https://doi.org/10.17116/jnevro2018118081118

Нарушения развития речи при эпилепсии: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы

Н.Н. ЗАВАДЕНКО*, А.А. ХОЛИН, А.Н. ЗАВАДЕНКО, Е.С. МИЧУРИНА

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Речь и ее развитие могут страдать при всех формах эпилепсии, затрагивающих специализированные центры в доминантном большом полушарии и их формирующиеся связи. В последние годы сформулирована концепция спектра расстройств «эпилепсия—афазия», при этом указание на афазию представляется достаточно условным, поскольку у значительной части этих пациентов с раннего возраста отмечаются нарушения речевого развития. Соответствующие формы эпилепсии рассматриваются как клинический континуум, в котором самыми тяжелыми являются синдром Ландау—Клеффнера и эпилепсия с CSWS (также обозначается как эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна — ESES), за ними следует промежуточная форма расстройства спектра «эпилепсия—афазия» (с неполным соответствием критериям синдрома Ландау—Клеффнера и эпилепсии с CSWS), а наименьшей степенью тяжести обладает доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (роландическая), при которой часто отмечаются речевые расстройства. Обсуждается роль генетических изменений при данных формах эпилепсии, в том числе мутаций генов *SRPX2*, *GRIN2A* и др. Перспективы индивидуализированной фармакотерапии эпилепсии, коморбидной с нарушениями нервно-психического развития и формированием речи, связаны с достижениями генетики. Среди современных эффективных противоэпилептических препаратов в аспекте положительного влияния на патогенез болезни выделен леветирацетам.

Ключевые слова: *эпилепсия, нарушения развития речи, нарушения нервно-психического развития, генетическая диагностика, нейропластичность, комплексное лечение, леветирацетам.*

Speech and language neurodevelopmental disorders in epilepsy: pathophysiologic mechanisms and therapeutic approaches

N.N. ZAVADENKO, A.A. KHOLIN, A.N. ZAVADENKO, E.S. MICHURINA

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Speech and language development may be impaired in all forms of epilepsy involving specialized functional areas in the dominant cerebral hemisphere and their connections. The concept of epilepsy-aphasia clinical spectrum was recently proposed, but the notion of aphasia is quite conditional here as many of these patients demonstrate disorders of speech and language development from their infancy. Those forms of epilepsy are considered as continuum from the most severe Landau—Kleffner syndrome (LKS) and epilepsy with continuous spike-and-wave during sleep (CSWS) (also indicating as electrical status epilepticus during sleep — ESES) to intermediate epilepsy-aphasia disorders (with incomplete correspondence to diagnostic criteria of LKS and epilepsy with CSWS). The mild end of the spectrum is represented by benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (rolandic), which is often associated with speech and language disorders. The importance of genetic factors is discussed, including mutations in *SRPX2*, *GRIN2A* and other genes. The perspectives of individualized pharmacotherapy in epilepsy, co-morbid with neurodevelopmental disorders or impairments of speech and language development, are depending on the progress in genetic studies. In the new generation of antiepileptic drugs the positive influence on neuroplasticity mechanisms and higher cerebral functions are supposed for levetiracetam.

Keywords*: epilepsy, disorders of speech and language development, neurodevelopmental disorders, genetic diagnosis, neuroplasticity, multi-modal therapy, levetiracetam.*

В раннем возрасте заболевания ЦНС, в том числе эпилепсия, негативно влияют как на общее интеллектуальное развитие, так и на становление определенных высших психических функций. Речь и ее развитие могут страдать при всех формах эпилепсии, затрагивающих специализированные центры в доминантном большом полушарии и их формирующиеся связи (коннектом). При этом клинические, электрофизиологические и нейровизуализационные данные указывают на то, что области доминантного полушария вокруг нижней части роландовой и сильвиевой борозд — от расположенного впереди центра Брока до нахо-

© Коллектив авторов, 2018

*Тел. (495) 936-9452, e-mail: zavadenko@mail.ru;
https://orcid.org/0000-0003-0103-7422

дящегося сзади центра Вернике — играют ведущую роль в процессах, связанных с экспрессивной и рецептивной речью [1, 2]. Локализация эпилептического очага в этих регионах может приводить к речевым расстройствам.

Процесс освоения речи занимает несколько лет, и на него могут оказывать влияние эпилептические приступы, возраст их дебюта, характер и тяжесть, изменения на ЭЭГ (в том числе интериктальные), этиология эпилепсии, локализация эпилептического очага и патологического процесса в ЦНС, а также особенности проводимого лечения [1, 3].

В ходе онтогенеза комплекс структур мозга, обеспечивающий функции речи, претерпевает динамические изменения (как функциональные, так и структурные). При этом роль двух больших полушарий в 18 мес и в более старшем возрасте различна [4]. Предполагается, что у младенцев при обработке интонационных аспектов вербальной информации, а также узнавании ключевых слов основную роль играет правое полушарие. Когда в онтогенезе возникает потребность в сложных формах вербальной перцепции, а в речи появляются синтаксические структуры (начиная с предложений из 3 слов), доминирующую роль начинает играть левое полушарие. Это доминирование становится полным к 4 – 5 годам, когда речь приобретает связность [4]. Таким образом, критическим для формирования речи является возрастной период от первого года жизни до 4—5 лет [4, 5]. Этот период также обозначается как сенситивный, и в нем происходит образование прочных связей между речевыми зонами ЦНС. Хотя с наибольшей интенсивностью формирование речевых областей ЦНС протекает именно в первые годы жизни, предполагается, что их созревание продолжается на протяжении всего детства [2].

Чем старше становится ребенок, тем все более значительным становится вклад доминантного (левого) полушария в речевые процессы. Однако среди пациентов с эпилепсией у 77% обнаруживается атипичный паттерн полушарной специализации по речевым функциям (правополушарный или билатеральный), что подтверждается при проведении теста Wada и функциональной МРТ [6]. Иными словами, речевые центры «смещаются» в контралатеральное большое полушарие либо претерпевают реорганизацию внутри одного полушария, что приводит к их атипичной локализации или компенсаторным изменениям с вовлечением в выполнение функции других областей мозга [6].

