

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №3

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@igbis-1.ru](mailto:info@igbis-1.ru). Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ – НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ, ЭЛЕКТРО-КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Миронов М. Б.<sup>1</sup>, Чебаненко Н. В.<sup>2</sup>, Бурд С. Г.<sup>3</sup>, Красильщикова Т. М.<sup>3</sup>,  
Саржина М. Н.<sup>2</sup>, Гунченко М. М.<sup>2</sup>, Авакян Г. Г.<sup>3</sup>, Рублева Ю. В.<sup>3</sup>,  
Батышева Т. Т.<sup>2</sup>, Авакян Г. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации  
Федерального медико-биологического агентства», Москва

<sup>2</sup> Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента  
здравоохранения города Москвы, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## Резюме

**Цель исследования** – изучение группы пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП) с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических, нейровизуализационных особенностей пациентов с ГТКП, оценка эффективности антиэpileптической терапии. **Материалы и методы.** Обследован 1261 пациент с различными формами эpileпсии с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет, из которых в последующем была выделена группа, в клинической картине которой наблюдались генерализованные тонико-клонические приступы. **Результаты.** В группе включенных в исследование пациентов было выявлено 190 пациентов с ГТКП (15,1%). Среди пациентов с ГТКП отмечено незначительное преобладание лиц мужского пола 99 случаев (52,1%) против 91 случаев (47,9%) женского пола. ГТКП могут входить в структуру 13 различных эpileптических синдромов. Наиболее часто отмечались эpileпсия с изолированными генерализованными судорожными приступами, ГСП (26,2% случаев), юношеская абсанс-эpileпсия (23,7%) и юношеская миоклоническая эpileпсия (23,2% случаев). У 11,6% больных выявлены симптоматическая эpileпсия и криптогенные фокальные формы эpileпсии (СФЭ/КФЭ). Дебют эpileпсии у пациентов с ГТКП варьировал в широком возрастном интервале от первого месяца жизни до 18 лет. Средний возраст дебюта составил 10,4±5,35 лет. Наибольший пик заболеваемости у детей с эpileпсией наблюдался в интервале от 13 до 15 лет – 27,4% случаев. При этом в возрастном интервале от 10 до 18 лет отмечается максимальное количество случаев дебюта эpileпсии, ассоциированной с ГСП – 60,4% случаев. ГТКП, как единственный тип приступов за весь период заболевания, наблюдались в 27,4% случаев. У остальных пациентов ГТКП сочетались с другими типами приступов. Наиболее часто констатировались миоклонические приступы (34,2% случаев) и типичные абсансы – 31,6%. Показано, что в большинстве случаев (75,8%) на фоне приема АЭП наблюдается достижение полной ремиссии. Контролируемое течение со снижением частоты приступов более чем в 2 раза наблюдалось в 18,9% случаев. Отсутствие эффекта отмечено в 5,3% слу-

чаев. У 35 пациентов (18,4% случаев) в период ремиссии отмечен рецидив приступов. **Заключение.** Широкий спектр синдромов, ассоциированных с ГТКП, значительные различия в прогнозе, терапевтических подходах диктуют необходимость применения всего спектра диагностических мероприятий.

## Ключевые слова

Эпилепсия, генерализованные тонико-клонические приступы, видео-ЭЭГ мониторинг, антиэпилептическая терапия.

Статья поступила: 10.07.2017 г.; в доработанном виде: 25.08.2017 г.; принята к печати: 06.10.2017 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Бурд С.Г., Красильщикова Т.М., Саржина М.Н., Гунченко М.М., Авакян Г.Г., Рублева Ю.В., Батышева Т.Т., Авакян Г.Н. Генерализованные тонико-клонические приступы – нозологическая специфичность, электро-клинические характеристики, эффективность антиэпилептической терапии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 6-17. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.006-017.

## GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES: CLASSIFICATION, ELECTRO-CLINICAL CHARACTERISTICS, AND EFFICACY OF ANTIEPILEPTIC THERAPY

Mironov M. B.<sup>1</sup>, Chebanenko N. V.<sup>2</sup>, Burd S. G.<sup>3</sup>, Krasilshikova T. M.<sup>3</sup>, Sarzhina M. N.<sup>2</sup>, Gunchenko M. M.<sup>2</sup>, Avakyan G. G.<sup>3</sup>, Rubleva Yu. V.<sup>3</sup>, Batysheva T. T.<sup>2</sup>, Avakyan G. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute for Advanced Studies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow

<sup>2</sup> The Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology of the Moscow City Health Department, Moscow

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

## Summary

**Objective:** to study patients with generalized tonic-clonic seizures (GTCS) with emphasis on their nosological, anamnestic, clinical, EEG, and neuroimaging characteristics, as well as their response to antiepileptic therapy. **Materials and methods.** A total of 1261 patients with various forms of epilepsy and the onset of seizures from the first day of life to 18 years of age were examined. Among those, a group of patients with confirmed GTCS was subjected to further analysis. **Results.** We identified 190 patients with GTCS, which comprised 15.1% of all epilepsy cases (1261). There was a slight predominance of male patients in the GTCS group: 99 (52.1%) versus 91 (47.9%) females. It is known that GTCS can be part of 13 different epileptic syndromes. Among the patients in the present study, the following syndromes prevailed: epilepsy with isolated generalized seizures (26.2%), juvenile absence epilepsy (23.7%), and juvenile myoclonic epilepsy (23.2%). Symptomatic / cryptogenic focal epilepsy (SFE / CFE) was diagnosed in 11.6% of patients. In these patients with GTCS, the debut of epilepsy varied from the first month of life to 18 years of age. The average age of the debut was 10.4±5.35 years. The highest incidence of epilepsy in these pediatric patients was observed between 13 and 15 years of age – 27.4% of all cases. Along with that, the onset of epilepsy with generalized seizures reached its maximum at the interval between 10 and 18 years of age (60.4% of all cases). GTCS as the only type of seizures for the entire period of the disease was observed in 27.4% of cases. In the remaining patients, GTCS were observed together with other types of seizures. Of those, myoclonic seizures (34.2% of cases) and typical absences (31.6%) were mostly common. It is shown that in most patients (75.8%), antiepileptic medications brought about a complete remission. In 18.9% of patients, this treatment resulted in a more than two-fold decrease in the occurrence of seizures. In 5.3% of cases, the antiepileptic therapy had no effect. In 35 patients (18.4% of cases) in remission, recurrent seizure attacks were observed. **Conclusion.** The variety of GTCS-associated syndromes, and the significant differences in the prognosis and the therapeutic approaches, necessitate using the full range of diagnostic measures.

## Key words

Epilepsy, generalized tonic-clonic seizures, video EEG monitoring, antiepileptic therapy.

Received: 10.07.2017; in the revised form: 25.08.2017; accepted: 06.10.2017.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Mironov M. B., Chebanenko N. V., Burd S. G., Krasilshikova T. M., Sarzhina M. N., Gunchenko M. M., Avakyan G. G., Rubleva Yu. V., Batysheva T. T., Avakyan G. N. Generalized tonic-clonic seizures: classification, electro-clinical characteristics, and efficacy of antiepileptic therapy. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (3): 6-17 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.006-017.

