

Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия) с фокусом на электроэнцефалографические критерии

К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Синдром Ландау–Клеффнера (СЛК) – заболевание из группы возрастзависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, проявляющееся приобретенной сенсомоторной афазией, нарушением высших психических функций в сочетании с различными эпилептическими приступами и диффузными эпилептиформными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при отсутствии структурных изменений в мозге. Впервые клиническую картину заболевания описали детский невролог W.M. Landau и логопед F.R. Kleffner в 1957 г. у 6 больных. Авторы связали возникновение афазии не с эпилептическими приступами, а с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, т. е., по сути, сформулировали современную концепцию эпилептических энцефалопатий. В настоящее время доказано повреждающее воздействие продолженной диффузной эпилептиформной активности на развивающийся мозг ребенка, реализующееся в нарушении речи и других высших психических функций. Возраст больных при манифестации СЛК (3–5 лет) является критическим периодом в становлении речевой функции. Согласно концепции Н.Р. Doose (2003) в основе развития СЛК лежит «врожденное нарушение процессов созревания мозга».

Автор рассматривает представления о происхождении СЛК, включая возможные генетические основы заболевания, эпидемиологические аспекты, клинико-ЭЭГ-проявления с подробным описанием иктальных и интериктальных изменений на ЭЭГ, подходы к лечению, включая собственные данные. Для заболевания характерна электро-клиническая триада: эпилептические приступы (могут отсутствовать или быть единичными в анамнезе), нарушение высших психических функций (с преобладанием афатических расстройств), эпилептиформная активность на ЭЭГ (сочетание региональных и диффузных паттернов с нарастанием во сне).

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, феномен продолженной пик-волновой активности на электроэнцефалограмме в фазу медленного сна, синдром Ландау–Клеффнера, этиология, клиника, диагностика, лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-8-21

LANDAU–KLEFFNER SYNDROME (ACQUIRED EPILEPTIC APHASIA) WITH A FOCUS ON ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CRITERIA

K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 6 Svetlaya St., Puchkovo Village,
Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia

Landau–Kleffner syndrome (LKS) is a disease from the group of age-dependent epileptic encephalopathies with the phenomenon of prolonged spike–wave activity in slow-wave sleep, which is manifested by acquired sensorimotor aphasia, impaired higher mental functions concurrent with various epileptic seizures and diffuse electroencephalographic (EEG) epileptiform changes in the absence of cerebral structural changes. In 1957, W.M. Landau, a pediatric neurologist, and F.R. Kleffner, a logopedist, first described the clinical presentation of the disease in 6 patients. The author associated the occurrence of aphasia with epileptiform EEG activity rather than with epileptic seizures, i. e. they per se formulated the modern concept of epileptic encephalopathy. There has been currently evidence that prolonged diffuse epileptiform activity has a damaging effect on a child's developing brain, which is seen in impairments of speech and other higher mental functions. The age of patients with manifestations of LKS (3–5 years) is a critical period for the development of speech function. According to the concept of H. Doose (2003), congenital brain maturation disorder underlies LKS.

The paper considers ideas on the origin of the LKS, including the possible genetic bases of diseases, epidemiological aspects, clinical and EEG manifestations with a detailed description ictal and interictal EEG changes, and treatment approaches, including the author's data. The disease is characterized by an electroclinical triad: seizures (may be absent or may be single in a history), impaired higher mental functions (with a predominance of aphasic disorders), epileptiform EEG activity (a combination of regional and diffuse patterns with an increase during sleep).

Key words: epilepsy, epileptic encephalopathy, phenomenon of prolonged spike–wave electroencephalographic activity in slow-wave sleep syndrome, Landau–Kleffner syndrome, etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment

Введение

Синдром Ландау–Клеффнера (СЛК) – заболевание из группы возрастзависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной эпилептиформной пик-волновой активности в фазу медленного сна (ПЭМС), проявляющееся приобретенной сенсомоторной афазией, нарушением высших психических функций в сочетании с различными эпилептическими приступами и диффузными эпилептиформными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при отсутствии структурных изменений в мозге. Синоним: синдром приобретенной эпилептической афазии. СЛК включен в Международную классификацию эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989) в раздел 3: «Формы эпилепсии, не имеющие четкой классификации как парциальные или генерализованные». В проекте новой классификации эпилептических синдромов СЛК расположен в группе эпилептических энцефалопатий [17].

Впервые клиническая картина заболевания была описана американцами W.M. Landau (детский невролог) и F.R. Kleffner (логопед) в 1957 г. у 6 больных под названием «синдром приобретенной афазии и судорог» [26]. Обсуждая причину развития афазии, W.M. Landau и F.R. Kleffner писали: «Продолженные судорожные разряды в мозговой ткани приводят к функциональному блокированию корковых центров речи». Таким образом, уже в 1957 г. они связали возникновение афазии не с эпилептическими приступами, а с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, т.е., по сути, сформулировали современную концепцию эпилептических энцефалопатий. В настоящее время доказано повреждающее воздействие продолженной диффузной эпилептиформной активности на развивающийся мозг ребенка, реализующееся в нарушении речи и других высших психических функций [4, 10, 24, 45]. Возраст больных при манифестации СЛК (3–5 лет) является критическим периодом в становлении речевой функции [1, 11, 32]. Согласно концепции Н.Р. Dooze (2003) в основе развития СЛК лежит «врожденное нарушение процессов созревания мозга» [16].

В последние годы убедительно продемонстрирована роль мутации гена *GRIN2A* (локус 16p13), затрагивающей глутаматные рецепторы, в возникновении эпилепсии, речевых и когнитивных нарушений, а также феномена постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ в фазу медленного сна [18, 27]. Показано генетическое родство роландической эпилепсии с атипичным течением и эпилептических энцефалопатий с паттерном ПЭМС, включая СЛК [35]. В отдельных публикациях обсуждается роль мутации гена *SRPX2* в возникновении тяжелых речевых и когнитивных нарушений у больных эпилепсией [38].

В редких случаях возможно появление «симптоматического» варианта СЛК у больных с развитием

эпилепсии на фоне структурного поражения головного мозга. Такие случаи описаны при олигодендроглиоме и других опухолях, а также кистах, цистицеркозе, затрагивающих доминантную по речи височную долю, билатеральной полимикрогирии [13, 19, 31, 37]. Однако отнесение данных случаев к «истинному» «идиопатическому» варианту СЛК весьма дискуссионно.

Симптоматика

Частота СЛК в популяции больных эпилепсией не уточнена; чаще страдают мальчики. Согласно нашим данным, частота СЛК составляет 1,46 % среди всех форм эпилепсии у детей до 14 лет [4].

СЛК манифестирует в возрасте от 2 до 8 лет, причем максимум случаев дебюта происходит в интервале 5–7 лет [45]. В классическом варианте СЛК до момента дебюта заболевания моторное, психическое и речевое развитие пациентов соответствует возрасту. Принципиально важно, что даже при раннем дебюте СЛК (например, в возрасте 2–3 лет) речевая функция изначально соответствует возрастным навыкам. Для заболевания характерна электро-клиническая триада: эпилептические приступы (могут отсутствовать или быть единичными в анамнезе), нарушение высших психических функций (с преобладанием афатических расстройств), эпилептиформная активность на ЭЭГ (сочетание региональных и диффузных паттернов с нарастанием во сне) [24, 26, 32, 46]. В половине всех случаев СЛК дебютирует с эпилептических приступов, у остальных пациентов – с когнитивных и речевых нарушений [45]. Однако в нашем исследовании у тех больных, у которых приобретенная афазия сочеталась с эпилептическими пароксизмами, приступы всегда предшествовали развитию афазии [4].

