

СИНДРОМ ЛАНДАУ–КЛЕФФНЕРА

Е.В. Мандра, О.Е. Зиновьева, Г.Г. Торопина

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Резюме

Представлено длительное катамнестическое наблюдение (в течение 15 лет) пациента с синдромом Ландау–Клеффнера (СЛК). В дебюте наблюдались эпилептические приступы, речевые нарушения, быстро прогрессирующие до тотальной афазии, когнитивные и поведенческие расстройства, в ЭЭГ разряды пик-волна в височных отведениях. МРТ в режиме эписканирования патологии не обнаружила. Пациент получал левитирацетам и гормональную терапию (глюкокортикостероиды, аналоги АКТГ) с регрессом эпилептических приступов, эпилептических разрядов в ЭЭГ и положительной динамикой речевых и других когнитивных функций. Через 15 лет у пациента наблюдался умеренный когнитивный дефицит. Приведены данные литературы о катамнестическом наблюдении пациентов с СЛК.

Ключевые слова: синдром Ландау–Клеффнера, эпилептические энцефалопатии

Для цитирования: Мандра Е.В., Зиновьева О.Е., Торопина Г.Г. Синдром Ландау–Клеффнера. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(1):52–58. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-52-58

Для корреспонденции: Мандра Е.В., e-mail: emandra97@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Мандра Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>; e-mail: emandra97@mail.ru

Зиновьева О.Е., <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>; e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

Торопина Г.Г., <https://orcid.org/0000-0001-6729-1875>; e-mail: ggtoropina@mail.ru

LANDAU–KLEFFNER SYNDROME

E.V. Mandra, O.E. Zinovyeva, G.G. Toropina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article presents a long-term catamnestic observation (15 years) of a patient with Landau–Kleffner syndrome (LCS), in its debut manifested by epileptic paroxysms, total aphasia, cognitive and behavioral impairment, on EEG spike-wave complexes. MRI in epileptic mode was without pathology. He received levetiracetam and hormone therapy (glucocorticosteroids, ACTH analogues) with regression of epileptic seizures and epileptic discharges on EEG and pronounced positive dynamics of speech and other cognitive functions. After 15 years, the patient had a confident cognitive deficit, speech disorders were almost absent.

Key words: Landau–Kleffner syndrome, epileptic encephalopathies

For citation: Mandra E.V., Zinovyeva O. E., Toropina G.G. Landau–Kleffner syndrome. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(1):52–58. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-1-52-58

For correspondence: Mandra E.V., e-mail: emandra97@mail.ru

Information about authors

Mandra E.V., <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>; e-mail: emandra97@mail.ru

Zinovyeva O.E., <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>; e-mail: zinovyevalga@yandex.ru

Toropina G.G., <https://orcid.org/0000-0001-6729-1875>; e-mail: ggtoropina@mail.ru

Received 31.08.2023

Accepted 05.02.2024

Сокращения: СЛК — синдром Ландау–Клеффнера; ЭЭ — эпилептическая энцефалопатия; ЭЭГ — электроэнцефалограмма; ЭЭСМС — электрический эпилептический статус медленного сна (англ. electrical status epilepticus during slow sleep).

Введение. Концепция эпилептических энцефалопатий (ЭЭ) была сформулирована Н. Gastaut и соавт., которые в 1963 г. использовали этот термин

при обсуждении синдрома Уэста и синдрома Леннокса–Гасто [1]. Несколько лет спустя его предложили W. Landau и F. Kleffner при наблюдении пациентов с регрессом речевых функций и эпилептическими приступами [2]. Современное понимание ЭЭ было сформировано в 2000-х годах — это группа заболеваний, при которых «агрессивная» эпилептиформная активность ассоциирована с задержкой психомоторного развития [3–5].

Синдром Ландау–Клеффнера (СЛК) является одним из ярких примеров ЭЭ. Распространенность этого расстройства составляет 1,46% среди всех форм эпилепсии у детей до 14 лет; чаще страдают мальчики в возрасте 2–8 лет [6]. Для СЛК характерна триада симптомов: эпилептические приступы, нарушение высших психических функций, эпилептическая активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), усиливающаяся во время сна. Эпилептические приступы разных типов возникают примерно у $\frac{2}{3}$ пациентов [7]. Могут наблюдаться фокальные приступы, генерализованные тонико-клонические, абсансы и атонические припадки. Однако главным симптомом заболевания является сенсорно-моторная афазия, прогрессирующая у детей с исходно нормальным речевым и психомоторным развитием. Регресс функции речи часто ассоциирован с другими когнитивными, эмоциональными и поведенческими расстройствами, такими как синдром дефицита внимания, снижение оперативной памяти, эмоциональная лабильность, тревога, депрессия, нарушения сна [8].

