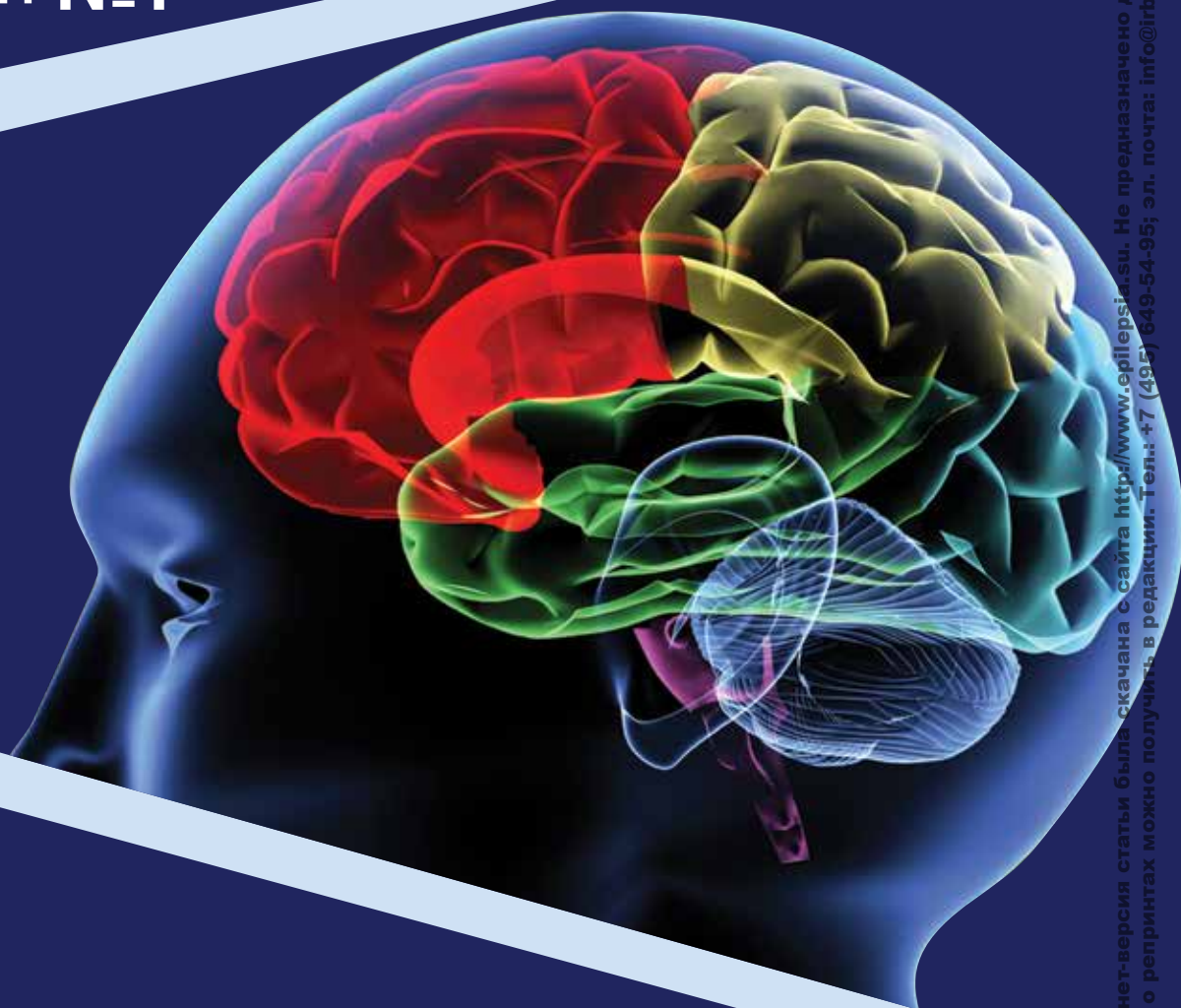


ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2019 Том 11 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2019 Vol. 11 №1

www.epilepsia.su

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@irbis-1.ru.

