

# РОЗЛАДИ аутистичного спектра та епілепсії у дітей: особливості клінічного перебігу та терапії

*І. А. Марценковський, І. І. Марценковська,  
ДУ «Український науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України», м. Київ;  
А. В. Макаренко,  
Кіровоградська обласна психіатрична лікарня, м. Кропивницький*

**З**гідно з медичною статистикою нині на епілепсію страждає 2–3 % населення у всьому світі. У 75 % випадків захворювання маніфестує ще до настання підліткового віку. Так, епілепсія може бути викликана генетичними, пов'язаними з ураженням головного мозку, метаболічними та іншими.

У країнах, що розвиваються, інфекційні та паразитарні захворювання (особливо, нейроцистицеркоз) і перинатальні ураження головного мозку є найчастішими причинами предиспозиції епілепсій [1]. Приміром, в Україні більш значущими вважають саме перинатальні та ранні постнатальні ушкодження мозку [2, 3]. Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень, можна стверджувати, що психічні розлади більш поширені серед людей з епілепсією, ніж у загальній популяції [4, 5].

Найпоширенішими є епілепсії саме у пацієнтів із розладами аутистичного спектра (РАС). Їх діагностують у 11–25 % хворих на аутизм, що значно перевищує цей рівень серед загальної кількості населення. Зокрема, від 10 до 18 % дітей із РАС страждають на інфантильні спазми (синдром Веста) [6–8]. Специфічні епілептиформні порушення на електроенцефалографії (ЕЕГ) спостерігають у 20–39 % осіб із РАС [9]. Можливо, існує кілька поясень такої взаємозалежності між психічними розладами та епілепсіями:

1. Психічні розлади та епілепсії не мають причинно-наслідкового взаємозв'язку, єдиного етіопатогенезу, що дає змогу говорити про коморбідність або подвійну діагностику.
2. Коморбідні психічні розлади зазвичай є наслідком психічної травматизації, зумовленої збільшенням психо-соціальних проблем (наприклад, стигматизацією, знеціненням, зміною способу життя), пов'язаних із діагностикою епілепсії та появою епілептичних нападів.
3. Епілептичні повторювані напади безпосередньо збільшують ризик розвитку психічних розладів, впливаючи у такий спосіб на нейротрансмітерні системи мозку.
4. Психічні розлади, своєю чергою, підвищують уразливість мозку до розвитку епілепсії.

5. Як епілепсії, так і психічні порушення зумовлені загальними проявами аномалій розвитку нейротрансмітерних систем головного мозку, кіркових дискінезій.

Низка фахівців вважає розлади психіки та поведінки — ускладненнями епілепсій, проте інші вчені у своїх дослідженнях вказали на двосторонню спрямованість причинно-наслідкових зв'язків між ними [2, 10–14].

Як правило, РАС супроводжуються різними формами затримок і відхилень у розвитку соціальних, комунікативних та пізнавальних навичок, що виникають у перші роки життя, часто супроводжуючись формуванням інтелектуальної недостатності, стереотипною повторюваною поведінкою та рухами, а також епілептичними нападами. Відповідно до МКХ-10, розрізняють низькофункціональний аутизм (синдром Канера, атипичний аутизм), високофункціональний аутизм (синдром Аспергера), первазивне порушення розвитку з хвилями втрати набутих навичок, регресом (дезінтегративний розлад), інші розлади загального розвитку, зокрема синдром Ретта (спадковий психопатологічний синдром) та гіперактивний розлад із тяжкою розумовою відсталістю та стереотипними рухами — стани, які суттєво вирізняються за своїм перебігом, прогнозом і лікуванням.

За даними ЕЕГ, у дітей із РАС часто реєструють вогнища епілептиформної та специфічної епілептичної активності, які корелюють із підвищеним ризиком виникнення епілептичних нападів у подальшому [9]. Хоча за результатами інших досліджень патологічні нейрофізіологічні феномени в осіб із РАС мають причинно-наслідковий взаємозв'язок із поведінковими та емоційно-вольовими порушеннями, що розглядають як епілептичні пароксизми [7, 15–19]. Дискусійним нині залишається питання щодо терапії у разі подвійної діагностики аутизму та епілепсії. Водночас РАС асоціюються з гіперзбудливістю кори головного мозку та недостатністю кортикальної інгібуючої системи головного мозку [20]. Це дозволяє припустити, що специфічні протиепілептичні препарати (ПЕП) мають бути ефективними при лікуванні психічних розладів при РАС,

зокрема емоційної нестабільності, дратівливості, рухової розгальмованості [21]. ПЕП, що стимулюють нейротрансмісію  $\gamma$ -аміноасляної кислоти (ГАМК), можуть бути ефективнішим засобом лікування для осіб із РСА, ніж блокатори глутаматергічної системи. Непов'язані з антисудомною активністю тимоізолептичні ефекти деяких ПЕП можуть стати в пригоді під час регуляції порушень настрою та рухової активності [22].