Формирование речевой системы мозга (центров и связей между ними), ход ее динамических возрастных изменений и латерализации могут значительно искажаться при эпилепсии у детей [7, 8]. Некоторые дети рождаются с измененными внутри- или межполушарными связями, либо в ходе нейроонтогенеза у них в той или иной степени утрачивается возможность их перестройки, что ограничивает возможности компенсации нарушений речевого развития. Существенную роль могут играть такие этиологические факторы, как ранние мозговые поражения и пороки развития, нарушения пренатального развития (например, клеточной миграции), хромосомные аберрации и метаболические расстройства. Следует отметить, что в новой международной классификации эпилепсий 2017 года предусматривается установление их этиологии и все эпилепсии делятся на структурные, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные и с неизвестной этиологией [9]. При раннем дебюте эпилепсии любой из этих этиологических факторов может приводить к нарушениям развития речи и интеллектуальных способностей.

В основе нарушений речевого развития у детей лежат нейробиологические факторы, в том числе раннее повреждение ЦНС и наследственная предрасположенность, которые у ряда пациентов могут сочетаться. В число генов, изменения которых могут детерминировать отставание речевого развития, входят *FOXP2 (*в локусе 7q31), *FOXP1* (3p14), *CNTNAP2* (7q36), *ATP2C2* (16q24), *CMIP* (16q24), *SETBP1* (18q12.3), *NRXN1* (2p13.3), *TM4SF20* (2q36.3), *SRPX2* (Xq22.1), *KIAA0319* (6p22.2) [5]. Следует обратить внимание на множественные влияния этих генов на процессы формирования различных мозговых структур и функций. Изучение идентифицированных генетических факторов дает возможность раскрыть сложные взаимоотношения между нарушениями речи, другими расстройствами развития (интеллектуальная недостаточность, аутизм), а также эпилепсией. Так, у детей с эпилепсией обнаружены мутации некоторых из этих генов, в частности *SRPX2, CNTNAP2, NRXN1* [10].

Между эпилепсией и расстройствами развития речи имеются сложные связи, при этом можно условно обозначить три возможных варианта: нарушения развития речи и эпилепсия могут наблюдаться одновременно, но быть независимыми состояниями; нарушения развития речи и эпилепсия — следствия одного и того же патологического процесса в ЦНС; эпилепсия является непосредственной причиной нарушений развития речи.

Речевые расстройства характерны для относящихся к эпилептическим энцефалопатиям двух синдромов с перекрывающимся клиническим фенотипом и типичными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде продолженной (⩾85% записи) пик-волновой активности во время медленноволнового сна (паттерн «continuous spike and wave during slow-wave sleep» — CSWS), которая полностью исчезает после пробуждения: синдром Ландау—Клеффнера (СЛК) и эпилепсия с CSWS (также обозначается как эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна, ESES) [10—12].

При СЛК у детей с предшествовавшим нормальным развитием или избирательным отставанием в развитии речи разворачивается картина приобретенной сенсомоторной эпилептической афазии. Фокальные моторные приступы наблюдаются примерно в 70% случаев и обычно поддаются терапевтическому контролю [10—12].

При эпилепсии с CSWS до начала заболевания примерно у половины пациентов отмечается отставание в нервно-психическом развитии. Заболевание обычно характеризуется полиморфными приступами и резистентностью к лечению. Регресс носит более глобальный характер, сопровождается расстройствами речи, поведения и двигательной сферы. При МРТ часто определяется нормальная картина, но могут обнаруживаться корковые мальформации, например перисильвиарная полимикрогирия [10, 11].

Встречаются пациенты, у которых не имеется полного соответствия критериям СЛК и эпилепсии с CSWS по клиническим проявлениям и данным ЭЭГ-мониторирования. Например, индекс эпилептиформных изменений на ЭЭГ во время медленного сна не превышает 85%, хотя отмечаются речевые расстройства и нарушения интеллектуального развития различной степени тяжести. Поэтому дискутируется вопрос о возможности эпилептиформной активности, присутствующей на протяжении менее 85%

медленного сна, расцениваться как CSWS или приниматься за признак промежуточной формы расстройства спектра «эпилепсия—афазия» [10]. Такие варианты могут рассматриваться как часть клинического континуума, в котором самыми тяжелыми являются СЛК и эпилепсия с CSWS, за ними следует промежуточная форма расстройства «эпилепсия—афазия», а наименьшей степенью тяжести обладает доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками (роландическая) [10, 11].

Доброкачественная эпилепсия детства с центротемпоральными спайками – наиболее распространенный синдром фокальной эпилепсии в детском возрасте, при котором у пациентов с нормальным нервно-психическим развитием отмечаются моторные роландические судорожные приступы. Типичные изменения на ЭЭГ представлены в виде одно- или двусторонних центротемпоральных спайков, которые активируются в состоянии сна, но не имеют почти постоянного билатерально-синхронного паттерна CSWS. У пациентов не наблюдается снижения когнитивных функций, но у некоторых детей присутствуют нарушения орального праксиса и связанные с ними речевые нарушения [13].

Таким образом, для рассматриваемого клинического континуума также характерен спектр речевых нарушений, который обозначается «эпилепсия—афазия». При этом указание на афазию здесь представляется достаточно условным, поскольку у значительной части этих пациентов с раннего возраста отмечаются нарушения речевого развития.

Накапливаются подтверждения генетической этиологии расстройств спектра «эпилепсия—афазия». Опубликованы наблюдения ряда семей с моногенным наследованием роландической эпилепсии с речевыми нарушениями. В 1995 г. I. Scheffer и соавт. [14] описали аутосомно-доминантную роландическую эпилепсию с речевой диспраксией (АДРЭРД) у 9 пациентов в трех поколениях семьи. У больных наблюдались ночные орофациобрахиальные судорожные приступы — фокальные и с вторичной генерализацией, центротемпоральные эпилептиформные разряды, расстройства орального и речевого праксиса, когнитивные нарушения. Расстройства речи были выраженными, но отличались от таковых при СЛК и эпилепсии с CSWS. Электроклинические проявления АДРЭРД имели сходство с доброкачественной роландической эпилепсией, но в отличие от нее для АДРЭРД в данной семье был характерен феномен антиципации — более раннее и тяжелое проявление всех симптомов у детей по сравнению с больными родителями [14].

