

Влияние противоэpileптических средств на когнитивные функции у детей и подростков

Р.Г. Гамирова^{1,2}, Е.А. Горобец¹, Т.В. Ахутина³, Р.Г. Есин^{1,2}

¹Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

Impact of Antiepileptic Drugs on Cognitive Functions in Children and Adolescents

R.G. Gamirova^{1,2}, E.A. Gorobets¹, T.V. Ahutina³, R.G. Esin^{1,2}

¹Kazan Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Изложены современные взгляды на проблему оценки динамики когнитивных функций у детей и подростков с эпилепсией, находящихся на терапии противоэpileптическими средствами. Проводится сравнительный анализ влияния на когнитивные функции различных противоэpileптических препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике в России и за рубежом. Обсуждается вопрос о психометрическом инструментарии, который применяется в России для оценки динамики когнитивных функций у этой группы пациентов.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, лечение, противоэpileптические средства, побочные эффекты, оценка когнитивных функций, нейролингвистический опросник.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Ахутина Т.В., Есин Р.Г. Влияние противоэpileптических средств на когнитивные функции у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(5): 130–134. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-130-134

The article presents modern points of view on the assessment of cognitive functions of the children and adolescents with epilepsy who take antiepileptic drugs (AEDs). The authors compare various AEDs which are used in modern clinical practice in Russia and abroad, their impact on cognitive functions, discuss the psychometric tools which are used in Russia to assess the dynamics of cognitive functions in this group of patients.

Key words: children, epilepsy, treatment, antiepileptic drugs, side effects, cognitive function assessment, neurolinguistic questionnaire.

For citation: Gamirova R.G., Gorobets E.A., Ahutina T.V., Esin R.G. Impact of Antiepileptic Drugs on Cognitive Functions in Children and Adolescents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(5): 130–134 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-130-134

Эпилепсия — хроническое заболевание головного мозга, лечение которого требует назначения многолетнего, а в ряде случаев и пожизненного приема противоэpileптических средств. Чем лучше пациенты переносят назначаемые им препараты, тем более успешным является поддерживающая

терапия. При назначении необходимо учитывать, что механизм действия практически всех противоэpileптических средств заключается в мембраностабилизирующем влиянии на нейроны головного мозга и медиаторы ЦНС. Соответственно длительная терапия, включающая использование этих средств, не может не иметь ятрогенного эффекта и не сказываться на когнитивных функциях пациентов [1], причем воздействие может быть как негативным (чаще), так и позитивным (в ряде случаев, при формах эпилепсии, которые существенно снижают когнитивные функции).

Сложность изучения влияния противоэpileптических средств на когнитивные функции детей заключается в том, что: 1) сами эти функции находятся в процессе естественного развития, в связи с чем сложно отделить эффект препарата от воздействия самой эпилепсии и возрастных особенностей формирования когнитивных функций; 2) данные по группе пациентов могут не совпадать с индивидуальными данными; 3) в существующих исследованиях недостаточно четко прослеживается связь между дозами принимаемых препаратов и когнитивным снижением.

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Казанского федерального университета, ст. научн. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X

Горобец Елена Анатольевна — канд. филол. наук, доц., рук. НИЛ «Клиническая лингвистика», зав. кафедрой русского языка и прикладной лингвистики Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0002-3859-5543

Есин Радий Германович — д.м.н., проф. кафедры неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Казанского федерального университета, вед. научный сотрудник НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0001-6762-8845
420008 Казань, ул. Кремлевская, д.18

Ахутина Татьяна Васильевна — д. психол. наук, проф., гл. научн. сотр. лаборатории нейропсихологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ORCID: 0000-0002-8503-2495

119992 Москва, Воробьевы горы, д.1

Материал и методы

Проанализированы научные статьи, отобранные методом поиска по ключевым словам с последующей сплошной выборкой из научных электронных баз данных Scopus (<https://www.scopus.com>), Web of Science (<https://www.webofknowledge.com>), Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Medline (<https://www.medline.com>), РИНЦ (<https://elibrary.ru>), Academia.edu (<https://www.academia.edu>).

