

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

2018 Vol. 10 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-64-95, эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна: обзор литературы и описание клинических случаев

Миронов М. Б.¹, Чебаненко Н. В.², Айвазян С. О.^{2,3}, Владимирова С. А.⁴,
Осипова К. В.², Бурд С. Г.⁵, Рублева Ю. В.^{5,6}, Красильщикова Т. М.⁵,
Быченко В. Г.⁷

¹ Детский медицинский центр неврологии и педиатрии
(проспект Андропова, д. 13/32, Москва 119021, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Авиаторов, д. 38, Москва 119620, Россия)

³ Медицинский центр «Невромед» (ул. Шаболовка, д. 34, Москва 115419, Россия)

⁴ Центр современной медицины (ул. Ленина, д. 2/2, г. Лобня 141730, Московская область, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, стр. 10, Москва 117342, Россия)

⁷ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. академика Опарина, д. 4, Москва 117198, Россия)

Для контактов: Миронов Михаил Борисович, e-mail: mironovmb@mail.ru.

Резюме

В настоящей статье описываются анамнестические, клинические, электро-энцефалографические и нейровизуализационные характеристики пяти пациентов с эпилепсией, ассоциированной с синдромом Вольфа-Хиршхорна. По нашим данным и результатам других исследований, эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна имеет свои особенности, к которым относятся следующие: высокая частота встречаемости эпилепсии у пациентов с СВХ (50-100% случаев); ранний дебют приступов (преимущественно на первом году жизни); характерны фебрильно спровоцируемые приступы; возможны разные типы приступов – фокальные пароксизмы, билатеральные тонико-клонические приступы, атипичные фебрильные приступы, атипичные абсансы и эпилептические спазмы; эпилептические приступы частые, склонные к статусному течению; на ЭЭГ характерны замедление основной активности, региональные замедления (преимущественно в задних отделах, а также бифронтально), региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность; в более чем в 50% случаев – диффузная пик-волновая активность, высокая эффективность АЭП широкого спектра действия (80% случаев). В результате проведенного исследования сформулированы рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией при СВХ.

Ключевые слова

Синдром Вольфа-Хиршхорна, хромосомные аномалии, эпилепсия, билатеральные тонико-клонические приступы, фебрильные приступы, атипичные абсансы, видео-ЭЭГ-мониторинг.

Статья поступила: 01.10.2018 г.; в доработанном виде: 19.11.2018 г.; принята к печати: 21.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Миронов М. Б., Чебаненко Н. В., Айвазян С. О., Владимирова С. А., Осипова К. В., Бурд С. Г., Рублева Ю. В., Красильщикова Т. М., Быченко В. Г. Эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна: обзор литературы и описание клинических случаев. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 039-052. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052.

Epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome: a literature review and description of clinical cases

Mironov M. B.¹, Chebanenko N. V.², Ayvazyan S. O.^{2,3}, Vladimirova S. A.⁴, Osipova K. V.², Burd S. G.⁵, Rubleva Yu. V.^{5,6}, Krasilshchikova T. M.⁵, Bychenko V. G.⁷

¹ Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics (13/32 prospekt Andropova, Moscow 101100, Russia)

² St. Luka's Clinical Research Center for Children (38 Aviatorov Str., Moscow 119620, Russia)

³ "Nevromed" Medical Center (34 Shabolovka Str., Moscow 115419, Russia)

⁴ Center of modern medicine (2/2 Lenina, Lobnja 141730, Moscow region, Russia)

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

⁶ Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke (1-10 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

⁷ Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V. I. Kulakov of the Ministry of Health of Russian Federation (4 akademika Oparina Str., Moscow 117198, Russia)

Corresponding author: Mikhail B. Mironov, e-mail: mironovmb@mail.ru.

Summary

This article presents the anamnestic, clinical, electro-encephalographic and neuroimaging findings in 5 patients with epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS). According to our data and the results of others, this combination has its specific characteristics. These include: a high incidence of epilepsy in patients with WHS (50-100% of cases), an early debut of seizures (mainly in the first year of life), fever-provoked seizures, and a variety of seizure types – focal paroxysms, bilateral tonic-clonic seizures, atypical febrile seizures, atypical absences and epileptic spasms. In addition, there may be frequent epileptic seizures tending toward status epilepticus, a slowing of the major EEG activity, a local EEG slowing (mainly in the posterior and bi-frontal areas), and regional / multiregional epileptiform activity. In more than 50% of cases, the diffuse peak-wave activity is observed; the broad spectrum anti-epileptic drugs are highly efficient in 80% of cases. Based on this study, we propose recommendations for the management of patients with epilepsy combined with WHS.

Key words

Wolf-Hirschhorn syndrom, chromosomal abnormalities, epilepsy, bilateral tonic-clonic seizures, febrile seizures, atypical absences, video-EEG monitoring.

Received: 01.10.2018; **in the revised form:** 19.11.2018; **accepted:** 21.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mironov M. B., Chebanenko N. V., Ayvazyan S. O., Vladimirova S. A., Osipova K. V., Burd S. G., Rubleva Yu. V., Krasilshchikova T. M., Bychenko V. G. Epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome: a literature review and description of clinical cases. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (4): 039-052 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052.

Введение / Introduction

Сочетание эпилептических приступов с задержкой моторного, речевого и психического развития у детей является частым проявлением хромосомных синдромов. Эпилепсия при данной патологии нередко имеет резистентное течение. Кроме того, при хромосомных аномалиях возможно возникновение эпилептических энцефалопатий, способствующих прогрессированию неврологических и/или когнитивных нарушений с неблагоприятным прогнозом.

Синдром Вольфа-Хиршхорна (СВХ) впервые описан в 1961 г. двумя учеными-генетиками Гербертом Л. Купером и Куртом Хиршхорном [1]. Они наблюдали ребенка с комплексом врожденных пороков развития, с последующим подтверждением делеции короткого плеча 4-й хромосомы цитогенетическим методом. В дальнейшем синдром получил всемирную известность, благодаря публикациям немецкого ученого Ульриха Вольфа, К. Хиршхорна и их коллег [2,3]. Позже данный синдром стал носить эпонимное название в честь заслуг этих авторов.

Синдром Вольфа-Хиршхорна является результатом делеции конца короткого плеча 4-й хромосомы. Размер делеции варьируется от небольших терминальных до занимающих около половины дистальной части короткого плеча. Данная патология возникает в случае утраты сегмента 4p16. Также причиной возникновения синдрома могут быть кольцевые хромосомы 4p- (в данном случае они делятся не продольно, как это должно быть, а поперечно). При таком развитии событий у детей выделяются еще дополнительные симптомы, не характерные для чистых делеций 4p-. В большинстве случаев синдрома Вольфа-Хиршхорна делеция 4-й хромосомы происходит спонтанно во время эмбрионального развития. В некоторых случаях СВХ возникает из-за сбалансированной транслокации у одного из родителей.

Частота встречаемости синдрома составляет 1:50000 новорожденных, с соотношением между женским и мужским полом 2:1. Данная патология отличается высокой летальностью, особенно в раннем возрасте. Около 35% детей умирают впервые 2 года жизни. Более поздние исследования показывают, что частота встречаемости синдрома недооценивается в связи с поздней диагностикой [4].

Клинические проявления

Характерные особенности фенотипа синдрома Вольфа-Хиршхорна включают в себя: черепно-лицевой дисморфизм – «шлем греческого воина» (выступающее надпереносье, продолжающее линию лба), микроцефалию, высокий лоб с выраженной формой глабеллы, орбитальным гипертелоризмом с большими и выпуклыми глазами, эпикантальные складки, короткий губной желобок, опущенные углы рта, микрогнатия и недоразвитие ушных раковин. У всех пациентов с данным синдромом отмечается задержка

внутриутробного развития в анамнезе, задержка моторного развития с выраженными трудностями кормления, врожденная мышечная гипотония, задержка психического и речевого развития, умственная отсталость, также у большинства из них возникают судорожные приступы. Другими проявлениями могут быть аномалии развития костей, врожденные пороки сердца, потеря слуха, пороки развития мочевых путей и структурные изменения головного мозга.