Еще в одной семье, в трех поколениях которой наблюдались случаи заболевания со сходным фенотипом [15], были обследованы 11 из 22 пациентов. У них диагностирован вариант роландической эпилепсии с расстройствами речи, оромоторной апраксией и когнитивным дефицитом. Ключевые симптомы включали ночные роландические приступы, интериктальные центротемпоральные спайк-волны с ранним дебютом и поздним сроком наступления клинико-электроэнцефалографической ремиссии. Из 11 пациентов с наличием эпилептических приступов у 10 были афебрильные и у 1 — фебрильные приступы; из 10 случаев афебрильных приступов роландические отмечались у 6 пациентов (ночные у 5, дневные у 1). Наследование фенотипа соответствовало аутосомно-доминантному типу с вариабельной экспрессивностью, но без признаков антиципации. По мнению авторов, судорожные приступы и речевые нарушения могли быть независимыми признаками. Цитогенетическое исследование не выявило изменений. При анализе генетического сцепления было исключено вовлечение локусов в 11p, 15q, 16p12 и Xq22 для сходных фенотипов, что может свидетельствовать в пользу генетической гетерогенности роландической эпилепсии [15].

R. Michelucci и соавт. [16] изучили семью, у 10 членов которой (включая 3 умерших) в четырех поколениях наблюдалось сочетание дисфазии и эпилепсии с генерализованными и фокальными приступами. Кроме того, у 7 больных и 7 здоровых членов семьи они провели анализ микросателлитных маркеров для 51 кандидатного локуса по эпилепсии, включая 42 локуса, содержащих гены ионных каналов, экспрессирующихся в мозге, а также локусы SPCH1 (где находится ген *FOXP2)* в 7q31.1 и *SRPX2* в Xq22. У 5 из 7 пациентов (возраст 20—58 лет) наблюдался полный клинический фенотип: приступы, эпилептиформные изменения на ЭЭГ и дисфазия развития. Речевые расстройства выступали в качестве первых проявлений с начальных этапов речевого развития в виде значительного отставания формирования экспрессивной речи, а в дальнейшем сохранялись трудности речевой продукции, расстройства беглости, фонемные и синтаксические парафазии при сохранном восприятии речи. Лишь у 1 пациента заболевание манифестировало в возрасте 16,5 года в виде афазии [16].

Эпилептические приступы дебютировали в возрасте от 2 до 23 лет и включали эпилептические падения (4 пациента) с сопутствующим миоклоническим компонентом или без него, абсансы (3), тонико-клонические (1) и сложные парциальные (1). Приступы хорошо контролировались противоэпилептическими препаратами (ПЭП) у всех пациентов, за исключением одного. У 5 пациентов с хорошим ответом на терапию определялось сочетание фокальной и билатеральной диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ. У пациента с рефрактерной эпилепсией на межприступной ЭЭГ обнаружены билатеральные асинхронные разряды лобно-височной локализации с левосторонним преобладанием, а на иктальных записях — мультифокальная природа разрядов. При МРТ изменений не обнаружено ни у одного из этих пациентов. Анализ генетического сцепления дал отрицательные результаты для всех исследованных локусов. Авторы пришли к заключению, что в наблюдавшейся семье имеется новый генетический синдром в виде сочетания эпилепсии и дисфазии развития [16].

Во всех трех вышеуказанных семьях [14—16] не был установлен ген заболевания. Еще в одной семье у пациентов мужского и женского пола прослежено Х-сцепленное наследование роландической эпилепсии в сочетании с оральной и речевой диспраксией, интеллектуальными нарушениями различной степени, и идентифицирована мутация *N327S* в гене *SRPX2* в Xq22 [17]. Кроме этого, еще у 1 пробанда с роландической эпилепсией и перисильвиарной полимикрогирией у его матери (здорова) и нескольких родственниц (у некоторых из них наблюдалось легкое снижение интеллекта) в гене *SRPX2* выявлена другая мутация — Y72S [17].

Известно, что билатеральная перисильвиарная полимикрогирия представляет наиболее распространенный вариант полимикрогирии и встречается в виде семейных случаев с Х-сцепленным наследованием [18]. Вовлечение в данных клинических случаях гена *SRPX2* свидетельствует о его важной роли для формирования мозговых структур в

перисильвиарной области (участие в процессах нейрональной миграции) и обеспечиваемых этими структурами когнитивных функций и речи. Поскольку мутации *SRPX2* вызывают дефекты в роландической и перисильвиарной областях мозга, изучение этого гена может иметь ключевое значение для понимания формирования и функционирования речевых центров в условиях нормы и патологии. В экспериментальных работах экспрессия мутации *N327S-SRPX2* приводила к нарушениям нейрональной миграции, спонтанной эпилептиформной активности и уменьшению вокализаций у мышей [19, 20]. Кроме того, показано взаимодействие *SRPX2* с генами, регулирующими речевое развитие *(FOXP2)* и формирование латерализации речевых функций *(PCSK6)* [21, 22].

Наряду с подтвержденной ролью гена *SRPX2* в генезе Х-сцепленного варианта роландической эпилепсии предполагается участие гена *ELP4* в возникновении центротемпоральных спайков на ЭЭГ [23]. Ген *ELP4* картирован в 11p13, среди его рассматриваемых функций — регуляция формирования корковых проводящих путей. При анализе генетического сцепления в 38 семьях с роландической эпилепсией сформулировано предположение о плейотропном эффекте локуса 11p13 в отношении аутосомно-доминантного наследования как речевой диспраксии, так и ЭЭГ-паттерна [24]. Однако в других исследованиях с включением большого числа пациентов не удалось подтвердить ассоциации изменений в гене *ELP4* с данным ЭЭГ-паттерном [25].

В последние годы установлено, что при изменениях субъединицы GluN2A N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора глутамата, вызванных мутациями в гене *GRIN2A*, может развиваться клиническая картина СЛК, эпилепсии с CSWS, типичной и атипичной роландической эпилепсии. При наличии мутаций *GRIN2A* эти заболевания характеризуются сходством в патофизиологических механизмах и фенотипических проявлениях, таких как расстройства развития речи и изменения на ЭЭГ (центротемпоральные спайки). Мутации *GRIN2A* выявлены у 9—20% пациентов с роландической эпилепсией и спектром расстройств «эпилепсия—афазия», причем чем тяжелее был клинический фенотип, тем чаще они обнаруживались [26, 27].

Впервые ассоциация изменений в *GRIN2A* с фенотипами нарушений нервно-психического развития была установлена в 2010 г. [28]: микроделеции в 16p13, затрагивавшие один и тот же генный локус *GRIN2A*, выявлены у 3 пациентов с отставанием в психическом развитии, дисморфическими чертами и эпилепсией с центротемпоральным фокусом на ЭЭГ. Вскоре у девочки с эпилептической энцефалопатией идентифицировали *de novo* мутацию p.N615K в *GRIN2A* [29]. У нее наблюдались дебют заболевания в возрасте 3 мес, эпилептические спазмы в сочетании с массивным миоклонусом, значительное отставание в психическом развитии. Теми же авторами [29] описаны два семейных случая. В первом (3 пациента) мутация с раннего возраста проявлялась отставанием в психическом развитии, фебрильными и фокальными приступами, на ЭЭГ у 2 пациентов регистрировались центротемпоральные спайки, у 1 — CSWS. Во второй семье (4 пациента) передавалась хромосомная транслокация в локусе *GRIN2A*, что приводило к диффузным изменениям на ЭЭГ, тонико-клоническим приступам с началом в раннем детстве и продолжавшимся в юности и молодом взрослом возрасте.

