

Эпилепсия и расстройства аутистического спектра у детей

Е.Д. БЕЛОУСОВА, Н.Н. ЗАВАДЕНКО*

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

Рассматривается проблема коморбидности расстройств аутистического спектра (РАС) с эпилепсией у детей. Приводятся данные о встречаемости РАС при эпилепсии, эпилептиформных разрядов на ЭЭГ при РАС, а также эпилепсии при РАС. Рассматриваются возможные варианты ассоциации эпилепсии и РАС: РАС и эпилепсия могут развиваться одновременно, но независимо, и вызываются разными причинами; РАС и эпилепсия взаимосвязаны, являются проявлением одного и того же генетического дефекта или раннего повреждения ЦНС; РАС — следствие эпилепсии, начинающейся или распространяющейся на развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение; РАС — результат реакции на изоляцию у детей с эпилепсией. Приводятся примеры сочетания эпилепсии и РАС, которые имеют общую генетическую природу. Обсуждаются практические аспекты проблемы коморбидности эпилепсии и РАС, в частности целесообразность назначения антиэпилептических препаратов детям с РАС.

Ключевые слова: эпилепсия, расстройства аутистического спектра, коморбидность, дети, генетическая диагностика, антиэпилептические препараты.

Epilepsy and autism spectrum disorders in children

E.D. BELOUSOVA, N.N. ZAVADENKO

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary. The problem of epilepsy comorbidity with autism spectrum disorders in children is discussed. The incidence data of autism spectrum disorders in epilepsy, epileptiform discharges on the EEG in autism spectrum disorders and epilepsy in autism spectrum disorders are reviewed. The following types of epilepsy and autism co-occurrence are discussed: both conditions are independent, have different causes and may co-occur by chance; epilepsy and autism are associated, both being independent consequences of the same genetic disorder or early cerebral damage; autism is caused by the epileptic process which interferes with the function of specific brain networks involved in the development of communication and social behavior; autism is a result of the withdrawal reaction in the epileptic child. The known genetic causes of epilepsy and autism spectrum disorders comorbidity are provided. The practical issues are discussed, in particular the rational indication of antiepileptic drugs to the children suffering autism spectrum disorders.

Keywords: epilepsy, autism spectrum disorders, comorbidity, children, genetic diagnostics, antiepileptic drugs.

О сочетании эпилепсии и аутизма известно давно. Уже в первых клинических описаниях аутизма Л. Каннером [1] указывалось на то, что у ряда пациентов с аутизмом одновременно наблюдается и эпилепсия.

Эпилептологи часто сталкиваются с проявлениями аутизма при тяжело протекающей эпилепсии, особенно если заболевание начинается в раннем детском возрасте. Кроме того, к специалистам нередко обращаются родители пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС), у которых при обследовании были выявлены эпилептические разряды при проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ). Возникают обоснованные вопросы: могут ли эти субклинические признаки эпилепсии являться причиной аутизма и следует ли назначать в данных случаях противосудорожные препараты (ПЭП)?

РАС при эпилепсии встречаются довольно часто, особенно в детском возрасте [2]. Данные по частоте РАС при эпилепсии существенно варьируют — от 6 до 46%, а иногда и выше [3]. Такой разброс показателей прежде всего связан с различиями в распреде-

лении по формам РАС в когортах пациентов. По-видимому, существенное значение имеют также возраст обследуемых и формы эпилепсии. В целом считается, что встречаемость РАС при эпилепсии варьирует в пределах от 20 до 30% [2, 4]. Однако есть много детей с эпилепсией, у которых отсутствует полное соответствие клинической картине РАС, при этом присутствуют отдельные аутистические черты.