Результаты и обсуждение

В литературе описывается связь между пренатальным воздействием противоэpileптических препаратов и повышенным риском физических аномалий и нарушений развития нервной системы, включая влияние на формирование когнитивных функций, у детей, рожденных от матерей, принимавших противоэpileптические средства во время беременности [2, 3]. Использование вальпроатов в монотерапии либо в сочетании с другими противоэpileптическими средствами сопряжено с наиболее высоким риском негативного влияния на развитие нервной системы плода. Рост числа случаев детского аутизма связывают с влиянием окскарбазепина и ламотриджина [4]. В литературе конца XX — начала XXI века представлена разнородная информация о воздействии используемых в клинической практике противоэpileптических препаратов (барбитуратов, карбамазепина, фенитоина, вальпроатов, бензодиазепина, окскарбазепина, топирамата, левитирацетама, зонисамида, тиагабина, ламотриджина, прегабалина и т.д.) на когнитивные функции. Особенно много публикаций посвящено фенobarбиталу как представителю старой генерации противоэpileптических средств [5]. В 1988 г. проводилось масштабное исследование, включавшее 392 пациентов, по выявлению побочных эффектов у таких препаратов, как фенobarбитал, примидон, фенитоин, карбамазепин, вальпроат. У 50% больных наблюдались побочные эффекты, у 18% в связи с этим были изменены схемы лечения, а у 7% пациентов препарат был заменен на другой. Наиболее выраженными были побочные эффекты фенитоина (71% случаев), затем следовали фенobarбитал (64%), карбамазепин (43%), вальпроаты (43%), примидон (17%). Существенные побочные эффекты, которые вынуждали изменить ход лечения, зарегистрированы при применении фенитоина (10%), вальпроатов (8%), примидона (8%), фенobarбитала (4%), карбамазепина (3%). По результатам данного исследования наименее вредным является карбамазепин, наиболее часто к побочным эффектам ведет фенитоин. При применении фенobarбитала наблюдались преимущественно поведенческие нарушения, при назначении фенитоина — неврологический дефицит и гиперплазия десен, при использовании вальпроатов — проблемы

с пищеварительным трактом. Важно подчеркнуть, что в данном исследовании не были выявлены существенные когнитивные нарушения [6].

В 1995 г. исследователи указывали на то, что наименее вредными в отношении побочных эффектов являются карбамазепин и вальпроаты, а наиболее вредным — фенobarбитал [7]. Во многих публикациях подчеркивается, что длительное лечение фенobarбиталом может быть связано с заметным отрицательным воздействием на когнитивные функции. Однако только одно исследование, включавшее 19 пациентов с эпилепсией, продемонстрировало действительно серьезное ухудшение памяти (особенно недолговременной) при лечении этим препаратом [8]. В ряде исследований воздействие фенobarбитала на когнитивные функции пациентов с эпилепсией сравнивалось с другими традиционными противоэpileптическими средствами: фенитоином, карбамазепином, вальпроатами [9–11]; в одной из этих работ авторы не нашли клинически значимых различий в ухудшении познавательных функций у пациентов [11]. Исследование вербальной памяти, внимания и скорости психомоторных реакций при монотерапии окскарбазепином по сравнению с другими препаратами не обнаружило каких-либо различий между исходным уровнем и после 6 и 12 мес лечения любым другим противоэpileптическим средством [12]. При сравнении ламотриджина и топирамата было выявлено большее негативное влияние топирамата на познавательные функции, особенно в таких тестах, как Controlled Oral Word Association Task, Symbol Digit Modalities test [13]. Среди зарегистрированных побочных эффектов действия на когнитивные функции при длительном приеме бензодиазепинов отмечены снижение интеллекта, замедление психомоторных реакций, понижение концентрации внимания.

Влияние на речь обычно не указывается в качестве основных побочных эффектов противоэpileптических средств. В исследованиях, проведенных у пациентов, принимавших топирамат, выявлялись случаи амнестической афазии и амнестических нарушений, проявлявшихся в аномии и дисномии [14]. Полученные сведения касаются преимущественно взрослых пациентов [15], в то время как в отношении детей такая информация практически отсутствует.

В начале XXI века в научной литературе много писали о важности оценки когнитивных функций при лечении эпилепсии [16], о побочных эффектах препаратов [11]. Отдельно обсуждался вопрос, насколько влияют препараты на когнитивные функции детей в случае кратковременного лечения [17], причем получены разные результаты. Ряд исследователей полагает, что побочные эффекты противоэpileптических средств в конце XX века учеными преувеличивались [18]. Однако в целом авторы сходятся в том, что противоэpileптические препараты первого поколения действительно негативно влияли на когни-

тивные функции [12]. Исследования по тиагабину у взрослых установили, что он не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции [12], имеет легкий отрицательный эффект, клинически не значимый, наблюдаемый только в ходе приема препарата и прямо зависящий от дозы [19]. Применительно к детям имеются данные о том, что побочные эффекты у них проявляются в основном так же, как у взрослых, причем они весьма существенны: 83% детей имели такие проблемы, как астения (19%), нервозность (19%), головокружение (16%), проблемы со сном (17%), однако когнитивные нарушения не упоминаются [20]. Таким образом, очевидно, что данные носят противоречивый характер и необходим полноценный систематический обзор статей с использованием метаанализа, позволяющий объективно оценить многочисленные противоречивые результаты разных клинических исследований.