Эпилепсия встречается у 50-100% пациентов с СВХ согласно данным разных авторов [4-9].

Эпилептические приступы, как правило, дебютируют в течение первых двух лет жизни с пиком в возрасте 9-10 мес. [4].

Большинство авторов отмечают, что наиболее часто возникают следующие виды пароксизмов: фокальные моторные клонические, билатеральные или генерализованные тонико-клонические приступы (БТКП, ГТКП) и атипичные абсансы [4,5,10]. Ряд ученых сообщают, что у пациентов с СВХ возможны эпилептические спазмы, фокальные тонические и миоклонические приступы [11].

Характерно наличие у пациентов в анамнезе нескольких типов приступов. Так, в одном из самых больших исследований, посвященных изучению эпилепсии при синдроме Вольфа-Хиршхорна, в которое был включен 141 пациент, выявлена частота встречаемости различных типов приступов: абсансы – 72% случаев, ГТКП и БТКП – 66% случаев, фокальные тонические – 63% случаев, фокальные клонические или миоклонические – 57%, фокальные моторные (неклассифицированные) – 52% [12]. В работе Blanco-Lago R и соавт. показаны другие статистические данные: в 74% случаев выявлялись генерализованные тонико-клонические приступы, 40% пациентов имели только ЭЭГ-паттерны приступов, которые протекали субклинически, в 33% случаев регистрировались атипичные абсансы, тонические спазмы возникали у 18% больных, сложные парциальные приступы (фокальные моторные с типичными автоматизмами) – 12%, и фокальные моторные клонические – в 7% [13].

Характерным фактором провокации эпилептических приступов является лихорадка и высокая температура пациента, нередко сопровождающиеся атипичными фебрильными приступами [5,10,14,15].

Приступы, особенно в период подъема температуры тела пациента, могут быть склонны к кластерному течению и нередко продолжительны по времени. У более чем 50% пациентов может развиваться эпилептический статус фокальных клонических или билатеральных/генерализованных тонико-клонических приступов, возникающий чаще в первые годы жизни, несмотря на адекватное противосудорожное лечение [5]. Атипичные абсансы возникают, как правило, в возрастном интервале от 1 до 5 лет. Наиболее часто абсансные приступы при СВХ сопровождаются миоклоническим компонентом в периорбитальной

мускулатуре [5,16]. На ЭЭГ в период данного типа приступов регистрируется генерализованный разряд медленных комплексов острая-медленная волна (с частотой менее 2,5 Гц) [5].

Характерные изменения на ЭЭГ наблюдаются у 90% пациентов. К ним относят следующие нарушения [5,13]:

- частые длительные (до 25 сек.) диффузные или генерализованные разряды или разряды с альтернативным амплитудным преобладанием над обоими полушариями в виде высокоамплитудных комплексов острая-медленная волна с частотой от 2 до 3,5 Гц с активацией медленным сном. Данные разряды выявлялись у пациентов с атипичными абсансами;

- частые высокоамплитудные спайк-, полиспайк-волновые разряды с частотой от 4 до 6 Гц в задних височно-париетально-затылочных областях, часто вызываемые закрытием глаза;

- замедление основной активности головного мозга;

- редуцирование альфа-ритма и сенсомоторного ритма при закрывании глаз;

- редукция сонных веретен сна.

На сегодняшний день, с точки зрения нейровизуализации, синдром изучен слабо. В большинстве случаев, при СВХ изменения на МР-томограммах неспецифичны и включают в себя (перечислено по частоте встречаемости в порядке убывания): диффузное снижение вертикального размера мозолистого тела с аномалиями его развития, расширение внутренних ликворных пространств с «плоскими» латеральными поверхностями передних рогов боковых желудочков, снижение объема белого вещества обеих гемисфер, наличие очагов либо кист в белом веществе головного мозга [17].

Различные публикации показали разные данные об эффективности антиэпилептических препаратов у пациентов с СВХ. Так, Battaglia, один из ведущих экспертов, изучающих эпилепсию при СВХ, сообщает, что приступы могут эффективно контролироваться преимущественно на фоне приема вальпроатов (VPA) в монотерапии или в комбинации с этосуксимидом (ESM) [5], особенно в ситуации присоединения атипичных абсансов. У части пациентов автор рекомендует добавление в схему терапии бензодиазепинов. Другие ученые в своих работах показали высокую эффективность клобазама, леветирacetамa, ламотриджина и топирамата [12]. Однако подчеркивается, что на фоне приема топирамата наблюдается высокий процент ускользания в связи с нежелательными эффектами (75% пациентам, принимающих изначально данный препарат, приходилось переходить на новый препарат из-за возникающих побочных эффектов). Фенобарбитал может быть эффективным для контроля над тонико-клоническими судорогами.

Большинство исследователей подчеркивают низкую эффективность карбамазепина, окскарбамазе-

пина и фенитоина в лечении эпилепсии у пациентов с СВХ [12].

Несмотря на ранний дебют, возможность стабильного течения приступов, резистентность к АЭП в начале терапии, долгосрочный катамнез в большинстве публикаций показывает хороший результат. Отмечается, что приступы, как правило, купируются с возрастом на фоне антиэпилептической терапии [4].

По данным Blanco-Lago R. и соавт. эпилепсия хорошо контролировалась у 81% пациентов. Контроль был достигнут путем монотерапии в 21% случаев и политерапии (два или три противоэпилептических препарата) в 60% случаев. Процент достижения ремиссии приступов нарастал с возрастом у всех пациентов. В 55% случаев пациенты с эпилепсией и СВХ находились в стойкой длительной медикаментозной ремиссии. Приступы купировались в среднем возрасте 4 года 6 мес. (в возрастном интервале от 1,5 до 13 лет) [13].

Прогноз

Синдром Вольфа-Хиршхорна связан с частыми случаями мертворождения, перинатальной смертностью и смертью в течение первого года жизни. Смертность составляет около 34% случаев СВХ в течение первых двух лет жизни. Самыми частыми причинами смерти являются пороки сердца, аспирационная пневмония, инфекции и эпилептические приступы со статусным течением.

Развитие когнитивных функций медленно улучшается с возрастом. Отмечается зависимость психоречевого развития от течения эпилепсии.

Пять клинических случаев синдрома Вольфа-Хиршхорна

Мы наблюдали пять пациентов (четыре девочки, один мальчик) в возрасте от 2 лет 4 месяцев до 10 лет с верифицированным диагнозом Q93.3 синдром Вольфа-Хиршхорна (микроделеция короткого плеча 4-й хромосомы del 4p). Характеристики случаев представлены в **таблице 1**.

Анамнез

Обращает на себя внимание большое количество сходных анамнестических признаков. Во внутриутробном периоде у всех была низкая двигательная активность плода. Все наблюдаемые пациенты родились путем Кесарева сечения из-за задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР). Доношенными родились четыре пациента. Один пациент родился на 33-й неделе. Два пациента родились с сопутствующей патологией: ВУИ, внутриутробной пневмонией. Масса тела при рождении варьировала от 1290 до 2500 г. Длина тела колебалась от 39 до 48 см. У всех наблюдаемых пациентов при рождении выявлена ЗВУР различной степени выраженности. Оценка по Апгар была 7-8 баллов у всех пациентов.

