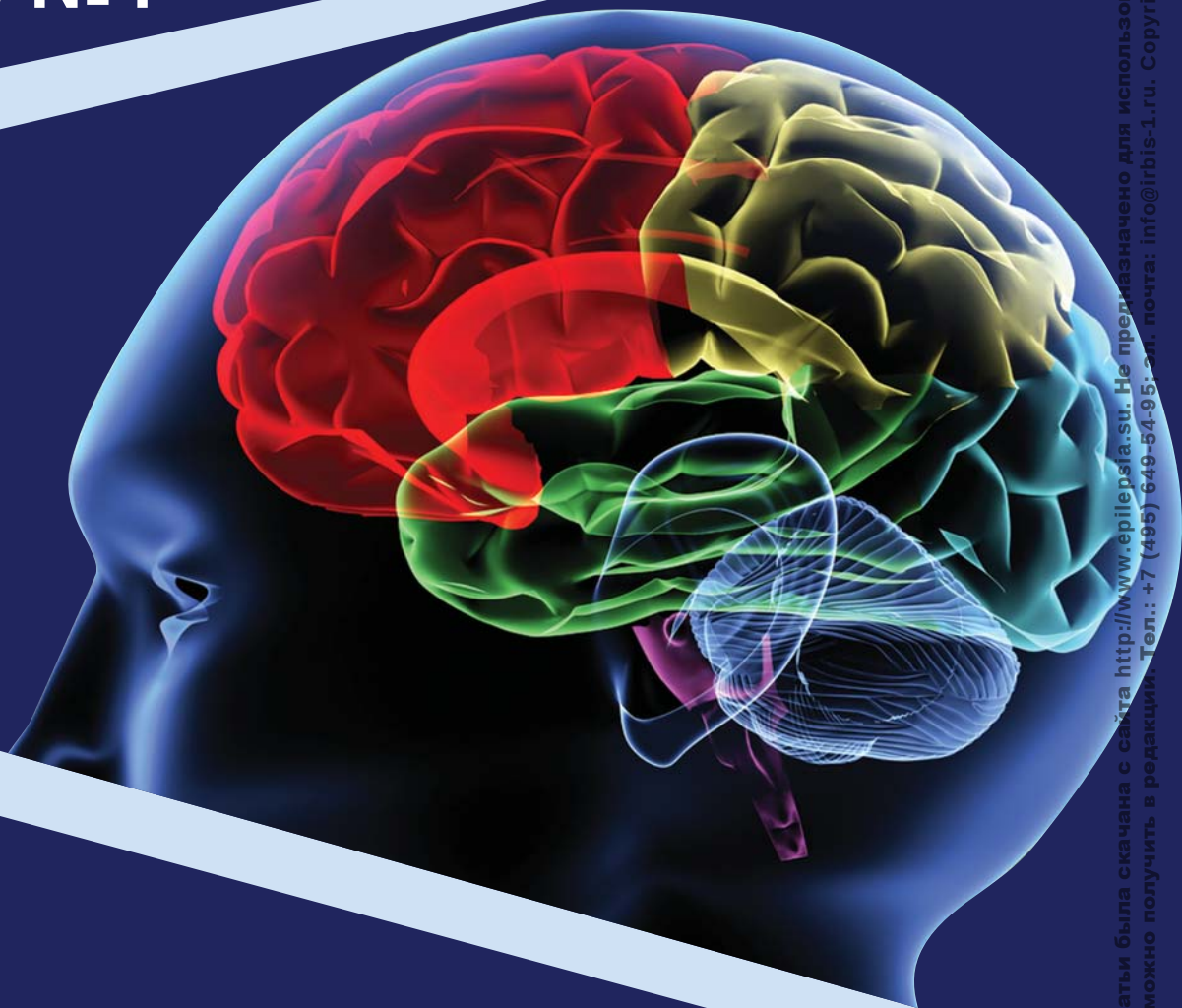


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2015 Том 7 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №4

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@irbis-1.ru. Copyright © 2015 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ЭПИЛЕПТОЛОГИИ

Авакян Г.Н.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Последние эпидемиологические исследования в 16 субъектах Российской Федерации показали, что приступы у больных эпилепсией отсутствовали только у 14,93% пациентов. Менее 5% пациентов получали «новые» противозепилептические препараты (ПЭП). Во многих случаях препараты назначались в дозах, ниже терапевтических. Отсюда необходимость оптимизации лечения, поиска новых технологий и ПЭП для лечения фармакорезистентных эпилепсий.