Эпилептические приступы – важный, но не облигатный симптомокомплекс при СЛК. У 25 % пациентов, по данным R. Guerrini и С. Marini (2013), приступы отсутствуют либо родители их не замечают [21]. Эпилептические приступы дебютируют в возрасте от 2,5 до 6 лет (в среднем в 4 года) [6]. Семиология приступов при СЛК довольно разнообразна, включая фокальные и псевдогенерализованные пароксизмы [32]. Для больных СЛК характерны следующие типы приступов:

- атипичные абсансы;
- эпилептический миоклонус век;
- фокальные моторные, включая фарингооральные, гемифациальные и гемиконвульсивные;
- вторично-генерализованные судорожные;
- атонические и атонически-астатические.

Атипичные абсансы – как правило, доминирующий тип приступов (нередко в сочетании с миоклонусом век). Для СЛК характерно появление атипичных абсансов с циклолептическим течением: серийные

приступы в течение нескольких недель или месяцев, затем их исчезновение на несколько недель. Фокальные моторные приступы, возникающие при засыпании или при пробуждении (чаще), идентичны таковым при роландической эпилепсии и синдроме псевдо-Леннокса. Проявляются фарингооральными, гемифациальными, фациобрехиальными пароксизмами, а также гемиконвульсивными приступами. В момент приступа характерно возникновение «цокающих» или «булькающих» звуков, появление гиперсаливации и анартрии при сохранном сознании. Возможно присоединение редких вторично-генерализованных приступов, также в период пробуждения. В основе возникновения атонических и атонически-астатических приступов лежит феномен негативного миоклонуса. Они проявляются внезапной короткой потерей мышечного тонуса, что иногда сопровождается мгновенным падением. Приступы возникают обычно серийно, учащаясь в утреннее время.

При СЛК эпилептические приступы никогда не стоят на 1-м месте по тяжести клинических симптомов заболевания [47]. Приступы, как правило, редкие, единичные (за исключением абсансов), и их активный период не превышает нескольких месяцев, реже 1–2 лет. Более того, у всех пациентов приступы купируются самостоятельно или при терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП), что обычно происходит уже в препубертатном периоде. Определяющим критерием тяжести заболевания и степени инвалидизации является выраженность афазии, когнитивных расстройств и нарушений поведения.

Ключевой симптомокомплекс СЛК – вербальная слуховая агнозия с последующим глубоким регрессом речевой функции. Афазия – первый симптом заболевания у 50 % больных [45]. Дебют афазии в группе обследованных нами пациентов констатировался в возрастном интервале от 4 до 7 лет (в среднем 5,4 года) [4]. В основе синдрома приобретенной эпилептической афазии лежит нарушение слухоречевого восприятия, т. е. возникновение акустико-вербальной агнозии, при которой блокируется любая лингвистическая информация, поступающая с периферии, со стороны органа слуха [8]. Первично всегда страдает понимание речи, а затем сама речь. В тяжелых случаях дети создают впечатление полностью глухих (перестают даже реагировать на резкий интенсивный звук у них за спиной), а при развитии заболевания – и немых [30]. Речевые нарушения чаще развиваются постепенно, в течение нескольких недель или месяцев, реже – катастрофически быстро, за несколько дней. Навыки чтения и письма обычно также страдают [7]. Речевые нарушения при СЛК имеют нередко флюктуирующее течение; при этом периоды кратковременного улучшения и даже восстановления чередуются с нарастанием афатических проявлений [15].

Когнитивные и поведенческие расстройства наблюдаются у всех больных СЛК, но степень их выраженности может быть различной: от минимальных нарушений до развития психотических расстройств и «глобального регресса» когнитивных функций с невозможностью обучения. Отмечается нарастание возбудимости, гиперактивности, нередко с агрессивным поведением, реакциями протеста и негативизма; возможно появление жестовых стереотипий. Предполагается, что данные нарушения являются реакцией на расстройство общения [45]. Среди больных СЛК описано развитие психопато-, шизофрено- и аутистического поведения, возникновение приступов немотивированной агрессии, тревоги и страхов [37]. Во время активного периода заболевания у всех пациентов наблюдаются различной степени выраженности когнитивные нарушения: ухудшение памяти (особенно запоминания нового), внимания, скорости реакции; расстройство чтения, письма, пространственной ориентации, проявления диспраксии; тяжелые нарушения коммуникации [36, 48]. Таким образом, именно речевые, поведенческие и когнитивные нарушения, а не эпилептические приступы определяют тяжесть заболевания и степень социальной дезадаптации пациентов.

Рутинное неврологическое исследование пациентов, как правило, не обнаруживает каких-либо очаговых симптомов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) при СЛК, как правило, не выявляет какой-либо патологии, однако позволяет исключить симптоматический характер заболевания. Интересно исследование М. Takeока и соавт. (2005), которые сообщили о редукции объема верхних височных извилин с обеих сторон у 4 больных типичным СЛК при волуметрическом анализе МРТ-изображений [44]. Редукция объема в области слуховой коры составляла 25–57 % от нормативных показателей. Обсуждается гипотеза о том, что постоянная продолженная эпилептиформная активность может вызывать развитие кортикальной атрофии. N. Fejerman и соавт. (2007) не исключают, что именно локальная кортикальная атрофия (уменьшение объема височных долей) приводит к тому, что речевая функция при СЛК восстанавливается не полностью даже после исчезновения эпилептиформной активности на ЭЭГ [19].

Диагноз СЛК может представлять значительные трудности, особенно в отсутствие эпилептических приступов (табл. 1). На первых этапах диагностики необходимо тщательное исследование слуха у всех пациентов для исключения нейросенсорной тугоухости. Следует иметь в виду, что острое развитие афазии у детей 2–8 лет без клинических признаков инсульта или энцефалита имеет наиболее вероятную причину – СЛК [19].

Таблица 1. Дифференциальный диагноз синдрома Ландау–Клеффнера со схожими эпилептическими синдромами [6]

Table 1. Differential diagnosis of Landau–Kleffner syndrome with similar epileptic syndromes [6]

Признак Sign	Синдром Ландау–Клеффнера Landau–Kleffner syndrome	Синдром электрического статуса медленного сна Electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome	Синдром псевдо-Леннокса Pseudo-Lennox syndrome
Частота Incidence rate	Не изучена Not investigated	Не изучена Not investigated	5 % среди всех больных роландической эпилепсией 5 % of all patients with rolandic epilepsy
Возраст дебюта Onset age	3–7 лет 3–7 y. o.	От 8 мес до 15 лет, в среднем 4–6 лет From 8 months to 15 y. o., in average 4–6 y. o.	1,5–7 лет 1,5–7 y. o.
Частота встречаемости эпилептических приступов Degree of epileptic seizures incidence	В среднем у 70 % больных In average in 70 % of patients	В среднем у 60 % больных In average in 60 % of patients	В 100 % случаев In 100 % of cases
Характер эпилептических приступов Nature of epileptic seizures	Фокальные моторные при пробуждении; атипичные абсансы; редко – вторично-генерализованные Focal motor seizures on awakening; atypical absences; rare – secondary generalized seizures	Фокальные моторные и редкие вторично-генерализованные при пробуждении; атипичные абсансы; возможны атонические Focal motor seizures and rare secondary generalized seizures on awakening; atypical absences; atonic absences are possible	Фокальные моторные, реже – вторично-генерализованные; атипичные абсансы; атонические и атонически-астатические; реже – миоклонические Focal motor seizures, more rarely – secondary generalized seizures; atypical absences; atonic and atonic-astatic; more rarely – myoclonic seizures
Частота приступов Frequency of seizures	Обычно невысокая, исключая атипичные абсансы Generally low, excluding the atypical absences	Обычно невысокая, исключая атипичные абсансы; в 30 % случаев приступы единичные Generally low, excluding the atypical absences; single seizures in 30 % of cases	Высокая; нередко ежедневные серийные приступы со склонностью к статусному течению High; often daily seizure clusters with a tendency to status course
Зависимость приступов от ритма сон–бодрствование Dependence of seizures on sleep–wake rhythm	Засыпание и пробуждение: фокальные моторные (чаще гемифациальные); в бодрствовании – преимущественно атипичные абсансы Sleep onset and awakening: focal motor (more often hemifacial) seizures; during the wakefulness – mostly atypical absences	Засыпание и пробуждение: фокальные моторные и вторично-генерализованные Sleep onset and awakening: focal motor and secondary generalized seizures	Засыпание и пробуждение: фокальные моторные; в бодрствовании – атипичные абсансы, атонические и атонически-астатические, миоклонические Sleep onset and awakening: focal motor; during wakefulness – atypical absences, atonic and atonic-astatic, myoclonic seizures
Эпилептический статус приступов Epileptic status of seizures	Не характерен Not characteristic	Не характерен Not characteristic	Характерно развитие эпилептического статуса атипичных абсансов и фокальных моторных приступов (оперкулярный статус) Characteristic development of epileptic status of atypical absences and focal motor seizures (opercular status)
Изменения в неврологическом статусе Changes in neurological status	Не характерны Not characteristic	Гемипарез примерно у 1/3 больных («симптоматический» вариант) Hemiparesis approximately in 1/3 of patients (“symptomatic” variant)	Нередко отмечаются атаксия, гипотония, проявления оро-лингво-букко-моторной диспраксии Often ataxia, hypotonia, signs of oro-linguo-bucco-motor dyspraxia