Клинические проявления

У всех пациентов наблюдались общие фенотипические особенности: орбитальный гипертелоризм, экзофтальм, выступающее надпереносье, гипоплазия средней трети лица, микрогнатия, короткий фильтр, диспластичные уши, крыловидные складки шеи билатерально, расхождение прямых мышц живота.

Трудности кормления отмечались у четырех пациентов. У одного из них с 1 года жизни установлена гастростома из-за отсутствия рефлекса глотания. Глухота наблюдалась у одного пациента.

Неврологический статус

Голова микроцефальной формы была у всех пациентов. Все пациенты имели врожденную гипотонию, атаксию, смешанный тетрапарез различных степеней выраженности. Синдром астазии абазии наблюдался у трех пациентов. Задержка моторного развития наблюдалась во всех наблюдаемых случаях. Два пациента могли лишь удерживать голову. Один пациент удерживал голову и переворачивался. Два пациента начали ходить самостоятельно после двух лет, походка – атаксическая.

Психическое развитие

Наблюдала вариации от выраженной задержки психического развития у двух пациентов до 3 лет до умственной отсталости средней степени тяжести с нарушением поведения (два пациента) и умственной отсталости тяжелой степени тяжести (один пациент).

Развитие речи

У всех пациентов наблюдалось расстройство экспрессивной и рецептивной речи. Общее недоразвитие речи диагностировалось от 0 степени до 2-й степени выраженности. Четыре пациента могли произносить только звуки. Один пациент имел фразовую дизартричную речь из 10 слов.

Эпилептические приступы

У всех пациентов первые эпилептические приступы отмечены на первом году жизни. Возраст дебюта варьировал от первого до девятого месяца жизни. В дебюте заболевания констатировались различные типы эпилептических приступов. У одного пациента эпилепсия дебютировала с фебрильного приступа в 8 месяцев. У двух пациентов начало заболевания наблюдалось в виде билатеральных тонико-клонических приступов. В одном случае в дебюте были эпилептические спазмы. Неонатальные приступы наблюдались также в одном случае. Приступы в разгар заболевания провоцировались повышением температуры тела. Во всех случаях констатировались БТКП как фебрильнопровоцируемые, так и не связанные с гипертермией, возникающие с высокой частотой, резистентные к проводимой терапии в начале лечения. В двух случаях выявлялись атипичные абсансы.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с эпилепсией при синдроме Вольфа-Хиршхорна.

Table 1. Clinical characteristics of patients with epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome.

ФИО, пол	П. Е., девочка	Д. А., девочка	П. Д., девочка	Ж. Е., девочка	Р. С., мальчик
Возраст на момент обследования	4 года	2,5 года	10 лет	4 года 8 мес.	2 года 4 мес.
Диагноз	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Атонически-астатический синдром. Задержка моторного развития. Вальгусная деформация стоп. ОНР нулевого уровня. Умственная отсталость легкой степени с нарушением поведения. Сходящееся альтернирующее косоглазие. Гиперметропия слабой степени обоих глаз. Анизометропия. Синдактилия 2-го, 3-го пальцев ног справа. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Смешанный тетрапарез. Атонически-астатический синдром. Астазия. Абазия. Грубая задержка моторного развития. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими приступами, в т.ч. и фебрильно-провоцируемыми. Медикаментозная ремиссия с 2017 г. Расходящееся содружественное альтернирующее косоглазие. Анизометропия. Врожденная миопия высокой степени. Выраженная задержка психического развития	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими приступами, в т.ч. и фебрильно-провоцируемыми. Медикаментозная ремиссия приступов с сентября 2012 г. Умственная отсталость средней степени тяжести с нарушением поведения	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия с фебрильнопровоцируемыми приступами. Смешанный тетрапарез. Атонически-астатический синдром. ОНР 2-го уровня. Умственная отсталость легкой степени тяжести с нарушением поведения	Синдром Вольфа-Хиршхорна (del 4p). Q93.3. Симптоматическая (генетическая) фокальная эпилепсия с фебрильнопровоцируемыми приступами. Смешанный тетрапарез. Атонически-астатический синдром. Астазия. Абазия. Выраженная задержка моторного, психического и преемственного развития

Продолжение таблицы 1.

Метод выявления хромосомной патологии	Цитогенетическое обследование. Кровь на кариотип. По результатам кариотипирования выявлен патологический женский кариотип, микроделеция короткого плеча 4-й хромосомы (Синдром Вольфа-Хиршорна)				
Анамнез	От 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза, уреоплазмоза, хронического аднексита, фето-плацентарной недостаточности, 1-х преждевременных родов на 33-й нед., масса тела – 1290 г, длина тела – 39 см. По шкале Апгар – 7/7 баллов. ЗВУР 3-й ст. С рождения находилась на диффузном кислороде до 5-х суток жизни. Гемодинамика с рождения стабильна. По результатам НСГ – субэпендимальные гематомы, признаки незрелости. По данным ЭХО-КГ: ООО – 2 мм, ОАП – 1 мм, миксома передней створки МК. В возрасте 6 сут. жизни ребенок был переведен в педиатрическое отделение в тяжелом состоянии, обусловленном течением внутриутробной пневмонии, микроциркуляторными нарушениями, симптомами угнетения ЦНС на фоне недоношенности, задержки внутриутробного развития	От 4-й беременности (1-й мальчик – здоров, 2-3 м/а), протекавшей с угрозой прерывания в 1-м триместре, на фоне хронической гипоксии плода, ангины и повышения температуры в 1-м триместре. Во 2-м триместре диагностирован уреоплазмоз. Роды преждевременные на сроке 36–37 нед. В связи с декомпенсацией фетоплацентарной недостаточности проведено экстренное Кесарево сечение. Масса тела при рождении – 2500 г, длина тела – 48 см., оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. С рождения находилась в ПИТ в среднетяжелом состоянии. В динамике состояние ухудшилось до тяжелого за счет выраженной дыхательной недостаточности. На 2-е сут. жизни появились неонатальные ГТКП. Энтероколит с 3-х суток жизни. Находилась на выхаживании в отделении новорожденных с диагнозом: ВУИ, энтероколит. ППП ЦНС, синдромы угнетения и вегето-висцеральных нарушений. Конъюгационная гипербилирубинемия средней степени. Постгипоксическая кардиопатия – открытое овальное окно. Вторичная ферментопатия кишечника. Киста левого яичника.	От 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 6-м мес., на фоне гипертонуса матки. У мамы на плече большое пятно гиперпигментации. Роды на сроке 42-й нед. путем Кесарева сечения. Масса тела при рождении – 2300 г, длина тела – 46 см., оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов. Ранее психомоторное развитие с грубой задержкой	От 2-й беременности, с угрозой прерывания во 2-м триместре, на фоне хронической гипоксии плода. Роды срочные на сроке 39 нед. В связи с остановкой роста плода проведено экстренное кесарево сечение. Масса тела при рождении – 1940 г, длина тела – 47 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. ЗВУР 3 ст.	От 1-й беременности, 1-х родов на 39-й неделе – экстренное Кесарево сечение, вес при рождении – 2060 г, рост – 48 см. ЗВУР. Ранее развитие с выраженной задержкой моторного, предречечного и психического развития. С 1 года жизни установлена гастростомия
	Особенности неврологического статуса	Голова микроцефальной формы. Долихоцеалия. Выступающий лоб, выступающий затылок, широко переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Макростомия, диспластичные ушные раковины с выраженным завитком. Гипотония диффузная выраженная, атаксия, сходящееся косоглазие	Голова микроцефальной формы, выступающий лоб, выступающий затылок, широкий переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Орбитальный гипертелоризм, экзофтальм, микрогнатия, недоразвитие ушных раковин. Увеличение печени на 2 см. Гипотония, атаксия, сходящееся косоглазие	Голова микроцефальной формы. Выступающий лоб, широко переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Орбитальный гипертелоризм, экзофтальм, микрогнатия, недоразвитие ушных раковин. Увеличение печени на 2 см. Гипотония, атаксия, сходящееся косоглазие	Голова микроцефальной формы. Широко переносье, широкий раздвоенный кончик носа. Множественные стигмы дизэмбриогенеза. Астенического телосложения, пониженного питания. Питание через гастростому. Увеличение печени на 1 см

Продолжение таблицы 1.