По результатам исследования С. Reilly и соавт. [5], охватывавшего детское население Суссекса (Великобритания), диагноз РАС был подтвержден у 21% детей с активной эпилепсией. Проявления аутизма отмечались одинаково часто независимо от уровня интеллектуального развития детей с эпилепсией. При этом отдельные аутистические черты наблюдались у абсолютного большинства детей с эпилепсией. Они отсутствовали лишь у 9% пациентов, по данным анкетирования их родителей, и у 15% — по данным анкетирования педагогов. Представляется неслучайным, что частота РАС близка к проценту фармакорезистентных эпилепсий, на долю которых приходится около

30% всех эпилепсий: именно они часто сопровождаются развитием аутизма [6].

Наиболее неблагоприятны эпилептические энцефалопатии, которые, как правило, сопровождаются массивной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, особенно во время сна. Развитие РАС характерно для синдромов Ландау—Клеффнера, Веста и эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне (электрический эпилептический статус сна) [4]. Частота РАС при синдроме Веста значительно выше, чем популяционная частота РАС (9—35% против 1%) [7], а при синдроме Ландау—Клеффнера и эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне — около 20% [8]. Особенно высока частота РАС при такой тяжелой генетической энцефалопатии, как синдром Драве, — до 60% всех случаев [9]. Учитывая это, можно предполагать существование общих механизмов развития эпилепсии и аутизма.

Следует отметить, что в клинической практике встречаются трудности дифференциального диагноза РАС и таких эпилептических энцефалопатий, как синдром Ландау—Клеффнера и эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне, что может быть связано с отсутствием эпилептических приступов, особенно в начале заболевания. Аутистический регресс в раннем возрасте (при атипичном детском психозе) следует отличать от синдрома Ландау—Клеффнера [10] — «эпилептической афазии», при которой происходит быстрый распад понимания речи (слуховая вербальная агнозия) [11, 12]. Изменения при ЭЭГ характеризуются выраженной пароксизмальной активностью: выявляются, как правило, комплексы «спайк—волна», множественные острые волны с преобладанием в височных отделах, с одной или двух сторон, обычно асимметричные. В большинстве случаев развиваются когнитивные и поведенческие нарушения. У многих детей с синдромом Ландау—Клеффнера во время медленного сна выявляется продолженная спайк-волновая активность во сне. Примерно у 80% пациентов периодически возникают эпилептические приступы (средний возраст 5—7 лет, но их начало также описано в более старшем и младшем возрастах): вторично-генерализованные тонико-клонические, фокальные моторные, атипичные абсансы и атонические приступы, а также эпилептический статус. Приступы чаще отмечаются в ночное время. Синдром Ландау—Клеффнера характеризуется значительной гетерогенностью. В большинстве случаев эпилептические приступы и изменения на ЭЭГ исчезают до 15-летнего возраста.

Другой, относительно редкий эпилептический синдром — эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне (электрический эпилептический статус медленного сна). Эти ЭЭГ-паттерны выявляются у детей 4—5 лет и бо-

лее старшего возраста, иногда при наличии в анамнезе поражений ЦНС и различных неврологических нарушений [11—13]. Изменения при ЭЭГ-исследовании более чем в 70% случаев сопровождаются эпилептическими приступами, чаще всего парциальными, во время ночного сна. Эпилептиформная активность на ЭЭГ сохраняется на протяжении нескольких месяцев или лет. Этот синдром часто сопровождается когнитивными и поведенческими нарушениями и/или регрессом в развитии, затрагивающим функции речи. После исчезновения пароксизмальной активности на ЭЭГ отмечается некоторое улучшение когнитивных функций.

При манифестации у ребенка проявлений аутизма и регресса в психическом развитии Т. Deonna и E. Roulet [14] рекомендуют 24-часовую регистрацию ЭЭГ для исключения синдрома Ландау—Клеффнера и эпилептической энцефалопатии с продолженной спайк-волновой активностью во сне. Безусловно, число случаев этих энцефалопатий в детской популяции невелико по сравнению с частотой РАС. Однако их своевременная диагностика с последующим назначением соответствующей терапии, включающей АЭП, способствует остановке дальнейшего регресса и определенному восстановлению познавательных функций [14].