Продолжение таблицы 1
Continued of table 1

Признак Sign	Синдром Ландау–Клеффнера Landau–Kleffner syndrome	Синдром электрического эпилептического статуса медленного сна Electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome	Синдром псевдо-Леннокса Pseudo-Lennox syndrome
Высшие корковые функции Higher cortical functions	Сенсомоторная афазия в 100 % случаев; возможны нарушения поведения и когнитивные расстройства Sensorimotor aphasia in 100 % of cases; possible behaviour disorders and cognitive disorders	Выраженные когнитивные нарушения в 100 % случаев. Возможно развитие аутистического-, психопато- и шизофреноподобных нарушений поведения. Снижение IQ до 78–45. Ухудшение речевой функции Expressed cognitive disorders in 100 % cases. Possible development of autistic-, psychopathic- and schizophrenia-like behaviour disorders. Lowering of IQ to 78–45. Deterioration of verbal function	Интеллектуально-мнестические расстройства различной степени выраженности. Речевые нарушения (вплоть до анартии) за счет оро-лингво-букко-моторной диспраксии Cognitive and mnestic disorders of various degree of expression. Verbal disorders (up to anarthry) due to oro-linguo-bucco-motor dyspraxia
Электроэнцефалограмма бодрствования Electroencephalogram in wakefulness	Региональные комплексы типа ДЭПД в височных и теменно-височных отведениях. Преобладание региональных паттернов от доминантной по речи гемисферы Regional complexes of BEDC type in temporal and parietal leads. Prevailing regional patterns from hemisphere, which is dominant by speech	Региональные комплексы типа ДЭПД с преобладанием в лобных отделах и диффузная активность острая–медленная волна в виде коротких разрядов Regional complexes of BEDC type, prevailing in frontal areas and diffuse action is acute–slow wave in the form of short discharges	Типичные комплексы ДЭПД в виде единичных и сгруппированных паттернов с лобно-центральной преобладанием. Диффузная активность острая–медленная волна в виде коротких разрядов Typical BEDC complexes in the form of single and grouped patterns with frontal central predominance. Diffuse action is acute–slow wave in the form of short discharges

Т. Деонна и соавт. (2009) выделяют следующие диагностические критерии СЛК [15]:

- 1) приобретенная афазия, возникшая в детском возрасте;
- 2) пароксизмальные нарушения на ЭЭГ: фокальные, мультифокальные острые волны со значительным нарастанием в фазу медленного сна;
- 3) эпилептические приступы, обычно «доброкачественные» — редкие и нетяжелые, с самокупированием в исходе заболевания;
- 4) отсутствие локального структурного поражения головного мозга;
- 5) стабилизация заболевания с течением времени с последующим улучшением речевой функции.

Лечение и прогноз

Терапия СЛК включает применение АЭП, кортикостероидов и проведение логопедических занятий. Наиболее эффективными АЭП при лечении больных СЛК являются вальпроаты, этосуксимид*, сульгиам*, бензодиазепины (клобазам*) и кортикостероиды [6, 21, 45].

Стартовая терапия при наличии эпилептических приступов осуществляется с применением препаратов вальпроевой кислоты (Депакин хроносфера, Депакин хроно) в средней дозе 20–40 мг/кг/сут. При недостаточной эффективности рекомендуется комбинация вальпроата (Депакин) с этосуксимидом, сульгиамом или клобазамом. В отдельных случаях продемонстрирована эффективность других АЭП, в частности леветирацетама [9]. У 80 % больных достаточно быстро удается добиться полного купирования приступов на фоне антиэпилептической терапии. В остальных случаях наблюдается значительное урежение приступов с постепенным достижением ремиссии во всех случаях к началу пубертатного периода независимо от проводимой терапии (как и при роландической эпилепсии) [32].

По-другому обстоит дело с блокированием диффузных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ и коррекцией речевых нарушений. Эпилептиформная активность при СЛК резистентна к проводимой терапии, а восстановление речевой функции без существенного уменьшения ЭЭГ-аномалий (особенно

*Препараты, не зарегистрированные в РФ.

Окончание таблицы 1

End of table 1

Признак Sign	Синдром Ландау–Клеффнера Landau–Kleffner syndrome	Синдром электрического эпилептического статуса медленного сна Electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome	Синдром псевдо-Леннокса Pseudo-Lennox syndrome
Электроэнцефалограмма сна Sleep electroencephalogram	Нарастание диффузных разрядов во время фазы медленного сна, эпизодически до уровня «электрического статуса». Персистирование диффузной эпилептиформной активности в фазу REM-сна Intensification of diffuse discharges during the slow sleep phase, occasionally to “electrical status”. Persistence of diffuse epileptiform activity during REM-sleep phase	Постоянно, многие месяцы и годы во время фазы медленного сна отмечаются продолженные (более 85 % записи) диффузные комплексы острая–медленная волна с акцентом в лобных отведениях. Физиологические паттерны сна отсутствуют. Блокирование ПЭМС в фазу REM-сна Continued (more than 85 % of record) diffuse complexes sharp–slow wave with the accent in frontal leads during the slow sleep phase are observed permanently, during months and years. Physiological sleep patterns are absent. CSWS blocking during REM-sleep phase	Отмечается нарастание диффузной эпилептиформной активности в фазу медленного сна, эпизодически до уровня «электрического статуса». Блокирование ПЭМС в фазу REM-сна Intensification of diffuse epileptiform activity during the slow sleep phase, occasionally to “electrical status” level. CSWS blocking during REM-sleep phase
Прогноз Prognosis	Относительно приступов – благоприятный в 100 % случаев. В отношении речевых расстройств – серьезный: регресс афазии во всех случаях, но полное восстановление речи – только у 1/3 больных With respect to seizures – favourable prognosis in 100 % of cases. With respect to verbal disorders – serious: regress of aphasia in all cases, but full speech restoration in 1/3 of patients only	Относительно приступов – благоприятный в 100 % случаев. В отношении когнитивных функций – сохранение в большинстве случаев интеллектуально-мнестических нарушений различной степени With respect to seizures – favourable prognosis in 100 % of cases. With respect to cognitive functions – remaining cognitive and mnestic disorders of various degrees in the most of cases	Несмотря на резистентность приступов к антиэпилептическим препаратам, в конечном итоге достигается полная ремиссия в пубертате. Сохранение умеренных когнитивных нарушений примерно у 50 % больных Despite the resistance of seizures to antiepileptic drugs, the complete remission is achieved in puberty. Moderate cognitive disorders remain in approximately 50 % of patients

Примечание. ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства; ПЭМС – продолженная эпилептиформная пик-волновая активность в фазу медленного сна.