Следует учитывать, что препараты предыдущих поколений в настоящее время также могут назначаться пациентам ввиду того, что они характеризуются более доступной ценой, широкой распространенностью и долговременным опытом использования. Однако необходимо принимать во внимание, что они обладают и большей токсичностью, и более выраженным влиянием на формирующиеся когнитивные способности ребенка.

Особенно важно подчеркнуть, что наблюдения за изменением когнитивных функций не осуществляются по единому протоколу. В том числе это касается российских исследований, в которых в большинстве случаев не указывается, с помощью какого психометрического инструментария проведена оценка изменений когнитивных функций. Относительно взрослых пациентов картина более упорядоченная, например, когнитивные функции отслеживаются с применением таких инструментов, как русскоязычные версии Mini-Mental State Examination (MMSE) [21], Montreal Cognitive Assessment test (MoCA-test) [22], Frontal Assessment Battery (FAB) [23] и т.д., — это делает исследования сопоставимыми с зарубежными и позволяет верифицировать выдвигаемые гипотезы.

В русскоязычной литературе не представлены современные труды нейропсихологов, связанные с оценкой влияния различных антиконвульсантов на когнитивные функции детей и подростков. В зарубежной практике в настоящее время наибольшей популярностью пользуются такие компьютеризированные тесты, как NIH Cognitive Toolbox [24], NIH PROMIS [25], русскоязычных версий этих инструментов нет, поэтому достаточно трудно проводить сравнение результатов российских и зарубежных авторов. Между тем в последние годы справедливо подчеркивается, что для борьбы с эпилепсией необходимо создавать международные инструменты и базы данных; и в Европе, и в Международной противоэпилептической лиге эта работа уже ведется [26–28].

В практике российских нейропсихологов используются диагностические батареи, основанные на синдромном анализе нарушений высших психических функций, разработанном А.Р. Лурией: методика нейропсихологического обследования детей 6–9 лет [29], методики оценки чтения и письма у младших школьников [30]. Эти методы направлены на исследование трех функциональных блоков мозга: блок программирования, регуляции и контроля; блок приема, хранения и переработки информации; энергетический блок; профили обследования разработаны Л.А. Троицкой [31]. У данных методик, основанных на количественной и качественной оценке, есть компьютерные версии, что облегчает процедуру обработки данных. Однако в традиционной практике врача-эпилептолога эти инструменты не могут быть применены, поскольку проведение тестирования занимает много времени и требует от врача специальных навыков.

Используются также тесты, оценивающие уровень интеллекта:

1. Тест Векслера (оценивает уровень вербального интеллекта и эрудиции), имеет варианты для взрослых и детей. Для детей предложены: тест WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) — для тестирования детей и подростков (от 6,5 до 16,5 лет) и тест WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) для детей от 4 до 6,5 лет.
2. Матрицы Равена (оценивают уровень невербального интеллекта).

Тест Векслера представляется сложным инструментом для применения в клинической практике. Многие вопросы в нем ориентированы на эрудицию и потому не подходят для оценки динамики именно когнитивных функций. Матрицы Равена, напротив, позволяют оценивать сохранность первичного интеллекта и проводить оценку у детей с отсутствием экспрессивной речи [32].

К специфическим речевым тестам можно условно отнести Макартуровский опросник [33] — качественно-количественный и адаптированный к русскоязычной среде, но предназначенный для детей от 8 мес жизни до 3 лет и не являющийся инструментом для диагностики. Скорее, это база данных, а не речевые нормы, о чем пишут авторы русскоязычной версии.

Кроме того, существует много логопедических тестов для оценки уровня развития речи, выстроенных на принципах как качественной оценки (Филичева Т.Б., Чиркина Г.В.; Балобанова В.П., Титова Т.А., Чистович И.А.; Нищева Н.В. и др.), так и качественно-количественной (Фотекова Т.А., Ахутина Т.В.; Безрукова О.А., Каленкова О.Н.). Они тоже довольно объемные и, кроме того, предназначены только для дошкольников и детей младшего школьного возраста [32].