Логичным было бы предположить, что именно эпилепсия (приступы или, в большей мере, «массивная» эпилептиформная активность на ЭЭГ) вызывает развитие аутизма или его симптомов. Между тем это не подтверждается данными некоторых исследований. Так, J. Bitton и соавт. [7], проведя раннее и успешное лечение синдрома Веста, приведшее к избавлению от приступов и гипсаритмии, не смогли предотвратить развитие РАС у пациентов.

Эпилептиформные разряды на ЭЭГ при РАС. Изменения на ЭЭГ при РАС могут обнаруживаться даже при отсутствии клинической манифестации эпилептических приступов. Они варьируют от неспецифических изменений до эпилептиформной активности, но встречаются чаще, чем в популяции. Хорошо известно, что встречаемость некоторых эпилептиформных разрядов (например, доброкачественных эпилептиформных разрядов детства) составляет 4—5% населения, не страдающего эпилепсией [15]. Субклинические короткие генерализованные спайк-волновые разряды у пациентов без эпилепсии встречаются значительно реже. У детей с РАС без эпилепсии описаны как изменения основной биоэлектрической активности (генерализованное и фокальное ее замедление), так и фокальные, мультифокальные и генерализованные межприступные разряды.

По данным исследований [3, 16], частота субклинических эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей с аутизмом без эпилепсии варьирует в широком диапазоне (от 6 до 61%), при этом самые низкие показатели выявлены при проведении рутинной ЭЭГ,

а наиболее высокие — при 24-часовом амбулаторном ЭЭГ-мониторинге, включающем запись во время сна. Так, G. Chez и соавт. [16] осуществили ретроспективную оценку данных 24-часовой амбулаторной ЭЭГ у 889 пациентов с РАС, при этом у 540 (60,7%) из них эпилептиформная активность была выявлена во время сна. Таким образом, у многих детей с РАС эпилептиформная активность на ЭЭГ обнаруживается только во сне, при этом она не всегда ассоциируется с проявлениями аутистического регресса [16, 17].

В целом субклинические эпилептиформные разряды могут быть обнаружены примерно у 30% детей с РАС [15, 18, 19], причем независимо от степени тяжести заболевания и интеллектуального дефицита [20]. Несмотря на высокую частоту субклинических разрядов, случаи продолженной спайк-волновой активности во сне встречаются редко.

По отдельным данным [21], локализация эпилептиформной активности у детей с РАС, но без эпилепсии может отличаться от локализации межприступных спайк-волновых комплексов в общей популяции. У детей с РАС комплексы на ЭЭГ преобладают в лобных отделах (в 76% всех случаев), тогда как в общей популяции детей такая локализация межприступной активности отмечается только в 17%. При магнитоэнцефалографии была выявлена персистирующая эпилептиформная активность у детей с РАС преимущественно в перисильвиарной зоне [22].

Эпилепсия при РАС. Данные по частоте эпилепсии среди детей с РАС противоречивы [4, 15, 18, 19], но в целом этот показатель гораздо выше, чем в популяции. Эпилепсия отмечается примерно у 20—30% детей с РАС [2, 10, 12]. При этом существует два пика частоты: один приходится на дошкольный возраст, другой — на подростковый. Несмотря на то что дебют эпилептических приступов чаще всего наблюдается в первые годы жизни, в некоторых случаях они могут начинаться и у взрослых пациентов с РАС. Считается, что у детей с РАС и эпилепсией отмечаются как генерализованные, так и фокальные типы приступов, а также их комбинации, тогда как для пациентов взрослого возраста более характерны фокальные приступы. С более высокой частотой эпилепсия встречается в структуре ряда наследственных синдромов, сопровождающихся РАС, и крайне редко — при синдроме Аспергера.

По данным метаанализа 24 публикаций по эпилепсии при РАС, опубликованных с 1963 по 2006 г. [23], установлено, что общая встречаемость эпилепсии составила 21,4% среди пациентов с РАС и отставанием в интеллектуальном развитии — в противоположность 8% среди пациентов с аутизмом без снижения интеллекта. Таким образом, вероятность развития эпилепсии выше у пациентов с РАС, имеющих снижение интеллекта.