Note. BEDC – benign epileptiform discharges of childhood; CSWS – continuous spike wave during slow sleep.

ПЭМС) невозможно [19]. В случае изолированной афазии (при отсутствии эпилептических приступов) лечение начинается с монотерапии одним из 4 АЭП: вальпроат (Депакин хроносфера), этосуксимид (20–35 мг/кг/сут), сультиам (10–15 мг/кг/сут), клобазам (около 1 мг/кг/сут) [32, 37]. В целом АЭП значительно более эффективны в отношении купирования эпилептических приступов, чем речевых расстройств. При недостаточной эффективности АЭП рекомендуется применение кортикостероидных гормонов: адренокортикотропный гормон, синактен депо, преднизолон, метипред (пульс-терапия), гидрокортизон, дексаметазон. Кортикостероиды высокоэффективны в блокировании эпилептиформной активности и улучшении речевых функций [3, 6, 43, 45]. В лечении СЛК оптимально пероральное применение гидрокортизона

[12]. Рекомендуемая дозировка гидрокортизона – 8–10 мг/кг/сут в течение 2 нед, затем снижение примерно на 2 мг/кг/сут каждые 2 нед под контролем видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна; при получении положительного клинического и ЭЭГ-результата – поддерживающая доза 2 мг/кг/сут в течение еще 3–6 мес. Отмечена высокая эффективность подобной схемы применения гидрокортизона в блокировании эпилептиформной активности и восстановлении речевой функции. J.J. Riviello и S. Hadjiloizou (2008) рекомендуют пероральное применение преднизолона при СЛК (табл. 2) [37]. В случае нарастания речевых расстройств после отмены кортикостероидов повторный курс возможен через 6 мес.

В отдельных публикациях обсуждается эффективность иммуноглобулинов, кетогенной диеты

Таблица 2. Шестимесячный курс перорального приема преднизолона в лечении больных с синдромом Ландау–Клеффнера [37]

Table 2. Six months course of oral administration of prednisolone in treatment of patients with Landau–Kleffner syndrome [37]

Доза преднизолона Dose of prednisolone	Продолжительность терапии в данной дозе Duration of administration with this dose
2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) 2 mg/kg/day (maximum 60 mg/day)	1 мес 1 month
1,5 мг/кг/сут 1,5 mg/kg/day	1 мес 1 month
1 мг/кг/сут 1 mg/kg/day	1 мес 1 month
1 мг/кг/сут через день 1 mg/kg/day alternate days	1 мес 1 month
0,75 мг/кг/сут через день 0,75 mg/kg/day alternate days	1 мес 1 month
0,5 мг/кг/сут через день 0,5 mg/kg/day alternate days	1 мес 1 month

Примечание. Вакцинация должна быть проведена и закончена перед началом курса кортикостероидов.
Note. Vaccination shall be done and ended before the beginning of corticosteroids administration course.

и хирургических методов (стимуляция блуждающего нерва и множественные субпиальные транскортикальные трансекции) в лечении СЛК [7, 14, 25, 37]. Существенное внимание в комплексной терапии СЛК должно быть уделено логопедическим занятиям и работе с психологом в целях коррекции речевых, когнитивных и поведенческих нарушений [1, 15].

При СЛК прогноз следует проводить отдельно для эпилептических приступов, с одной стороны, и речевых и когнитивных нарушений — с другой. Прогноз относительно приступов всегда благоприятный: эпилептические приступы купируются, а эпилептиформная активность блокируется при наступлении пубертатного периода. Однако большинство авторов при наблюдении больных с СЛК в катамнезе подчеркивают стойкость речевых и когнитивных нарушений [13, 15]. Согласно обобщенным данным F.R. Kleffner и W.M. Landau (2009), а также P. Van Bogaert и P.F. Raquier (2009) относительно полное восстановление речевых функций возможно в 2/3 случаев СЛК [24, 46]. Неблагоприятное прогностическое значение для восстановления речевой функции имеет длительное персистирование эпилептиформных изменений на ЭЭГ, особенно диффузных. В исследовании A.M. Sorzano и соавт. (1994) ни у одного из пациентов

не было достигнуто существенного улучшения речи без нормализации ЭЭГ; с другой стороны, только примерно 30 % больных СЛК с нормализацией ЭЭГ полностью восстановили речевую функцию [42]. К неблагоприятным прогностическим факторам в отношении речевых и когнитивных нарушений относятся: симптоматическая этиология СЛК; ранний дебют эпилепсии (приступов и афазии); высокая продолжительность (более 18 мес) регистрации диффузных эпилептиформных аномалий на ЭЭГ (особенно ПЭМС); выраженные речевые и когнитивные нарушения в дебюте заболевания; применение АЭП, негативно влияющих на когнитивные функции [47].

Электроэнцефалографические изменения при синдроме Ландау–Клеффнера

Наличие ЭЭГ-нарушений является обязательным признаком при СЛК и наблюдается, по определению, в 100 % случаев. Именно продолженная эпилептиформная активность приводит к развитию кардинального симптомокомплекса при СЛК — эпилептической афазии, что было впервые отмечено первооткрывателями синдрома. В 1957 г. W.M. Landau и F.R. Kleffner писали: «Продолженные судорожные разряды в мозговой ткани приводят к функциональному блокированию корковых центров речи» [26]. Ввиду возможности отсутствия эпилептических приступов при данном заболевании анализ ЭЭГ-изменений имеет важнейшее значение для установления точного диагноза. Изменения на ЭЭГ многообразны, вариабельны и вместе с тем достаточно специфичны.

Основная активность. Основная активность фоновой записи, как правило, соответствует нормативным возрастным характеристикам. В единичных случаях может наблюдаться легкое замедление фоновой записи [45].

Эпилептиформная активность. Типичными эпилептиформными ЭЭГ-паттернами при СЛК являются высокоамплитудные (200–400 мкВ) региональные спайки, острые волны или, чаще всего, комплексы острая–медленная волна. Данные комплексы локализируются преимущественно в височных (задневисочных) или теменно-височных областях [10, 20]. По морфологии они идентичны доброкачественным эпилептиформным паттернам детства и представляют сложный диполь с максимумом поверхностно-негативного отклонения в височных отведениях [28]. Эти комплексы состоят из «пятиточечных» острых волн с максимальным проявлением в задневисочных отведениях, чаще слева (доминантная по речи гемисфера) (рис. 1). По мнению A. Arzimanoglou и соавт. (2004), фокус патологической активности при СЛК локализуется в области верхней височной извилины, а точнее — извилины Гешля [8]. Пик-волновые комплексы нередко группируются в течение записи, возникая