Изменения на ЭЭГ при СЛК включают фокальные и, иногда, мультифокальные эпилептические разряды в виде пиков и пик-волновых комплексов преимущественно височной локализации. Разряды могут носить билатерально-синхронный характер, симметричный и асимметричный. Типично усиление разрядов во сне вплоть до развития «электрического эпилептического статуса медленного сна» (ЭЭСМС) [9]. Связь эпилептической активности в височных областях с возникновением афазии, другими когнитивными и поведенческими расстройствами до сих пор остается предметом дискуссий.

Длительные катамнестические наблюдения больных с СЛК (> 10 лет) немногочисленны, при этом данные в отношении восстановления когнитивных функций (в первую очередь речи) и нормализации биоэлектрической активности мозга достаточно противоречивы. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Д. впервые поступил в клинику в возрасте 4 лет с фокальными эпилептическими приступами и регрессом речевых функций. Мать пациента описывала ухудшение моторики речи; эпизоды замирания, моргания, поворота головы и глаз влево длительностью несколько секунд; кроме того, эпизодически он «оседал» и падал без потери сознания.

Ребенок родился от 3-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды срочные, через естественные родовые пути. Масса при рождении 3500 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 7 и 8 баллов. При рождении отходили мутные околоплодные воды, была диагностирована внутриутробная гипоксия.

На фоне нормального речевого и психомоторного развития в возрасте 3 лет у ребенка появилось неправильное звукопроизношение — стал «шепелявить». В возрасте 3,5 года возникли эпизоды замирания, моргания, поворота головы и глаз влево длительностью несколько секунд. Спустя некоторое время присоединились атонические приступы в виде «оседания» и падений без потери сознания. После полугодового периода спонтанной ремиссии приступы возобновились, и родители ребенка обратились в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова с целью уточнения диагноза и определения тактики лечения.