Уровень задержки моторного развития	Задержка моторного развития. Самостоятельно начала ходить в 2 года.	Голову удерживает с трудом. Самостоятельно не сидит, посаженная не сидит. На четвереньках не стоит	Ранее психомоторное развитие с грубой задержкой: с 1 года ползает по-пластунски, с 1 г 4 мес. ползает на четвереньках, самостоятельно ходит с 2 лет	Ранее психомоторное развитие с задержкой: сидит с 10 мес., на четвереньках, самостоятельно ходит с 2,5 лет	Выраженная гипотония. Голову не держит, не группируется при тракции
Психическое развитие	Задержка моторного развития. Самостоятельно начала ходить в 2 года.	Голову удерживает с трудом. Самостоятельно не сидит, посаженная не сидит. На четвереньках не стоит	Умственная отсталость средней степени тяжести с нарушением поведения	В сознании, аутистична. В контакт вступает формально. Эмоции не дифференцированы. Стереотипии. Эхолалия. Интерес к игрушкам проявляется. Знает маму. Навыки самообслуживания не сформированы. Понимает простые инструкции, подкрепленные жестом. Умственная отсталость легкой степени	К игрушкам не тянется. Не улыбается. В сознании. На осмотр реагирует повышением двигательной активности. Эмоции не дифференцированы. Интерес к игрушкам не проявляется. Навыки самообслуживания не сформированы. Задержка познавательного развития
Речевое развитие	Издаёт гортанные звуки, очень редко – звуки, похожие на слоги. ОНР 0-1 уровня. Расстройство экспрессивной и рецептивной речи	Элементы гуления. Звуки не произносит. Речи нет. Отсутствие экспрессивной и рецептивной речи	Задержка психо-речевого развития	Понимает простую обращенную речь. ОНР 2-го уровня. Экспрессивная речь – 10 фраз	Элементы гуления. Звуки не произносит. Речи нет. Задержка предречевого развития. Отсутствие экспрессивной и рецептивной речи.
Возраст дебюта эпилепсии	На 2-е сут. жизни	В 3 мес.	В 4 мес.	В 8 мес.	В 9 мес.
Тип приступов в дебюте	Неонатальные судороги	Билатеральный тонико-клонический приступ	Эпилептические спазмы	Атипичный фебрильный приступ	Билатеральный тонико-клонический приступ
Спектр всех приступов	– Неонатальные судороги; – Билатеральные тонико-клонические приступы	– Билатеральные тонико-клонические приступы; – Фебрильные тонико-клонические приступы	– Фебрильные тонико-клонические приступы с рвотой; – Билатеральные тонико-клонические приступы; – Абсансы	– Эпилептические спазмы; – Фебрильные тонико-клонические приступы; – Билатеральные тонико-клонические приступы; – Абсансы	Фебрильные тонико-клонические приступы
Нейровизуализация головного мозга	Диффузные симметричные участки слабо выраженной лейкопатии головного мозга	Атрофические изменения головного мозга с дилатацией ликворных пространств. Вентрикуломегалия	Гипогинезия мозолистого тела	Недоразвитие мозолистого тела, вентрикуломегалия	Внутренняя открытая гидроцефалия 1 ст., киста промежуточного паруса

Окончание таблицы 1.

ЭЭГ	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной активности. – Бифронтальное замедление. – Региональная эпилептиформная активность в задних отделах 	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной затылочной области; – Региональная эпилептиформная активность в задних отделах, чаще в левой затылочной области 	<ul style="list-style-type: none"> – Основная активность в пределах возрастной нормы; – Региональное замедление в правой височной области; – Региональное замедление в левой височной области; – Бифронтальное замедление; – бипарието-темпорально-окулярное замедление; – Мультирегиональная эпилептиформная активность в правой затылочно-теменной области, в левой затылочно-теменной области, в правой височной области, в левой и правой лобных центральном-лобной областях; – латерализованные разряды правополушарные и левополушарные; – диффузные пик-волновые разряды 	<ul style="list-style-type: none"> – Основная активность в пределах возрастной нормы; – Региональное замедление в правой височной области; – Региональное замедление в левой височной области; – Бифронтальное замедление; – бипарието-темпорально-окулярное замедление; – Мультирегиональная эпилептиформная активность в правой затылочно-теменной области, в левой затылочно-теменной области, в правой височной области, в левой и правой лобных центральном-лобной областях; – латерализованные разряды правополушарные и левополушарные; – диффузные пик-волновые разряды 	<ul style="list-style-type: none"> – Замедление основной активности; – Региональное замедление в левой затылочной области; – Региональная эпилептиформная активность в левой затылочной области; – диффузные пик-волновые разряды
АЭП	Не назначалась	<ul style="list-style-type: none"> 1. Вальпроат 30 мг/кг в сут. 2. Леветирацетам 30 мг/кг в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Вальпроат 25 мг/кг в сут. 2. Леветирацетам 42 мг/кг в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Вальпроат 30 мг/кг в сут. утром и вечером. 2. Эсуксимид 25 мг/кг в сут. 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Леветирацетам 50 мг/кг в сут. 2. Фенобарбитал 25 мг+бромизовал+кофеин бензоат натрия+папаверина гидрохлорид+кальция глюконат(VУУ) по 1/2 табл. 2 раза в сут.
Эффективность АЭТ	100%	100%	100%	75%	50%
Возраст полного контроля над приступами с момента дебюта	2 года	1,5 года	5 лет	Нет	Последний приступ – 30.04.2018 г. (на фоне двусторонней пневмонии)
Динамика моторного, речевого и психического развития	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаками	Положительная, медленная, минимальная: увереннее удерживает голову	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаками	Положительная, среднего темпа: после 2 лет самостоятельно ходит с атаками	Положительная медленная, минимальная: стал улыбаться