Ключевые слова

Эпидемиологические исследования, противозепилептические препараты, фармакорезистентные эпилепсии.

Статья поступила: 15.10.2015 г.; в доработанном виде: 10.11.2015 г.; принята к печати: 04.12.2015 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Авакян Г.Н. Вопросы современной эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 4: 16-21.

QUESTIONS MODERN EPILEPTOLOGY

Avakyan G.N.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

Recent epidemiological studies in 16 regions of the Russian Federation showed that seizures in patients with epilepsy missing only 14.93% of patients. Less than 5% of patients receiving "new" anti-epileptic drugs (AEDs). In many cases, drugs are administered in doses lower than therapeutic. Hence the need to optimize the treatment, research new technologies and AEDs to treat drug-resistant epilepsy.

Key words

Epidemiological studies, antiepileptic drugs, drug-resistant epilepsy.

Received: 15.10.2015; in the revised form: 10.11.2015; accepted: 04.12.2015.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Avakyan G.N. Questions modern epileptology. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2015; 4: 16-21 (in Russian).

Corresponding author

Address: Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia.

E-mail address: gavakyan@yandex.ru (Avakyan G.N.).

Эпилепсия – это хроническое неинфекционное заболевание нервной системы, одно из наиболее распространенных в мире, которым страдают дети и подростки, взрослые и пожилые; мужчины и женщины [6,17]. Это не только большая медицинская, но и социально-значимая проблема – по данным ВОЗ [13], эпилепсией страдают около 50 млн человек, или 0,5-0,8-1% населения мира. В 2001 г. экспертами ВОЗ было указано, что примерно 2,5 млн новых случаев диагностируется каждый год в мире [18]. Таким образом, к настоящему времени не менее 75 млн человек в мире страдают эпилепсией.

Стандартизированное значение распространенности эпилепсии составило 2,92 человека на 1000 населения, в европейских исследованиях у взрослых – 5,3-6,3 на 1000 [11]. Эпидемиологические исследования в 16 субъектах Российской Федерации в 2000-2010 гг. [12] показали, что приступы отсутствовали только у 14,93% пациентов. Приступы с частотой от 1 до 12 в год наблюдались у 44,9%, более 12 приступов в год – у 40,2 % пациентов. При этом 14,17% пациентов не получали противоэpileптических препаратов (ПЭП); 51,57% пациентов получали один ПЭП; 34,26% – были на дуо- и политерапии. Наиболее часто назначаемые в РФ ПЭП: карбамазепин, фенобарбитал и препараты вальпроевой кислоты. Менее 5% пациентов получали «новые» ПЭП. Во многих случаях препараты назначались в дозах ниже терапевтических.

Распространенность эпилепсии в странах СНГ – от 0,96 до 10 случаев на 1000 населения: в Москве – 2,23; в Московской области – 2,4; в Санкт-Петербурге – 1,9; в Ленинградской области – 3; в Казахстане – 2,3; в Ереване (Армения) – 0,96 случаев на 1000 населения. По данным Крицкой с соавт. [7], в Забайкалье распространенность эпилепсии среди городского и сельского населения составляет 3,66 и 3,46 случаев на 1000 человек, а заболеваемость – 21,59 и 20,71 случаев на 100 тыс. населения в год. Вместе с этим, недавнее эпидемиологическое исследование бело-

русских ученых продемонстрировало рост заболеваемости эпилепсией. Общая заболеваемость эпилепсией в Минске составляла от 165,2 на 100 тыс. населения в 2008 г., до 275,5 на 100 тыс. населения в 2012 г., первичная – от 36,9 на 100 тыс. населения (в 2008 г.), до 25,0 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). Распространенность эпилепсии составила 6,06 на 1000 населения [4,5].

Согласно официальной статистике Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2012 г. общая распространенность эпилепсии составляет 243 больных на 100 тыс. человек, а общее количество зарегистрированных больных эпилепсией в России составило 347 304 чел., из которых 35% – дети до 18 лет. На протяжении 2005-2012 гг. больные эпилепсией в среднем составляли 0,2% населения России. Тем не менее, распространенность заболевания в Москве – одна из наиболее низких в России – 143 больных на 100 тыс. чел. Распространенность в России варьирует от 123 больных на 100 тыс. чел. (Пензенская обл.) до 728 больных на 100 тыс. чел. (Республика Саха, Якутия) [3].