По данным R. Tuchman и I. Rapin [24], из 585 детей с РАС у 176 (30%) наблюдался регресс речи

(в среднем на 21-м месяце жизни), при этом у 66 из них имела место эпилепсия. У этих 66 детей нарушения на ЭЭГ сна были выявлены в 59% случаев, в то время как из 155 детей с регрессом речи без эпилепсии нарушения на ЭЭГ сна имелись только в 14%; а среди детей, у которых не было ни регресса, ни эпилепсии — только в 6% случаев [24].

Существуют определенные трудности диагностики эпилепсии у детей с РАС, поскольку у них встречается достаточно много неэпилептических пароксизмальных состояний: они часто замирают, вздрагивают, у них много стереотипий, они плохо спят и страдают разнообразными пароксизмальными нарушениями сна, внешне напоминающими эпилепсию. Учитывая высокую частоту субклинических эпилептиформных разрядов у детей с РАС без эпилепсии и возможные трудности с видео-ЭЭГ-мониторированием, нельзя исключить возможность гипердиагностики эпилепсии при РАС.

Если пациент с РАС страдает эпилепсией, то у него выше показатели риска по снижению интеллекта и по летальности по сравнению с пациентом без эпилепсии. Считается, что эпилепсия при РАС может быть более фармакорезистентной, чем у пациентов с эпилепсией без аутизма [25].

Варианты ассоциации эпилепсии и РАС. Почему РАС и эпилепсия наблюдаются одновременно? Поскольку, как эпилепсия, так и РАС могут быть обусловлены самыми разными заболеваниями головного мозга, в том числе с неизвестной или не до конца изученной этиологией, то поиск общих механизмов их развития затруднен. Однако значительная частота эпилепсии у пациентов с РАС (до 20—30%) вряд ли может считаться неожиданной, особенно если у них наблюдаются такие нарушения, как снижение интеллекта или двигательный дефицит. С другой стороны, имеются данные о том, что аутистические проявления в сочетании с другими когнитивными или неврологическими нарушениями встречаются при определенных формах эпилепсии. Последнее позволяет предполагать, что электрофизиологические отклонения могут в ряде случаев препятствовать развитию и функционированию нейронных сетей, отвечающих за коммуникацию и социальное поведение.

E. Roulet-Perez и T. Deonna [26] выделяют четыре основных варианта сочетания РАС и эпилепсии.

Первый вариант: РАС и эпилепсия могут развиваться одновременно, но они не связаны между собой и вызываются разными причинами. Пример: у одного пациента отмечаются юношеская абсансная эпилепсия и РАС. Таким образом, эти состояния возникли независимо друг от друга у одного ребенка, который приобрел или унаследовал их одновременно (например, в случае типичной юношеской абсансной эпилепсии со стороны матери и РАС с отцовской стороны) [26].

Второй вариант: аутизм и эпилепсия взаимосвязаны и являются проявлением одного и того же гене-

тического заболевания (например, синдром ломкой X-хромосомы) или последствием раннего поражения ЦНС (например, при врожденной краснухе). В этих случаях приступы и эпилептиформные разряды являются маркерами лежащей в их основе патологии головного мозга, которая не обязательно напрямую, но приводит к аутистическому поведению. Это, возможно, наиболее часто встречающаяся ситуация, при этом тяжелые или частые судорожные приступы могут оказывать негативное влияние на различные аспекты нервно-психического развития [27].

С помощью современных методов генетической диагностики у детей, имеющих РАС в сочетании с эпилепсией, а также снижением интеллекта, нередко обнаруживаются генетические нарушения, в частности в локусах, содержащих гены, участвующие в формировании структур головного мозга, экспрессии рецепторов к нейромедиаторам. Роль генетических нарушений активно изучается, но не вызывает сомнений, что для РАС характерен широкий спектр генетических аномалий и у разных пациентов они различаются. С аутизмом ассоциированы мутации более чем в 100 генах и более 250 различных форм хромосомных перестроек [28].