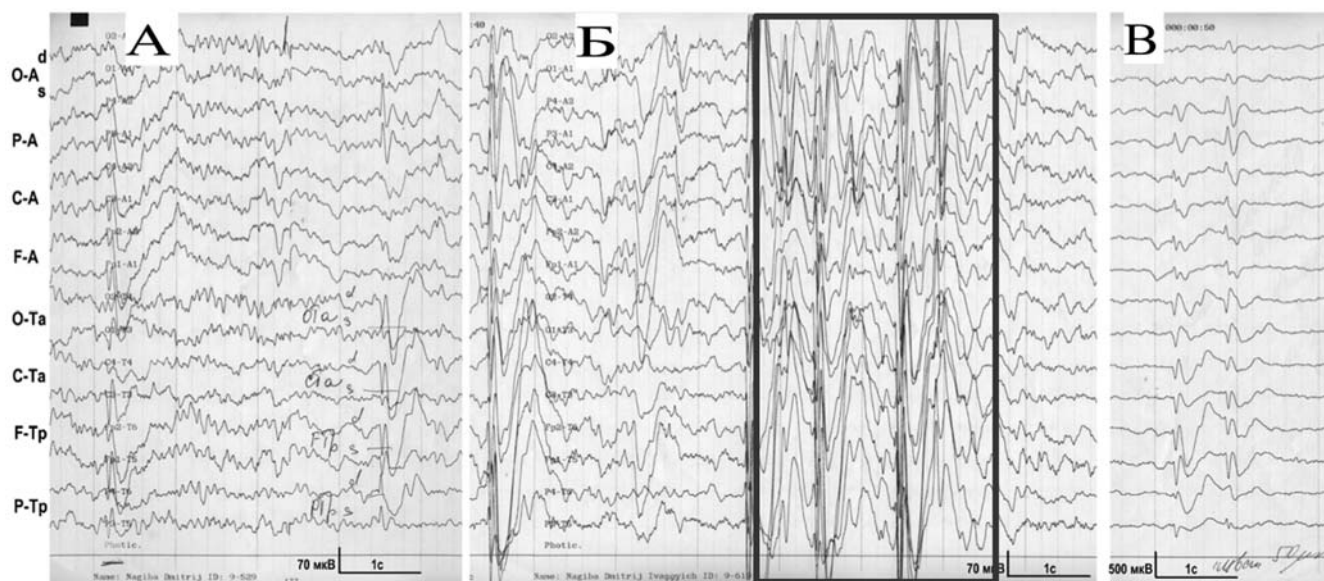


Рис. 1. ЭЭГ пациента Д. в возрасте 4 лет при первой госпитализации: А — фокальные разряды комплексов пик-волна амплитудой до 200 мкВ независимо в правых и левых височных отведениях; Б — билатерально-синхронные одиночные и серийные генерализованные комплексы пик-волна высокой амплитуды (выделены квадратной рамкой); В — аналогичные билатерально-синхронные разряды с меньшим усилением — амплитуда достигает 500 мкВ

Fig. 1. EEG of patient D at the age of 4 years at the first hospitalization: A — independent focal spike-and-wave discharges up to 200 mV in the right and left temporal leads; Б — bilateral synchronous discharges of single and serial spike-and-wave complexes of high amplitude; В — similar discharges with low amplifier sensitivity — the amplitude reaches 500 mV

Наследственный анамнез по неврологическим заболеваниям не отягощен, за исключением левшества, которое у пациента наблюдалось с раннего детства; отец ребенка — переученный левша. В неврологическом статусе при поступлении в клинику отмечалось нарушение речи по типу сигматизма. На ЭЭГ были обнаружены грубые изменения в виде независимых фокусов эпилептической активности в правой и левой височных областях, а также билатерально-синхронные разряды комплексов пик-волна (рис. 1). На фоне лечения препаратами вальпроевой кислоты в дозе 450 мг/сут наблюдалась полугодовая ремиссия и регресс эпилептической активности на ЭЭГ. Через полгода возобновились приступы моргания и «оседания», отмечались эпизоды падений, вновь появились фокальные и генерализованные эпилептические разряды на ЭЭГ. К лечению был добавлен окскарбазепин до 500 мг/сут, на фоне которого отмечалось усугубление эпилептической активности на ЭЭГ, приступы по типу «приседания» и «кивков» приобрели серийный характер, речь стала невнятной, словарный запас заметно уменьшился.

После замены окскарбазепина на ламотриджин в дозе 62,5 мг/сут эпилептические приступы прекратились, однако на ЭЭГ сохранялось два независимых фокуса эпилептической активности в височных отведениях, появились проблемы с засыпанием, прогрессировали нарушения моторного компонента речи, присоединился сенсорный компонент. К 4 годам речевые нарушения достигли степени тотальной афазии. В возрасте 5 лет впервые возникли поведенческие расстройства в виде эпизодов неконтролируемой агрессии и гневных криков. К лечению был добавлен леветирацетам (2000 мг/сут) с постепенной отменой ламотриджина и вальпроевой кислоты.

Неврологический статус при повторной госпитализации в возрасте 5 лет: сознание ясное, производит отдельные звуки, реже — слоги. Легковозбудим, длительно расторможен, эмоционально лабилен. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Тонус и сила мышц не изменены. Активные и пассивные движения в полном объеме, неловкость при выполнении координаторных проб и дисдиадохокinesis с 2 сторон. В пробе Ромберга устойчив. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук и ног живые, без асимметрии и расширения рефлексогенных зон. Поверхностная и глубокая чувствительность не изменены.

Лабораторные показатели в пределах возрастной нормы. На ЭЭГ зафиксированы бифокальные эпилептические разряды в левых и правых височных отведениях. МРТ головы — без патологии.

По данным нейропсихологического обследования выявлено грубое расстройство высших психических функций на разных уровнях организации психической деятельности.

В совокупности анамнез, клиническая картина и данные ЭЭГ позволяли говорить о наличии у пациента эпилепсии с выраженными явлениями энцефалопатии, проявляющейся тотальной афазией, утратой ранее приобретенных двигательных навыков,

эмоционально-аффективными и поведенческими нарушениями. Характер и прогрессирующее течение расстройств, наличие в ЭЭГ периодических латерализованных эпилептических разрядов (ПЛЭР) давали основание поставить диагноз: эпилептическая энцефалопатия, синдром Ландау–Клеффнера.

