

Долинина А.Ф.¹, Громова Л.Л.²

Прогноз эпилепсии у детей с фебрильными судорогами

1 - ГБУЗ Челябинская областная детская клиническая больница, г. Челябинск; 2 - ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет", г. Челябинск

Dolinina A.F., Gromova L.L.

The prognosis for children's epilepsy with febrile seizures

Резюме

Для поиска достоверных диагностических критериев прогнозирования эпилепсии была проанализирована роль перинатальной патологии, наследственной отягощенности по фебрильным судорогам и эпилепсии, клинических данных и результатов дополнительных методов исследования (ЭЭГ и МРТ головного мозга) у детей, имеющих фебрильные судороги (ФС) в анамнезе. Проведены катamnестические исследования 163 детей с фебрильными судорогами в анамнезе. Длительность катamnеза варьировала от 8 до 12 лет. Проведены сравнения двух групп - детей с исходом фебрильных судорог в эпилепсию (n=24) и доброкачественным исходом (n=139). По результатам исследования были взяты показатели, по которым исследуемые группы пациентов различались статистически значимо - это наследственная отягощенность по эпилепсии, фокальный характер фебрильного приступа, нарушения в неврологическом статусе, изменения на ЭЭГ и МРТ головного мозга. Они были использованы для построения моделей прогнозирования развития эпилепсии. Расчеты показали, что прогнозировать развитие эпилепсии возможно на основании данных о наследственной отягощенности по эпилепсии и результатах ЭЭГ. Наиболее важным диагностическим показателем развития эпилепсии является эпилептиформная активность на ЭЭГ.

Ключевые слова: дети, фебрильные приступы, прогноз, эпилепсия

Summary

In search of significant diagnostic criterion to prognosticate epilepsy there has been analysed the role of perinatal pathology, the hereditary load in febrile seizures and epilepsy, the clinical data and results of additional methods of research (EEG, MRT of the head brain) of children with febrile seizures (FS) in the anamnesis. There has been carried out catamnestic research of 163 children having febrile seizures in their anamnesis. The duration of catamnestic varied from 8 to 12 years old. There has been carried out the comparison of 2 groups - children having febrile seizures with the outcome to epilepsy (n=24) and benign outcome (n=139). In accordance with the research there have been taken the indices in which the groups under tests varied statistically significant- heredity, anamnestic record for epilepsy, focal character of the febrile seizures, abnormalities in neurological status, changes in EEG and MRT of the head brain. They have been used to maintain models for prediction of epilepsy development. The results showed that it is possible to prognose the development of epilepsy on the basis of the results of the EEG and heredity load. The most important diagnostic rate for the development of epilepsy is the epileptiform activity on EEG.

Key words: children, febrile seizures, prognosis, epilepsy

Введение

Фебрильные приступы - это эпизоды эпилептических приступов, возникающие у детей дошкольного возраста при гипертермии, не связанной с нейроинфекцией (Baram T.Z., Shinnar Sh., 2002). Вопрос о взаимосвязи фебрильных судорог с последующими афебрильными приступами и эпилепсией остается дискуссионным. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным Camfield et al., (1994); Berg et al., (1999), фебрильные судороги - наиболее частое проявление предрасположенности к эпилепсии в детском возрасте, у больных эпи-

лепсией фебрильные судороги в анамнезе встречаются в 15-25%. Однако судороги на повышение температуры могут быть проявлением эпилепсии, а температура является лишь провокационным фактором. Раннее диагностирование эпилепсии, маскирующейся лихорадкой, представляет большую трудность из-за того, что клиническая картина и длительность фебрильных приступов не являются до конца надежными критериями диагностики. Так, Arzimanoglou, A. et al., (2004) предполагают, что приступы связанные с лихорадкой, представляют явно гетерогенную группу судорожных состояний с различными

механизмами приступов, из которой можно выделить 3 подгруппы. Первая и самая значительная подгруппа состоит из тех детей, которые имели приступы в ответ на лихорадку в результате генетической индивидуальной восприимчивости. Во второй подгруппе, которая возможно мала, припадки являются результатом мозгового поражения, которое возникло из-за фебрильного заболевания. Третья подгруппа включает детей с предшествующей латентной эпилепсией, у которых лихорадка действует просто как катализатор судорог. Эта разнородность и объясняет различные исходы некоторых случаев фебрильных судорог. По данным К.Ю. Мухина с соавт., (2008) фебрильные приступы в большинстве случаев являются транзиторными у детей дошкольного возраста, но могут также входить в структуру отдельных эпилептических синдромов.