Анализ российских публикаций, связанных с лечением эпилепсии и измерением на фоне терапии

динамики когнитивных функций у детей и подростков, показывает, что все упомянутые выше и в принципе используемые среди русскоязычных детей диагностические инструменты (как специфические речевые, так и нейропсихологические) не применяются при обследовании именно этой группы детей. Не вполне ясно, как в таких случаях измеряется когнитивное снижение.

Заключение

Изложенное выше свидетельствует о необходимости создания чувствительного экспресс-теста для измерения динамики когнитивных функций у детей, который мог бы использоваться в рутинной практике врача-эпилептолога. Тест должен быть прост в экс-

плуатации и не требовать специального обучения для проведения. Изучение данного вопроса следует продолжить с ориентацией на международные протоколы оценки когнитивных функций у детей и подростков, принимающих антиконвульсанты.

Данные о влиянии противоэpileптических средств на когнитивные функции носят достаточно разнородный характер. По одному и тому же препарату в различных источниках имеются противоречащие друг другу результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Это обуславливает необходимость проведения систематического обзора по данному клиническому вопросу с использованием общепризнанной методологии Международного Ко-крейновского сотрудничества [34].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004; 13: 55–57. DOI:10.1016/S1059-1311(03)00111-0
2. Bromley R.L., Baker G.A. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* 2017; 44: 225–231. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.10.006
3. Videman M., Tokariev A., Stjerna S., Roivainen R., Gaily E., Vanhatalo S. Effects of prenatal antiepileptic drug exposure on newborn brain activity. *Epilepsia* 2016; 57(2): 252–262. DOI:10.1111/epi.13281
4. Veroniki A.A., Rios P., Cogo E., Straus S.E., Finkelstein Y., Kealey R. et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Jul 20; 7(7): e017248. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017248.
5. Aldenkamp A.P., De Krom M., Reijis R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 4): 21–29. DOI:10.1046/j.1528-1157.44.s4.3.x
6. Herranz J.L., Armijo J.A., Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia* 1988; 29(6): 794–804. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb04237.x
7. Devinsky O. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1995; 36 (Suppl 2): S46–65. DOI: 0.1111/j.1528-1157.1995.tb05999.x
8. MacLeod C.M., Dekaban A.S., Hunt E. Memory impairment in epileptic patients: selective effects of phenobarbital concentration. *Science* 1978; 202: 1102–1104. DOI:10.1126/science.715461
9. Gallassi R., Morreale A., Di Sarro R., Marra M., Lugaesi E., Baruzzi A. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992; 33(Suppl 6): 41–44.
10. Zhang Ling-Li, Zeng Li-Nan, Li You-Ping. Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord* 2011; 13(4): 349–365. DOI:0.1684/epd.2011.0444
11. Loring D.W., Meador K.J. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004; 62(6): 872–877. DOI:10.1212/01.WNL.0000115653.82763.07
12. Aikää M., Jutila L., Salmenperä T., Mervaala E., Kälviäinen R. Comparison of the cognitive effects of tiagabine and carbamazepine as monotherapy in newly diagnosed adult patients with partial epilepsy: pooled analysis of two long-term, randomized, follow-up studies. *Epilepsia* 2006; 47(7): 1121–1127. DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00545.x
13. Placidi F., Diomedì M., Scalise A., Marciani M.G., Romigi A., Gigli G.L. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000; 54(5 Suppl 1): S25–32.
14. Ojemann L.M., Ojemann G.A., Dodrill C.B., Crawford C.A., Holmes M.D., Dudley D.L. Disturbances as Side Effects of Topiramate and Zonisamide Therapy. *Epilepsy Behav* 2001; 2(6): 579–584. DOI: 10.1006/ebep.2001.0285
15. Buckley A., Fitzgerald M., Hoerold G., Davey G.P. Effects of the anticonvulsant topiramate on language abilities in people with epilepsy: a cross-sectional study. *Irish Journal of Psychological Medicine* 2010; 27(4): 179–183. DOI: 10.1017/S0790966700001488
16. Nordli D.R.Jr. The management of epilepsy in children: cognitive and behavioral side effects. *Rev Neurol Dis* 2004; (1 Suppl 1): S4–9.
17. Williams J., Bates S., Griebel M.L., Lange B., Mancias P., Pihoker C.M., et al. Does short-term antiepileptic drug treatment in children result in cognitive or behavioral changes? *Epilepsia* 1998; 39(10): 1064–1069. DOI:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01291.x
18. Bourgeois B.F. Antiepileptic drugs, learning, and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(9): 913–921. DOI:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01440.x
19. Loiseau P. Review of controlled trials of gabitril (tiagabine): a clinician's viewpoint. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 9): S14–19. DOI:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02089.x
20. Pellock J.M. Tiagabine (gabitril) experience in children. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 3): 49–51. DOI:10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3049.x
21. Vertesi A., Lever J.A., Molloy W., Sanderson B., Tuttle I., Pokoradi L., Principi E. Standardized Mini-Mental State Examination: Use and Interpretation. *Canadian Family Physician* 2001; 77: 2018–2023.
22. MoCA Version August 18, 2010 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.mocatest.org>.
23. Dubois B., Litvan I. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55(11): 1621–1626. DOI:10.1212/WNL.55.11.1621
24. Weintraub S., Dikmen S.S., Heaton R.K., Tulsky D.S., Zelazo P.D., Bauer, P.J. Cognition assessment using the NIH Toolbox. *Neurology* 2013; 80 (11 Suppl 3): S54–S64. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182872ded
25. Nowinski C.J., Siderowf A., Simuni T., Wortman C., Moy C., Cella D. Neuro-QoL health-related quality of life measurement system: Validation in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2016; 31(5), 725–733. DOI: 10.1002/mds.26546