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Эффективность леветирацетама в монотерапии эпилепсий, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детства на ЭЭГ

Боровкова Н.А.¹, Малов А.Г.²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края
«Детская клиническая больница имени П.И. Пичугина»
(Комсомольский проспект, д. 43, г. Пермь 614039, Пермский край, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь 614990, Пермский край, Россия)

Для контактов: Малов Александр Германович, e-mail: malovag1959@mail.ru.

Резюме

Цель – проанализировать эффективность леветирацетама в монотерапии эпилепсий, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детства (ДЭРД) на ЭЭГ. **Материалы и методы.** Обследованы 29 пациентов с идиопатической и симптоматической эпилепсией, ассоциированной с ДЭРД, в т.ч. с продолженной спайк-волновой эпилептиформной активностью во время медленного сна (ПЭМС), в стадии клинической ремиссии. 12 детей в качестве противоэпилептической терапии принимали вальпроовую кислоту. 17 пациентов получали леветирацетам. Обследование включало оценку ЭЭГ-исследования пассивного бодрствования (с проведением функциональных проб) и дневного сна (в течение 60 мин.) с последующим обязательным сравнением записи с предыдущими электроэнцефалограммами данного пациента. **Результаты.** Леветирацетам оказался не менее эффективен в монотерапии эпилепсий, ассоциированных с ДЭРД на ЭЭГ, в т.ч. с паттерном ПЭМС, чем традиционно назначаемая вальпроовая кислота, особенно при идиопатических формах эпилепсии. **Выводы.** Леветирацетам может назначаться в качестве базисной антиэпилептической монотерапии на первой ступени выбора.

Ключевые слова

Эпилепсия, доброкачественные эпилептиформные разряды детства, продолженная диффузная спайк-волновая эпилептиформная активность во время медленного сна, леветирацетам.

Статья поступила: 14.01.2019 г.; в доработанном виде: 27.02.2019 г.; принята к печати: 28.03.2019 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Боровкова Н.А., Малов А.Г. Эффективность леветирацетама в монотерапии эпилепсий, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детства на ЭЭГ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (1): 63-68. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.63-68.

Efficacy of levetiracetam monotherapy in epilepsy associated with benign epileptiform discharges of childhoodBorovkova N. A.¹, Malov A. G.²¹ Children's Clinical Hospital named after P. I. Pichugin (43 Komsomolsky Prospekt, Perm 614039, Perm region, Russia)² Vagner Perm State Medical University (26 Petropavlovskaya Str., Perm 614990, Perm region, Russia)**Corresponding author:** Aleksandr G. Malov, e-mail: malovag1959@mail.ru.**Summary**

Aim. To analyze efficacy of levetiracetam monotherapy in patients with epilepsy associated with benign epileptiform discharges of childhood (BEDC). **Materials and methods.** We examined 29 pediatric patients with idiopathic and symptomatic BEDC-associated epilepsy, including continuous spike-and-wave epileptiform activity during slow-wave sleep (CSWS) in the stage of clinical remission. Of those, 12 children received antiepileptic treatment with valproic acid, and 17 children received levetiracetam. The examination included passive awake EEG recordings (with functional tests) as well as daytime sleep EEG recordings (within 60 minutes). **Results.** Levetiracetam was no less efficient in monotherapy of BEDC-associated epilepsy (including the CSWS patterns) than the traditionally used valproic acid, especially in idiopathic forms of epilepsy. **Conclusion.** Levetiracetam can be recommended for the first-choice basic anti-epileptic monotherapy treatment.

Key words

Epilepsy, benign epileptiform discharges of childhood, continuous spike-and-wave epileptiform activity, levetiracetam.

Received: 14.01.2019; **in the revised form:** 27.02.2019; **accepted:** 28.03.2019.**Conflict of interests**

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

Authors contributed equally to this article.

For citation

Borovkova N. A., Malov A. G. Efficacy of levetiracetam monotherapy in epilepsy associated with benign epileptiform discharges of childhood. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019; 11 (1): 63-68 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.63-68.