Целью исследования был поиск диагностических критериев прогнозирования эпилепсии у детей с фебрильными судорогами.

Материалы и методы

Объектами исследования были дети Челябинской области в возрасте 12-15 лет с фебрильными судорогами в анамнезе.

Для определения прогноза эпилепсии у детей с фебрильными судорогами проведены катamnестические исследования 163 детей в возрасте с 12 до 15 лет. Разделение общего количества детей на группы проводилось по исходу фебрильных судорог. В основную группу вошли дети с исходом в эпилепсию ($n=24$), в группу сравнения - дети с доброкачественным исходом ($n=139$).

В ходе статистического анализа данных были использованы методы описательной статистики, выборочных сравнений и поиска зависимостей. Для количественных показателей рассчитывали среднее значения с 95%-ными доверительными интервалами (95% ДИ), для качественных показателей - абсолютные и относительные (в %) частоты с точными 95%-ными ДИ, вычисленными методом Клоппера - Пирсона. Для сравнения групп по качественным показателям данные сводили в таблицы сопряженности, которые анализировали с помощью критерия отношения правдоподобия (хи-квадрат максимального правдоподобия,). В случае слабой насыщенности ячеек таблиц сопряженности (минимальные ожидаемые менее 5) оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизационной процедуры Монте-Карло в пакете Cytel Studio StatXact (version 7.0; Cytel Software Corporation). Для поиска ячеек таблиц сопряженности, обеспечивших статистическую значимость рассматриваемых эффектов, рассчитывали отклонения Фримана - Тьюки FTdev и оценивали их статистическую значимость.

Для поиска предикторов трансформации ФС в эпилепсию и построения моделей риска её развития были отобраны показатели, по которым в ходе сравнений были обнаружены наиболее сильные и высоко статистически значимые различия. Эти показатели включали далее в модель множественной логистической регрессии

(Ланг, 2011). Оценку диагностической эффективности полученных моделей проводили по показателям чувствительности, специфичности, а также площади под характеристической ROC-кривой, построенной по результатам прогноза. Расчёты выполнены в пакете MedCalc (v. 12.2.1; MedCalc Software).

Во всех случаях обнаруженные эффекты считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$, незначимыми - при $P > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < P \leq 0,10$) обсуждали их как возможные тенденции.

Результаты и обсуждение

Актуальным вопросом для родителей детей с фебрильными судорогами является исход фебрильных приступов. Поэтому этой проблеме посвящены работы многих авторов (Berg et al., 1997; А.С. Петрухин, 2000; Heschlörffer et al., 2002; Vestergaard et al., 2005; Fallah et al., 2012; Pavlidou et al., 2013; Sajun Chung, M.D., 2014). Ряд исследователей считают, что семейный анамнез по эпилепсии, сложный характер припадка и наличие нарушений в нервно-психическом развитии с раннего возраста являются факторами очевидно повышающими риск развития эпилепсии после ФС (Annegers, Hauser, Shirts et al., 1987; Trinka et al., 2002; Tatzura et al., 2005; Fallah et al., 2012). В то же время вопрос, являются ли некоторые судороги на температуру проявлением эпилепсии, остается дискутабельным.