Три группы исследователей одновременно сообщили о *de novo* мутациях в *GRIN2A* и редких генетических вариантах у пациентов с заболеваниями спектра «эпилепсия—афазия» [26, 27, 30]. G. Lesca и соавт. [26] идентифицировали мутации в *GRIN2A* примерно у 20% пациентов с клиническими фенотипами СЛК и эпилепсии с CSWS, а также атипичной роландической эпилепсии. Многие из этих случаев наблюдались в семьях, где отмечалась ассоциация мутации с широким спектром фенотипов, включая доброкачественную детскую эпилепсию, абсансную эпилепсию, центротемпоральные спайки на ЭЭГ без приступов, дисфазию и вербальную диспраксию.

G. Carvill и соавт. [27] описали 16 пациентов в 4 семьях, в которых мутация *GRIN2A* приводила к аутосомно-доминантной роландической эпилепсии с речевой диспраксией, СЛК, эпилепсии с CSWS, промежуточной форме расстройства спектра «эпилепсия—афазия». При этом у всех 16 пациентов наблюдался сложный фенотип, включавший эпилепсию (14/16), расстройства речи (16/16), снижение интеллекта (6/16) [27]. Интересно отметить, что в 3 из этих семей с мутацией *GRIN2A* [27] у 11 ее носителей в возрасте от 16 до 64 лет наблюдалось пожизненное персистирование речевых нарушений (дизартрии и речевой диспраксии) вне зависимости от наличия приступов, что указывает на участие гена *GRIN2A* в обеспечении речевой моторики [31].

По данным J. Lemke и соавт. [30], около 8% пациентов с идиопатической фокальной эпилепсией (*n*=395) являются носителями мутаций в *GRIN2A,* среди них 13 (5%) из 284 с роландической эпилепсией, 5 (14%) из 37 с атипичной доброкачественной парциальной эпилепсией, 3 (13%) из 23 с СЛК и 9 (18%) из 51 с эпилепсией с CSWS. В данном исследовании показана ассоциация некоторых мутаций с различными фенотипами в семьях пациентов, включая нарушения интеллекта, фокальную эпилепсию (включая форму Панайотопулоса) и фебрильные судороги с центротемпоральными спайками на ЭЭГ. Некоторые носители мутации не имели никаких клинических проявлений. Таким образом, весь фенотипический спектр может варьировать от клинически нормального до тяжелого в виде эпилептической энцефалопатии с ранним началом и глубоким глобальным отставанием в развитии. При этом все эпилептические фенотипы, ассоциированные с *GRIN2A,* часто сопровождаются центротемпоральным фокусом эпиактивности на ЭЭГ [30]. В то же время мутации и вариации числа копий *GRIN2A* были исключены в больших когортах пациентов с височной эпилепсией и идиопатической генерализованной эпилепсией [32].

Поскольку нарушения развития речи у детей с эпилепсией могут быть обусловлены наличием у них расстройств аутистического спектра (РАС), большой интерес представляют результаты исследования G. Lesca и соавт. [33] по поиску редких геномных изменений (вариации числа копий в геноме — CNVs), определяющих предрасположенность к эпилепсии и РАС в группе из 61 пациента с СЛК и эпилепсией с CSWS. Несмотря на выраженную гетерогенность геномной архитектуры, выявлен ряд потенциально патогенных изменений. Большое их число относилось к локусам или генам (*ATP13A4, CDH9, CDH13, CNTNAP2, CTNNA3, DIAPH3, GRIN2A, MDGA2, SHANK3),* для которых ранее была установлена ассоциация с РАС, нарушениями речи, а также роландической эпилепсией. Некоторые геномные изменения, идентифицированные при СЛК и эпилепсии с CSWS, могут быть предрасполагающими факторами к более широкому спектру эпилептических и рече-

вых расстройств, поскольку очень часто (в 45%) в семьях пациентов наблюдались случаи эпилепсии и фебрильных судорог, а также расстройства когнитивной сферы, устной и письменной речи [33]. С высокой частотой (20% пациентов) были выявлены CNVs, кодирующие протеины клеточной адгезии (кадерины, протокадерины, контактины, катенины). Таким образом, получены новые данные о механизмах молекулярной патофизиологии СЛК и эпилепсии с CSWS, которые могут быть общими с РАС. Сформулирована гипотеза о возможном влиянии обнаруженных геномных изменений при РАС, СЛК и эпилепсии с CSWS на нарушения коннектома при формировании корковых и подкорковых систем в мозге [33].

Итак, расстройствам речевого развития у детей с эпилепсией сопутствует аномальное формирование комплекса мозговых структур, обеспечивающих речь, с неправильно организованными связями между ними, нарушенной рабочей синхронизацией и стойким функциональным дефицитом [34].

Представляется перспективным дальнейшее изучение молекулярно-генетических механизмов сочетания эпилепсии с нарушениями формирования речи и другими расстройствами развития. Результаты этих исследований позволяют рассчитывать на индивидуализацию терапевтических подходов. В качестве примера можно привести положительный ответ на терапию мемантином у мальчика 9 лет с фармакорезистентной эпилептической энцефалопатией (в настоящее время данное показание для препарата не зарегистрировано), обусловленной мутацией *GRIN2A* [35]. По сравнению с прочими вариантами эпилепсии из спектра «эпилепсия—афазия» заболевание у данного ребенка имело ранний дебют в возрасте 2 мес с более тяжелым течением, сопровождавшимся глубоким отставанием в двигательном и психическом развитии. Мемантин — селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов, механизм действия которого связан с модулированием глутаматергической передачи, был назначен в дополнение к основной терапии ПЭП (вальпроаты, лакосамид, руфинамид) в дозе 0,5 мг/кг в день. Через несколько недель после начала приема мемантина средняя частота приступов снизилась с 11,1 до 3,3 эпизода за неделю и далее в течение 116 нед лечения (была произведена отмена лакосамида и руфинамида) составила в среднем 7,0 за неделю. На ЭЭГ достигнута положительная динамика, однако существенного прогресса в нервно-психическом развитии пациента достичь не удалось [35].