Наиболее частой моногенной патологией среди пациентов с РАС, в том числе сопровождающимися эпилепсией и интеллектуальным дефицитом, является синдром ломкой X-хромосомы (FMR1), на долю которого приходится около 2% случаев РАС [29]. К другим моногенным заболеваниям относятся туберозный склероз (TSC1, TSC2), нейрофиброматоз (NF1), синдром Ангельмана (UBE3A), синдром Ретта (MECP2) и мутации PTEN, ассоциированные с макроцефалией и РАС. В редких случаях идентифицируются мутации синаптических генов, к которым относятся NLGN3, NLGN4X, SHANK3 и SHANK. Кроме того, могут быть обнаружены вариации числа копий генов (copy number variations — CNVs) — субмикроскопические делеции и дупликации с варибельной экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Среди последних с расстройствами нервно-психического развития ассоциируются 1q21.1, 15q13.3, 16p13.11, 16p11.2 и 22q11.2 [2, 29].

Третий вариант: РАС — следствие эпилепсии, начинающейся или распространяющейся на развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение. Примеры: повторяющиеся приступы или постиктальные состояния, связанные с врожденными эпилептогенными поражениями головного мозга; продолжительный эпилептический статус, приводящий к билатеральному склерозу гиппокампа; длительные билатеральные эпилептиформные разряды (преимущественно в лобных или височных отделах) [26].

Эпилептический процесс напрямую вмешивается в функционирование специфических нейронных сетей, вовлеченных в процесс развития коммуника-

ции между людьми и социального поведения. В этих случаях лежащая в основе патология (известная как фокальная кортикальная дисплазия или гамартома гипоталамуса, или неизвестная) не служит непосредственной причиной развития аутизма, но является триггерным фактором для эпилепсии. Эпилептический процесс распространяется на структуры головного мозга, которые считаются дисфункциональными при РАС: орбитофронтальная кора, передняя поясная извилина, миндалина, относящиеся к лимбической системе, и другие связанные с ними области (дорсомедиальная фронтальная кора/передняя поясная область) [26]. Это происходит в критический период развития ЦНС, что приводит к развитию симптомов РАС. Нейронные сети могут быть уже изменены в силу тех или иных причин (генетические или повреждения в более ранний период), таким образом способствуя формированию легких аутистических признаков или задержке когнитивного развития, но в дальнейшем приводить к эпилепсии, на фоне которой эти симптомы усугубляются.

Четвертый вариант: РАС — результат реакции больных эпилепсией детей на изоляцию. Например, при синдроме Ландау—Клеффнера эпилептический процесс влияет непосредственно на сенсорные или когнитивные функции (в том числе на систему распознавания звуков при словесной слуховой агнозии), что очень важно для коммуникации, даже если эти функции и не связаны напрямую с эмоциональными и социальными поведенческими системами. Ребенок неожиданно лишается значимого речевого общения. В этих случаях пациенту может очень помочь введение, помимо лечения, замещающих средств общения, например упрощенного языка жестов [26].

Как замечают F. Besag и соавт. [2], поиск у конкретного пациента единственной причины РАС, независимо от того, сочетается РАС с эпилепсией или нет, вряд ли будет успешным. Причина состоит в том, что РАС — это группа различных состояний с общими клиническими характеристиками. Существует множество этиологических факторов, но в любом случае идентификация хотя бы некоторых из них имеет большое значение для планирования лечения.

Генетическое тестирование и при эпилепсии, и при РАС имеет сходные алгоритмы и использует те же методы генетической диагностики — микроматричный хромосомный анализ, диагностические панели генов и экзомное секвенирование [28—30]. Конечно, если врач сталкивается с четко очерченным клиническим синдромом, сопровождающимся РАС и эпилепсией, первым методом диагностики будет таргетное секвенирование конкретного гена (например, MECP2 при синдроме Ретта). Диагностическая информативность микроматричного анализа при РАС в целом составляет около 10%, но у пациентов со снижением интеллекта, дисморфичными симптомами и с РАС его информативность достигает 60% [30],

что явно делает этот метод исследования первоочередным в данной группе. Если дисморфии отсутствуют, а в клинической картине доминирует эпилептическая энцефалопатия, целесообразно применение диагностической эпилептической генетической панели.