Распространенность эпилепсии в мире составляет 5-10 случаев на 1000 населения, а по материалам обзора W. Hauser [13] в Европе и Северной Америке находится в пределах 3-6 случаев на 1000 населения. Распространенность на 1000 населения эпилепсии в странах «третьего мира», по данным ВОЗ составляет: 6-8 случаев на 1000 тыс. населения – ЮАР; 13,9 – Нигерия; 18,2 – Мексика; 19 – Чили; 19,5 – Колумбия; 20 – Танзания. Согласно Kale R. (2002) [10], при заболеваемости в мире 50 млн человек еще 500 млн человек тем или иным образом участвуют в решении проблем своих больных родственников и коллег.

По мнению ВОЗ, Отсутствие должной информации об эпидемических характеристиках эпилепсии во многих странах связано с существенными недостатками организации медицинской помощи. Причины этого следующие: 1) плохая обеспеченность медицинских центров современным диагностическим

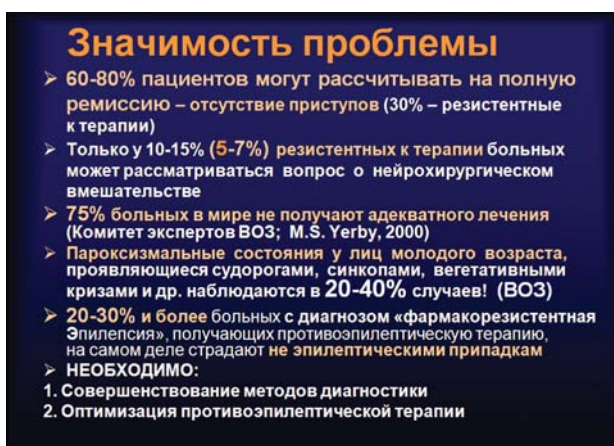


Рисунок 1. Значимость проблемы эпилепсии.

оборудованием (МРТ, видео-ЭЭГ), что приводит к недостаточному определению этиологии эпилепсии и отрицательно сказывается на эффективности лечения; 2) социальные причины, которые заставляют пациентов не обращаться за медицинской помощью; 3) незнание медиками современной классификации эпилепсии, вследствие чего в статистику эпилепсии не входят такие часто выставляемые диагнозы, как «эпилептиформный синдром», «судорожный синдром», которые не употребляются ни в одной стране мира, кроме России, а, по сути, являются тем же заболеванием – эпилепсией и другие [1,8].

60-80% пациентов с эпилепсией могут рассчитывать на полную ремиссию; 30% – резистентны к терапии. Между тем 75% больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения (ВОЗ; M.S. Yerby, 2000). 20-30% и более больных с диагнозом фармакорезистентная эпилепсия, получающих противоэpileптическую терапию, на самом деле страдают не эпилептическими припадками (см. рис. 1).

В настоящее время общеизвестно, что в мире в лучшем случае только 37% больных эпилепсией получают современные препараты, а более половины – устаревшие ПЭП (см. рис. 2).



Рисунок 3. Определение понятия «дженерик».



Рисунок 2. Процент «новых» и «старых» ПЭП, применяемых при лечении больных эпилепсией.

Особое значение для адекватной противоэpileптической терапии имеет не только правильный персонализированный выбор ПЭП, его дозы, но и комбинации лекарственных средств. При назначении антиконвульсантов и антиоксидантов из группы этилметилгидроксипиридина сукцината, также обладающих противосудорожной активностью, ранее в эксперименте и в клинических исследованиях [2] показана возможность их успешного сочетания. Между тем инъекционная форма этилметилгидроксипиридина сукцината содержит вспомогательные вещества, которые не всегда «интактны» в зависимости от применяемой дозы и способа введения препарата. Так, вспомогательное вещество метабисульфит натрия – консервант. Существует значительная разница (в десять раз) в острой токсичности метабисульфита при оральном и инъекционном введениях [16]. Большинство реакций «мягкие», но наблюдаются и тяжелые побочные эффекты [14]. Токсические свойства метабисульфита, как консерванта, резко возрастают при инъекционном введении и должны применяться с особой осторожностью у лиц с астмой, так как могут вызвать бронхоспазм и анафилактический шок у лиц, чувствительных к сульфитам [9,15].