**Corresponding author**

Address: Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, Russia, 125371.  
E-mail address: mironovmb@mail.ru (Mironov M. B.).

**Введение**

Согласно современной дефиниции генерализованные тонико-клонические приступы (ГТКП) – пароксизмы, проявляющиеся билатеральным симметричным (или реже асимметричным) тоническим напряжением с переходом в двусторонние клонические сокращения соматических мышц, обычно связанные с вегетативными проявлениями и потерей сознания. При возникновении данного типа приступов с начала пароксизма вовлекаются нейрональные сети обоих полушарий [1,2,3].

Возможность возникновения ГТКП описана при большинстве эпилептических синдромов как при многочисленных формах идиопатической генерализованной эпилепсии [4], так и при различных видах эпилептических энцефалопатий с дебютом в широком возрастном диапазоне [5]. Также в последние годы представлены многочисленные публикации, посвященные изучению симптоматической фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ, при которой могут возникать генерализованные приступы [6].

Выделяют следующие фазы ГТКП: фаза тонического напряжения, фаза клонических судорог, фаза постприступной спутанности сознания [7,8]. При этом наибольшей опасностью для пациента при развитии генерализованного судорожного приступа являются внезапное падение с мгновенной потерей сознания, которые могут приводить к травмоопасным и жизнеугрожающим ситуациям.

Различные эпилептические синдромы, ассоциированные с генерализованными тонико-клоническими приступами, значительно различаются между собой по течению, возрасту дебюта, этиологии, клинической и электроэнцефалографической картине и по таким наиболее важным параметрам, как прогноз купирования приступов и в отношении развития возможных когнитивных нарушений. Так, для идиопатических (генетических) генерализованных форм эпилепсии характерен нормальный интеллект, отсутствие очаговой неврологической симптоматики, редкие ГТКП, хороший, в целом, ответ на антиэпилептическую терапию (АЭТ) [7,8]. Тогда как при эпилептических энцефалопатиях отмечаются, как правило, ранний дебют приступов, их высокая частота,

выраженные эпилептиформные изменения на ЭЭГ, регресс когнитивных функций (нередко необратимый), частая резистентность к антиэпилептическим препаратам (АЭП) [9].

Кроме того, важнейшим аспектом остается эффективность терапии у пациентов с ГТКП, а также лекарственное взаимодействие антиэпилептических препаратов.

В этой связи актуальным представляется подробное изучение группы пациентов с данным типом приступов.

**Цель исследования** – изучение группы пациентов с генерализованными тонико-клиническими приступами с учетом нозологических, анамнестических, клинических, электроэнцефалографических, нейровизуализационных особенностей пациентов с ГТКП, оценка эффективности антиэпилептической терапии.

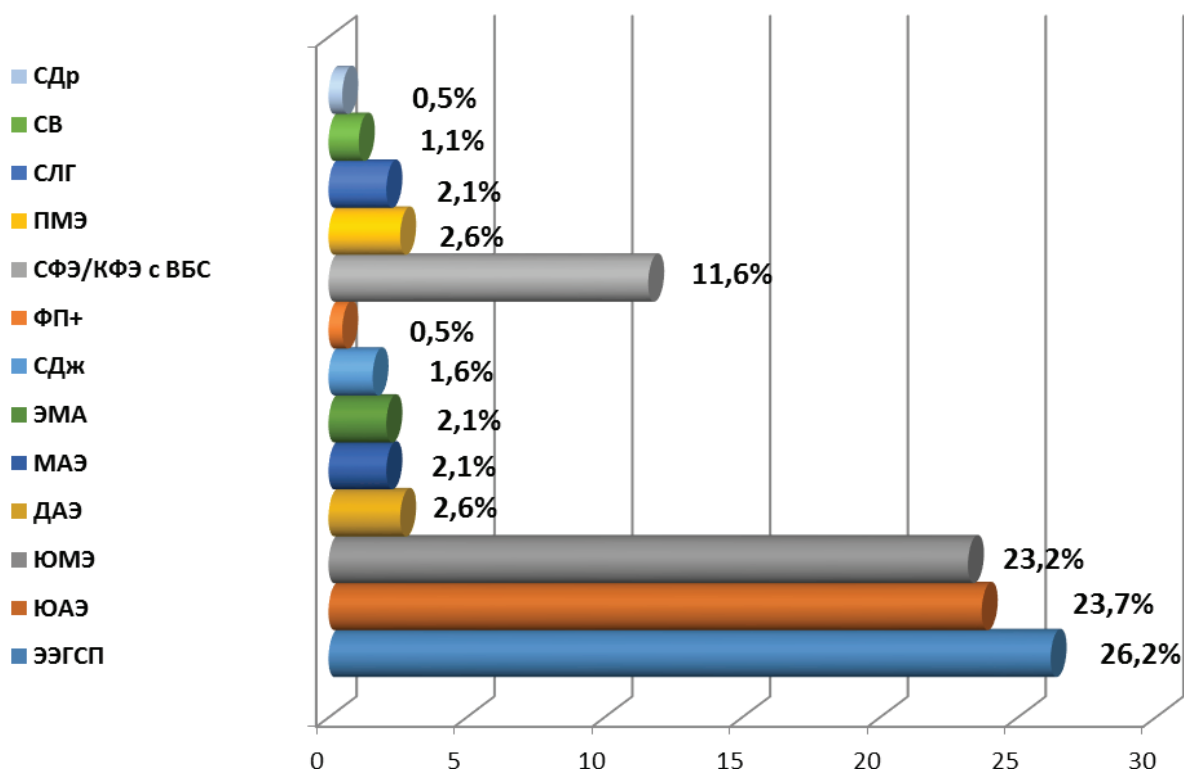
**Материалы и методы**

Было обследовано 1261 пациентов с различными формами эпилепсии с дебютом приступов от первых суток жизни до 18 лет, из которых в последующем была выделена группа, в клинической картине которой наблюдались генерализованные судорожные приступы (ГСП). Катмнез наблюдения за пациентами проводился с 1999 по 2016 г.

Диагностика типов эпилептических приступов, форм эпилепсии и эпилептических синдромов базировалась на классификации электро-клинических синдромов и других форм эпилепсии, представленной Международной противэпилептической лигой с дополнениями в 2011-2013 гг. Для определения типа эпилептического приступа использовали проект новой рабочей классификации, представленный Международной противэпилептической лигой [3,10].

