017): shlyaxi vprovadzhennya v Ukraïni [New classifications of epics and epileptic seizures (ILAE, 2017): harnessed in Ukraine] Mizhnarodnij nevrologichnij zhurnal [International Neurological Journal],2017, no.7(93),, pp.89-96. (In Ukr.)
- 2.Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. Nov 3 2009
- 3.Shah S, Nagarajan L, Palumbo L, Walsh P, Silberstein J, Cannell P, Ghosh S.Paediatric new-onset seizure clinic in Australia: Experience and lessons learnt. *J Paediatr Child Health*. 2018 Nov 8. doi: 10.1111/jpc.14290.
4. Litovchenko T.A. Rezistentnye epilepsii: prichiny i metody lecheniya [Resistant epilepsy: causes and methods of treatment] *NejroNews [NeuroNews]*, 2010, no. 5(24), pp. 21-26. (In Russ.)
- 5.Fisher et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014; 55:475-82.
6. Berquin P. et al. Treatment of childhood refractory epilepsy // *Arch. Pediatr.* — 2012. — V. 19(1). — P. 3-8.
7. Dahlin M., Wide K., Ohman I. Age and comediations pharmacokinetics in children // *Pediatric Neurol.* — 2010. — V. 43(4). — P. 231-235.
- 8.Petelin Gadze Z. Epilepsy in Children – clinical and social aspects. In: TechInTech Publisher; 2011
- 9.Shah MN, Nguyen RD, Pao LP, Zhu L, CreveCoeur TS, Mitra A, Smyth MD.Role of resting state MRI temporal latency in refractory pediatric extratemporal epilepsy lateralization. *J Magn Reson Imaging*. 2018 Oct 22. doi: 10.1002/jmri.26320.
10. Tancura L.N., Kolyada A.K., Pilipec E.Yu., Tretyakov D.V., Tancura E.A.. Rol farmakogeneticheskogo testirovaniya v preodolenii farmakorezistentnosti epilepsij [The role of pharmacogenetic testing in overcoming the pharmacological resistance of epilepsy] *Visnik VDNZU «Ukraïnska medichna stomatologichna akademiya» [News of the VDZU “Ukrainian medical dentistry academy”]*, 2017, vol. 17, no. 2 (58), pp. 190-194. (In Russ.)
11. Jain P, Andrade D, Donner E, Dyment D, Prasad AN, Goobie S, Boycott K, Lines M, Snead OC. Development of Criteria for Epilepsy Genetic Testing in Ontario, Canada. *Can J Neurol Sci*. 2018 Nov 13:1-7. doi: 10.1017/cjn.2018.341.

Sukhonosova Olga Yuriivna (Ukraine), MD, PhD, Associate Professor of Department of Neurology and Child Neurology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, 58, Amosov Street, Kharkiv, 61176; e-mail: vladol2017a@gmail.com

Сухоносова Ольга Юрьевна (Украина) – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и детской неврологии, Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176; e-mail: vladol2017a@gmail.com