Практические аспекты проблемы возможной связи эпилепсии и РАС сводятся в том числе к вопросу о целесообразности назначения АЭП детям с РАС, если у них выявлены эпилептиформные разряды, но нет эпилептических приступов. В этом случае важно принимать во внимание, что наличие эпилептиформных разрядов при РАС сочетается с более низкими показателями интеллекта и более выраженными поведенческими нарушениями, чем у пациентов без разрядов [3]. С. Mulligan и D. Trauner [31] показали, что разряды встречаются реже при синдроме Аспергера (20,0%), чем при классическом аутизме (60% всех случаев). Разряды в этом исследовании ассоциировались с большей частотой агрессивности и стереотипий. Некоторые исследования говорят о более высокой частоте эпилептиформной активности при аутизме с регрессом развития (до 68%) по сравнению с детьми без регресса [32]. Многие специалисты считают наличие регресса развития при РАС показателем к проведению ЭЭГ и ЭЭГ-мониторирования [15]. Дети с «массивной» эпилептиформной активностью на ЭЭГ имеют больше проблем с поведением, сном и вниманием, чем дети с редкими разрядами [33]. Повидимому, принципиальное значение имеют частота и распространенность эпилептиформных разрядов. Клинициста вряд ли беспокоит наличие коротких диффузных спайк-волновых разрядов, если они редки в записи ЭЭГ. В то же время любой эпилептолог насторожится, если увидит частые двусторонние доброкачественные эпилептиформные разряды у ребенка, особенно если они носят продолженный характер [15].

Играют ли эпилептиформные разряды причинную роль в развитии РАС? Ответить на этот вопрос трудно, поскольку какие-либо исследования, посвященные данной проблеме, отсутствуют. Есть лишь данные [3], которые показывают, что у пациентов с аутизмом и эпилепсией в момент развития субклинических разрядов могут возникать незначительные нарушения когнитивных функций, т.е. может проявляться их транзиторный негативный эффект. Доказать роль эпилептиформной активности в развитии хронических нарушений познания, нарушений поведения и социальных функций значительно сложнее. Экспериментальные работы [34] доказывают, что персистирующая эпилептиформная активность на ранних этапах развития мозга может вызывать нарушения социального поведения у крыс даже при более позднем исчезновении разрядов. Эти данные подтверждаются хорошо известными фактами познавательных нарушений при электрическом эпилептическом статусе медленного сна и при роландической эпилеп-

сии. Несмотря на отсутствие прямых доказательств, совокупность этих данных заставляет предположить причинную роль эпилептиформной активности в развитии когнитивных и поведенческих нарушений в том случае, если она существует на ранних этапах развития головного мозга. Предполагается, что персистирующая активность может вызывать нарушения физиологической пластичности головного мозга и нормальные нейрональные сети не формируются [3].

Целесообразность лечения межприступной эпилептиформной активности у детей с РАС, не страдающих эпилептическими приступами, является предметом дискуссии. Некоторые авторы высказываются в пользу необходимости такой терапии, другие подобный подход отвергают [33]. Неоднократно предпринимались попытки назначения АЭП детям с РАС. G. Chez и соавт. [16] назначали вальпроат 176 пациентам с аутизмом, имевшим разряды на ЭЭГ, и им удалось нормализовать ЭЭГ более чем в 40% случаев. Хотя при назначении детям с РАС препаратов вальпроевой кислоты иногда достигалось улучшение картины ЭЭГ [16], некоторые исследователи [26] не подтвердили ее эффективности в предупреждении развития эпилепсии, а также в отношении влияния на основные проявления и прогноз РАС.