Все пациенты были обследованы клинически неврологом; проведено рутинное ЭЭГ-исследование; также во всех случаях проводился продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна (аппарат электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03», модификация 11, Медиком МТД, Россия; видео-ЭЭГ-мониторинг «Нейроскоп 6.1.508», Биол, Россия). Всем больным было проведено МРТ-





**Рисунок 1.** Эпилептические синдромы, ассоциированные с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

Примечание. СДр – тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (синдром Драве); СВ – синдром Веста; СЛГ – синдром Леннокса-Гасто; ПМЭ – прогрессирующая миоклонус-эпилепсия; СФЭ/СКЭ с ВБС – симптоматическая/криптогенная фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации; ФС+ – фебрильные судороги плюс; СДж – синдром Дживонса; ЭМА – эпилепсия с миоклоническими абсансами; МАЭ – миоклонически-астатическая эпилепсия; ДАЭ – детская абсанс-эпилепсия; ЮМЭ – юношеская миоклоническая эпилепсия; ЮАЭ – юношеская абсанс-эпилепсия; ЭЭГСП – эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами.

**Figure 1.** Epileptic syndromes associated with generalized tonic-clonic seizures (GTCS).

Note. СДр – severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome); СВ – West syndrome; СЛГ – Lennox-Gastaut syndrome; ПМЭ – progressive myoclonus epilepsy; СФЭ/СКЭ с ВБС – symptomatic / cryptogenic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization; ФС+ – febrile seizures plus; СДж – Jeavons syndrome; ЭМА – epilepsy with myoclonic absences; МАЭ – myoclonic-astatic epilepsy; ДАЭ – childhood absence epilepsy; ЮМЭ – juvenile myoclonic epilepsy; ЮАЭ – juvenile absence epilepsy; ЭЭГСП – epilepsy with isolated generalized seizures.

исследование (магнитно-резонансная система Signa Infinity (GE Healthcare, США) с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла).

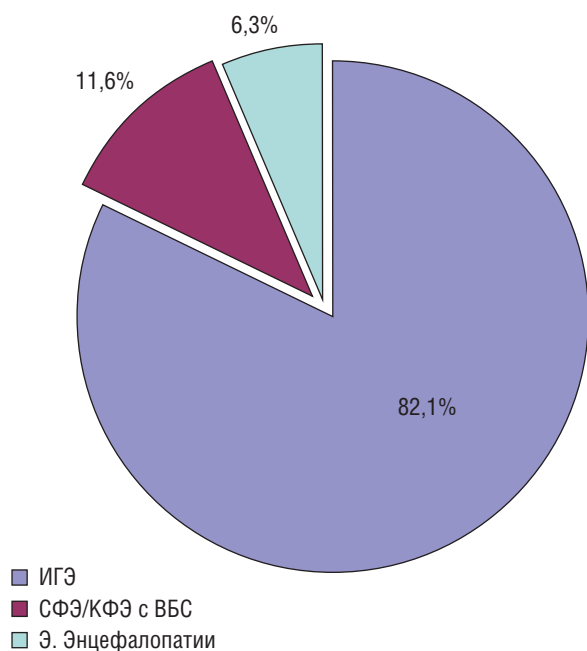
Эффективность антиэпилептической терапии (АЭТ) оценивалась как «полная ремиссия» при отсутствии приступов, «неполная ремиссия» при снижении количества приступов на 50% и более, «без эффекта» при сохранении приступов.

## Результаты

В ходе исследования было выявлено 190 пациентов с ГТКП. Это составило 15,1% от всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет (n=1261).

Среди обследованных пациентов с ГТКП отмечено незначительное преобладание в группе пациентов мужского пола: 99 случаев (52,1%) против 91 случаев (47,9%) женского пола.

Исследование показало, что генерализованные судорожные приступы могут входить в структуру 13 различных эпилептических синдромов (рис. 1). Наиболее часто отмечалась эпилепсия с изолированными ГСП (26,2% случаев), юношеская абсанс-эпилепсия (23,7%) и юношеская миоклоническая эпилепсия (23,2% случаев). У 11,6% больных выявлены симптоматическая и криптогенные фокальные формы эпилепсии (СФЭ/КФЭ) с феноменом

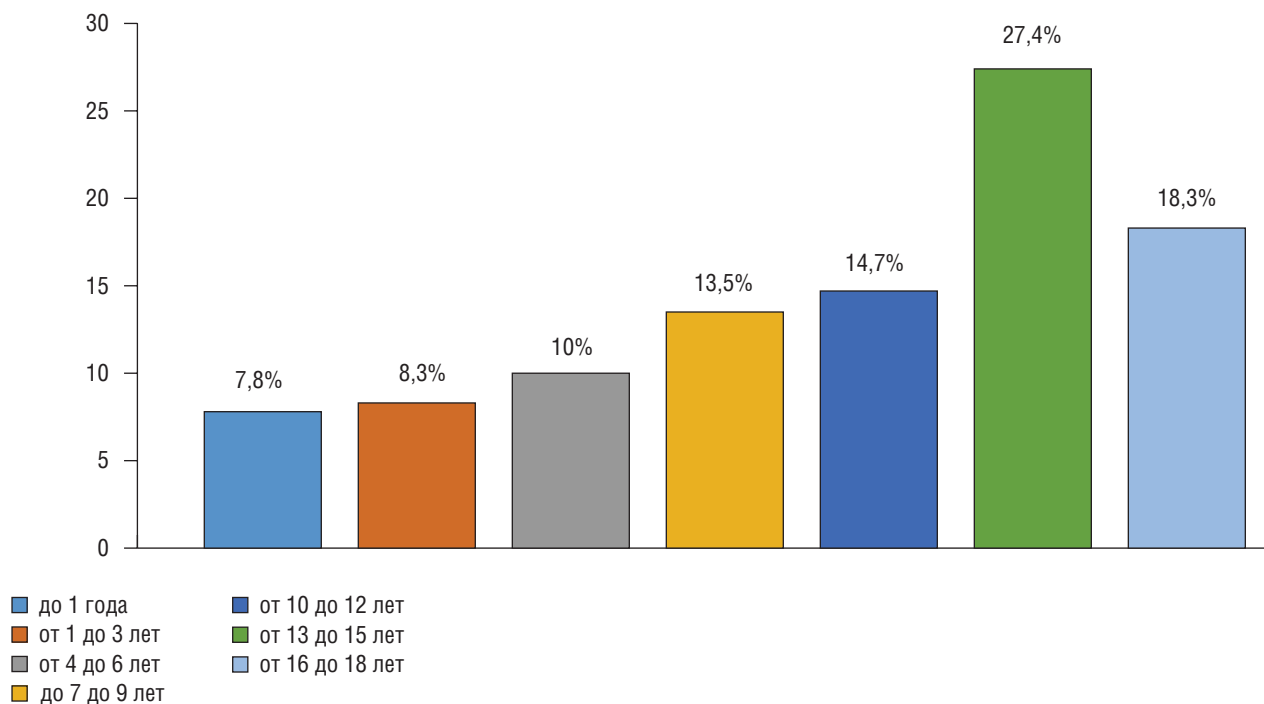


**Рисунок 2.** Структура основных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с генерализованными судорожными приступами (ГСП).