До того ж при використанні ПЕП у хворих на РАС слід очікувати більшої частоти та тяжкості таких побічних ефектів, як погіршення уваги та пізнавальної активності [22, 23]. Оскільки пацієнти з РАС уже мають проблеми з увагою, настроєм і пізнавальною здатністю, тому призначення ПЕП (для яких характерні згадані побічні реакції) може спричинити погіршення загального функціонального стану, навіть у разі досягнення контролю над судомами. Зниження уваги при аутизмі з тяжкими порушеннями активності та уваги може призвести до тяжкої рухової розгальмованості, до польової поведінки та апроксесії.

Мета дослідження — вивчити особливості клінічного перебігу, ефективність і переносимість терапії протиепілептичними препаратами у разі подвійної діагностики РАС та епілепсії у дітей.

### Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 180 дітей із РАС. До основної групи включено 80 дітей, а саме: 50 — із судомними епілептичними приступами та РАС (підгрупа IA), 30 — із РАС без судомних нападів, але зі специфічною епілептичною активністю на EEG (підгрупа IB). До контрольної групи увійшли 100 дітей із РАС без епілептичних пароксизмів в анамнезі та специфічної епілептичної активності на EEG (група II).

РАС діагностували за результатами стандартної діагностичної процедури, яка поєднувала проведення напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R) і напівструктуроване оцінювання аутистичних форм поведінки дитини (ADOS). Крім того, результати скринінгу доповнювали даними перевірки узгодження наявних клінічних ознак психічного розладу з діагностичними критеріями МКХ-10 і DSM-5.

За допомогою спеціальної облікової картки, яку розробили співробітники відділу розладів психіки та поведінки Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології, досліджено:

- частоту параксизмальних проявів, їх зв'язок із поведінковими та психічними порушеннями до початку дослідження (за даними медичної документації та анамнестичними відомостями, отриманими від батьків);
- вплив призначених ПЕП, інших лікарських засобів, нетрадиційних біологічних середників і дієт на коморбідні розлади психіки та поведінки, на розвиток пізнавальних функцій, частоту епілептичних нападів, параксизмальну активність на EEG.

Окремо здійснювали фіксацію побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням. У дітей, які ввійшли до обстеження, додатково брали до уваги результати катамнестичного спостереження протягом 1–1,5 року.

Як в основній, так і в контрольній групах вальпроати були найуживанішими ПЕП, де їх використовували для терапії коморбідних афективних і поведінкових розладів. Майже 30 % дітей із РАС мали позитивний досвід їх застосування. Так, у дітей із судомними нападами вальпроати застосовували майже у 50 %, у групі дітей із латентними проявами епілепсії — у 40 %. Ламотриджин був другим за частотою використання ПЕП. Вказаний препарат призначали майже кожному п'ятому пацієнтові з РАС і третині дітей із судомами та епілептичними феноменами на EEG. У когортах дітей із РАС, епілептичними феноменами на EEG без судомних нападів призначення ламотриджину зазвичай мотивувалося його тимоізолептичними властивостями. Решта ПЕП застосовували переважно в дітей із судомами. Деякі з них, зокрема ламотриджин, леветирацетам, карбамазепін, топірамат і окскарбазепін, призначали чверті таких пацієнтів або навіть більше.

Частота використання етосуксими́ду та клоназепаму в контрольній групі та групі з судомними нападами була невисокою і статистично значуще не різнилася. Так, не простежувалася достовірна відмінність щодо частоти застосування в контрольній групі та групі з епілептичними феноменами на EEG стосовно етосуксими́ду та габапентину.

Найчастіше послуговувалися традиційним методом лікування — призначенням вітаміну B6, що не належить до групи ПЕП. Кетогенна дієта посіла друге місце як найпоширеніший метод лікування судом, що, до речі, теж не є ПЕП. Власне, кетогенну дієту призначали винятково в групі дітей із РАС та судомами. Серед нетрадиційних засобів лікування в контрольній групі спостерігали збільшення випадків призначення вітаміну B12, безглутенової та безказеїнової дієти.