Введение / Introduction

Эпилепсии, ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными разрядами детства (ДЭРД) – возраст-зависимая патология, имеющая в большинстве случаев благоприятный прогноз в отношении исчезновения приступов, однако опасная развитием когнитивных нарушений при длительном сохранении эпилептиформной активности (ЭА), особенно во сне [1]. Длительно существующая фокальная или диффузная ЭА в виде ДЭРД высокого индекса представленности оказывает неблагоприятное влияние на развитие мозга во время критического периода синаптогенеза и приводит к психоневрологическим расстройствам даже при отсутствии эпилептических припадков [2].

Возраст-зависимые паттерны ДЭРД по морфологии представляют собой трехфазный электрический диполь с периодом острой волны более 70 мс, с последующей медленной волной [3]. При диффузном распространении этих комплексов во сне по механизму вторичной билатеральной синхронизации говорят об особом ЭЭГ-паттерне – продолженной пиковолновой эпилептиформной активности во время медленного сна (ПЭМС) (*англ.* – continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS)). В настоящее время

в качестве синонима применяется также термин электрический эпилептический статус во время медленного сна (ЭЭСМ) (*англ.* – electrical status epilepticus during slow sleep (ESES)).

При эпилепсиях, ассоциированных с ПЭМС, приобретенный дефицит высших психических функций является патогномоничным клиническим критерием. Различают идиопатические и симптоматические формы эпилепсий, ассоциированных с ДЭРД на ЭЭГ, в т.ч. с паттерном ПЭМС. Идиопатические (то есть без очагового неврологического дефицита и без структурных изменений мозга по данным нейровизуализации) формы эпилепсий с ДЭРД рассматривают как результат врожденного нарушения созревания мозга «hereditary impairment of brain maturation» [4]. Симптоматические формы обусловлены структурным поражением головного мозга и встречаются при таких нозологиях, как врожденные аномалии развития мозга (фокальные корковые дисплазии, гемимегалэнцефалия и т.д.), детский церебральный паралич, гидроцефалия, последствия травм мозга и острого нарушения мозгового кровообращения.

Наиболее широко применяемым при данных формах эпилепсии антиконвульсантом является валь-

Таблица 1. Количество пациентов с положительной, отсутствующей или отрицательной динамикой ЭЭГ при антиконвульсантной монотерапии идиопатических эпилепсий, ассоциированных с ДЭРД на ЭЭГ (n=21).

Table 1. The number of patients showing positive, negative or no EEG dynamics on anticonvulsant monotherapy of BEDC-associated idiopathic epilepsy (n=21).

Антиконвульсант / Anti-convulsant	Динамика ЭЭГ / EEG dynamics		
	Положительная / positive	Отсутствие / no changes	Отрицательная / negative
Вальпроевая кислота / Valproic acid (n=8)	5	-	3
Леветирацетам / Levetiracetam (n=13)	12	1	-

Примечание. ДЭРД – доброкачественные эпилептиформные разряды детства.

Note. BEDC – benign epileptiform discharges of childhood.

проевоая кислота. Несмотря на это, все больше специалистов осуществляют терапию леветирацетамом.

Леветирацетам – противоэпилептический препарат, являющийся производным пирролидона (S-энантиомер альфа-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида). Хотя механизм действия леветирацетама до конца не выяснен, но доказано его связывание с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащемся в сером веществе головного и спинного мозга. Таким образом, реализуется противосудорожный эффект, выражающийся в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности [5].

Цель – установление эффективности применения леветирацетама в монотерапии эпилепсий, ассоциированных с ДЭРД (в т.ч. с паттерном ПЭМС) по оценке изменения электроэнцефалографической картины.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проведено обследование 29 пациентов (13 девочек и 16 мальчиков) в возрасте от 3 до 12 лет с диагнозом фокальная эпилепсия, ассоциированная с ДЭРД на ЭЭГ либо с ПЭМС, поступивших повторно в неврологическое отделение ГБУЗ ПК ДКБ имени П. И. Пичугина за период с июля по ноябрь 2017 г. Среди обследованных было 20 детей с идиопатической эпилепсией (ИЭ) и девять – с симптоматической эпилепсией (СЭ).