*Примечание.* ИГЭ – идиопатические генерализованные эпилепсии; СФЭ/КФЭ с ВБС – симптоматическая/криптогенная фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации; Э. Энцефалопатии – эпилептические энцефалопатии.

**Figure 2.** Structure of major epileptic syndromes associated with generalized seizures.

*Note.* ИГЭ – idiopathic generalized epilepsy; СФЭ/КФЭ с ВБС – symptomatic / cryptogenic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization; Э. Энцефалопатии – epileptic encephalopathy.



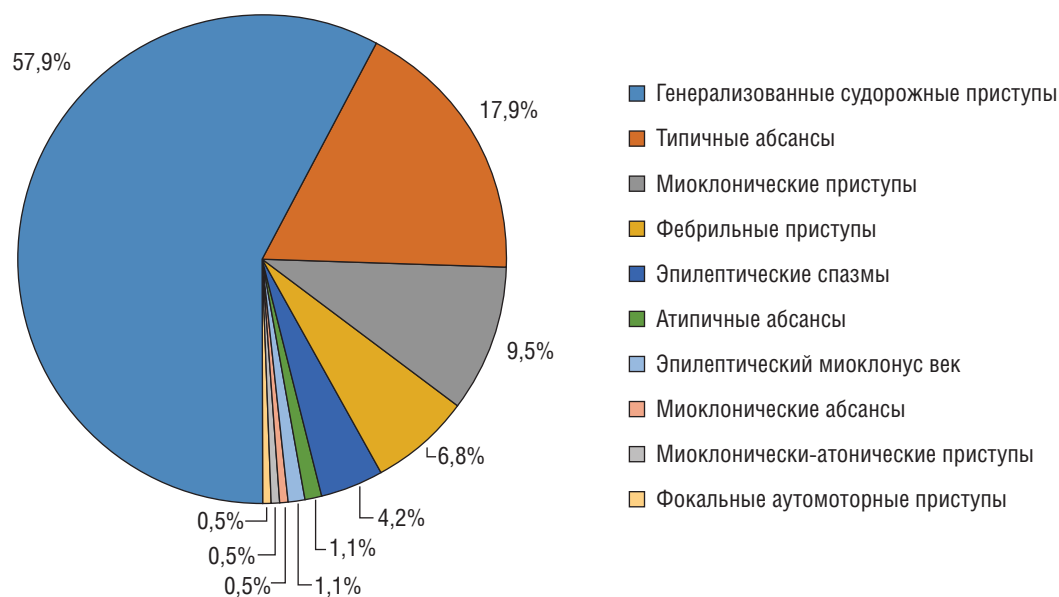
**Рисунок 3.** Возраст дебюта эпилепсии, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

**Figure 3.** Age of the onset of epilepsy associated with generalized tonic-clonic seizures.

вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. Остальные синдромы констатировались значительно реже. Детская абсанс-эпилепсия и прогрессирующие миоклонус-эпилепсии – по 2,6% случаев; миоклонически-астатическая эпилепсия, синдром Леннокса-Гасто и эпилепсия с миоклоническими абсансами – по 2,1%; синдром Дживонса – 1,6%; синдром Веста – 1,1%, синдром Драве и фебрильные судороги плюс – по 0,5%.

Следует отметить, что при анализе основных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП, значительно преобладали идиопатические генерализованные формы эпилепсии – 82,1% случаев (рис. 2). СФЭ/КФЭ отмечены у 11,6% больных. Эпилептические энцефалопатии у пациентов нашей группы выявлены лишь в 6,3% случаев.

Дебют эпилепсии у пациентов с ГСП варьировал в широком возрастном интервале от первого месяца



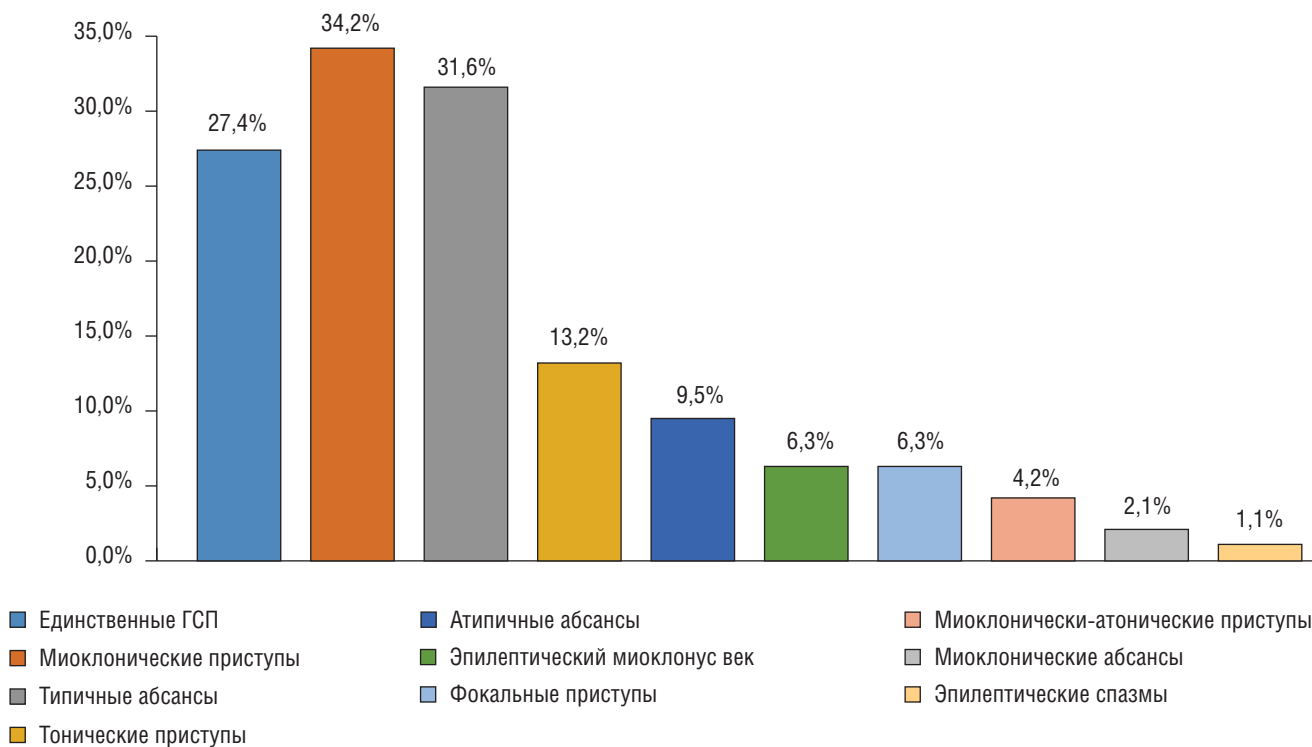
**Рисунок 4.** Частота приступов в дебюте эпилепсии, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

**Figure 4.** Occurrence of seizures at the onset of epilepsy associated with generalized tonic-clonic seizures.

жизни до 18 лет. Средний возраст дебюта составил  $10,4 \pm 5,35$  лет.