Для когорт осіб із РСА та судомними нападами були розраховані середні оцінки впливу кожного методу лікування на епілептичні пароксизми та симптоми аутистичного спектра, зокрема сон, порушення комунікації, поведінки, уваги та настрою. Отримані середні показники терапевтичного впливу аналізували за допомогою методу кластерного аналізу (розбиття заданої вибірки на підмножини, що називаються кластерами, так, щоб кожен кластер складався зі схожих суб'єктів, а суб'єкти різних кластерів істотно відрізнялися).

Проведений статистичний аналіз забезпечив чіткий розподіл методів лікування за двома кластерами: ПЕП і методів лікування, що не належать до ПЕП (кластер 1-й і кластер 2-й відповідно). На другому етапі статистичний аналіз впливу та побічних ефектів ПЕП дав змогу згрупувати їх у чотири кластери з подібним позитивним і негативним впливом на епілептичні напади та симптоми РАС, ризиком небажаних ефектів. Загалом дані застосування як ПЕП, так і інших методів лікування (що не стосуються цього ряду) продемонстрували позитивний вплив на судомні напади, проте інтервенції в межах кластера 1 оцінювали як такі, що більш значущо зменшують судоми, ніж ті, що потрапили до кластера 2.

Методи лікування, включені до кластера ПЕП, батьки дітей оцінювали як такі, що мають негативну дію на інші клінічні ознаки РАС, а ті, що не належать до ПЕП,

сприймали як такі, що чинять позитивний вплив на психічний розвиток. У рандомізованих дітей дошкільного віку за допомогою психоосвітнього профілю (PER-R) кожні шість місяців визначали особливості психічного і моторного розвитку, а саме: ментальний вік, актуальний рівень і зони найближчого розвитку для перцепції, наслідувальної діяльності, дрібної та великої моторики, зорово-моторної координації, пізнавальної діяльності та мовлення.

Для оцінювання соціального функціонування та адаптивної поведінки дітей послуговувалися шкалою соціальної реципрокності (SRS-2), контрольним списком аномальної поведінки (ABC) та шкалою адаптивного поведінки Вінленд (Vineland II). А для збору соціально-демографічних даних, аналізу історії розвитку та захворювання дитини, сімейного анамнезу застосовували сімейний опитувальник (FQ) та напівструктуровану рейтингову шкалу для формалізованої оцінки клінічних проявів психічних розладів у дітей (SCEF).

### Результати дослідження

Епілепсії при РАС та навпаки (РАС при епілепсіях) є факторами ризику несприятливого перебігу. Вогнища епілептиформної та специфічної епілептичної активності на ЕЕГ у дітей із РАС мають причинно-наслідковий (кореляційний) зв'язок із поведінковими та емоційно-вольовими порушеннями, застосуванням нейрометаболических лікарських засобів.

За результатами зазначеного дослідження виокремлено чотири варіанти клінічного перебігу РАС:

- 1) із уповільненням загального розвитку (накопиченням відставання відносно очікуваної траєкторії розвитку при оцінюванні за PER-R);
- 2) із плато відставання в розвитку;
- 3) із ранньою презентацією симптомів при оцінюванні за допомогою ADI-R та ADOS у віці від 12 до 24 місяців;
- 4) із пізньою презентацією аутистичних симптомів.

Крім того, у когорті дітей із подвійною діагностикою РАС та епілепсій спостерігали накопичення випадків патологічного перебігу пологів (передчасних пологів), перинатального гіпоксично-ішемічного ушкодження мозку (церебрального паралічу), випадки гідроцефалії, перцепторних сенсорних порушень, гіперкінетичних розладів, випадків функціональних порушень шлунково-кишкового тракту, розладів сну.

У когорті дітей з епілептичними феноменами на ЕЕГ (без епілептичних нападів) помічали статистично значуще вищу поширеність випадків розумової відсталості, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ) і групою із судомними епілептичними нападами ( $p < 0,05$ ). Для інших коморбідних медичних розладів і станів не встановлено розбіжності щодо поширеності між групами порівняння ( $p > 0,05$ ).

Акумуляція випадків розумової відсталості у дітей із РАС при коморбідній латентній епілепсії, порівняно з коморбідними судомними епілепсіями, може свідчити про їх асоціацію не стільки з органічним ураженням мозку при прогресуванні епілептичного процесу, скільки з накопиченням у вибірці кластерів психічної дезінтеграції при безсудомних формах епілептичних енцефалопатій.