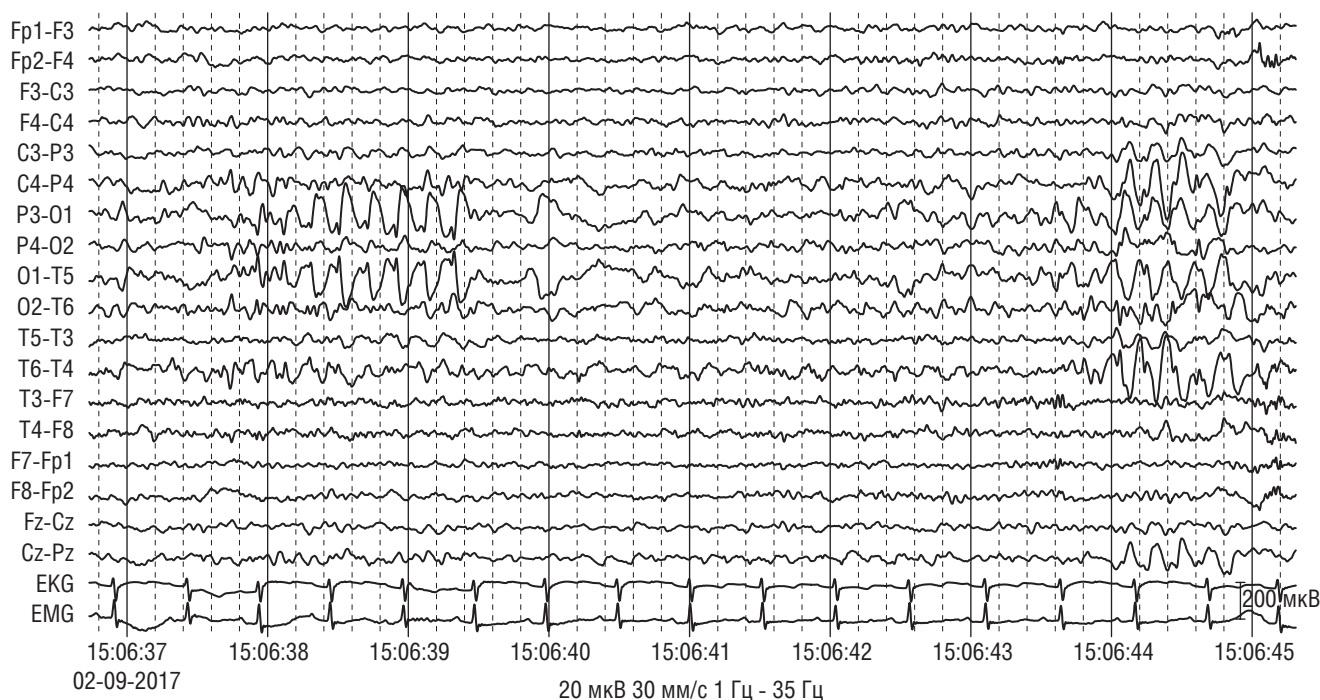


Рисунок 2 А. Видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки Ж.Е.

В состоянии бодрствования регистрируется региональная эпилептиформная активность в структуре региональных замедлений, представленная независимо в левой затылочной и правой височно-затылочной областях.

Figure 2 A. Video-EEG monitoring of patient J.E.

In the awake EEG, regional epileptiform activity can be seen throughout the regional slowing segments; the epileptiform activities manifest independently in the left occipital and right temporal occipital areas.

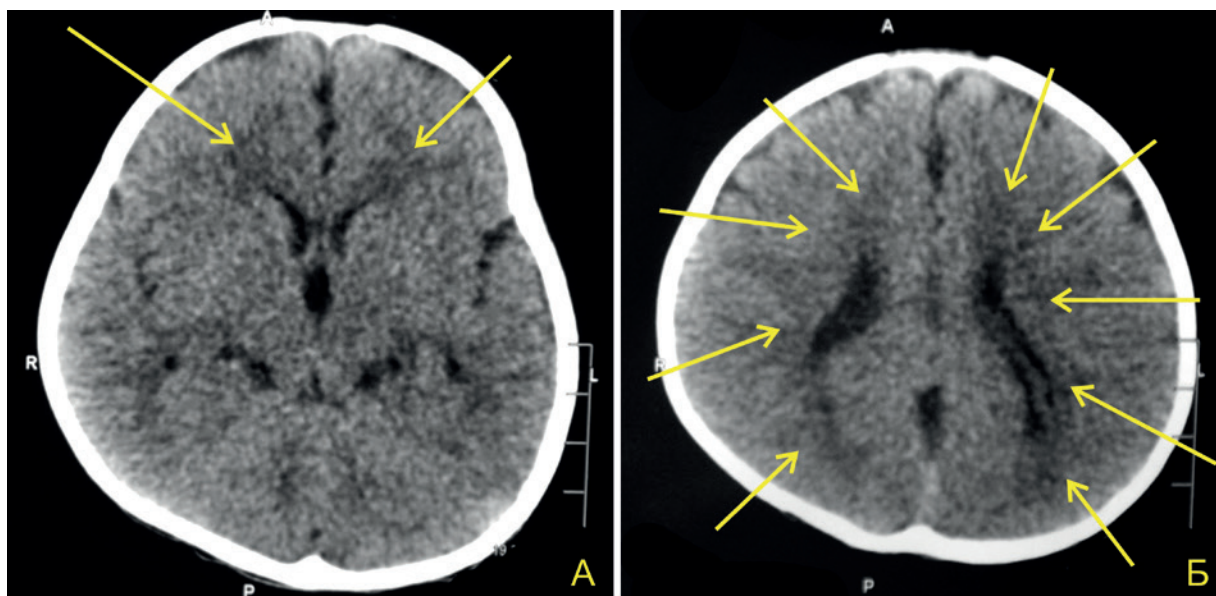


Рисунок 1. Компьютерная томография головного мозга пациентки Ж.Е.

А. Срез на уровне III желудочка. На томограмме определяется III желудочек, билатеральный размер которого находится в пределах нормы. У передних рогов боковых желудочков в белом веществе определяются гиподенсивные зоны (показано стрелками). Б. Срез на уровне боковых желудочков головного мозга, которые не расширены. Отмечается снижение плотности от белого вещества, преимущественно в перивентрикулярных областях (показано стрелками).

Figure 1. Brain computed tomography scans of patient J.E.

A. A CT slice at the level of the third ventricle. The ventricle has a normal bilateral size. There are hypo-intensive zones in the white matter of the anterior horns of both lateral ventricles. (indicated by arrows). B. The slice is made at the level of the lateral ventricles (not dilated). There are are zones of hypo-density in the white matter, mainly in the periventricular areas (indicated by arrows).