Все 29 исследуемых пациентов на момент поступления в клинику находились на постоянном приеме противоэпилептических средств в средних терапевтических и субмаксимальных дозировках с достижением клинической ремиссии в виде отсутствия эпилептических припадков в течение периода длительностью от 3 месяцев до 3 лет.

12 пациентов находились на монотерапии вальпроевой кислотой, традиционно назначаемой в подобных случаях, а 17 детей постоянно принимали леветирацетам, в ряде случаев назначенный после предшествующей неэффективности вальпроатов. Часть таких пациентов получала терапию препаратом Леветинол производства компании Герофарм в виде раствора для приема внутрь, некоторым паци-

ентам был назначен Леветинол в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в возрастных дозировках.

Обследование детей включало оценку ЭЭГ-исследования пассивного бодрствования (с проведением функциональных проб) и дневного сна (в течение 60 мин.) с последующим обязательным сравнением записи с предыдущими электроэнцефалограммами данного пациента, находящимися в электронном архиве клиники. ЭЭГ-мониторинг проводился на компьютерном комплексе «Nihon Kohden» производства Японии с использованием 19 каналов по международной системе «10-20».

Оценку влияния антиэпилептических препаратов на динамику ЭЭГ проводили с помощью статистического критерия ТМФ (точный метод Фишера).

Результаты / Results

Все 29 пациентов были разделены на четыре группы:

1-я группа – пациенты с ИЭ, принимающие вальпроевую кислоту – восемь детей (27,5%);

2-я группа – пациенты с СЭ, принимающие вальпроевую кислоту – четыре ребенка (13,7%);

3-я группа – пациенты с ИЭ, принимающие леветирацетам – 13 детей (44,8%);

4-я группа – пациенты с СЭ, принимающие леветирацетам – четыре ребенка (13,7%).

В **таблице 1** кратко представлена динамика ЭЭГ при монотерапии идиопатических эпилепсий, ассоциированных с ДЭРД на ЭЭГ, вальпроевой кислотой или леветирацетамом.

Из восьми пациентов с ИЭ, принимавших вальпроевую кислоту, пять человек (62,5%) имели положительную динамику на ЭЭГ в виде уменьшения представленности ЭА, у троих больных (37,5%) отмечалась отрицательная ЭЭГ-динамика в виде увеличения индекса представленности и распространенности ЭА. У двоих детей (25 %) наблюдалась клинко-электроэнцефалографическая ремиссия, то есть не только отсутствовали припадки, но и на ЭЭГ не регистрировалась ЭА.

12 детей (92,3%) из 13 пациентов с ИЭ, принимающих в качестве противоэпилептической терапии ле-