Протиепілептична терапія у частини рандомізованих дітей зменшувала епілептичну активність на ЕЕГ, а також частоту епілептичних нападів (11 дітей підгрупи IA, 22,0 %); у деяких пацієнтів нормалізація ЕЕГ супроводжувалася посиленням симптоматики аутистичного спектра, появою афективних і поведінкових розладів, що ми кваліфікували як синдром Ландельга (дев'ять — підгрупи IA, 18,0 %; п'ятеро — підгрупи IB, 16,7 %). У 12 дітей підгрупи IA (24,0 %) терапія ПЕП покращувала контроль над епілептичними приступами, але значуще не позначалася на загальному розвитку і супутніх поведінкових та афективних симптомокомплексах.

Нетрадиційні методи мали позитивний вплив на аутистичні ознакосклади та судоми, проте позитивний ефект щодо судом згідно з їхнім сприйняттям був значно менш вираженим, аніж ефект ПЕП. Деякі традиційні методи лікування, епілепсій, які не належать до ПЕП, зокрема кетогенна дієта, сприймалися як методи, що чинять позитивну дію як на судоми, так і на інші ознаки аутистичного спектра; безглютенна та безказеїнова дієти мали позитивний вплив на перебіг РАС, але не давали суттєвого ефекту стосовно проявів коморбідних епілепсій.

За результатами дослідження протиепілептичні препарати поділили на кластери з подібними позитивними та негативними впливами на епілептичні напади, симптоми РАС та побічними ефектами. ПЕП, віднесені до кластера 1 (вальпроати і ламотриджин), ефективно впливали як на судоми, так і на поведінкові розлади, асоційовані з РАС. Тоді як ПЕП, що потрапили до кластера 2 (карбамазепін, окскарбазепін, топірамат), частіше, ніж засоби 1-го кластера, посилювали гіперактивність та імпульсивність. Крім того, застосування цих лікарських засобів у дітей із РАС має супроводжуватися нейрокогнітивним моніторингом. Власне, ПЕП кластера 3 (етосуксемід і леветирацетам) справляли найменшу негативну дію на інші клінічні ознаки РАС у дітей із коморбідними епілепсіями. Дані застосування топірамату засвідчили високу ефективність під час моно- та політерапії з солями вальпроєвої кислоти у дітей з епілептичними енцефалопатіями.

Отримані результати дослідження свідчать, що ПЕП зменшують судоми, але посилюють інші аутистичні та поведінкові розлади в дітей із РАС. Вальпроати, ламотриджин і леветирацетам підтвердили найширший спектр активності щодо епілептичних пароксизмів і найменший негативний вплив на клінічні ознаки РАС. В осіб із РАС та епілептичними феноменами на ЕЕГ спостерігали негативну дію ПЕП на інші клінічні симптоми аутистичного спектра. Топірамат продемонстрував високу ефективність при моно- та політерапії із солями вальпроєвої кислоти в дітей з епілептичними енцефалопатіями.

### Висновки

Перебіг РАС може ускладнюватися появою епілептичних нападів. Так, патологічні нейрофізіологічні феномени, поява специфічної епілептичної активності на ЕЕГ можуть передувати первазивним порушенням розвитку та формуванню аутистичної поведінки.

У разі втрати набутих навичок, зокрема мовленнєвих, є підстави стверджувати про епілептиформну аутистичну

дезінтеграцію/епілептиформний аутистичний регрес. Епілептиформна та специфічна епілептична активність, порушення соціальної реципрокності та повторювана поведінка мають ознаки клінічного поліморфізму єдиного патологічного процесу (порушення нейророзвитку мозку).

Відповідно ПЕП можуть бути ефективними при лікуванні психічних симптомів аутистичного спектра в дітей з епілепсіями. Хоча дискусійним залишається питання щодо обґрунтованості терапії протиепілептичними препаратами поведінкових порушень у дітей із РАС у разі відсутності підстав для подвійної діагностики аутизму та епілепсії, лише на підставі наявності епілептичної чи епілептиформної активності на ЕЕГ.

Під час застосування ПЕП у дітей із подвійною діагностикою РАС та епілепсії слід очікувати більшої частоти та тяжкості побічних ефектів, що може призвести до погіршення загального функціонування, ризику передчасної інвалідації, навіть у разі досягнення контролю над судомами.

Зокрема, вальпроати, ламотриджин, етосуксимід, леветирacetам можуть бути рекомендовані для терапії дітей із подвійною діагностикою РАС та епілепсії відповідно до стандартів лікування останніх. Ці ПЕП ефективніше за інші зменшують судоми і чинять найменший негативний вплив на клінічні прояви РАС у пацієнтів дитячого віку.