Была начата терапия преднизолоном из расчета 2 мг/кг/сут, получил также 5 инъекций синтетического аналога АКТГ синактена-депо по 0,5 мг, продолжал принимать леветирацетам 2000 мг/сут. На этом фоне эпилептические приступы прекратились, регрессировали эпилептические разряды на ЭЭГ.

В течение последующих 2 лет проводились повторные курсы терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг в сутки, дополнительно получил 10 внутримышечных инъекций синактена-депо по 1,0 мг. На протяжении многих лет с пациентом активно занималась его мать, логопед по профессии. На фоне терапии отмечался постепенный регресс поведенческих, психоэмоциональных и речевых нарушений. Вначале восстановилась моторная функция речи — артикуляция, затем сенсорная. С удовлетворительными оценками пациент закончил основную общеобразовательную школу (9 классов), продолжил обучение в техническом колледже.

Третье обращение пациента в клинику нервных болезней в возрасте 18 лет с целью решения вопроса о целесообразности продолжения терапии леветирацетамом. Активно жалоб не предъявляет. Эпилептические приступы отсутствуют в течение 10 лет. Со слов матери, отмечаются трудности концентрации внимания и проблемы с памятью.

При осмотре — рост 175 см, вес 60 кг, ИМТ 19,6. Имеются стрии бледно-розового цвета на животе, внутренней поверхности бедер, голеней и рук. Неврологический статус без отклонений от нормы. Лабораторные показатели без патологических изменений.

Результаты рутинной ЭЭГ и ЭЭГ-видеомониторинга после депривации сна: в состоянии бодрствования α -ритм отсутствует, в передних отведениях регистрируется ритмичная тета-активность синусоидальной формы 6,5–7 Гц до 70 мкВ. Общий амплитудный градиент снижается от передних к задним отведениям. В состоянии дремоты в центральных областях пробежки мю-ритма 10 Гц до 40 мкВ то в справа, то слева. ЭЭГ сна структурирована по стадиям, физиологические паттерны хорошо выражены. В лобных полюсных отведениях, преимущественно в биполярном коронарном монтаже, эпизодически регистрируются миниатюрные пик-волновые комплексы типа «фантом» (феномен неясной клинической значимости) (рис. 2). Типичных разрядов эпилептической активности не зарегистрировано. ЭЭГ расценена как умеренно диффузно измененная.

При проведении МРТ в режиме эписканирования признаков структурной патологии головного мозга не выявлено.

Нейропсихологическое обследование (к.м.н. Н.Н. Коберская): пациент левша с раннего детства; при осмотре расторможен, чувство дистанции

снижено. Выявляются легкие модально-неспецифические нарушения памяти в виде повышенной тормозимости следа памяти интерференцией на всех уровнях семантической организации; введение стратегии запоминания и подсказок при воспроизведении полностью нормализует память. Отмечаются затруднение звукопроизношения, трудности в смене артикуляционных поз, что проявляется паузами и заминками (особенно в сложных сочетаниях — при повторении скороговорок), проблемы в формулировке предложений. Общая схема слова и структура предложения сохранена. Говорит правильно, без аграмматизмов. В целом нарушения речи можно трактовать как динамическую афазия легкой степени. С пробой на конструктивный праксис не справился. Динамический праксис нарушен по типу трудностей усвоения программы. Выявляются выраженные проблемы с концентрацией внимания. В сфере мышления: затрудняется сформулировать основную мысль прочитанного рассказа. Заключение: умеренные когнитивные нарушения преимущественно дерегуляторно-нейродинамического характера.

В связи с отсутствием эпилептических приступов и эпилептических изменений при ЭЭГ-мониторинге принято решение о постепенной отмене левитирацетама. На фоне отмены препарата в течение 3 мес. эпилептические приступы не возобновлялись. Через месяц после отмены противоэпилептического препарата повторный ЭЭГ-мониторинг после депривации сна — без отрицательной динамики.

Обсуждение. Представленный клинический случай характеризуется впечатляющим улучшением состояния пациента за период наблюдения — регрессировали эпилептические проявления, восстановилась

речь, значительно уменьшилась выраженность когнитивных нарушений.