В качестве другого примера индивидуализированной терапии можно привести выраженный позитивный эффект леветирацетама у пациентов с ранней младенческой эпилептической энцефалопатией, обусловленной гетерозиготной мутацией гена *STXBP1* в 9q34.11 [36—38]. Заболевание проявляется глубоким отставанием в психомоторном и речевом развитии, эпилепсией, РАС, экстрапирамидными расстройствами. Так, благодаря леветирацетаму удалось достичь стойкой клинико-электроэнцефалографической ремиссии эпилепсии с фармакорезистентным течением у мальчика в возрасте 1 мес с возникшей *de novo* мутацией *STXBP1* [37]. Терапевтический эффект леветирацетама у этих пациентов, вероятно, обусловлен уникальным механизмом действия: связывание с гликопротеином синаптических везикул SV2A и регуляция динамики выброса нейромедиаторов в синаптическую щель приводят к снижению эпилептической активности нейронов. Высокая эффективность леветирацетама подтверждена на выведенной линии мышей с эпилепсией с мутацией гена *STXBP1* [39].

Таким образом, перспективы фармакотерапии эпилепсии и ее форм, коморбидных с нарушениями нервно-психического развития, связаны с достижениями генетики [3, 36, 40], а леветирацетам и другие препараты группы рацетамов (например, бриварацетам) могут занять нишу базовых ПЭП для лечения широкого спектра эпилепсий, включая тяжелые эпилептические энцефалопатии и формы, коморбидные с нарушениями нервно-психического развития.

Лечение нарушений нервно-психического и речевого развития при эпилепсии основано на комплексном междисциплинарном подходе [41]. Большое значение имеют оптимизация основной терапии ПЭП и применение лекарственных средств, оказывающих положительное влияние на механизмы нейропластичности и высшие психические функции. Среди современных ПЭП положительное влияние на состояние высших психических функций показано для леветирацетама. Так, L. Lagae и соавт. [42] оценили влияние терапии леветирацетамом продолжительностью 20 нед у 77 детей с различными формами эпилепсии (с фокальными и генерализованными приступами): 67 пациентам в возрасте от 6 мес до 16 лет он был назначен в качестве дополнительного ПЭП 10 пациентам 4—16 лет в виде монотерапии. По результатам анкетирования родителей с помощью структурированных опросников у 25% пациентов отмечено улучшение вербальной и невербальной коммуникации между ребенком и взрослыми членами семьи, а также улучшение поведения (становилось более упорядоченным, спокойным и послушным). Среднее снижение частоты приступов составило 60% (50% при комбинированной, 81% при монотерапии). Среди побочных явлений отмечались симптомы утомляемости (у 7,8% пациентов) и агрессивности (5%), которые носили дозозависимый характер, не были значительно выраженными и не потребовали отмены препарата. Таким образом, леветирацетам способен оказывать положительное влияние на показатели поведения у детей с эпилепсией [42].

Приводим собственные данные по оценке эффективности и безопасности леветирацетама (в России производится леветинол, таблетки 500 мг №30, «ГЕРОФАРМ») на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и в психоневрологическом отделении №2 Российской детской клинической больницы Минздрава России [43]. Наблюдались в динамике и проходили видео-ЭЭГ-мониторинг 34 ребенка с паттерном ESES на ЭЭГ сна (14 мальчиков и 20 девочек), получавшие леветирацетам в комбинированной (33 ребенка) и монотерапии (1). Диагностированы следующие формы эпилепсии: синдром эпилепсии с ESES — в 28 случаях (7 идиопатических, 13 симптоматических и 8 случаев так называемой двойной патологии с сочетанием идиопатического компонента и гипоксически-ишемического поражения ЦНС с клинической картиной детского церебрального паралича), синдром псевдо-Леннокса — 3 , СЛК — 2 и аутистический эпилептиформный регресс — 1 случай. Все дети принимали леветирацетам в терапевтических дозах от 20 до 80 мг/кг/сут. Большинство получали леветирацетам в комбинированной терапии — 33 (97,1%) из 34 пациентов: в виде дуотерапии (13 (38,2%) детей), комбинации из трех ПЭП (18 (53%) детей) и из четырех ПЭП (2 (5,9%) ребен-

ка). Пациентке с аутистическим эпилептиформным регрессом назначалась монотерапия. Обычно длительность терапии леветирацетамом варьировала от 3 до 6 лет при хорошей эффективности и переносимости и от 3 мес до 1-го года при низкой эффективности препарата. В отдельных случаях продолжительность назначения составила от 2 нед до 3 мес: у 3 из 4 пациентов с аггравацией (исключая дозозависимый вариант аггравации) и у 4 детей с непереносимыми нежелательными явлениями.

Леветирацетам показал высокую эффективность у 23 (67,6%) пациентов, включая 2 случая полной клинической и ЭЭГ-ремиссии до достижения пубертата, 9 случаев клинической ремиссии со значительным снижением представленности эпилептиформных разрядов на ЭЭГ и 12 случаев существенного снижения приступов и эпилептиформных разрядов. Низкая эффективность наблюдалась у 20,6% (7) пациентов. Негативный эффект в виде аггравации эпилептических приступов и эпилептиформных разрядов на ЭЭГ обнаружен у 4 (11,8%) пациентов, что отражалось на частоте таких приступов, как атипичные абсансы, миоклонические, негативный эпилептический миоклонус и вторично-генерализованные (билатеральные тонико-клонические) приступы. При этом следует отметить, что у 1 пациента при эффективности от применения низких доз терапевтического диапазона (20—40 мг/кг/сут) во время последующей титрации препарата наблюдалась дозозависимая аггравация. Аггравационный эффект нивелировался отменой леветирацетама, а в случае дозозависимой аггравации – снижением его дозы. Прочие нежелательные явления отмечены лишь у 4 (11,8%) детей: 3 случая психомоторного возбуждения и нарушений сна, 1 — появление аллергической сыпи в начале применения ПЭП [43].