Рисунок 4. Рекомендации экспертного совета Российской Противоэpileптической Лиги.

ПРОБЛЕМЫ:

Фармакорезистентность

Политерапия

- отсутствие возможности выбора ПЭП;
- необоснованная замена ПЭП;
- вынужденная замена ПЭП;
- дженерики;
- когнитивные нарушения;
- эпилепсия у женщин и др.

Рисунок 5. Проблемы терапии эпилепсий и эпилептических синдромов.

Особые проблемы при лечении больных эпилепсией могут возникнуть при назначении дженериковых препаратов (см. рис. 3, 4). В России процент дженериков перевалил за 90%, при этом в настоящее время в лучшем случае только пятая часть их исследуется на фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентность с оригиналом.

Помимо дженериковых препаратов, остаются другие проблемы: политерапия, отсутствие возможности выбора и необоснованная замена ПЭП, вынужденная замена ПЭП, когнитивные нарушения на фоне лечения противоэпилептическими препаратами, лечение эпилепсии у женщин и т.д. Но фармакорезистентность отстает основной проблемой эпилепсии (см. рис. 5, 6).

Одной из основных направлений решения проблемы фармакорезистентных эпилепсий является поиск и разработка новых противоэпилептических препаратов. Новые ПЭП – новые патогенетические «мишени» воздействия и дополнительные возможности лечения фармакорезистентных эпилепсий. Среди новых ПЭП сейчас актуальны селективные неконкурентные антагонисты AMPA-рецепторов, зонисамид, руфинамид, эсикарбазепина ацетат и другие препараты.

Вальпроаты – основные противосудорожные препараты, используемые в лечении эпилепсии у 75-80% пациентов

- ▶ **Международное наименование** – Вальпроевая кислота (ВПК).
- ▶ **Химическая формула** – вальпроевая (дипропил-уксусная) кислота или ее соли (натриевая, кальциевая, магниевая).
- ▶ **Механизм действия** – активация ГАМК-ергического торможения и торможение возбуждающих синапсов, торможение мембранных кальциевых токов.
- ▶ **Торговые названия:** Апилепсин, Ацедипрол, Депакин, Конвулекс, Конвульсофин, Орфирил, Энкорат-хроно, Вальпарин XR.
- ▶ **Содержание в торговых формах** – **таблетки Depakine** – 0,3, 0,5, Depakine chrono – 0,3, 0,5; Depakine enteric – 0,3; **сироп:** Depakine syrup – 0,2 в мерной ложечке; в ампл. по 400 мг сухого препарата с прилагаемым раствором для в/в введения.
- ▶ **Капсулы:** **Convulex** 0,15, 0,3, 0,5; капли – 0,3 мл, сироп – 50 мг/мл; таблетки пролонг. – 0,3, 0,5; Раствор для в/в введения – 100 мг/мл, ампулы – 5 мл. Apilepsin 0,15, 0,3. Лиофилизированный порошок для инъекций – ампулы 400 мг в комплекте с растворителем.

Рисунок 7. Препараты вальпроевой кислоты – «Золотой стандарт» терапии пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами.

ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫЕ ЭПИЛЕПСИИ

▶ Согласно Комиссии ILAE

- ▶ В качестве резистентной условно принимается форма эпилепсии, при которой неэффективны препараты первого ряда (карбамазепин, вальпроаты) в максимально переносимых дозах при монотерапии или дуотерапии либо комбинации одного из них с противосудорожным препаратом нового поколения (ламотриджин, топирамат, тиагабин и др.)
- ▶ Cram L., Dulac O., Frey H., 1994, Commission on antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy Guidelines for antiepileptic drug trials in children

Рисунок 6. Основная проблема – фармакорезистентные эпилепсии.