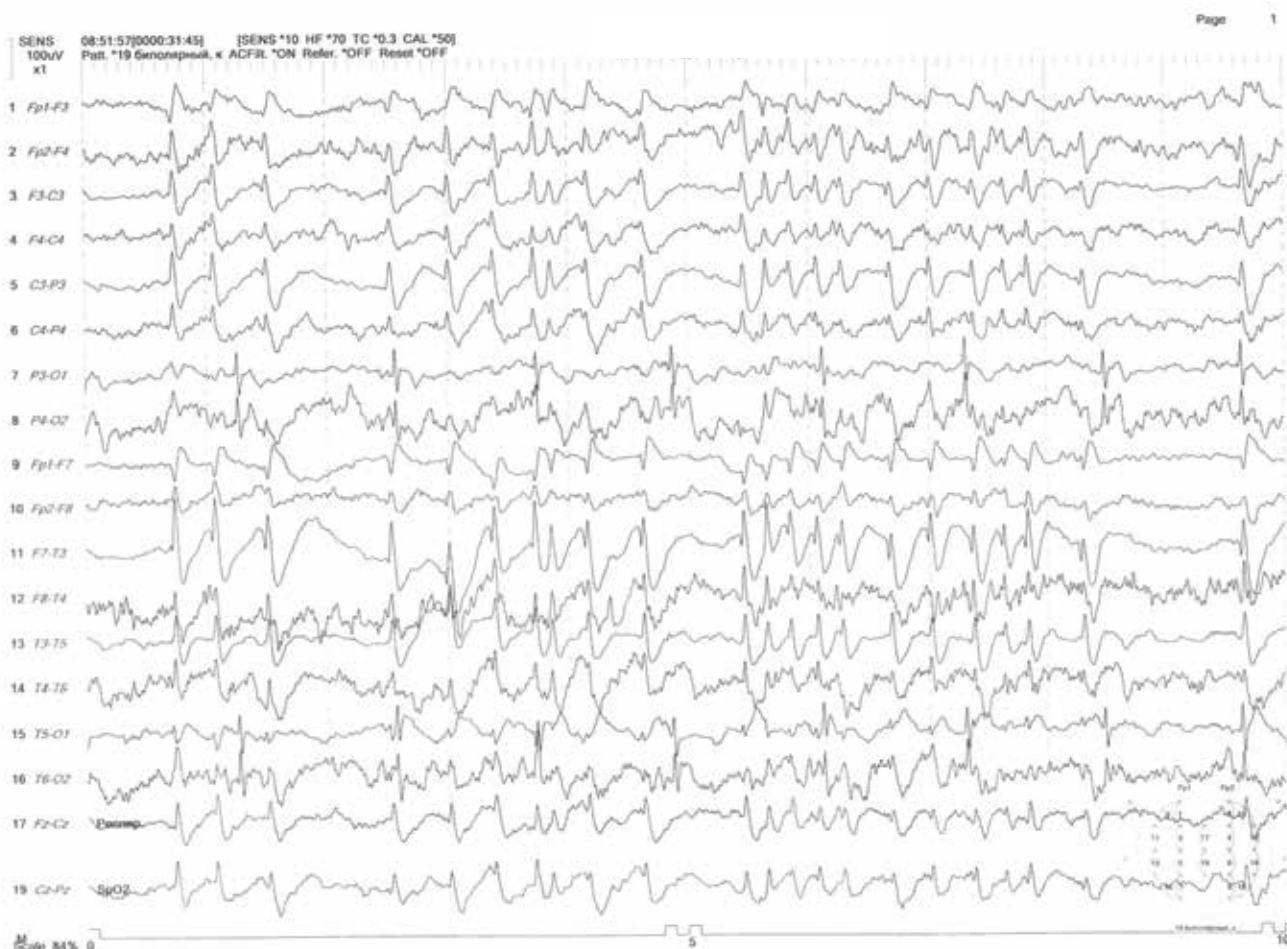


Рисунок 1. Паттерн диффузной продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна на ЭЭГ пациента Тимура Б., 8 лет. Принимает вальпроевую кислоту в дозе 42 мг/кг/сут.

Figure 1. The pattern of diffuse continuous spikes and waves in a slow sleep EEG record of Timur B. (8 y.o.) treated with valproic acid at 42 mg/kg/day.

ветирацетам, имели положительную динамику ЭЭГ и только у одного пациента (7,7%) такая динамика отсутствовала. Обращает на себя внимание то, что в данной группе обследуемых не зафиксировано ни одного случая с отрицательной ЭЭГ-динамикой. У четырех детей (30,7%) достигнута клинко-электроэнцефалографическая ремиссия. У пациентов

с ИЭ выявлено статистически достоверное (ТМФ $p=0,049$) большее влияние леветирацетама на положительную динамику ЭЭГ по сравнению с вальпроатами.

В качестве примера улучшения ЭЭГ-картины при альтернативной монотерапии леветирацетамом приводим записи сна пациента Тимура Б. с диагнозом:

Таблица 2. Количество пациентов с положительной, отсутствующей или отрицательной динамикой ЭЭГ при антиконвульсантной монотерапии симптоматических эпилепсий, ассоциированных с ДЭРД на ЭЭГ (n=8).

Table 2. The number of patients showing positive, negative or no EEG dynamics on anticonvulsant monotherapy of BEDC-associated symptomatic epilepsy (n=8).