Поскольку расстройства психоречевого развития у детей с эпилепсией рассматриваются с позиций аномального формирования комплекса мозговых структур и коннектома, обеспечивающих высшие психические функции, представляют интерес данные В.Ю. Кожевниковой и соавт. [44], изучавших возможность преодоления фармакорезистентности при эпилепсии в результате комбинированной терапии ПЭП и пептидергическим ноотропным препаратом кортексином, обладающим нейротрофическим действием и влиянием на механизмы нейропластичности и нейрорепарации. Ими обследованы 34 ребенка 5—7 лет с фармакорезистентными формами эпилепсии, отставанием в психоречевом развитии, нарушениями в аффективно-эмоциональной сфере. Основную группу составили 17 детей, у которых в дополнение к базисной терапии ПЭП были проведены два 10-дневных курса кортексина с 2-месячным интервалом (внутримышечно в дозе 10 мг); в контрольную группу вошли 17 пациентов, получавшие только ПЭП. Включение кортексина в комплексную терапию сопровождалось у пациентов с эпилепсией положительной динамикой когнитивных показателей и эмоционально-личностных характеристик, результатов ЭЭГ, а также снижением частоты эпилептических приступов [44]. В этой связи также важны данные о дозозависимой противоэпилептической активности кортексина, полученные в экспериментах на животных при моделировании хронической судорожной активности (модель височной эпилепсии) [45].

В нашем исследовании [46] показан положительный терапевтический эффект кортексина у пациентов с детскими церебральными параличами, сопровождавшимися эпилепсией. После курса кортексина, проведенного на фоне продолжающегося приема ПЭП, у 31 (36,9%) пациента более чем в 2 раза сократилось число приступов в сочетании с улучшением моторных функций. Улучшение моторных функций без существенного урежения эпилептических приступов достигнуто у 15 (17,8%) пациентов. Сокращение частоты эпилептических приступов более чем в 2 раза без существенного влияния на моторные функции отмечено у 14 (16,7%) пациентов. Таким образом, положительно ответили на терапию кортексином 60 (71,4%) из 84 детей. Аггравация эпилептических приступов наблюдалась лишь в 1 (1,2%) случае у девочки с синдромом Веста. При этом следует отметить, что в исследуемой группе пациентов фармакоиндуцированная аггравация под влиянием ПЭП ранее была отмечена у 7 (9,2%) пациентов, что свидетельствует о ее низком риске во время лечения кортексином.

В целом при различных формах эпилепсии у детей отмечаются сопутствующие нарушения речевого развития, которые ограничивают коммуникативную и познавательную активность пациентов, препятствуют их полноценной социальной адаптации, сказываются на общем формировании личности и интеллектуальном развитии. Наиболее эффективна коррекционная помощь, оказываемая в сенситивный для формирования речи возрастной период от 2,5 до 5 лет, когда идет активное становление речевой функции. Необходима разработка новых подходов к фармакотерапии этих сочетанных состояний, основанных на результатах современного диагностического поиска их первичных патофизиологических и генетических механизмов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Deonna T, Roulet-Perez E. *Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children*. Cambridge, UK: Mc Keith Press; 2005;206.
2. Owens R.E. *Language development: an introduction*. 9th ed. New York: Pearson Education Inc. 2015:480.
3. Pal DK. Epilepsy and neurodevelopmental disorders of language. *Current Opinion in Neurology*. 2011;24(2):126-131. https://doi.org/ 10.1097/WCO.0b013e328344634a
4. Ньокиктьен Ч. *Детская поведенческая неврология.* Т. 2. М.: Теревинф; 2010;336. [Njiokiktjien Ch. *Pediatric behavioral neurology*. Vol 2. Moscow: Terevinf; 2010;336. (In Russ.)].
5. Заваденко Н.Н. Расстройства развития речи у детей: ранняя диагностика и терапия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):119-125. https://doi.org/10.17116/jnevro2016116121119-125
6. Ribaupierre de S, Wang A, Hayman-Abello S. Language mapping in temporal lobe epilepsy in children: special considerations. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012;Article ID 837036;11. https://doi.org/10.1155/2012/837036
7. Yuan W, Szaflarski JP, Schmithorst VJ, Schapiro M, Byars AW, Strawsburg RH, Holland SK. fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*. 2006; 47(3):593-600. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00474.x
8. Widjaja E, Skocic J, Go C, Snead OC, Mabbott D, Smith ML. Abnormal white matter correlates with neuropsychological impairment in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(6):1065-1073. https://doi.org/10.1111/epi.12208
9. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противоэпилептической Ли-

ги: пересмотр и обновление 2017 г. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9 (1):6-25. [Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, Burd SG, Avakyan GG. ILAE classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2017;9(1):6-25. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025