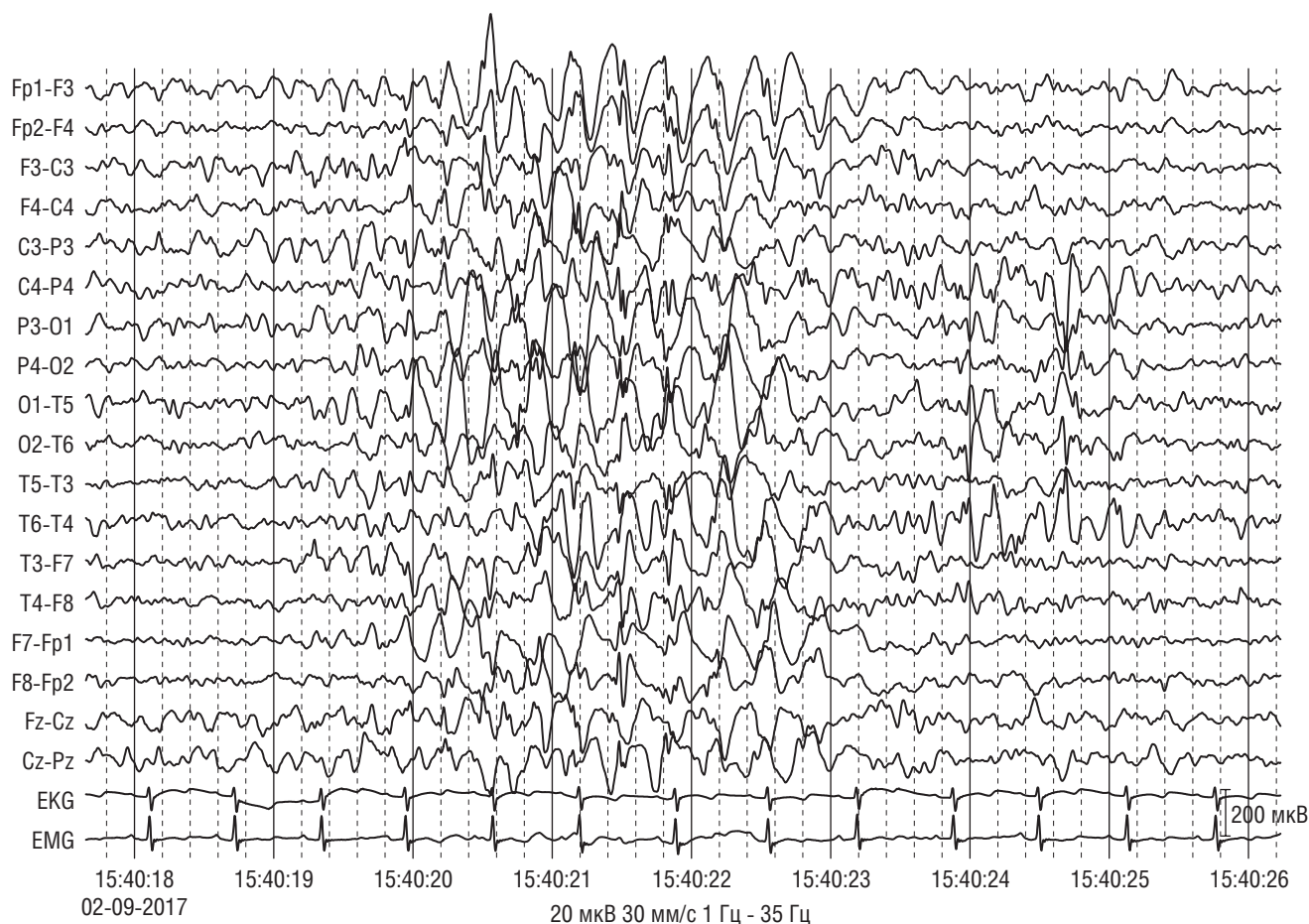


Рисунок 2 Б. Видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки Ж.Е.

В ходе сна регистрируются диффузные разряды комплексов пик-волна, острая-медленная волна в сочетании с мультирегиональной эпилептиформной активностью.

Figure 2 B. Video-EEG monitoring of patient J.E.

In the sleep EEG, diffuse discharges of the peak-wave complexes and the acute-slow waves combined with the multiregional epileptiform activity are recorded.

Нейровизуализация головного мозга

В нашем исследовании наиболее часто встречалось расширение внутренних ликворных пространств (три пациента) и гипогинезия мозолистого тела (два пациента). Кроме того, выявлялись атрофические изменения головного мозга с расширением внутренних ликворных пространств, симметричные зоны перивентрикулярных изменений, киста промежуточно-го паруса (рис. 1 А, Б).

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

В трех случаях отмечено замедление основной активности головного мозга. Региональное замедление наблюдалось во всех случаях, при этом наиболее устойчивые медленноволновые акцентуации выявлялись в задних отделах, а также бифронтально.

Региональная/мультирегиональная эпилептиформная активность выявлена у всех пациентов, в большинстве случаев отмечена в затылочных областях.

В трех случаях отмечены диффузные разряды комплексов пик-волна, острая-медленная волна различной степени билатеральной синхронизации (рис. 2 А, 2 Б, 3 А, 3 Б).

Эффективность антиэпилептических препаратов

Полный контроль над приступами достигнут у трех пациентов (60% случаев), два из них получают вальпроевую кислоту и леветирацетам, один пациент находится в ремиссии и не принимает антиэпилептическую терапию. У одного пациента с резистентными полиморфными приступами при назначенной комбинации вальпроевой кислоты с этосуксимидом стала наблюдаться положительная динамика в виде уменьшения частоты приступов на 75%. У второго пациента с резистентными полиморфными приступами при назначенной комбинации леветирацетам с фенобарбиталом также наблюдается положительная динамика: частота приступов уменьшилась на 50%.

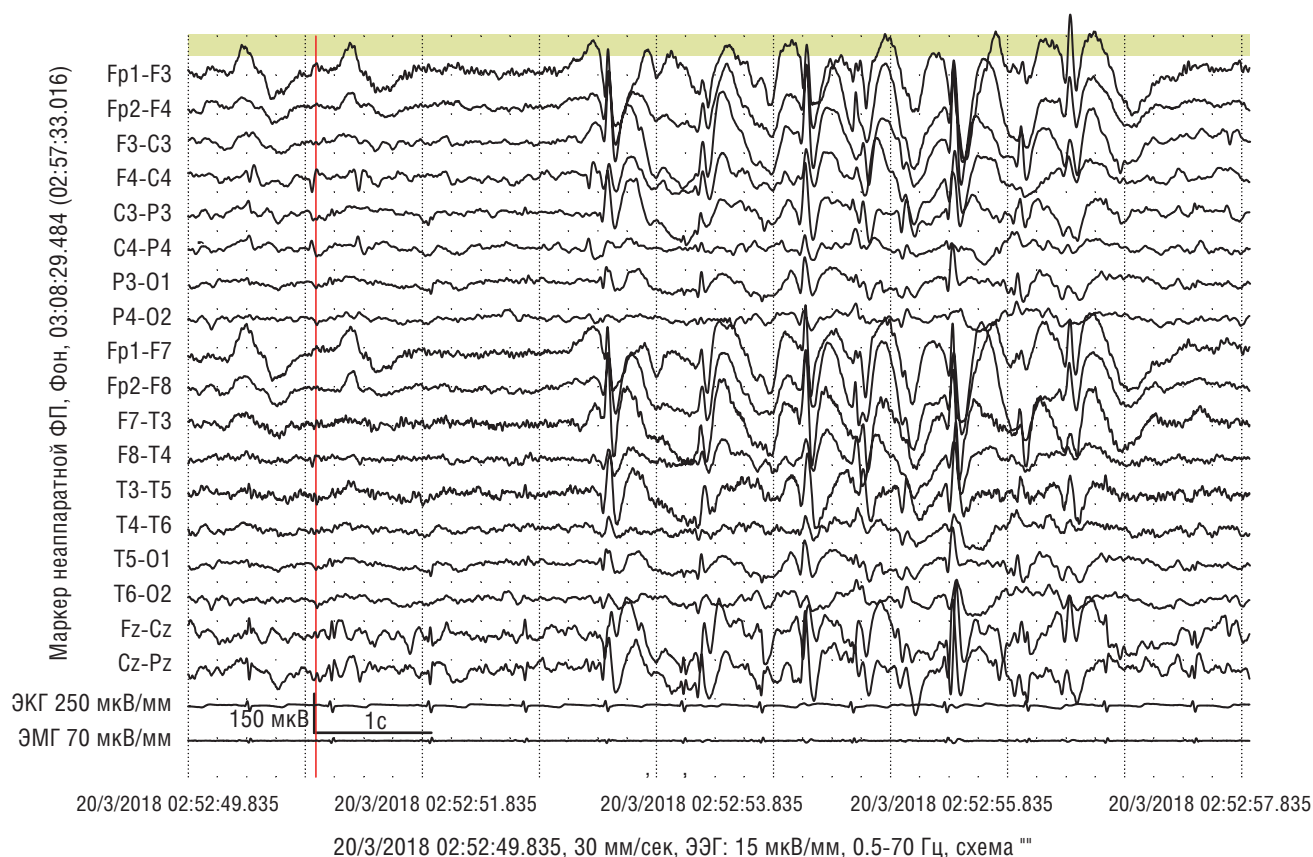


Рисунок 3 А. Видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки П.Д.

В бодрствовании регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой центральной области, а также диффузные разряды с высокой степенью билатеральной синхронизации медленных комплексов острая-медленная волна.

Figure 3 A. Video-EEG monitoring of patient P.D.

In the awake EEG, the regional epileptiform activity in the right central area, as well as diffuse discharges with a high degree of bilateral synchronization of the acute-slow wave complexes are recorded.