По данным литературы, степень восстановления речевых функций различна от пациента к пациенту. Так, в работе итальянских ученых (среднее время наблюдения 9 лет 8 мес.) при последнем визите только в 2 случаях из 11 наблюдалось полное восстановление речи, у 5 речь восстановилась частично, минимальное восстановление было зафиксировано у 2 пациентов, а у 1 — сохранилась тотальная афазия [10]. В китайском исследовании при длительном наблюдении пациентов с СЛК эпилептические приступы отсутствовали в 100% случаев, в то время как элементы моторной и сенсорной афазии сохранилась у 5 из 8 пациентов [11]. Таким образом, эпилептические приступы регрессируют, а речевые нарушения в виде афазии различной степени выраженности сохраняются у большинства больных.

Однако не только регресс эпилептических приступов и речевых нарушений обуславливает качество жизни пациентов с СЛК. Так, представлен клинический случай 26-летнего пациента с СЛК, у которого отмечалось практически полное восстановление речи и отсутствие эпилептических приступов. Тем не менее сохранялись трудности социальной адаптации: замедленность речи, задержка реакции при коммуникации, ригидность во взаимодействиях. Данные нарушения привели к развитию эмоциональных расстройств тревожного круга, которые впоследствии были скорректированы психотерапевтическим лечением. Несмотря на это, пациент испытывал трудности при обучении и трудоустройстве [12]. По данным долгосрочных наблюдений за пациентами

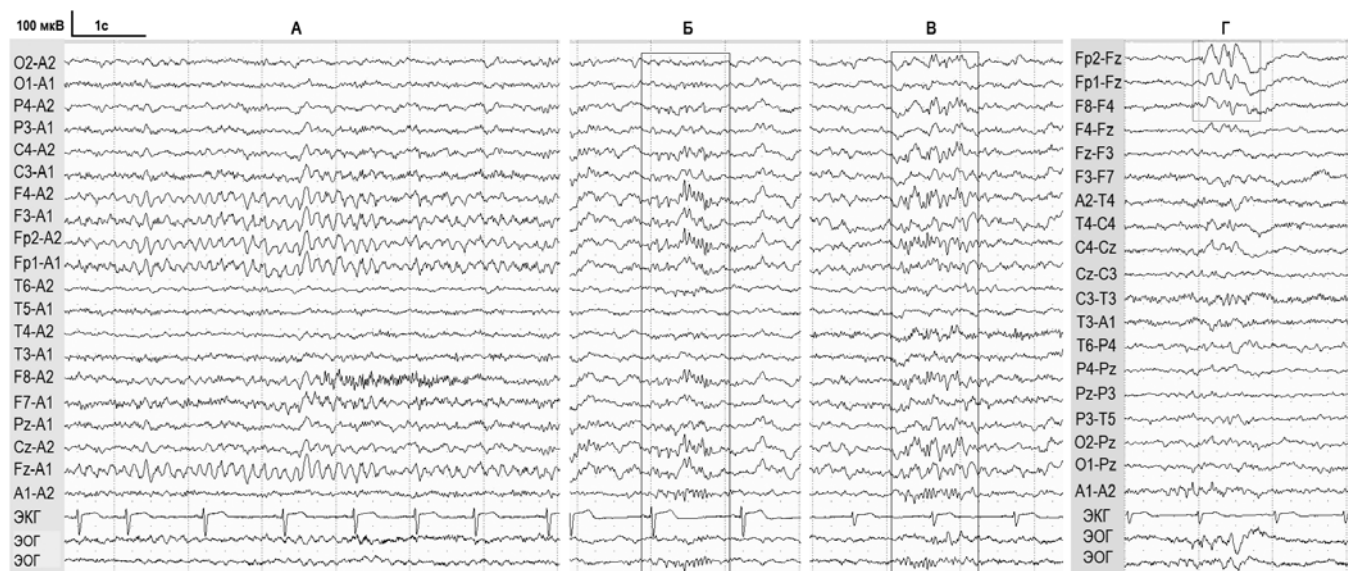


Рис. 2. ЭЭГ пациента Н. в возрасте 18 лет: А — в период бодрствования в передних отделах мозга регистрируется ритмичная активность 6,5–7 Гц до 80 мкВ, амплитудный градиент ЭЭГ падает от передних к задним отделам мозга; Б, В — в поверхностном сне пробежки аркообразной активности 14–6 Гц (выделены прямоугольными рамками); Г — эпизодически в поверхностном сне миниатюрные комплексы пик-волна типа «фантом» в передних отделах (выделены квадратной рамкой)