Наибольший пик заболеваемости у детей эпилепсией наблюдался в интервале от 13 до 15 лет – 27,4% случаев (рис. 3). В 18,3% случаев заболевание началось в возрасте от 16 до 18 лет. В период от 10 до 12

лет первые приступы диагностированы у 14,7% больных. У 13,5% пациентов дебют приступов наблюдался с 7 до 9 лет. На рисунке 3 видна динамика постепенного нарастания возникновения первого приступа у пациента с ГСП в зависимости от возраста. При этом в возрастном интервале от 10 до 18 лет отмеча-



**Рисунок 5.** Частота встречаемости различных типов приступов при эпилепсии, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

**Figure 5.** Occurrence of seizures of different types in epilepsy associated with generalized tonic-clonic seizures (GTCS).

Возраст дебюта эпилепсии с ГТКП (n=190)	Общее количество пациентов в возрастной группе		Количество пациентов с полной ремиссией		Количество пациентов с неполной ремиссией		Количество пациентов без ремиссии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
От 0 до 1 года	15	7,8	5	33,3*	6	40,0	4	26,7**
От 1 года до 3-х лет	16	8,3	6	37,5*	6	37,5	4	25,0**
От 4 до 6 лет	19	10	18	94,7*	0	0	1	5,3**
От 7 лет до 9 лет	25	13,5	21	84*	4	16	0	0**
От 10 лет до 12 лет	28	14,7	21	75*	6	21,4	1	3,6**
От 13 до 15 лет	52	27,4	44	84,6*	8	15,4	0	0**
От 16 до 18 лет	35	18,3	29	82,9*	6	17,1	0	0**
Всего:	190	100	144	75,8*	36	18,9	10	5,3**

**Таблица 1.** Эффективность антиэпилептической терапии в различные возрастные периоды дебюта приступов у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП).

\* Прямая корреляционная зависимость ( $r=0,99$ ;  $t=0,01$ ); \*\* обратная корреляционная зависимость ( $r=-0,79$ ;  $t=0,01$ ).

**Table 1.** Efficacy of antiepileptic therapy at the onset of GTCS-associated epilepsy in patients of different age groups.

\* Direct correlation ( $r = 0.99$ ;  $t = 0.01$ ); \*\* inverse correlation ( $r = -0.79$ ;  $t = 0.01$ ).

ется максимальное количество случаев дебюта эпилепсии, ассоциированной с ГСП – 60,4% случаев.

Интересно, что в более чем половине случаев среди пациентов данной группы эпилепсия дебютировала с появления в клинической картине генерализованных судорожных приступов – 57,9% больных. Другие типы приступов диагностировались с разной частотой, так, типичные абсансы как первый тип приступов отмечены в 17,9% случаев, атипичные абсансы – 1,1%, миоклонические абсансы – 0,5%, миоклонически-атонические приступы – 0,5%, миоклонические приступы – 9,5%, эпилептические спазмы – 4,2%, фебрильные приступы – 6,8%, фокальные аутомоторные приступы – 0,5%, эпилептический миоклонус век – в 1,1% случаев (рис. 4).

Генерализованные судорожные приступы, как единственный тип приступов за весь период заболевания, наблюдались в 27,4% случаев в подавляющем проценте случаев при эпилепсии с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭИГСП). У остальных пациентов ГСП сочетались с другими типами приступов. Среди эпилептических пароксизмов, выявляемых у пациентов с ГСП, наиболее часто констатировались миоклонические приступы (34,2% случаев) и типичные абсансы – 31,6%. Остальные типы приступов выявлялись с разной частотой: тонические приступы – 13,2%, атипичные абсансы – 9,5%, фокальные приступы – 6,3%, эпилептический миоклонус век (ЭМВ) – 6,3%, миоклонически-атонические приступы – 4,2%, миоклонические абсансы – 2,1%, эпилептические спазмы – 1,1% (рис. 5).

## Результаты ЭЭГ обследования

Основная активность, соответствующая возрасту, регистрировалась в большинстве случаев – у 80,0%

пациентов. Во всех этих случаях констатировались формы идиопатической генерализованной эпилепсии. Замедление основной активности (различной степени) отмечено в 20,0% (включая случаи с миоклонически-астатической эпилепсией).

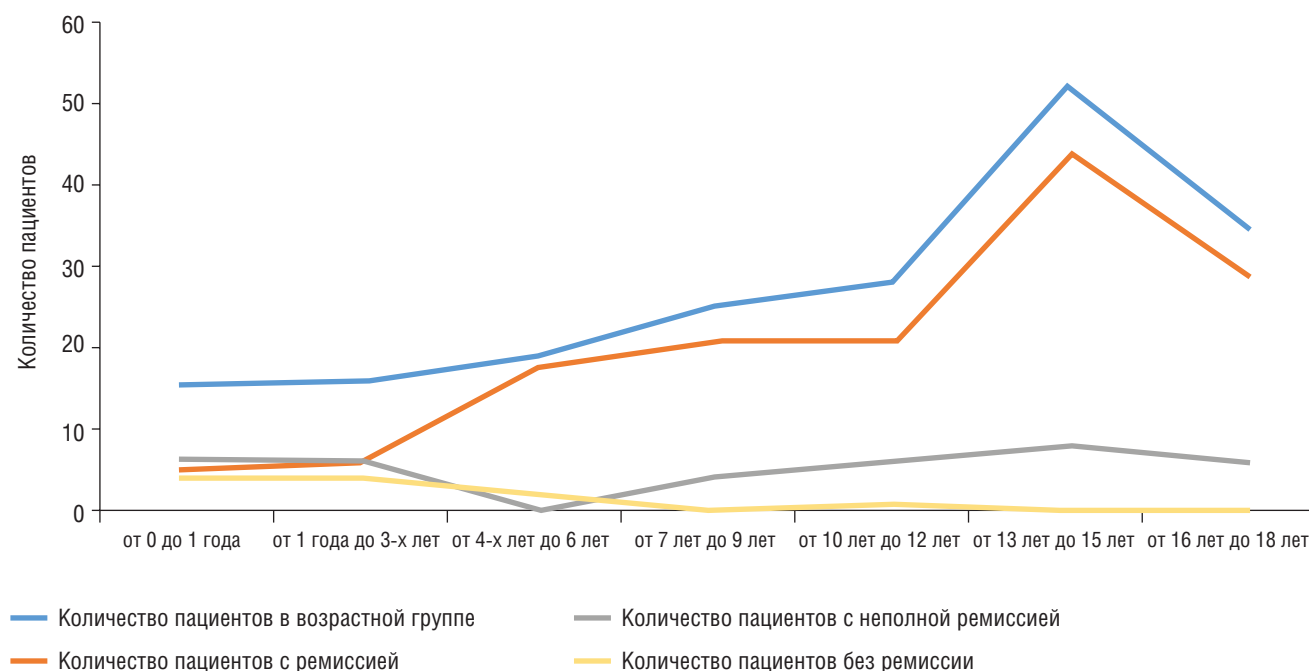
Видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна показал высокую информативность в отношении выявления эпилептиформной активности. Диффузная эпилептиформная активность выявлена в 89,4% случаев. Лишь у 10,6% пациентов эпилептиформная активность как в состоянии бодрствования, так во сне не выявлена – все случаи с диагнозом «эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами» (ЭИГСП) (44% пациентов от всех пациентов с этим диагнозом).

Региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность регистрировалась в 40,8% случаев. Во всех случаях региональные эпилептиформные изменения сочетались с диффузными разрядами на ЭЭГ. В эту группу вошли все пациенты с эпилептическими энцефалопатиями, с СФЭ/КФЭ, а также 34% пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии.

## Данные нейровизуализации

Нейровизуализация показала отсутствие структурных изменений головного мозга у 124 пациентов (73,2%) с ГТКП. У 32 пациентов (26,8%) наблюдались: атрофические процессы (15 пациентов), фокальная кортикальная дисплазия (пять пациентов), кистозные процессы (четыре пациента), асимметричная умеренная вентрикуломегалия (три пациента), перивентрикулярная лейкомаляция (два пациента), гипотрофия гиппокампа (один пациент), полимикририя (один пациент). У одного пациента выявлена аномалия Арнольда-Киари I степени, у одного – медиоба-





**Рисунок 6.** Корреляционная зависимость частоты достижения ремиссии эпилепсии, ассоциированной с генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП), от возраста ее дебюта.

**Figure 6.** The number of patients with GTCS-associated epilepsy who achieved full, partial or no remission: correlation with the age of the onset of epilepsy.

зальный склероз. У одного пациента с синдром Айкарди выявлены лейкопения, множественные атрофии и агенезия мозолистого тела.

В рамках исследования подтверждено, что в большинстве случаев (75,8%) на фоне приема АЭП наблюдается достижение полной ремиссии. Контролируемое течение со снижением частоты приступов более чем в 2 раза наблюдалось в 18,9% случаев. Отсутствие эффекта отмечено в 5,3% случаев. У 35 пациентов (18,4% случаев) в период ремиссии отмечен рецидив приступов.

Исследование показало различную эффективность АЭП при лечении отдельных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП. Наибольший процент достижения ремиссии наблюдался при идиопатических генерализованных формах эпилепсии – 82,1% случаев, снижение частоты приступов на 50% и более – 11,6%, эффект отсутствовал лишь в 0,6% случаев. При симптоматических / вероятно симптоматических формах эпилепсии с феноменом ВБС купирование приступов отмечено в 27,3% случаев, неполная ремиссия – 45,4%, резистентность наблюдалась у 27,3% пациентов. Крайне низкий процент достижения ремиссии наблюдался в группе эпилептических энцефалопатий – 8,3%, снижение частоты приступов на 50% и более – 66,7%, без эффекта – 25,0%.

Был проведен сравнительный анализ зависимости эффективности АЭТ от возраста дебюта эпилепсии (табл. 1). Наибольший процент резистентности на-

блюдался у детей первого года жизни и в возрастной группе от 1 года до 3 лет – 26,7%, 25,0% соответственно. Фармакорезистентная эпилепсия, ассоциированная с ГТКП, наблюдалась также у пациента с прогрессирующей семейной миоклонус-эпилепсией (болезнью Лафора) и у больной с симптоматической фокальной эпилепсией с ВБС (симптоматический вариант Леннокса-Гасто) с дебютом приступов в 12 лет и в 6 лет соответственно. В более старших возрастных группах отмечается нарастание процента достижения ремиссии с одновременным значительным снижением резистентных случаев.

Выявлена высокая ( $r=0,99$ ;  $t=0,01$ ) прямая корреляционная зависимость возраста дебюта и частоты достижения полной ремиссии эпилепсии, ассоциированной с ГТКП (рис. 6). Обратная корреляционная зависимость наблюдалась между возрастом дебюта и отсутствием ремиссии и также была высокой ( $r=-0,79$ ;  $t=0,01$ ).

Данные показывают, что у пациентов с ГТКП (вне зависимости от конкретной формы эпилепсии) возраст дебюта приступов играет важное значение в плане определения предварительного прогноза пациента в отношении АЭТ. Чем в более раннем возрасте дебютировал первый эпилептический приступ при эпилепсии, ассоциированной с ГТКП, тем реже пациенты достигали полной ремиссии заболевания. И, наоборот, чем в более старшем возрасте дебютировала эпилепсия, тем чаще наблюдалась полная ремиссия приступов.

АЭП по МНН	Торговые наименования АЭП, которые получали пациенты	ИГЭ	ЭЭ	СФЭ/СКЭ с ВБС	ВСЕГО:	
					Абс.	%
Вальпроевая кислота	Депакин	122	11	18	151	79,5
Карбамазепин	Тегретол, тимонил, фин-лепсин	13	1	7	21	11,1
Топирамат	Топамакс	10	4	2	16	8,4
Леветирацетам	Кеппра	3	3	4	10	5,3
Окскарбамазепин	Трилептал	1	0	3	4	2,1
Ламотриджин	Ламиктал	1	2	1	4	2,1
Этосуксимид	Петнидал, Суксилеп	2	0	1	3	1,6
Вигабатрин	Сабрил	0	2	0	2	1,1
Клобазам	Фризиум	0	0	2	2	1,1
Фенитоин	Дифенин	1	0	1	2	1,1
Клоназепам	Клоназепам	0	1	0	1	0,5
Фелбамат	Фелбамат	0	1	0	1	0,5
Пирацетам	Ноотропил	0	1	0	1	0,5
Клоназепам	Клоназепам	0	1	0	1	0,5
Примидон	Лискантин	0	0	1	1	0,5

**Таблица 2.** Частота назначения АЭП в группах эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП.

*Примечание.* АЭП – антиэпилептические препараты; ИГЭ – идиопатические генерализованные эпилепсии; ЭЭ – эпилептические энцефалопатии; СФЭ/СКЭ – симптоматические и криптогенные фокальные формы эпилепсии; ВБС – вторичная билатеральная синхронизация.

**Table 2.** Use of antiepileptic drugs in patients with GTCS-associated epileptic syndromes.

*Note.* АЭП – antiepileptic drugs; ИГЭ – idiopathic generalized epilepsy; ЭЭ – epileptic encephalopathy; СФЭ/СКЭ – symptomatic and cryptogenic focal forms of epilepsy; ВБС – secondary bilateral synchronization.

Пациентам назначались в моно- и в политерапии в различных комбинациях следующие группы препаратов: вальпроевая кислота (151 пациент – 79,5%), карбамазепин (21 пациент – 11,1%), топирамат (16 пациентов – 8,4%) и леветирацетам (10 пациентов – 5,3%). Частота назначения АЭП в группах эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП представлена в **таблице 2**.