10. Tsai MH, Vears DF, Turner SJ, Smith RL, Berkovic SF, Sadleir LG, Scheffer IE. Clinical genetic study of the epilepsy—aphasia spectrum. *Epilepsia*. 2013;54(2):280-287. https://doi.org/10.1111/epi.12065
11. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, O'Roak BJ, Lozovaya N, Bruneau N, Burnashev N, Khan A, Cook J, Geraghty E, Sadleir LG, Turner SJ, Tsai MH, Webster R, Ouvrier R, Damiano JA, Berkovic SF, Shendure J, Hildebrand MS, Szepetowski P, Scheffer IE, Mefford HC. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nature Genetics*. 2013;45:1073-1076. https://doi.org/10.1038/ng.2727
12. Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES): диагностика и фармакотерапия. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2018;10(1):63-71. [Kholin AA. Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus of slow-wave sleep (ESES): diagnosis and pharmacotherapy. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018;10(1):63-71. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17749/2077-8333.2018.10.1.063-071
13. Deonna TW, Roulet E, Fontan D, Marcoz JP. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (BPERS). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics*. 1993;24(2):83-87. https://doi.org/10.1055/s-2008-1071519
14. Scheffer I, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Berkovic SF. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol*. 1995;38(4):633-642. https://doi.org/10.1002/ana.410380412
15. Kugler SL, Bali B, Lieberman P, Strug L, Gagnon B, Murphy PL, Clarke T, Greenberg DA, Pal DK. An autosomal dominant genetically heterogeneous variant of rolandic epilepsy and speech disorder. *Epilepsia*. 2008;49(6):1086-1090. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01517.x
16. Michelucci R, Scudellaro E, Testoni S, Passarelli D, Riguzzi P, Diani E, Vazza G, Vianello V, Scabar A, Mostacciuolo ML, Volpi L, Rubboli G, Pinardi F, Mancardi MM, Tassinari CA, Nobile C. Familial epilepsy and developmental dysphasia: description of an Italian pedigree with autosomal dominant inheritance and screening of candidate loci. *Epilepsy Res*. 2008; 80(1):9-17. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.03.014
17. Roll P, Rudolf G, Pereira S, Royer B, Scheffer IE, Massacrier A, Valenti MP, Roeckel-Trevisiol N, Jamali S, Beclin C, Seegmuller C, Metz-Lutz MN, Lemainque A, Delepine M, Caloustian C, de Saint Martin A, Bruneau N, Depétris D, Mattéi MG, Flori E, Robaglia-Schlupp A, Lévy N, Neubauer BA, Ravid R, Marescaux C, Berkovic SF, Hirsch E, Lathrop M, Cau P, Szepetowski P. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet*. 2006;15(7):1195-1207. https://doi.org/10.1093/hmg/ddl035
18. Jansen A, Andermann E. Genetics of the polymicrogyria syndromes. *J Med Genet*. 2005;42(5):369-378. https://doi.org/10.1136/jmg.2004.023952
19. Salmi M, Bruneau N, Cillario J, Lozovaya N, Massacrier A, Buhler E, Cloarec R, Tsintsadze T, Watrin F, Tsintsadze V, Zimmer C, Villard C, Lafitte D, Cardoso C, Bao L, Lesca G, Rudolf G, Muscatelli F, Pauly V, Khalilov I, Durbec P, Ben-Ari Y, Burnashev N, Represa A, Szepetowski P. Tubacin prevents neuronal migration defects and epileptic activity caused by rat SRPX2 silencing in utero. *Brain*. 2013;136(Pt 8):2457-2473. https://doi.org/10.1093/brain/awt161
20. Sia GM, Clem RL, Huganir RL. The human language-associated gene SRPX2 regulates synapse formation and vocalization in mice. *Science*. 2013; 342(6161):987-991. https://doi.org/10.1126/science.1245079
21. Roll P, Vernes SC, Bruneau N, Cillario J, Ponsole-Lenfant M, Massacrier A, Rudolf G, Khalife M, Hirsch E, Fisher SE, Szepetowski P. Molecular networks implicated in speech-related disorders: FOXP2 regulates the SRPX2/uPAR complex. *Hum Mol Genet*. 2010;19(24) 4848-4860. https://doi.org/10.1093/hmg/ddq415
22. Scerri TS, Brandler WM, Paracchini S, Morris AP, Ring SM, Richardson AJ, Talcott JB, Stein J, Monaco AP. PCSK6 is associated with handedness in individuals with dyslexia. *Hum Mol Genet*. 2011;20(3):608-614. https://doi.org/10.1093/hmg/ddq475
23. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W, Dorfman R, Bali B, Wirrell E, Kugler SL, Mandelbaum DE, Wolf SM, McGoldrick P, Hardison H, Novotny EJ, Ju J, Greenberg DA, Russo JJ, Pal DK. Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet*. 2009;17(9):1171-1181. https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.267
24. Pal DK, Li W, Clarke T, Lieberman P, Strug LJ. Pleiotropic effects of the 11p13 locus on developmental verbal dyspraxia and EEG centrotemporal sharp waves. *Genes, Brain and Behavior*. 2010;9:1004-1012. https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00648.x
25. Reinthaler EM, Lal D, Jurkowski W, Feucht M, Steinböck H, Gruber-Sedlmayr U, Ronen GM, Geldner J, Haberlandt E, Neophytou B, Hahn A, Altmüller J, Thiele H, Toliat MR; EuroEPINOMICS Consortium, Lerche H, Nürnberg P, Sander T, Neubauer BA, Zimprich F. Analysis of ELP4, SRPX2, and interacting genes in typical and atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(8):e89-e93. https://doi.org/10.1111/epi.12712
26. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, Salmi M, Tsintsadze T, Addis L, Motte J, Wright S, Tsintsadze V, Michel A, Doummar D, Lascelles K, Strug L, Waters P, de Bellescize J, Vrielynck P, de Saint Martin A, Ville D, Ryvlin P, Arzimanoglou A, Hirsch E, Vincent A, Pal D, Burnashev N, Sanlaville D, Szepetowski P. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet*. 2013; 45(9): 1061-1066. https://doi.org/10.1038/ng.2726
27. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, O'Roak BJ, Lozovaya N, Bruneau N, Burnashev N, Khan A, Cook J, Geraghty E, Sadleir LG, Turner SJ, Tsai MH, Webster R, Ouvrier R, Damiano JA, Berkovic SF, Shendure J, Hildebrand MS, Szepetowski P, Scheffer IE, Mefford HC. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet*. 2013;45:1073-1076. https://doi.org/10.1038/ng.2727
28. Reutlinger C, Helbig I, Gawelczyk B, Subero JI, Tonnies H, Muhle H, Finsterwalder K, Vermeer S, Pfundt R, Sperner J, Stefanova I, Gillessen-Kaesbach G, von Spiczak S, van Baalen A, Boor R, Siebert R, Stephani U, Caliebe A. Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. *Epilepsia*. 2010;51(9):1870-1873. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02555.x
29. Endele S, Rosenberger G, Geider K, Popp B, Tamer C, Stefanova I, Milh M, Kortum F, Fritsch A, Pientka FK, Hellenbroich Y, Kalscheuer VM, Kohlhase J, Moog U, Rappold G, Rauch A, Ropers HH, von Spiczak S, Tonnies H, Villeneuve N, Villard L, Zabel B, Zenker M, Laube B, Reis A, Wieczorek D, Van Maldergem L, Kutsche K. Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet*. 2010;42(11):1021-1026. https://doi.org/10.1038/ng.677
30. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, Geider K, Laube B, Schwake M, Finsterwalder K, Franke A, Schilhabel M, Jahn JA, Muhle H, Boor R, Van Paesschen W, Caraballo R, Fejerman N, Weckhuysen S, De Jonghe P, Larsen J, Moller RS, Hjalgrim H, Addis L, Tang S, Hughes E, Pal DK, Veri K, Vaher U, Talvik T, Dimova P, Guerrero Lopez R, Serratosa JM, Linnankivi T, Lehesjoki AE, Ruf S, Wolff M, Buerki S, Wohlrab G, Kroell J, Datta AN, Fiedler B, Kurlemann G, Kluger G, Hahn A, Haberlandt DE, Kutzer C, Sperner J, Becker F, Weber YG, Feucht M, Steinbock H, Neophythou B, Ronen GM, Gruber-Sedlmayr U, Geldner J, Harvey RJ, Hoffmann P, Herms S, Altmuller J, Toliat MR, Thiele H, Nurnberg P, Wilhelm C, Stephani U, Helbig I, Lerche H, Zimprich F, Neubauer BA, Biskup S, von Spiczak S. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet*. 2013;45(9): 1067-1072. https://doi.org/10.1038/ng.2728
31. Turner SJ, Mayes AK, Verhoeven A, Mandelstam SA, Morgan AT, Scheffer IE. GRIN2A: an aptly named gene for speech dysfunction. *Neurology*. 2015; 84(6):586-593. https://doi.org/ 10.1212/WNL.0000000000001228
32. Lal D, Steinbrücker S, Schubert J, Sander T, Becker F, Weber Y, Lerche H, Thiele H, Krause R, Lehesjoki AE, Nürnberg P, Palotie A, Neubauer BA, Muhle H, Stephani U, Helbig I, Becker AJ, Schoch S, Hansen J, Dorn T, Hohl C, Lüscher N; Epicure consortium; EuroEPINOMICS-CoGIE consortium, von Spiczak S, Lemke JR. Investigation of GRIN2A in common epilepsy phenotypes. *Epilepsy Research*. 2015;115:95-99. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.05.010
33. Lesca G, Rudolf G, Labalme A, Hirsch E, Arzimanoglou A, Genton P, Motte J, de Saint Martin A, Valenti MP, Boulay C, De Bellescize J, Kéo-Kosal P, Boutry-Kryza N, Edery P, Sanlaville D, Szepetowski P. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: Genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia*. 2012;53(9):1526-1538. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03559.x
34. Caplan R, Levitt J, Siddarth P, Wu KN, Gurbani S, Shields WD, Sankar R. Language and brain volumes in children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010; 17(3):402-407. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.009
35. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, Fuentes-Fajardo K, Adams DR, Markello T, Golas G, Simeonov DR, Holloman C, Tankovic A, Karamchandani MM, Schreiber JM, Mullikin JC, Tifft CJ, Toro C, Boerkoel CF, Traynelis SF, Gahl WA. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalop-