Антиконвульсант / Anti-convulsant	Динамика ЭЭГ / EEG dynamics		
	Положительная / positive	Отсутствие / no changes	Отрицательная / negative
Вальпроевая кислота / Valproic acid (n=8)	3	-	1
Леветирацетам / Levetiracetam (n=13)	2	2	-

Примечание. ДЭРД – доброкачественные эпилептиформные разряды детства.

Note. BEDC – benign epileptiform discharges of childhood.



Рисунок 2. Отсутствие эпилептиформной активности в дремоте на ЭЭГ пациента Тимура Б., 8,5 лет. Принимает леветирацетам в дозе 44 мг/кг/сут.

Figure 2. The absence of epileptiform activity in a nap sleep EEG record of Timur B. treated with levetiracetam at 44 mg/kg/day.

«эпилептическая энцефалопатия, ассоциированная с паттерном продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна». В возрасте 8 лет на фоне приема вальпроевой кислоты в дозе 42 мг/кг/сут. (рис. 1) регистрировался паттерн ПЭМС до 90% эпохи записи.

В возрасте 8,5 лет на фоне приема в течение полу-года леветирацетама в дозе 44 мг/кг/сут (рис. 2) эпилептиформная активность уже не выявлялась.

В таблице 2 представлена динамика ЭЭГ при монотерапии симптоматических эпилепсий, ассоциированных с ДЭРД на ЭЭГ, вальпроевой кислотой или леветирацетамом.

Из четырех пациентов с СЭ, принимающих вальпроевую кислоту, трое (75%) имели положительную динамику по результатам ЭЭГ и один (25%) – отрицательную. Клинико-электроэнцефалографической ремиссии не зафиксировано.

Из четырех детей с СЭ, принимающих леветирацетам, у двоих (50%) зарегистрирована положительная динамика по данным записи ЭЭГ, а у двоих (50%) она отсутствовала. Отрицательной ЭЭГ-динамики, также как и клинико-электроэнцефалографической ремис-

сии, не зарегистрировано. Достоверных различий в динамике ЭЭГ между пациентами с СЭ, принимавшими вальпроаты или леветирацетам, не выявлено (ТМФ $p=0,476$).

Обсуждение / Discussion

Известно, что прогноз заболевания во многом определяется эффективностью антиэпилептической терапии в течение первого года. Довольно часто назначение правильно подобранного «стартового» препарата является предиктором благоприятного исхода эпилепсии. По мнению К. Ю. Мухина и соавт. [6] лечение эпилепсии с ЭЭСМ следует начинать с монотерапии препаратами вальпроевой кислоты в дозе 30-50 мг/кг/сут. При их недостаточном эффекте возможно применение дуотерапии с добавлением топирамата (3-5 мг/кг/сут.), леветирацетама (30-60 мг/кг/сут.), этосуксимида, сульиама или клобазама.

Однако имеются данные и об эффективности терапии леветирацетамом. Так, U. Kramer и соавт. [7] при лечении 30 больных с ЭЭСМ констатировали положительные результаты при применении леве-

тирацетама (41%), клобазама (31%) и сульциама (17%). По данным Н. А. Ермоленко и соавт. [8] в лечении эпилептических синдромов, ассоциированных с ДЭРД, наиболее эффективна дуотерапия вальпроатами с этосуксимидом или леветирацетамом. Среди пациентов А. А. Холина и соавт. [9] леветирацетам оказался высокоэффективным антиэпилептическим препаратом при комбинированной терапии ЭЭСМ в 67,6% случаев.

Таким образом, леветирацетам не менее эффективен в монотерапии эпилепсий, ассоциированных с ДЭРД на ЭЭГ, в т.ч. с паттерном ПЭМС, чем традиционно назначаемая вальпроевая кислота. Наибольшая эффективность выявлена при идиопатических формах эпилепсий, что дает возможность рекомендовать назначение леветирацетама в качестве базисной антиэпилептической монотерапии на первой ступени выбора.