В результате исследования обнаружено, что частота назначения моно- и политерапии различна в отдельных группах эпилептических синдромов. При лечении идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) на монотерапии находились 109 пациентов (69,9%), на двух АЭП находились 40 пациентов (25,6%), на трех – 7 пациентов (4,5%). В группе эпилептических энцефалопатий (ЭЭ) на двух АЭП находились 9 пациентов (75%), на трех – 3 пациента (25%), а на монотерапии пациентов не было. В группе СФЭ/СКЭ с ВБС на монотерапии находились 6 (21,7%) пациентов, на двух АЭП находились 7 (31,8%) пациентов, на трех – 9 (40,9%) пациентов.

АЭТ не принимали 4 пациента (2,1%). Из них у двоих (с диагнозами «юношеская абсансная эпилепсия» и «эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами») наблюдалась полная ремиссия. У двух других пациентов (с диагнозами «эпилепсия с изолированными генерализован-

ными тонико-клоническими приступами» и «синдром Леннокса-Гасто») выявлена неполная ремиссия.

## Обсуждение

Данное исследование показало, что пациенты с ГТКП составляют 15,1% от всех случаев эпилепсии с дебютом приступов до 18 лет. В ряде работ отмечается, что частота встречаемости ГТКП среди пациентов с эпилепсией у детей и подростков выше и составляет около 20% [11]. Такую разницу можно объяснить тем фактом, что с развитием и внедрением в практическую работу эпилептологов методики видео-ЭЭГ-мониторинга с включением записи сна становится очевидным, что многие приступы, первоначально расцениваемые как первично-генерализованные, на самом деле являются фокальными по механизму возникновения.

В ходе исследования мы не отметили значимого преобладания пациентов ГТКП по гендерному признаку. Наблюдается незначительное превалирование пациентов мужской группы (52,1 против 47,9%).

Исследование показало, что генерализованные судорожные приступы могут входить в структуру 13 различных эпилептических синдромов, что значительно затрудняет диагностический поиск. Пациенты с ГТКП могут входить в структуру трех основных групп эпилептических синдромов: ИГЭ, СФЭ/СКЭ

с ВБС и эпилептических энцефалопатий. Это согласуется с данными различных исследований, показавших широту встречаемости данного типа пароксизмов [7,8,9,12,13]. При этом недостаточно публикаций, демонстрирующих частоту встречаемости ГТКП в зависимости от формы эпилепсии. В связи с этим полученные нами данные о том, что в группе больных с ГТКП преобладает эпилепсия с изолированными ГСП (26,2% случаев), юношеская абсанс-эпилепсия (23,7%), юношеская миоклоническая эпилепсия (23,2% случаев) и СФЭ/КФЭ (11,6%), позволяют сузить диагностический поиск в практической работе.

В результате проведенного наблюдения выявлено, что дебют эпилепсии у пациентов с ГТКП возможен в широком возрастном интервале от первого месяца жизни до 18 лет. Продemonстрирована динамика постепенного нарастания вероятности возникновения первого приступа у пациента с ГСП с возрастом. При этом в возрастном интервале от 10 до 18 лет отмечается максимальное количество случаев дебюта эпилепсии, ассоциированной с ГСП – 60,4% случаев.

Исследование показало, что генерализованные судорожные приступы, как единственный тип приступов за весь период заболевания, отмечаются лишь в 27,4% случаев (в подавляющем проценте случаев при ЭИГСП), несмотря на то, что в дебюте приступов ГТКП выявлены у 57,9% больных. У остальных пациентов (72,6%), кроме ГТКП в «разгар» эпилепсии, отмечались и другие типы приступов. Среди эпилептических пароксизмов, выявляемых у пациентов с ГСП, наиболее часто констатировались миоклонические приступы (34,2% случаев) и типичные абсансы – 31,6%. Данные результаты, по нашему мнению, показывают необходимость более тщательного сбора анамнеза и обязательное проведение продолжительного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна с целью выявления возможных других типов приступов и/или их ЭЭГ-паттернов, что позволит сузить диагностический поиск в период первичного обращения пациента, исключить или подтвердить наличие состояния мнимого благополучия при эпилепсии [13,14].

Данные наблюдения подтвердили высокую информативность продолженного видео-ЭЭГ мониторинга с включением сна в диагностике эпилепсии, ассоциированной с ГТКП. Так, было показано, что нормальное формирование основной активности наиболее характерно для пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии, что подтверждается работами других ученых [7,8]. Диффузная эпилептиформная активность выявлена в подавляющем проценте случаев (89,4%), что согла-

суется с данными других авторов, показавших, что для форм эпилепсии, в структуру которых входят ГТКП, характерным ЭЭГ-паттерном являются диффузные/генерализованные разряды на ЭЭГ [7, 8, 9].

Анализ результатов терапии показал, что в большинстве случаев (75,8%) на фоне приема АЭП наблюдается достижение полной ремиссии у пациентов с ГТКП. Данный факт можно объяснить преобладанием в нашей группе различных форм идиопатической генерализованной эпилепсии.

Между тем, наши результаты и данные других авторов показывают различную эффективность АЭП при лечении отдельных групп эпилептических синдромов, ассоциированных с ГТКП. Наибольший процент достижения ремиссии наблюдался при идиопатических генерализованных формах эпилепсии – 82,1% случаев, при симптоматических / вероятно симптоматических формах эпилепсии с феноменом ВБС купирование приступов отмечено в 27,3% случаев. Крайне низкий процент достижения ремиссии наблюдался в группе эпилептических энцефалопатий – 8,3%.

В ходе работы нами была показана прогностическая ценность такого симптома как «возраст дебюта эпилепсии» для частоты достижения ремиссии у пациентов с ГТКП. Определена высокая ( $r=0,99$ ) прямая корреляционная зависимость возраста дебюта и полной ремиссии и обратная корреляционная зависимость между возрастом дебюта и отсутствием ремиссии ( $r=-0,79$ ), что не противоречит данным мировой литературы [15]. Работа показала, что ранний возраст дебюта первого эпилептического приступа при эпилепсии, ассоциированной с ГТКП, снижает вероятность достижения полной ремиссии заболевания. И, наоборот, начало эпилепсии в более старшем возрасте (старше трех лет) повышает вероятность благоприятного течения заболевания и купирования приступов.

Широкий спектр синдромов, ассоциированных с ГТКП, значительные различия в прогнозе, терапевтических подходах, диктуют необходимость применения всего спектра диагностических мероприятий, который должен в себя включать: тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр, видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна в динамике, методы нейровизуализации (по показаниям – высокоразрешающая МРТ по эпилептологической программе сканирования), медико-генетическое обследование (по показаниям).

В целом, работа показала хороший прогноз в отношении приступов у пациентов с ГТКП старше трех лет.

## Литература:

1. Berg A. T., Millichap J. J. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Jun; 19 (3 Epilepsy): 571-97. DOI: 10.1212/01.CON.0000431377.44312.9e.
2. Blume W. T., Luders H. O., Mizrahi E. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:1212-1218.
3. Fisher R. S., Cross J. H., D'Souza C., French J. A., Haut S. R., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Schulze-Bonhage A., Somerville E., Sperling M., Yacubian E. M., Zuberi S. M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58: 531-542. DOI:10.1111/epi.13671.
4. Fiest K. M., Sauro K. M., Wiebe S., Patten S. B., Kwon C. S., Dykeman J., Pringsheim T., Lorenzetti D. L., Jetté N.