В настоящем исследовании анализировалась перинатальная патология в качестве предполагаемого фактора риска перехода фебрильных судорог в эпилепсию. Учитывались наиболее значимые параметры этой патологии - такие как острая, хроническая гипоксия плода, их сочетание, преждевременные роды. Выявлено, что патология течения беременности прослеживалась в обеих группах: в основной в 62,5%, в группе сравнения в 48,2%. Из патологии беременности наиболее частым фактором была хроническая гипоксия плода (основная группа 54,2% случаев, в группе сравнения 36%). Преждевременные роды в основной группе зарегистрированы в 12,5% случаев, в группе сравнения в 12,9% случаев. Найденные различия между группами не являются статистически достоверными ($\chi^2=1,15$; $P=0,766$), поэтому указанные перинатальные факторы не могут рассматриваться в качестве факторов риска развития эпилепсии.

При изучении роли генетических факторов в трансформации фебрильных судорог в эпилепсию определялась частота встречаемости фебрильных судорог и эпилепсии среди родственников 1,2,3 степени родства детей, имеющих фебрильные судороги в анамнезе.

Фебрильные судороги у родственников пробандов встречались как в основной (29,2%), так и в группе сравнения (21%), чаще у родственников 1,2 степени родства. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($P=0,388$).

Эпилепсия у родственников пробандов встречалась в основной группе статистически достоверно чаще (29,2%), чем в группе сравнения (2,9%) ($P < 0,001$)

Проанализированы клинические данные: возраст-дебют фебрильных судорог, непосредственно характеристика приступов, неврологический статус. По данным литературы известно, что дебют фебрильных судорог в возрасте до 18 месяцев, повышает риск их трансформации в эпилепсию (Sajun Chung, M.D., 2014). В настоящей работе возраст - дебют фебрильных приступов варьировал от 3 месяцев жизни до 5 лет: у детей основной группы 43,5%, в группе сравнения 47,5% (в среднем - 1,8 лет $\pm 1,5$ лет). Статистически значимых различий по возрасту манифестации фебрильных судорог между группами не выявлено ($P=0,266$).

В то же время выявлены статистически достоверные различия по характеристике фебрильных приступов: в основной группе достоверно преобладали генерализованные приступы с фокальным компонентом (78,3%) и фокальные пароксизмы (8,7%), тогда как в группе сравнения в 74,1% случаев встречались исключительно генерализованные приступы ($P<0,001$).

При исследовании неврологического статуса у детей основной группы было выявлено достоверно больше изменений (54,2%), чем в группе сравнения (25,4%) ($P=0,006$).

Относительно результатов ЭЭГ в качестве факторов риска перехода фебрильных судорог в эпилепсию литературные данные крайне противоречивы. Сравнение результатов различных авторов проблематично, так как имеет значение время проведения исследования относительно возникновения приступа, а также возраст пациента. Хотя в работе Karimzadeh et al., (2014) отмечено, что результаты ЭЭГ, проведенные в ранние и поздние сроки после ФС имели сходные результаты. Sofijanov et al., (1992), отметили, что более высокая распространенность пароксизмальных состояний на ЭЭГ наблюдалась у детей со сложными фебрильными судорогами длительностью более 15 минут. В большинстве проспективных исследований не было отмечено корреляции между наличием пароксизмальных изменений на ЭЭГ и последующим появлением нефебрильных судорог (Frantzen, 1968; Lennox-Buchthal, 1973). Однако, Millichap, Colliver (1991), обнаружили, что при фебрильных приступах пароксизмальные аномалии на ЭЭГ регистрируются в пять раз чаще у детей с развившейся в последующем эпилепсией, чем у тех, у которых отмечался благоприятный катамнез. Nordli et al. (2012) зарегистрировали эпилептиформные изменения в виде фокального замедления в 6,5% случаев при фебрильном эпилептическом статусе. Wo et al. (2013), Kim et al. (2013), Yoshinaga et al. (2013), Kuang et al. (2014) в своих исследованиях расценивают наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей с фебрильными судорогами как риск развития эпилепсии. В то же время, Doose et al., (2000) считают, что выявленные изменения на ЭЭГ в данном возрастном периоде (до 5 лет) могут отражать только предрасположенность к развитию эпилепсии - маркер врожденного нарушения созревания мозга, но не являться фактором риска развития эпилепсии.