Обсуждение / Discussion

Во всех представленных нами случаях синдрома Вольфа-Хиршхорна присутствуют классические клинические проявления, описанные и другими авторами: ЗВУР; масса тела при рождении не более 3000 г; ранние нарушения развития головного мозга, которые клинически проявлялись умеренным уменьшением размеров черепа и головного мозга, задержкой моторного развития, диффузной мышечной гипотонией, атаксией, эпилептическими приступами, задержкой психического и речевого развития.

Совпадают с данными мировой литературы и фенотипические особенности наших пациентов, такие как: клювовидный нос; деформированные, низко расположенные ушные раковины; вертикальные складки кожи впереди ушных раковин; маленький рот с опущенными уголками, расщелины верхней губы и неба; деформации стоп; аномалии глазных яблок, вертикальные кожные складки у глаз.

По нашим данным и результатам других исследований, эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна имеет свои особенности:

- высокая частота встречаемости эпилепсии у пациентов с СВХ (50-100% случаев);
- ранний дебют приступов (преимущественно на первом году жизни);
- характерны фебрильнопровоцируемые приступы;
- в клинической картине могут наблюдаться разные типы приступов, наиболее часто выявляются фокальные пароксизмы, в т.ч. и билатеральные тонико-клонические приступы; также характерны атипичные фебрильные приступы, реже отмечаются атипичные абсансы и эпилептические спазмы;
- эпилептические приступы частые, склонные к статусному течению;
- на ЭЭГ характерны замедление основной активности, региональные замедления (преимущественно в задних отделах, а также бифронтально), регио-

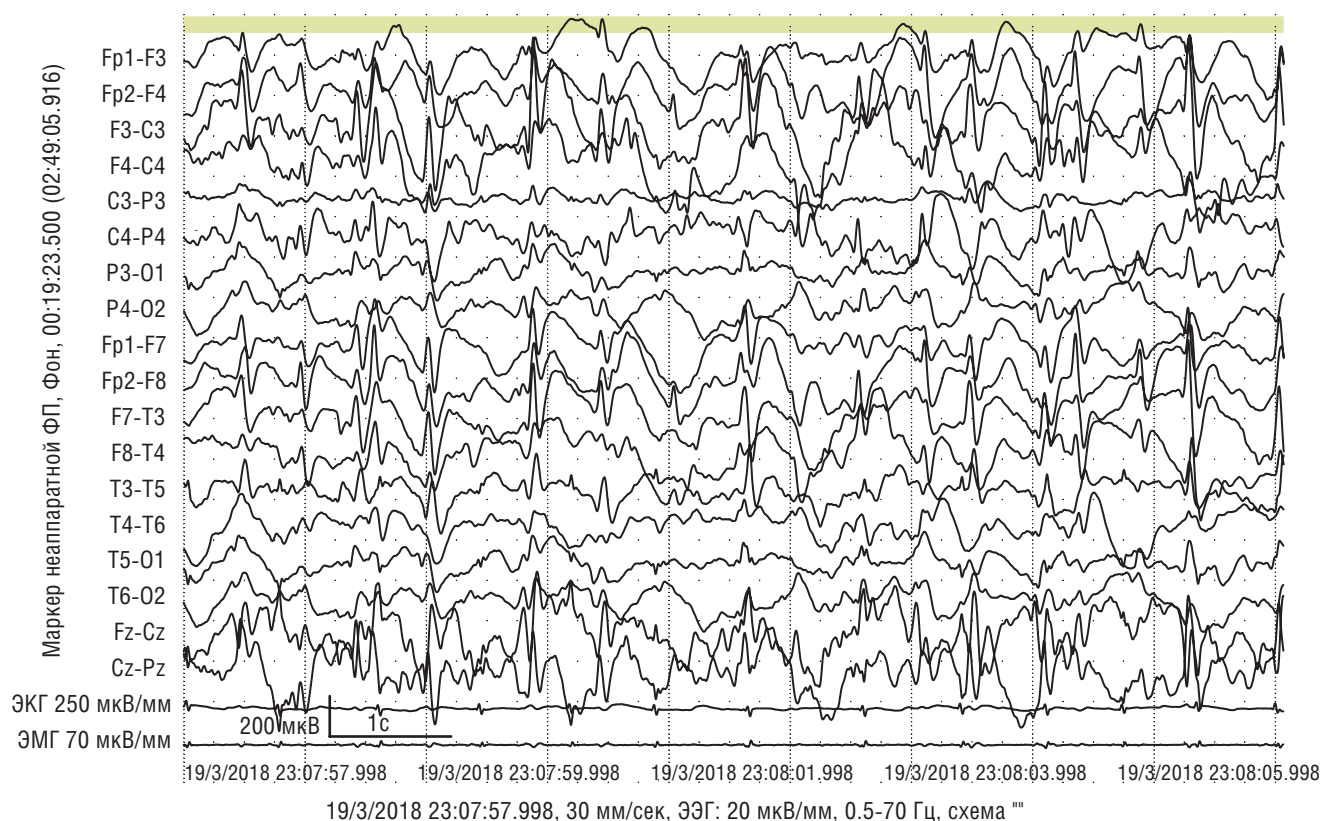


Рисунок 3 Б. Видео-ЭЭГ-мониторинг пациентки П.Д.

Во сне регистрируется мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность высокого индекса.

Figure 3 B. Video-EEG monitoring of patient P.D.

In the sleep EEG, the multiregional and diffuse epileptiform activity of a high index is recorded.

нальная/мультирегиональная эпилептиформная активность; более чем в 50% случаев наблюдается диффузная пик-волновая активность;

– высокая эффективность антиэпилептической терапии (80% случаев) при применении препаратов широкого спектра действия.

С учетом особенностей течения эпилепсии при СВХ можно сформулировать следующие рекомендации по ведению таких пациентов:

1. При установлении впервые диагноза «синдром Вольфа-Хиршхорна» – обязательное наблюдение невролога-эпилептолога с проведением продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна в динамике даже при отсутствии эпилептических приступов, особенно в раннем детском возрасте.

2. Контроль температуры тела у пациентов с СВХ. При гипертермии или лихорадке – назначение антипиретиков и физические методы борьбы с высокой температурой с целью уменьшения вероятности провокации приступов.

3. При возникновении первого приступа у пациентов с СВХ можно рекомендовать незамедлительное назначение длительной антиэпилептической терапии в связи с тем, что риск повторных приступов (возможно статусного течения) превышает 60%.

4. При возникновении эпилепсии у пациентов с СВХ с учетом большого спектра возможных типов приступов, как фокальных, так и генерализованных, и изменений на ЭЭГ, включая различные виды эпилептиформной активности (региональной, мультирегиональной и диффузной) необходимо тщательное уточнение анамнеза в ходе каждого контрольного приема и проведение видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике (с целью исключения состояний мнимого благополучия и мнимого ухудшения).

5. С учетом высокой угрозы возникновения эпилептического статуса при эпилепсии, ассоциированной с СВХ, при возникновении генерализованных/билатеральных тонико-клонических или фокальных моторных приступов видится необходимым быстрое введение инъекционных форм таких препаратов как бензодиазепины, вальпроаты, леветирацетам (не дожидаясь развития непосредственно ЭС). Также родители данных пациентов должны быть информированы о необходимости, в случае начала приступа, незамедлительного вызова службы скорой помощи.

6. При подборе АЭП наиболее предпочтительны препараты широкого действия (вальпроаты, леветирацетам, топирамат). При присоединении атипичных абсансов эффективен в качестве добавочного препарата этосук-

симид. В крайне резистентных случаях, особенно при развитии длительных тяжелых приступов со статусным течением, оправдано назначение бензодиазепинов.

7. С учетом низкой эффективности и возможности аггравации псевдогенерализованных приступов и диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ применение карбамазепина, окскарбазепина и гедантоинов должно быть ограничено.