Одно из наблюдательных исследований [35] показало уменьшение агрессивности у детей с РАС и разрядами при назначении АЭП, но следующее двойное слепое исследование не подтвердило этих данных. В другом исследовании [36] вальпроат достоверно снижал симптомы раздражительности по сравнению с контрольной группой. Применение левитирацетама в той же ситуации выравнивало эмоциональное состояние пациентов [37]. Е.В. Малинина и соавт. [18] привели результаты применения вальпроевой кислоты в суточной дозе 20 мг на 1 кг массы тела у 10 детей с РАС и доброкачественными эпилептиформными разрядами на ЭЭГ. Оценка эффективности проводилась через 6 и 12 мес применения препарата. Было показано улучшение поведения и когнитивных функций у 6 из 10 пациентов. В то же время применение нейролептиков в начальной терапии у 6 пациентов с РАС и у 4 больных, ранее получавших вальпроат без эффекта, привело к клиническому и электроэнцефалографическому улучшению у всех пациентов.

Таким образом, несмотря на то, что назначение АЭП может привести к улучшению состояния у отдельных пациентов с РАС и субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ, пока нет убедительных доказательств того, что их назначение необходимо у всех пациентов. Исключение составляют больные с аутистическим регрессом и продолженной спайк-волновой активностью на ЭЭГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*. 1943;2: 217-250.
- Besag F, Aldenkamp A, Caplan R, Dunn DW, Gobbi G, Sillanpää M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Epilepsy and autism. *Epileptic Disord*. 2016;18(suppl 1):16-23. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0809>
- Trauner DA. Behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism. *Epilepsy Behav*. 2015;47:163-166. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.10.020>
- Besag FM. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:143-146. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.032>
- Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, Gillberg C, Scott RC, Neville BG. Features of autism spectrum disorder (ASD) in childhood epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav*. 2015;42:86-92. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.014>
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mather G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Bitton JY, Demos M, Elkouby K, Connolly M, Weiss SK, Donner EJ, Whiting S, Ronen GM, Bello-Espinosa L, Wirrell EC, Mohamed IS, Doolley JM, Carmant L. Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? *Epilepsia*. 2015;56(6):856-863. <https://doi.org/10.1111/epi.12997>
- 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, Kéoukosal P, Boutery-Kryza N, Edery P, Sanlaville D, Szepietowski 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>
- Berkvens JJ, Veugen I, Veendrick-Meekes MJ, Snoeijs-Schouwenaars FM, Schelhaas HJ, Willemsen MH, Tan IY, Aldenkamp AP. Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy Behav*. 2015;47:11-16. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.057>
- Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Якупова Л.П., Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Заваденко Н.Н., Манелис Н.Г., Таратина Л.П. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Simashkova NV, Klushnik TP, Yakupova LP, Zvereva NV, Koval'-Zaitsev AA, Zavadenko NN, Manelis NG, Taratina LP. *Clinical and neurobiological aspects of the autism spectrum disorders*. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)]
- Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2010. [Karlov VA. *Epilepsy in children and adults, men and women*. Handbook for physicians. M.: Meditsina; 2010. (In Russ.)]
- Гиллберг К. Аутизм и аутизмоподобные расстройства. В кн.: Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. *Заболевания нервной системы у детей*. Том 2. Пер. с англ. Под ред. Скоромца А.А. М.: Издательство Панфилова, БИНОМ; 2013. [Gillberg C. Autism and autistic-like conditions. Vol. 2. In: Aicardi J., Bax M., Gillberg C. *Diseases of the nervous system in childhood*. Transl. M.: Izdatelstvo Panfilova, BINOM; 2013. (In Russ.)]
- Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4-2):52-58. [Belousova ED, Ermakov AY. Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep (CSWS): a review. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(4-2):52-58. (In Russ.)]
- Deonna T, Roulet E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(suppl 2):79-82. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00697.x>
- Ghacibeh GA, Fields C. Interictal epileptiform activity and autism. *Epilepsy Behav*. 2015;47:158-162. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.025>