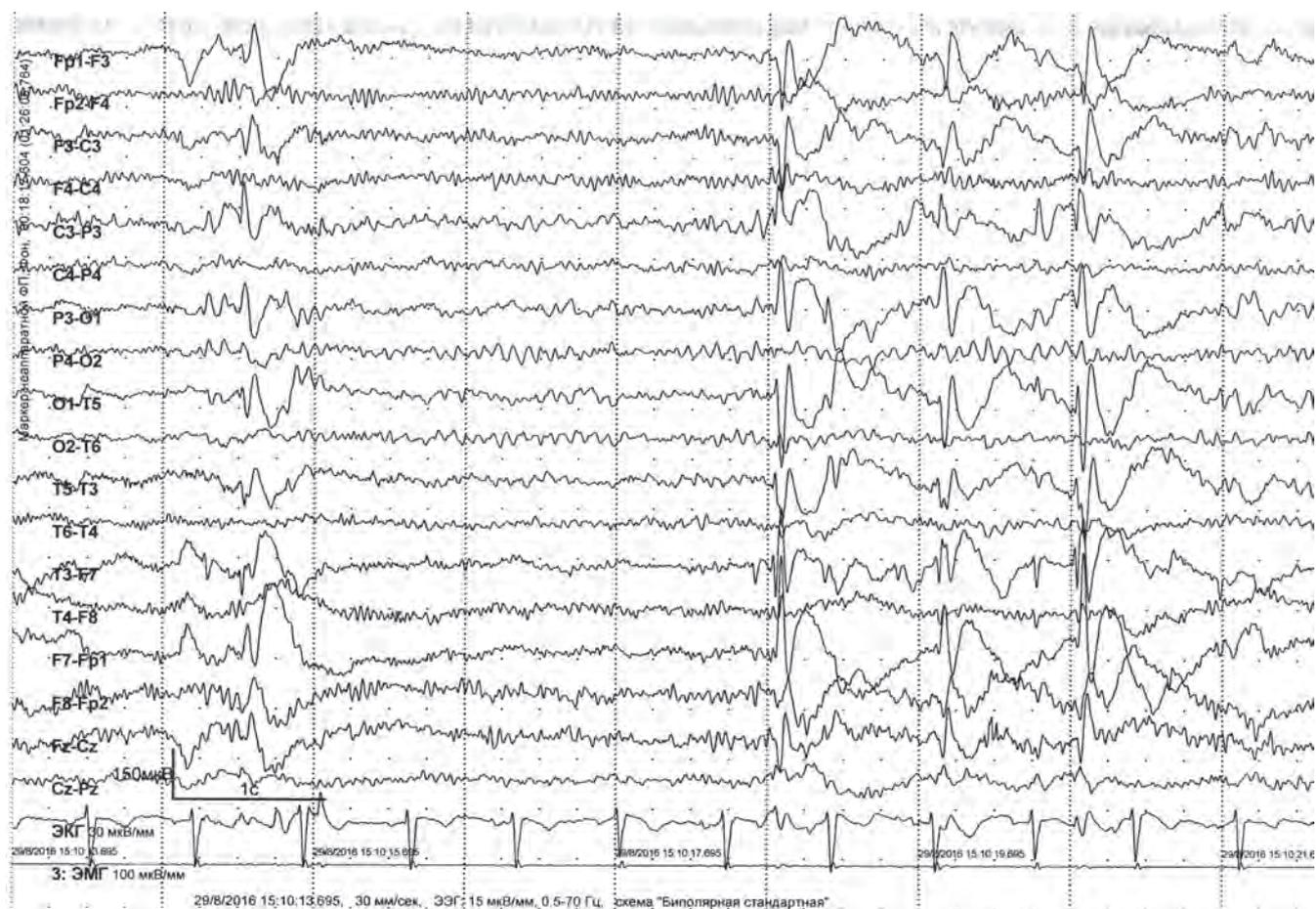


Рис. 1. Пациентка П.Я., 10 лет. Диагноз: синдром Ландау–Клеффнера. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Регистрируются высокоамплитудные комплексы острая–медленная волна (5-точечный диполь, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД)), латерализованные по левой гемисфере. В отведениях ТЗ–F7 определяются сгруппированные ДЭПД
 Fig. 1. Female patient P.Y., 10 y. o. Diagnosis: Landau–Kleffner syndrome. Electroencephalogram, wakeful state. Sharp–slow wave high-amplitude complexes, which are lateralized over the left hemisphere, are recorded (5-point dipole, benign epileptiform discharges of childhood (BEDC)). The grouped BEDC are determined in the leads T3–F7

в виде «дуплетов» и «триплетов». Во многих случаях эпилептиформная активность возникает мультирегионально, а также в обеих гемисферах, асинхронно независимо. Н.Р. Doose (2003) подчеркивает нередкое распространение эпилептиформной активности на лобные отделы [16].

Важнейшая характеристика эпилептиформной активности при СЛК – тенденция к диффузному распространению. В основе диффузного распространения пик-волновых комплексов при СЛК лежит феномен вторичной билатеральной синхронизации. При этом практически всегда удается установить временную асинхронную комплексов, а также амплитудное преобладание их на доминантной по речи стороне. Наиболее высокая амплитуда отмечается в височных отведениях, чаще с акцентом слева; хотя описаны случаи расположения очага в субдоминантной гемисфере. В труде корифеев – W.M. Landau и F.R. Kleffner (1957) – подчеркивалось, что сторонность нарушений ЭЭГ не всегда соответствует доминантной стороне,

определяемой по руке или глазу, и эпилептиформные паттерны могут наблюдаться как в доминантном, так и в субдоминантном полушариях [26]. В ряде случаев выявляется неустойчивая асимметрия с переменным преобладанием эпилептиформной активности то справа, то слева у одного и того же пациента в пределах одной записи ЭЭГ или в ближайших последующих. Диффузные пик-волновые разряды возникают в виде коротких или обычно более или менее продолжительных вспышек с частотой 2–3 Гц, интериктально в фоне или во время приступов атипичных абсансов [45].

Данные эпилептиформные изменения усиливаются во время сна. Следует отметить, что у некоторых пациентов, особенно на фоне лечения АЭП, эпилептиформная активность на ЭЭГ отсутствует в период бодрствования, и диагноз подтверждается исключительно на основании записи во сне [2, 4]. В момент засыпания наблюдается активация эпилептиформной активности в виде появления коротких диффузных разрядов комплексов острая–медленная

волна. В фазу медленного сна отмечается выраженное повышение индекса представленности и регулярности пик-волновой активности, вовлекающей оба полушария, нередко приводящее к появлению продолжительных пик-волновых комплексов, как при эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (electrical status epilepticus in sleep, ESES) (рис. 2). При этом на ЭЭГ сна отмечаются продолженные (до 50–100 % всей записи) диффузные билатеральные комплексы острая–медленная волна, обычно нерегулярные, с частотой от 1,5 до 3,5 Гц. В этом случае физиологические паттерны сна практически отсутствуют [45]. Данный факт явился основанием для предположения, что СЛК и ESES представляют собой разные проявления одного и того же заболевания [29, 41]. Многие авторы подчеркивают наличие ПЭМС у большинства больных СЛК. Так, P.G. Rossi

и соавт. (1999) констатировали наличие продолженных пик-волновых комплексов на ЭЭГ, регистрирующихся как в фазу медленного сна (ПЭМС), так и в период REM-сна, у 100 % обследованных ими больных с СЛК [39]. В связи с этим возникает закономерный вопрос: чем же отличаются электрические критерии при СЛК и эпилепсии с ESES? По мнению P. Genton и R. Guerrini (1993), единственное отличие заключается в том, что продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ возникает при ESES только в фазе медленного сна, а при СЛК продолжается и в REM-сне [20]. Кроме того, мы считаем, что при СЛК ПЭМС возникает эпизодически, а при ESES – постоянно на протяжении всего заболевания, многие месяцы и годы. Именно по этой причине когнитивные и поведенческие нарушения при ESES, как правило, более выражены, чем при СЛК [32, 47].