Fig. 2. EEG of patient N. at the age of 18: А — in wakefulness, the rhythmic activity in the anterior parts is 6.5–7 Hz to 80 Mv, the amplitude gradient falls from the anterior to the posterior parts of the brain; Б, В — in light sleep, the arch-like activity is 14–6 Hz (highlighted by frames); Г — occasionally, in light sleep, miniature peak-wave complexes of the “phantom” type in the anterior areas (highlighted in a red frame)

с СЛК полная бытовая и социальная адаптация является, скорее, нетипичной. Большинство пациентов вынуждены посещать коррекционные образовательные учреждения [10]. Наблюдаемый нами пациент достаточно социализирован. Он закончил основную общеобразовательную школу с удовлетворительными оценками, поступил в технический колледж. На фоне терапии у пациента сохранялись лишь умеренные когнитивные нарушения преимущественно дерегуляторно-нейродинамического характера, что согласуется с данными литературы о том, что когнитивный дефицит часто полностью не восстанавливается. Так, по данным финских авторов, только у 3 из 9 пациентов с СЛК (среднее время наблюдения составило 5,4 года (диапазон 0,3–13,4 года) восстановился исходный когнитивный уровень. Неблагоприятный когнитивный исход был обусловлен более молодым возрастом дебюта ЭЭСМС, более низким IQ на момент постановки диагноза и отсутствием реакции на медикаментозное лечение [13].

Нашему пациенту проводилась терапия противоэpileптическими препаратами, а также глюкокортикоидами и синтетическим аналогом АКТГ. По данным литературы, терапия только противоэpileптическими препаратами может быть неэффективна в лечении афатических расстройств при СЛК [14]. Тем не менее в проанализированных нами опубликованных наблюдениях зависимости между применением глюкокортикостероидов и уровнем или скоростью восстановления речевой функции также не обнаружено. Полное восстановление речи наблюдалось у 10 из 51 пациента (минимальное время наблюдения — 3 года, максимальное — 18,5 года), из которых лишь трое принимали стероидные препараты [10–17]. Всего комбинированную терапию глюкокортикостероидами и противоэpileптическими препаратами получали 6 пациентов, из которых у 3 отмечался регресс речевых нарушений, у 2 — частичное восстановление и у 1 — отсутствие восстановления речевых функций [10, 15, 16]. Таким образом, вопрос эффективности применения глюкокортикостероидов при СЛК остается нерешенным. В качестве альтернативных методов было рассмотрено хирургическое лечение пациентов с СЛК. В исследовании М. Downes и соавт. изучалось влияние множественной субпиальной резекции задних отделов височной доли на отдаленный прогноз у детей с резистентным СЛК (отсутствие положительной динамики при применении адекватной дозы стероидов — не менее 2 мг/кг/сут в течение 6 нед. и по крайней мере двух противосудорожных препаратов в течение 6 мес.). Как в группе, где проводилось оперативное лечение, так и в группе контроля наблюдалась сходная скорость восстановления таких проявлений СЛК, как моторная и сенсорная афазия, поведенческие расстройства, когнитивная дисфункция, что говорит об отсутствии преимущества данного хирургического вмешательства в лечении пациентов [18].

Большинству пациентов с СЛК для восстановления речевых функций недостаточно лишь

медикаментозной терапии. В мировой практике обсуждаются различные стратегии социализации данных пациентов. Обучение языку жестов успешно применяется в ряде случаев. Фактически многие дети с СЛК включаются в образовательные программы именно для учащихся с потерей слуха [19]. Исследования касательно эффективности логопедического восстановления данных пациентов крайне ограничены. Однако в 2021 г. голландскими учеными опубликован клинический случай частичного восстановления речи у пациента с СЛК, впервые получившего логопедическую помощь в возрасте 16 лет (СЛК дебютировал у пациента в возрасте 3 лет, получал лечение противоэpileптическими препаратами, преднизолоном без эффекта относительно речевых функций, в связи с чем был определен в школу для детей с нарушением слуха). Специалисты использовали схожий подход к терапии, как в случаях пациентов с афазией в исходе острых нарушений мозгового кровообращения. Целью логопедической поддержки терапии было расширение словарного запаса, облегчение произношения личностно значимых слов, улучшение навыка аудирования, облегчение составления простых предложений. По результатам длительной работы с пациентом отмечалось значимое улучшение речевых функций. Уже через 2 нед. занятий пациент с СЛК смог усвоить значение и запомнить более 100 новых слов, выучил несколько грамматических конструкций. Более того, он умел правильно использовать эти слова и высказывания в повседневном общении [20].