- Prevalence and incidence of epilepsy: Asystematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17; 88 (3): 296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Review. PMID: 27986877.
5. Ramos-Lizana J. Epileptic encephalopathies. *RevNeurol*. 2017 May 17; 64 (s03): 45-48. Spanish. PMID: 28524219.
  6. Blume W. T., Pillay N. Electroencephalographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*. 1985; 26 (6): 636-641.
  7. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
  8. Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М. 2000; 120-135.
  9. Гузева В. И. Федеральное руководство по детской неврологии. М. 2016; 155-168.
  10. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной Противозлептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксиз-*

*мальные состояния*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.

11. Бадалян О. Л. Возрастные особенности эпилепсии у детей и подростков. Автореф. ... докт. мед. наук. М. 2004.
12. Fernández-Suárez E., Villa-Estébanez R., García-Martínez A., Fidalgo-González J. A., Zanabali Al-Sibbani A. A., Salas-Puig. Prevalence, type of epilepsy and use of antiepileptic drugs in primary care. *J. Rev Neurol*. 2015 Jun 16; 60 (12): 535-42. Spanish. PMID: 26062825.
13. Mukhin K. Y., Kholin A. A., Mironov M. B., Petrukhin A. S., Holthausen H. Translated from the Russian by authors Edited by Olivier Dulac. *Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children*. John Libbey Eurotext. 2014; 502.
14. Миронов М. Б., Окунева И. В., Мухин К. Ю. Состояние мнимого ухудшения при эпилепсии. *Русский журнал детской неврологии*. 2014; VIII (4)/ IX (1): 23-27.
15. Datta A. N., Wirrel E. C. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr. Neurol*. 2000; 22 (5): 386-391.

## References:

1. Berg A. T., Millichap J. J. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Jun; 19 (3 Epilepsy): 571-97. DOI: 10.1212/01.CON.0000431377.44312.9e.
2. Blume W. T., Luders H. O., Mizrahi E. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001; 42:1212-1218.
3. Fisher R. S., Cross J. H., D'Souza C., French J. A., Haut S. R., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E., Scheffer I. E., Schulze-Bonhage A., Somerville E., Sperling M., Yacubian E. M., Zuberi S. M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58: 531-542. DOI:10.1111/epi.13671.
4. Fiest K. M., Sauro K. M., Wiebe S., Patten S. B., Kwon C. S., Dykeman J., Pringsheim T., Lorenzetti D. L., Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: Asystematic review and meta-

- analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17; 88 (3): 296-303. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016 Dec 16. Review. PMID: 27986877.
5. Ramos-Lizana J. Epileptic encephalopathies. *RevNeurol*. 2017 May 17; 64 (s03): 45-48. Spanish. PMID: 28524219.
  6. Blume W. T., Pillay N. Electroencephalographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*. 1985; 26 (6): 636-641.
  7. Karlov V. A. Epilepsy in children and adult women and men [*Jepilepsiya u detej i vzroslyh zhenshhin i muzhchin (in Russian)*]. Moscow. 2010; 720 s.
  8. Muhin K. Ju., Petruhin A. S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnostics, therapy [*Idiopaticheskie formy jepilepsii: sistematika, diagnostika, terapija (in Russian)*]. Moscow. 2000; 120-135.
  9. Guzeva V. I. Federal Guideline for Pediatric Neurology [*Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii (in Russian)*]. Moscow. 2016; 155-168.
  10. Avakjan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakjan G. G. Epilepsy and paroxysmal conditions. [*Epilepsiya i*

*paroksizmal'nye sostoyaniya (in Russian)*]. 2017; 9 (1): 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.

11. Badaljan O. L. Age features of epilepsy in children and adolescents. MD diss. [*Vozrastnye osobennosti jepilepsii u detej i podrostkov. avtoref. dokt. med. nauk (in Russian)*]. Moscow. 2004.
12. Fernández-Suárez E., Villa-Estébanez R., García-Martínez A., Fidalgo-González J. A., Zanabali Al-Sibbani A. A., Salas-Puig. Prevalence, type of epilepsy and use of antiepileptic drugs in primary care. *J. Rev Neurol*. 2015 Jun 16; 60 (12): 535-42. Spanish. PMID: 26062825.
13. Mukhin K. Y., Kholin A. A., Mironov M. B., Petrukhin A. S., Holthausen H. Translated from the Russian by authors Edited by Olivier Dulac. *Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children*. John Libbey Eurotext. 2014; 502.
14. Mironov M. B., Okuneva I. V., Muhin K. Ju. *Russkij zhurnal detskoj nevrologii (in Russian)*. 2014; VIII (4)/ IX (1): 23-27.
15. Datta A. N., Wirrel E. C. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatr. Neurol*. 2000; 22 (5): 386-391.



### Сведения об авторах:

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., доцент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики (ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России). Адрес: Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, Россия, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Чебаненко Наталья Владимировна – к.м.н., врач-невролог ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495) 430-80-77. E-mail: ogrmetcp@yandex.ru.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: burds@yandex.ru.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Саржина Марина Николаевна – заместитель директора по лечебной работе ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Гунченко Марина Михайловна – заместитель директора по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Авакян Георгий Гагикович – к.м.н, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Рублева Юлия Владимировна – кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

Батышева Татьяна Тимофеевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел. +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997.

### About the authors:

Mironov Mikhail Borisovich – PhD, Associate Professor, the Department of clinical physiology and functional diagnostics, the Institute for Training of the Federal Medical and Biological Agency. Address: Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, Russia, 125371. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Chebanenko Natalya Vladimirovna – MD, PhD, neurologist & expert in medical rehabilitation, the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495) 430-80-81. E-mail: orgmetcp@yandex.ru

Burd Sergey Georgievich – MD, Professor, the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Medicine, the Russian National Medical University named after N.I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: burds@yandex.ru

Krasilshchikova Tatyana Mikhailovna – Assistant Professor, the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Pediatrics, the Russian National Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: krasilshchikova\_tm@mail.ru.

Sarzhina Marina Nikolaevna – Head, the Department of medical rehabilitation, the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Gunchenko Marina Mikhailovna – Deputy director (in charge of the outpatient clinic), the Center for pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Avakyan Georgiy Gagikovich – PhD, Associate Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, the Russian National Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia. Tel.: +7(495)5316941. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru.

Rubleva Yulia Vladimirovna – with the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of Medicine, the Russian National Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

Batysheva Tatyana Timofeevna – MD, Professor, Director of the Center for pediatric psychoneurology, Honored Doctor of the Russian Federation. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +7(495) 430-80-81. E-mail: npcdp@zdrav.mos.ru.

Avakyan Gagik Norairovich – MD, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, the Russian National Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.