В настоящее время в разных странах проводятся доклинические и клинические исследования различных наночастиц и нанокапсул в качестве переносчиков, помогающих проникнуть через гематоэнцефалический барьер лекарствам, используемым для лечения различных заболеваний нервной системы. Наиболее активно в этом плане изучаются следующие: эпилепсия, болезнь Альцгеймера, болевые синдромы и др. Феназепам, включенный в полимерную структуру – полибутилцианоакрилатные наночастицы (ПБЦА-НЧ) – Нанофеназепам – в условиях модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированной эпилепсией уменьшает число эпилептиформных разрядов в электрограммах всех исследованных структур, число вторично-генерализованных приступов, увеличивает их латентный период и уменьшает моторные проявления (фокальные подергивания, барабанный бой, боковое положение). Наиболее выраженной «мишенью» воздействия Нанофеназепама является дорзальный гиппокамп.

В настоящее время разрабатываются нано-формы и других препаратов. Между тем препараты вальпроевой кислоты – золотой стандарт – остаются основными ПЭП и применяются в лечении у 75-80% пациентов эпилепсий в мире (см. рис. 7, 8, 9).

Обзор доказательности данных по эффективности АЭП в качестве стартовой монотерапии при различных формах эпилепсии и типах приступов (ILAE)*

Тип приступа/форма эпилепсии	Парциальные приступы у взрослых	Парциальные приступы у детей	Парциальные приступы у пожилых	Генерализованные приступы у взрослых	Генерализованные приступы у детей	Юношеская миоклоническая эпилепсия
Вальпроат	да	да	да	да	да	да
Топирамат	да	да	да	да	да	да
Карбамазепин	да	да	да	да	да	нет
Оскарбаземин	да	да	нет	да	да	нет
Леветирacetам	да	нет	нет	да	нет	нет
Ламотриджин	да	да	да	да	нет	нет
Зонисамид	да	да	нет	нет	нет	нет
Перампанел	да	нет	нет	нет	нет	нет

* Glauser T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013 Mar; 54 (3): 551-63

Рисунок 8. Эффективность ПЭП в качестве стартовой монотерапии при различных формах эпилепсии и типах приступов.

Рекомендации ILAE, 2013				
Тип приступов	Уровень А	Уровень В	Уровень С	Уровень D
Взрослые с фокальными приступами	КБЗ, ЛЕВ, ФТ, ЗНС	ВГА	ГБП, ЛТЖ, ОКС, ФБ, ТРМ, ВГБ	КЗП, ПРМ
Дети с фокальными приступами	ОКС	-	КБЗ, ФБ, ФТ, ТПМ, ВГА, ВГБ	КЛБ, КЗП, ЛТЖ, ЗНС
Пожилые с фокальными приступами	ГБП, ЛТЖ	-	ХПЗ	ТПМ, ВГА
Взрослые с ПГТК	-	-	КБЗ, ЛТЖ, ОКС, ФБ	ГБП, ЛЕВ, ВГБ
Дети с абсансами	ЭСМ, ВГА	-	ЛТЖ	-
Доброкачественная эпилепсия с центро-височными спайками	-	-	КБЗ, ВГА	ГБП, ЛЕВ, ОКС
ЮМЭ	-	-	-	ВГА, ТПМ

Рисунок 9. Рекомендации Международной Противозепилептической Лиги (2013).

Таким образом, основными направлениями научных исследований в области эпилептологии должны быть следующие:

- внедрение современных методов диагностики;
- разработка новых лекарственных средств (включая нано-формы), оптимальных подходов и технологий, направленных на рациональную терапию эпилепсий.

Литература:

1. Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Хромых Е.А. Эпилепсии. Патогенез. Патогенетическая терапия. Пособие для врачей. М. 2007; 148 с.
2. Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Неробоква Л.Н., Воронина Т.А. Возможности использования комбинации карбамазепина и мексидола у подростков с парциальной эпилепсией. Эпилепсия и клиническая нейрофизиология: Материалы II Восточно-Европейской конференции. Гурзуф. 2000; 189-190.
3. Авакян Г.Н. Современная эпилептология. Проблемы и решения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 4: 46-49.
4. Докукина Т.В., Голубева Т.С., Матвейчук И.В., Махров М.В., Лосева В.М., Крупенькина Е.В., Марчук С.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 33-37.