Нормализация ЭЭГ у представленного нами пациента также согласуется с данными литературы. В относительно крупном наблюдении 29 пациентов с СЛК (средний период наблюдения — 12 лет (3–21 год)) описано исчезновение ЭЭСМС и отсутствие эpileптических изменений на ЭЭГ у 27 из 29 наблюдаемых пациентов [15]. Однако отсутствие эpileптической активности по данным ЭЭГ во взрослом возрасте не является облигатным. М.Н.С. Duran и соавт. зафиксировали независимые двусторонние эpileптические разряды в лобно-височных областях, не усиливающиеся во время сна, у пациента с СЛК через 18 лет наблюдения; в то же время у пациента отмечался регресс речевых нарушений и отсутствие эpileптических приступов [16].

Возможная корреляция между продолжительностью сохранения эpileптической активности на ЭЭГ и скоростью восстановления речевых функций не нашла подтверждения в клинической практике [11, 15]. Однако в исследовании 18 детей с СЛК регресс сенсорной дисфазии, характеризующейся нарушением понимания речи окружающих вследствие поражения височных долей (средний возраст начала речевых нарушений 4 года 9 мес.), и ЭЭСМС наблюдались у всех пациентов. Именно продолжительность ЭЭСМС статистически значимо коррелировала с продолжительностью периода между началом болезни и началом восстановления речевых функций ($p < 0,006$). Ни у одного ребенка с ЭЭСМС длительностью более 36 мес. не отмечалось полного

регресса речевых нарушений и сохранялись моторная и сенсорная алалия [17].

Этиология СЛК является темой дискуссий. Обсуждается роль генетических факторов. Развитие заболевания может быть ассоциировано с наличием мутаций гена GRIN2A (16p13.2). Данный ген кодирует синтез белка под названием GluN2A (также известный как NR2A), который является субъединицей N-метил-D-аспартатного (NMDA) рецептора глутамат-зависимых ионных каналов. Кодируемый геном белок NR2A идентифицирован в высоких концентрациях в областях мозга, имеющих решающее значение для формирования речи (префронтальная кора), в то время как рецепторы NMDA участвуют в регуляции процессов, связанных с памятью и обучением [21, 22]. Другие исследования показали, что у детей с СЛК регистрируется повышенный уровень аутоантител к нейротрофическому фактору мозга [23]. Потенциальное вовлечение иммунной системы также может объяснить положительную реакцию пациентов на терапию кортикостероидами в большинстве случаев СЛК [24].

Заключение. Уникальность представленного клинического случая заключается в длительном катамнестическом наблюдении с данными нейropsychологического и нейрофизиологического обследования спустя 10 лет после наступления ремиссии. При неполном восстановлении речевых функций у пациента сохранялись другие когнитивные нарушения, хотя их выраженность не превышала умеренной степени, и пациент был хорошо социализирован — закончил основную общеобразовательную школу, учится в техническом училище, выполняет обязанности по дому. По данным литературы, не более 50% пациентов с СЛК в анамнезе способны вести нормальный образ жизни, у многих сохраняется афазия [25]. На наш взгляд, благоприятный исход у наблюдаемого пациента, вероятно, обусловлен ранним активным участием матери, осуществлявшей на протяжении многих лет постоянные логопедические занятия с пациентом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gastaut H., Roger J., Ouahchi S., Timsit M., Broughton R. An electro-clinical study of generalized epileptic seizures of tonic expression. *Epilepsia*. 1963;4:15–44. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1963.tb05206.x>
- Landau W.M., Kleffner F.R. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*. 1957;7(8):523–530. <https://doi.org/10.1212/wnl.7.8.523>
- Engel J. Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796–803. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x>
- Зенков Л.Р. Нейропатология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических

- расстройств и принципы их лечения. *Журнал неврологии, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(2):26–32. [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>
- Шарков А.А., Шаркова И.В., Белоусова Е.Д., Дадали Е.Л. Генетика и дифференцированное лечение ранних эпилептических энцефалопатий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(92):6773. [Sharkov A.A., Sharkova I.V., Belousova E.D., Dadali E.L. Genetics and treatment of early infantile epileptic encephalopathies. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(92):6773. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169267-73>
- Мухин К.Ю. Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия) с фокусом на электроэнцефалографические критерии. *Русский журнал детской неврологии*. 2016;11(3):8–21. [Mukhin K.Yu. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia) with a focus on electroencephalographic criteria. *Russian Journal of Child Neurology*. 2016;11(3):8–21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-3-8-21>
- Muzio M.R., Cascella M., Al Khalili Y. Landau–Kleffner Syndrome. [Updated 2022 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Accessed 15.07.2023 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547745/>
- Besag F.M.C., Vasey M.J. Social cognition and psychopathology in childhood and adolescence. *Epilepsy Behav*. 2019;100(Pt B):106210. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.03.015>
- Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau–Kleffner syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:635–640. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00066-X>
- Rossi P.G., Parmeggiani A., Posar A., Scaduto M.C., Chiodo S., Vatti G. Landau–Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev*. 1999;21(2):90–98. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(98\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(98)00071-0)
- Shuang W., Yue-hua Z., Xin-hua B., Ye W., Yuwu J., Xiao-yan L., Jiong Q. Clinical characteristics and long-term prognosis of Landau–Kleffner syndrome. *Chinese journal of pediatrics*. 2006;44(2):105–9. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2006.02.109>
- Ragsdale K.A., Bunnell B.E., Beidel D.C. Social Skills Training for a Young Adult With Landau–Kleffner Syndrome. *Clinical Case Studies*. 2014;14(2):129–140. <https://doi.org/10.1177/1534650114543642>
- Liukkonen E., Kantola-Sorsa E., Paetau R., Gaily E., Peltola M., Granström M.L. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. *Epilepsia*. 2010;51(10):2023–2032. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02578.x>
- Paquier P.F., Van Dongen H.R., Loonen C.B. The Landau–Kleffner syndrome or ‘acquired aphasia with convulsive disorder’. Long-term follow-up of six children and a review of the recent literature. *Arch Neurol*. 1992;49(4):354–359. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530280034019>
- Caraballo R.H., Cejas N., Chamorro N., Kaltenmeier M.C., Fortini S., Soprano A.M. Landau–Kleffner syndrome: a study of 29 patients. *Seizure*. 2014;23(2):98–104. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.016>
- Duran M.H., Guimarães C.A., Medeiros L.L., Guerreiro M.M. Landau–Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain Dev*. 2009;31(1):58–63. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.09.007>
- Robinson R.O., Baird G., Robinson G., Simonoff E. Landau–Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev*

- Med Child Neurol.* 2001;43(4):243–247. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000469>
18. Downes M., Greenaway R., Clark M., Helen Cross J., Jolleff N., Harkness W., Kaliakatsos M., Boyd S., White S., Neville B.G. Outcome following multiple subpial transection in Landau–Kleffner syndrome and related regression. *Epilepsia.* 2015;56(11):1760–1766. <https://doi.org/10.1111/epi.13132>
19. Deonna T., Prelaz-Girod A.C., Mayor-Dubois C., Roulet-Perez E. Sign language in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 7:77–82. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02226.x>
20. van der Meulen I., Pangalila R.F., van de Sandt-Koenderman W.M.E. Cognitive linguistic Treatment in Landau–Kleffner Syndrome: Improvement in Daily Life Communication. *Child Neurology Open.* 2021;8:2329048X211022196. <https://doi.org/10.1177/2329048X211022196>
21. Lesca G., Møller R.S., Rudolf G., Hirsch E., Hjalgrim H., Szepietowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic disorders.* 2019;21(S1):41–47. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1056>
22. Strehlow V., Heyne H.O., Vlaskamp D.R.M. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. *Brain.* 2019;142(1):80–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awy304>
23. Granata T., Cross H., Theodore W., Avanzini G. Immune-mediated epilepsies. *Epilepsia.* 2011;52:5–11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03029.x>
24. Bakker D.P., Catsman-Berrevoets C.E., Neuteboom R.F. Effectiveness of a hybrid corticosteroid treatment regimen on refractory childhood seizures and a review of other corticosteroid treatments. *European journal of paediatric neurology.* 2015;19(5):553–560. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.04.006>
25. Smith M.C., Polkey C.E. Landau–Kleffner syndrome and CSWS. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* 2nd ed. Engel J., Pedley T., eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:2429–2437.

Поступила 31.08.2023

Принята к печати 05.02.2024