Рис. 2. Пациент Ю.А., 11 лет. Диагноз: синдром Ландау–Клеффнера. Электроэнцефалограмма, референтный монтаж, сон. Диффузные, билатерально-синхронные высокоамплитудные комплексы острая–медленная волна, по морфологии – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, крайне высокого индекса. Максимальная амплитуда эпилептиформных комплексов – левые лобные и височные отведения. Электроэнцефалограмма соответствует электрическому эпилептическому статусу медленного сна. Обращает на себя внимание относительная сохранность сонных веретен

Fig. 2. Male patient Y.A., 11 y. o. Diagnosis: Landau–Kleffner syndrome. Electroencephalogram, reference montage, sleep. Diffuse, bilateral and synchronous high amplitude sharp–slow wave complexes, according to morphology – benign epileptiform discharges of childhood, extremely high index. Maximum amplitude of epileptiform discharges – left frontal and temporal leads. Electroencephalogram corresponds to electrical status epilepticus of slow wave sleep. The relative integrity of sleep spindles attracts attention

При динамическом анализе результатов ЭЭГ-исследования у больных с СЛК обращает на себя внимание неустойчивость эпилептиформных паттернов, изменение их локализации в пределах одной гемисферы или даже в обоих полушариях, появление мультирегиональных паттернов [28]. Данный факт позволяет предположить функциональную (без структурного дефекта) природу нарушений биоэлектрической активности головного мозга при этой форме эпилепсии.

Иктальная ЭЭГ при СЛК зависит от характера приступа. Так, во время атипичных абсансов возникает диффузная синхронизированная активность с частотой комплексов острая–медленная волна в пределах от 1,5 до 4,0 Гц, с латерализацией по одному из височных отведений (рис. 3). Перед началом разряда обычно всегда заметна региональная эпилептиформная активность, что подтверждает концепцию о фокальном характере атипичных абсансов при СЛК

и развитии их в результате феномена вторичной билатеральной синхронизации [5]. Далеко не всегда по ЭЭГ (без поддержки видео) удастся судить об иктальном или интериктальном характере диффузных разрядов. Продолжительность диффузных пик-волновых разрядов на ЭЭГ не имеет такого определяющего значения для подтверждения иктальной сущности разряда, как при типичных абсансах. Возможна большая продолжительность пик-волновых разрядов на ЭЭГ (как правило, с меньшей синхронизацией, чем при типичных абсансах) при отсутствии клинических проявлений, и наоборот. Гипервентиляция и фотостимуляция обычно не провоцируют приступы и усиление эпилептиформных аномалий на ЭЭГ при СЛК.

Медленноволновая активность. Паттерны медленноволновой активности при СЛК неспецифичны. В фоновой ЭЭГ может отмечаться периодическое ритмическое замедление в височных отведениях, нередко

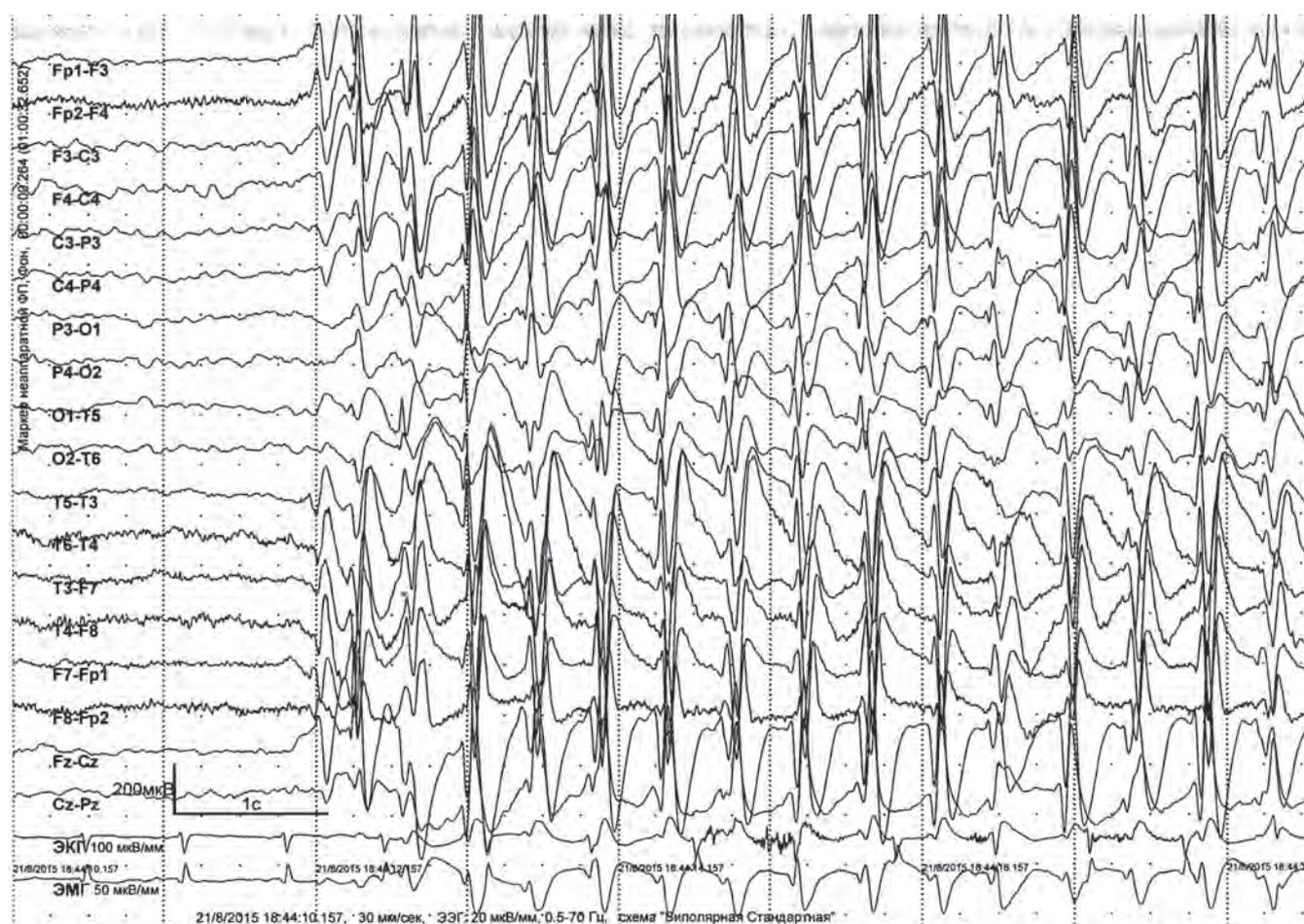


Рис. 3. Пациент А.Н., 10 лет. Диагноз: синдром Ландау–Клеффнера. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Приступ атипичного абсанса. Регистрируется разряд диффузных высокосинхронизированных высокоамплитудных комплексов острая–медленная волна с преобладанием в передних отведениях. Частота комплексов в разряде – около 2,5 Гц

Fig. 3. Male patient A.N., 10 y. o. Diagnosis: Landau–Kleffner syndrome. Electroencephalogram, wakeful state. Atypical absence seizure. The discharge of diffuse highly synchronized high amplitude sharp–slow wave complexes with predominance in the frontal leads. The complexes frequency in discharge is approximately 2.5 Hz

в сочетании с патологической бета-активностью [1, 7, 11]. Данное замедление может возникать как на стороне доминантной по речи гемисферы, так и субдоминантной, а также битемпорально. Возможно появление короткого замедления в одном из височных (или теменно-височных) отведений, предшествующего или следующего за разрядом диффузной активности острая–медленная волна.