В нашем исследовании изменения на ЭЭГ бодр-

ствования достоверно чаще встречались у детей основной группы (75%), чем в группе сравнения (2,2%)

($P<0,001$). У детей с доброкачественным исходом ФС эпилептиформная активность зарегистрирована лишь в 1 случае (0,7%), в то же время у детей с исходом в эпилепсию в - 58,3%. Кроме того, у детей с неблагоприятным исходом выявлялось общее (8,35%) и региональное (8,35%) замедление фоновой активности, а в группе сравнения замедление фоновой активности встречалось лишь в 1,4%.

Многие исследователи указывают на то, что риск появления фебрильных судорог и в последующем риск их трансформации в эпилепсию может повышаться при наличии исходных структурных нарушений головного мозга (Park et al., 2010; Finegersh et al., 2011). Связь фебрильных судорог с развитием мезиального височного склероза интенсивно обсуждается (Mitchell et al., 2002; Camfield et al., 2012). Одной из наиболее частых причин развития палеокортикальной височной эпилепсии (ПВЭ) является склероз аммонова рога, или мезиальный височный склероз (МВС) (Kotagal, 1993; К.Ю. Мухин, 2000; Arzimanoglou, 2005).

В настоящей работе - структурные изменения на МРТ головного мозга статистически достоверно чаще встречались у детей основной группы

(16,7%), чем в группе сравнения (0,7%) ($P<0,001$). У детей с эпилепсией на МРТ головного мозга в 16,7% имелись структурные изменения в виде перивентрикулярной лейкомаляции, обширной порэнцефалической кисты, диффузной корково-подкорковой атрофии головного мозга, мезиального темпорального склероза. В группе сравнения у 1 пациента была найдена киста прозрачной перегородки, что является вариантом строения и не имеет отношения к развитию эпилепсии.

Следует заметить, что малое количество пациентов не позволяет достоверно оценить роль этих изменений в трансформации фебрильных судорог в эпилепсию.

Полученные статистически достоверные различия между группами по результатам ЭЭГ и МРТ головного мозга нельзя рассматривать как непосредственные факторы риска перехода фебрильных судорог в эпилепсию. Вероятней всего эти факторы, а также фактор отягощенной наследственности по фебрильным судорогам являются маркерами повышенной вероятности возникновения эпилепсии у детей с фебрильными судорогами.

Таким образом, показателями, по которым исследуемые группы пациентов различались статистически значимо, являлись: наследственная отягощенность по эпилепсии, фокальный характер фебрильного приступа, нарушения в неврологическом статусе, изменения на ЭЭГ и МРТ головного мозга. В последующем они были включены в модель множественной логистической регрессии. Расчёты были проведены в два этапа. На первом этапе в модель были включены только 2 наиболее общепризнанных показателя: наследственная отягощенность по эпилепсии и неврологический статус. Результаты данного варианта анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1. Параметры и характеристика сокращённой модели логистической регрессии для прогноза эпилепсии (n=161)

Показатели	Коэффициент регрессии ± станд. ошибка	Отношение шансов (95% доверит. интервал)	Оценка значимости P
Наследственность по эпилепсии	2,59 ± 0,706	13,33 (3,34 – 53,18)	0,0002
Неврологический статус	1,21 ± 0,490	3,36 (1,29 – 8,78)	0,0133
Константа	-2,5283		
Модель полностью: $\chi^2 = 21,25; df=2; P<0,0001$; Чувствительность: 29,2 %, Специфичность: 97,1 %; Диагностическая эффективность: 63,1%; Доля верно классифицированных: 87,0%; Площадь под ROC-кривой: 0,748 ± 0,0600 (95% ДИ: 0,673 – 0,813).			