8. Отмечается хороший эффект в отношении приступов при назначении АЭП у большинства пациентов с эпилепсией при СВХ. Однако, по данным литературы и по нашим наблюдениям, полной ремиссии приступов удастся добиться, как правило, при применении политерапии. В связи с этим целесообразно в резистентных случаях при подборе АЭП не ограничиваться принципом монотерапии (то есть последовательная сменяемость одного препарата на другой), а достаточно быстро переходить к политерапии.

Литература/References:

- Cooper H., Hirschhorn K. Apparent deletion of short arms of one chromosome (4 or 5) in a child with defects of midline fusion. *Mammalian ChromNwsl.* 1961; 4: 14.
- Hirschhorn K., Cooper H. L., Firschein I. L. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Human genetik.* 1961; 1 (5): 479-82. PMID 5895684.
- Wolf U., Reinwein H., Porsch R., Schröter R., Baitsch H. Deficiency on the short arms of a chromosome No. 4. *Human genetik* (in German). 1965; 1 (5): 397-413.
- Battaglia A., Guerrini R. Chromosomal disorders associated with epilepsy. *Epileptic Disord.* 2005 Sep; 7 (3): 181-92.
- Battaglia A., Carey J. C., Wright T. J. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Adv Pediatr.* 2001; 48: 75-113.
- Guthrie R. D., Aase J. M., Asper A. C., Smith D. W. The 4p-syndrome. A clinically recognizable chromosomal deletion syndrome. *Am J Dis Child.* 1971 Nov; 122 (5): 421-5.
- Centerwall W. R., Thompson W. P., Allen I. E., Fobes C. D. Translocation 4p-syndrome. *Am J Dis Child.* 1975; 129: 366-70.
- De Grouchy J., Turleau C. *Clinical atlas of human chromosomes.* 2nd ed. New York: John Wiley. 1984.
- Stengel-Rutkowski S., Warkotsch A., Schimanek P., Stene J. Familial Wolf's syndrome with a hidden 4p deletion by translocation of an 8p segment. Unbalanced inheritance from a maternal translocation (4; 8) (p15.3; p22). Case report, review and risk estimates. *Clin Genet.* 1984; 25: 500-21.
- Reid E., Morrison N., Barron L., Boyd E., Cooke A., Fielding D., Tolmie J. L. Familial Wolf-Hirschhorn syndrome resulting from a cryptic translocation: a clinical and molecular study. *J Med Genet.* 1996 Mar; 33 (3): 197-202.
- Kanazawa O., Irie N., Kawai I. Epileptic seizures in the 4p-syndrome: report of two cases. *Jpn J Psychiatry Neurol.* 1991 Sep; 45 (3): 653-9.
- Ho K. S., Markham L. M., Twede H., Lortz A., Olson L. M., Sheng X., Weng C., Wassman E. R. 3rd, Newcomb T., Wassman E. R., Carey J. C., Battaglia A. A survey of antiepileptic drug responses identifies drugs with potential efficacy for seizure control in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Epilepsy Behav.* 2018 Apr; 81: 55-61. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.12.008. Epub 2018 Mar 20.
- Blanco-Lago R., Malaga-Dieguez I., Granizo-Martinez J. J., Carrera-Garcia L., Barruz-Galian P., Lapunzina P., Nevado-Blanco J. En Representacion Del Grupo Colaborativo Para El Estudio Del Sindrome de Wolf-Hirschhorn ERDGCPEEDSW. Wolf-Hirschhorn syndrome. Description of a Spanish cohort of 51 cases and a literature review. *Rev Neurol.* 2017 May 1; 64 (9): 393-400.
- Battaglia A., Brothman A. R., Carey J. C., Cederholm P., Viskochil D. H., Galasso C. Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Pediatrics* 1999; 103: 830-6.
- Ogle R., Sillence D. O., Merrick A. et al. The Wolf-Hirschhorn syndrome in adulthood: evaluation of a 24-year-old man with a rec(4) chromosome. *Am J Med Genet.* 1996; 65: 124-7.
- Sgrò V., Riva E., Canevini M. P. et al. 4p-syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern. *Epilepsia.* 1995; 36: 1206-14.
- Righini A., Ciosci R., Selicorni A., Bianchini E., Parazzini C., Zollino M., Lodi M., Triulzi F. Brain Magnetic Resonance Imaging in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Neuropediatrics.* 2007; 38 (1): 25-28. DOI: 10.1055/s-2007-981685.

Заключение / Conclusion

Раннее установление синдрома Вольфа-Хиршхорна может помочь в правильном решении различных медицинских проблем, а также в проведении адекватной терапии детей, страдающих данным синдромом.

Необходима точная верификация типов приступов и установление конкретного эпилептического синдрома у детей с хромосомной патологией. Анализ фенотипа эпилепсии и сопоставление его с видом хромосомной аномалии позволит выбрать оптимальную антиэпилептическую терапию в отношении купирования приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ, что объективно сможет улучшить качество жизни пациентов и способствовать прогрессу моторного, речевого и психического развития у детей с эпилепсией и генетическими заболеваниями.

Сведения об авторах:

Миронов Михаил Борисович – к.м.н., заведующий лабораторией видео-ЭЭГ-мониторинга Медицинского центра детской неврологии и педиатрии. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Чебаненко Наталья Владимировна – к.м.н., заведующая отделением общей психоневрологии, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы. E-mail: nataqwe@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>.

Айвазян Сергей Оганесович – к.м.н., ведущий научный сотрудник научного отдела ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы»; Медицинский центр «Невромед». Тел.: +7(495)7309847 (48, 52, 54). E-mail: soayvaz@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; Scopus Author ID: 35773251400.

Владимирова Светлана Анатольевна – врач-невролог Центра современной медицины. E-mail: svetlichok_74@mail.ru.

Осипова Карина Вартановна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗ г. Москвы». Тел. +7 (499) 730-98-47. E-mail: sagamonyanc@mail.ru.

Бурд Сергей Георгиевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(901)5481785. E-mail: burds@yandex.ru.

Рублева Юлия Владимировна – к.м.н., заведующая 1-м неврологическим отделением, ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России; кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ.

Красильщикова Татьяна Михайловна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Быченко Владимир Геннадьевич – к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. E-mail: vbychenko@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>; Scopus Author ID: 57200073130.

About the authors:

Mikhail B. Mironov – MD, PhD, Head of the Laboratory of Video-EEG Monitoring, Medical Center for Pediatric Neurology and Pediatrics. E-mail: mironovmb@mail.ru.

Natalya V. Chebanenko – MD, PhD, Head, Department of General Psychoneurology, St. Luka's Clinical Research Center for Children. E-mail: nataqwe@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>.

Sergey O. Ayvazyan – MD, PhD, St. Luka's Research & Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow Department of Healthcare. Тел.: +7(495)7309847 (48, 52, 54); "Nevromed" Medical Center. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9363-8836>; Scopus Author ID: 35773251400.

Svetlana A. Vladimirova – MD, Neurologist at the Center for Advanced Medicine. E-mail: svetlichok_74@mail.ru.

Karina V. Osipova – MD, PhD, Head, Department of Psychoneurology, GBUZ Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children, Moscow. E-mail: sagamonyanc@mail.ru.

Sergey G. Burd – MD, PhD, Professor at the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: burds@yandex.ru.

Yulia V. Rubleva – MD, PhD, Head, First Department of Neurology, Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke; Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: julia2105@rambler.ru.

Tatyana M. Krasilshchikova – Assistant, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Vladimir G. Bychenko – MD, PhD, Head, Department of Diagnostic Radiology, Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Тел.: +7(495)438-76-47. E-mail: vbychenko@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>; Scopus Author ID: 57200073130.