References:

1. Avakyan G.N., Voronina T.A., Khromykh E.A. Epilepsy. Pathogenesis. Pathogenetic therapy. Manual for physicians [Epilepsii. Patogenez. Patogeneticheskaya terapiya. Posobie dlya vrachei (In Russian)]. Moscow. 2007; 148 p.
2. Avakyan G.N., Badalyan O.L., Nerobokova L.N., Voronina T.A. The possibility of using a

5. Докукина Т.В., Голубева Т.С., Матвейчук И.В., Махров М.В., Лосева В.М., Крупенькина Е.В., Марчук С.А. Исследование заболеваемости и распространенности эпилепсии в Минске. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 2: 29-33.
6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин детей и взрослых женщин и мужчин. М. 2010; 720 с.
7. Крицкая Ю.А., Шнайдер Н.А., Ширшов Ю.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в Забайкалье. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 1: 23-28.
8. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 2008; 223с.
9. European Chemicals Bureau; IUCLID Dataset for Sodium Metabisulfite (7681-57-4). p. 29
10. Kale R. The treatment gap. Epilepsia. 2002; 43 (6): 31-33.
11. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review. Eur J Neurol. 2005 Apr; 12 (4): 245-53.

combination of carbamazepine and mexidol adolescents with partial epilepsy. Epilepsy and Clinical Neurophysiology: Materials of the II East European Conference [Vozmozhnosti ispol'zovaniya kombinatsii karbamazepina i meksidola u podrostkov s partsial'noi epilepsiei. Epilepsiya i klinicheskaya neurofiziologiya: Materialy II Vostochno-Evropeiskoi konferentsii (In Russian)]. Gurzuf. 2000; 189-190.

12. Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., Churillan Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. Epilepsy Res. 2010. Dec; 92 (2-3): 209-18.
13. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. Epilepsy: translational, clinical and social aspects. Moscow. 2013; 83-117.
14. Knodel L.C. Current Issues in Drug Toxicity; Potential health hazards of sulfites. Toxic Subst. Mech. 1997; 16 (3): 309-311.
15. Lewis R.J.Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience. NJ. 2004; p. 3261.
16. Papazian R. Sulfites: Safe for most, dangerous for some. FDA Consumer Magazine. 1996; 30 (10).
17. Wolf P. Praxisbuch Epilepsien. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation – Kohlhammer, Stuttgart. 2003; 394 p.
18. World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. 2001.

3. Avakyan G.N. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014; 4: 46-49.
4. Dokukina T.V., Golubeva T.S., Matveichuk I.V., Makhrov M.V., Loseva V.M., Krupen'kina E.V., Marchuk S.A. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoeconomika / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and

- pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (2) : 33-37.
5. Dokukina T.V., Golubeva T.S., Matveichuk I.V., Makhrov M.V., Loseva V.M., Krupen'kina E.V., Marchuk S.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 2: 29-33.
 6. Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, women and men, children and adult women and men [*Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin detei i vzroslykh zhenshchin i muzhchin (In Russian)*]. Moscow. 2010; 720p.
 7. Kritskaya Yu.A., Shnaider N.A., Shirshov Yu.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2012; 1: 23-28.
 8. Mukhin A.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. *Diagnostics and therapy*. 2008; 223 p.
 9. European Chemicals Bureau; IUCLID Dataset for Sodium Metabisulfite (7681-57-4). p. 29.
 10. Kale R. The treatment gap. *Epilepsia*. 2002; 43 (6): 31-33.
 11. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005 Apr; 12 (4): 245-53.
 12. Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., Churillina Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res*. 2010 Dec; 92 (2-3): 209-18.
 13. Hauser W.F. The descriptive epidemiology of epilepsy. *Epilepsy: translational, clinical and social aspects*. Moscow. 2013; 83-117.
 14. Knodel L.C. Current Issues in Drug Toxicity; Potential health hazards of sulfites. *Toxic Subst. Mech*. 1997; 16 (3): 309-311.
 15. Lewis R.J.Sr. (ed) Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 11th Edition. Wiley-Interscience. NJ. 2004; p. 3261.
 16. Papazian R. Sulfites: Safe for most, dangerous for some. *FDA Consumer Magazine*. 1996; 30 (10).
 17. Wolf P. Praxisbuch Epilepsien. Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation – Kohlhammer, Stuttgart. 2003; 394 p.
 18. World Health Organization. International Classification of Functioning Disability and Health. 2001.

Сведения об авторах

Авакян Гагик Норайрович – д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: gavakyan@yandex.ru.

About the authors

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