Таблица 2. Параметры и характеристика модели логистической регрессии для прогноза эпилепсии с наибольшей диагностической эффективностью (n=161)

Показатели	Коэффициент регрессии ± станд. ошибка	Отношение шансов (95% доверит. интервал)	Оценка значимости P
Включены в модель			
Наследственность по эпилепсии	2,49 ± 0,981	12,05 (1,76 – 82,41)	0,0112
Эпилептиформная активность на ЭЭГ	3,76 ± 1,653	42,89 (1,68 – 1095,2)	0,0230
Нарушения ЭЭГ бодрствования	2,12 ± 1,310	8,30 (0,637 – 108,22)	0,1061
Константа	-3,3613		
Не включены в модель			
Неврологический статус			
Нарушения ЭЭГ медленноволнового сна			
Модель полностью: $\chi^2 = 78,40; df=3; P<0,0001$; Чувствительность: 70,8 %, Специфичность: 98,5 %; Диагностическая эффективность: 84,7%; Доля верно классифицированных: 94,4%; Площадь под ROC-кривой: 0,907 ± 0,0450 (95% ДИ: 0,851 – 0,947).			

Таблица 3. Параметры и характеристика оптимальной модели логистической регрессии для прогноза эпилепсии (n=161)

Показатели	Коэффициент регрессии ± станд. ошибка	Отношение шансов (95% доверит. интервал)	Оценка значимости P
Включены в модель			
Наследственность по эпилепсии	3,00 ± 0,884	20,06 (3,55 – 113,37)	0,0007
Эпилептиформная активность на ЭЭГ	5,78 ± 1,132	323,57 (35,20 – 2974,5)	<0,0001
Константа	-3,2767		
Не включены в модель			
Неврологический статус			
Нарушения ЭЭГ бодрствования			
Изменения на ЭЭГ медленноволнового сна			
Модель полностью: $\chi^2 = 76,03; df=2; P<0,0001$; Чувствительность: 66,7 %, Специфичность: 99,3 %; Диагностическая эффективность: 83,0%; Доля верно классифицированных: 94,4%; Площадь под ROC-кривой: 0,887 ± 0,0503 (95% ДИ: 0,828 – 0,932).			

Из таблицы 1. видно, что, несмотря на высокую статистическую значимость, прогнозные свойства данной модели были невелики: при очень высоком показателе специфичности (97,1%) чувствительность данной модели была весьма низка и составила всего 29,2%.

Это означает, что она практически безошибочно классифицирует детей, у которых фебрильные судороги проходят без последствий, однако верно выявляет только около трети лиц, у которых в будущем развивается эпилепсия.

В попытке увеличить чувствительность модели прогноза эпилепсии на втором этапе она была дополнена показателями медицинского обследования, по которым наблюдались статистически значимые различия между группами детей с доброкачественными фебрильными судорогами в анамнезе и детей с эпилепсией. Математические особенности метода логистической регрессии в сочетании с использованными объемами выборок вынудили отказаться от полной модели со всеми потенциально важными предикторами и искать менее полные, но более устойчивые варианты. Последнее было реализовано с использованием пошаговой регрессионной техники.

В результате нами были оставлены две модели: первая обладала максимально возможной для имеющихся данных диагностической эффективностью (табл. 2.), а вторая имела минимальный набор показателей при незначительной потере в качестве (табл. 3.).

Полученные модели позволяют прогнозировать развитие эпилепсии на основании данных о наследственной отягощенности по эпилепсии и результатах ЭЭГ.

Расчёты по полученным моделям показали, что наиболее важным диагностическим показателем развития эпилепсии является эпилептиформная активность на ЭЭГ. Так, например, для оптимальной модели (табл.3.), если в анамнезе имеется только информация о наличии эпилепсии у родственников (наследственность), то расчёт даёт вероятность причислить ребёнка к группе риска, равную 0,431, т.е. отсутствие риска. Напротив, даже при

отсутствии наследственной отягощённости по эпилепсии наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ у ребёнка сразу даёт очень высокую вероятность риска – 0,924. При наличии обоих факторов риска вероятность развития эпилепсии оценивается в 0,996.

Заключение

Таким образом, по данным расчетов, прогнозировать развитие эпилепсии возможно на основании данных о наследственной отягощённости по эпилепсии и результатах ЭЭГ. Наиболее важным диагностическим показателем развития эпилепсии является эпилептиформная активность на ЭЭГ.