- Chez G, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav*. 2006;8(1):267-271. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.11.001>
- Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, Kulisek R, Zumrova A, Faladova L, Havlovicova M, Sedlacek Z, Blatny M, Urbanek T. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13(4):209-213. <https://doi.org/10.1007/s00787-004-0353-7>
- Малинина Е.В., Забозлаева И.В., Саблина Т.Н., Сединкин А.А. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность. *Психиатрия*. 2013;4(60):11-15. [Malinina EV, Zabozaeva IV, Sablina TN, Sedinkin AA. Autism, epilepsy and epileptiform activity. *Psikhiatriya*. 2013;4(60):11-15. (In Russ.)]
- Малинина Е.В., Мануйлов Г.В., Прынзина Т.Н. Коморбидность эпилепсии и аутизма. В сборнике материалов конференции «Эпилептология в системе нейронаук». Под ред.: Незнанов Н.Г., Михайлов В.А. СПб. 2015. [Malinina EV, Manuylov GV, Prynzina TN. *Comorbidity of epilepsy and autism*. In: Epileptology in the system neuroscience. Eds.: Neznanov NG, Mikhailov VA. SPb. 2015. (In Russ.)]
- Ertürk Çetin Ö, Korkmaz B, Alev G, Demirbilek V. EEG abnormalities and long term seizure outcome in high functioning autism. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(3):729-732. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0785-8>
- Buckley AW, Holmes GL. Epilepsy and Autism. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(4):a022749. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022749>
- Muñoz-Yunta JA, Ortiz T, Palau-Baduell M, Martín-Muñoz L, Salvadó-Salvadó B, Valls-Santassusana A, Perich-Alsina J, Cristóbal I, Fernández A, Maestú F, Dürsteler C. Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(3):626-634. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.007>
- Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat Ph, Mottron L, Cohen D. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2008;64: 577-582. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.030>
- Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997; 99:560-566.
- Frye RE, Casanova MF, Fatemi SH et al. Neuropathological Mechanisms of Seizures in Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci*. 2016;10:192. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00192>
- Roulet-Perez E, Deonna T. *Autism, epilepsy and EEG epileptiform activity*. In: Tuchman R.F., Rapin I. Autism: a neurological disorder of early brain development. London: Mac Keith Press; 2006.
- Заваденко Н.Н., Холин А.А., Заваденко А.Н., Шадрова А.А., Орлова К.А. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3):89-96. [Zavadenko NN, Kholin AA, Zavadenko AN, Shadrava AA, Orlova KA. Neurodevelopmental disorders in children with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(3):89-96. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163188-95>
- Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы. М.: Медпрактика-М; 2014. [Iourov IYu, Vorsanova SG, Iourov YuB. *Genomic and chromosomal diseases of the central neural system*. M.: Medpraktika-M; 2014. (In Russ.)]
- Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res*. 2011;1380:42-77. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.078>
- Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism Spectrum Disorder and Epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav*. 2015;47:191-201. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.017>
- Mulligan CK, Trauner DA. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(2):452-458. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1888-6>
- Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res*. 2009;65(6):599-606. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31819e7168>
- Lee H, Kang HC, Kim SW, Kim YK, Chung HJ. Characteristics of late-onset epilepsy and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *Korean J Pediatr*. 2011;54(1):22-28. <https://doi.org/10.3345/kjp.2011.54.1.22>
- Hernan AE, Alexander A, Jenks KR, Barry J, Lenck-Santini PP, Isaeva E, Holmes GL, Scott RC. Focal epileptiform activity in the prefrontal cortex is associated with long-term attention and sociability deficits. *Neurobiol Dis*. 2014;63:25-34. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.012>
- Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, Hall S, Ermer DJ, Tsai LY, Schroeder SR, Cook EH. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:682-692. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.682>
- Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, Feirs N, Pepa L, Anagnostou E. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(4):990-998. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.202>
- Rugino TA, Samscock TC. Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *J Dev Behav Pediatr*. 2002;23(4):225-230.