Магнитоэнцефалография (МЭГ) и слуховые вызванные потенциалы. МЭГ при СЛК идентифицирует спайки, генерируемые в интрасильвиарной корковой зоне [23]. МЭГ регистрирует наличие билатеральных эпилептиформных разрядов в области слуховых и речевых центров перисильвиарной коры более чем в 80 % случаев, а у 20 % пациентов отмечается унилатеральный перисильвиарный пейсмейкер, инициирующий вторичную билатеральную синхронизацию [33]. Интересно, что в ряде случаев магнитное поле указывало на вовлечение нейронов, ответственных за звуковое восприятие, ближе к средним и задним отделам сильвиарной области, что находится вне зоны первичных слуховых центров, но захватывает ассоциативную слуховую кору [33].

При исследовании слуховых вызванных потенциалов у 6 детей с СЛК было показано, что спайки в височных отделах вызывают снижение амплитуды и увеличение латенции N1-компонента ответа [40]. Авторы делают вывод, что при СЛК возникает нарушение на уровне центральных слуховых путей, приводящее к инактивации слуховых центров коры.

Дифференциальная диагностика эпилептиформных ЭЭГ-паттернов при СЛК и ряде других

форм эпилепсии может быть чрезвычайно сложной (см. табл. 1). Отличить СЛК и синдром псевдо-Леннокса на основании электрических критериев практически невозможно. Некоторые авторы отмечают преобладание эпилептиформной активности при СЛК в теменно-височных отведениях, а при синдроме псевдо-Леннокса – в лобно-центральных [5, 8], что, однако, достаточно условно. Разграничение двух данных синдромов исключительно клиническое. Важным отличием эпилептиформной активности при СЛК от ESES является ее возникновение при эпилептической афазии, как в фазу медленного, так и быстрого сна [8, 20]. Кроме этого, феномен постоянной продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна всегда присутствует при СЛК, но не так постоянно, как при ESES [45]. Выраженность региональной эпилептиформной активности доброкачественных эпилептиформных паттернов детства и регионального начала диффузных разрядов выше при СЛК, а индекс диффузной пик-волновой активности высокой степени синхронизации – при ESES [6].

В ряде случаев необходимо дифференцировать ЭЭГ-проявления при СЛК и идиопатических фокальных эпилепсиях детского возраста. При роландической эпилепсии эпилептиформные паттерны локализуются в центрально-височных отведениях и возникают билатерально-асинхронно, независимо. Появление вторичной билатеральной синхронизации свидетельствует, как правило, о трансформации роландической эпилепсии в атипичные формы.

Для синдрома Леннокса–Гасто (СЛГ) характерна диффузная эпилептиформная активность в виде

Таблица 3. Долгосрочный катамнез 4 детей с синдромом Ландау–Клеффнера [19]

Table 3. Long-term catamnesis of 4 children having Landau–Kleffner syndrome [19]

№ пациента Patient No.	Возраст появления ДЭПД на ЭЭГ, лет Age of BEDC detection on EEG, years	Возраст ухудшения, лет Age of deterioration, years	Возраст последнего приступа, лет Age of the last seizure, years	Возраст нормализации ЭЭГ, лет Age of EEG normalization, years	Возраст прекращения антиэпилептическими препаратами, лет Age of discontinuation of antiepileptic drugs administration, years	Возраст в настоящее время, лет Current age, years
1	3	8	9	11	11	19,5
2	5	8	10,5	14	14	26
3	3	7	3	11,5	12	29
4	4	8	9	10,5	11,5	12

Примечание. ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства; ЭЭГ – электроэнцефалограмма.
Note. BEDC – benign epileptiform discharges of childhood; EEG – electroencephalogram.

медленных комплексов острая—медленная волна (2,5 Гц и ниже) и коротких пробегах быстрой активности (recruiting epileptic rhythm) при выраженном замедлении основной активности фона [5, 10]. Однако нередко сходство изменений на ЭЭГ в виде бисинхронных медленных комплексов острая—медленная волна при СЛК и СЛГ требует тщательной дифференциальной диагностики. Важное отличие — появление региональных эпилептиформных паттернов с височным преобладанием при СЛК и генерализованная активность при СЛГ. Однако это не служит безусловным критерием разграничения 2 синдромов, так как при СЛГ также возможна латерализация нарушений, а в редких случаях и наличие региональных изменений на ЭЭГ [37]. Следует помнить, что во всех случаях диагноз должен устанавливаться на основании сочетания клинических, электрических, а при необходимости и нейровизуализационных и генетических критериев. Появление разрядов быстроволновой активности, особенно во сне, свидетельствует против диагноза СЛК и характерно для СЛГ и симптоматических фокальных эпилепсий [45].

Динамика ЭЭГ-паттернов. Важная особенность — флуктуация эпилептиформных нарушений ЭЭГ при СЛК на протяжении заболевания. Под действием терапии, а иногда и без видимой причины констатируются периоды, когда отмечается улучшение ЭЭГ с тенденцией к нормализации корковой ритмики и редукции эпилептиформной активности, а также периоды нарастания данной активности с ее диффузным распространением и формированием паттерна ПЭМС [32, 37]. Однако четкой корреляции изменений на ЭЭГ со степенью речевых расстройств, а тем более с выраженностью эпилептических приступов не существует [11]. Вместе с тем в большинстве исследований

подчеркивается низкая вероятность достижения коррекции речевых нарушений при выраженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [21, 45].

Изменения на ЭЭГ при СЛК имеют четкую зависимость от возраста: возникают в 3–9 лет и, как правило, постепенно исчезают к 13–15 годам (табл. 3) [4, 19, 22]. Продолжительность максимально выраженных диффузных ЭЭГ-аномалий (включая ПЭМС) составляет в среднем от 1 до 5 лет. Обычно максимальная выраженность диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных СЛК наблюдается в возрасте 7–8 лет [19]. После 9 лет индекс эпилептиформной активности постепенно снижается, уменьшается выраженность диффузной пик-волновой активности (сначала в бодрствовании, затем во сне): она становится менее синхронизированной и более фрагментарной [32].

В отношении полного исчезновения эпилептиформной активности у больных с СЛК данные противоречивы. Общепринято, что эпилептиформная активность в подавляющем большинстве случаев исчезает с наступлением пубертатного периода. Вместе с тем в исследовании С.А. Tassinari и соавт. (2012), основанном на большом количестве наблюдений, были нередки случаи, когда у больных с СЛК при длительном катамнезе эпилептиформная активность персистировала десятилетиями [45]. В этих случаях речь идет о региональных острых волнах и комплексах острая—медленная волна невысокого индекса, возникающих главным образом во сне и не оказывающих негативного воздействия на когнитивные функции пациентов. Разумеется, при длительном персистировании региональной эпилептиформной активности необходимо проводить высокоразрешающую МРТ для исключения симптоматического характера заболевания [34].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александрова Н.Ш. Детские афазии и синдром Ландау—Клеффнера в свете пластичности мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;104(6):54–8. [Aleksandrova N.Sh. Children aphasias and Landau—Kleffner syndrome in the light of brain flexibility. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;104(6):54–8. (In Russ.)].
2. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами. Вестник эпилептологии 2004;(2):7–11. [Zenkov L.R. Epileptic encephalopathies with psychiatric, communication and behaviour disorders. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2004;(2):7–11. (In Russ.)].
3. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Бифокальная атипичная роландическая эпилепсия с апраксией языка. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;104(12):4–9. [Karlov V.A., Gnezditskiy V.V. Bifocal atypical rolandic epilepsy with lingual apraxia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;104(12):4–9. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Холин А.А., Петрухин А.С. и др. Электро-клиническая характеристика синдрома Ландау—Клеффнера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003;103(9):16–27. [Mukhin K.Yu., Kholin A.A., Petrukhin A.S. et al. Electroclinical characteristics of Landau—Kleffner syndrome. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2003;103(9):16–27. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю. Синдром Ландау—Клеффнера. В кн.: Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, Л.Ю. Глуховой. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 337–45. [Mukhin K.Yu. Landau—Kleffner syndrome. In: Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnosis. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, L.Yu. Glukhova. Moscow: Alvarares Publishing, 2004. Pp. 337–45. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Холин А.А. Синдром Ландау—Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия). В кн.: Эпилептические эн-