Наличие фокального характера судорог на температуру, отягощенную наследственностью по эпилепсии и эпилептиформной активности на ЭЭГ позволяет предположить у пациента эпилепсию, а не атипичные фебрильные приступы. ■

Долнина А.Ф., к.м.н., заведующая неврологическим отделением, ГБУЗ Челябинская областная детская клиническая больница, г. Челябинск; Грамова Л.Л. к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет", г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Долнина А.Ф., 454076, г. Челябинск, ул. Блюхера 42" ГБУЗ ЧОДКБ, т.(351)2328036, e-mail: nevro@odkb74.ru

Литература:

1. Мухин, К.Ю. Височная эпилепсия / К.Ю. Мухин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, №9. – С. 48-57.
2. Мухин, К.Ю. Палеокортикальная височная эпилепсия, обусловленная мезиальным височным склерозом: клиника, диагностика и лечение (обзор литературы) / К.Ю. Мухин, С.Х. Гатауллина, А.С. Петрухин // Русский журн. детской неврологии. – 2008. – Т.3, №3. – С. 41-60.
3. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 480 с.
4. Петрухин, А.С. Фебрильные судороги / А.С. Петрухин // Эпилептология детского возраста / А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин, Н.К. Благосклонова [и др.]. – Москва: Медицина, 2000. – С. 279-284.
5. Arzimanoglou, A. Aicardi's epilepsy in children / A. Arzimanoglou, R. Guerrini, J. Aicardi. – 3-rd edition. – Lippincott, Philadelphia, 2004. – 516 p.
6. Arzimanoglou, A. Temporal lobe epilepsy in children and cognitive dysfunction: comprehensive methodologies for comprehensive research and care / A. Arzimanoglou // Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy / eds.: A. Arzimanoglou, A. Aldenkamp, H. Cross [et al.]. – United Kingdom: John Libbey Eurotext, 2005. – P.275-289.
7. Annegers, J.F. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions / J.F. Annegers, W.A. Hauser, S.B. Shirts [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 493-498.
8. Baram, T.Z. Febrile seizures / T.Z. Baram, Sh. Shinnar. – Orlando: Academic Press, 2002. – 337 p.
9. Berg, A.T. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures / A.T. Berg, S. Shinnar, S.R. Levy [et al.] // Neurology. – 1999. – Vol. 53. – P. 1742-1748.
10. Berg, A.T. Predictors of recurrent febrile seizures: A prospective cohort study / A.T. Berg, S. Shinnar, A.S. Darefsky [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 1997. – Vol. 151. – P. 371-378.
11. Camfield, P. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children / P. Camfield, C. Camfield, K. Gordon [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. – 1994. – Vol. 36. – P. 887-892.
12. Camfield, P.R. Febrile Seizures and Genetics Epilepsy with Febrile Seizures plus (GEFS+) / P.R. Camfield, C.S. Camfield, I.E. Scheffer [et al.] // Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. – 5th ed. – United Kingdom: John Libbey Eurotext, 2012. – P. 175-187.
13. Doose, H. The concept of hereditary impairment of