Литература:

1. Fejerman N., Caraballo R. Definition of syndromes, seizure types and nosologic spectrum. In: Fejerman N, Caraballo R. eds. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. France: John Libbey; 2007: 3-15.
2. Зенков Л. Р. Нейропатология эпилептических энцефалопатий и пароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 2: 26-33. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-80>.
3. Panayiotopoulos C. P. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes In: Panayiotopoulos CP. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. 2005: 223-269.
4. Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: Multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *European Journal of Pediatrics*. 1989; 149: 152-58.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата леветирацетам. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 26.12.2018.
6. Мухин К. Ю., Глухова Л. Ю., Макиевская Е. Р. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна с фокусом на электроэнцефалографические критерии. *Русский журнал детской неврологии*. 2017; 12 (1): 21-35. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-1-21-35>.
7. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern, Zelnik N., Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009; 50 (6): 1517-24.
8. Ермоленко Н. А., Бучнева И. А., Захарова Е. И. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; (спецвыпуск 1): 9-12. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-9-12>.
9. Холин А. А., Заваденко Н. Н., Федонюк И. Д., Ильина Е. С. Эффективность и безопасность применения леветирацетама у детей с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (electrical status epilepticus during slow-wave sleep – ESES). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (2): 21-28. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028>.
10. Mukhin K. Y., Glukhova L. Y., Makievskaya E. R. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep with a focus on electroencephalographic criteria. *Russian Journal of Child Neurology*. 2017; 12 (1): 21-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-1-21-35>.
11. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern, Zelnik N., Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009; 50 (6): 1517-24.
12. Ermolaenko N. A., Buchneva I. A., Zakharova E. I. The Clinical and Neurophysiological Features of Epileptic Syndromes Associated with Benign Focal Epileptiform Discharges of Childhood. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 6 (1S): 9-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-9-12>.
13. Kholin A. A., Zavadenko N. N., Fedonyuk I. D., Il'ina E. S. Efficacy and safety of levetiracetam in children with electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES). *Epilepsia and Paroxysmal conditions*. 2017; 9 (2): 21-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028>.

References:

1. Fejerman N., Caraballo R. Definition of syndromes, seizure types and nosologic spectrum. In: Fejerman N, Caraballo R. eds. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. France: John Libbey; 2007: 3-15.
2. Zenkov L. R. Neuropathology of epileptic encephalopathies and non-paroxysmal epileptic disorders and principles of their treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010; 2 (2): 26-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2010-80>.
3. Panayiotopoulos C. P. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes In: Panayiotopoulos CP. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. 2005: 223-269.
4. Doose H., Baier W. K. Benign partial epilepsy and related conditions: Multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *European Journal of Pediatrics*. 1989; 149: 152-58.
5. Instructions for medical use of the drug levetiracetam. State register of medicines. [Electronic resource] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 12.26.2018.
6. Mukhin K. Y., Glukhova L. Y., Makievskaya E. R. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep with a focus on electroencephalographic criteria. *Russian Journal of Child Neurology*. 2017; 12 (1): 21-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-1-21-35>.
7. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern, Zelnik N., Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009; 50 (6): 1517-24.
8. Ermolaenko N. A., Buchneva I. A., Zakharova E. I. The Clinical and Neurophysiological Features of Epileptic Syndromes Associated with Benign Focal Epileptiform Discharges of Childhood. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 6 (1S): 9-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1S-9-12>.
9. Kholin A. A., Zavadenko N. N., Fedonyuk I. D., Il'ina E. S. Efficacy and safety of levetiracetam in children with electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES). *Epilepsia and Paroxysmal conditions*. 2017; 9 (2): 21-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028>.

Сведения об авторах:

Боровкова Наталья Анатольевна — врач-невролог, электрофизиолог неврологического отделения ГБУЗ ПК ДКБ им. П. И. Пичугина.

Малов Александр Германович — д.м.н., врач-невролог высшей категории, доцент кафедры неврологии им. В. П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России. Тел.: +7(950)44504-13. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2946-9158>. E-mail: malovag1959@mail.ru.

About the authors:

Natalia A. Borovkova — MD, Neurologist, Department of Neurology, Pichugin Children Clinical Hospital, Perm.

Aleksandr G. Malov — MD, PhD, Neurologist, Associate Professor at the Pervushin Department of Neurology, Vagner Perm State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2946-9158>. E-mail: malovag1959@mail.ru.