26. *Vogt V.L., Aikia M., Del Barrio A., Boon P., Borbely C., Bran E., E-PILEPSY consortium.* Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2017; 58(3): 343–355. DOI:10.1111/epi.13646
27. *Wilson S.J., Baxendale S., Barr W., Hamed S., Langfitt J., Samson S. et al.* Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017. *Epilepsia* 2015; 56(5): 674–681. DOI: 10.1111/epi.12962
28. *Hermann B., Loring D.W., Wilson S.* Paradigm Shifts in the Neuropsychology of Epilepsy *J Inter Neuropsychol Soc* 2017; 23: 791–805. DOI: 10.1017/S1355617717000650
29. Методы нейропсихологического обследования детей 6–9 лет. Под ред. Т.В. Ахутиной М 2016; 280. [Methods of neuropsychological examination of children 6–9 years old. T.V. Akhutina (ed.) Moscow 2016; 280. (in Russ)]
30. Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших школьников. Под ред. Т.В. Ахутиной, О.Б. Иншаковой М 2013; 132. [Neuropsychological diagnostics, inspection of the letter and reading younger school students. T.V. Akhutina, O.B. Inshakov (eds). Moscow 2013; 132. (in Russ)]
31. *Троицкая Л.А.* Динамика познавательной деятельности детей с эпилепсией после направленной медико-психологической коррекции. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2006; 85(2): 102–106. [Troitskaya L.A. Dynamics of cognitive activity of children with epilepsy after directed medical and psychological correction. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2006; 85(2): 102–106. (in Russ)]
32. *Гамирова Р.Г., Ахутина Т.В., Горобец Е.А., Зайкова Ф.М.* Специфика создания теста экспресс-оценки когнитивных функций у детей с эпилепсией. И.А. Бодуэн де Куртенэ и мировая лингвистика. Международная конференция (Казан. федер. ун-т, 18–21 окт. 2017). Под ред. К.Р. Галиуллина, Е.А. Горобец, Д.А. Мартыанова, Г.А. Николаева. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2017; 2: 59–61. [Gamirova R.G., Akhutina T.V., Gorobets E.A., Zajkova F.M. Specificity of creating a test of express-assessment of cognitive functions in children with epilepsy. J. Baudouin de Courtenay and Worldwide Linguistics. International Conference (Kazan Federal University, October, 18–21, 2017). K.R. Galiullin, E.A. Gorobets, D.A. Mart'yanov, G.A. Nikolaev (eds). Kazan: Izdatel'stvo Kazanskogo universiteta, 2017; 2: 59–61. (in Russ)]
33. *Елисеева М.Б., Вершинина Е.А., Рыскина В.Л.* Макартуровский опросник: русская версия. Оценка речевого и коммуникативного развития детей раннего возраста. Нормы развития. Образцы анализа. Комментарии. Иваново: ЛИСТОС 2016; 76. [Eliseeva M.B., Vershinina E.A., Ryskina V.L. MacArthur questionnaire: Russian version. Evaluation of speech and communicative development of young children. Developmental norms. Examples of analysis. Comments. Ivanovo: LISTOS 2016; 76. (in Russ)]
34. *Ziganshina L.E., Gamirova R., Abakumova T.* Gabapentin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 6: CD012710. DOI:10.1002/14651858.CD012710

Поступила 12.07.18

Received on 2018.07.12

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096.

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project №17-29-09096.

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

The authors of this article confirmed the lack of other conflict of interest, which should be reported.