- цефалопатии и схожие синдромы у детей. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, А.А. Холина. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 343–65. [Mulhin K.Yu., Kholin A.A. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia). In: *Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children*. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, A.A. Kholin. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 343–65. (In Russ.)].
7. Никанорова М.Ю. Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия). *Вестник практической неврологии* 1998;(4):114–6. [Nikanorova M.Yu. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia). *Vestnik prakticheskoy neurologii = Bulletin of Practical Neurology* 1998;(4):114–6. (In Russ.)].
 8. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. *Aicardi’s epilepsy in children*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, 2004. Pp. 176–87.
 9. Atkins M., Nikanorova M. A prospective study of levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes-waves during slow sleep. *Seizure* 2011;20(8):635–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.06.007. PMID: 21752673.
 10. Beaumanoir A. The Landau–Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Ed. by J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 1992. Pp. 231–44.
 11. Blagosklonova N.K., Velichko M.A. Neurophysiological mechanisms of the Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 2):164–5.
 12. Buzatu M., Bulteau C., Altuzarra C. et al. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):68–72. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02224.x. PMID: 19682056.
 13. Covanis A. Landau–Kleffner syndrome. In: *Atlas of Epilepsies*. Vol. 2. Ed. by C.P. Panayiotopoulos. London: Springer, 2010. Pp. 905–11.
 14. Cross J.H., Neville B.G. The surgical treatment of Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):63–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02223.x. PMID: 19682055.
 15. 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. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02226.x. PMID: 19682058.
 16. Doose H.P. EEG in childhood epilepsy. Hamburg: John Libbey, 2003. Pp. 202–10.
 17. Engel J. Jr. 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. PMID: 11422340.
 18. Fainberg N., Harper A., Tchapyjnikov D., Mikati M.A. Response to immunotherapy in a patient with Landau–Kleffner syndrome and *GRIN2A* mutation. *Epileptic Disord* 2016;18(1):97–100. DOI: 10.1684/epd.2016.0791. PMID: 26806548.
 19. Fejerman N., Caraballo R., Dalla Bernardina B. Atypical evolutions of benign focal epilepsies in children. In: *Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence*. Ed. by N. Fejerman, R.H. Caraballo. Montrouge: JL Eurotext, 2007. Pp. 179–219.
 20. Genton P., Guerrini R. What differentiates Landau–Kleffner syndrome from the syndrome of continuous spikes and waves during slow sleep? *Arch Neurol* 1993;50(8):1008–9. PMID: 7692838.
 21. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: *Epilepsy and epileptic seizures*. Ed. by S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–85.
 22. Imataka G., Arisaka O. Serial EEG study in a girl with Landau–Kleffner syndrome associated with continuous spikes and waves during slow sleep. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(15):2145–7. PMID: 25070819.
 23. Kanazawa O., Tohyama J., Akasaka N. et al. Relationship between clinical characteristics and magnetoencephalographic findings in typical and atypical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 1):72.
 24. Kleffner F.R., Landau W.M. The Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02208.x. PMID: 19682040.
 25. Lagae L. Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau–Kleffner syndrome: still waiting after all these years. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):59–62. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02222.x. PMID: 19682054.
 26. Landau W.M., Kleffner F.R. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957;7(4):523–30. PMID: 13451887.
 27. Lesca G., Rudolf G., Bruneau N. et al. *GRIN2A* mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45(9):1061–6. DOI: 10.1038/ng.2726. PMID: 23933820.
 28. Libenson M. *Practical approach to electroencephalography*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. Pp. 256–7.
 29. Massa R., de Saint-Martin A., Hirsch E. et al. Landau–Kleffner syndrome: sleep EEG characteristics at onset. *Clin Neurophysiol* 2000;111(Suppl 2):S87–93. PMID: 10996560.
 30. Metz-Lutz M.N. The assessment of auditory function in CSWS: lessons from long-term outcome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):73–6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02225.x. PMID: 19682057.
 31. Mikati M.A., El-Bitar M.K., Najjar M.W. et al. A child with refractory complex partial seizures, right temporal ganglioglioma, contralateral continuous electrical status epilepticus, and a secondary Landau–Kleffner autistic syndrome. *Epilepsy Behav* 2009;14(2):411–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.06.006. PMID: 18602026.
 32. Mukhin K.Yu., Kholin A.A. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia). In: *Epileptic encephalopathies and related syndromes in children*. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.A. Kholin, M.B. Mironov et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2014. 502 p.
 33. Paetau R. Magnetoencephalography in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):51–4. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02220.x. PMID: 19682052.
 34. Praline J., Hommet C., Barthez M.A. et al. Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau–Kleffner syndromes. *Epilepsia* 2003;44(11):1434–40. PMID: 14636352.
 35. Reutlinger C., Helbig I., Gawelczyk B. et al. Deletions in 16p13 including *GRIN2A* in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. *Epilepsia* 2010;51(9):1870–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02555.x. PMID: 20384727.
 36. Riccio C.A., Vidrine S.M., Cohen M.J. et al. Neurocognitive and behavioral profiles of children with Landau–Kleffner syndrome. *Appl Neuropsychol Child* 2016:1–10. DOI: 10.1080/21622965.2016.1197127. PMID: 27355396.
 37. Riviello J.J., Hadjiloizou S. The Landau–Kleffner syndrome and epilepsy with continuous spike-waves during sleep. In: *Pediatric epilepsy*. 3rd ed. Ed. by J.M. Pellock, B.F.D. Bourgeois, W.E. Dodson. N.Y.: Demos, 2008. Pp. 351–8.
 38. Roll P., Rudolf G., Pereira S. et al. *SRPX2* mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet* 2006;15(7):1195–207. DOI: 10.1093/hmg/ddl035. PMID: 16497722.
 39. Rossi P.G., Parmeggiani A., Posar A. et al. Landau–Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev* 1999;21(2):90–8. PMID: 10206525.
 40. Seri S., Cerquiglini A., Pisani F. Spike-induced interference in auditory sensory processing in Landau–Kleffner syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108(5):506–10. PMID: 9780021.
 41. Smith M.C., Hoepfner T.J. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau–Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep. *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6):462–72. PMID: 14734935.
 42. Soprano A.M., Garcia E.F., Caraballo R., Fejerman N. Acquired epileptic aphasia: neuropsychologic follow-up of 12 patients.

- Pediatr Neurol 1994;11(3):230–5.
PMID: 7533496.
43. Szabó L., Nagy J., Kálmánchey R. Adrenocorticotrophic hormone therapy in acquired childhood epileptic aphasia. *Ideggyogy Sz* 2008;61(11–12):409–16.
PMID: 19070317.
44. Takeoka M., Riviello J.J. Jr, Duffy F.H. et al. Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsy Behav* 2005;6(2):167–73.
Neurology 2004;63(7):1289–92.
PMID: 15477555.
45. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edn. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 255–75.
46. Van Bogaert P., Paquier P.F. Landau–Kleffner syndrome: 50 years after. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):1–2.
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02207.x.
PMID: 19682039.
47. Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau–Kleffner syndrome: what determines the outcome? In: *Outcome of childhood epilepsies*. Ed. by W.F. Arts, A. Arzimanoglou, O.F. Brouwer et al. Montrouge: JL Eurotext, 2013. Pp. 141–8.
48. Veggiotti P., Pera M.C., Teutonico F. et al. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during slow sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disord* 2012;14(1):1–11.
DOI: 10.1684/epd.2012.0482.
PMID: 22426353.