Карбамазепін, окскарбазепін, топірамат слід з обережністю застосовувати у дітей із гіперкінетичним розладом і порушеннями активності та уваги, терапія вказаними лікарськими засобами має супроводжуватися ретельним моніторингом когнітивних функцій.

Попередньо може розглядатися кетогенна дієта як метод, що позитивно діє як на судоми, так і на інші ознаки РАС. Для того, щоб рекомендувати згадану дієту хворим на РАС, а також пацієнтам із подвійною діагностикою з РАС та епілепсіями, потрібні подальші рандомізовані дослідження. Елімінаційні (безглутенова та безказеїнова) дієти можуть мати позитивний вплив на перебіг РАС, але при цьому суттєво не позначатись на проявах коморбідних епілепсій.

## Література

1. Barragan E. [Daco Neurolygico y Epilepsia: Estrategia y Herramientas Multidisciplinarias de Apoyo Daco Neurolygico y Epilepsia: Estrategia y Herramientas Multidisciplinarias de Apoyo 2nd ed. Mexico DF: Editorial Linae, 2004. 164 p.
2. Евтушенко С. К. Разрушительные и труднокурабельные формы эпилепсии и эпилептические энцефалопатии у детей. *Международный неврологический журнал*. 2012. № 6 (52). С. 16–21.

3. Мартинюк В. Ю., Коноплянко Т. В., Свисітльник В. О. та ін. Лікування епілепсії, епілептичних синдромів у дітей. Методичні рекомендації, 2012. 36 с.
4. Davies S., Heyman I., Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2003. Vol. 45. P. 292–295.
5. Devisnyk O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy & Behavior*. 2003. Vol. 4 (4). P. 2–10.
6. Olsson I., Steffenburg S., Gillberg C. Epilepsy in autism and autistic like conditions. A population-based study. *Arch. Neurol*. 1988. Vol. 45. P. 666–668.
7. Tuchman R., Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet, Neurol*. 2002. Vol. 1. P. 352–358.
8. Kurtz Z., Tookey P., Ross E. Epilepsy in young people: 23 year follow up of the British national child development study. *B. M. J.* 1998. Vol. 316. P. 339–342.
9. Volkmar F., Nelson D.S. Seizure disorders in autism. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr.* 1991. Vol. 29. P. 127–129.
10. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. *Вестник эпидемиологии*. 2012. Vol. 1. P. 3–11.
11. Кириллова, Л. Г., Ткачук, Л. И., Мирошников, А. А. и др. Нарушения метаболизма нейромедиаторов у детей с расстройствами аутистического спектра (обзор литературы и собственные данные). *Международный неврологический журнал*. 2017. № 4 (90).
12. Gaitatzis A., Trimble M.R., Sander J.W. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004. Vol. 110. P. 207–220.
13. Barragan E., Hernandez J. ADHD and epilepsy, EEG and comorbidity. *Epilepsia*. 2005. Vol. 46. P. 421.
14. Марценковський І.А. Протиепілептичні препарати та інші засоби лікування епілепсії у дітей з розладами спектра аутизму. *Український вісник психоневрології*. 2014. № 3 (80). P. 121–126.
15. Rutter M. Graham P., Yule W. A Neuropsychiatric Study in Childhood. Philadelphia: JB Lippincott, 1970. 237 p.
16. Gillberg C., Steffenburg S. Outcome and prognostic factors in infantile autism and similar conditions: a population-based study of 46 cases followed through puberty. *J. Autism Dev. Disord*. 1987. Vol. 17. P. 273–287.
17. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics*. 1997. Vol. 99. P. 560–566.
18. Amiet C., Gourfinkel I., Bouzamondo A. et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 64. P. 577–582.
19. Tuchman R., Moshe S.L., Rapin I. Convulsing toward the pathophysiology of autism. *Brain Dev*. 2009. Vol. 31. P. 95–103.
20. Enticott P.G., Rinehart N.J., Tonge B.J. et al. A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder. *Dev. Med. Child. Neurol*. Vol. 52. P. 179–183.
21. Mandell D. S., Morales K.H., Marcus S.C. et al. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008. Vol. 121. P. 441–448.
22. Calandre E.P., DominguezGranados R., Gomez-Rubio M. et al. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand*. 1990. Vol. 81. P. 504–506.
23. Kwan P., Brodie M.J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*. 2001. Vol. 357. P. 216–222.