- brain maturation / H. Doose, B.A. Neubauer, B. Petersen // *Epileptic Disorders*. – 2000. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. 45-49.
14. Fallah, R. Afebrile seizure subsequent to initial febrile seizure / R. Fallah, S. Akhavan Karbasi, M. Golestan // *Singapore Med J*. – 2012. – Vol. 53, № 5. – P. 349-352.
 15. Finegersh, A. Bilateral hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy: Effect of depressive symptoms and febrile seizures / A. Finegersh, C. Avedissian, S. Shamim [et al.] // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 689-697.
 16. Frantzen, E. Longitudinal EEC and clinical study of children with febrile convulsions / E. Frantzen, M. Lennox-Buchthal, A. Nygaard // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1968. – Vol. 24. – P. 197-212.
 17. Hesdorffer, D.C. Febrile Seizures and Risk for Epilepsy / D.C. Hesdorffer, W.A. Hauser // *Febrile Seizures / ed.: T.Z. Baram, S. Shinnar. – San Diego [etc.]: Academic press, 2002. – P.63-76.*
 18. Kuang, Y.Q. Epileptiform Discharges and Frontal Paroxysmal EEG Abnormality Act as Predictive Marker for Subsequent Epilepsy in Children with Complex Febrile Seizures / Y.Q. Kuang, B. Kong, T. Yang [et al.] // *Clin EEG Neurosci.* – 2014. – Feb 28. – [Epub ahead of print].
 19. Kotagal, P. Psychomotor seizures: clinical and EEG findings / P. Kotagal // *The treatment of epilepsy: principles and practices / eds. E. Wyllie. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. – P. 378-392.*
 20. Karimzadeh, P. The best time for EEG recording in febrile seizure / P. Karimzadeh, A. Rezayi, M. Togha [et al.] // *Iran J Child Neurol.* – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 20-25.
 21. Kim, H. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures / H. Kim, S.H. Byun, J.S. Kim [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2013. – Vol. 105, № 1-2. – P. 158-163.
 22. Lennox-Buchthal, M.A. Febrile convulsions: A reappraisal. *Electroencephalogr / M.A. Lennox-Buchthal // Clin. Neuro-physiol.* – 1973. – Vol. 32, Suppl. – P. 1-132.
 23. Millichap, J.G. Management of febrile seizures: Survey of current practice and phenobarbital usage / J.G. Millichap, J.A. Colliver // *Pediatr. Neurol.* – 1991. – №7. – P. 243-248.
 24. Mitchell, T.V. Do Prolonged Febrile Seizures Injure the Hippocampus? Human MRI Studies / T.V. Mitchell, D.V. Lewis // *Febrile Seizures / ed.: T.Z. Baram, S. Shinnar. – San Diego [etc.]: Academic press, 2002. – P. 103-125.*
 25. Nordli Jr, D.R. Acute EEG findings in children with febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study / D.R. Nordli Jr, S.L. Moshé, S. Shinnar [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79, №22. – P. 2180-2186.
 26. Park, K.I. Role of cortical dysplasia in epileptogenesis following prolonged febrile seizure / K.I. Park, K. Chu, K.H. Jung [et al.] // *Epilepsia.* – 2010. – Vol. 51, №9. – P. 1809-1819.
 27. Pavlidou, E. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures / E. Pavlidou, C. Panteliadis // *Epilepsia.* – 2013. – Vol. 54, № 12. – P. 2101-2107.
 28. Sajun Chung, M.D. Febrile seizures Korean / M.D. Sajun Chung // *J Pediatr.* – 2014. – Vol. 57, № 9. – P. 384-395.
 29. Sofijanov, N. Febrile seizures: Clinical characteristics and initial EEG / N. Sofijanov, S. Emoto, M. Kuturec [et al.] // *Epilepsia.* – 1992. – Vol. 33. – P. 52-57.
 30. Tatzura, L.M. Risks of Febrile Seizures Transformation to Epilepsy / L.M. Tatzura, V.V. Grohovskiy, A.V. Shatillo [et al.] // *Epilepsia.* – 2005. – Vol. 46, Suppl. 6. – P. 389.
 31. Trinka, E. Childhood febrile convulsions—which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study / E. Trinka, J. Unterrainer, U.E. Haberlandt [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2002. – Vol. 50. – P. 283-292.
 32. Vestergaard, M. Long-term Risk of Epilepsy Following Febrile Seizures / M. Vestergaard, C.B. Pedersen, K.M. Madsen [et al.] // *Epilepsia.* – 2005. – Vol. 46, Suppl. 6. – P. 81.
 33. Wo, S.B. Risk for developing epilepsy and epileptiform discharges on EEG in patients with febrile seizures / S.B. Wo, J.H. Lee, Y.J. Lee [et al.] // *Brain Dev.* – 2013. – Vol. 35, №4. – P. 307-311.
 34. Yoshinaga, H. Clinical implications of preceding positive spikes in patients with benign partial epilepsy and febrile seizures / H. Yoshinaga, K. Kobayashi, T. Akiyama [et al.] // *Brain Dev.* – 2013. – Vol. 35, № 4. – P. 299-306.