athy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(3):190-198. https://doi.org/10.1002/acn3.39

36. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, Accorsi P, Angriman M, Baier H, Benkel-Herrenbrueck I, Benoit V, Budetta M, Caliebe A, Cantalupo G, Capovilla G, Casara G, Courage C, Deprez M, Destrée A, Dilena R, Erasmus CE, Fannemel M, Fjær R, Giordano L, Helbig KL, Heyne HO, Klepper J, Kluger GJ, Lederer D, Lodi M, Maier O, Merkenschlager A, Michelberger N, Minetti C, Muhle H, Phalin J, Ramsey K, Romeo A, Schallner J, Schanze I, Shinawi M, Sleegers K, Sterbova K, Syrbe S, Traverso M, Tzschach A, Uldall P, Van Coster R, Verhelst H, Viri M, Winter S, Wolff M, Zenker M, Zoccante L, De Jonghe P, Helbig I, Striano P, Lemke JR, Møller RS, Weckhuysen S. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. *Neurology*. 2016;86(10):954-962. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002457

37. Dilena R, Striano P, Traverso M, Viri M, Cristofori G, Tadini L, Barbieri S, Romeo A, Zara F. Dramatic effect of levetiracetam in early-onset epileptic encephalopathy due to STXBP1 mutation. *Brain Dev*. 2016;38(1):128-131. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.07.002

38. Liu S, Wang L, Cai XT, Zhou H, Yu D, Wang Z. Therapeutic benefits of ACTH and levetiracetam in STXBP1 encephalopathy with a de novo mutation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(18): e0663. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010663

39. Kovacevic J, Maroteaux G, Schut D, Loos M, Dubey M, Pitsch J, Remmelink E, Koopmans B, Crowley J, Cornelisse LN, Sullivan PF, Schoch S5, Toonen RF, Stiedl O, Verhage M. Protein instability, haploinsufficiency, and cortical hyper-excitability underlie STXBP1 encephalopathy. *Brain*. 2018; 141(5):1350-1374. https://doi.org/10.1093/brain/awy046

40. 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*. 2016;116(9:2): 67-73. [Sharkov AA, Sharkova IV, Belousova ED, Dadali EL. Genetics and treatment of early infantile epileptic encephalopathies. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2016;116(9:2):67-73. https://doi.org/10.17116/jnevro20161169267-73

41. Троицкая Л.А. *Коррекция нарушений устной и письменной речи у детей с эпилепсией*. СПб.: ООО «Книжный Дом», 2007;112. [Troitskaya LA. *The correction of spoken and written speech and language disorders in children with epilepsy*. St Petersburg: OOO Knizhniy Dom; 2007:112. (In Russ.)].

42. Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure*. 2005;14:66-71. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2004.10.004

43. 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 (ESES). *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9 (2):21-28. [Kholin AA, Zavadenko NN, Fedonyuk ID, Il'ina ES. Efficacy and safety of levetiracetam in children with electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES). Epilepsy and paroxysmal conditions. 2017;9(2):21-28. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.2.021-028

44. Кожевникова В.Ю., Калачева И.О., Шпрехер Б.Л. Опыт применения кортексина в комплексном лечении больных эпилепсией, резистентных к базовой терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010; 89(3):106-110. [Kozhevnikova VYu, Kalacheva IO, Shprekher BL. Cortexin use in complex therapy of patients with drug-resistant epilepsy. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2010;89(3):106-110. (In Russ.)].

45. Аниол В.А., Новицкая Ю.А., Бородина Т.Н., Букреева Т.В., Лазарева Н.А., Моисеева Ю.В., Онуфриев М.В., Степаничев М.Ю., Яковлев А.А., Гехт А.Б., Гранстрем О.К., Гуляева Н.В. Оценка противоэпилептических эффектов кортексина на модели судорожной активности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(12): 68-73. [Aniol VA, Novitskaya YuA, Borodina TN, Bukreeva TV, Lazareva NA, Moiseeva YuV, Onufriev MV, Stepanichev MYu, Yakovlev AA, Gekht AB, Granstrem OK, Gulyaeva NV. Evaluation of antiepileptic effects of cortexin in a model of convulsions. *Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(12):68-73. (In Russ.)].

46. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Ильина Е.С., Колпакчи Л.М., Федонюк И.Д., Бембеева Р.Ц., Есипова Е.С. Пептидергическая ноотропная терапия при детском церебральном параличе в сочетании с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(9):37-42. [Kholin AA, Zavadenko NN, Il'ina ES, Kolpakchi LM, Fedonyuk ID, Bembeeva RC, Esipova ES. Peptidergic nootropic therapy in cerebral palsy associated with epilepsy. *Zhurn nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(9):37-42. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/jnevro20171179137-42